Goodman & Gilman

Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA

Undécima edición

Laurence L. Brunton
John S. Lazo • Keith L. Parker

Mc Graw Hill

Goodman & Gilman

Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA

EDITOR

Laurence L. Brunton, PhD

Professor of Pharmacology and Medicine
University of California San Diego School of Medicine
La Jolla, California

EDITORES ASOCIADOS

John S. Lazo, PhD

Allegheny Foundation Professor of Pharmacology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Keith L. Parker, MD, PhD

Professor of Internal Medicine and Pharmacology
Wilson Distinguished Professor of Biomedical Research
Chief, Division of Endocrinology and Metabolism
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Goodman & Gilman

Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA

Undécima edición

Traducción:

Dr. José Rafael Blengio Pinto
Dr. Jorge Orizaga Samperio
Dra. Ana María Pérez-Tamayo Ruiz

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

Director editorial: Alejandro Bravo Valdéz
Supervisor de edición: Gabriel González Loyola
Corrección de estilo: Elia Olvera Martínez, Carmen Bermúdez Martínez, Eduardo Grijalva Gómez, Marco A. Contreras
Supervisor de producción: Olga Sánchez Navarrete

NOTA

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

GOODMAN & GILMAN
LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA

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

McGraw-Hill Interamericana

DERECHOS RESERVADOS © 2007, respecto a la undécima edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C. V.
A subsidiary of The McGraw-Hill Companies, Inc.

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. núm. 736

ISBN 970-10-5739-2

Translated from the eleventh english edition of:
Goodman & Gilman´s The Pharmacological Basis of Therapeutics
By: Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker
Copyright © 2006, 2001, 1996, 1990, 1985, 1980, 1975, 1970, 1965, 1955, 1941 by McGraw-Hill Companies
All Rights Reserved
ISBN: 0-07-142280-3

1234567890
Impreso en Colombia

09865432107
Printed in Colombia

The McGraw-Hill Companies

COMITÉ ASESOR PARA LA REVISIÓN CIENTÍFICA DE LA EDICIÓN EN ESPAÑOL

Dr. Carlos Baratti

Prof. Titular
Cátedra de Farmacología
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires, Argentina

Dr. Guillermo Di Girolamo

Profesor Titular de Farmacología
Escuela de Medicina
Universidad Favaloro
Buenos Aires, Argentina

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Profesor Titular
Coordinador de la Unidad de Farmacología Clínica
y Consulta de Hipertensión
Universidad Centro Occidental
Lisandro Alvarado -UCLA -
Facultad de Medicina
Cátedra de Farmacología
Barquisimeto -Estado Lara, Venezuela

Dr. Alfonso Domínguez Gil-Hurlé

Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca
Académico de Número de la Real Academia Española de Farmacia
Jefe de Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Salamanca, España.

Dr. Francisco Javier Rosa Alemán

Magíster Scientarium en Farmacología. MSc
Actualmente finalizando PhD en Ciencias Médicas
Universidad Central de Venezuela
Profesor Titular de Farmacología
Jefe del Laboratorio de Estudios Cardiovasculares y Neurociencias
Dpto. de Ciencias Fisiológicas.
Escuela de Ciencias de la Salud
Universidad de Oriente UDO
Cátedra de Farmacología
Ciudad Bolívar -Estado Bolívar.
Investigador adjunto Laboratorio de Estudios Cardiovasculares
Escuela "J.M. Vargas" Universidad Central de Venezuela
Venezuela.

Dr. Roberto Medina Santillán

Profesor Titular en la División de Posgrado
Escuela Superior de Medicina
Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México

Dra. María Margarita Salazar-Bookaman

Ph.D. en Farmacología
Coordinadora del Postgrado de Farmacología, Facultad de Farmacia,
Universidad Central de Venezuela
Jefe Departamento de Asignaturas Biológicas Aplicadas
Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela
Miembro de ASPET

Dr. Alfonso Velasco Martín

Catedrático de Farmacología
Universidad de Valladolid, España

Dr. Manuel Velasco

Profesor Titular
Universidad Central de Venezuela
Escuela José María Vargas
Facultad de Medicina
Unidad de Farmacología Clínica
Departamento de Ciencias Fisiológicas
Cátedra de Farmacología
Caracas, Venezuela, SA

CONTENIDO

Colaboradores / xiii
Asesores de los editores / xix
Prefacio / xxi
Prefacio de la primera edición / xxiii

SECCIÓN I

PRINCIPIOS GENERALES 1

1. Farmacocinética y farmacodinamia
Dinámica de la absorción, distribución, acción y eliminación de los fármacos / 1
Iain L. O. Buxton

2. Transportadores de membrana y respuesta a los fármacos / 41
Kathleen M. Giacomini y Yuichi Sugiyama

3. Metabolismo de fármacos / 71
Frank J. Gonzalez y Robert H. Tukey

4. Farmacogenética / 93
Mary V. Relling y Kathleen M. Giacomini

5. La ciencia de la farmacoterapia / 117
John A. Oates

SECCIÓN II

FÁRMACOS CON ACCIONES EN LAS UNIONES SINÁPTICAS Y NEUROEFECTORAS 137

6. Neurotransmisión
Sistemas nerviosos autónomo y motor somático / 137
Thomas C. Westfall y David P. Westfall

7. Agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos / 183
Joan Heller Brown y Palmer Taylor

8. Anticolinesterasa / 201
Palmer Taylor

9. Agentes que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autónomos / 217
Palmer Taylor

10. Agonistas y antagonistas adrenérgicos / 237
Thomas C. Westfall y David P. Westfall

11. Agonistas y antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina) / 297
Elaine Sanders-Bush y Steven E. Mayer

SECCIÓN III

FÁRMACOS CON ACCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL 317

12. Neurotransmisión y sistema nervioso central / 317
Floyd E. Bloom

13. Anestésicos generales / 341
Alex S. Evers, C. Michael Crowder y Jeffrey R. Balser

14. Anestésicos locales / 369
William A. Catterall y Ken Mackie

15. Gases terapéuticos. Oxígeno, dióxido de carbono, óxido nítrico y helio / 387
Brett A. Simon, Eric J. Moody y Roger A. Johns

16. Hipnóticos y sedantes / 401
Dennis S. Charney, S. John Mihic y R. Adron Harris

17. Farmacoterapia de la depresión y de los trastornos de ansiedad / 429
Ross J. Baldessarini

18. Farmacoterapia de las psicosis y las manías / 461
Ross J. Baldessarini y Frank I. Tarazi

19. Farmacoterapia de las epilepsias / 501
James O. McNamara

20. Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central / 527
David G. Standaert y Anne B. Young

21. Analgésicos opioides / 547
Howard B. Gutstein y Huda Akil

22. Etanol / 591
Michael F. Fleming, S. John Mihic y R. Adron Harris

23. Adicción y abuso de drogas / 607
Charles P. O'Brien

SECCIÓN IV

AUTACOIDES: FARMACOTERAPIA DE LA INFLAMACIÓN 629

24. Histamina, bradicinina y sus antagonistas / 629
Randal A. Skidgel y Ervin G. Erdös

25. Autacoides derivados de lípidos: eicosanoides y factor activador plaquetario / 653
Emer M. Smyth, Anne Burke y Garret A. FitzGerald

26. Agentes analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios; farmacoterapia de la gota / 671
Anne Burke, Emer Smyth y Garret A. FitzGerald

27. Farmacoterapia del asma / 717
Bradley J. Undem

SECCIÓN V
FÁRMACOS QUE AFECTAN LAS FUNCIONES RENAL Y CARDIOVASCULAR 737

28. Diuréticos / 737
Edwin K. Jackson

29. Vasopresina y otros fármacos que afectan la conservación renal de agua / 771
Edwin K. Jackson

30. Renina y angiotensina / 789
Edwin K. Jackson

31. Tratamiento de la isquemia del miocardio / 823
Thomas Michel

32. Terapéutica de la hipertensión / 845
Brian B. Hoffman

33. Farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca congestiva / 869
Thomas P. Rocco y James C. Fang

34. Antiarrítmicos / 899
Dan M. Roden

35. Farmacoterapia para hipercolesterolemia y dislipidemia / 953
Robert W. Mahley y Thomas P. Bersot

SECCIÓN VI
MEDICAMENTOS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL 967

36. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico / 967
Willemijntje A. Hoogerwerf y Pankaj Jay Pasricha

37. Tratamiento de trastornos de la motilidad intestinal y del flujo de agua; antieméticos; fármacos utilizados en enfermedades biliares y pancreáticas / 983
Pankaj Jay Pasricha

38. Farmacoterapia de enfermedades inflamatorias del intestino / 1009
Joseph H. Sellin y Pankaj Jay Pasricha

SECCIÓN VII

QUIMIOTERAPIA DE INFECCIONES PARASITARIAS 1021

39. Quimioterapia de infecciones por protozoos: Paludismo / 1021
Theresa A. Shapiro y Daniel E. Goldberg

40. Quimioterapia de infecciones por protozoos: Amebosis, Giardiosis, Tricomonosis, Tripanosomosis, Leishmaniosis y otras infecciones por protozoos / 1049
Margaret A. Phillips y Samuel L. Stanley, Jr.

41. Quimioterapia de las helmintosis / 1073
Alex Loukas y Peter J. Hotez

SECCIÓN VIII

FARMACOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS 1095

42. Principios generales de la antibioticoterapia / 1095
Henry F. Chambers

43. Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de las vías urinarias / 1111
William A. Petri, Jr.

44. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos β / 1127
William A. Petri, Jr.

45. Aminoglucósidos / 1155
Henry E. Chambers

46. Inhibidores de la síntesis de proteína y otros antibacterianos / 1173
Henry E. Chambers

47. Antibioticoterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium avium* y la lepra / 1203
William A. Petri, Jr.

48. Antimicóticos / 1225
John E. Bennett

49. Antivíricos (no retrovíricos) / 1243
Frederick G. Hayden

50. Antirretrovíricos y tratamiento de la infección por VIH / 1273
Charles Flexner

SECCIÓN IX

QUIMIOTERAPIA DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1315

51. Fármacos antineoplásicos / 1315
Bruce A. Chabner, Philip C. Amrein, Brian J. Druker, M. Dror Michaelson, Constantine S. Mitsiades, Paul E. Goss, David P. Ryan, Sumant Ramachandra, Paul G. Richardson, Jeffrey G. Supko y Wyndham H. Wilson

SECCIÓN X

INMUNOMODULADORES

52. Inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes / 1405
Alan M. Krensky, Flavio Vincenti y William M. Bennett

SECCIÓN XI

FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

53. Fármacos hematopoyéticos
Factores del crecimiento, minerales y vitaminas / 1433
Kenneth Kaushansky y Thomas J. Kipps

54. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios / 1467
Philip W. Majerus y Douglas M. Tollefsen

SECCIÓN XII

HORMONAS Y SUS ANTAGONISTAS 1433

55. Hormonas hipofisarias y sus factores de liberación hipotalámicos / 1489
Keith L. Parker y Bernard P. Schimmer

56. Fármacos tiroideos y antitiroideos / 1511
Alan P. Farwell y Lewis E. Braverman

57. Estrógenos y progestágenos / 1541
David S. Loose y George M. Stancel

58. Andrógenos / 1573
Peter J. Snyder

59. Corticotropina; esteroides de la corteza suprarrenal y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y efectos de las hormonas suprarrenales / 1587
Bernard P. Schimmer y Keith L. Parker

60. Insulina, hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino / 1613
Stephen N. Davis

61 Agentes que modifican la homeostasia de iones minerales y el recambio de hueso / 1647
Peter A. Friedman

SECCIÓN XIII
DERMATOLOGÍA 1679

62. Farmacología dermatológica / 1679
Lindy P. Fox, Hans F. Merk y David R. Bickers

SECCIÓN XIV
OFTALMOLOGÍA 1707

63. Farmacología ocular / 1707
Jeffrey D. Henderer y Christopher J. Rapuano

SECCIÓN XV
TOXICOLOGÍA 1739

64. Principios de toxicología y tratamiento de la intoxicación / 1739
Curtis D. Klaassen

65. Metales pesados y sus antagonistas / 1753
Curtis D. Klaassen

APÉNDICES

I. Principios de la redacción de recetas e instrucciones para el apego a la prescripción por parte del paciente / 1777
Iain L. O. Buxton

II. Diseño de regímenes de dosificación, y optimación de los mismos: datos farmacocinéticos / 1787
Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen, Nina Isoherranen y Helen E. Smith

Índice alfabético / 1889

COLABORADORES

Huda Akil, MD
Co-Director, Mental Health Research Institute;
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Philip C. Amrein, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Physician, Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Ross J. Baldessarini, MD
Professor of Psychiatry (Neuroscience)
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts;
Director, Neuropharmacology Laboratory &
Psychopharmacology Program
McLean Division of Massachusetts General Hospital
Belmont, Massachusetts

Jeffrey R. Balser, MD, PhD
Associate Vice Chancellor for Research
The James Tayloe Gwathmey Professor of
Anesthesiology and Pharmacology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

William M. Bennett, MD
Medical Director, Transplant Services
Legacy Transplant Services
Portland, Oregon

John E. Bennett, MD
Head, Clinical Mycology Section
Laboratory of Clinical Infectious Diseases, NIAID
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Thomas P. Bersot, MD, PhD
Professor of Medicine
University of California, San Francisco;
Associate Investigator
Gladstone Institute of Cardiovascular Disease
San Francisco, California

David R. Bickers, MD
Carl Truman Nelson Professor/Chair
Department of Dermatology
Columbia University Medical Center
New York, New York

Floyd E. Bloom, MD
Professor Emeritus
Department of Neuropharmacology
The Scripps Research Institute
La Jolla, California

Lewis E. Braverman, MD
Chief, Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition
Boston Medical Center
Professor of Medicine
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

Joan Heller Brown, PhD
Chair and Professor of Pharmacology
Department of Pharmacology
University of California, San Diego
La Jolla, California

Anne Burke, MB, BCh, BAO
Assistant Professor of Medicine
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Iain L. O. Buxton, DPh
Professor of Pharmacology
University of Nevada School of Medicine
Reno, Nevada

William A. Catterall, PhD
Professor and Chair
Department of Pharmacology
University of Washington
Seattle, Washington

Bruce A. Chabner, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Clinical Director, Massachusetts General Hospital Cancer Center
Boston, Massachusetts

Henry F. Chambers, MD

Professor of Medicine, Universlty of California, San Francisco
Chief, Division of Infectious Diseases
San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Dennis S. Charney, MD

Dean of Research
Anne and Joel Ehrenkranz Professor
Departments of Psychiatry, Neuroscience, and Pharmacology & Biological Chemistry
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York

C. Michael Crowder, MD, PhD

Associate Professor of Anesthesiology and Molecular Biology/ Pharmacology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Stephen N. Davis, MD

Chief, Division of Diabetes, Endocrinology & Metabolism;
Rudolph Kampmeier Professor of Medicine
Professor of Molecular Physiology & Biophysics
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Brian J. Druker, MD

Investigator, Howard Hughes Medical Institute
JELD-WEN Chair of Leukemia Research
Oregon Health & Science University Cancer Institute
Portland, Oregon

Ervin G. Erdös, MD

Professor of Pharmacology and Anesthesiology
University of Illinois at Chicago College of Medicine
Chicago, Illinois

Alex S. Evers, MD

Henry E. Mallinckrodt Professor and Head of Anesthesiology
Professor of Internal Medicine and Molecular Biology and Pharmacology
Washington University School of Medicine
Anesthesiologist-in-Chief
Barnes-Jewish Hospital
St. Louis, Missouri

James C. Fang, MD

Medical Director of Heart Transplantation and Circulatory Assistance
Brigham and Women´s Hospital
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Alan P. Farwell, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Endocrinology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Garret A. FitzGerald, MD

Chair, Department of Pharmacology
Director, Institute for Translational Medicine and Therapeutics
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Michael F. Fleming, MD, MPH

Professor of Family Medicine
University of Wisconsin
Madison, Wisconsin

Charles Flexner, MD

Associate Professor of Medicine, Pharmacology and Molecular Sciences, and International Health
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Lindy P. Fox, MD

Instructor in Dermatology
Department of Dermatology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Peter A. Friedman, PhD

Professor of Pharmacology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Kathleen M. Giacomini, PhD

Professor and Chair, Department of Biopharmaceutical Sciences
School of Pharmacy
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Daniel E. Goldberg MD, PhD

Professor of Medicine and Molecular Microbiology
Washington University School of Medicine
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
St. Louis, Missouri

Frank J. Gonzalez, PhD

Chief, Laboratory of Metabolism
Center for Cancer Research
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Paul E. Goss, MD, PhD, FRCPC, FRCP (UK)

Professor of Medicine, Harvard Medical School,
Director of Breast Cancer Research, MGH Cancer Center;
Co-Director of the Breast Cancer Disease Program, DF/HCC;
Avon Foundation Senior Scholar
Boston, Massachusetts

Howard B. Gutstein, MD

Associate Professor of Anesthesiology and Molecular Genetics
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

R. Adron Harris, PhD

Director, Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research
University of Texas, Austin
Austin, Texas

Frederick G. Hayden, MD

Richardson Professor of Clinical Virology
Professor of Internal Medicine and Pathology
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia

Jeffrey D. Henderer, MD

Assistant Professor of Ophthalmology
Thomas Jefferson University School of Medicine and Assistant Surgeon
Wills Eye Hospital
Philadelphia, Pennsylvania

Brian B. Hoffman, MD

Professor of Medicine
Harvard Medical School;
Chief of Medicine
VA Boston Health Care System
Boston, Massachusetts

Willemijntje A. Hoogerwerf, MD

Assistant Professor of Medicine
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Peter J. Hotez, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Microbiology,
Immunology Tropical Medicine
The George Washington University
Washington, DC

Nina Isoherranen, PhD

Acting Assistant Professor
Department of Pharmaceutics
University of Washington
Seattle, Washington

Edwin K. Jackson, PhD

Professor of Pharmacology
Associate Director, Center for Clinical Pharmacology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Roger A. Johns, MD, MHS

Professor of Anesthesiology & Critical Care Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Kenneth Kaushansky, MD

Helen M. Ranney Professor and Chair
Department of Medicine
University of California, San Diego
San Diego, California

Thomas J. Kipps, MD, PhD

Professor of Medicine
Deputy Director of Research, Moores Cancer Center
University of California, San Diego
La Jolla, California

Curtis D. Klaassen, PhD

University Distinguished Professor and Chair
Department of Pharmacology, Toxicology & Therapeutics
University of Kansas Medical Center
Kansas City, Kansas

Alan M. Krensky, MD

Shelagh Galligan Professor of Pediatrics
Chief, Division of Immunology and Transplantation Biology
Associate Dean for Children's Health
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

David S. Loose, PhD

Associate Professor & Director
Department of Integrative Biology and Pharmacology
University of Texas Houston Medical School
Houston, Texas

Alex Loukas, PhD

Senior Research Fellow
Queensland Institute of Medical Research
Australia

Ken Mackie, MD

Professor of Anesthesiology
Adjunct Professor of Physiology & Biophysics
University of Washington
Seattle, Washington

Robert W. Mahley, MD, PhD

President, The J. David Gladstone Institutes
Director, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease
Senior Investigator, Gladstone Institute of Neurological Disease
San Francisco, California

Philip W. Majerus, MD

Professor of Medicine;
Co-Chairman, Division of Hematology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Steven E. Mayer, PhD

Emeritus Professor of Pharmacology
University of California, San Diego
La Jolla, California

James O. McNamara, MD

Carl R. Deane Professor and Chair
Department of Neurobiology
Professor of Medicine (Neurology)
Director, Center for Translational Neuroscience
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Hans F. Merk, MD

Professor of Dermatology & Allergology
University Hospital RWTH Aachen
Aachen, Germany

M. Dror Michaelson, MD

Instructor in Medicine
Harvard Medical School;
Physician, Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Thomas Michel, MD, PhD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Chief of Cardiology, VA Boston Healthcare System
Senior Physician, Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts

S. John Mihic, PhD

Associate Professor
Section of Neurobiology and Waggoner Center for Alcohol & Addiction Research
University of Texas at Austin
Austin, Texas

Constantine S. Mitsiades, MD, PhD

Instructor in Medicine
Department of Medical Oncology
Dana Farber Cancer Institute
Department of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Eric J. Moody, MD

Associate Professor
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

John A. Oates, MD

Professor of Medicine and Pharmacology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

Charles P. O'Brien, MD, PhD

Professor of Psychiatry
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Keith L. Parker, MD, PhD

Professor of Internal Medicine & Pharmacology
Wilson Distinguished Professor of Biomedical Research
Chief, Division of Endocrinology & Metabolism
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Pankaj Jay Pasricha, MD

Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology
Bassel and Frances Blanton Distinguished Professor of Internal Medicine
Professor o Neuroscience & Cell Biology and Biomedical Engineering
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

William A. Petri, Jr., MD, PhD

Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology
Professor of Medicine, Microbiology, and Pathology
Chief, Division of Infectious Diseases and International Health
University of Virginia Health System
Charlottesville, Virginia

Margaret A. Phillips, PhD

Professor of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Sumant Ramachandra, MD, PhD

Vice President, Global Development-Oncology
Schering-Plough
Kenilworth, New Jersey

Christopher J. Rapuano, MD

Co-Director and Attending Surgeon, Cornea Service
Co-Director, Refractive Surgery Department
Wills Eye Hospital
Professor, Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Mary V. Relling, PharmD

Chair, Pharmaceutical Sciences
St. Jude Children's Research Hospital
Professor, University of Tennessee Colleges of Pharmacy and Medicine
Memphis, Tennessee

Paul G. Richardson, MD

Clinical Director, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center;
Assistant Professor in Medicine, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Thomas P. Rocco, MD

Director, Clinical Cardiology
VA Boston Health Care System
West Roxbury, Massachusetts
Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Dan M. Roden, MD, CM

Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics
William Stokes Professor of Experimental Therapeutics
Vanderbilt University Medical Center
Nashville Tennessee

David P. Ryan, MD

Clinical Director, Tucker Gosnell Center for Gastrointestinal Cancers
Massachusetts General Hospital
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Elaine Sanders-Bush, PhD

Professor of Pharmacology and Psychiatry
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

Bernard P. Schimmer, PhD

Professor of Medical Research and Pharmacology
Banting & Best Department of Medical Research
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Joseph H. Sellin, MD

Professor of Medicine
Director, C^2CREATE
Inflammatory Bowel Disease Center
Division of Gastroenterology
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Theresa A. Shapiro, MD, PhD

Wellcome Professor and Director
Division of Clinical Pharmacology
Departments of Medicine and Pharmacology and Molecular Sciences
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Danny D. Shen, PhD

Professor & Chair, Department of Pharmacy
University of Washington
Seattle, Washington

Brett A. Simon, MD, PhD

Associate Professor of Anesthesiology/Critical Care Medicine and Medicine
Vice Chair for Faculty Development
Chief, Division of Adult Anesthesia
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine
Johns Hopkins University
Baltimore Maryland

Randal A. Skidgel, PhD

Professor of Pharmacology
University of Illinois at Chicago College of Medicine
Chicago, Illinois

Helen E. Smith, RPh, PhD

Clinical Pharmacist/Research Associate
University of Washington
Seattle, Washington

Emer M. Smyth, PhD

Research Assistant Professor of Pharmacology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Peter J. Snyder, MD

Professor of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

George M. Stancel, PhD

Dean, Graduate School of Biomedical Sciences
University of Texas Health Science Center at Houston and M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas

David G. Standaert, MD, PhD

Associate Professor of Neurology
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Samuel L. Stanley, Jr., MD

Professor of Medicine and Molecular Microbiology
Director, Midwest Regional Center of Excellence for
Biodefense and Emerging Infectious Diseases Research
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Yuichi Sugiyama, PhD

Professor and Chair
Department of Molecular Pharmacokinetics
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
University of Tokyo
Tokyo, Japan

Jeffrey G. Supko, PhD

Director, Clinical Pharmacology Laboratory
Massachusetts General Hospital Cancer Center
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Frank I. Tarazi, PhD, MSc

Associate Professor of Psychiatry and Neuroscience
Harvard Medical School;
Director, Psychiatric Neuroscience Laboratory
Mailman Research Center
McLean Division of Massachusetts General Hospital
Belmont, Massachusetts

Palmer Taylor, PhD

Sandra and Monroe Trout Professor of Pharmacology
Dean, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
Associate Vice Chancellor, Health Sciences
University of California, San Diego
La Jolla, California

Kenneth E. Thummel, MD

Professor of Pharmaceutics
Associate Dean for Research and New Initiatives
University of Washington, School of Pharmacy
Seattle, Washington

Douglas M. Tollefsen, MD, PhD

Professor of Medicine
Washington University Medical School
St Louis, Missouri

Robert H. Tukey, PhD

Professor of Chemistry & Biochemistry and Pharmacology
University of California, San Diego
La Jolla, California

Bradley J. Undem, PhD

Professor of Medicine
Johns Hopkins Asthma and Allergy Center
Baltimore, Maryland

Flavio Vincenti, MD

Professor of Clinical Medicine
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Thomas C. Westfall, PhD

William Beaumont Professor and Chairman
Department of Pharmacological and Physiological Science
Saint Louis University School of Medicine
St. Louis, Missouri

David P. Westfall, PhD

Dean, College of Science
University of Nevada, Reno;
Foundation Professor of Pharmacology
University of Nevada School of Medicine
Reno, Nevada

Wyndham H. Wilson, MD, PhD

Senior Investigator and Chief, Lymphoma Section
Experimental Transplantation and Immunology Branch
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Anne B. Young, MD, PhD

Julieanne Dorn Professor of Neurology
Harvard Medical School
Cambridge, Massachusetts

ASESORES DE LOS EDITORES

Jeffrey R. Balser, MD, PhD
Vanderbilt University

Donald K. Blumenthal, PhD
University of Utah

Douglas Brown, MD
Vanderbilt University

John M. Carethers, MD
University of California, San Diego

William R. Crowley, PhD
University of Utah

Wolfgang Dillmann, MD
University of California, San Diego

Merril J. Egorin, MD
University of Pittsburgh

Joshua Fierer, MD
University of California, San Diego

Michael B. Gorin, MD, PhD
University of Pittsburgh

Glen R. Hanson, PhD, DDS
University of Utah

Raymond Harris, MD
Vanderbilt University

J. Harold Helderman, MD
Vanderbilt University

Charles L. James, PharmD
University of California, San Diego

Matthew A. Movsesian, MD
University of Utah

Nelda Murri, PharmD, MBA
University of Washington

Paul Ragan, MD
Vanderbilt University

Sharon L. Reed, MD
University of California, San Diego

George M. Rodgers. MD, PhD
University of Utah

Douglas E. Rollins, MD, PhD
University of Utah

David M. Roth, PhD, MD
University of California, San Diego

Richard Shelton, MD
Vanderbilt University

Lawrence Steinman, MD
Stanford University

Stephen I. Wasserman, MD
University of California, San Diego

H. Steve White, PhD
University of Utah

Joseph L. Witztum, MD
University of California, San Diego

John J. Zone, MD
University of Utah

PREFACIO

Al enterarse que asumiría la tarea de coordinar esta edición, un colega respetado me advirtió: "Ten cuidado. No asumas a la ligera la edición de La biblia". La reputación del texto como "la biblia de la farmacología" es un tributo a los ideales y el tesón de los autores originales, Alfred Gilman y Louis Goodman, quienes en 1941 sentaron los principios que han guiado las diez ediciones previas, de los cuales los coordinadores y yo no nos hemos apartado: correlacionar la farmacología con las ciencias médicas correspondientes, reinterpretar las acciones y los empleos de los fármacos dentro del marco de los avances en medicina y las ciencias biomédicas básicas, destacar las aplicaciones de la farmacodinámica en la terapéutica y elaborar una obra que sea útil por igual a los estudiosos de la farmacología y a los médicos.

A partir de la segunda edición, incluida la presente, expertos en el tema se han ocupado de capítulos individuales, algunos de reciente publicación. Hemos insistido en principios básicos y agregado capítulos sobre transportadores y metabolismo de fármacos; su material explica innumerables interacciones medicamentosas y reacciones adversas. Hemos agregado un capítulo sobre el nuevo campo de la farmacogenética, en constante avance, con la mira de individualizar la terapéutica y saber la forma de que nuestra constitución genética influye en nuestras reacciones a los fármacos y las drogas. En el capítulo 5, "La ciencia de la farmacoterapia", se expone la forma en que los principios básicos de la farmacología sustentan la atención de cada enfermo. Se ha hecho una revisión exhaustiva de otros capítulos, y otros más han sido condensados o eliminados.

La integración de un texto hecho por múltiples participantes ha sido una tarea exigente en diversas formas para ellos y los coordinadores. Entre las tentaciones al parecer irresistibles y comprensibles al redactar un capítulo están el deseo de abarcar todo el tema, la urgencia de explicar el sistema de señales que envía la proteína G y la inclinación de describir detalladamente la historia de cada principio activo respecto al cual sea experto el autor, y citar todo lo importante publicado desde los días de Claudio Bernard hasta la fecha. Los riesgos mencionados, junto con el progreso incesante de los conocimientos, han generado enorme presión para incrementar el volumen del libro. Para contrarrestar dicha tendencia, el coordinador en jefe y los directores asociados intervenimos para eliminar repeticiones y textos dispensables. Presionamos insistentemente a los participantes basándonos en la rapidez y facilidad del correo electrónico para interactuar en nuestra tarea, para esclarecer y condensar, y elaborar de nuevo el texto, sin descuidar los principios de los autores originales y con la mira de conservar el carácter integral y exhaustivo, que es el sello del libro. Hemos buscado estandarizar la organización de los capítulos, para que los estudiantes aborden fácilmente los apartados de fisiología y farmacología básica, presentados con tipografia corriente en cada capítulo, y el clínico y el experto se enteren de los detalles, en tipo pequeño, con encabezados identificables. Hemos intentado mejorar los cuadros y figuras para resumir los conceptos y brindar abundante información. La edición presente está más compendiada que sus predecesoras, pero es tan completa como aquellas.

A los participantes, un merecido y caro agradecimiento. Entre los participantes, valiosos por sí mismos, agradecemos en particular sus contribuciones a la preparación de este libro. Destacamos el trabajo de los profesores Keith Parker (UT Southwestern) y John Lazo (U. Pittsburgh). La profesora Nelda Murri (U. Washington) revisó todos y cada uno de los capítulos, con criterio agudo e implacable como farmacóloga. Dos nuevos participantes de Nashville desempeñaron tareas esenciales: Lynne Hutchison trabajó capazmente como lo hizo en ediciones anteriores, coordinó las actividades de participantes y de encargados editoriales y, por segunda vez, Chris Bell cotejó referencias y armó la versión original. Además de los encargados de la edición, un experto revisó todos y cada uno de los capítulos, labor que agradece cumplidamente el coordinador general. Expresamos nuestra gratitud a los antiguos participantes que identificaron algunos de sus mejores trozos de ediciones anteriores.También agradecemos a Janet Foltin y James Shanahan, encargados editoriales que laboraron para McGraw-Hill y que cuidaron la impresión, y a nuestras esposas, de las que recibimos apoyo y aliento incondicionales.

Por último, rindo tributo a mi amigo Alfred G. Gilman. Como maestro, mentor, investigador, encargado de varias ediciones de esta obra, premio Nobel, decano de un distinguido departamento de farmacología y ahora decano de una prestigiada escuela de medicina, enriqueció con sus aportaciones el contenido del libro.

Laurence Brunton

SAN DIEGO, CALIFORNIA
JULIO 1, 2005

PREFACIO DE LA PRIMERA EDICIÓN

La elaboración de este libro se ha guiado por tres objetivos: la correlación de la farmacología con las ciencias médicas relacionadas; la reinterpretación de los efectos de medicamentos y usos de los mismos, desde el punto de vista de los avances importantes en la medicina, e hincapié en las aplicaciones de la farmacodinámica a la terapéutica.

Aun cuando la farmacología es una ciencia médica básica por derecho propio, toma ideas con libertad, y contribuye generosamente a los temas y las técnicas de muchas disciplinas médicas, clínicas y preclínicas. Por ende, la correlación de información estrictamente farmacológica con la medicina en conjunto es esencial para la presentación apropiada de la farmacología a estudiantes y médicos. Asimismo, la reinterpretación de los efectos de compuestos terapéuticos bien establecidos, y los usos de los mismos, a la luz de los avances recientes en las ciencias médicas, es una función de un tratado moderno de farmacología, tan importante como la descripción de fármacos nuevos. En muchas situaciones, esas interpretaciones nuevas exigen desviaciones radicales respecto a los conceptos aceptados, pero gastados, de los efectos de los medicamentos. Por último, el objetivo primordial en todo el libro, como se indica en el título, ha sido clínico. Esto es indispensable, porque los estudiantes de medicina deben aprender farmacología, desde el punto de vista de los efectos de los medicamentos, y los usos de los mismos, en la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Para el estudiante los datos farmacológicos en sí son inútiles a menos que sea capaz de aplicar esta información en la práctica médica. Este libro también se ha escrito para el médico en ejercicio, a quien ofrece una oportunidad para estar actualizado sobre los avances recientes en terapéutica, y para adquirir los principios básicos necesarios para el uso racional de medicamentos en su práctica cotidiana.

Los criterios para la selección de referencias bibliográficas requieren un comentario. Obviamente es imprudente, si no es imposible, documentar todos los hechos incluidos en el tratado. Por tanto, se ha dado preferencia a artículos de revisión, a literatura sobre nuevos fármacos, y a contribuciones originales en campos controvertidos. En la mayor parte de las situaciones, sólo se han citado las investigaciones más recientes. Para estimular el uso libre de bibliografía, se hacen referencias principalmente a la literatura disponible en idioma inglés.

Los autores agradecen encarecidamente a sus muchos colegas de la Yale University School of Medicine por su generosa ayuda y críticas. En particular, agradecen profundamente al Profesor Henry Gray Barbour, cuyo estímulo y recomendaciones constantes han sido inestimables.

Louis S. Goodman
Alfred Gilman

NEW HAVEN, CONNECTICUT
20 DE NOVIEMBRE DE 1940

SECCIÓN I

Principios generales

CAPÍTULO 1

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Dinámica de la absorción, distribución, acción y eliminación de los fármacos

Iain L. O. Buxton

La farmacoterapia eficaz requiere varios factores además de una acción farmacológica conocida sobre un tejido específico en un receptor particular. Cuando un fármaco penetra en el organismo, de inmediato el cuerpo empieza a trabajar sobre el mismo: lo absorbe, distribuye, metaboliza (biotransforma) y elimina. Éstos son los pasos de la *farmacocinética*. Además, el fármaco actúa en el organismo, interacción para la que es esencial el concepto de un receptor farmacológico, puesto que este receptor es el autor de la selectividad de la acción farmacológica y de la relación cuantitativa entre el fármaco y su efecto. Los mecanismos de la acción farmacológica son los pasos de la *farmacodinamia*. El desarrollo cronológico de la acción farmacológica terapéutica en el organismo puede comprenderse en términos de farmacocinética y farmacodinamia (fig. 1-1).

I. Farmacocinética: Dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos

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

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco suponen su paso a través de las membranas celulares. Es indispensable conocer los mecanismos por medio de

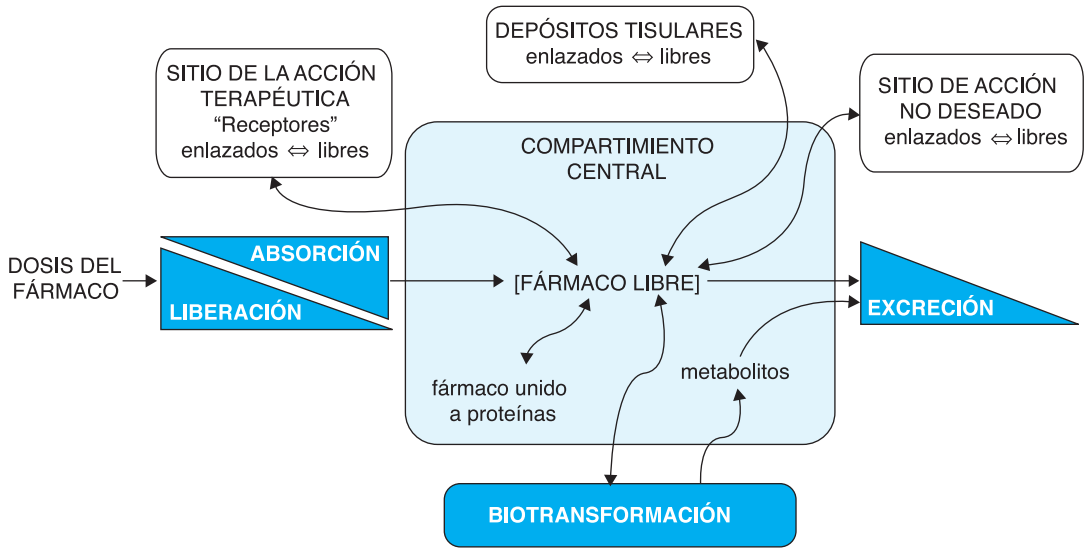


Figura 1-1. ***Interrelación de la absorción, distribución, fijación, metabolismo y excreción de un fármaco y su concentración en los sitios de acción.*** No se muestra la posible distribución y fijación de los metabolitos en relación con sus acciones potenciales a nivel de los receptores.

los cuales los fármacos las atraviesan, así como las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y las membranas que modifican esta transferencia, para comprender la disposición de los fármacos en el cuerpo humano. Las características de un fármaco que permiten pronosticar su desplazamiento y disponibilidad en los sitios de acción son su tamaño y forma moleculares, grado de ionización, solubilidad relativa en lípidos de sus variantes ionizada y no ionizada y su enlace con las proteínas séricas y tisulares (hísticas).

En la mayor parte de los casos, el fármaco debe atravesar las membranas plasmáticas de varias células para alcanzar su sitio de acción. Si bien las barreras para el desplazamiento de los fármacos pueden ser una sola capa de células (epitelio intestinal) o varias capas de células y proteínas extracelulares adjuntas (piel), la membrana plasmática representa la barrera más común que deben atravesar los fármacos.

Membranas celulares. La membrana plasmática está formada por una doble capa de lípidos anfipáticos, con sus cadenas de carbohidratos orientadas hacia el interior para formar una fase hidrófoba continua, y sus "cabezas" hidrófilas orientadas al exterior. Las moléculas de lípidos individuales en la doble capa varían con la membrana en particular, y se pueden mover en sentido lateral y organizarse con colesterol (p. ej., esfingolípidos), y así dar a la membrana propiedades como fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica e impermeabilidad relativa a moléculas fuertemente polares. Las proteínas de la membrana que están dentro de la capa doble sirven como receptores, canales de iones, o transportadores que transducen vías de señalización eléctricas y químicas y constituyen blancos selectivos para la acción de medicamentos. Estas proteínas algunas veces pueden asociarse a la caveolina y son secuestradas en caveolae, otras veces son expulsadas de las caveolae y otras más se organizan en dominios de señales con abundante colesterol y esfingolípido que no contiene caveolina.

Las membranas celulares son relativamente permeables al agua, sea por difusión o por la corriente que originan las diferencias hidrostáticas u osmóticas a través de la membrana, y de la magnitud del flujo de agua que puede arrastrar consigo moléculas de fármacos. Sin embargo, las moléculas de fármacos unidos a proteínas son demasiado grandes y polares para este tipo de transporte. Por consiguiente, el desplazamiento a través de la membrana por lo general se limita a los fármacos que se encuentran libres. El transporte paracelular cruzando los espacios intercelulares es suficiente como para que el desplazamiento a través de la mayor parte de los capilares quede limitado por la circulación sanguínea y no por otros factores (*véase* más adelante en este capítulo). Como se describe después, este tipo de transporte es un factor importante en la filtración a través de las membranas glomerulares renales. Sin embargo, existen algunas excepciones importantes a tal tipo de difusión capilar, puesto que ciertos tejidos poseen uniones intercelulares "estrechas" y en ellas el transporte paracelular es muy limitado. Los capilares del sistema nervioso central (SNC) y de una gran variedad de tejidos epiteliales poseen uniones estrechas (*véase* más adelante en este capítulo). El flujo importante (masivo) de agua puede llevar consigo sustancias hidrosolubles pequeñas, pero el transporte del flujo a granel se limita cuando la masa molecular del soluto es mayor de 100 a 200 daltones. Por lo tanto, la mayor parte de los fármacos lipófilos grandes deben atravesar la membrana celular misma.

Transporte pasivo a través de la membrana. Los fármacos atraviesan las membranas ya sea por transporte pasivo o por mecanismos que comprenden la participación activa de ciertos componentes de la membrana. En el transporte pasivo, la molécula de fármaco penetra por difusión a lo largo de un gradiente de concentración gracias a su solubilidad en la capa doble de lípidos. Este tipo de transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana, al coeficiente de reparto entre lípidos y agua del fármaco y a la superficie de la membrana que tiene contacto con el fármaco. Entre mayor es el coeficiente de reparto, mayor será la concentración de fármaco en la membrana y más rápida su difusión. Una vez que se alcanza un estado o condición estable, la concentración del fármaco libre es la misma en ambos lados de la membrana, siempre y cuando el fármaco no sea un electrólito. Para los compuestos iónicos, las concentraciones estables dependen del gradiente electroquímico para el ion y de las diferencias en el pH a través de la membrana, que modifican el estado de ionización de la molécula de manera desigual en ambos lados de la membrana.

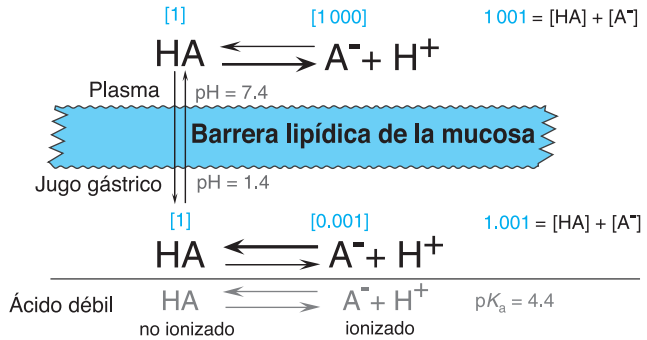


Figura 1-2. ***Influencia del pH en la distribución de un ácido débil entre el plasma y el jugo gástrico separados por una barrera de lípidos.***

Electrólitos débiles e influencia del pH. Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución, en sus formas ionizada o no ionizada. Las moléculas no ionizadas por lo regular son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular. En cambio, las moléculas ionizadas no pueden penetrar por la membrana lipídica, por su escasa liposolubilidad.

Por consiguiente, la distribución transmembrana de un electrólito débil suele depender de su pK_a y del gradiente de pH entre uno y otro lados de la membrana. El pK_a es el pH en el cual la mitad del fármaco (electrólitos débiles) se halla en su forma ionizada. Para ilustrar el efecto del pH en la distribución de los medicamentos, en la figura 1-2 se muestra la partición o "reparto" de un ácido débil (pK_a = 4.4) entre el plasma (pH = 7.4) y el jugo gástrico (pH = 1.4). Se supone que la mucosa gástrica se comporta como una barrera de lípidos simple, que es permeable sólo a la forma liposoluble no ionizada de la sustancia ácida. La razón aritmética entre las formas no ionizada e ionizada en cada valor de pH se calcula fácilmente por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

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

Esta ecuación correlaciona al pH del medio que rodea al fármaco y a la constante de disociación ácida del fármaco (pK_a) con la razón entre las formas protonada (HA o BH^+) y no protonada (A^- o B), donde HA ↔ A^- + H^+ (K_a = $[A^-][H^+]/[HA]$) describe la disociación de un ácido y BH^+ ↔ B + H^+ (K_a = $[B][H^+]/[BH^+]$) describe la disociación de la forma protonada de una base.

De esta manera, en el plasma la razón de fármaco no ionizado a medicamento ionizado es de 1:1 000; en el jugo gástrico, de 1:0.001. Estos valores se señalan entre corchetes en la figura 1-2. Calculada del mismo modo, la razón de la concentración total entre el plasma y el jugo gástrico sería de 1 000:1, si dicho sistema alcanzara un estado estable. En el caso de una base débil con pK_a de 4.4 (por ejemplo, clorodiazepóxido), la razón se invertiría, al igual que las flechas horizontales gruesas de la figura 1-2, que señalan la especie predominante con cada valor de pH. Sobre tal base, en el estado estable un fármaco ácido se acumulará en el lado más "alcalino" de la membrana, y un fármaco alcalino, en el lado más ácido, suceso llamado *retención de iones*. Tales consideraciones tienen consecuencias obvias en la absorción y la excreción de medicamentos, como se mostrará más específicamente en párrafos siguientes. El surgimiento de gradientes de concentración de electrólitos débiles a través de membranas con un gradiente de pH es un proceso meramente físico y no requiere de un sistema de transporte activo del electrolito. Todo lo que se requiere es una membrana con permeabilidad preferencial por una forma de un electrólito débil y un gradiente de pH entre uno y otro lados de ella. Empero, el establecimiento del gradiente de pH es un proceso activo.

Transporte por la membrana mediado por transportadores. La difusión pasiva a través de la capa doble es el mecanismo predominante en la eliminación de casi todos los fármacos, aunque también pueden intervenir de modo importante mecanismos mediados por transportadores. El *transporte activo* se caracteriza por la necesidad de energía, desplazamiento contra un gradiente electroquímico, capacidad de saturación, selectividad e inhibición competitiva por compuestos transportados conjuntamente. La trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase,* ATPasa) de Na^+,K^+ es un mecanismo de transporte activo. En el transporte activo secundario se utiliza la energía electroquímica almacenada en un gradiente para desplazar a otra molécula en contra de un gradiente de concentración; por ejemplo, la proteína de intercambio Na^+-Ca^{2+} utiliza la energía almacenada en el gradiente de Na^+ establecida por la ATPasa de Na^+,K^+ para exportar Ca^{2+} citosólico y mantenerlo a un nivel basal bajo, de aproximadamente 100 nM en la mayor parte de las células (*véase* cap. 33); de manera similar, los transportadores de glucosa acoplados al Na^+ SGLT1 y SGLT2 desplazan glucosa a través de la membrana del epitelio digestivo y los túbulos renales combinando el transporte de glucosa con el flujo descendente de Na^+. El término *difusión facilitada* describe un método de transporte a través de un portador en el que no existe aporte de energía y, por lo tanto, el desplazamiento de la sustancia implicada se realiza a lo largo de un gradiente electroquímico como sucede en la penetración de glucosa a través de una membrana celular de un músculo gobernada por la proteína transportadora de glucosa sensible a la insulina (*glucose transporter,* GLUT4). Estos mecanismos, que en ocasiones son muy selectivos para determinada configuración estructural de un fármaco, participan en el transporte de los compuestos endógenos cuya velocidad de transporte por medio de difusión pasiva sería demasiado lenta. En otros casos, funcionan como sistemas de barrera para proteger a las células de ciertas sustancias potencialmente tóxicas. Existen transportadores importantes desde el punto de vista farmacológico que gobiernan ya sea la entrada o la salida de los fármacos y a menudo facilitan el transporte vectorial a través de las células polarizadas. Un transportador de salida importante que existe en diversas ubicaciones es la glucoproteína P codificada por el gen de multirresistencia 1 (*multidrug resistance-1,* MDR1). La glucoproteína P del enterocito limita la absorción bucal de los fármacos transportados puesto que exporta compuestos de nuevo hacia el aparato digestivo una vez que son absorbidos por difusión pasiva. Esta misma glucoproteína puede conferir resistencia a algunas sustancias utilizadas en la quimioterapia del cáncer (*véase* cap. 51). La importancia de la glucoproteína P en la eliminación de ciertos fármacos resalta por la presencia de polimorfismos genéticos en MDR1 (*véanse* caps. 2 y 4 y Marzolini *et al.,* 2004) que pueden modificar la concentración terapéutica de los fármacos. En el capítulo 2 se describen con mayor detalle los transportadores y su participación en la acción farmacológica.

ABSORCIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

La absorción alude al peso de un fármaco desde el sitio de su administración hasta el compartimiento central (fig. 1-1)

Cuadro 1-1

*Algunas características de las vías de administración más frecuentes**

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	PATRÓN DE ABSORCIÓN	UTILIDAD ESPECIAL	LIMITACIONES Y PRECAUCIONES
Intravenosa	Evita la absorción Efectos inmediatos potenciales Adecuada para administrar grandes volúmenes, sustancias irritantes o mezclas complejas, cuando se diluye	De gran utilidad en las urgencias Permite ajustar la dosis Necesaria por lo general para administrar proteínas de alto peso molecular y péptidos	Aumenta el riesgo de efectos adversos Las soluciones se deben inyectar *lentamente* No es apropiada para soluciones aceitosas o sustancias poco solubles
Subcutánea	Inmediata, a partir de una solución acuosa Lenta y sostenida, a partir de preparados de depósito	Adecuada para algunas suspensiones poco solubles y para infiltrar implantes de liberación lenta	No es adecuada para volúmenes grandes Posible dolor o necrosis cuando se utilizan sustancias irritantes
Intramuscular	Inmediata, con solución acuosa Lenta y sostenida, con preparados de depósito	Adecuada para volúmenes moderados, vehículos aceitosos y algunas sustancias irritantes Adecuada para la autoadministración (p. ej., insulina)	Prohibida durante el tratamiento con anticoagulantes En ocasiones interfiere con la interpretación de algunas pruebas de diagnóstico (p. ej., creatincinasa)
Oral	Variable, depende de muchos factores (*véase* el texto)	Más cómoda y económica; por lo general más segura	Es importante el acatamiento del paciente Biodisponibilidad potencialmente errática e incompleta

**Véase* el texto para mayores detalles y otras vías de administración.

y la medida en que esto ocurre. Para las presentaciones sólidas, primero es necesario que la tableta o cápsula se disuelva liberando el fármaco para que se absorba. Los médicos se preocupan más por la biodisponibilidad que por la absorción. Se llama *biodisponibilidad* al grado fraccionario en que una dosis de fármaco llega a su sitio de acción, o un líquido biológico desde el cual tiene acceso a dicho sitio. Por ejemplo, un medicamento administrado por vía oral debe ser absorbido en primer lugar en el estómago y los intestinos, pero esto puede estar limitado por las características de presentación del producto, las propiedades fisicoquímicas del medicamento o ambos factores. Como etapa siguiente, el fármaco pasa por el hígado; en ese sitio puede ocurrir metabolismo, excreción por bilis o ambos fenómenos antes de que el producto llegue a la circulación general. Sobre tales bases, una fracción de la dosis administrada y absorbida será inactivada o desviada antes de que llegue a la circulación general y se distribuya a sus sitios de acción. Si es grande la capacidad metabólica o excretora del hígado en relación con el fármaco en cuestión, disminuirá sustancialmente su biodisponibilidad (el llamado *efecto de primer paso*). Esta disminución de la disponibilidad está en función del sitio anatómico donde ocurre la absorción; otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos influyen en dicho parámetro (*véase* más adelante en este capítulo), y la selección de la vía de administración debe basarse en el conocimiento de tales situaciones.

Comparación entre la administración oral (enteral) y la parenteral. A menudo el médico debe elegir la vía de administración de un compuesto terapéutico, y es en tales circunstancias cuando asume interés fundamental el conocimiento de las ventajas y desventajas de las diferentes vías que se utilicen para ese fin. En el cuadro 1-1 se comparan las características de las principales vías utilizadas para lograr el efecto sistémico de un producto medicamentoso.

La vía oral constituye el medio más común para administrar medicamentos, dado que es la más inocua y la más cómoda y barata. Entre sus desventajas están la incapacidad de absorción de algunos fármacos por sus características físicas (p. ej., solubilidad en agua), vómito por irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción por enzimas digestivas o pH gástrico muy ácido, irregularidades en la absorción o aceleración de la evacuación en presencia de alimentos u otros medicamentos, y la necesidad de contar con la colaboración del paciente. Además, en las vías gastrointestinales, los medicamentos pueden ser metabolizados por enzimas de la flora intestinal, la mucosa o el hígado, antes de que lleguen a la circulación general.

La inyección parenteral de ciertos medicamentos ofrece una serie de ventajas sobre la administración oral. En algunos casos, es indispensable administrar el fármaco por vía parenteral para suministrar su

forma activa, como sucede en el caso de los anticuerpos monoclonales como *infliximab*, anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor α*, TNF-α) utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. La disponibilidad es por lo general más rápida, extensa y predecible cuando el fármaco se administra por medio de una inyección. De esta manera es posible administrar la dosis efectiva con mayor precisión. En el caso de una urgencia y cuando el paciente se encuentra inconsciente, no coopera o no puede retener nada por vía oral, el tratamiento parenteral se convierte en una necesidad. Sin embargo, la inyección de los fármacos tiene también algunas desventajas: es importante realizar una asepsia adecuada, en especial cuando el tratamiento es prolongado, como sucede en la vía intravenosa o intratecal; algunas inyecciones son dolorosas; y en ocasiones es difícil que el paciente se inyecte a sí mismo cuando es necesario recurrir a esta medida.

Ingestión de fármacos. La absorción en las vías gastrointestinales es regida por factores como el área de superficie para absorción, la corriente sanguínea en el sitio de absorción y el estado físico del medicamento (solución, suspensión o producto sólido), hidrosolubilidad y concentración del fármaco en el sitio en que se absorbe. En el caso de medicamentos que se encuentran en forma sólida, la rapidez de disolución puede ser el factor que limite su absorción, en especial si es poca su hidrosolubilidad. Respecto de casi todos los fármacos, la absorción en las vías gastrointestinales se hace a través de mecanismos pasivos, razón por la cual hay mayor absorción cuando el producto en cuestión está en la modalidad no ionizada y más lipófila. Con base en el concepto de partición fundada en el pH, expuesto en la figura 1-2, cabría predecir que los medicamentos que son ácidos débiles se absorberán mejor en el estómago (pH de 1 a 2), que en duodeno y yeyuno (pH de 3 a 6) y la situación contraria priva en el caso de bases débiles (alcalinos). Sin embargo, el epitelio del estómago está revestido por una capa mucosa gruesa y su área de superficie es pequeña; a diferencia de ello, las vellosidades de duodeno y yeyuno poseen una enorme área superficial (aproximadamente 200 m^2). Por esa razón, la rapidez e índice de absorción de un fármaco en el intestino será mayor que en el estómago, incluso si el medicamento se halla predominantemente ionizado en el intestino y no lo está en el estómago (en su mayor parte). Así pues, es probable que cualquier factor que acelere el vaciamiento del estómago, apresurará la absorción de medicamentos, en tanto que cualquier factor que retrase el vaciamiento tiende a ejercer el efecto contrario, sean cuales sean las características del fármaco. En la mujer, los estrógenos actúan sobre el vaciamiento gástrico (es decir, es más lento en las mujeres premenopáusicas y en las mujeres que toman estrógenos como tratamiento sustitutivo que en los varones).

Los medicamentos que son destruidos por las secreciones gástricas o que provocan irritación gástrica se administran con una capa entérica que impide su disolución en el contenido gástrico ácido. No obstante, algunos preparados con capa entérica también son resistentes a la disolución intestinal, lo que reduce su absorción. Sin embargo, la capa entérica es de gran utilidad para algunos fármacos como la *aspirina*, que en muchos pacientes provoca irritación gástrica importante.

Preparados de liberación controlada. La velocidad de absorción de un producto medicinal que se administra en forma de tableta o en otra presentación sólida para ingestión, depende en parte de su velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales. El factor mencionado constituye la base para preparar los fármacos llamados de *liberación controlada, extendida, sostenida* o de *acción prolongada*, que puedan absorberse de modo lento y uniforme durante 8 h o más. Existen preparados de este tipo en todas las categorías principales de fármacos. Sus ventajas potenciales son la menor frecuencia de administración que las presentaciones convencionales (lo que quizá mejora la aceptación por parte del paciente), el efecto terapéutico constante durante la noche y la menor frecuencia o intensidad de efectos indeseables (al eliminar los picos en la concentración del fármaco) y de concentración sanguínea no terapéutica (al eliminar las concentraciones mínimas) que a menudo ocurren al administrar una presentación de liberación inmediata.

Muchos preparados de liberación lenta cumplen con estas expectativas y se prefieren en ciertas situaciones terapéuticas, como el tratamiento antidepresivo (Nemeroff, 2003) o el tratamiento con el antagonista del calcio dihidropiridina (*véase* cap. 32). Sin embargo, estos productos tienen algunos inconvenientes. En general, las variaciones entre los diversos pacientes en términos de la concentración que alcanza el fármaco son mayores cuando se utilizan presentaciones de liberación controlada que con las de liberación inmediata. Al repetir la administración, la concentración mínima del fármaco con una presentación de liberación controlada no siempre difiere de la que se observa con los preparados de liberación inmediata, si bien el intervalo entre las concentraciones mínimas es mayor con los productos bien diseñados de liberación lenta. La forma farmacéutica en ocasiones falla y origina una "descarga masiva de la dosis" con los efectos secundarios resultantes, ya que la dosis total del fármaco que se ingiere en determinado momento es varias veces mayor que la cantidad contenida en la preparación convencional. Algunos de los factores que contribuyen a la "liberación inmediata" de ciertos preparados de liberación controlada son la acidez gástrica y el hecho de administrarlos con un alimento grasoso. Las presentaciones de liberación controlada son ideales para los medicamentos con una semivida corta (<4 h). Sin embargo, también existen preparados llamados de liberación controlada para medicamentos con una semivida más prolongada (>12 h). Estos productos son casi siempre más caros y no se deben prescribir a menos que se hayan demostrado sus ventajas.

Administración sublingual. La absorción a partir de la mucosa oral es importante para algunos medicamentos a pesar de que la superficie es pequeña. El drenaje venoso de la boca se dirige hacia la vena cava superior, lo que protege al fármaco de un metabolismo hepático rápido de primer paso. Por ejemplo, la *nitroglicerina* es efectiva en su presentación sublingual puesto que no es iónica y es altamente liposoluble. Por lo tanto, se absorbe con gran rapidez. Además, es muy potente; se necesita una cantidad relativamente pequeña de moléculas para producir el efecto terapéutico. Si una tableta de nitroglicerina se deglute, el metabolismo hepático basta para impedir su aparición en la circulación general.

Absorción transdérmica. No todos los fármacos penetran con facilidad a través de la piel íntegra. La absorción de los que penetran depende de la superficie sobre la que se aplican y de su liposolubilidad, ya que la epidermis se comporta como lipobarrera (*véase* cap. 63). Sin embargo, la dermis es permeable a numerosos solutos y, por lo tanto, los fármacos se absorben con mayor facilidad hacia la circulación general a través de la piel desnuda, quemada o lacerada. Asimismo, la inflamación y otras circunstancias que aumentan la irrigación cutánea también incrementan la absorción. Cuando una sustancia altamente liposoluble (p. ej., un insecticida liposoluble en un solvente orgánico) se absorbe a través de la piel algunas veces produce efectos tóxicos. Es posible aumentar la absorción a través de la piel suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso y frotando la preparación sobre la piel. La piel hidratada es más permeable que la piel seca, de manera que conviene modificar la presentación o aplicar un vendaje oclusivo para facilitar la absorción. Cada vez son más populares los parches de liberación controlada, como el de *nicotina* para dejar de fumar, la *escopolamina* para la cinetosis, la nitroglicerina para la angina de pecho, la *testosterona* y los *estróge-nos* para la terapéutica sustitutiva y diversos estrógenos y progestágenos para el control prenatal.

Administración rectal. La vía rectal suele ser útil cuando la ingestión del medicamento resulta imposible a causa de vómito o inconsciencia del enfermo, una situación relevante en particular para niños pequeños. Cerca de 50% del fármaco que se absorbe por el recto "salvaría

la barrera hepática"; de este modo, la posibilidad de metabolismo de primer paso por dicho órgano es menor que con una dosis ingerida. Sin embargo, la absorción por el recto suele ser irregular e incompleta, y muchos fármacos irritan la mucosa de dicho órgano.

Inyección parenteral. Las formas principales de aplicación parenteral son intravenosa, subcutánea e intramuscular. En el caso de las vías subcutánea e intramuscular, la absorción ocurre por difusión sencilla, al seguir el gradiente que media entre el depósito del medicamento y el plasma. La velocidad depende del área de las membranas capilares que absorben el producto y de la solubilidad de la sustancia en el líquido intersticial. Los canales acuosos relativamente grandes de la membrana endotelial permiten una difusión indiscriminada de moléculas, independiente de su liposolubilidad. Las moléculas grandes, como las de las proteínas, penetran con lentitud en la circulación a través de los conductos linfáticos.

Los fármacos que se administran por cualquier vía (excepto la intraarterial) en la circulación general, están sujetos a una posible eliminación de primer paso por los pulmones, antes de distribuirse al resto del cuerpo. Los pulmones son sitio temporal de eliminación de diversos medicamentos, en particular los que son bases débiles y están predominantemente no ionizados en el pH de la sangre, al parecer por su partición en lípidos. Los pulmones también sirven como filtro de partículas que pueden introducirse por vía intravenosa y, por supuesto, son un medio para la eliminación de sustancias volátiles.

Vía intravenosa. La inyección intravenosa de fármacos en solución acuosa evita los factores relevantes que intervienen en la absorción, porque en la sangre venosa la biodisponibilidad es completa y rápida. Asimismo, la llegada del producto a los tejidos se hace de manera controlada y con una exactitud y celeridad que no son posibles por otras vías. En algunos casos, como en la inducción de anestesia quirúrgica, la dosis del fármaco no se determina de antemano, sino que se ajusta a las reacciones del enfermo. De la misma manera, sólo por vía intravenosa pueden administrarse algunas soluciones irritantes, porque el fármaco, si se inyecta despacio, se diluye en gran medida en la sangre.

Esta vía de administración ofrece tanto ventajas como desventajas. En primer lugar, puede haber reacciones adversas cuando la concentración alta del fármaco llega con rapidez al plasma y los tejidos. Sin embargo, existen varias circunstancias terapéuticas en las que conviene administrar el fármaco por medio de un bolo (un pequeño volumen que se administra rápidamente, p. ej., el *activador del plasminógeno hístico [tisular]* inmediatamente después de un infarto agudo del miocardio) y otros casos en los que el fármaco se debe administrar con mayor lentitud, como los que se aplican diluidos por vía intravenosa (p. ej., antibióticos). Cuando se administra un fármaco por vía intravenosa es importante vigilar la respuesta del paciente. Además, una vez que se inyecta el medicamento, no hay marcha atrás. La posibilidad de repetir las inyecciones intravenosas depende de la posibilidad de mantener la vena permeable. Los fármacos en un vehículo aceitoso, los que precipitan los componentes sanguíneos o hemolizan a los eritrocitos y las combinaciones de medicamentos que provocan la formación de precipitados no se deben administrar por esta vía.

Subcutánea. Un fármaco se inyecta por vía subcutánea sólo cuando no irrita los tejidos; de lo contrario provoca dolor intenso, necrosis y desprendimiento de los tejidos. Después de una inyección subcutánea, la velocidad de absorción del fármaco suele ser lo suficientemente constante y lenta como para proporcionar un efecto sostenido. Además, el periodo de absorción se puede modificar intencionalmente, como sucede con la *insulina*, según el tamaño de las partículas, los complejos proteínicos y el pH para obtener una preparación de acción corta (3 a 6 h), intermedia (10 a 18 h) o prolongada (18 a 24 h). La absorción también se prolonga si se incorpora un vasoconstrictor a la solución del medicamento que se inyecta por vía subcutánea. De esta manera, el anestésico local inyectable *lidocaína* contiene *adrenalina* en su presentación. La absorción de los fármacos que se depositan bajo la piel dentro de una microesfera es lenta y se prolonga varias semanas o meses; algunas hormonas (p. ej., anticonceptivos) se administran de esta manera.

Intramuscular. Los fármacos en solución acuosa se absorben con rapidez después de su inyección intramuscular, pero la velocidad depende de la circulación en el sitio de la inyección. Esta velocidad se puede regular hasta cierto grado por medio de calor local, masaje o ejercicio. Por ejemplo, la absorción de la insulina suele ser más rápida cuando se inyecta en el brazo y la pared abdominal que en el muslo; sin embargo, el hecho de correr o trotar provoca en ocasiones el descenso repentino de la glucemia cuando la insulina se inyecta en el muslo en lugar de utilizar el brazo o la pared abdominal, ya que este ejercicio aumenta la circulación de la pierna. El baño caliente acelera la absorción en todos estos sitios a causa de la vasodilatación. En general, la velocidad con la que un fármaco se absorbe después de su inyección en una preparación acuosa aplicada en el deltoides y vasto lateral es más rápida que cuando se aplica en el glúteo mayor. En la mujer, la velocidad es especialmente lenta cuando la inyección se aplica en el glúteo mayor. Al parecer, la razón es la distribución distinta de la grasa subcutánea en el varón y la mujer, además de que la grasa posee una circulación deficiente. Algunos pacientes muy obesos o emaciados exhiben patrones raros de absorción después de la inyección intramuscular o subcutánea. Para que la absorción de un medicamento intramuscular sea lenta y constante se debe aplicar una solución en aceite o suspendida en algún otro vehículo de *depósito*. Los antibióticos suelen administrarse de esta forma. Las sustancias que son demasiado irritantes como para administrarlas por vía subcutánea algunas veces pueden aplicarse por vía intramuscular.

Vía intraarterial. En ocasiones se inyecta directamente un medicamento en una arteria para limitar su efecto a un tejido u órgano particular, por ejemplo en el tratamiento de tumores hepáticos y de cabeza y cuello. A veces se administran por esta vía ajustes diagnósticos (p. ej., *albúmina sérica humana marcada con tecnecio*). La inyección dentro de una arteria requiere enorme cuidado y debe ser del dominio de expertos. Cuando los medicamentos se aplican por vía intraarterial, se pierde el metabolismo de primer paso y los efectos depuradores de los pulmones.

Vía intrarraquídea. La barrera hematoencefálica y la que separa sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) impiden o retrasan la penetración de fármacos al sistema nervioso central (SNC). Por tanto, si se pretende obtener efectos locales y rápidos en las meninges o el eje cefalorraquídeo (cerebroespinal), como ocurre en la raquianestesia o en infecciones agudas del sistema nervioso central, a veces se inyectan los fármacos de manera directa en el espacio subaracnoideo raquídeo. Los tumores encefálicos también pueden tratarse por medio de administración intraventricular directa de medicamentos.

Absorción en pulmones. A condición de que no originen irritación, fármacos gaseosos y volátiles pueden inhalarse y absorberse en el epitelio pulmonar y las mucosas de las vías respiratorias. Por este medio, el producto llega pronto a la circulación, dado que el área de superficie pulmonar es grande. En los capítulos 13 y 15 se enuncian los principios que rigen la absorción y la excreción de anestésicos y otros gases terapéuticos.

Además, es posible pulverizar las soluciones de medicamentos y así inhalar las finísimas gotitas (aerosol). Entre las ventajas de esta forma de administración destacan la absorción casi instantánea del fármaco en sangre, la eliminación de las pérdidas de primer paso por el hígado y, en el caso de neumopatías, la aplicación local del producto en el sitio de acción buscado. Por ejemplo, de esta manera pueden suministrarse medicamentos para el tratamiento de la rinitis alérgica o el asma bronquial (*véase* cap. 27). La absorción por pulmones constituye también un mecanismo importante de penetración de algunas drogas ilícitas y tóxicos ambientales de composición y estado físico diversos. Después de la inhalación, surgen a veces reacciones locales y sistémicas a sustancias alergenas.

Aplicación local (tópica). ***Mucosas.*** Se aplican fármacos también en las mucosas de conjuntiva, nasofaringe, bucofaringe, vagina, colon, uretra

y vejiga, con el fin de lograr efectos locales. En ocasiones, como ocurre con la aplicación de la *hormona antidiurética* sintética en la mucosa nasal, se busca ante todo la absorción generalizada. La absorción por mucosas se produce con gran rapidez. De hecho, los anestésicos locales que se utilizan para obtener algún efecto en el propio sitio de aplicación a veces se absorben con tal rapidez que ejercen efectos tóxicos generalizados.

Ojo. Los fármacos oftálmicos de uso local se utilizan por sus efectos en el sitio de aplicación (*véase* cap. 63). Por lo general, es indeseable la absorción sistémica que resulta del drenaje por el conducto nasolagrimal. Los fármacos que se absorben *a través del* drenaje ocular no son metabolizados en el hígado, de manera que la administración oftálmica de gotas de antiadrenérgicos β o corticosteroides puede originar efectos indeseables. Para que se produzcan efectos locales es necesario que el fármaco se absorba a través de la córnea; por lo tanto, las infecciones o traumatismos corneales aceleran la absorción. Los sistemas que prolongan la duración de la acción (p. ej., suspensiones y pomadas) son de gran utilidad en el tratamiento oftálmico. Los implantes oculares, como las inclusiones con *pilocarpina* para el tratamiento del glaucoma, ofrecen la aplicación continua de una pequeña cantidad del fármaco. Se pierde muy poco a través del drenaje ocular y, por lo tanto, sus efectos colaterales sistémicos se reducen al mínimo.

Nuevos métodos de liberación de drogas. Se están utilizando endoprótesis y otros dispositivos eluyentes de fármacos para aplicar el medicamento en forma circunscrita y reducir al mínimo su contacto con la circulación general. Los efectos adversos de varios compuestos importantes se reducen considerablemente si se combinan con una serie de vehículos que modifican su distribución. Por ejemplo, el citotóxico *caliqueamicina*, al combinarse con un anticuerpo contra el antígeno ubicado en la superficie de ciertas células leucémicas, dirige al fármaco hacia su sitio de acción, mejorando el índice terapéutico de la caliqueamicina.

Los avances más recientes en el campo de las vías de administración comprenden el empleo de polímeros biocompatibles fijados a monómeros funcionales adheridos de manera tal que permiten la unión de moléculas del fármaco hasta el polímero.

Para elaborar un conjugado de un polímero que se convierta en un profármaco estable y de circulación prolongada se altera el peso molecular del polímero y el clivaje entre el fármaco y el polímero. Este enlace se creó para mantener al fármaco inactivo hasta que es liberado del polímero por algún factor desencadenante específico para cada enfermedad, por lo general la actividad enzimática sobre el tejido que suministra el fármaco activo en el sitio de la patología.

Bioequivalencia. Los productos medicamentosos se consideran como equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos y tienen potencia o concentración, presentación y vías de administración idénticas. Dos sustancias farmacéuticamente equivalentes se consideran *bioequivalentes* si la rapidez y magnitud de la biodisponibilidad del ingrediente activo en ambos no difiere en mayor grado en las situaciones idóneas de "prueba". En el pasado, a veces se detectaban diferencias en la biodisponibilidad de las presentaciones elaboradas por fabricantes distintos, e incluso en lotes diferentes de productos de un solo fabricante. Estas diferencias se observaban sobre todo en las presentaciones orales de ciertos fármacos poco solubles y de absorción lenta, como el antibiótico urinario *metronidazol* (FLAGYL). Al principio, la forma genérica no era bioequivalente, puesto que el fabricante no podía simular el proceso original utilizado para comprimir el fármaco con el fin de facilitar su absorción. Algunas diferencias en la forma de los cristales, el tamaño de las partículas y otras características típicas del fármaco que no se regulan de manera rigurosa durante la formulación y elaboración alteran la desintegración de la forma farmacéutica y la disolución del fármaco, lo que modifica la velocidad y el grado de absorción.

La posible falta de equivalencia de diversos preparados medicamentosos ha sido motivo de preocupación. Gracias a exigencias normativas cada vez más enérgicas, hay pocos casos corroborados (y quizá ninguno) de falta de equivalencia entre productos medicamentosos aprobados en años recientes. La importancia de una posible falta de equivalencia entre fármacos se explica en mayor detalle en relación con la nomenclatura de los medicamentos y la elección de un nombre en la elaboración de recetas (*véase* Apéndice I).

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Después de su absorción o administración en el torrente circulatorio general, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular. Tal fenómeno expresa muy diversos factores fisiológicos y las propiedades fisicoquímicas particulares de cada producto medicamentoso. Elementos que rigen la rapidez de "llegada" y la posible cantidad del fármaco que se distribuye en los tejidos son el gasto cardíaco, la corriente sanguínea regional y el volumen hístico. En el comienzo, hígado, riñones, encéfalo y otros órganos con gran riego sanguíneo reciben la mayor parte del medicamento, en tanto que es mucho más lenta la llegada del mismo a músculos, casi todas las vísceras, piel y grasa. Esta fase de "segunda distribución" quizá necesite minutos a horas para que la concentración del fármaco en los tejidos entre en una fase de equilibrio por distribución, con la que hay en sangre. La segunda fase también incluye una fracción mucho mayor de la masa corporal, que la fase inicial, y por lo común explica gran parte de la distribución extravascular del medicamento. Con excepciones como el encéfalo, la difusión del fármaco en el líquido intersticial se hace con gran rapidez, por la naturaleza altamente permeable de la membrana del endotelio capilar. Por tal razón, la distribución en tejidos depende de la partición del fármaco entre la sangre y el tejido particular. La liposolubilidad es el factor determinante de dicha captación, como también lo es cualquier gradiente de pH entre los líquidos intracelular y extracelular en el caso de medicamentos que son ácidos o bases débiles. Sin embargo, en general, no es grande la retención de iones que se vincula con este último factor, dado que la diferencia de pH (7.0 en comparación con 7.4) es pequeña. El factor determinante de mayor cuantía en la partición sangre/tejido es la unión relativa del medicamento a las proteínas plasmáticas y macromoléculas tisulares.

Proteínas plasmáticas. Muchos fármacos circulan en el torrente sanguíneo unidos a ciertas proteínas plasmáticas. La albúmina es un transportador fundamental para los fármacos ácidos; la glucoproteína ácida α_1 se une a ciertos fármacos básicos. El enlace inespecífico con otras proteínas plasmáticas es mucho menos común. Esta unión es casi siempre reversible; en algunos casos se produce una unión covalente de ciertos medicamentos reactivos, como las sustancias alquilantes. Además de unirse con una serie de proteínas transportadoras como albúmina, ciertos fármacos se enlazan con proteínas que funcionan como transportadoras de ciertas hormonas, como el enlace de los estrógenos o la testosterona con la globulina fijadora de hormonas sexuales o el enlace de la *hormona tiroidea* con la globulina fijadora de tiroxina.

Del total del fármaco, la fracción plasmática que habrá de unirse dependerá de la concentración de aquél, su afinidad por los sitios de unión y el número de estos últimos. Son las relaciones entre acción y masa lo que determina las concentraciones de producto unido y no unido (*véase* más adelante en este capítulo). Si la concentración es pequeña (menor que la constante de disociación de unión a proteínas plasmáticas), la fracción ligada estará en función del número de sitios de unión y de la constante de disociación. En caso de haber grandes concentraciones del fármaco (que excedan de la constante de disociación), la fracción ligada estará en función del número de sitios de unión y de la concentración del medicamento. Por consiguiente, la unión a proteínas plasmáticas es un fenómeno saturable y no lineal. Sin embargo, para algunos medicamentos son limitados los márgenes terapéuticos de las concentraciones plasmáticas; por consiguiente, la magnitud de la unión del fármaco y la fracción libre o no ligada son relativamente constantes. Los porcentajes incluidos en el Apéndice II incluyen sólo la situación anterior, salvo que se indique lo contrario. La extensión de la unión a proteínas plasmáticas también puede ser modificada por factores propios de enfermedades. Por ejemplo, la hipoalbuminemia que es consecuencia de una hepatopatía grave o de síndrome nefrótico disminuye la unión, y aumenta así la fracción libre. Asimismo, los trastornos que originan una reacción de fase aguda (cáncer, artritis, infarto de miocardio, enfermedad de Crohn) permiten que se incrementen los valores de glucoproteína ácida α_1 y se genere una mayor unión de fármacos alcalinos (básicos).

La unión entre fármacos y proteínas plasmáticas del tipo de la albúmina no es selectiva, y el número de sitios de unión es relativamente grande (gran capacidad), de manera que muchos medicamentos con características fisicoquímicas similares pueden competir entre ellos y con varias sustancias endógenas por estos sitios de enlace, lo que tiene como resultado el desplazamiento notable de un fármaco por otro. Por ejemplo, las sulfonamidas y otros aniones orgánicos desplazan a la bilirrubina no conjugada de su sitio de enlace con la albúmina, lo que aumenta el riesgo de encefalopatía por bilirrubina en el recién nacido. Sin embargo, los efectos indeseables por competencia entre fármacos por los sitios de enlace no constituyen una preocupación clínica importante en la mayor parte de los casos. Las respuestas a los medicamentos, tanto efectivas como adversas, son función de la concentración del fármaco libre, de manera que la concentración en estado estacionario del medicamento libre cambia de manera notable sólo cuando cambia el ingreso del fármaco (velocidad de administración) o cambia la depuración de la droga no unida (*véanse* la ecuación 1-2 y la descripción más adelante). Por lo tanto, la concentración en estado estacionario del fármaco libre es independiente del grado de unión con las proteínas. No obstante, para los fármacos con un índice terapéutico reducido, algunas veces es preocupante un cambio en la concentración de medicamento libre inmediatamente después de administrar un medicamento que genere desplazamiento, como sucede con el anticoagulante *warfarina*. Un problema más común originado por la competencia de fármacos por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas es la interpretación errónea de la concentración plasmática de un fármaco, ya que la mayor parte de los análisis no distingue al medicamento libre del adherido.

Es importante señalar que la unión de un fármaco con la proteína plasmática reduce su concentración en los tejidos y en el sitio de acción, puesto que únicamente el fármaco libre se encuentra en equilibrio a través de las membranas. Por consiguiente, una vez que se logra una distribución equilibrada, la concentración del fármaco libre y activo en el agua intracelular es igual a la del plasma, con excepción de los casos en que existe transporte por medio de transportadores. La unión entre fármacos y proteínas plasmáticas también limita la filtración glomerular del medicamento, puesto que este proceso no cambia de inmediato la concentración de fármaco libre en el plasma (también se filtra agua). Sin embargo, la unión con las proteínas plasmáticas no limita la secreción tubular renal ni la biotransformación, ya que estos procesos reducen la concentración de fármaco libre, e inmediatamente después el medicamento se separa del complejo fármaco-proteína, con lo que se restablece el equilibrio entre el fármaco libre y el adherido. La unión con las proteínas plasmáticas también reduce el transporte y el metabolismo del fármaco, con excepción de los casos en que éstas son especialmente eficientes, y la eliminación del fármaco, que se calcula con base en el fármaco libre, excede la circulación plasmática en los órganos.

Fijación hística (tisular). Muchos medicamentos se acumulan en los tejidos en concentraciones mayores que en líquidos extracelulares y sangre. Por ejemplo, durante la administración duradera del antipalúdico *quinacrina*, la concentración de este fármaco en el hígado puede ser cientos de veces mayor que la que hay en sangre. Dicha acumulación tal vez sea consecuencia del transporte activo, o comúnmente, de la unión. La unión a tejidos por lo regular sucede con componentes celulares como proteínas, fosfolípidos o proteínas nucleares, y casi siempre es reversible. Una fracción importante del fármaco dentro del organismo puede fijarse y quedar ligada a esta forma, y constituir un "reservorio" que prolongue la acción del medicamento en el mismo tejido o en un sitio distante a través de la circulación. Este tipo de fijación y acumulación en los tejidos también origina efectos adversos locales, por ejemplo, cuando se acumula el aminoglucósido *gentamicina* en el riñón y el sistema vestibular.

La grasa como depósito. Muchos fármacos liposolubles se almacenan por solución en la grasa neutra. En personas obesas puede llegar a 50% el contenido de lípidos del cuerpo, e incluso en casos de inanición sigue siendo 10% del peso corporal; por tanto, la grasa constituye un depósito importante de productos liposolubles. Por ejemplo, hasta 70% del *tiopental*, barbitúrico fuertemente liposoluble, puede hallarse en la grasa corporal 3 h después de administrado. La grasa es un reservorio bastante estable gracias a su irrigación tan reducida. Sin embargo, entre los fármacos altamente lipófilos (p. ej., *remifentanilo* y algunos bloqueadores β) el grado de lipofilia no pronostica su distribución en los obesos.

Hueso. Las *tetraciclinas* (como otros compuestos quelantes de iones metálicos divalentes) y los metales pesados se acumulan en el hueso por adsorción en la superficie cristalina de dicho tejido e incorporación final a la trama cristalina. El hueso puede convertirse en un depósito de liberación lenta de agentes tóxicos, como el plomo o el radio, a la sangre; tales efectos tal vez persistan mucho después de que cesó la exposición o contacto. La destrucción local de la médula ósea también reduce la irrigación y prolonga el efecto de depósito, porque el agente tóxico queda separado e independiente de la circulación, lo cual puede agravar más el daño local directo al hueso. De este modo, se establece un círculo vicioso en el que, cuanto mayor sea la exposición al agente tóxico, tanto más lenta será su eliminación. La adsorción del fármaco en la superficie cristalina del hueso y su incorporación en la trama cristalina ofrece una serie de ventajas terapéuticas en el tratamiento de la

osteoporosis. Los fosfonatos como el *etidronato de sodio* se fijan con fuerza a los cristales de hidroxiapatita en la matriz ósea mineralizada. Sin embargo, a diferencia de los pirofosfonatos naturales, el etidronato es resistente a la degradación que originan las pirofosfatasas y, por lo tanto, estabiliza a la matriz ósea.

Redistribución. Por lo regular, la terminación del efecto de un fármaco ocurre por biotransformación y excreción, pero eso también puede ser consecuencia de la redistribución de aquél desde el sitio de acción hacia otros tejidos o lugares. Cuando un producto fuertemente liposoluble, con acción en el encéfalo o el aparato cardiovascular, se administra de forma rápida mediante inyección intravenosa o por inhalación, la redistribución es el factor que más contribuye a la terminación del efecto medicamentoso. Un buen ejemplo de lo anterior sería el uso del tiopental, un anestésico intravenoso que es fuertemente liposoluble. La corriente sanguínea al encéfalo es muy grande, razón por la cual el fármaco llega a su concentración máxima en dicho órgano en término de 1 min de haber sido inyectado en la vena. Una vez terminada la inyección, la concentración plasmática disminuye porque el tiopental se difunde a otros tejidos como el músculo. La concentración del medicamento en el encéfalo "corresponde" a la del plasma debido a la escasa unión del medicamento a los componentes encefálicos. Por tal razón, la anestesia comienza a muy breve plazo y también concluye de ese mismo modo. Ambos hechos guardan relación directa con la concentración del fármaco en el encéfalo.

Sistema nervioso central (SNC) y líquido cefalorraquídeo (LCR). La distribución de fármacos en el sistema nervioso central, a partir de la sangre, es un fenómeno peculiar. Una razón de lo anterior es que las células del endotelio de capilares encefálicos muestran uniones estrechas continuas y, como consecuencia, la penetración de fármacos al tejido encefálico depende del transporte transcelular y no del paracelular. Las características peculiares de las células gliales pericapilares también contribuyen a la barrera hematoencefálica. En el plexo coroideo, de la misma manera existe una barrera de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) semejante, excepto en que son las células epiteliales las que están juntas por medio de uniones estrechas, y no las células del endotelio. Como consecuencia, la liposolubilidad de las formas no ionizada y libre del fármaco constituyen un factor determinante de su captación por el encéfalo, es decir, cuanto más lipófilo sea, con mayor facilidad cruzará la barrera hematoencefálica. Esta situación se utiliza a menudo en el diseño de fármacos para modificar su distribución encefálica; por ejemplo, los llamados antihistamínicos de segunda generación como *loratidina* alcanzan una concentración encefálica mucho menor que los medicamentos del tipo de la *difenhidramina* y, por lo tanto, no son sedantes. Algunos fármacos penetran en el SNC gracias a ciertos transportadores de la captación que normalmente participan en el transporte de nutrientes y compuestos endógenos desde la sangre hasta el cerebro y el líquido cefalorraquídeo.

Otro factor importante en la barrera hematoencefálica son los transportadores de membrana, que acarrean material que sale y se encuentran en las células endoteliales capilares encefálicas; expulsan de la célula a un gran número de fármacos distintos desde el punto de vista químico. Dos de las más importantes son la glucoproteína P ([*P-glycoprotein*, P-gp], codificada por el gen *MDRI*) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP). Actúan restringiendo de manera notable el acceso del fármaco al tejido que expresa el transportador de eflujo. Juntos, P-gp y la familia de los OATP expulsan a una gran variedad de fármacos con estructura distinta (Kim, 2003) (*véase* cap. 2). La expresión de isoformas de OATP en el aparato digestivo, hígado, riñón y la barrera hematoencefálica tiene gran importancia para la absorción y eliminación de fármacos, así como para su penetración en los tejidos. La expresión de estos transportadores de eflujo explica el acceso relativamente restringido de los fármacos en el cerebro y otros tejidos, como los testículos, donde la concentración farmacológica es menor que la necesaria para lograr un efecto deseado a pesar de que la irrigación es adecuada. Esta situación ocurre con los inhibidores de la proteasa de VIH y con la *loperamida*, opiáceo potente con actividad sistémica que carece de los efectos centrales característicos de otros opiáceos (*véase* cap. 21). También existen transportadores de eflujo que secretan de manera activa al fármaco del líquido cefalorraquídeo hacia la sangre en el plexo coroideo (*véanse* los caps. 2 y 3 para mayores detalles sobre la contribución de los transportadores de fármacos a la función de barrera). Otras veces los fármacos abandonan el sistema nervioso central mediante el importante flujo de líquido cefalorraquídeo a través de las vellosidades aracnoideas. En general, la función de la barrera hematoencefálica se conserva bastante bien, pero la inflamación meníngea y encefálica aumentan la permeabilidad local. En fecha reciente se introdujo la desorganización de la barrera hematoencefálica como tratamiento de ciertos tumores cerebrales, como linfoma primario del sistema nervioso central (Tyson *et al.*, 2003). La finalidad de este tratamiento es mejorar la distribución de la quimioterapia en el tumor cerebral al tiempo que se conserva la función cognoscitiva, que suele dañarse con la radioterapia convencional (Dahlborg *et al.*, 1998).

Transferencia placentaria de fármacos. La transferencia de fármacos a través de la placenta tiene especial importancia puesto que muchos medicamentos causan anomalías en el feto. Si los medicamentos se administran inmediatamente antes del parto, como suele suceder con los tocolíticos en el tratamiento del trabajo de parto de pretérmino, también tienen efectos adversos sobre el neonato. Algunos de los factores generales que afectan la transferencia de los fármacos a través de la placenta son su liposolubilidad, su grado de fijación plasmática y el grado de ionización de los ácidos y bases débiles. El plasma fetal es ligeramente más ácido que el materno (pH de 7.0 a 7.2 contra 7.4), de manera que los fármacos alcalinos sufren atrapamiento iónico crónico. Al igual que en el cerebro, existen P-gp y otros transportadores en la placenta, y funcionan restringiendo el contacto entre el feto y las sustancias potencialmente tóxicas. Por otro lado, la

creencia de que la placenta constituye una barrera absoluta para los fármacos es completamente errónea (Holcberg *et al.*, 2003), en parte puesto que también existen varios transportadores que median el influjo de drogas (Unadkat *et al.*, 2004). Hasta cierto grado, el feto se encuentra expuesto a todos los fármacos que consume la madre.

EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

Los fármacos se eliminan del organismo sin cambios, mediante el proceso de excreción, o se transforman en metabolitos. Los órganos excretores (después de excluir al pulmón) eliminan compuestos polares con mayor eficacia que sustancias de gran liposolubilidad. Por tal razón, los medicamentos liposolubles no se eliminan de manera fácil, hasta que se metabolizan a compuestos más polares.

Los riñones son los órganos más importantes para excretar fármacos y sus metabolitos. Las sustancias eliminadas en las heces son predominantemente medicamentos ingeridos no absorbidos o metabolitos excretados en la bilis o secretados directamente en las vías intestinales y, por ende, que no se resorben. La excreción de fármacos en la leche materna es importante, no por las cantidades que se eliminan por dicho líquido, sino porque son causa posible de efectos farmacológicos no buscados en el lactante amamantado. La excreción por los pulmones es importante más bien para la eliminación de gases anestésicos (*véase* cap. 13).

Excreción por riñones. La excreción de medicamentos y metabolitos en la orina incluye tres procesos concretos: filtración glomerular, secreción tubular activa y resorción tubular pasiva. En general, los cambios en la función global de los riñones modifican los tres fenómenos en grado semejante. Incluso en las personas sanas, la función renal es variable. En los neonatos, la función renal es reducida si se le compara con el volumen corporal, pero madura con rapidez en los primeros meses de vida. Durante la madurez, la función renal desciende lentamente, a una velocidad aproximada de 1% anual, de manera que en algunos ancianos existe un deterioro funcional importante.

La cantidad de fármaco que penetra en los túbulos por filtración depende de la filtración glomerular y la magnitud de la unión del medicamento a proteínas plasmáticas; se filtra solamente el producto libre, es decir, no fijado. En el túbulo renal proximal, la secreción tubular activa mediada por portador también puede "aportar" fármaco al líquido tubular. Los transportadores como la glucoproteína P y la proteína de tipo 2 vinculada con resistencia a múltiples medicamentos (*multidrug-resistance-associated protein type 2*, MRP2) localizada en el borde en cepillo apical, son los que predominantemente hacen factible la secreción de aniones anfipáticos y metabolitos conjugados (como glucurónidos, sulfatos y aductos de glutatión), respectivamente (*véanse* caps. 2 y 3). Los sistemas de transporte del casete enlazador a trifosfato de adenosina (ATP) (*ATP-binding cassette*, ABC) que son más selectivos para fármacos canónicos orgánicos intervienen en la secreción de los álcalis orgánicos (bases). Los transportadores de membrana situados en la porción distal del túbulo renal, se encargan de la resorción activa del medicamento desde el interior del túbulo para devolverlo a la circulación general. Sin embargo, gran parte de la resorción en cuestión se realiza por difusión no iónica.

En los túbulos proximales y distales, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles experimentan resorción pasiva neta. El gradiente de concentración para la difusión retrógrada es creado por la resorción de agua, con sodio y otros iones inorgánicos. Las células de los túbulos son menos permeables a las formas ionizadas de electrólitos débiles, razón por la cual la resorción pasiva de tales sustancias se realiza con base en el pH ("dependiente de pH"). Si se hace más alcalina la orina tubular, se excretan los ácidos débiles con rapidez y magnitud mayores, porque están más ionizados y disminuye la resorción pasiva. Cuando la orina tubular se acidifica, la fracción de fármaco ionizado disminuye y su excreción se reduce. La alcalinización y acidificación de la orina tienen efectos opuestos sobre la excreción de las bases débiles. En el tratamiento de la intoxicación medicamentosa, es posible acelerar la excreción de ciertos fármacos alcalinizando o acidificando la orina. Los cambios en la eliminación del fármaco al modificar el pH urinario dependen del grado y la duración del cambio en el pH y de la contribución de la reabsorción pasiva dependiente de pH a la eliminación total del fármaco. Este efecto es mayor para los ácidos y bases débiles con un pK_a dentro de los límites del pH urinario (5 a 8). No obstante, la alcalinización de la orina puede aumentar entre cuatro y seis veces la excreción de un ácido relativamente fuerte, como el salicilato, cuando se cambia el pH urinario de 6.4 a 8.0 y la fracción de fármaco no ionizado se reduce de 1 a 0.04 por ciento.

Excreción biliar y fecal. La membrana canalicular del hepatocito también posee transportadores análogos a los del riñón y éstos secretan de manera activa fármacos y metabolitos hacia la bilis. La P-gp transporta a una gran variedad de fármacos liposolubles anfipáticos, mientras que MRP2 participa sobre todo en la secreción de los metabolitos conjugados de los fármacos (p. ej., conjugados de glutatión, glucurónidos y algunos sulfatos). Por último, los fármacos y metabolitos presentes en la bilis se expulsan hacia el aparato digestivo durante la digestión. Los enterocitos también expresan transportadores secretores en su membrana apical, de manera que hay secreción directa de fármacos y metabolitos desde la circulación general hasta la luz intestinal. Más adelante los fármacos y metabolitos pueden reabsorberse a partir del intestino, pero la microflora intestinal deberá realizar su hidrólisis enzimática en algunos casos, como sucede con los metabolitos conjugados, como los glucurónidos. Este reciclaje enterohepático, cuando es extenso, prolonga la presencia del fármaco (o toxina) y sus efectos dentro del organismo antes de su eliminación por otras vías. Es por esta razón que se pueden administrar fármacos por vía oral para fijar sustancias excretadas en la bilis. Por ejemplo, en el caso de la intoxicación por mercurio, se puede

administrar una resina por vía oral que se une al dimetilmercurio que se excreta en la bilis, con lo que se previene su reabsorción y una mayor toxicidad. El reciclaje enterohepático también tiene sus ventajas en la creación de los fármacos. El *ezetimibe* es el primero de una clase nueva de fármacos que reducen de manera específica la absorción intestinal de colesterol (Lipka, 2003). Este fármaco se absorbe en la célula epitelial intestinal y se cree que interfiere con el sistema transportador de esteroles. De esta manera, impide el transporte de colesterol libre y esteroles vegetales (fitoesteroles) desde la luz intestinal hasta la célula. Este medicamento se absorbe con rapidez y es glucuronizado en la célula intestinal antes de ser secretado hacia la sangre. El hígado absorbe con avidez ezetimibe desde la sangre porta y lo excreta hacia la bilis, con lo que su concentración en la sangre periférica es reducida. El conjugado con glucurónido es hidrolizado y absorbido, y es igual de efectivo para inhibir la absorción de esterol. Este reciclaje enterohepático provoca que su semivida en el organismo sea mayor de 20 h. El principal beneficio es que se reducen las lipoproteínas de baja densidad (*véase* cap. 35).

Excreción por otras vías. La excreción de fármacos a través del sudor, la saliva y las lágrimas es insignificante desde el punto de vista cuantitativo. La eliminación por tales vías depende de la difusión de los medicamentos no ionizados liposolubles a través de las células epiteliales de las glándulas y depende del pH. Los fármacos excretados en la saliva penetran en la cavidad bucal y desde ella son deglutidos. La concentración de algunos de ellos en la saliva corresponde a la observada en plasma. Por tal razón, la saliva quizá sea un líquido biológico útil para medir las concentraciones de medicamentos en situaciones en que es difícil o incómodo obtener sangre. Los mismos principios son válidos para la excreción de medicamentos en la leche materna. Esta leche es más ácida que el plasma, razón por la cual los compuestos alcalinos pueden hallarse un poco más concentrados en ella, y la concentración de compuestos ácidos en la leche es menor que en el plasma. Las sustancias no electrolíticas, como el *etanol* y la urea, llegan con facilidad a la leche materna y alcanzan la misma concentración que tienen en el plasma, independientemente del pH de la leche. Por lo tanto, al administrar medicamentos a una mujer que se encuentra alimentando a su hijo al seno materno es importante tener en mente que el lactante tendrá contacto, hasta cierto grado, con el medicamento o sus metabolitos. En algunos casos, durante el tratamiento con el bloqueador *β atenolol*, el lactante tendrá contacto con una gran cantidad de fármaco (Ito y Lee, 2003). Si bien la excreción en el pelo y la piel es insignificante, existen métodos sensibles para detectar cantidades ínfimas de estos fármacos en estos tejidos y que tienen importancia para la medicina forense.

METABOLISMO DE FÁRMACOS

Las características lipófilas que facilitan el paso de los medicamentos por las membranas biológicas y el acceso ulterior al sitio de acción, obstaculizan su eliminación del organismo. La excreción del fármaco intacto (sin cambios) a través de los riñones interviene muy poco en la eliminación global de casi todos los agentes terapéuticos, porque los productos lipófilos que son filtrados por el glomérulo se resorben en gran medida y se devuelven a la circulación general durante su paso por los túbulos renales. Por ello, el metabolismo de fármacos y otros productos xenobióticos en metabolitos más hidrófilos resulta esencial para la eliminación de tales compuestos del organismo y la terminación de su actividad biológica. Desde una perspectiva general, las reacciones de biotransformación generan metabolitos inactivos más polares, que se excretan con facilidad al exterior. Sin embargo, en algunos casos se producen metabolitos con potente actividad biológica o con propiedades tóxicas. Muchos de los sistemas enzimáticos que transforman a los fármacos en sus metabolitos inactivos también generan metabolitos con actividad biológica de compuestos endógenos, como sucede en la biosíntesis de los esteroides.

El metabolismo de los fármacos o reacciones de biotransformación se clasifican como reacciones de funcionalización de la fase I o reacciones biosintéticas de la fase II (conjugación). Las reacciones de la fase I presentan o exponen al grupo funcional del compuesto original, como sucede en la hidrólisis; por lo general provocan la pérdida de la actividad farmacológica, aunque existen ejemplos donde se retiene o intensifica. En algunos casos raros, el metabolismo se acompaña de una actividad farmacológica alterada. Los *profármacos* son los compuestos inactivos desde el punto de vista farmacológico creados para aumentar las especies activas que alcanzan su sitio de acción. Los profármacos inactivos son convertidos rápidamente en metabolitos con actividad biológica a menudo por la hidrólisis de un éster o un enlace de amida. Éste es el caso de varios inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme,* ACE) utilizados en el tratamiento de la hipertensión. Por ejemplo, el *enalaprilo* es relativamente inactivo hasta que es convertido por la actividad de la enterasa en enalaprilato diácido. Si no son excretados con rapidez hacia la orina, los productos de las reacciones de biotransformación de la fase I reaccionan con compuestos endógenos para formar un conjugado altamente hidrosoluble.

Las reacciones de conjugación de la fase II culminan en la formación de un enlace covalente entre un grupo funcional en el compuesto original, o metabolito de fase I, con los derivados de manera endógena: ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos o acetato. Estos conjugados fuertemente polares suelen ser inactivos y se excretan con rapidez por orina y heces. Un ejemplo de un conjugado activo es el metabolito 6-glucurónido de *morfina*, un analgésico más potente que el compuesto original.

Los sistemas enzimáticos que participan en la biotransformación de los fármacos se ubican sobre todo en el hígado, si bien cualquier tejido que se examina posee cierta actividad metabólica. El aparato digestivo, los riñones y los pulmones también tienen un potencial metabólico notable. Después de administrar un fármaco por vía oral, gran parte de la dosis sufre desactivación metabólica en el epitelio intestinal o el hígado antes de llegar a la circulación general. El llamado metabolismo de primer paso limita significativamente la disponibilidad oral de fármacos que son altamente metabolizados. La mayor parte de la actividad metabólica de los fármacos en el interior de la célula se realiza en el retículo endoplásmico liso y el citosol, aunque también hay biotransformación de fármacos en las mitocondrias, la cubierta nuclear y la membrana plasmática. El sistema enzimático que participa en las reacciones de la fase I se ubica sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que los sistemas enzimáticos de conjugación de la fase II son básicamente citosólicos. Con frecuencia, los fármacos sometidos a biotransformación a través de una reacción de la fase I en el retículo endoplásmico son conjugados en este mismo sitio o en la fracción citosólica de la misma célula en forma secuencial. Los encargados de estas reacciones de biotransformación son las isoformas del citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) y varias transferasas. Estas familias de enzimas, las importan-

tes reacciones que catalizan y su participación en el metabolismo de los fármacos y las respuestas farmacológicas adversas se describen con detalle en el capítulo 3.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

El principio fundamental de la farmacocinética clínica es que se cuenta con una relación entre los efectos farmacológicos de un medicamento y su concentración asequible (p. ej., en sangre o plasma). Esta relación se ha comprobado para muchos fármacos y es de gran utilidad en el tratamiento de los pacientes. En el caso de algunos medicamentos no se ha observado una relación sencilla o clara entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática, mientras que en el de otros resulta poco práctico medir sistemáticamente la concentración como parte de la vigilancia terapéutica. En la mayor parte de los casos, como se muestra en la figura 1-1, la concentración del fármaco en sus sitios de acción depende de la concentración en la circulación general. El efecto farmacológico resultante puede ser el efecto clínico deseado, un efecto tóxico o, en algunos casos, un efecto que no tiene relación con la eficacia terapéutica o los efectos secundarios. La finalidad de la farmacocinética clínica es proporcionar tanto una relación cuantitativa entre dosis y efecto como un marco de referencia para interpretar la concentración de los fármacos en los líquidos biológicos por el bien del paciente. La importancia de la farmacocinética en la atención de los pacientes radica en la posibilidad de mejor eficacia terapéutica y evitar los efectos indeseables, lo que se puede lograr si se aplican sus principios al elegir y modificar los esquemas medicamentosos.

Las variables fisiológicas y fisiopatológicas que establecen los ajustes posológicos en cada paciente a menudo lo hacen como resultado de los parámetros farmacocinéticos modificados. Los cuatro parámetros principales que rigen la disposición de los fármacos son la *eliminación,* que es una medida de la eficacia del organismo para eliminar el fármaco; el *volumen de distribución,* que es una medida del espacio disponible en el organismo para contener al fármaco; la *semivida de eliminación,* que es una medida de la velocidad con la que se expulsa el fármaco del organismo, y la *biodisponibilidad,* que es la fracción del fármaco que se absorbe como tal hacia la circulación general.

Eliminación

Al concebir un esquema racional para administrar un medicamento durante un tiempo prolongado, el concepto más importante que debe considerarse es la eliminación. Por lo general, el médico desea mantener una concentración estable del fármaco dentro de la *ventana terapéutica* asociado a una eficacia terapéutica y mínima toxicidad. Suponiendo que la biodisponibilidad sea completa, la concentración estable del fármaco en el organismo se alcanza cuando la velocidad de eliminación es igual a la velocidad de la administración. Por lo tanto:

$$\text{Dosificación} = CL \cdot C_{ss} \quad (1\text{-}2)$$

donde CL es la eliminación *(clearance)* desde la circulación sistémica, y C_{ss}, la concentración en estado estable *(steady-state concentration)* del fármaco. Si se conoce la concentración en estado estable buscada en plasma o sangre, la velocidad de eliminación del medicamento será el elemento que rija la frecuencia con que debe administrarse.

El concepto de eliminación es de gran utilidad en el campo de la farmacocinética clínica porque su valor para determinado fármaco suele ser constante en el rango de concentraciones que se observan en la clínica. Una prueba de ello es que los sistemas para eliminar fármacos, como enzimas metabolizantes y transportadores (*véanse* caps. 2 y 3) no suelen saturarse y, por lo tanto, la velocidad *absoluta* de eliminación del fármaco es básicamente una función lineal de su concentración plasmática. Esto es, la mayor parte de los fármacos se elimina siguiendo una cinética de primer orden, donde una *fracción* constante del fármaco en el organismo se elimina por unidad de tiempo. Cuando los mecanismos de eliminación se saturan, la cinética se acerca al orden de cero, donde una *cantidad* constante del fármaco se elimina por unidad de tiempo. En este caso, la eliminación *(CL)* varía según la concentración del fármaco, a menudo de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$CL = v_m/(K_m + C) \quad (1\text{-}3)$$

donde K_m representa la concentración en la cual se alcanza la mitad de la velocidad máxima de eliminación (en unidades de masa/volumen) y v_m es igual a la velocidad máxima de eliminación (en unidades de masa/tiempo). Así, la eliminación se calcula en unidades de volumen/tiempo. La ecuación anterior es análoga a la de Michaelis-Menten, válida para la cinética de enzimas. Preparar programas posológicos para los fármacos en cuestión es más complejo que cuando la eliminación es de primer orden y la "eliminación" es independiente de la concentración del producto medicamentoso (*véase* más adelante en este capítulo).

Los principios de la eliminación de medicamentos son semejantes a los de la fisiología renal; por ejemplo, la eliminación de creatinina se define como la velocidad de eliminación de dicho metabolito en la orina, en relación con su concentración en plasma. En su grado más sencillo, la eliminación de un producto medicamentoso es la velocidad de eliminación por todas las vías, normalizada a la concentración del fármaco C en algún líquido biológico en que pueda efectuarse la medición:

$$CL = \text{velocidad de eliminación}/C \quad (1\text{-}4)$$

De esta manera, cuando la eliminación es constante, la velocidad con que se elimina el fármaco es directamente proporcional a su concentración. Es importante recordar que la eliminación no indica la cantidad de fármaco eliminado, sino el volumen de líquido biológico, como sangre o plasma, del cual se tendría que eliminar por completo el fármaco para explicar la eliminación (p. ej., ml/min/kg). Así,

la eliminación puede definirse como eliminación sanguínea (*blood clearance, CL_b*), eliminación plasmática (*plasma clearance, CL_p*) o eliminación basada en la concentración de fármaco libre (*clearance unbound drug, CL_u*), dependiendo de la medida que se toma en cuenta (C_b, C_p o C_u).

La eliminación por los órganos encargados de ella es aditiva. La eliminación del fármaco puede ser consecuencia de mecanismos que tienen lugar en riñones, hígado y otros órganos. Si la velocidad de eliminación correspondiente a un órgano dado se divide entre la concentración del fármaco (p. ej., la concentración plasmática), se obtendrá la depuración particular de ese órgano. En conjunto, al sumarse, estas depuraciones separadas equivaldrán a la eliminación sistémica total:

$$CL_{renal} + CL_{hepática} + CL_{otras} = CL \tag{1-5}$$

Otras vías de eliminación son la saliva o el sudor, la secreción hacia el aparato digestivo, la eliminación volátil a partir del pulmón y el metabolismo en otros sitios como la piel.

La eliminación generalizada puede valorarse en una situación de equilibrio basal conforme a la ecuación 1-2. En lo que se refiere a una sola dosis de medicamento con biodisponibilidad completa y cinética de eliminación de primer orden, la eliminación generalizada (sistémica) puede calcularse con base en el equilibrio de masas y la integración de la ecuación 1-4 en función del tiempo:

$$CL = \text{dosis}/AUC \tag{1-6}$$

donde *AUC* es el área total debajo de la curva *(area under the curve)*, que describe la concentración del fármaco en la circulación general en función del tiempo (desde cero hasta infinito), como en la figura 1-5.

Ejemplos. En el Apéndice II se señala que la eliminación de la *cefalexina* del plasma es de 4.3 ml/min/kg y por la orina se excreta 90% del fármaco intacto. Si se considera el caso de un varón de 70 kg de peso, la eliminación desde el plasma equivaldría a 301 ml/min, y la eliminación por riñones comprendería 90% de la eliminación. En otras palabras, los riñones pueden excretar cefalexina a un ritmo tal que ésta se elimina por completo a razón de aproximadamente 270 ml de plasma por minuto (eliminación renal = 90% de la eliminación total). Dado que la eliminación se supone constante en el paciente estable, la velocidad total de eliminación de la cefalexina dependerá de la concentración del fármaco en el plasma (ecuación 1-4).

El antagonista de receptores adrenérgicos *β propranolol* se depura desde la sangre a razón de 16 ml/min/kg (en un varón de 70 kg de peso serían 1 120 ml/min), y tal tarea la realiza casi exclusivamente el hígado. Por lo tanto, este último puede extraer todo el fármaco contenido en 1 120 ml de sangre cada minuto. A pesar de que el hígado es el órgano "dominante" de eliminación, la desaparición de algunos medicamentos desde el plasma rebasa el índice o velocidad de flujo de plasma y sangre que llega al órgano. A menudo tal situación acaece porque el medicamento muestra fácilmente partición entre los eritrocitos (*red blood cells*, RBC), y la cantidad de fármaco que llega al órgano de excreción es muchísimo mayor que la que se esperaría por la medición de su concentración en plasma. La relación entre la eliminación plasmática (p) y la sanguínea (*blood*, b) en estado estable la da la ecuación siguiente:

$$\frac{CL_p}{CL_b} = \frac{C_b}{C_p} = 1 + H\left[\frac{C_{rbc}}{C_p} - 1\right] \tag{1-7}$$

Puede calcularse la "salida" del medicamento desde la sangre, al dividir la eliminación desde el plasma, entre la razón de concentraciones sangre/plasma del medicamento, obtenida por conocimiento del hematócrito (H = 0.45) y la razón de concentraciones eritrocíticas/plasmáticas. En casi todos los casos, la "extracción" o salida desde la sangre será menor que el flujo sanguíneo por el hígado (1.5 L/min), o si participa también la excreción por riñones, la suma de las corrientes sanguíneas de ambos órganos de eliminación. Por ejemplo, la desaparición del *tracolim* desde el plasma, que es de casi 2 L/min, tiene una magnitud dos veces mayor que la velocidad de flujo plasmático al hígado e incluso rebasa la corriente sanguínea de dicho órgano, a pesar de que el órgano en cuestión es el sitio predominante del metabolismo extenso de dicho fármaco. Sin embargo, después de tomar en consideración la distribución extensa de tacrolimús en los eritrocitos, la "salida" de él desde la sangre es sólo de 63 ml/min, y en realidad se trata de un medicamento con eliminación baja y no alta, como cabría interpretar si se considera la cifra de eliminación o desaparición del plasma. En ocasiones, la desaparición desde la sangre por el metabolismo rebasa la corriente sanguínea por el hígado y ello denota metabolismo extrahepático, En el caso del antagonista de receptores β_1 *esmolol* (11.9 L/min), la cifra de eliminación desde la sangre es mayor que el gasto cardíaco (aproximadamente 5.3 L/min), porque el fármaco se metaboliza de manera eficaz con las esterasas que están en los eritrocitos.

Para entender los efectos de variables patológicas y fisiológicas en la eliminación de los medicamentos, en particular la correspondiente a un órgano determinado, será útil definir con mayor amplitud la eliminación. La velocidad de "presentación" del medicamento al órgano sería el producto del flujo sanguíneo *(Q)* por la concentración del medicamento en sangre arterial (C_A), y la velocidad con que el fármaco sale del órgano sería el producto de dicho flujo por la concentración del medicamento en sangre venosa (C_V). La diferencia entre estas velocidades, en equilibrio dinámico o estado estable, sería la velocidad de eliminación del fármaco:

$$\begin{aligned}\text{Velocidad de eliminación} &= Q \cdot C_A - Q \cdot C_V \\ &= Q(C_A - C_V)\end{aligned} \tag{1-8}$$

Si se divide la ecuación 1-8 entre la concentración del medicamento que llega al órgano de eliminación, que es C_A, se obtiene una expresión de la eliminación del fármaco por parte del órgano en cuestión:

$$CL_{órgano} = Q\left[\frac{C_A - C_V}{C_A}\right] = Q \cdot E \tag{1-9}$$

La expresión $(C_A - C_V)/C_A$ en la ecuación 1-9 se puede calificar como la *razón de extracción (E)* del fármaco. Aunque no se utiliza en la práctica médica general, resulta útil calcular la razón de extracción del fármaco para modelar los efectos que tiene el trastorno de cierto órgano metabolizante sobre la eliminación y para diseñar las propiedades terapéuticas ideales de los fármacos que se están elaborando.

Eliminación por el hígado. Los conceptos planteados en la ecuación 1-9 tienen enorme trascendencia en lo que toca a medicamentos que son eliminados por el hígado. Considérese el caso de un producto farmacéutico que se elimina con eficacia de la sangre mediante procesos hepáticos, es decir, metabolismo o excreción, o ambos, del medicamento intacto en la bilis. En este caso, será pequeña la concentración del fármaco en la sangre que salga del hígado, la razón de extracción se acercará a la unidad y la eliminación del medicamento de la sangre tendrá como elemento limitante el flujo de este líquido por el hígado. Los fármacos que son eliminados eficazmente por esta víscera (p. ej., los señalados en el Apéndice II, cuyas velocidades de eliminación sistémica exceden de 6 ml/min/kg, como *diltiazem*, *imipramina*, lidocaína, morfina y propranolol), muestran restricción en su velocidad de eliminación, no por procesos intrahepáticos, sino por la rapidez con que son transportados por la sangre a los sitios de eliminación presentes en el hígado.

Quedan por considerar algunos otros aspectos complejos. Por ejemplo, las ecuaciones expuestas en párrafos anteriores no tienen en cuenta

la unión del fármaco a componentes de la sangre y los tejidos, ni permiten calcular la habilidad intrínseca del hígado para eliminar un medicamento en caso de no haber las limitaciones impuestas por el flujo de sangre, lo cual se ha llamado *eliminación intrínseca*. En términos bioquímicos y bajo circunstancias de primer orden, la eliminación intrínseca es una medida de la proporción de los parámetros cinéticos de Michaelis-Menten para el proceso de eliminación (p. ej., v_m/K_m) y, por lo tanto, refleja la capacidad metabólica máxima o de transporte del órgano que realiza la eliminación. Se han propuesto varias extensiones de las relaciones de la ecuación 1-9 para incluir expresiones para la unión a proteínas y la eliminación intrínseca en varios modelos de eliminación hepática (Kwon y Morris, 1997). Todos estos modelos indican que cuando la capacidad del órgano eliminador para metabolizar el fármaco es considerable comparada con la velocidad con que el fármaco es presentado al mismo, la eliminación será similar a la irrigación del órgano. Por el contrario, cuando la capacidad metabolizante es pequeña comparada con la velocidad con que se presenta el fármaco, la eliminación será directamente proporcional a la fracción de fármaco libre en la sangre y a la eliminación intrínseca del mismo. Si se conocen estos conceptos es posible comprender una serie de resultados experimentales que quizá son dudosos. Por ejemplo, la inducción enzimática o una hepatopatía pueden alterar la velocidad con que se metaboliza el fármaco en determinado sistema enzimático microsomal hepático, sin cambiar la eliminación global en todo el animal. Para un fármaco con una razón de extracción alta, la irrigación restringe la eliminación, y los cambios en la eliminación intrínseca por inducción enzimática o hepatopatía deben tener muy pocos efectos. Asimismo, para fármacos con una razón de extracción alta, los cambios en la unión a proteínas por alguna enfermedad o por competencia de otros fármacos deben tener muy poco efecto sobre la eliminación. Por el contrario, los cambios en la eliminación intrínseca y la unión a proteínas modifican la eliminación de los fármacos con una eliminación intrínseca reducida, como la warfarina y, por lo tanto, las razones de extracción; sin embargo, los cambios de la irrigación tendrán muy pocos efectos.

Eliminación renal. La eliminación renal de un fármaco provoca su aparición en la orina. Al valorar los efectos que tiene una nefropatía sobre la eliminación de un fármaco es importante tomar en cuenta las complicaciones ligadas a la filtración, la secreción activa en el túbulo renal y la reabsorción, además del flujo. La velocidad de filtración de un medicamento depende del volumen del líquido filtrado por el glomérulo y la concentración libre del fármaco en plasma, dado que no se filtra el que está unido a proteínas. La velocidad de secreción del medicamento por el riñón dependerá de la "eliminación" intrínseca del fármaco por acción de los transportadores que intervienen en la secreción activa, modificada por la unión del medicamento a proteínas plasmáticas, el grado de saturación de dichos transportadores, y la rapidez de llegada del medicamento al sitio secretor. Además, habrá que considerar los procesos que intervienen en la resorción del fármaco desde el líquido tubular. Las influencias de los cambios en la unión a proteínas, el flujo sanguíneo y el número de nefronas funcionales son análogas a los principios expuestos en párrafos anteriores en lo referente a la eliminación por el hígado.

DISTRIBUCIÓN

Volumen de distribución. El segundo parámetro fundamental que resulta útil para entender los mecanismos de eliminación de un fármaco es el volumen. El volumen de distribución *(V)* relaciona la cantidad de medicamento en el organismo con la concentración que tiene *(C)* en sangre o plasma, según el líquido que se mida. Dicho volumen no necesariamente se refiere a un volumen fisiológico identificable, sino sólo al volumen de líquido que se requeriría para contener todo el fármaco en el cuerpo a las mismas concentraciones en que está presente en sangre o plasma:

$$\text{Cantidad de fármaco en el organismo}/V = C \quad \text{o} \quad V = \text{cantidad de fármaco en el organismo}/C \tag{1-10}$$

Por lo tanto, el volumen de distribución de un fármaco refleja su presencia en los tejidos extravasculares y no en el plasma. El volumen plasmático de un hombre de 70 kg es de 3 L, su volumen sanguíneo es de 5.5 L, su volumen de líquido extracelular excluyendo al plasma es de 12 L y su volumen de agua total es de aproximadamente 42 litros.

Muchos fármacos poseen volúmenes de distribución mucho mayores que estas cifras. Por ejemplo, si hubiera 500 μg del glucósido cardíaco *digoxina* en el cuerpo de un individuo de 70 kg, se observaría una concentración plasmática aproximada de 0.75 ng/ml. Si se divide la cantidad de fármaco en el organismo entre su concentración plasmática se obtiene un volumen de distribución para la digoxina de alrededor de 667 L, o un valor cerca de 10 veces mayor que el volumen total de un hombre de 70 kg. De hecho, la digoxina se distribuye de preferencia en el músculo y el tejido adiposo y en sus receptores específicos (NA^+, K^+-ATPasa), lo que deja una cantidad muy pequeña de fármaco en el plasma. En cuanto a los fármacos que se fijan de manera extensa a las proteínas plasmáticas pero no se fijan a los componentes hísticos, el volumen de distribución será similar al del volumen plasmático, ya que el medicamento unido a las proteínas se puede medir en la mayor parte de los análisis farmacológicos. Por el contrario, algunos fármacos tienen un volumen de distribución alto aunque la mayor parte de la sustancia en la circulación se encuentre unida a la albúmina, ya que estos fármacos también se secuestran en otros sitios.

El volumen de distribución varía considerablemente según el grado relativo de unión de alta afinidad con otros sitios receptores, proteínas plasmáticas e hísticas, el coeficiente de fragmentación del fármaco en la grasa y la acumulación en los tejidos poco irrigados. Como es de esperarse, el volumen de distribución de los fármacos difiere según la edad del paciente, el sexo, la composición corporal y la presencia de alguna enfermedad. El agua total en los lactantes menores de un año de edad, por ejemplo, es de 75 a 80% del peso corporal, mientras que en un adulto de sexo masculino es de 60% y en uno de sexo femenino es de 55 por ciento.

Para describir la distribución de los medicamentos se emplean algunos términos volumétricos que se han obtenido o calculado de diversos modos. El volumen de distribución que se define en la ecuación 1-10 considera al organismo como un solo compartimiento homogéneo. En ese *modelo unicompartimental*, todo el fármaco que llegue al organismo pasa directamente al compartimiento central, y la distribución de la sustancia es instantánea en todo el volumen *(V)*. La eliminación o eliminación desde dicho compartimiento sigue una cinética de primer orden, como se define en la ecuación 1-4, es decir, la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo depende de la cantidad (concentración) del producto medicamentoso en el compartimiento corporal. En la figura 1-3*A* y la ecuación 1-11 se describe la disminución de la concentración plasmática con el paso del tiempo, correspondiente a un medicamento introducido en dicho compartimiento:

$$C = (\text{dosis}/V) \cdot \exp(-kt) \tag{1-11}$$

donde k es la constante de rapidez de eliminación que expresa la fracción del fármaco "extraído" o eliminado desde el compartimiento, por

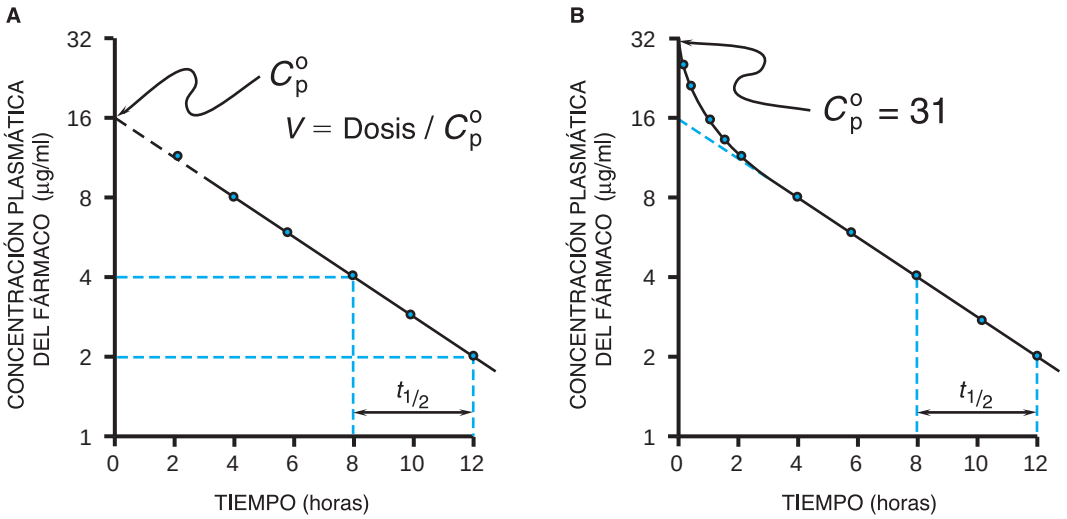


Figura 1-3. ***Curvas de concentración plasmática-tiempo después de la administración intravenosa de 500 mg de un fármaco a un varón de 70 kg de peso. A,*** En este ejemplo las concentraciones del medicamento se midieron en el plasma desde 2 h después de administrado. La gráfica semilogarítmica de concentración plasmática (C_p) en función del tiempo parece indicar que el fármaco se eliminó de un solo compartimiento por un proceso de primer orden (ecuación 1-11) con una semivida de 4 h ($k = 0.693/t_{\frac{1}{2}} = 0.173\ h^{-1}$). El volumen de distribución *(V)* puede conocerse a partir del valor de C_p, obtenido por extrapolación a $t = 0$ ($C_p^o = 16\ \mu g/ml$). El volumen de distribución (ecuación 1-10) para el modelo unicompartimental es de 31.3 L o 0.45 L/kg (V = dosis/C_p^o). La eliminación del medicamento de este ejemplo es de 90 ml/min; para un modelo unicompartimental $CL = kV$. ***B,*** La obtención de la muestra antes de 2 h señala que de hecho el fármaco sigue una cinética multiexponencial. La semivida de eliminación terminal es de 4 h; la eliminación es de 84 ml/min (ecuación 1-6); $V_{área}$ es de 29 L (ecuación 1-11) y V_{ss} es de 26.8 L. El volumen de distribución inicial o "central" del medicamento (V_1 dosis/C_p^o) es de 16.1 L. El ejemplo elegido indica que la cinética multicompartimental a veces no se tiene en cuenta cuando no se efectúa el muestreo en fase temprana. En este caso particular hubo sólo un error de 10% en la cifra de eliminación cuando no se consideraron las características multicompartimentales. Muchos fármacos pueden seguir una cinética multicompartimental durante lapsos importantes, y el hecho de no considerar la fase de distribución da lugar a importantes errores en los cálculos de la eliminación y en el cálculo de las dosis apropiadas. Asimismo, para decidir el plan en cuanto a la dosis inicial o de saturación, es importante considerar la diferencia entre volumen de distribución "central" y otros términos que expresan una distribución más amplia.

unidad de tiempo. Dicha constante guarda relación inversa con el periodo de semieliminación, o semivida, del medicamento ($k = 0.693/t_{\frac{1}{2}}$).

El modelo unicompartimental "ideal" que se ha señalado, no describe toda la evolución cronológica que sigue la concentración plasmática; es decir, habrá que diferenciar entre algunos depósitos tisulares y el compartimiento central, y la concentración del medicamento parece disminuir de una manera que podría describirse en términos exponenciales múltiples (fig. 1-3*B*). Sin embargo, el modelo unicompartimental es suficiente para aplicarse en casi todas las situaciones clínicas y a casi todos los medicamentos. Efectivamente, el hecho de conocer la vida del fármaco en el compartimiento central tiene un efecto directo y significativo sobre el intervalo posológico apropiado de administración.

Velocidad de distribución. La caída exponencial que se observa en los fármacos que son eliminados del organismo por medio de una cinética de primer orden es consecuencia de las diferencias en la velocidad con la que el fármaco se equilibra con los tejidos y dentro de los mismos. La velocidad de equilibrio depende de la relación entre la perfusión del tejido y la fragmentación del fármaco en el tejido. En muchos casos, varios grupos de tejidos con una relación entre perfusión y fragmentación similar se equilibran básicamente a la misma velocidad, de manera que sólo se observa una fase de distribución (descenso inicial rápido de la concentración del fármaco inyectado por vía intravenosa, como se muestra en la fig. 1-3*B*). Es como si el fármaco comenzara en un volumen "central" (fig. 1-1), que consta de un depósito plasmático y otro hístico que se equilibra rápidamente con el medicamento distribuyéndolo hasta lograr un volumen "final", en cuyo punto las concentraciones plasmáticas disminuyen en forma logarítmica lineal a una velocidad constante de *k* (fig. 1-3*B*). Una manera de mirar el modelo de compartimientos múltiples para la disposición de un fármaco es como si la sangre y los órganos magros con una perfusión abundante como el corazón, cerebro, hígado, pulmón y riñones se agruparan formando un solo compartimiento central, mientras que los tejidos menos irrigados, como músculo, piel, grasa y hueso, actúan como el compartimiento final (esto es, el compartimiento hístico).

Si el modelo o la proporción de flujos de sangre hacia diversos tejidos cambia dentro de una persona o difiere entre uno y otro individuos, también se modificarán las velocidades de distribución del medicamento en los tejidos. Sin embargo, los cambios en el flujo sanguíneo también pueden hacer que algunos tejidos que estaban al principio en el volumen "central" se equilibren con una lentitud mucho mayor, al grado de que aparezcan sólo en el volumen "final"; esto significa que parecerá que los volúmenes centrales varían con estados patológicos que alteran el flujo de sangre regional (como se observaría en la cirrosis hepática). Después de la administración intravenosa rápida, las concentraciones del fármaco en plasma pueden ser mayores en sujetos con riego deficiente (como sería en el choque), que si el riego sanguíneo fuera más adecuado. Estas altas concentraciones sistémicas ocasionan a su vez concentraciones más altas (y efectos más intensos) en tejidos como los de encéfalo y corazón, cuyo gran riego no ha sido disminuido por la alteración del estado hemodinámico. Por lo tanto, el efecto de un medicamento en diversos sitios de acción puede variar de acuerdo con el riego sanguíneo que reciben.

Volumen multicompartimental. Se han utilizado dos términos diferentes para describir el volumen de distribución de fármacos que siguen una desintegración exponencial múltiple. El primero, llamado $V_{área}$, se calcula como la razón aritmética entre la eliminación y la rapidez de disminución de la concentración durante la fase de eliminación (final) de la curva de concentración logarítmica, en función del tiempo:

$$V_{área} = \frac{CL}{k} = \frac{\text{dosis}}{k \cdot AUC} \tag{1-12}$$

El cálculo del parámetro anterior es directo y permite conocer el volumen después de administrar una sola dosis del medicamento por vía intravenosa u oral (donde la dosis debe ser corregida por la biodisponibilidad). Sin embargo, otro volumen de distribución multicompartimental puede ser más útil, en especial cuando interesa conocer el efecto de los estados patológicos sobre la farmacocinética. El volumen de distribución en estado estable (*volume of distribution at steady state,* V_{ss}) es aquel en que el fármaco se distribuiría durante el estado de equilibrio si se hallara en todo ese volumen en la misma concentración en que está en el líquido donde se mide (plasma o sangre). V_{ss} también se puede apreciar como se muestra en la ecuación 1-13, donde V_C es el volumen de distribución del fármaco en el compartimiento central y V_T es el mismo volumen en el compartimiento hístico (tisular):

$$V_{ss} = V_C + V_T \tag{1-13}$$

A pesar de que $V_{área}$ es un parámetro cómodo y de cálculo fácil varía cuando la constante de velocidad de eliminación del medicamento cambia, aun sin modificación del espacio para distribución. Lo anterior se debe a que la velocidad terminal de disminución de la concentración del fármaco en sangre y plasma depende no sólo de la eliminación, sino de las velocidades de distribución del producto entre los volúmenes "central" y "final". El V_{ss} no tiene esta desventaja. Cuando se aplica la farmacocinética para decidir la posología, las diferencias entre $V_{área}$ y V_{ss} por lo regular carecen de importancia clínica. No obstante, ambas se incluyen en el cuadro de Datos farmacocinéticos, del Apéndice II, según aparecen en las publicaciones sobre el tema.

Semivida

La semivida ($t_{\frac{1}{2}}$) es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del medicamento en el cuerpo para disminuir a la mitad. En el caso más sencillo, que es el del modelo unicompartimental (fig. 1-3*A*), la semivida puede calcularse fácilmente y utilizarse para tomar decisiones en cuanto a la dosificación del medicamento (posología). Sin embargo, como se señala en la figura 1-3*B*, las concentraciones del fármaco en plasma suelen seguir un modelo de disminución multiexponencial, lo cual hace posible calcular dos o más términos para la semivida.

En lo pasado, los valores de semivida se informaban en términos de la fase de eliminación logarítmica lineal. Sin embargo, conforme se logró mayor sensibilidad analítica, las concentraciones menores medidas parecían producir valores crecientes de semivida terminal. Por ejemplo, se ha observado una semivida terminal de 53 h en el caso de la gentamicina (en comparación con las 2 a 3 h señaladas en el Apéndice II, las cuales son más relevantes desde el punto de vista clínico), y el ciclo por la bilis quizás explique el valor terminal de 120 h de la *indometacina* (en comparación con la semivida de 24 h señalada en el Apéndice II). La semivida terminal prolongada de algunos medicamentos es consecuencia de su acumulación en los tejidos por su administración crónica o durante periodos más cortos de tratamiento pero con una dosis alta. Éste es el caso de la gentamicina, cuya semivida terminal es nefrotóxica y ototóxica. La importancia de una vida media particular puede definirse en términos de la fracción de la eliminación y el volumen de distribución que se relacionan con cada semivida, y de si las concentraciones plasmáticas o las cantidades del medicamento en el cuerpo se relacionan mejor con las respuestas medidas. Las cifras únicas de semivida señaladas para cada fármaco en el Apéndice II expresan el periodo de semieliminación o semivida de mayor interés clínico.

En los estudios sobre las propiedades farmacocinéticas de los fármacos durante la enfermedad, la semivida es un parámetro derivado que cambia en función de la eliminación y el volumen de distribución. La fórmula siguiente ofrece una relación aproximada y útil entre la semivida, la eliminación y el volumen de distribución:

$$t_{1/2} \cong 0.693 \cdot V_{ss}/CL \tag{1-14}$$

La eliminación es la medida de la capacidad que tiene el organismo para eliminar el fármaco; así, al disminuir la capacidad de eliminación, como sería por alguna entidad patológica, cabría esperar que aumentara la semivida del medicamento en el organismo. No obstante, esta relación recíproca es exacta sólo cuando la enfermedad no modifica el volumen de distribución. Por ejemplo, la semivida del *diazepam* aumenta conforme lo hace la edad del individuo; sin embargo, lo que cambia en función de la edad no es la eliminación, sino el volumen de distribución. De igual modo, los cambios en la unión del fármaco a proteínas pueden alterar su eliminación y también su volumen de distribución, y ocasionar cambios impredecibles en la semivida, en función de la enfermedad. Por ejemplo, la semivida de la *tolbutamida* es menor en sujetos con hepatitis viral aguda, exactamente lo contrario de lo que se esperaría. La enfermedad modifica la unión a proteínas en plasma y tejidos, de tal manera que, en vez de que cambie el volumen de distribución, la eliminación aumenta porque existen mayores concentraciones del medicamento libre en el torrente sanguíneo.

Aunque en ocasiones es un índice deficiente de la eliminación de un fármaco del organismo por sí mismo (el fármaco desaparece en ocasiones por la formación de metabolitos no detectados pero que tienen efectos terapéuticos o indeseables), la semivida indica el tiempo necesario para alcanzar el estado estable después de iniciar o cambiar un esquema posológico (p. ej., cuatro semividas hasta alcanzar aproximadamente 94% de un estado estable nuevo) y el tiempo que tarda un fármaco en eliminarse del organismo, además de constituir una medida para calcular el intervalo adecuado para administrar cada dosis (*véase* más adelante en este capítulo).

Estado estable. La ecuación 1-2 (velocidad de administración $= CL \cdot C_{ss}$) indica que la concentración estable finalmente se obtiene cuando el fármaco se administra a una velocidad constante. En este punto, la eliminación del fármaco (producto de eliminación y concentración; la ecuación

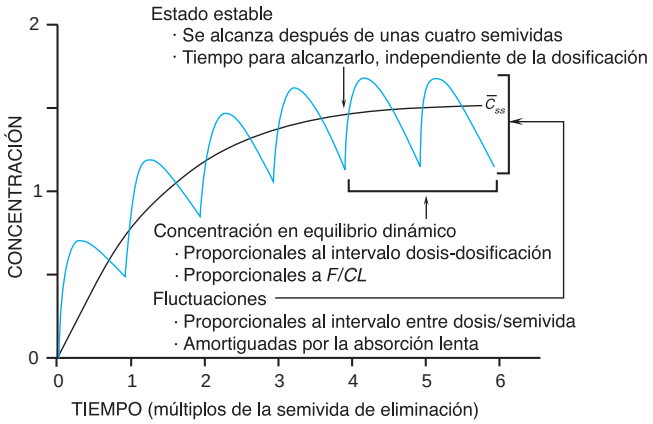


Figura 1-4. ***Relaciones farmacocinéticas fundamentales en la administración repetida de medicamentos.*** La *línea azul* es el modelo de acumulación del medicamento durante su administración repetida, intervalos que son iguales a su periodo de semivida en que la absorción es 10 veces más rápida que la eliminación. Conforme aumenta la tasa (velocidad) relativa de absorción, la concentración máxima se acerca a 2 y la mínima a 1 durante el estado estable o de equilibrio dinámico. La **línea negra** señala el modelo durante la administración de una dosis equivalente mediante goteo intravenoso continuo. Las curvas se basan en el modelo unicompartimental. La concentración promedio ($\bar{C}_{ss}$) cuando se alcanza el estado de equilibrio durante la administración intermitente del producto medicamentoso es:

$$(\bar{C}_{ss}) = \frac{F \cdot \text{dosis}}{CL \cdot T}$$

donde F es biodisponibilidad fraccionaria de la dosis y T, intervalo entre dosis (tiempo). Al sustituir el elemento $F \cdot$ dosis/T con el ritmo de goteo, la fórmula equivale a la ecuación 1-2, así permite conocer la concentración conservada en estado estable durante el goteo intravenoso continuo.

1-4) será igual al índice de disponibilidad del fármaco. Este concepto se extiende también a la administración regular e intermitente (p. ej., 250 mg del fármaco cada 8 h). Durante cada intervalo, la concentración del fármaco se incrementa con la absorción y desciende con la eliminación. Durante el estado estable, el ciclo se repite de manera idéntica en cada intervalo (*véase* fig. 1-4). La ecuación 1-2 sigue aplicándose para la administración intermitente, pero ahora describe la concentración estable promedio (C_{ss}) durante el intervalo entre dos dosis.

Grado y tasa de biodisponibilidad

Biodisponibilidad. Es importante diferenciar entre la tasa (velocidad) y el grado de absorción de un medicamento, y la cantidad de fármaco que llega al final a la circulación general. La cantidad de medicamento que llega a la circulación general depende no sólo de la dosis administrada, sino también de la fracción de la dosis *(F)* que es absorbida y que escapa de la eliminación de primer paso. Esta fracción es la *biodisponibilidad* del fármaco. Ya antes se señalaron las causas de la absorción incompleta; también, como se indicó, si el medicamento se metaboliza en el epitelio intestinal o el hígado, o se excreta en la bilis, parte del fármaco activo absorbido en las vías gastrointestinales terminará por ser eliminado antes de que llegue a la circulación general y se distribuya hacia los sitios de acción.

Si se conoce la razón de extracción (E_H) del medicamento al pasar por el hígado (ecuación 1-9), es posible conocer la máxima disponibilidad que habrá de él después de ingerido ($F_{máx}$), en el supuesto de que la eliminación hepática siga una cinética de primer orden:

$$F_{máx} = 1 - E_H = 1 - (CL_{hepático}/Q_{hepático}) \qquad (1\text{-}15)$$

Con base en la ecuación anterior, si la eliminación del fármaco en la sangre que llega al hígado es grande en relación con el flujo a dicha víscera, será pequeña la disponibilidad después de la ingestión del producto (p. ej., lidocaína o propranolol); esta disminución de la disponibilidad está en función del sitio fisiológico desde el cual se absorbe el medicamento, y ninguna modificación en la presentación mejorará la disponibilidad en una situación de cinética lineal. La absorción incompleta o el metabolismo intestinal (o ambos) incompletos después de la ingestión del producto, en la práctica reducirá dicho valor máximo previsible de F.

Si un medicamento se suministra por una vía en que se produzca pérdida de primer paso, las ecuaciones presentadas que contienen los términos *dosis* o *dosificación* (ecuaciones 1-2, 1-6, 1-11 y 1-12) también deben incluir el término F de biodisponibilidad, de modo que se utilice la dosis o dosificación disponible del producto. Por ejemplo, la ecuación 1-2 se modifica hasta obtener:

$$F \cdot \text{dosificación} = CL \cdot C_{ss} \qquad (1\text{-}16)$$

donde el valor de F es de 0 a 1. El valor de F varía ampliamente en los fármacos que se administran por vía oral. El etidronato, que es un bisfosfonato utilizado para estabilizar la matriz ósea en el tratamiento de la enfermedad de Paget y la osteoporosis, tiene un F de 0.03, lo que significa que sólo 3% del medicamento aparece en el torrente sanguíneo después de su administración oral. En el caso del etidronato, el tratamiento por vía oral sigue siendo de utilidad y la dosis que se administra por kilogramo es mayor que la que se utilizaría por vía intravenosa.

Velocidad de absorción. En general, la velocidad de absorción de un fármaco no influye en la concentración promedio en estado estable en que se halla en el plasma, pero aun así influye en la farmacoterapia. Si el producto se absorbe con gran rapidez (p. ej., la dosis que se aplica por vía intravenosa rápida) y tiene un volumen "central" pequeño, la concentración del medicamento será grande en un principio, después de lo cual disminuirá a medida que el medicamento se distribuya hasta alcanzar su volumen "final" (mayor) (fig. 1-3*B*). Cuando el mismo fármaco se absorbe con mayor lentitud (p. ej., por goteo lento) se distribuirá durante el lapso de su administración, y las concentraciones máximas serán menores y surgirán más tarde. Los preparados de liberación controlada se concibieron para que la absorción sea lenta y sostenida

y así producir una concentración plasmática/perfil cronológico menos fluctuante durante el intervalo entre una y otra dosis, en comparación con presentaciones de liberación más inmediata. Un medicamento particular puede originar efectos deseables e indeseables en diversos sitios del organismo, y la rapidez de distribución en esos sitios quizá no sea la misma. De ese modo, las intensidades relativas de dichos efectos de un producto pueden variar transitoriamente cuando se cambia el ritmo de administración. Para obtener los efectos favorables de un fármaco es necesario conocer su concentración plasmática ideal o deseable, y el resultado terapéutico mejora si se mantienen esos límites y se evitan las variaciones pronunciadas entre las concentraciones máxima y mínima.

Farmacocinética no lineal

En farmacocinética, la falta de linealidad (es decir, cambios en parámetros como eliminación, volumen de distribución y semivida en función de la dosis o la concentración) por lo regular depende de la saturación de la unión a proteínas, el metabolismo por el hígado, o el transporte activo del medicamento a los riñones.

Unión saturable a proteínas. Al aumentar la concentración molar de un medicamento, la fracción libre acaba por incrementarse también (al saturarse todos los sitios de unión), si bien esto suele ocurrir sólo cuando las concentraciones del producto farmacéutico en el plasma alcanzan órdenes de decenas a centenas de microgramos por mililitro. Cuando un medicamento es metabolizado por el hígado con una proporción de eliminación intrínseca/extracción baja, la saturación de la unión a proteínas plasmáticas hará que V y la eliminación *(CL)* aumenten conforme lo hagan las concentraciones del medicamento; por tanto, la semivida puede permanecer constante (ecuación 1-14). En el caso de dicho medicamento, C_{ss} no se incrementará de manera lineal conforme lo haga el ritmo de administración del producto. Si los agentes medicamentosos son depurados con índices de eliminación intrínseca/extracción grandes, C_{ss} puede seguir siendo linealmente (directamente) proporcional a la tasa de administración del fármaco. En tal caso, la eliminación por el hígado no cambiará y el incremento de V aumentará la vida media de desaparición, al disminuir la fracción del medicamento total en el organismo que llega al hígado por unidad de tiempo. Casi todos los fármacos quedan entre los dos extremos mencionados, y es difícil predecir los efectos de la unión no lineal a proteínas.

Metabolismo saturable. En esta situación, la ecuación de Michaelis-Menten (ecuación 1-3) por lo regular describe la falta de linealidad. Sin duda, todos los mecanismos activos son saturables, pero parecerán lineales si las cifras de las concentraciones medicamentosas observadas en la práctica son mucho menores que K_m. Cuando la concentración de un fármaco es mayor que K_m, se observa una cinética no lineal. Las consecuencias principales de la saturación del metabolismo o el transporte son opuestas a las que se observan al saturarse la unión a proteínas. Esta última origina incremento de *CL*, puesto que éste aumenta con la concentración del fármaco, mientras que la saturación del metabolismo o el transporte reduce a *CL*. Cuando ambas circunstancias son simultáneas prácticamente anulan los efectos de la otra y el resultado es una cinética sorprendentemente lineal; por ejemplo, con el *ácido salicílico* esto sucede a lo largo de límites definidos de concentraciones.

El metabolismo saturable hace que el metabolismo de primer paso oral sea menor de lo previsto (mayor F) y haya un incremento fraccionario mayor en C_{ss} que el incremento fraccionario correspondiente en la velocidad de administración del fármaco. La situación anterior se aprecia mejor si se sustituye la ecuación 1-3 en la ecuación 1-2 y se despeja la concentración en estado estable:

$$C_{ss} = \frac{\text{dosificación} \cdot K_m}{v_m - \text{dosificación}} \qquad (1\text{-}17)$$

Conforme la dosificación se aproxima a la velocidad de eliminación máxima, el denominador de la ecuación 1-17 se acerca a cero y C_{ss} aumenta de modo desproporcionado. Como la saturación del metabolismo no tiene efecto alguno en el volumen de distribución, la eliminación y la rapidez relativa de la eliminación del medicamento disminuyen conforme aumenta la concentración; por tal motivo, la curva de nivel/tiempo plasmática logarítmica C_p es cóncava y en fase de reducción hasta que el metabolismo se torna suficientemente desaturado y aparece la eliminación de primer orden. Por todo lo comentado, el concepto de semivida constante no es aplicable al metabolismo no lineal que se observa en los límites habituales de las concentraciones clínicas. Por consiguiente, es difícil e impredecible cambiar el ritmo de dosis de un medicamento con metabolismo no lineal, porque el estado estacionario resultante se alcanza de manera más lenta, y como dato importante, el efecto no guarda proporción con la alteración del ritmo posológico, es decir, la frecuencia de administración de dosis.

El anticonvulsivo *fenitoína* constituye un ejemplo de fármaco para el cual el metabolismo se satura en el límite terapéutico de concentraciones (*véase* Apéndice II) y la semivida varía de 7 a 42 h. K_m (5 a 10 mg/L) se acerca al extremo inferior del límite terapéutico (10 a 20 mg/L). En algunos individuos, sobre todo en niños pequeños y recién nacidos sometidos a tratamiento anticonvulsivo, K_m puede llegar a 1 mg/L. Cuando la concentración deseada en un adulto es de 15 mg/L y ésta se alcanza con una dosis de 300 mg/día, tomando en cuenta la ecuación 1-17, v_m es igual a 320 mg/día. Para estos pacientes, una dosis 10% menor que la óptima (esto es, 270 mg/día) producirá una C_{ss} de 5 mg/L, que es bastante menor que el valor deseado. Por el contrario, una dosis 10% mayor que la óptima (330 mg/día) excede a la capacidad metabólica (10 mg/día) y origina un ascenso lento y prolongado, pero constante, en la concentración durante la cual aparecen efectos secundarios. La dosificación no se puede regular con tanta precisión (error $<$10%). Por lo tanto, para los pacientes en quienes la concentración deseada de fenitoína es más de 10 veces mayor que la K_m, es casi imposible alternar entre un tratamiento ineficaz y la aparición de efectos secundarios. Para un fármaco como fenitoína, que posee un índice terapéutico estrecho y exhibe un metabolismo no lineal, es muy importante determinar las concentraciones plasmáticas del fármaco (*véase* más adelante en este capítulo). Cuando el paciente es un neonato, este concepto cobra especial importancia puesto que los signos y síntomas de los efectos adversos son difíciles de detectar. En estos casos, es recomendable consultar con un especialista en farmacocinética.

Diseño y optimización de los esquemas posológicos

Después de administrar un fármaco, sus efectos casi siempre exhiben un patrón temporal característico (fig. 1-5). El efecto comienza posterior a un periodo de retraso después del cual la magnitud del efecto aumenta hasta alcanzar el punto máximo y posteriormente desciende; si no se administra otra dosis, el efecto termina por desaparecer conforme el fármaco se elimina. Este fenómeno refleja los cambios en la concentración del fármaco que dependen de la farmacocinética de su absorción, distribución y eliminación. Por lo tanto, la intensidad de los efectos de un fármaco depende de su concentración por arriba de la concentración efectiva mínima, mientras que la duración del efecto refleja el tiempo que la concentración permanece por arriba de esta cifra. En general, estas consideraciones se aplican para los efectos tanto deseados como indeseables (adversos) y, por lo tanto, existe una *ventana terapéutica* que refleja el límite de concentración que es efectivo sin ocasionar efectos secundarios. Lo mismo se observa después de administrar dosis múltiples en un tratamiento prolongado y define la cantidad de fármaco y la frecuencia con que se debe administrar para lograr un efecto terapéutico óptimo. En general, el límite inferior del rango terapéutico es similar a la concentración del fármaco que produce la mitad del efecto terapéutico mayor posible y el límite superior del rango terapéutico es tal que menos

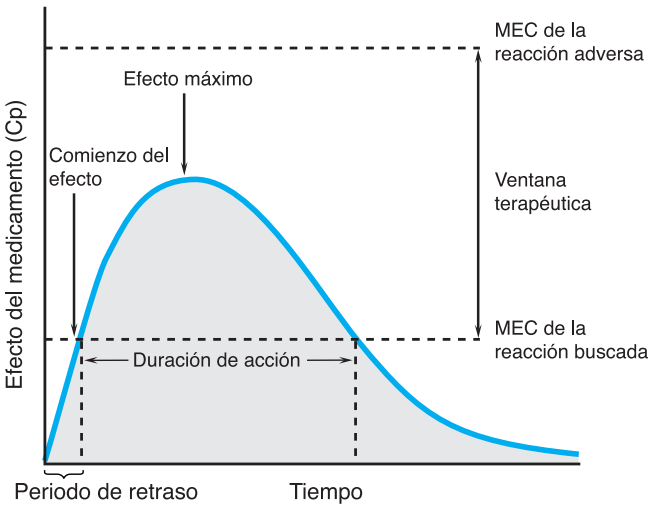


Figura 1-5. ***Características temporales del efecto medicamentoso y su relación con la ventana terapéutica (p. ej., dosis única, administración oral).*** Antes de que la concentración plasmática de un fármaco (*plasma drug concentration*, Cp) exceda a la concentración efectiva mínima (*minimum effective concentration*, MEC) para obtener el efecto deseado transcurre un periodo de retraso. Una vez iniciada la respuesta, la intensidad del efecto aumenta conforme el fármaco se sigue absorbiendo y distribuyendo. Éste alcanza su punto máximo, después del cual la eliminación del fármaco provoca un descenso de la Cp y la intensidad del efecto. El efecto desaparece cuando la concentración del fármaco desciende por debajo de la MEC. Por consiguiente, la duración de la acción de un fármaco depende del periodo durante el cual la concentración es mayor que la MEC. Existe una MEC para cada respuesta adversa, y si la concentración del fármaco la excede aparecerán efectos adversos. La meta terapéutica es obtener y mantener una concentración dentro de la ventana terapéutica para la respuesta deseada con el menor número de efectos adversos. La respuesta farmacológica por debajo de la MEC para el efecto deseado será subterapéutica; por arriba de la MEC para el efecto deseado aumenta la probabilidad de efectos adversos. El hecho de aumentar o reducir la dosis del fármaco desvía la curva de respuesta hacia arriba o abajo en la escala de intensidad y sirve para modular los efectos del medicamento. Si la dosis aumenta también prolonga la duración de acción del fármaco, pero con el riesgo de incrementar la probabilidad de efectos adversos. A menos que el fármaco no sea tóxico (p. ej., penicilina), aumentar la dosis no constituye una estrategia útil para extender la duración de la acción. Por el contrario, se debe administrar otra dosis a un intervalo definido para mantener la concentración dentro de la ventana terapéutica. El área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (*área bajo la curva* o AUC [*area under the curve*], en sombra gris) se utiliza para calcular la eliminación (*véase* ecuación 1-6) para la eliminación de primer orden. El AUC también se emplea como medida de biodisponibilidad (100% para un fármaco que se administra por vía intravenosa). La biodisponibilidad será menor de 100% para los fármacos que se administran por vía oral, principalmente por su absorción incompleta y su metabolismo y eliminación de primer paso.

de 5 a 10% de los pacientes experimenta efectos tóxicos. Para algunos fármacos, esto significa que el límite superior del rango no debe ser más del doble del límite inferior. Por supuesto, estas cifras son variables y en algunos pacientes se obtienen más beneficios si se utiliza una concentración mayor que el límite terapéutico, mientras que otros padecen efectos secundarios con una concentración mucho menor (p. ej., digoxina).

En lo que toca a un número escaso de fármacos, es posible medir con facilidad parte del efecto (p. ej., en la presión arterial o la glucemia) y ello puede servir para mejorar la dosis con un plan empírico de "tanteo". Incluso en esta situación ideal surgen problemas cuantitativos, como la frecuencia con que debe cambiarse la dosificación, y el grado de estas modificaciones; los dilemas mencionados pueden superarse con el uso de reglas empíricas sencillas, basadas en los principios expuestos (p. ej., no cambiar la dosificación más de 50%, ni con una frecuencia que exceda de cada tres o cuatro semividas). Como otra posibilidad, algunos agentes tienen una débil relación entre dosis y toxicidad, y casi siempre se desea de ellos una máxima eficacia. En estos casos, dosis mucho mayores que las promedio necesarias asegurarán la eficacia (si es posible) y prolongarán la acción farmacológica. Dicho plan de "dosis máxima" se utiliza de manera clásica con las *penicilinas.*

Sin embargo, en muchos fármacos es difícil medir los efectos del medicamento (o éste se administra con fines profilácticos), hay el peligro latente de toxicidad e ineficacia, o el índice terapéutico es muy estrecho. En estas circunstancias, es necesario ajustar con enorme cuidado las dosis, y éstas son limitadas por los efectos tóxicos más que por la eficacia. Sobre tal base, el objetivo terapéutico es conservar valores de estado estable del fármaco dentro de la ventana terapéutica. En lo que toca a casi todos los medicamentos, no se conocen, ni es necesario identificar, las concentraciones reales que corresponden a estos límites deseados. Basta saber que la eficacia y los efectos tóxicos por lo común dependen de las concentraciones y la forma en que las dosis y la frecuencia de administración modifican el grado del efecto medicamentoso. Sin embargo, en un reducido número de fármacos existe una diferencia pequeña (dos a tres tantos) entre las concentraciones que producen eficacia, y los efectos tóxicos (como en el caso de la digoxina, la *teofilina*, la lidocaína, los aminoglucósidos, la *ciclosporina*, la warfarina y los anticonvulsivos), y para dichos fármacos se han definido límites de concentraciones plasmáticas que se acompañan de eficacia del tratamiento. En estos casos es razonable un plan de "nivel preelegido", es decir, en que casi siempre se selecciona una concentración de estado estable elegida (meta) del medicamento (por lo común en el plasma) que se acompaña de eficacia y de efectos tóxicos mínimos, y se calcula una dosis que a juicio del operador logrará dicho objetivo. Más tarde se miden las concentraciones del fármaco y se ajusta la dosificación si es necesario, para aproximarse en lo posible a la concentración deseada (*véase* más adelante en este capítulo).

Dosis de sostén. En seres humanos, los medicamentos casi siempre se administran en una serie de dosis repetidas o por medio de goteo intravenoso continuo para conservar una concentración equilibrada y estable vinculada con la ventana terapéutica. De este modo, el objetivo fundamental es calcular la dosis adecuada de sostén. Para conservar la concentración deseada o de estado estable, se ajusta el ritmo de administración de modo que la velocidad de ingreso sea igual a la de egreso o pérdida. Dicha relación fue definida en las ecuaciones 1-2 y 1-16, y se expresa en este párrafo desde la perspectiva de la concentración deseada:

$$\text{Frecuencia de dosificación} = \text{concentración deseada } C_p \cdot CL/F \qquad (1\text{-}18)$$

Si el clínico elige la concentración deseada del fármaco en plasma y conoce sus cifras de eliminación y disponibilidad en un paciente particular, podrá calcular la dosis y el intervalo entre una y otra.

Ejemplo. Se va a administrar digoxina por vía oral en dosis de mantenimiento para "digitalizar" gradualmente a un paciente de 69 kg de peso con insuficiencia cardíaca congestiva. El objetivo es lograr una concentración plasmática constante de 1.5 ng/ml, con base en lo que se sabe sobre la acción de este fármaco en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Basados en el hecho de que la eliminación de creatinina del paciente (*creatinine clearance*, CL_{Cr}) es de 100 ml/min, la eliminación de digoxina se calcula tomando los datos del Apéndice II.

$$CL = 0.88\ CL_{CR} + 0.33\ \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 0.88 \times 100/69 + 0.33\ \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 1.6\ \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 110\ \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} = 6.6\ \text{L} \cdot \text{h}^{-1}$$

Después se utiliza la ecuación 1-18 para calcular la frecuencia adecuada de dosificación, a sabiendas de que la biodisponibilidad de la digoxina después de ingerida es de 70% ($F = 0.7$).

$$\text{Frecuencia de dosificación} = C_p \cdot CL/F \text{ (como meta predeterminada)}$$
$$= 1.5\ \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \times 1.6/0.7\ \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 3.43\ \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$\text{o sea } 236\ \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{para un paciente de 69 kg}$$
$$= 236\ \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \times 60\ \text{min} \times 24\ \text{h}$$
$$= 340\ \mu\text{g} = 0.34\ \text{mg/24 h}$$

En la práctica, la frecuencia de administración se redondearía a la dosis más cercana, es decir, 0.375 mg/24 h, con lo cual se obtendría una concentración plasmática de estado estable de 1.65 ng/ml ($1.5 \times 375/340$), o 0.25 mg/24 h, con lo cual se tendría un valor de 1.10 ng/ml ($1.5 \times 250/340$).

Intervalo entre dosis en caso de administración intermitente. En general, no son beneficiosas las grandes fluctuaciones en las concentraciones de un medicamento en el lapso que media entre la administración de una y otra dosis. Si la absorción y la distribución fuesen instantáneas, la fluctuación de dichas concentraciones entre una y otra administraciones dependería totalmente de la vida media de eliminación del producto. Si se elige un intervalo entre dosis *(T)* que sea igual a la semivida, la fluctuación total será doble, lo cual suele ser una variación tolerable.

Algunas consideraciones farmacodinámicas modifican tal situación. Cuando una sustancia es relativamente atóxica, de manera que el sujeto pueda tolerar con facilidad concentraciones que excedan muchas veces de las necesarias con fines terapéuticos, cabrá recurrir a una posología de dosis máxima, y el intervalo entre una y otra administraciones podrá ser mucho más largo que la semivida de eliminación (por comodidad). La semivida de la *amoxicilina* es casi de 2 h, pero una administración cada 2 h sería impráctica. En cambio, a menudo se le administra en dosis grandes cada 8 a 12 h. En caso de algunos medicamentos con margen terapéutico estrecho, quizá sea importante calcular las concentraciones máxima y mínima que surgirán con un intervalo particular entre dosis. La concentración mínima de estado estable (*minimal steady-state concentration*, $C_{ss,mín}$) podrá calcularse de modo razonable si se utiliza la ecuación 1-19:

$$C_{ss,\,mín} = \frac{F \cdot \text{dosis}/V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \cdot \exp(-kT) \qquad (1\text{-}19)$$

donde k es igual a 0.693 dividido entre la semivida plasmática de interés clínico, y T es el intervalo que media entre dosis. De hecho, el término $\exp(-kT)$ es la fracción de la última dosis (corregida en cuanto a biodisponibilidad) que permanece en el cuerpo al final de dicho intervalo.

En el caso de medicamentos que poseen una cinética multiexponencial y que se administran por vía oral, el cálculo de la concentración máxima de estado estable, $C_{ss,máx}$, requiere el uso de un grupo complejo de constantes exponenciales de distribución y absorción. Si se omiten dichos términos para evaluar la administración de múltiples dosis, el operador podrá calcular con facilidad una concentración máxima de estado estable al omitir el término $\exp(-kT)$ en el numerador de la ecuación 1-19 (*véase* más adelante, la ecuación 1-20). Dado que se trata de una aproximación, la concentración máxima calculada mediante la ecuación 1-20 será mayor que la real.

Ejemplo. En la persona con insuficiencia congestiva cardíaca del ejemplo anterior, se calculó que con una dosis de sostén de 0.375 mg de digoxina ingerida cada 24 h se lograría una concentración plasmática promedio de 1.65 ng/ml en el intervalo entre una dosis y otra. La digoxina tiene un índice terapéutico estrecho y los valores plasmáticos de ella entre 0.8 y 2.0 ng/ml por lo común originan eficacia y mínima toxicidad. ¿Cuáles son las concentraciones plasmáticas máxima y mínima si se aplica el esquema anterior? Para la primera es necesario calcular el volumen de distribución de la digoxina basados en los datos farmacocinéticos disponibles (véase Apéndice II).

$$V_{ss} = 3.12\ CL_{CR} + 3.84\ \text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 3.12 \times (100/69) + 3.84\ \text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 8.4\ \text{L} \cdot \text{kg}^{-1}\text{, o bien 580 L para un paciente de 69 kg}$$

Al combinar la cifra anterior con la de eliminación de digoxina, se obtiene un cálculo de la semivida de eliminación del fármaco en el paciente mencionado (ecuaciones 1-2 a 1-14).

$$t_{1/2} = 0.693\ V_{ss}/CL$$
$$= \frac{0.693 \times 580\ \text{L}}{6.6\ \text{L} \cdot \text{h}^{-1}} = 61\ \text{h}$$

Por lo tanto, la constante de velocidad fraccionada es igual a 0.01136 h^{-1} (0.693/61 h). De esta manera es posible calcular las concentraciones plasmáticas mínima y máxima de digoxina según el intervalo de administración. Con un $T = 48$ h (esto es, 2×0.375 mg cada tercer día):

$$C_{ss,\,máx} = \frac{F \cdot \text{dosis}/V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \qquad (1\text{-}20)$$
$$= \frac{0.7 \times 0.375 \times 2\ \text{mg}/580\ \text{litros}}{0.42}$$
$$= 2.15\ \text{ng/ml}$$

$$C_{ss,\,mín} = C_{ss,\,máx} \cdot \exp(-kT) \qquad (1\text{-}21)$$
$$= (2.15\ \text{ng/ml})(0.58) = 1.25\ \text{ng/ml}$$

Sobre la base mencionada, las concentraciones plasmáticas fluctuarían unos dos tantos, dato congruente con la semejanza del intervalo entre una y otra dosis con la semivida de la digoxina. Asimismo, la concentración máxima debe rebasar la cifra superior de los límites terapéuticos y así lograr que el paciente no resienta efectos adversos posibles, y al finalizar el intervalo entre dosis, la concentración estaría por arriba del límite inferior pero muy cercana a él. Con el mismo intervalo posológico, pero al disminuir la frecuencia con que se administran las dosis, se podría obtener una concentración plasmática más uniforme, manteniéndose el perfil cronológico, y aun así conservar una cifra promedio de estado estable de 1.65 ng/ml. Por ejemplo, para T = 24 h, las concentraciones plasmáticas máxima y mínima calculadas serían de 1.90 y 1.44 ng/ml, respectivamente, que se encuentran en la porción superior de la ventana terapéutica. A diferencia de ello, si se proporciona una dosis más conservadora, como 0.25 ng cada 24 h, se obtendrían valores máximos y mínimos de 1.26 y 0.96 ng/ml, respectivamente, y como consecuencia la cifra de estado estable o equilibrio dinámico sería de 1.10 ng/ml. Por supuesto que el clínico debe "guardar un equilibrio" entre el problema de incumplimiento que plantean los esquemas de administración frecuente, y el de lapsos en los que el individuo puede tener concentraciones del medicamento que sean demasiado grandes o muy pequeñas.

Dosis de saturación. La *dosis de saturación inicial*, o "dosis de carga", es una dosis o una serie de ellas que pueden administrarse al comienzo del

tratamiento con el fin de alcanzar pronto la concentración deseada. La magnitud adecuada de la dosis de saturación es:

$$\text{Dosis de saturación} = \text{concentración deseada } C_p \cdot V_{ss}/F \qquad (1\text{-}22)$$

Una dosis de saturación puede ser deseable cuando el tiempo necesario para alcanzar el estado estable mediante la administración de un fármaco a un ritmo constante (cuatro semividas de eliminación) es prolongado, teniendo en cuenta la gravedad del cuadro que se busca tratar. Por ejemplo, la semivida de la lidocaína por lo común es de 1 a 2 h. Sin duda, las arritmias consecutivas a un infarto de miocardio ponen en riesgo la vida, y es imposible esperar las 4 a 8 h que se necesitan para alcanzar una concentración terapéutica de dicho medicamento mediante goteo intravenoso al ritmo que se requiere para conservar dicha concentración. Por consiguiente, la norma es aplicar una dosis de saturación de lidocaína en la unidad de atención coronaria.

El uso de dosis de saturación también tiene desventajas importantes. En primer lugar, se corre el riesgo de exponer de improviso a una concentración tóxica a un sujeto particularmente susceptible. Es más, si el fármaco que se pretende administrar tiene una semivida larga, se necesitará un lapso también prolongado para que la concentración disminuya cuando la cifra alcanzada sea excesiva. Las dosis de saturación tienden a ser grandes, y a menudo el producto se administra por vía parenteral y con rapidez; esto puede ser particularmente peligroso si surgen efectos tóxicos por efecto del medicamento en sitios que se hallan en equilibrio rápido con el plasma. Lo anterior acaece porque la dosis inicial o de saturación calculada con base en V_{ss} después de la distribución del medicamento al principio queda "limitada" dentro del volumen de distribución "central" inicial y menor. Por consiguiente, suele ser recomendable dividir la dosis inicial o de saturación en fracciones menores que se administren en un lapso preestablecido. Como otra posibilidad, se proporcionará la dosis inicial en goteo intravenoso continuo también en un lapso prefijado. En circunstancias óptimas, debe suministrarse de modo exponencial decreciente, para que exprese la acumulación concomitante de la dosis de sostén, y en la actualidad tal técnica se puede realizar por medio de bombas de goteo computadorizadas.

Ejemplo. La administración de digital ("digitalización") al paciente descrito en párrafos anteriores es gradual si se aplica sólo una dosis de sostén (como mínimo, durante 10 días, con base en una semivida de 61 h). Puede obtenerse una reacción más rápida (si el médico lo juzga necesario; *véase* cap. 33) por medio de una estrategia de dosis inicial y la ecuación 1-22:

$$\begin{aligned}\text{Dosis inicial o de saturación} &= 1.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \times 580 \text{ L}/0.7 \\ &= 1\,243\ \mu\text{g} \sim 1 \text{ mg}\end{aligned}$$

Para evitar los efectos tóxicos, la dosis inicial oral del ejemplo, que también podría administrarse por vía intravenosa, se proporcionaría a razón de una dosis inicial de 0.5 mg, seguida de otra de 0.25 mg 6 a 8 h más tarde, junto con una vigilancia muy cuidadosa del enfermo. También sería prudente administrar la fracción final de 0.25 mg, si es necesario, en dos dosis de 0.125 mg fraccionadas y separadas por lapsos de 6 a 8 h, para impedir la digitalización excesiva, en particular si existiera un plan para iniciar la ingestión de la dosis de sostén en término de 24 h de haber comenzado el suministro de dicho glucósido (digoxina).

Individualización posológica. Para establecer una pauta posológica racional es necesario conocer la *F, CL,* V_{ss} y $t_{\frac{1}{2}}$, además de tener cierta información sobre la velocidad de absorción y distribución del fármaco y los efectos potenciales de la enfermedad sobre estos parámetros. Los esquemas posológicos recomendados casi siempre están concebidos para un paciente "promedio"; en el Apéndice II se indican las cifras habituales de los parámetros más importantes y los ajustes necesarios para la enfermedad y otros factores. Sin embargo, este método de "todo en uno" omite las grandes variaciones interpersonales e impredecibles que suelen existir en estos parámetros farmacocinéticos. Para muchos fármacos, una desviación estándar en los valores de *F, CL* y V_{ss} es de alrededor de 20, 50 y 30%, respectivamente. Esto significa que 95% del tiempo la C_{ss} que se logra será de 35 a 270% de la meta; éste es un intervalo inaceptablemente amplio para un fármaco con un índice terapéutico reducido. Por lo tanto, es muy importante individualizar el esquema posológico para cada paciente. Los principios farmacocinéticos antes descritos proporcionan la base para modificar el esquema posológico y obtener el grado deseado de eficacia con la menor cantidad de efectos adversos. En las situaciones en que es posible medir la concentración plasmática del fármaco y correlacionar el resultado con la ventana terapéutica, se obtiene más información para modificar la posología con base en la concentración sanguínea que se obtiene durante el tratamiento y se evalúa en la consulta farmacocinética que ofrecen en la actualidad numerosas instituciones. Esta medida resulta adecuada para varios fármacos con un índice terapéutico muy reducido (p. ej., glucósidos cardíacos, antiarrítmicos, anticonvulsivos, teofilina y warfarina).

Medición seriada de las concentraciones terapéuticas

La medición de las concentraciones de un medicamento (en estado estable) sirve principalmente para afinar el cálculo de *CL*/*F* en el paciente sujeto a tratamiento (con el uso de la ecuación 1-16, reordenada como se muestra):

$$CL/F \text{ (paciente)} = \text{dosificación}/C_{ss} \text{ (medida)} \qquad (1\text{-}23)$$

La nueva cifra de *CL*/*F* puede utilizarse en la ecuación 1-18 para ajustar la dosis de mantenimiento o sostén y alcanzar la concentración deseada.

Es importante tener siempre presente algunos detalles prácticos y errores vinculados con la medición seriada de las concentraciones terapéuticas de un fármaco. El primero de ellos se relaciona con el momento de obtener especímenes para la medición. Si se ha utilizado una posología intermitente, habrá que elegir el momento exacto en el intervalo entre dosis. Se necesita diferenciar entre dos posibles usos de las concentraciones medidas de un medicamento para entender los resultados que pueden obtenerse. Las cifras de un medicamento, medidas en una muestra obtenida en cualquier momento durante el intervalo entre dosis, aportarán información valiosa para la evaluación de la toxicidad farmacológica; constituye un tipo de medición seriada para la vigilancia terapéutica. Sin embargo, debe destacarse que el procedimiento está plagado de dificultades, porque hay gran variación entre un enfermo y otro en cuanto a la sensibilidad al medicamento. Si se tiene duda respecto de la toxicidad, la concentración del fármaco será uno de tantos índices que servirán para interpretar la situación clínica.

Los cambios en los efectos de los medicamentos pueden quedar a la zaga de los que surgen en la concentración plasmática, por la baja tasa de distribución o por factores farmacodinámicos. Por ejemplo, las concentraciones de digoxina casi siempre rebasan los 2 ng/ml (una cifra potencialmente tóxica) poco después de una dosis ingerida; si bien dichas concentraciones máximas no causan intoxicación, ocurren mucho antes de que se alcancen los efectos máximos. Por esa razón, los valores de medicamentos en muestras obtenidas poco después de administrarlos, no aportan información útil e incluso pueden causar desorientación.

Cuando las concentraciones se utilizan para ajustar los programas posológicos, siempre son desorientadoras las muestras obtenidas poco

después de administrar la dosis del medicamento. Obtener especímenes durante la supuesta etapa de estado estable es modificar el cálculo de *CL*/*F* y, con ello, la selección de la posología. Las concentraciones poco después de la absorción no expresan la eliminación; dependen más bien de la tasa de absorción, el volumen de distribución "central" (no el de estado estable) y la tasa de distribución, todas ellas características farmacocinéticas de muy poca importancia en la elección de dosis de sostén para programas a largo plazo. Cuando la medición tiene por objeto hacer ajustes en las dosis, la muestra debe obtenerse después de dar la dosis previa (como regla empírica, apenas antes de la siguiente dosis planeada, en que la concentración llega a su mínimo). Existe una excepción: algunos fármacos son eliminados casi por completo entre una y otra dosis, y actúan sólo en el lapso inicial del intervalo entre ellas. En ese caso, si hay duda de que se estén alcanzando o no concentraciones eficaces, será conveniente obtener un espécimen poco después de aplicar una dosis. Por otra parte, un motivo de preocupación es que la poca eliminación, como en el caso de la insuficiencia renal, puede hacer que el medicamento se acumule, de modo que las concentraciones medidas poco antes de la dosis siguiente indicarán si ha ocurrido dicha acumulación, y los datos resultan mucho más útiles para ese fin que conocer la concentración máxima. En tales situaciones, se recomienda medir las concentraciones máxima y mínima. Estas dos cifras ofrecen un panorama más amplio sobre la conducta del fármaco en determinado paciente (en especial si se obtienen durante varios periodos posológicos) y corroboran mejor el modelo farmacocinético.

Un segundo aspecto importante al momento de obtener la muestra es su relación con el comienzo del programa a base de dosis de sostén. Si se da una dosis constante, el estado estable se alcanza sólo después de que han transcurrido cuatro semividas. Cuando la muestra se obtiene demasiado pronto después de iniciar el plan, no expresará con precisión dicho estado ni la eliminación del fármaco. Sin embargo, en el caso de medicamentos tóxicos, si se difiere la obtención de especímenes hasta que exista con seguridad un estado estable, para entonces muy probablemente ya habrá ocurrido daño. En estos casos pueden seguirse algunas pautas sencillas. Si se lleva a cabo un control cuidadoso de las concentraciones, se obtendrá el primer espécimen después de transcurridas dos semividas (según se haya calculado y previsto para el paciente), suponiendo que no se haya administrado dosis de saturación. Cuando la concentración excede de 90% de la concentración media final esperada de estado estable, habrá que dividir a la mitad la dosificación, obtener otra muestra después de transcurridas otras dos semividas (supuestas) y de nuevo disminuir a la mitad la dosificación si en la última muestra el fármaco rebasa la cifra deseada. Si la primera concentración no es demasiado alta, puede conservarse la dosificación inicial; aun cuando la concentración sea menor que la esperada, el médico por lo común espera que se alcance el estado estable después de otras dos semividas calculadas, luego de lo cual ajusta la dosis como se describió antes en este capítulo.

Cuando la dosificación es intermitente, surge un tercer problema relacionado con el momento en que se obtuvieron las muestras para medir la concentración del medicamento. Si el espécimen se obtuvo poco antes de la dosis siguiente, como se ha recomendado, la concentración será la mínima y no la media. Sin embargo, como se mencionó antes, es posible calcular la concentración media calculada por medio de la ecuación 1-16.

Si el fármaco tiene cinética de primer orden, las concentraciones promedio, mínima y máxima en estado estable guardan relación lineal con la dosis y con la dosificación (*véanse* ecuaciones 1-16, 1-19 y 1-20). Por tanto, para ajustar la dosis puede utilizarse la razón o cociente entre las concentraciones medidas y las buscadas, congruente con la magnitud de las dosis disponibles:

$$\frac{C_{ss}\,(\text{medida})}{C_{ss}\,(\text{buscada})} = \frac{\text{dosis (previa)}}{\text{dosis (nueva)}} \qquad (1\text{-}24)$$

En el paciente del ejemplo descrito que recibía 0.375 mg de digoxina cada 24 h, por ejemplo, si se advertía que la concentración medida en estado estable era de 1.65 ng/ml y no el valor buscado de 1.3 ng/ml, una medida práctica y adecuada en cuanto al programa posológico hubiera sido disminuir la dosis diaria a 0.25 mg de digoxina.

$$\text{Dosis (nueva)} = \frac{C_{ss}\,(\text{medida})}{C_{ss}\,(\text{buscada})} \times \text{dosis (previa)}$$

$$= \frac{1.3}{1.65} \times 0.375 = 0.295 \sim 0.25 \text{ mg/24 h}$$

Observancia terapéutica

Por último, los buenos resultados con una terapéutica dependen de que la persona cumpla fielmente el plan medicamentoso, según lo haya prescrito el médico ("los medicamentos no actúan si el sujeto no los ingiere o los recibe por otras vías"). La falta de adherencia al esquema posológico suele ser la razón principal de ineficacia terapéutica, particularmente en el tratamiento a largo plazo con productos como los antihipertensores, los antirretrovíricos y los anticonvulsivos. Cuando no se hacen intentos especiales de atender este problema, sólo 50% de los pacientes, en promedio, cumplirá con el plan recetado, de una forma razonablemente satisfactoria; en promedio 33% mostrará observancia parcial y uno de cada seis enfermos, aproximadamente, no cumplirá en absoluto las órdenes recibidas. Es más frecuente el problema de las dosis faltantes o no administradas que el de las "dosis excesivas". El número de fármacos al parecer no constituye un factor tan importante como el número de veces al día que la persona debe recordar las dosis (Farmer, 1999). La disminución de la cantidad de veces en que debe administrarse un medicamento mejorará el cumplimiento de un plan prescrito. De igual importancia es la necesidad de motivar a los pacientes y hacer que participen en su propio cuidado, y para ello utilizar estrategias diversas basadas en una mejor comunicación en cuanto a la naturaleza de la enfermedad y al plan terapéutico global (*véase* Apéndice I).

II. Farmacodinamia

MECANISMOS DE LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO Y SUS EFECTOS

La farmacodinamia trata sobre el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Al analizar con detalle una acción farmacológica se obtiene la base para el empleo terapéutico racional del fármaco y la creación de sustancias terapéuticas nuevas y superiores. Asimismo, la investigación básica en farmacodinamia ofrece conocimientos fundamentales sobre la regulación bioquímica y fisiológica.

Mecanismos de acción de los fármacos

Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organis-

mo; dichas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta al fármaco. El término *receptor* denota el componente del organismo con el cual se supone que interactúa la sustancia química.

El concepto de que los fármacos actúan sobre receptores por lo general se atribuye a John Langley (1878). Langley se encontraba estudiando los efectos antagónicos de la *atropina* en la salivación inducida por *pilocarpina* y observó que "existe cierta sustancia o sustancias en las terminaciones nerviosas o las células glandulares con las que pueden formar compuestos tanto la atropina como la pilocarpina". Posteriormente llamó a este factor "sustancia receptora". El término *receptor* fue introducido por Paul Ehrlich en 1909. Erlich postuló que un fármaco puede tener cierto efecto terapéutico sólo si posee "el tipo correcto de afinidad". Este autor definió al receptor en términos funcionales: "...que el grupo combinable de la molécula protoplasmática con la que se une el grupo introducido se llamará de aquí en adelante *receptor*".

El concepto de que el receptor de un fármaco puede ser cualquier componente macromolecular del organismo tiene varios corolarios fundamentales. Uno de ellos es que cualquier fármaco puede alterar tanto el grado como la velocidad con que opera cualquier función del organismo. Otro es que los fármacos no crean efectos sino que modulan las funciones fisiológicas intrínsecas.

Receptores farmacológicos

Desde el punto de vista numérico, las proteínas constituyen el grupo más importante de receptores de fármacos. Algunos ejemplos son los receptores de hormonas, factores del crecimiento, factores de transcripción y neurotransmisores; enzimas de vías metabólicas o reguladoras esenciales (p. ej., reductasa de dihidrofolato, acetilcolinesterasa y fosfodiesterasas cíclicas de nucleótidos); proteínas que participan en el transporte (p. ej., Na^+, K^+-ATPasa); glucoproteínas secretadas (p. ej., Wnts) y proteínas estructurales (p. ej., tubulina). También es posible explotar ciertas propiedades de fijación con otros componentes celulares con fines terapéuticos. Por consiguiente, los ácidos nucleicos son receptores importantes de los fármacos, en especial de los medicamentos utilizados en la quimioterapia contra el cáncer.

Un grupo en especial importante de receptores de fármacos son las proteínas que normalmente actúan como receptores de ligandos reguladores endógenos (p. ej., hormonas, neurotransmisores u otras). Muchos medicamentos actúan en dichos receptores fisiológicos y a menudo son particularmente selectivos porque los receptores mencionados están especializados para identificar o reconocer y reaccionar a moléculas especiales de señalización con gran selectividad. Los fármacos que se ligan a receptores fisiológicos y remedan los efectos reguladores de los compuestos endógenos que envían señales reciben el nombre de *agonistas*. Otros medicamentos se ligan a los receptores sin efecto regulador, pero su unión bloquea la unión del agonista endógeno. Los compuestos en cuestión, que aún pueden ejercer efectos favorables al inhibir la acción de un agonista (p. ej., al establecer competencia por los sitios de unión del agonista), reciben el nombre de *antagonistas*. Los agentes que son parcialmente eficaces como agonistas reciben el nombre de *agonistas parciales*, y los que estabilizan al receptor en su conformación inactiva se denominan *agonistas inversos* (*véase* más adelante en este capítulo "Medición de las interacciones entre fármacos y receptores y sus efectos").

La unión de los fármacos con los receptores utiliza todos los tipos conocidos de interacción: iónica, enlace de hidrógeno, hidrófoba, de van der Waals y covalente. La mayor parte de las interacciones entre fármacos y sus receptores comprende enlaces de varios tipos. Cuando el enlace es covalente, la acción del fármaco suele ser prolongada. Las interacciones no covalentes de gran afinidad también suelen ser irreversibles.

Relación entre estructura-actividad y creación de fármacos. La solidez de la interacción reversible entre un fármaco y su receptor, con base en su constante de disociación, se define como *afinidad*. Tanto la afinidad del fármaco por su receptor como su actividad intrínseca dependen de su estructura química. Esta relación suele ser bastante rigurosa. Cualquier modificación en la molécula del fármaco puede originar cambios importantes en sus propiedades farmacológicas al alterarse su afinidad por uno o más receptores.

La naturaleza rigurosa de la estructura química en cuanto a la especificidad del enlace entre el fármaco y su receptor se manifiesta por el potencial que tienen los receptores de interactuar de manera selectiva con isómeros ópticos, como se describieron las acciones antimuscarínicas de L-hiosciamina en comparación con DL-hiosciamina (atropina) en los estudios clásicos de Arthur Cushney.

La explotación de las relaciones entre estructura y actividad en muchos casos ha provocado la síntesis de sustancias terapéuticas de gran utilidad. Los cambios en la configuración molecular no siempre alteran todas las acciones y efectos del fármaco por igual, y algunas veces es posible elaborar un análogo con una proporción más favorable entre los efectos terapéuticos y los adversos, con una mayor selectividad por las diversas células o tejidos o con características secundarias más aceptables que las del fármaco original. Se han elaborado antagonistas de hormonas o neurotransmisores muy útiles desde el punto de vista terapéutico por medio de la modificación química de la estructura del agonista fisiológico. Además, cualquier modificación en la estructura puede tener efectos profundos sobre las propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Por ejemplo, si se añade un éster fosfato en la posición N3 del anticonvulsivo fenitoína (5,5 difenil-2,4-imidazolidinediona) se obtiene un profármaco *(fosfenitoína)* que es más soluble en las soluciones intravenosas que la sustancia original. Los resultados de esta modificación son una distribución mucho más confiable en el organismo y un fármaco que debe ser fragmentado por una esterasa para ser activado.

Si se tiene la información necesaria sobre las estructuras moleculares y las actividades farmacológicas de un grupo relativamente numeroso de análogos, es posible identificar las propiedades químicas (esto es, farmacóforo) necesarias para obtener una acción óptima a nivel del receptor: tamaño, forma, posición y orientación de los grupos con carga o de los donadores de hidrógeno para el enlace, etc. Los avances en el diseño

molecular de compuestos orgánicos y los métodos para descubrir los receptores de los fármacos y medir por medios bioquímicos las acciones primarias de los fármacos a nivel de sus receptores han enriquecido la evaluación de las relaciones entre estructura y actividad y su aplicación en la elaboración de fármacos (Carlson y McCammon, 2000). Otra manera de evaluar la importancia de las interacciones específicas entre fármacos y sus receptores es analizando la respuesta de los receptores que han sufrido mutaciones selectivas en determinados residuos de aminoácidos. Esa información ha permitido mejorar o crear sustancias químicas que se enlazan con el receptor con mayor afinidad, selectividad o efecto regulador. Asimismo, se utilizan métodos similares basados en la estructura para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los fármacos, especialmente en relación con los conocimientos que se tienen de su metabolismo. Los conocimientos sobre la estructura de los receptores y los complejos fármaco-receptor, que se definen en resolución atómica por medio de cristalografía radiográfica, son todavía más útiles para diseñar los ligandos y comprender la base molecular de la resistencia medicamentosa para eludirla (p. ej., *imatinib*). La tecnología más reciente en el campo de la *farmacogenética* y la *farmacoproteómica* (cap. 4) ha incrementado nuestros conocimientos sobre la naturaleza y las variaciones en los receptores, lo que permite establecer el diagnóstico molecular en ciertos pacientes para predecir quiénes mejorarán con determinado fármaco (Jain, 2004).

Los avances en la química combinatoria contribuyen a la preparación de fármacos con base en su estructura a través de la generación enérgica, si bien aleatoria, de fármacos nuevos. En este sistema, se generan bibliotecas enormes de sustancias químicas sintetizadas al azar ya sea combinando grupos químicos en todas las combinaciones posibles y utilizando diversos métodos químicos o por medio de microorganismos elaborados por medio de ingeniería genética. A continuación se buscan sustancias con actividad farmacológica en una biblioteca que contenga proteínas e incluso oligonucleótidos y utilizando células de mamífero o microorganismos elaborados por medio de ingeniería molecular para que expresen al receptor de interés terapéutico y la maquinaria bioquímica necesaria para detectar la respuesta a la activación del receptor. Pese a que algunas bibliotecas contienen alrededor de un millón de compuestos, los métodos de detección automatizados permiten estudiar rápidamente los posibles fármacos nuevos. De esta manera, los compuestos activos recién descubiertos por medio de este método aleatorio pueden ser modificados y mejorados gracias a los conocimientos sobre su receptor blanco y los principios esenciales de las relaciones entre estructura y función.

Sitios de acción de los fármacos en las células. Ya que los fármacos actúan al alterar las actividades de sus receptores, el sitio y el grado de acción de un medicamento dependen de la localización y capacidad funcional de dichos receptores. De este modo, la localización selectiva de la acción medicamentosa dentro del cuerpo humano no depende obligadamente de la distribución selectiva del fármaco. Si un producto medicinal actúa en un receptor cuyas funciones son comunes a la generalidad de las células, sus efectos serán amplios y generales. Si tiene una función de máxima importancia, es decir, vital, será muy difícil o peligroso utilizar el medicamento. Sin embargo, dicho producto puede tener importancia clínica. Los glucósidos digitálicos, fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, son inhibidores potentes de un proceso de transporte iónico que es de importancia vital para casi todas las células, el mediado por la Na^+,K^+-ATPasa. En su forma original y sin control, causarían una intoxicación generalizada y su margen de inocuidad o seguridad sería pequeño. De hecho, algunos fármacos son venenos intencionales, como es el antifolato utilizado en el cáncer, *metotrexato;* cuando se utiliza en dosis altas para el tratamiento del osteosarcoma, obliga a intentar el rescate con *leucovorin* (ácido 5-formil tetrahidrofólico). Cuando un fármaco interactúa con receptores que son únicos para unas cuantas células diferenciadas, sus efectos son más específicos. Teóricamente, el fármaco ideal produciría su efecto terapéutico por medio de esta acción. Los efectos colaterales se reducirían al mínimo y no habría efectos tóxicos. Si la función diferenciada fuera de tipo vital, esta clase de fármaco también sería muy peligroso. Algunas de las sustancias más peligrosas que se conocen (p. ej., *toxina botulínica*) exhiben este tipo de especificidad. Incluso cuando la acción primaria de un fármaco es circunscrita, sus efectos fisiológicos subsecuentes a menudo son diseminados.

Receptores de moléculas reguladoras fisiológicas

El término *receptor* se ha aplicado de forma práctica para denotar cualquier macromolécula celular con la cual se liga un fármaco para iniciar sus efectos. Entre los receptores más importantes de medicamentos están las proteínas celulares, cuya función normal es servir de receptores de ligandos endógenos reguladores, en particular hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores. La función de tales receptores fisiológicos consiste en la unión al ligando apropiado, y la consecuente propagación de su señal reguladora en la célula "blanco".

La identificación de las dos funciones de los receptores, unirse a ligandos y propagar un mensaje (esto es, la señalización), sugiere correctamente la existencia de dominios funcionales dentro del receptor: un *dominio de unión con ligando* y otro *dominio efector.* Con frecuencia es posible deducir la estructura y la función de tales "dominios" con base en estructuras de alta resolución de las proteínas del receptor, el análisis del comportamiento de receptores mutados intencionalmente o por ambos medios. Como situación cada vez más frecuente, también se puede identificar el mecanismo de acoplamiento intramolecular de unión de un ligando con activación funcional. Un ejemplo es el concepto de la estructura cristalina del receptor/pigmento visual *rodopsina*, que revela detalles de la estructura de la proteína que no se esperaba encontrar únicamente con base en su diseño químico (Patel *et al.*, 2004). La importancia biológica de estos dominios funcionales la indica todavía más tanto la evolución de receptores diferentes de ligandos diversos que actúan por mecanismos bioquímicos similares, como la de múltiples receptores que corresponden a un solo ligando que actúa por mecanismos sin relación mutua alguna.

Los efectos reguladores de un receptor pueden ejercerse de manera directa en sus objetivos celulares, es decir, la proteína o las *proteínas efectoras*, o bien transmitirse por moléculas intermediarias de señalización, que son los *transductores*. Se conoce como *sistema de receptor-efector* o *vía de transducción de señales* al conjunto de receptor, su "blanco" o sitio celular, y cualesquiera moléculas intermediarias. Con frecuencia, la proteína efectora celular proximal no consti-

tuye el objetivo fisiológico final, sino que es una enzima o proteína transportadora que crea, desplaza o degrada a un metabolito pequeño (p. ej., un nucleótido cíclico o trifosfato de inositol) o ion (p. ej., Ca^{2+}) conocido como *segundo mensajero*. Los segundos mensajeros pueden propagarse en la proximidad de sus sitios de unión llevando información a una gran variedad de blancos, que pueden responder simultáneamente como emisores de la interacción de un solo receptor unido a una sola molécula agonista. Originalmente se consideraba que estos segundos mensajeros eran moléculas de propagación libre dentro de la célula, pero ahora se sabe que su difusión y sus acciones intracelulares están limitadas por la compartimentalización (ubicación selectiva de receptores-transductor-efector-complejos que interrumpen la señal) establecidos *a través de* interacciones entre proteínas y lípidos y proteínas y proteínas (Buxton y Brunton, 1983; Wong y Scott, 2004; Baillie y Houslay, 2005).

Los receptores (y las proteínas efectora y transductora con ellos relacionadas) también actúan como integradores de información porque coordinan señales de múltiples ligandos, tanto entre sí como con las actividades metabólicas de la célula (*véase* más adelante en este capítulo). Esta función integradora resulta particularmente evidente si se considera que los receptores distintos de muchísimos ligandos sin relación química utilizan unos cuantos mecanismos bioquímicos para ejercer sus funciones reguladoras, y que incluso estas escasas vías pueden tener moléculas de señalización en común.

Una propiedad importante de los receptores fisiológicos, que los vuelve también "blanco" excelente de los fármacos, es que actúan por mecanismos catalíticos y, por tanto, son amplificadores de señales bioquímicas. La naturaleza catalítica de los receptores resulta evidente cuando el sitio de éstos es en sí una enzima, pero, formalmente, todos los receptores fisiológicos conocidos son catalizadores. Por ejemplo, cuando una sola molécula agonista se une a un receptor que es un canal de iones, cada segundo fluyen cientos de miles o millones de iones a través del canal. El número de iones que se desplaza a través del canal depende de la conductancia característica del canal, propiedad que es análoga a la amplificación. La conductancia de los canales de los receptores fisiológicos se encuentra entre las decenas a cientos de picosiemens. De la misma forma, una sola molécula de una hormona esteroidea se une a su receptor y comienza la transcripción de varias copias de mRNA específicas que, a su vez, originan copias múltiples de una sola proteína.

Enlace fármaco-receptor y agonismo. Los receptores pueden tener dos configuraciones, activa (R_a) e inactiva (R_i). Cuando estos estados se encuentran en equilibrio y predomina el estado inactivo en ausencia de un fármaco, la emisión basal de señales será reducida. La *magnitud* con la que el equilibrio se desvía hacia el sitio activo depende de la afinidad *relativa* del fármaco por alguna de estas dos configuraciones (fig. 1-6). Un fármaco que tiene una mayor afinidad por la configuración activa que por la inactiva encaminará al equilibrio hacia el estado activo y, por lo tanto, activará al receptor. Este fármaco es un agonista. El agonista completo tiene una selectividad tal por la configuración activa que cuando se satura encauza al receptor básicamente hacia el estado activo (fig. 1-6). Cuando un compuesto distinto, pero quizá similar desde el punto de vista estructural, se une al mismo sitio en *R*, pero con una afinidad ligeramente mayor por R_a que por R_i, su efecto será menor, incluso cuando se satura. El fármaco que exhibe este tipo de eficacia intermedia se denomina *agonista parcial*, puesto que no puede impulsar una respuesta biológica completa a cualquier concentración. En términos absolutos, todos los agonistas son parciales; la selectividad por R_a o R_i no puede ser total. Un fármaco que se une con la misma afinidad a cualesquiera de las configuraciones no modificará el equilibrio de activación y actuará como antagonista competitivo de cualquier compuesto, agonista o antagonista. Un fármaco con afinidad preferencial por R_i, en realidad producirá un efecto opuesto al de un agonista; algunos ejemplos de agonistas inversos a nivel de los receptores acoplados a la proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) son *famotidina*, *losartán*, *metoprolol* y *risperidona* (Milligan, 2003).

El agonismo inverso se puede medir sólo en los sistemas donde existe equilibrio entre R_i y R_a en ausencia de un fármaco de manera que el descenso en la respuesta fisiológica o bioquímica pueda medirse en presencia de un fármaco con una afinidad mayor por R_i que por R_a. Si el equilibrio *preexistente* o basal por los receptores no enlazados yace en la dirección de R_i, es difícil observar antagonismo negativo y distinguirlo de un antagonismo competitivo simple.

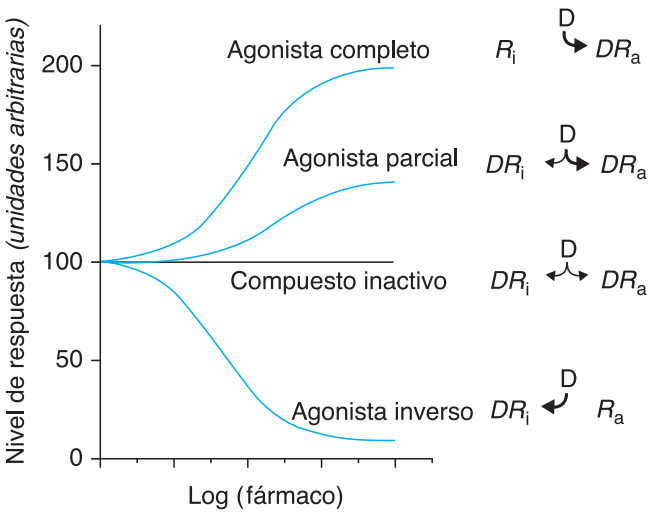


Figura 1-6. ***Regulación de la actividad de un receptor con fármacos selectivos para la configuración.*** La ordenada corresponde a la actividad del receptor producida por R_a, que es la configuración activa del receptor (p. ej., estímulo de la adenililciclasa). Si un fármaco *D* se enlaza de manera selectiva con R_a, producirá una respuesta máxima. Si D tiene la misma afinidad por R_i y R_a, no alterará el equilibrio entre ambas y no tendrá efectos sobre la actividad neta; D aparecería como compuesto inactivo. Por el contrario, si el fármaco se enlaza de manera selectiva con R_i, la cantidad neta de R_a disminuye. Si existe suficiente R_a como para producir una respuesta basal alta en ausencia de un ligando (actividad de configuración independiente del agonista), la actividad se inhibirá; D será un agonista inverso. Si D puede enlazarse con un receptor en una configuración R_a activa pero también se une a un receptor inactivo R_i de afinidad baja, el fármaco producirá una respuesta parcial; D será un agonista parcial.

Los estudios bioquímicos cuidadosos de interacciones de receptor y fármaco, junto con el análisis de receptores en que por mutación se ha cambiado el equilibrio intrínseco R_a/R_i han apoyado este modelo general de acción medicamentosa. El modelo se puede aplicar con facilidad a datos de experimentación por medio del análisis adecuado computadorizado, y a menudo se utiliza para orientar en los conocimientos de la acción de medicamentos. Este método ha sido especialmente útil para comprender la interacción entre los agonistas y antagonistas y los GPCR y los canales de iones. De hecho, los cálculos electrofisiológicos, en especial los de un solo canal, crean un análisis momento a momento de la función de los receptores que permite el diseño detallado de los estados intermedios en la configuración de los receptores lo que permite la creación de fármacos más selectivos (p. ej., antiarrítmicos).

Los modelos actuales para la activación de GPCR suponen que los receptores se encuentran en equilibrio entre las configuraciones inactiva (R_i) y activa (R_a) (Milligan, 2003). R_a es inducida por agonistas, pero también puede ocurrir en su ausencia originando una actividad constitutiva. Sin embargo, para explicar la conducta de los receptores recombinantes en los modelos, es necesario tomar en cuenta otras configuraciones de receptores. El término *agonista proteico* se ha utilizado para explicar la transformación de agonismo en agonismo inverso cuando un agonista produce una configuración activa de menor eficacia que la conformación de actividad constitutiva del receptor (Kenakin, 1995). Al parecer se ha observado agonismo proteico recientemente en los receptores naturales en circunstancias fisiológicas (Gbahou *et al.*, 2003).

Receptores fisiológicos: familias estructurales y funcionales. Ha ocurrido un verdadero auge en la apreciación del número de receptores fisiológicos y, con ello, en el conocimiento de sus motivos estructurales fundamentales y de los mecanismos bioquímicos que los distinguen. La clonación molecular ha identificado receptores totalmente nuevos (y sus ligandos reguladores), e innumerables isoformas, o subtipos, de receptores conocidos. En la actualidad se cuenta con bancos de datos dedicados de manera exclusiva a las estructuras de una sola clase de receptores. También se han purificado miembros de diversas clases de receptores, proteínas transductoras y efectoras, y hoy en día se conocen con mayor detalle bioquímico sus mecanismos de acción. Los receptores, transductores y efectores se pueden expresar o, por el contrario, reprimir, a través de estrategias de genética molecular y estudiar el resultado de su modificación en células de mamífero en cultivo o en sistemas convenientes como levaduras o *Candida elegans*. Además, en la actualidad es posible producir animales transgénicos con inactivación de genes específicos (en especial, ratones) que carecen de determinado receptor. Siempre y cuando la supresión no sea letal y que la descendencia pueda reproducirse, es posible aprender mucho sobre la participación del receptor faltante.

Los receptores de moléculas reguladoras fisiológicas pertenecen a relativamente pocas familias funcionales cuyos miembros tienen en común mecanismos de acción y estructuras moleculares semejantes (fig. 1-7). De cada familia de receptores se tienen conocimientos por lo menos rudimentarios acerca de las estructuras de los dominios de unión con ligandos y de los dominios efectores, así como de la forma en que la unión con agonistas influye en la actividad regulatoria del receptor. Es de importancia decisiva el número relativamente pequeño de mecanismos bioquímicos y formatos estructurales utilizados para el envío de señales a la célula, en las cuales las células "blanco" integran aquellas que provienen de múltiples receptores para iniciar así reacciones aditivas, secuenciales, sinérgicas o mutuamente inhibidoras.

Receptores como enzimas: cinasas y guanililciclasas. El grupo más grande de receptores con actividad enzimática intrínseca comprende a las cinasas de la superficie celular, que ejercen sus efectos reguladores a través de la fosforilación de diversas proteínas efectoras en la cara interna de la membrana plasmática. Esta fosforilación modifica las actividades bioquímicas de un efector o sus interacciones con otras proteínas. De hecho, la fosforilación es la modificación covalente reversible más común de las proteínas que regulan su función. La mayor parte de los receptores que consta de cinasas proteínicas fosforila residuos de tirosina en su sustrato; éstos comprenden a receptores insulínicos y diversos polipéptidos que rigen el crecimiento o la diferenciación, como el factor de crecimiento epidérmico y el factor de neurocrecimiento. Unas cuantas cinasas fosforilan residuos de serina o treonina. Las cinasas con estructura más sencilla están formadas por un dominio enlazador de agonistas en la superficie extracelular de la membrana plasmática, un solo elemento expansor de la membrana y un dominio de cinasa en la cara interna de la membrana. Existen variaciones numerosas de esta arquitectura básica, incluyendo el enlace de subunidades múltiples en el receptor maduro, la oligomerización obligada del ligando receptor y la adición de múltiples dominios reguladores o de unión a proteínas al dominio intracelular de la cinasa que permiten la asociación del receptor unido al ligando con otras moléculas efectoras (a menudo por interacción de los residuos de fosfotirosina y los dominios de SH_2) y con sustratos. Los fármacos concebidos para actuar como receptores en esta familia tan amplia comprenden a la *insulina* para el tratamiento de la diabetes mellitus y al imatinib, creado para inhibir a las cinasas de tirosina tanto receptoras como no receptoras y aprobado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica.

Otra familia de receptores que tiene relación desde el punto de vista funcional con las cinasas contiene una modificación de la estructura antes descrita. Los receptores con cinasa carecen de los dominios enzimáticos intracelulares pero, como respuesta a los agonistas, se unen o activan a ciertas cinasas ubicadas en la cara citoplasmática de la membrana plasmática. Los receptores de este grupo comprenden a los receptores de citocinas, varios receptores para péptidos neurotróficos, el receptor de la hormona del crecimiento, los receptores antigénicos de subunidades múltiples en los linfocitos T y B y el receptor del interferón γ.

La estructura del dominio de las cinasas ubicadas en la superficie celular es variable en los demás receptores que utilizan otras emisiones de señales. La familia de las fosfatasas de tirosina posee dominios extracelulares con una secuencia que recuerda a la de las moléculas de adherencia celular. Si bien los ligandos extracelulares de muchas de estas fosfatasas se desconocen, la importancia de su actividad enzimática se ha demostrado en numerosos experimentos genéticos y bioquímicos. De hecho, estos receptores a base de fosfatasas de tirosina (*receptor protein tyrosine phosphatases*, RPTP) al parecer se activan entre ellos mismos y por las proteínas de la matriz extracelular que se expresan en determinados tipos celulares, lo que concuerda con su participación en las interacciones reguladoras entre células y la organización de los tejidos. En el caso de los receptores que enlazan péptidos natriuréticos auriculares y los péptidos guanilina y uroguanilina, el dominio intracelular no es una cinasa, sino una guanililciclasa que sintetiza al segundo mensajero monofosfato de guanosina

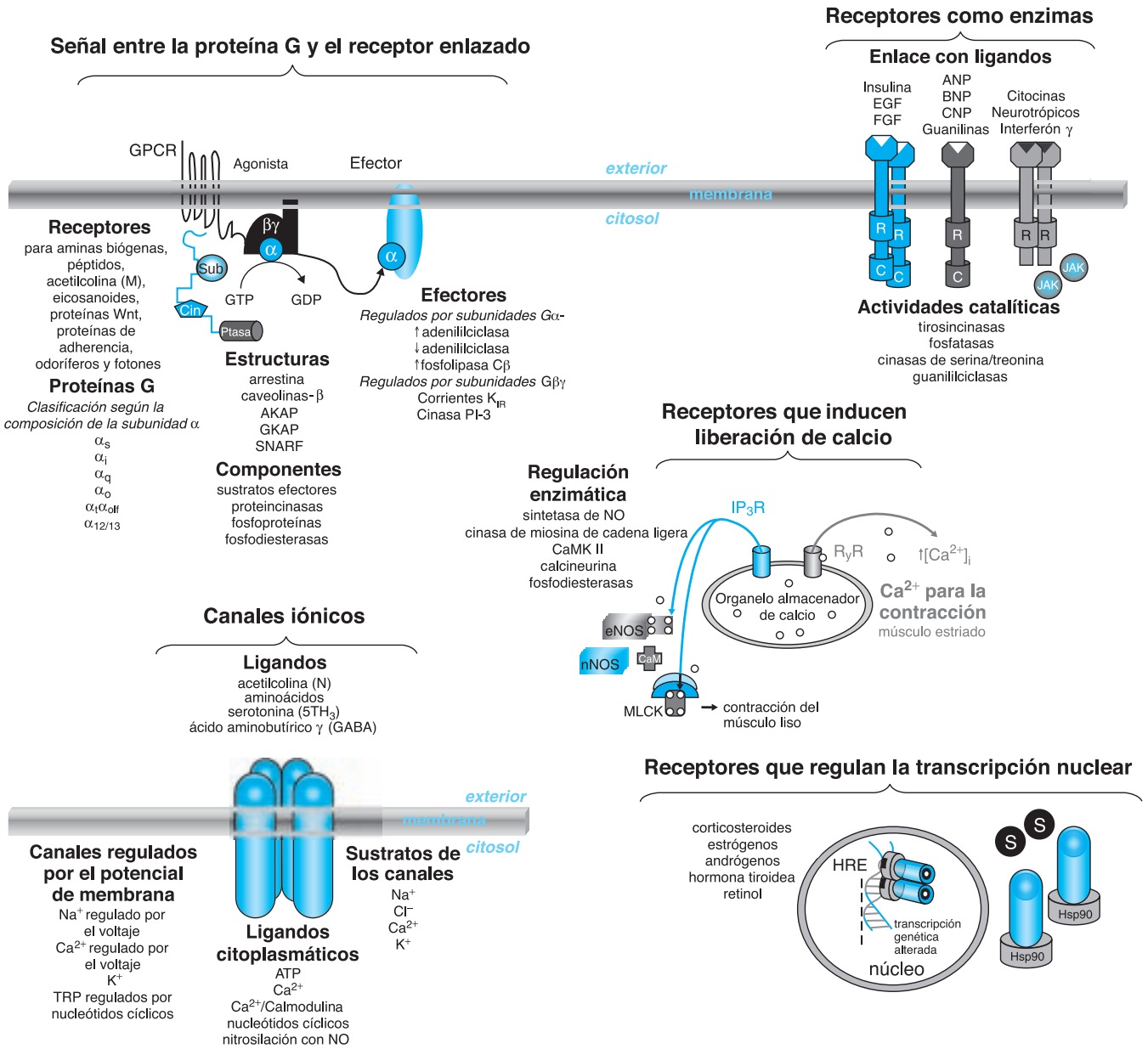


Figura 1-7. ***Motivos estructurales de los receptores fisiológicos y sus relaciones con las vías de señales.*** Esquema de la diversidad de mecanismos que regulan la función celular a través de receptores para sustancias endógenas que actúan a través de la superficie celular, en los depósitos de calcio o en el núcleo. En el texto se describen con detalle estas vías de señales en relación con las acciones terapéuticas de los diversos fármacos que afectan a estas vías.

(*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico, que a su vez activa a una proteincinasa supeditada al GMP cíclico (*GMP-dependent protein kinase*, PKG) y gobierna las actividades de diversas fosfodiesterasas de nucleótidos.

Señales de los receptores activadas por proteasas. Algunos receptores no son presentados por la célula de manera fácilmente accesible para los agonistas. Las proteasas unidas a la membrana plasmática o solubles en el líquido extracelular (p. ej., trombina) fragmentan ligandos o receptores en la superficie celular para iniciar o interrumpir la transcripción de las señales. Los péptidos agonistas a menudo son procesados por proteólisis hasta activarse a nivel de sus receptores. La enzima convertidora de factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor α*, TNF-α) (TNF-α *converting enzyme*, TACE) fragmenta al precursor de TNF-α a nivel de la membrana plasmática, liberando una forma soluble de esta citocina proinflamatoria. Asimismo, la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), que también forma parte integral de la membrana, principalmente de las células endoteliales en los vasos sanguíneos del pulmón, convierte a la angiotensina I en angiotensina II (Ang II), y genera de esta manera la hormona activa cerca de los receptores de Ang II en el músculo liso vascular. Por el contrario, la endopeptidasa neutra degrada e inactiva al neuropéptido llamado sustancia P (SP) cerca de sus receptores, y de esta manera interrumpe el efecto biológico de SP. Algunos GPCR

(*véase* más adelante en este capítulo) también son activados o inactivados por proteasas en la superficie celular. Por ejemplo la trombina, factor de la coagulación, fragmenta al receptor plaquetario 1 activado por proteasas (*protease-activated platelet receptor 1,* PAR1), activándolo para inducir la agregación plaquetaria. Por otro lado, la catepsina G derivada de los neutrófilos fragmenta a PAR1 en otro sitio, y genera así un receptor insensible a la trombina. Centrarse en el estudio de la regulación proteolítica de los mecanismos receptores ha producido estrategias terapéuticas de gran utilidad, como el empleo de inhibidores de ACE en el tratamiento de la hipertensión (*véanse* caps. 30 y 32) y la generación de anticoagulantes nuevos dirigidos hacia la acción de la trombina (*véase* cap. 54).

Canales iónicos. Los receptores de varios neurotransmisores forman canales iónicos selectivos regulados por agonistas y en la membrana plasmática, que se han denominado *canales iónicos* o *canales operados por receptor*. Tras su unión con el ligando inducen cambios en el potencial de membrana celular o la composición iónica. El grupo mencionado incluye el receptor colinérgico nicotínico; el de ácido aminobutírico γ A (γ*-aminobutyric acid A,* $GABA_A$) y los receptores de glutamato, aspartato y glicina (*véanse* caps. 9, 12 y 16). Son proteínas con múltiples subunidades, cada una de las cuales está destinada a abarcar todo el espesor de la membrana plasmática varias veces. La unión simétrica de las subunidades permite a cada una formar un segmento de la pared desde el canal, y por colaboración controlar la abertura y el cierre del mismo. Los agonistas se unen en ocasiones a determinada subunidad que se representa varias veces en el multímero ensamblado (p. ej., el receptor nicotínico acetilcolina) o bien son asignados por otra subunidad aislada del canal ensamblado, como sucede con el llamado receptor de sulfonilurea (*sulfonylurea receptor,* SUR) que se une a un canal de K^+ ($Kir_{6.2}$) para regular al canal de K^+ supeditado al ATP (K_{ATP}). El canal K_{ATP} es receptor de ciertos compuestos como la *glibenclamida* (antagonista de los canales) en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (*véase* cap. 60). Los fármacos que abren este mismo canal (*minoxidil*) se utilizan como relajantes del músculo liso vascular. Asimismo, los canales operados por receptores son regulados por otros eventos gobernados por receptores, como la activación de una cinasa después de la activación de los GPCR (*véase* más adelante en este capítulo). La fosforilación de la proteína del canal en una o más de sus subunidades confiere tanto activación como inactivación, dependiendo del canal y la naturaleza de la fosforilación.

Receptores ligados a la proteína G. Existe una gran superfamilia de receptores para numerosos fármacos destinatarios que interactúa con ciertas proteínas reguladoras heterotriméricas ligadas a GTP conocidas como *proteínas G.* Estas proteínas G son transductores de señales que llevan información (p. ej., el enlace con agonistas) desde el receptor hasta una o más proteínas efectoras. Los GPCR comprenden a los de varias aminas biógenas, eicosanoides y otras moléculas que envían señales a lípidos, péptidos hormonales, opiáceos, aminoácidos como GABA y muchos otros péptidos y ligandos proteínicos. Los efectores que son regulados por la proteína G comprenden enzimas como adenililciclasa, fosfolipasa C, fosfodiesterasas y canales de iones de la membrana plasmática selectivos para Ca^{2+} y K^+ (fig. 1-7). Gracias a su número e importancia fisiológica, los GPCR constituyen objetivos muy utilizados para los fármacos; quizá la mitad de los fármacos que no son antibióticos están dirigidos hacia estos receptores, que constituyen la tercera familia más grande de genes en el ser humano.

Los GPCR ocupan la membrana plasmática formando un manojo de siete hélices α. Los agonistas se fijan a una grieta dentro de la cara extracelular del manojo o a un dominio fijador de ligandos globulares que en ocasiones aparece en el grupo amino terminal. Las proteínas G se unen a la cara citoplasmática de los receptores. Los receptores de esta familia responden a los agonistas incitando la fijación de GTP a la subunidad α de la proteína G. La GTP activa a la proteína G y le permite, a su vez, activar a la proteína efectora. La proteína G permanece inactiva hasta que hidroliza al GTP para formar difosfato de guanosina (*guanosine diphosphate,* GDP) y vuelve a su estado basal (inactivo). Las proteínas G están formadas por una subunidad α fijadora de GTP, que le confiere reconocimiento específico a través del receptor y efector, un dímero de las subunidades β y γ que puede participar en la localización de la proteína G en la membrana (p. ej., mediante miriestoilación) y dirección de las señales, como activación de los canales rectificadores de la entrada de K^+ (*G protein inward rectifier* K^+, GIRK) y sitios de enlace para las cinasas del receptor de proteína G (*G protein receptor kinases,* GRK). Una vez que la subunidad G_α es activada por GTP, puede regular a la proteína efectora e incitar la liberación de subunidades $G_{\beta\gamma}$ que, a su vez, regulan a su propio grupo de efectores y se unen de nuevo con el G_α ligado a GDP restituyendo al sistema a su estado basal.

Una sola célula puede expresar hasta 20 GPCR distintos, cada uno con determinada especificidad para una o varias de las seis proteínas G. Cada subunidad del complejo proteínico G es codificada por un miembro de una de tres familias de genes. En la actualidad se han descrito en los mamíferos 16 miembros de la familia de la subunidad α, cinco miembros de la familia de la subunidad β y 11 miembros de la familia de la subunidad γ. La proteína G regula a uno o más efectores, y varios GPCR pueden activar a la misma proteína G. Asimismo, un receptor puede generar señales múltiples activando a varias especies de proteínas G. Los GPCR pueden activar a varios sistemas de transducción de señales como consecuencia de la activación de la proteína G. Desde el punto de vista clásico de activación de la adenililciclasa a través de la proteína G, la acumulación de monofosfato cíclico de adenosina (*cyclic adenosine monophosphate,* cAMP) y la activación de la proteincinasa supeditada al cAMP (*protein kinase,* PKA), ahora se sabe que la activación de la proteína G tiene efectos tanto directos como indirectos sobre varias vías.

Un elemento fundamental para muchos GPCR es la liberación de calcio (Ca^{2+}) a partir de los depósitos intracelulares. Por ejemplo, los receptores α para noradrenalina activan a la G_q específica para la activación de fosfolipasa C_β. La fosfolipasa C_β (*phospholipase* C_β, PLC_β) es una enzima adherida a la membrana que hidroliza a un fosfolípido de membrana, 4,5-bifosfonato de fosfatidilinositol para generar 1,4,5-trifosfato de inositol (*inositol-1,4,5-triphosphate,* IP_3) y el lípido diacilglicerol. IP_3 se adhiere a los receptores de los canales de liberación de Ca^{2+} en los depósitos de Ca^{2+} sensibles a IP_3 del retículo endoplásmico, desencadenando la liberación de Ca^{2+} y aumentando rápidamente el $[Ca^{2+}]_i$ desde unas 100 nM hasta el nivel micromolar. El incremento de Ca^{2+} gracias a la liberación de los depósitos intracelulares es transitorio por la captación tan ávida de Ca^{2+} en sus depósitos. El Ca^{2+} se adhiere en ocasiones a los canales de iones y los regula (p. ej., canales de K^+ activados por Ca^{2+} de gran conductancia), o bien se une a la calmodulina y el complejo Ca^{2+}-calmodulina resultante se une a los canales de iones (p. ej., canales de K^+ activados por Ca^{2+} de baja conductancia) o a las enzimas intracelulares como cinasas supeditadas a Ca^{2+}-calmodulina (p. ej., CaMKII, MLCK y fosforilasacinasa).

El diacilglicerol (DAG) formado por la acción de PLC_β también participa en la respuesta a la activación de la proteína G enlazándose a la proteincinasa C (*protein kinase C,* PKC), lo que fomenta su unión con la membrana celular y reduce su demanda de ser activado por Ca^{2+}. DAG se une a otras proteínas con dominios que contienen abundante cisteína (C-1) y que participan en la regulación de ciertos procesos no mediado por cinasa como la liberación de neurotransmisores. Además, PKC regula numerosos eventos celulares al activar a los miembros de la cinasa activada por mitógenos (*mitogen-activated kinase,* MAPK) que, dependiendo del tipo celular, comprenden a las cinasas reguladas por señales extracelulares (*extracellular signal-regulated kinases,* ERK), cinasas c-Jun con terminal N (*c-Jun N-terminal kinases,* JNK) y MAPK p38. El incremento inicial del diacilglicerol intracelular persiste gracias a la activación de fosfolipasa D, que hidroliza a la fosfatidilcolina de la membrana para generar ácido fosfatídico y colina. A su vez, el ácido fosfatídico se convierte, gracias a la acción de ciertas enzimas, en diacilglicerol o bien sirve como sustrato para la fosfolipasa A_2 (*phospholipase* A_2, PLA_2), que genera ácido lisofosfatídico (*lysophosphatidic acid,* LPA) y libera ácidos grasos de 20 carbonos (p. ej., ácido eicosatetraenoico C20:4, 5,8,11,14) para la síntesis de eicosanoides. Los eicosanoides actúan como elementos autocrinos y paracrinos *a través de* GPCR espe-

cíficos (*véanse* caps. 26 y 35). El LPA se une a GPCR específicos de la familia de genes diferenciadores endoteliales (receptores Edg) que regulan el crecimiento y la diferenciación celulares y que gobiernan a ciertos factores de transcripción como los receptores activados por el proliferador peroxisoma (*peroxisome proliferator-activated receptors,* PPAR) que modulan la transcripción nuclear y son los receptores (PPARγ) para las glitazonas, hipoglucemiantes orales nuevos (*véase* cap. 60).

A pesar de que la complejidad de las señales de receptores a través de las proteínas G resulta muy clara por el gran número de GPCR presentes en una sola célula, las interacciones aisladas entre receptores y ligandos no regulan todas las señales de GPCR. En la actualidad se sabe que los GPCR sufren tanto homo como heterodimerización y, quizá, oligomerización (Kroeger *et al.*, 2003; Milligan, 2004). Muchos estudios recientes han proporcionado pruebas de la importancia terapéutica de la dimerización; la heterodimerización puede originar unidades de receptores con una farmacología cambiada si se les compara con cada receptor. Por ejemplo, se necesita la heterodimerización entre las subunidades $GABA_{B1}$ y $GABA_{B2}$ del receptor de ácido aminobutírico γpara la unión del receptor con el agonista ($GABA_{B1}$) y el traslado ($GABA_{B2}$) hasta la superficie celular y la función del receptor (estos receptores gobiernan las acciones metabotrópicas del neurotransmisor inhibidor GABA). Además, al parecer la dimerización también es importante en las acciones de los receptores dopaminérgicos (homodímeros D_2), donde al parecer la dimerización confiere preferencia del ligando, hallazgo que quizá tenga consecuencias terapéuticas. También están surgiendo pruebas de que la dimerización de los receptores regula la afinidad y especificidad del complejo por la proteína G y modula la sensibilidad del receptor a la fosforilación a través de las cinasas de los receptores y el enlace de la arrestina, sucesos que son importantes para interrumpir la acción de los agonistas y eliminar a los receptores de la superficie celular. La dimerización también permite la unión de los receptores con otras proteínas reguladoras como factores de transcripción. Por lo tanto, los sistemas de receptores-proteína G efectora son redes complejas de interacciones convergentes y divergentes donde participa el acoplamiento entre receptores y entre receptores y proteína G, lo que permite regular de manera muy versátil la función celular.

Factores de transcripción. Los receptores de las hormonas esteroideas, la hormona tiroidea, la vitamina D y los retinoides son proteínas solubles fijadoras de DNA que regulan la transcripción de ciertos genes (Wei, 2003). Forman parte de la familia más grande de factores de la transcripción cuyos miembros son regulados por fosforilación, por su asociación con otras proteínas celulares o por su enlace a ciertos metabolitos o ligandos reguladores de la célula (p. ej., proteínas del choque térmico). Estos receptores actúan como dímeros (algunos como homodímeros y otros como heterodímeros) con las proteínas celulares homólogas, pero en ocasiones también son regulados por la oligomerización con otras moléculas moduladoras. A menudo unidas a las proteínas del citoplasma que las mantienen en estado inactivo, ofrecen ejemplos de conservación de la estructura y el mecanismo en parte gracias a que son ensambladas en forma de tres dominios independientes. La región más cercana al grupo terminal carboxilo se une a la hormona y se denomina *dominio enlazador de ligando* (*ligand-binding domain,* LBD); confiere una función reguladora negativa. El enlace hormonal atenúa esta restricción inhibidora. La región central del receptor es el *dominio enlazador de DNA* (*DNA binding domain,* DBD), que media el enlace con sitios específicos en el genoma para activar o inhibir la transcripción del gen cercano. Estos sitios reguladores en el DNA son también receptores específicos: las secuencias del "elemento de respuesta a glucocorticoide" (GRE), con sólo sutiles variaciones se asocia a los fines regulados por glucocorticoides mientras que el "elemento de respuesta tiroideo" confiere especificidad a las acciones del receptor nuclear de la hormona tiroidea. La región terminal amino del receptor confiere el dominio de la función de activación (*activation function,* AF), indispensable para regular la transcripción.

Los receptores de las hormonas esteroideas experimentan interacciones complejas con ellos mismos y con ciertos correguladores. Existen cuando menos tres subfamilias de proteínas que forman a la familia de coactivadores de los receptores esteroideos (*steroid receptor coactivator,* SRC). El grupo específico de proteínas que se enlaza con determinado receptor ligado a la hormona tiroidea en la regulación de la transcripción varía con el receptor en cuestión (*véanse* caps. 57 a 59). En general, los miembros de esta familia tienen funciones indispensables para el enlace del DNA, como acetilación de las histonas (p. ej., actividad de transferasa de la acetilhistona [*histone acetyl transferase,* HAT]) que permite la interacción del receptor con el elemento de la respuesta hormonal para iniciar la transcripción. La regulación de los receptores de hormonas esteroideas para la transcrip-ción no siempre activa este fenómeno; en algunos casos, como sucede con la acción de los glucocorticoides, el efecto de la hormona es disminuir la transcripción de proteínas con respuesta a los esteroides.

Segundos mensajeros citoplasmáticos. La unión de un agonista a un receptor proporciona el primer mensaje en la transducción de las señales del receptor hacia las vías efectoras y el resultado fisiológico final. El primer mensajero incita la producción celular o la movilización de un segundo mensajero, que inicia las señales celulares a través de una vía bioquímica específica. Las señales fisiológicas se integran dentro de la célula como resultado de una serie de interacciones entre diversas vías de segundos mensajeros. Comparados con el número de receptores y proteínas de señales citosólicas, existen muy pocos segundos mensajeros citoplasmáticos conocidos. Sin embargo, su síntesis o liberación y degradación o excreción refleja las actividades de varias vías. Algunos de los segundos mensajeros más estudiados son el AMP cíclico, el GMP cíclico, la ADP-ribosa cíclica, el Ca^{2+}, los fosfatos de inositol, el diacilglicerol y el óxido nítrico. Los segundos mensajeros repercuten sobre ellos mismos directamente, alterando el metabolismo del otro, o indirectamente, al compartir blancos intracelulares. Este patrón permite que la célula responda a los agonistas, ya sea en forma aislada o combinada, con una disposición integrada de segundos mensajeros citoplasmáticos y respuestas.

AMP cíclico. El AMP cíclico es el prototipo del segundo mensajero y además constituye un buen ejemplo para comprender la regulación y la función de la mayor parte de los segundos mensajeros (para obtener una descripción más completa de la acción de los nucleótidos cíclicos, *véase* Beavo y Brunton, 2002). El AMP cíclico es sintetizado por la adenililciclasa bajo la regulación de varios GPCR; su estímulo es gobernado por G_s, e inhibido por G_i.

Existen nueve isoformas de adenililciclasa (AC) adheridas a la membrana y una isoforma soluble observada en los mamíferos (Hanoune y Defer, 2001). Las AC adheridas a la membrana son glucoproteínas de aproximadamente 120 kDa con una homología de secuencia considerable: un pequeño dominio citoplasmático; dos dominios hidrófobos transmembrana, cada uno de los cuales posee seis hélices que se extienden sobre la membrana y dos dominios citoplasmáticos grandes. Las AC adheridas a la membrana exhiben actividad enzimática basal gobernada por la unión de subunidades α ligadas al GTP de las proteínas G estimulantes e inhibidoras (G_s y G_i). Pueden realizar otras interacciones reguladoras, y estas enzimas se clasifican según su homología estructural y su regulación por las subunidades α y $\beta\gamma$ de la proteína G, Ca^{2+}, cinasas y la acción de diterpene forskolin. Puesto que cada isoforma de AC tiene cierta distribución en los tejidos y posee sus propias propiedades reguladoras, los distintos tipos de células responden de manera variable a estímulos similares.

La función de los agonistas que interactúan a nivel de los GPCR es acelerar el intercambio de GDP por GTP en las subunidades α de estas proteínas G, y fomentar así la disociación de las proteínas G heterotriméricas para formar subunidades α-GTP y $\beta\gamma$ y modular la actividad de la adenililciclasa. Una vez que se activa gracias a α_s-GTP, la AC permanece activa hasta que α_s hidroliza al GTP para formar GDP que restablece el sistema a su estado basal (*véase* Ross y Wilkie, 2000). Por consiguiente, en este paso hay amplificación, una sola activación que produce numerosas moléculas de AMP cíclico que, a su vez, puede acti-

var a la PKA. El AMP cíclico se elimina por una combinación de hidrólisis, catalizada por fosfodiesterasas cíclicas de nucleótido, y extrusión a través de varias proteínas de transporte de la membrana plasmática.

Las fosfodiesterasas (*phosphodiesterases,* PDE) constituyen otra familia de proteínas importantes de señales cuyas actividades son gobernadas por una transcripción regulada, así como por segundos mensajeros (nucleótidos cíclicos y Ca^{2+}) e interacciones con otras proteínas señaladoras como arrestina β y proteincinasas (Brunton, 2003; Maurice *et al.*, 2003). Las PDE son enzimas encargadas de la hidrólisis del enlace de 3',5'-fosfodiéster cíclico observado en el AMP cíclico y el GMP cíclico. Las PDE comprenden a una superfamilia con 11 subfamilias, que se han caracterizado con base en la secuencia de aminoácidos, la especificidad del sustrato, sus propiedades farmacológicas y su regulación alostérica. La superfamilia de las PDE comprende 25 genes que se cree originan más de 50 fosfodiesterasas distintas. Las fosfodiesterasas comparten un dominio catalítico en la terminal carboxilo, dominios regulatorios ubicados por lo general en el grupo amino terminal y dominios destinatarios que son sujeto de investigación activa. Las especificidades del sustrato de las fosfodiesterasas comprenden enzimas que son específicas para la hidrólisis del AMP cíclico, la hidrólisis del GMP cíclico y las que hidrolizan ambos. Las PDE participan activamente en la regulación de la concentración intracelular de AMP y GMP cíclicos. La importancia de las fosfodiesterasas como reguladoras de las señales se corrobora al utilizarlas como blancos farmacológicos en ciertas enfermedades como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, algunos padecimientos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca y aterosclerosis periférica, trastornos neurológicos y disfunción eréctil (Mehats *et al.*, 2002).

GMP cíclico. El GMP cíclico se obtiene a partir de dos formas de ciclasa de guanililo (*guanylyl ciclase,* GC). El óxido nítrico (*nitric oxide,* NO) estimula a la ciclasa de guanililo soluble (*soluble guanylyl ciclase,* sGC), y los péptidos natriuréticos, las guanilinas y la enterotoxina termoestable de *Escherichia coli* estimulan a los miembros de la ciclasa de guanililo que se extienden sobre la membrana (p. ej., ciclasa de guanililo sólida).

Acciones de los nucleótidos cíclicos. En la mayor parte de los casos, el AMP cíclico funciona activando a las isoformas de la proteincinasa supeditada al AMP cíclico (PKA) y el GMP cíclico activa a la proteincinasa supeditada al cGMP (PKG). En fecha reciente se han descrito otras acciones de los nucleótidos cíclicos, todas ellas importantes desde el punto de vista farmacológico.

Cinasas supeditadas a los nucleótidos cíclicos. La holoenzima PKA consta de dos subunidades catalíticas (C) enlazadas de forma reversible a un dímero regulador (R). La holoenzima es inactiva. Sin embargo, el enlace de cuatro moléculas de AMP cíclico, dos con cada subunidad R, disocia a la holoenzima, liberando dos subunidades C catalíticas activas que fosforilan a los residuos de serina y treonina en ciertos sustratos proteínicos.

La diversidad de PKA yace en sus subunidades tanto R y C. La clonación molecular ha revelado isoformas α y β de las subunidades reguladoras clásicas de PKA (RI y RII), así como tres isoformas de la subunidad C, Cα, Cβ y Cγ. Las subunidades R tienen una afinidad distinta de unión con el AMP cíclico lo que da origen a holoenzimas de PKA con distintos umbrales de activación. Además de la expresión diferencial de las isoformas R y C en las distintas células y tejidos, la función de PKA es gobernada por su ubicación subcelular regulada por proteínas fijadoras de la cinasa A (*A-kinase-anchoring proteins,* AKAP) (*véase* Wong y Scott, 2004).

La PKA puede fosforilar tanto blancos fisiológicos finales (enzimas metabólicas o proteínas de transporte) como numerosas cinasas y otras proteínas reguladoras en múltiples vías de señales. Este último grupo incluye ciertos factores de la transcripción que permiten que el AMP cíclico regule la expresión de genes además de otros eventos celulares más agudos. Por ejemplo, la fosforilación de la serina 133 de CREB (que es la proteína fijadora del elemento de respuesta del AMP cíclico *[cyclic AMP response element-binding protein]*) gracias a la PKA recluta a la proteína fijadora de CREB (*CREB-binding protein,* CBP), acetiltransferasa de histona que interactúa con la polimerasa II PNA (POLII0) y aumenta la transcripción de cerca de 105 genes que contienen un elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP response element motif,* CRE) en la región promotora (p. ej., hidroxilasa de tirosina, iNOS, AhR, angiotensinógeno, insulina, receptor de glucocorticoides, BCl2 y CFTR) (*véase* Mayr y Montminy, 2001).

El GMP cíclico activa a una proteincinasa, PKG, que fosforila a algunos de los mismos sustratos de la PKA y otros que son específicos para la PKG. A diferencia de PKA, PKG no se separa al enlazar GMP cíclico. Existen dos formas homólogas de PKG. PKGI posee una terminal N acetilada, reside en el citoplasma y tiene dos isoformas (Iα y Iβ) que se originan a partir de un corte y empalme alternado. PKGII, con una terminal N miristilada, se ubica en la membrana y puede ser dividida por proteínas fijadoras de PKG (Vo *et al.*, 1998) de manera similar a lo que sucede con la PKA. Dos efectos farmacológicos importantes del GMP cíclico elevado son la modulación de la activación plaquetaria y la regulación de la contracción del músculo liso (Rybalkin *et al.*, 2003; Buxton, 2004).

Canales regulados por nucleótidos cíclicos. Además de activar a una cinasa, el AMP cíclico también regula directamente la actividad de los canales de cationes de la membrana plasmática llamados *canales regulados por nucleótidos cíclicos* (*cyclic nucleotide gated,* CNG). Se han observado canales CNG en el riñón, testículo, corazón y sistema nervioso central (para mayores detalles, *véase* Beavo y Brunton, 2002). Estos canales se abren en respuesta al enlace directo de los nucleótidos cíclicos intracelulares y contribuyen a la regulación celular del potencial de membrana y la concentración intracelular de Ca^{2+}. Son canales formados por subunidades múltiples productoras de poros que comparten cierta similitud estructural con los canales de K^+ regulados por voltaje. La modulación de la actividad del canal es consecuencia del enlace hasta de cuatro moléculas de nucleótidos cíclicos con el canal.

Factores de intercambio de la GTPasa regulados por AMP cíclico. Las pequeñas proteínas fijadoras de GTP son trifosfatasas de guanosina (*guanosine triphosphatases,* GTPasas) monoméricas y constituyen reguladores clave de la función celular. Integran señales extracelulares desde los receptores de membrana con cambios citoesqueléticos y activación de varias vías de señales, regulando procesos como la fagocitosis, el avance a lo largo del ciclo celular, la adherencia celular, la expresión genética y la apoptosis (Etienne-Manneville y Hall, 2002). Estas GTPasas pequeñas funcionan como interruptores binarios en configuración enlazada a GTP o GDP. El interruptor se activa cuando una señal ascendente activa a un factor intercambiador de GTPasa (*GTPase exchange factors,* GEF) que, al unirse a la GTPasa enlazada al GDP, incita el intercambio de GDP por GTP. Varios estímulos extracelulares envían señales a las GTPasas pequeñas a través de segundos mensajeros: AMP cíclico, Ca^{2+} y DAG que regula a los GEF. Dos de estas proteínas participantes en la regulación de la proteína Ras, llamadas *proteínas de intercambio activadas por AMP cíclico* (*exchange proteins activated by cyclic AMP,* EPAC1 y 2) son GEF de AMP cíclico. La vía de EPAC proporciona otro sistema efector para las señales del AMP cíclico y la acción medicamentosa. Cuando GTP se une a la pequeña proteína fijadora de GTP, induce un cambio en la configuración que incita el enlace y la modificación de las actividades de las proteínas efectoras. El interruptor se apaga por la hidrólisis de GTP gracias a la actividad de la GTPasa sobre la proteína pequeña fijadora de GTP. La velocidad de la hidrólisis de GTP se acelera por la interacción con las proteínas activadoras de GTPasa (*GTPase-activating proteins,* GAP).

Dominios GAF. Los dominios GAF constituyen una familia amplia desde el punto de vista filogenético formada por proteínas que enlazan GMP cíclico y otros ligandos. En las células de mamífero, los dominios GAF confieren sensibilidad proteínica al GMP cíclico. Por ejemplo, el GMP cíclico que se enlaza con los dominios GAF activa a PDE2, facilita la fosforilación (y activación) de PDE5 a través de PKG y regula la afinidad de PDE6 por su dominio autoinhibidor. Puesto que las actividades de PDE son muy importantes en la fisiología, quizá los dominios GAF constituyen blancos farmacológicos útiles desde el punto de vista terapéutico (Martinez *et al.*, 2002).

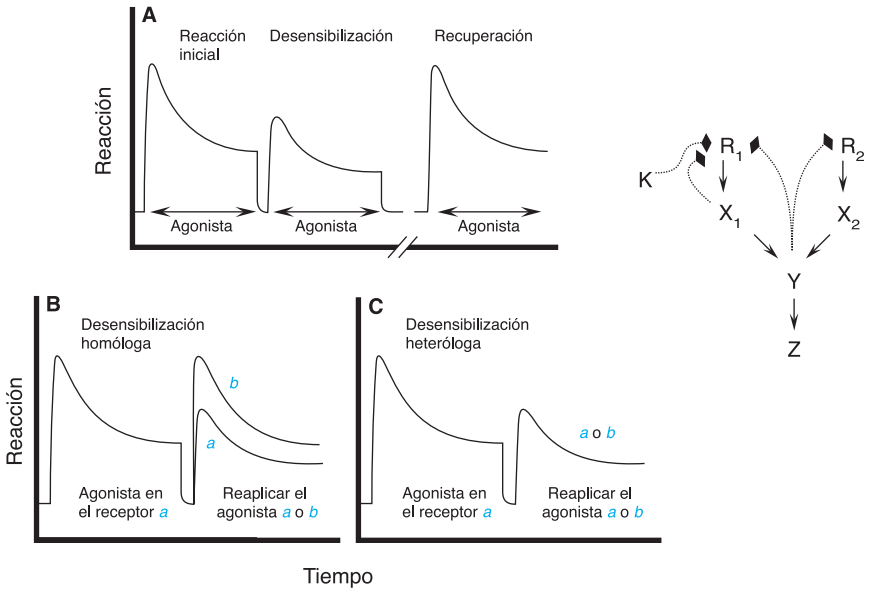


Figura 1-8. ***Desensibilización de la reacción a un agonista. A,*** Una vez que se produce la exposición a un agonista, la *respuesta inicial* por lo común llega a un punto máximo, para luego disminuir y acercarse a cierto nivel "tónico" alto, pero inferior al máximo. Si el fármaco se elimina durante un periodo breve, se conserva el estado de *desensibilización*, de modo que al añadir de nuevo el agonista, también se desencadenará una menor reacción. La eliminación más duradera del medicamento permite a la célula restablecer su capacidad de reacción. ***B*** y ***C,*** La desensibilización puede ser *homóloga* (***B***), con modificación de reacciones desencadenadas sólo por el receptor estimulado, o *heteróloga* (***C***), con acción en varios receptores o en una vía que es común a muchos de ellos. El agonista *a* actúa en el receptor *a* y el agonista *b* en el receptor *b*. La desensibilización homóloga expresa retroalimentación desde un transductor (o efector) que es exclusivo de la vía del receptor (X_1) o proviene de un componente fuera de la vía (K), que es sensible al estado de activación del receptor. La desensibilización heteróloga es desencadenada por transductores o efectores que son comunes a vías en donde hay señales de múltiples receptores (Y o Z).

Calcio. La entrada de Ca^{2+} en el citoplasma es gobernada por varios canales: los de la membrana plasmática que son regulados por las proteínas G, el potencial de membrana, el K^+ o el mismo Ca^{2+} y canales en regiones especializadas de retículo endoplásmico que responden a IP_3 o, en las células excitables, a la despolarización de la membrana y el estado del canal liberador de Ca^{2+} y sus depósitos de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico. El Ca^{2+} es eliminado tanto por extracción (intercambiador de Na^+-Ca^{2+} y ATPasa de Ca^{2+}) como por recaptura en el retículo endoplásmico (bombas SERCA). El Ca^{2+} propaga sus señales a través de una variedad mucho más amplia de proteínas que el AMP cíclico, como enzimas metabólicas, cinasas y proteínas reguladoras del enlace de Ca^{2+} (p. ej., calmodulina), que regulan aun otros efectores finales e intermedios que modulan una serie de procesos celulares que van desde la exocitosis de los neurotransmisores hasta la contracción muscular. Los fármacos del tipo de la *clorpromazina* (antipsicóticos) son inhibidores de la calmodulina.

Regulación de receptores

Además de iniciar la regulación de las funciones fisiológicas y bioquímicas, los receptores por sí mismos están sujetos a muchos controles homeostáticos y de regulación. Tales controles comprenden regulación de la síntesis y degradación del receptor por múltiples mecanismos, modificación covalente, vínculo con otras proteínas reguladoras, cambio de lugar dentro de la célula o bien los dos últimos factores. De forma semejante son reguladas las proteínas transductoras y efectoras. Otros receptores pueden enviar señales moduladoras de manera directa o indirecta, y las estructuras de este tipo casi siempre están sujetas a una regulación mediante retroalimentación por las propias señales de salida.

La estimulación ininterrumpida de células por agonistas suele culminar en un estado de *desensibilización* (llamado también *estado resistente* o de *regulación sustractiva*), de modo que disminuye el efecto que surge con la exposición continua o ulterior del fármaco a la misma concentración (fig. 1-8). El fenómeno mencionado, conocido como *taquifilaxis*, ocurre con rapidez y es de enorme importancia en situaciones terapéuticas; un ejemplo serían las respuestas atenuadas a la utilización repetida de agonistas adrenérgicos *β*, como los broncodilatadores para el tratamiento del asma (*véanse* caps. 10 y 27).

La desensibilización es consecuencia de la falta temporal de acceso del receptor al agonista, o es el resultado de un menor número de receptores sintetizados y disponibles en la superficie celular. Este último ajuste de la célula ante la presencia crónica de un exceso de agonistas se describe mejor utilizando la expresión regulación sustractiva del número de receptores. El estímulo agonista de los GPCR inicia una serie de procesos regulatorios que a menudo son rápidos y originan la desensibilización al estímulo agonista ulterior sin que se produzcan cambios inmediatos en el número total de receptores. Un factor clave que desencadena la desensibilización rápida es la fosforilación del receptor a través de cinasas específicas de GPCR (*GPCR kinases*, GRK). La fosforilación de GPCR ocupadas por agonistas a través de GRK facilita la unión de las proteínas

citosólicas denominadas *arrestinas* del receptor, lo que ocasiona el desenlace de la proteína G de su receptor. Las arrestinas β reúnen proteínas como PDE4 (que limita las señales del AMP cíclico) y otras como clatrina y adaptina β_2, lo que incita el secuestro de receptores de la membrana (internalización) y ofrece un andamio que permite otras señales, como activación de la secuencia ERK/MAPK vinculadas con la activación de algunos GPCR (Baillie y Houslay, 2005; Tan *et al.*, 2004).

Algunas veces las señales se inhiben por retroalimentación cuando se limita la emisión únicamente del receptor estimulado, situación conocida como *desensibilización homóloga*. Si esta atenuación se extiende hasta la acción de todos los receptores que comparten una vía común de señales se le denomina *desensibilización heteróloga* (fig. 1-8). La desensibilización homóloga indica que la retroalimentación se dirige hacia la molécula receptora misma (p. ej., fosforilación, internalización y proteólisis, reducción de la síntesis, etc.), mientras que en la desensibilización heteróloga se inhibe o se pierde una o más proteínas descendientes que participan en las señales a partir de otros receptores también. Los mecanismos que intervienen en la desensibilización homóloga y heteróloga de receptores y vías de señales específicos se describen con mayor detalle en los capítulos en los que se aborda cada familia de receptores.

Como es de esperar, después de la reducción crónica del estímulo de los receptores a menudo surge una supersensibilidad a los agonistas. Esta situación ocurre, por ejemplo, al interrumpir un bloqueo prolongado de los receptores (p. ej., administración prolongada de antagonistas de los receptores β, como propranolol) (*véase* cap. 10) o en el caso en el que una desnervación crónica de una fibra preganglionar induce un incremento de la liberación de neurotransmisores por pulso, lo que indica supersensibilidad neuronal posganglionar. Esta supersensibilidad es también consecuencia de la respuesta de los tejidos a una situación patológica, como sucede en la isquemia cardíaca, y se debe a la síntesis y reclutamiento de receptores nuevos en la superficie del miocito.

Enfermedades producidas por la disfunción de los receptores. Si se toma en cuenta la participación de los receptores en la modulación de las acciones de los ligandos reguladores que actúan sobre las células, no resulta sorprendente observar que cualquier alteración en los receptores y sus efectores inmediatos de señales pueden causar enfermedad. La pérdida de un receptor en un sistema de señales muy especializado origina un trastorno fenotípico relativamente limitado pero notorio, como sucede en la deficiencia genética del receptor andrógeno en el síndrome de testículo feminizante (*véase* cap. 58). Las deficiencias en otros sistemas de señales más utilizados tienen un espectro más amplio de efectos, como se observa en la miastenia grave y en algunas variedades de diabetes mellitus resistente a la insulina, que son producto de la destrucción autoinmunitaria de los receptores colinérgicos nicotínicos (*véase* cap. 9) o de los receptores de insulina (*véase* cap. 60), respectivamente. Cuando se lesiona un componente de una vía de señales que es utilizada por varios receptores, aparece una endocrinopatía generalizada, como sucede en el seudohipoparatiroidismo 1a transmitido a través de la madre por mutaciones en $G_s\alpha$. La deficiencia heterocigota de $G_s\alpha$, que es la proteína G que activa a la adenililciclasa, origina alteraciones endocrinas múltiples (Spiegel y Weinstein, 2004). Supuestamente la deficiencia homocigota de G_s es letal.

La expresión de receptores, efectores o proteínas enlazadoras aberrantes o ectópicas puede originar supersensibilidad, subsensibilidad y otras reacciones adversas. Uno de los eventos más notables es la aparición de receptores aberrantes como productos de *oncogenes* que transforman a las células sanas en células malignas. Prácticamente cualquier sistema de señales tiene potencial oncógeno. El producto oncógeno *erb*A es la variedad modificada de un receptor de hormona tiroidea y es activo por la pérdida de su dominio enlazador de ligandos. Los productos oncógenos *ros* y *erb*B son variedades activadas e incontrolables de los receptores de insulina y factor de crecimiento epidérmico, respectivamente, que aumentan la proliferación celular. El producto oncógeno *Mas* es un GPCR que regula las respuestas a las angiotensinas. La activación constitutiva de los GPCR por mutaciones sutiles en la estructura del receptor origina retinitis pigmentosa, pubertad precoz e hipertiroidismo maligno. Las mismas proteínas G pueden ser oncógenas cuando se sobreexpresan o activan por medio de una mutación (Spiegel y Weinstein, 2004).

La mutación de los receptores modifica la reacción inmediata a la farmacoterapia o su eficacia continua. Por ejemplo, una mutación en los receptores β_2, que gobiernan la relajación del músculo liso de las vías respiratorias y la corriente bronquial, acelera la desensibilización hacia los agonistas de los receptores β_2, utilizados para corregir el asma (*véase* cap. 27). La clonación de genes mutantes que gobiernan ciertos trastornos fisiopatológicos debe acelerar la elaboración de fármacos adecuados que se destinen específicamente a ellos. Por último, la creación de ciertos medicamentos útiles a nivel de los receptores mutantes requiere la estructura cristalina de estas proteínas alteradas, así como sus contrapartes normales. Hasta la fecha, el único GPCR enlazado que se ha cristalizado es la rodopsina (Palczewski *et al.*, 2000).

Clasificación de los receptores y efectos farmacológicos

Durante los años que transcurrieron entre las ediciones de este libro, las firmas farmacéuticas han invertido cantidades considerables en sistemas de detección de alto rendimiento que se basan en la unión del ligando más que en la función, para descubrir posibles medicamentos. Esta inversión no ha sido tan remunerativa como se pensaba y la industria en la actualidad se está concentrando en los análisis farmacológicos funcionales que han sido la piedra angular de la farmacología desde su inicio.

Por costumbre, los receptores de medicamentos se han identificado y clasificado más bien conforme al efecto y la potencia relativa de agonistas y antagonistas selectivos. Por ejemplo, los efectos de la acetilcolinesterasa, imitados por el alcaloide muscarina y antagonizados de manera selectiva por atropina, reciben el nombre de *muscarínicos.* Otros efectos de la acetilcolinesterasa que son simulados por la nicotina, han recibido el nombre de *nicotínicos.* Por extensión, se dice que estos dos tipos de efectos colinérgicos son mediados por receptores muscarínicos o nicotínicos. Dicha división en categorías, si bien a menudo aporta poco a la identificación del mecanismo de acción farmacológica, sienta una base cómoda para resumir los efectos medicamentosos. La afirmación de que un fármaco activa un tipo específico de receptor es un resumen breve de su heterogeneidad de efectos y de los agentes que regulará. Sin embargo, la precisión de tal afirmación puede modificarse cuando se identifiquen receptores o subtipos de receptores nuevos u otros mecanismos medicamentosos o efectos adversos.

Importancia de los subtipos de receptores. Conforme aumenta la diversidad y selectividad de los fármacos, resulta evidente que existen múltiples subtipos de receptores dentro de las clases antes definidas. La clonación molecular ha acelerado aún más el descubrimiento de subtipos nuevos de receptores, y su expresión como proteínas recombinantes ha facilitado el descubrimiento de fármacos selectivos para cada subtipo. Los receptores emparentados pero distintos en ocasiones exhiben patrones definidos de selectividad entre los ligandos agonistas o antagonistas. Cuando se desconocen los ligandos selectivos, los receptores suelen denominarse *isoformas* en lugar de *subtipos*. Los subtipos de receptores también exhiben distintos mecanismos para emitir señales. Por ejemplo, los receptores muscarínicos M_1 y M_3 activan a la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} y los receptores muscarínicos M_2 y M_4 activan a G_i para reducir la actividad de la adenililciclasa. No obstante, la distinción entre las clases y subtipos de receptores a menudo es arbitraria o histórica. Los receptores α_1, α_2 y β difieren en cuanto a la selectividad de los ligandos entre los fármacos y en el enlace con las proteínas G (G_q, G_i y G_s, respectivamente), si bien α y β se consideran clases de receptores y α_1 y α_2 se consideran subtipos. Las isoformas α_{1A}, α_{1B} y α_{1C} difieren muy poco en cuanto a sus propiedades bioquímicas, pero su distribución en los tejidos es distinta. Los subtipos de receptores adrenérgicos β_1, β_2 y β_3 tienen una distribución distinta en los tejidos; por ejemplo, los receptores β_3 se ubican en el tejido adiposo y no se fosforilan con GRK ni PKA, pero estos últimos fosforilan a los receptores β_1, β_2 (Hall, 2004).

Las diferencias farmacológicas entre los subtipos de receptor son aprovechadas en terapéutica, por medio de la obtención y el uso de fármacos con selectividad hacia algún receptor. Los medicamentos en cuestión llegan a utilizarse para desencadenar respuestas diferentes, de un solo tejido, cuando los subtipos de receptores inician seriales intracelulares diferentes, o pueden servir para regular de manera diferencial células o tejidos diversos, que expresan uno u otro subtipo de receptores. El hecho de incrementar la selectividad de un fármaco en tejidos o en las respuestas desencadenadas desde un tejido único suele ser el elemento que rija el hecho de que los beneficios terapéuticos del producto medicamentoso superen sus efectos adversos.

La búsqueda de nuevos receptores al nivel de biología molecular ha rebasado la búsqueda de isoformas de receptores conocidos, y se ha orientado a la identificación de cientos de genes en busca de receptores totalmente nuevos de seres humanos. Muchos de ellos pueden asignarse a familias conocidas con base en secuencias, y sus funciones tal vez se confirmen por medio de ligandos apropiados. Sin embargo, existen innumerables "huérfanos", que es el nombre que se da a los receptores de los que se desconocen sus ligandos. Se espera que la identificación de los ligandos endógenos y de las funciones fisiológicas de receptores huérfanos permita la obtención de fármacos nuevos que controlen estados patológicos hoy no tratables.

La identificación de innumerables isoformas de receptores plantea el dilema de su importancia para el organismo, en particular cuando son idénticos los mecanismos de señalización y especificidad por ligandos endógenos. Quizá dicha multiplicidad de genes facilita la expresión independiente, citoespecífica y controlada temporalmente de los receptores, según las necesidades del organismo en cuanto a su desarrollo. Independientemente de sus consecuencias relacionadas con los mecanismos (o ausencia de ellas), la identificación de ligandos con selectividad de isoformas puede mejorar de modo sustancial la búsqueda de fármacos terapéuticos predeterminados.

Acciones de fármacos no mediadas por receptores

Si la definición de lo que son los receptores se restringiera a las macromoléculas, podría afirmarse que algunos fármacos no actúan sobre sus receptores como tales. Algunos fármacos interactúan de modo específico con moléculas o iones pequeños que aparecen de modo normal o anormal en el organismo. Un ejemplo sería la neutralización terapéutica del ácido gástrico por medio de un antiácido alcalino. Otro ejemplo sería la utilización de *2-mercaptoetano sulfonato (mesna)*, un "secuestrado" de radicales libres eliminado rápidamente por los riñones, que se liga con metabolitos reactivos que surgen con algunos quimioterápicos antineoplásicos y, de este modo, lleva al mínimo sus efectos adversos en vías urinarias. Otros medicamentos actúan según sus efectos de unión concomitantes porque no necesitan una estructura química demasiado específica. Por ejemplo, algunos compuestos relativamente atóxicos, como el *manitol*, pueden administrarse en cantidades suficientes para incrementar la osmolaridad de varios líquidos corporales, y con ello producir cambios adecuados en la distribución de agua (*véase* cap. 28). Con base en el agente y la vía de administración, este efecto puede aprovecharse para estimular la diuresis, la catarsis, la expansión del volumen circulante en el compartimiento vascular, o la disminución del edema cerebral. Asimismo, la elaboración de fármacos que se fijan al colesterol y se administran por vía oral (p. ej., *colestiramina*) puede servir en el tratamiento de la hipercolesterolemia para reducir la cantidad de colesterol que se absorbe con los alimentos.

Algunos medicamentos que son análogos estructurales de productos biológicos normales, pueden incorporarse en componentes celulares, y con ello modificar su función; dicha propiedad se ha denominado *mecanismo de incorporación espuria* y ha sido particularmente útil en el caso de análogos de pirimidinas y purinas que se han incorporado en ácidos nucleicos; dichos fármacos han sido eficaces en seres humanos sujetos a quimioterapia anticancerosa y antivírica (*véanse* caps. 49 y 51).

EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y RECEPTORES Y SUS EFECTOS

Farmacología de los receptores

La teoría de la ocupación de los receptores, en la que se supone que una respuesta surge a partir de un receptor ocupado por un fármaco, se basa en la ley de la acción de masa, adicionando constantes modificadoras para ajustar los hallazgos experimentales. La teoría de los receptores fue creada por A.J. Clark, quien fue el primero en aplicar la rigidez matemática a las nociones sobre la acción medicamentosa. Ariëns (1954) modificó este modelo para describir la extensión de los efectos medicamentosos entre los agonistas y antagonistas completos como factor de proporcionalidad llamado *actividad intrínseca*. Stephenson (1956) añadió el concepto de estímulo-respuesta para comprender la eficacia de los fármacos, y Furchgott (1966) aportó un método para medir la afi-

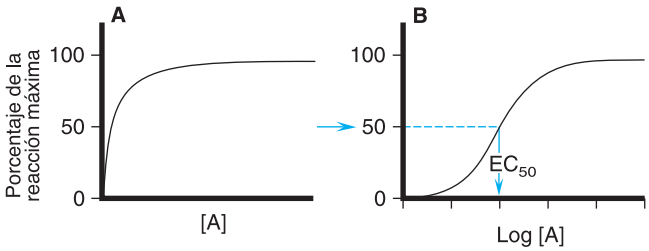


Figura 1-9. ***Reacciones graduadas (en el eje de las ordenadas se incluye el porcentaje de la reacción máxima) expresadas en función de la concentración del fármaco A presente en el receptor.*** La forma hiperbólica de la curva en el *gráfico* ***A*** se torna sigmoidea cuando se expresa de manera semilogarítmica, como ocurre en el *gráfico* ***B.*** La concentración de fármacos que produce la mitad de la reacción máxima es expresión cuantitativa de la actividad del medicamento y se le conoce como EC_{50} (concentración eficaz para una reacción de 50% *[effective concentration for 50% response]*).

nidad de un agonista comparando su curva de concentración-respuesta antes y después de inactivar cierta proporción de receptores con un antagonista irreversible. Gaddum (1937, 1957) y Schild (1957) conformaron el antagonismo para determinar la afinidad de los antagonistas. Limbird (2005) realizó una revisión completa de la historia y los principios de la farmacología de los receptores.

La expresión básica del estudio farmacológico de los receptores sería la curva de dosis-respuesta (reacción), una imagen del efecto observado de un fármaco en función de su concentración en el compartimiento de receptores. La figura 1-9*A* señala una curva dosis-respuesta característica; alcanza un valor de asíntota máximo cuando el fármaco ocupa todos los sitios receptores. Los límites de concentraciones necesarias para explicar con claridad la relación dosis-respuesta (aproximadamente $3\log_{10}[D]$) es por lo general demasiado amplia como para ser de utilidad en el formato lineal que se muestra en la figura 1-9*A*; por lo tanto, la mayor parte de las curvas dosis-respuesta se construye colocando el logaritmo de la concentración en el eje *x* (fig. 1-9*B*). Ésta es la manera como se presentan las curvas dosis-respuesta; su forma es sigmoidea y tienen tres propiedades básicas: umbral, pendiente y asíntota máxima. Estos parámetros definen y cuantifican la actividad de un fármaco. Como se describirá más adelante, la curva sigmoidea también ilustra la ley de la acción de masa en su forma más sencilla.

La respuesta a los fármacos en los sistemas biológicos no siempre sigue la curva clásica de concentración-respuesta que se muestra en la figura 1-9. En determinadas ocasiones, algunos fármacos provocan un estímulo con una dosis reducida y la inhibición de la respuesta con una dosis alta. Se dice que estas relaciones con forma de "U" en algunos sistemas de receptores exhiben *hormesis*. Existen varios sistemas de fármacos y receptores que muestran esta propiedad (p. ej., prostaglandinas, endotelina, agonistas purinérgicos y serotoninérgicos, etc.). A pesar de que no existe ningún mecanismo para explicar este fenómeno y tampoco se puede describir un tipo específico de paciente para calificar la importancia clínica del efecto, probablemente la hormesis forma parte de la raíz de los efectos adversos de los fármacos en los pacientes (Calabrese y Baldwin, 2003).

Potencia y eficacia relativa

En general, la interacción fármaco-receptor se caracteriza en primer lugar por el enlace del fármaco con el receptor y en segundo lugar por la generación de una respuesta en un sistema biológico. La primera función es gobernada por la propiedad química llamada *afinidad* y es regida por las fuerzas químicas que provocan la asociación reversible del fármaco con el receptor.

$$D + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} DR \rightarrow \text{Respuesta} \qquad (1\text{-}25)$$

Esta relación tan sencilla, que se deriva del isotérmino de absorción de Langmuir y se aplica en las interacciones entre fármacos y receptores, permite apreciar el vínculo existente entre la interacción del fármaco (*drug*, D) con el receptor (R), la constante anterógrada o velocidad de asociación (k_1) y la constante inversa o velocidad de disociación (k_2). En determinado momento, la concentración del complejo agonista-receptor [DR] es igual al producto de k_1[D][R] menos el producto k_2 [DR]. En el punto de equilibrio (esto es, cuando $\delta[DR]/\delta\tau = 0$), k_1 [D][R] = k_2[DR]. De esta manera, la constante de disociación en equilibrio (K_D) se describe por la relación entre las constantes de velocidad de asociación y disociación (k_2/k_1).

$$\text{En el punto de equilibrio,} \qquad K_D = \frac{[D][R]}{[DR]} = \frac{k_2}{k_1} \qquad (1\text{-}26)$$

La constante de afinidad es el recíproco de la constante de disociación en equilibrio (constante de afinidad = $K_A = 1/K_D$). Una afinidad alta significa una K_D pequeña. Desde el punto de vista práctico, la afinidad de un fármaco por lo general es modificada por cambios en su disociación (k_2) que los de asociación (k_1). Aunque en este análisis se hacen varias suposiciones, por lo general es útil para considerar las interacciones de los medicamentos con sus receptores. Si se utiliza esta ecuación sencilla (1-26) es posible escribir y expresar la ocupación fraccional de los receptores por el agonista:

$$f = \frac{[\text{complejo fármaco-receptor}]}{[\text{total de receptores}]} = \frac{[DR]}{[R] + [DR]} \qquad (1\text{-}27)$$

Ésta puede expresarse en términos de K_A (o K_D) y [D]:

$$f = \frac{K_A[D]}{1 + K_A[D]} = \frac{[D]}{[D] + K_D} \qquad (1\text{-}28)$$

Por consiguiente, [D] = K_D, el fármaco ocupará 50% de los receptores existentes. A partir de este análisis es posible vincular la potencia de un fármaco en determinado sistema de receptores con su K_D. Los fármacos potentes son aquellos que, a una concentración reducida, despiertan una respuesta al unirse con un número crítico de una variedad específica de receptores (afinidad alta), en oposición a otros fármacos que actúan en el mismo sistema y tienen una afinidad menor, de manera que se necesita más fármaco para unirse al mismo número de receptores.

La generación de una respuesta en el complejo fármaco-receptor es gobernada por una propiedad conocida como *eficacia*. Mientras que el *agonismo* es la información codificada en la estructura química de un fármaco que provoca un cambio en la configuración del receptor para producir una respuesta fisiológica o bioquímica cuando el fármaco se le adhiere, la *eficacia* es aquella propiedad *intrínseca* de cada fármaco que define qué tan "bueno" es el agonista. Desde el punto de vista histórico, la eficacia se ha considerado una constante de proporcionalidad que mide el grado de cambio funcional que sufre un sistema de respuesta gobernado por receptores al enlazarse con un fármaco. Por lo tanto, el fármaco con una eficacia alta despierta una respuesta agonista completa a cierta concentración, mientras que un fármaco con una eficacia menor en el mismo receptor no propicia una respuesta completa a cualquier dosis. Cuando sea posible describir la eficacia relativa de los fármacos en determinado receptor, el fármaco con una eficacia intrínseca reducida será un agonista parcial.

Los efectos de los fármacos sobre el cuerpo del ser humano a menudo se comparan como el resultado fisiológico del tratamiento (p. ej., diuresis) en lugar de comparar los efectos de diversos fármacos sobre el mismo receptor, de manera que se puede utilizar el término *eficacia relativa* para definir a un fármaco en relación con otro. De esta manera, la eficacia relativa de los diuréticos de asa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es alta, por lo que son útiles desde el punto de vista terapéutico; en este mismo caso, la eficacia relativa de los diuréticos tiazídicos (su capacidad para producir una diuresis abundante) es reducida y, por lo tanto, carecen de utilidad terapéutica.

Cuantificación del agonismo. Los fármacos poseen dos propiedades observables en los sistemas biológicos: potencia y magnitud del efecto (cuando se genera una reacción biológica). La potencia depende de cuatro factores: dos se relacionan con el sistema biológico que contiene los receptores (número de ellos y eficacia de los mecanismos de estímulo-respuesta del tejido), y los otros dos se vinculan con la interacción del medicamento con sus receptores (afinidad y eficacia). Cuando se mide en el mismo sistema biológico la potencia relativa de dos agonistas de eficacia igual, los eventos de señalización intracelular son iguales para ambas drogas por lo que su comparación brinda una medida relativa de la afinidad y de la eficacia de los dos agonistas (fig. 1-10*A*). Es útil describir la respuesta agonista definiendo la concentración efectiva máxima media (*effective concentration*, EC_{50}) para producir determinado efecto. Por lo tanto, si se mide la potencia agonista comparando las cifras de la EC_{50} se puede medir la capacidad de los diversos agonistas para inducir una respuesta en un sistema de pruebas y para pronosticar su actividad en otro. Otro método para conocer la actividad agonista es comparar las asíntotas máximas en sistemas en que los agonistas no generan una respuesta máxima (fig. 1-10*B*). La ventaja de usar máximas es que tal propiedad depende sólo de la eficacia, en tanto que la potencia es una combinación de funciones como afinidad y eficacia.

Cuantificación del antagonismo. Ciertos patrones característicos del antagonismo están vinculados con determinados mecanismos de bloqueo de los receptores. Uno de ellos es el *antagonismo competitivo* simple, por medio del

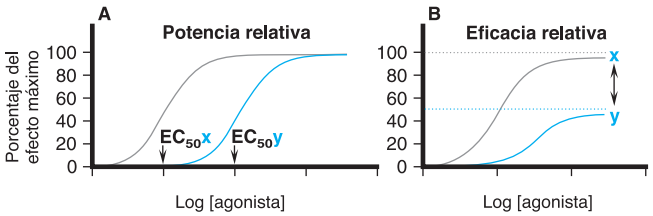


Figura 1-10. ***Dos maneras de medir el agonismo. A,*** La potencia relativa de dos agonistas (sustancia **x**, *línea gris*; sustancia **y**, *línea azul*) obtenidos en el mismo tejido es función de su afinidad relativa y eficacia intrínseca. El efecto máximo medio de la sustancia **x** ocurre a una concentración que es de una décima parte de la concentración efectiva máxima media de la sustancia **y.** Por lo tanto, la sustancia **x** es más potente que la sustancia **y.** ***B,*** En los sistemas donde ambas sustancias no producen una respuesta máxima característica en el tejido, la respuesta máxima observada es una función no lineal de su eficacia intrínseca relativa. La sustancia **x** es más efectiva que la sustancia **y;** su respuesta fraccionada asintótica es de 100% (sustancia **x**) y de 50% (sustancia **y**).

cual el fármaco carece de eficacia intrínseca pero conserva su afinidad y compite con el agonista por el sitio de unión en el receptor. El patrón característico de este antagonismo es el desplazamiento paralelo, concentración dependiente, hacia la derecha de la curva dosis-respuesta agonista sin cambios en la respuesta asintótica máxima. El antagonismo competitivo es superable por una concentración suficientemente alta de agonista (fig. 1-11*A*). La magnitud de la desviación hacia la derecha de la curva depende de la concentración del antagonista y de su afinidad por el receptor. Por lo tanto, la afinidad de un antagonista competitivo por su receptor se define según su capacidad supeditada a la concentración de desviar la curva de concentración-respuesta para el agonista hacia el lado derecho, tal y como lo analizó Schild (1957).

Nótese que de la misma manera un agonista parcial puede competir con un agonista "completo" para unirse con el receptor. Sin embargo, el aumento de la concentración de un agonista parcial inhibirá la respuesta a un nivel finito característico de la eficacia intrínseca del fármaco; el antagonista competitivo reducirá la respuesta a cero. De esta manera, los agonistas parciales se pueden utilizar en forma terapéutica para amortiguar una respuesta desfavorable sin abolir por completo el estímulo del receptor. Un ejemplo es el receptor β *pindolol;* constituye un agonista parcial muy débil, antagonista β con "actividad simpaticomimética intrínseca" (*véanse* caps. 10 y 31 a 33).

Un antagonista puede disociarse con tanta lentitud y separarse del receptor que sea esencialmente irreversible en su acción. En tales circunstancias, la respuesta máxima al agonista mostrará disminución con algunas concentraciones de antagonistas (fig. 1-11*B*). Desde el punto de vista operativo, el fenómeno anterior se conoce como *antagonismo no competitivo*, si bien es imposible deducir inequívocamente a partir del efecto, el mecanismo molecular de esa acción. Un

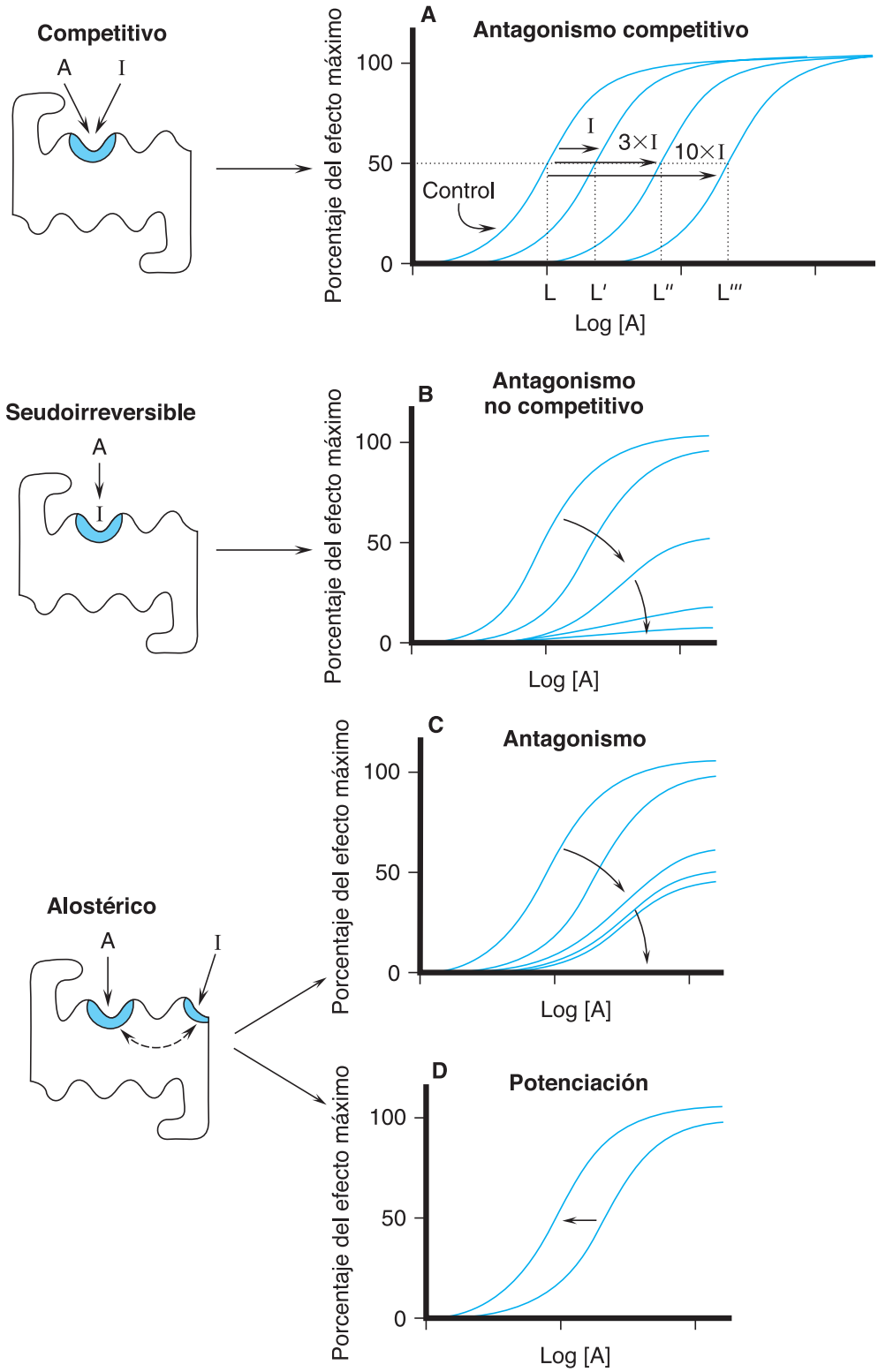


Figura 1-11. ***Mecanismos de antagonismo de receptor. A,*** Surge antagonismo competitivo cuando el agonista A y el antagonista I compiten por el mismo sitio de unión en el receptor. Las curvas de respuesta correspondientes al agonista se desplazan a la derecha, por un mecanismo que depende de la concentración, por parte del antagonista, de modo que EC_{50} del agonista aumenta (p. ej., L contra L′, L″ y L‴) con la concentración del antagonista. ***B,*** Si el antagonista se liga al mismo sitio que el agonista pero lo hace de manera irreversible o seudoirreversible (disociación lenta sin enlace covalente), originará un desplazamiento de la curva de dosis-respuesta a la derecha, con disminución mayor de la respuesta máxima. Los efectos alostéricos surgen cuando el ligando I se une a un sitio diferente en el receptor, para inhibir la respuesta *(véase gráfico **C**)* o potenciarla *(véase gráfico **D**)*. Dicho efecto es saturable; la inhibición llega a un valor "limitante" cuando hay ocupación completa del sitio alostérico.

antagonista irreversible que compite por el mismo sitio de unión con el agonista, también producirá el perfil de antagonismo que se señala en la figura 1-11*B*.

El antagonismo no competitivo puede ser generado por otro tipo de fármaco, al que se conoce como *antagonista alostérico*. El fármaco en cuestión ejerce su efecto al ligarse a un sitio en el receptor, distinto del que ocuparía el agonista primario, y con ello cambia la afinidad del receptor por el agonista. En el caso de un antagonista alostérico, el antagonista disminuye la afinidad del receptor por el agonista (fig. 1-11*C*). A diferencia de ello, algunos efectos alostéricos potencian los efectos de los agonistas (fig. 1-11*D*). La interacción de las benzodiazepinas (ansiolíticos) con el receptor $GABA_A$ para incrementar la afinidad del receptor por GABA es un ejemplo de potencialización alostérica.

La cuantificación de las interacciones entre fármacos y receptores en un análisis de unión sirve para calcular la afinidad de los fármacos agonistas (K_D) y antagonistas (K_i) por los receptores. En este método, los receptores se purifican parcialmente de determinada célula o tejido (p. ej., como preparaciones de membranas) y se estudian directamente *in vitro* utilizando una variedad radiactiva de un fármaco con especificidad conocida por el receptor. El método más simple para medir la afinidad del antagonismo (K_i) consiste en realizar una serie de estudios de competencia en equilibrio y en presencia de una sola concentración K_D del radioligando (p. ej., que ocupa 50% de los receptores existentes). A continuación se añade fármaco no radiactivo cada vez a mayor concentración y luego se separa el fármaco libre del unido lo que permite medir directamente la cantidad de radioligando fijo en presencia de una concentración cada vez mayor del antagonista. Cuando la interacción es una competencia bimolecular entre el radioligando y el antagonista por el mismo sitio en el receptor, se obtiene una curva de competencia de forma sigmoidea (fig. 1-12). La concentración del antagonista que compite por 50% del enlace del radioligando (IC_{50}) se define por medio de inspección o a través de un método matemático a partir de la curva, mientras que la K_i del antagonista se define conociendo la concentración del radioligando ([L]) utilizado y de su K_D por el receptor.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}} \tag{1-29}$$

Esta relación, conocida como la *ecuación de Cheng-Prusoff* (Cheng y Prusoff, 1973) permite definir la potencia de un antagonista sobre determinado receptor y, si se realiza utilizando antagonistas selectivos y radioligandos no selectivos, permite medir los subtipos de receptores y la afinidad relativa de los diversos antagonistas por ellos. Si bien el análisis de Cheng-Prusoff supone una reacción bimolecular que obedece las leyes de la acción de masa, también existen métodos matemáticos para los casos en los que la cooperación, y no la presencia de varios subtipos de receptores, provoca que el coeficiente de Hill difiera de la unidad (Cheng, 2004).

Es posible realizar un análisis similar en experimentos que miden una respuesta funcional de un sistema a un fármaco y un antagonista competitivo o inhibidor. Las curvas de concentración se elaboran con el agonista aislado y con el agonista combinado con una concentración efectiva de antagonista (fig. 1-11*A*). Como se observa en la figura, conforme más antagonista (I) se adiciona, mayor concentración del agonista (A) se necesita para producir una respuesta equivalente (un nivel de respuesta conveniente es la mitad de la máxima, o 50%). La magnitud de la desviación hacia la derecha en la curva de concentración-

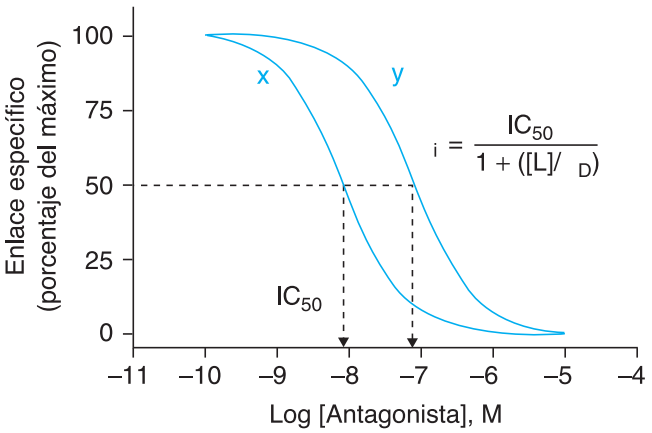


Figura 1-12. ***Método de enlace del radioligando para determinar la afinidad antagonista.*** El enlace de un radioligando (L) con los receptores en presencia de una concentración cada vez mayor de un antagonista competitivo no radiactivo produce una curva de competencia, en este caso, una curva que coincide con el enlace con una sola población de receptores idénticos. Si se mide la concentración de antagonistas que compiten por 50% de los receptores existentes (IC_{50}) y se conoce la concentración del radioligando [L] y su afinidad (K_D) por el receptor, es posible calcular la afinidad antagonista (K_i) por antagonistas más (*x*) y menos (*y*) potentes. En cada reacción se colocó una cantidad constante de radioligando y porciones iguales de material celular (fuente de receptores). El dato que se tiene es la cantidad de radioligando enlazado, que se expresa en forma de porcentaje del enlace máximo (esto es, en ausencia de otros ligandos competitivos).

dependencia es una medida del efecto del inhibidor, y un inhibidor más potente originará una mayor desviación hacia la derecha que un inhibidor menos potente a la misma concentración. La expresión de la ocupación fraccionada (f) de los agonistas en los receptores se puede expresar, para la curva de control y las demás curvas, de la manera siguiente:

Para el fármaco agonista (D) aislado,

$$f_{control} = \frac{[D]}{[D] + K_D} \tag{1-30}$$

Para el caso del agonista y el antagonista (I),

$$f_{+I} = \frac{[D]}{[D] + K_D\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} \tag{1-31}$$

Suponiendo que se obtiene una respuesta igual de una ocupación fraccionada igual del receptor en ausencia y presencia de antagonista, la ocupación fraccionada se dispone igual a una concentración de agonista (L y L′) que genere respuestas equivalentes en la figura 1-11*A*. Por consiguiente:

$$\frac{L}{L + K_D} = \frac{L'}{L' + K\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} \tag{1-32}$$

Simplificando se obtiene:

$$\frac{L'}{L} - 1 = \frac{[I]}{K_i} \tag{1-33}$$

donde todos los valores se conocen con excepción de K_i. Por lo tanto, se puede obtener la K_i para un antagonista competitivo y reversible sin conocer la K_D del agonista y sin necesidad de definir la relación precisa entre el receptor y la respuesta.

Agonistas inversos. La sobreexpresión de los receptores comunes y la creación de receptores mutantes activos ha facilitado el estudio de una clase nueva de antagonistas funcionales, los agonistas inversos. Como ya se describió, los receptores pueden adoptar configuraciones activas que producen una respuesta celular espontánea. La fracción de receptores no ocupados en la configuración activa suele ser demasiado reducida como para permitir observar su actividad independiente del agonista, pero esta actividad puede observarse cuando un receptor se expresa en forma heteróloga a un nivel superior o cuando la mutación desvía el equilibrio de la configuración hacia la forma activa. En estos casos, el tejido se comporta como si hubiera un agonista, y el antagonista competitivo convencional carece de efectos. Sin embargo, algunas sustancias pueden inhibir las señales independientes de los agonistas o constitutivas. Estas sustancias se denominan *agonistas inversos*. Los agonistas inversos se unen de manera selectiva con la variedad inactiva del receptor y desvían el equilibrio de configuración hacia el estado inactivo. En los sistemas que no tienen actividad constitutiva, los agonistas inversos se comportan como antagonistas competitivos, lo que en parte explica la razón por la que las propiedades de los agonistas inversos y el número de estas sustancias antes descritas como antagonistas competitivos no se apreció sino hasta en fecha reciente. Milligan (2003) y Kenakin (2004) revisaron hace poco este agonismo inverso.

No se sabe hasta qué grado la actividad constitutiva de los receptores representa un fenómeno importante desde el punto de vista fisiológico o patológico y, por lo tanto, se desconoce la magnitud de la importancia terapéutica del agonismo inverso. Sin embargo, en algunos casos la preferencia de un agonista inverso sobre un antagonista competitivo es evidente. Por ejemplo, el virus de herpes humano KSHV codifica un receptor con actividad constitutiva de quimiocina que genera un segundo mensajero que estimula el crecimiento celular y la multiplicación vírica (Verzijl *et al.*, 2004). En este caso, no sería útil un antagonista convencional puesto que no participa ninguna citocina agonista, pero el agonista inverso es efectivo. En la mayor parte de los casos, la función de los agonistas inversos es menos evidente, pero quizá se descubran beneficios terapéuticos al encontrar la importancia de las diversas configuraciones en las que existen los receptores. A este respecto, deben tomarse en consideración dos ejemplos importantes. El primero es el descubrimiento de que los GPCR existen en diversos estados, tal y como lo han revelado ciertos agonistas inversos como el propranolol. En las células con sobreexpresión del receptor adrenérgico β_2 (Azzi *et al.*, 2003), es posible medir tanto el antagonismo del propranolol por la activación del receptor de la adenililciclasa como la activación de la cinasa regulada por señal extracelular (*extracellular signal-regulated kinase*, ERK1/2). Estos resultados indican que la actividad agonista inversa del propranolol ubica al receptor en una configuración que no le permite interactuar con la proteína G_s, pero puede actuar con ciertas proteínas como la arrestina β para provocar activación de ERK. Los estudios realizados con receptores histamínicos H_3 y *proxifan* han llevado a conclusiones similares (Gbahou *et al.*, 2003). Probablemente el hallazgo de fármacos que seleccionan una configuración específica del receptor (esto es, una configuración dirigida por el ligando) se pueda utilizar para seleccionar el perfil del efecto deseado en el paciente y así mejorar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Ariëns, E.J. Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition: I. Problems and theory. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, **1954,** *99*:32–49.

Azzi, M., Charest, P.G., Angers, S., *et al*. Beta-arrestin-mediated activation of MAPK by inverse agonists reveals distinct active conformations for G protein–coupled receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* **2003,** *100*:11406–11411.

Baillie, G.S., and Houslay, M.D., Arrestin times for compartmentalized cAMP signalling and phosphodiesterase-4 enzymes. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **2005,** *17*:1–6.

Beavo, J.A., and Brunton, L.L. Cyclic nucleotide research: Still expanding after half a century. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2002,** *3*:710–718.

Brunton, L.L. PDE4: arrested at the border. *Sci. STKE*., **2003,** 2003:PE44.

Buxton, I.L. Regulation of uterine function: A biochemical conundrum in the regulation of smooth muscle relaxation. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:1051–1059.

Buxton, I.L., and Brunton, L.L. Compartments of cyclic AMP and protein kinase in mammalian cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.*, **1983,** *258*: 10233–10239.

Calabrese, E.J., and Baldwin, L.A. Hormesis: The dose–response revolution. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2003,** *43*:175–197.

Carlson, H.A., and McCammon, J.A. Accommodating protein flexibility in computational drug design. *Mol. Pharmacol.*, **2000,** *57*:213–218.

Cheng, H.C. The influence of cooperativity on the determination of dissociation constants: examination of the Cheng–Prusoff equation, the Scatchard analysis, the Schild analysis and related power equations. *Pharmacol. Res.*, **2004,** *50*:21–40.

Cheng, Y.-C., and Prusoff, W.H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.*, **1973,** *1973*:3099–3108.

Dahlborg, S.A., Petrillo, A., Crossen, J.R., *et al*. The potential for complete and durable response in nonglial primary brain tumors in children and young adults with enhanced chemotherapy delivery. *Cancer J. Sci. Am.*, **1998,** *4*:110–124.

Etienne-Manneville, S., and Hall, A. Rho GTPases in cell biology. *Nature*, **2002,** *420*:629–635.

Farmer, K.C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin. Ther.*, **1999,** *21*:1074–1090.

Furchgott, R.F. The use of β-haloalkylamines in the differentiation of receptors and in the determination of dissociation constants of receptor–agonist complexes. In, *Advances in Drug Research*, Vol. 3. (Harper, N.J., and Simmonds, A.B., eds.) Academic Press, London, **1966,** pp. 21–55.

Gaddum, J.H. The quantitative effects of antagonistic drugs. *J. Physiol.*, **1937,** *89*:7P–9P.

Gaddum, J.H. Theories of drug antagonism. *Pharmacol. Rev.*, **1957,** *9*:211–218.

Gbahou, F., Rouleau, A., Morisset, S. *et al*. Protean agonism at histamine H_3 receptors *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:11086–11091.

Hall, R.A. Beta-adrenergic receptors and their interacting proteins. *Semin. Cell Dev. Biol.*, **2004,** *15*:281–288.

Holcberg, G., Tsadkin-Tamir, M., Sapir, O., *et al*. New aspects in placental drug transfer. *Isr. Med. Assoc. J.*, **2003,** *5*:873–876.

Hanoune, J., and Defer, N. Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2001,** *41*:145–174.

Ito, S., and Lee, A. Drug excretion into breast milk: Overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2003,** *55*:617–627.

Jain, K.K. Role of pharmacoproteomics in the development of personalized medicine. *Pharmacogenomics*, **2004,** *5*:331–336.

Kenakin, T. Pharmacological proteus? *Trends Pharmacol. Sci.*, **1995,** *16*: 256–258.

Kenakin, T. Efficacy as a vector: The relative prevalence and paucity of inverse agonism. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:2–11.

Kim, R.B. Organic anion-transporting polypeptide (OATP) transporter family and drug disposition. *Eur. J. Clin. Invest.*, **2003,** *33*(suppl 2):1–5.

Kroeger, K.M., Pfleger, K.D., and Eidne, K.A. G protein–coupled receptor oligomerization in neuroendocrine pathways. *Front. Neuroendocrinol.*, **2003,** *24*:254–278.

Kwon, Y., and Morris, M.E. Membrane transport in hepatic clearance of drugs: I. Extended hepatic clearance models incorporating concentration-dependent transport and elimination processes. *Pharm. Res.*, **1997,** *14*:774–779.

Limbird, L.E. *Cell Surface Receptors: A Short Course on Theory and Methods*, 3d ed. Springer-Verlag, New York, **2005.**

Lipka, L.J. Ezetimibe: A first-in-class, novel cholesterol absorption inhibitor. *Cardiovasc. Drug Rev.*, **2003,** *21*:293–312.

Martinez, S.E., Wu, A.Y., Glavas, N.A., *et al.* The two GAF domains in phosphodiesterase 2A have distinct roles in dimerization and in cGMP binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2002,** *99*:13260–13265.

Marzolini, C., Paus, E., Buclin, T., and Kim, R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2004,** *75*:13–33.

Maurice, D.H., Palmer, D., Tilley, D.G., *et al.* Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, expression and targeting in cells of the cardiovascular system. *Mol. Pharmacol.*, **2003,** *64*:533–546.

Mayr, B., and Montiminy, M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **2001,** *2*:599–609.

Mehats, C., Andersen, C.B., Filopanti, M., *et al.* Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling. *Trends Endocrinol. Metab.*, **2002,** *13*:29–35.

Milligan, G. Constitutive activity and inverse agonists of G protein–coupled receptors: A current perspective. *Mol. Pharmacol.*, **2003,** *64*: 1271–1276.

Nemeroff, C.B. Improving antidepressant adherence. *J. Clin. Psychiatry*, **2003,** *64*(suppl 18):25–30.

Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., *et al.* Crystal structure of rhodopsin: A G protein–coupled receptor. *Science*, **2000,** *289*:739–745.

Patel, A.B., Crocker, E., Eilers, M., *et al.* Coupling of retinal isomerization to the activation of rhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004,** *101*: 10048–10053.

Ross, E.M., and Wilkie, T.M. GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: Regulators of G protein signaling (RGS) and RGS-like proteins. *Annu. Rev. Biochem.*, **2000,** *69*:795–827.

Rybalkin, S.D., Yan, C., Bornfeldt, K.E., and Beavo, J.A. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ. Res.*, **2003,** *93*:280–291.

Schild, H.O. Drug antagonism and pA2. *Pharmacol. Rev.*, **1957,** *9*:242–246.

Spiegel, A.M., and Weinstein, L.S. Inherited diseases involving G proteins and G protein–coupled receptors. *Annu. Rev. Med.*, **2004,** *55*:27–39.

Stephenson, R.P. A modification of receptor theory. *Br. J. Pharmacol.*, **1956,** *11*:379–393.

Tan, C.M., Brady, A.E., Nickols, H.H., *et al.* Membrane trafficking of G protein–coupled receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44*: 559–609.

Tyson, R.M., Siegal, T., Doolittle, N.D., *et al.* Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Leuk. Lymphoma*, **2003,** *44*:627–633.

Unadkat, J.D., Dahlin, A., and Vijay, S. Placental drug transporters. *Curr. Drug Metab.*, **2004,** *5*:125–131.

Vo, N.K., Gettemy, J.M., and Coghlan, V.M. Identification of cGMP-dependent protein kinase anchoring proteins (GKAPs). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1998,** *246*:831–835.

Verzijl, D., Fitzsimons, C.P., Van, D.M., *et al.* Differential activation of murine herpesvirus 68– and Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus-encoded ORF74 G protein–coupled receptors by human and murine chemokines. *J. Virol.*, **2004,** *78*:3343–3351.

Wei, L.N. Retinoid receptors and their coregulators. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2003,** *43*:47–72.

Wong, W., and Scott, J.D. AKAP signaling complexes: Focal points in space and time. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2004,** *5*:959–970.

CAPÍTULO 2

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA Y RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

Kathleen M. Giacomini y Yuichi Sugiyama

Los transportadores son proteínas de membrana que existen en todos los organismos. Estas proteínas regulan la entrada de nutrientes esenciales y iones, así como la salida de los desechos celulares, las toxinas ambientales y otros productos xenobióticos. Conforme a su función crítica en la homeostasia celular, cerca de 2 000 genes del genoma humano, (aproximadamente ~6% del número total de los genes) codifican para transportadores o proteínas vinculadas a los transportadores de membrana. Las funciones de estos transportadores pueden ser facilitadas (de equilibrio, que no necesitan energía) o activas (que requieren energía).

Al estudiar el transporte de los fármacos, los farmacólogos por lo general se centran en los miembros de las dos superfamilias principales, ABC (*[ATP binding cassette]* casete enlazador de trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate,* ATP]) y SLC ([*solute carrier*] acarreador de solutos). La mayor parte de las proteínas ABC corresponde a transportadores activos primarios, que dependen de la hidrólisis del ATP para bombear en forma activa sus sustratos a través de la membrana. Existen 49 genes conocidos para las proteínas ABC, que se pueden agrupar en siete subclases o familias (de ABCA a ABCG) (Borst y Elferink, 2002). Uno de los transportadores mejor conocido en la superfamilia ABC es la glucoproteína P ([*P-glycoprotein,* P-gp], codificada por *ABCB1,* también llamada *MDR1*) y el regulador transmembrana de la fibrosis quística ([*cystic fibrosis transmembrane regulator,* CFTR], codificado por *ABCC7*). La superfamilia SLC comprende genes que codifican transportadores facilitados y transportadores activos secundarios acoplados a iones que residen en diversas membranas celulares. En el genoma humano se han identificado 43 familias de SLC con unos 300 transportadores (Hediger, 2004). Muchos transportadores funcionan como objetivos de los fármacos o bien intervienen en la absorción y disposición de las sustancias farmacológicas. Dos transportadores SLC muy conocidos son el de la serotonina y el de la dopamina ([*serotonin transporters,* SERT], codificado por *SLC6A4;* [*dopamine transporters,* DAT], codificado por *SLC6A3*).

Las proteínas transportadoras de fármacos operan en vías farmacocinéticas y farmacodinámicas, y abarcan vías que participan en los efectos tanto terapéuticos como adversos (fig. 2-1).

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA EN LAS RESPUESTAS A LOS MEDICAMENTOS

Farmacocinética. Los transportadores que son importantes en la farmacocinética por lo general se ubican en el epitelio intestinal, renal y hepático. Funcionan en la absorción y eliminación selectiva de sustancias endógenas y productos xenobióticos, que incluyen a los fármacos (Dresser *et al.,* 2001; Kim, 2002). Los transportadores trabajan en combinación con las enzimas farmacometabolizantes para eliminar a los fármacos y sus metabolitos (fig. 2-2). Además, los transportadores en los diversos tipos de células gobiernan la distribución específica de los fármacos en los tejidos (destino farmacológico); por el contrario, otros transportadores funcionan como barreras protectoras en determinados órganos o tipos de células. Por ejemplo, la glucoproteína P en la barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier,* BBB) protege al sistema nervioso central (SNC) de una serie de compuestos de estructuras diversas a través de sus mecanismos de salida. Muchos de los transportadores que son importantes para la respuesta farmacológica regulan la distribución en los tejidos, así como la absorción y eliminación de los fármacos.

Farmacodinamia: los transportadores como objetivos farmacológicos. Los transportadores de membrana constituyen los objetivos de muchos medicamentos utilizados en la clínica. Los transportadores de neurotransmisores son los objetivos de los medicamentos administrados en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos (Amara y Sonders, 1998; Inoue *et al.,* 2002). SERT *(SLC6A4)* es el objetivo de una clase importante de antidepresivo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*serotonin selective reuptake inhi-*

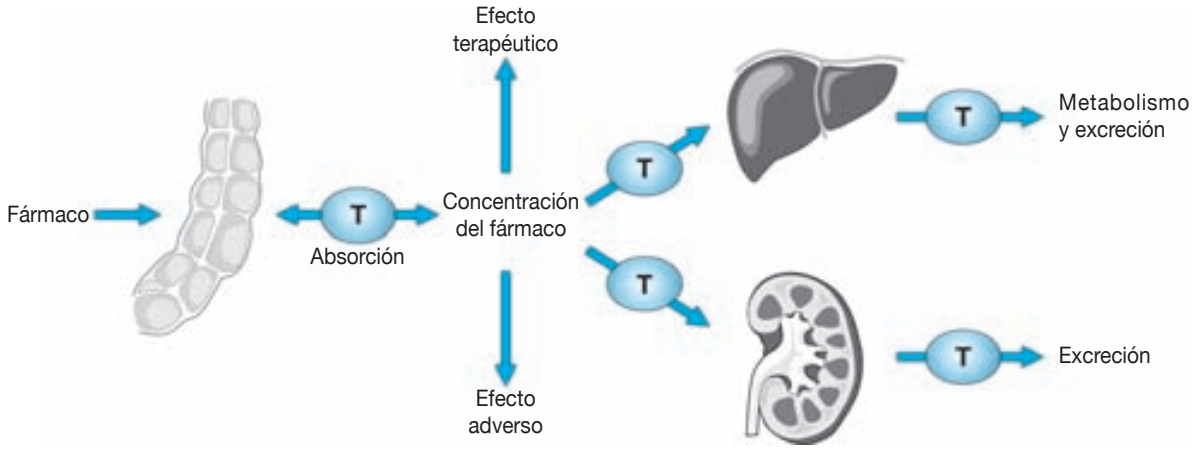


Figura 2-1. ***Participación de los transportadores de membrana en las rutas farmacocinéticas.*** Los transportadores de membrana (T) participan en las vías farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos), con lo cual determinan la concentración sistémica de los fármacos. Esta concentración a menudo regula los efectos terapéuticos y secundarios.

bitors, SSRI). Otros transportadores de la captación de neurotransmisores funcionan como objetivos de los antidepresivos tricíclicos, diversas anfetaminas (incluso los anfetaminoides utilizados en el tratamiento del trastorno de déficit de atención en los niños) y anticonvulsivos (Amara y Sonders, 1998; Jones *et al.*, 1998; Elliott y Beveridge, 2005). Quizá estos transportadores también participan en la patogenia de algunos trastornos neuropsiquiátricos, como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson (Shigeri *et al.*, 2004). Los transportadores que no son neuronales también constituyen objetivos farmacológicos potenciales, por ejemplo, los transportadores de colesterol en las enfermedades cardiovasculares, los transportadores de nucleótidos en el cáncer, los transportadores de glucosa en los síndromes metabólicos y los antiportadores de Na^+-H^+ en la hipertensión (Damaraju *et al.*, 2003; Pascual *et al.*, 2004; Rader, 2003; Rosskopf *et al.*, 1993).

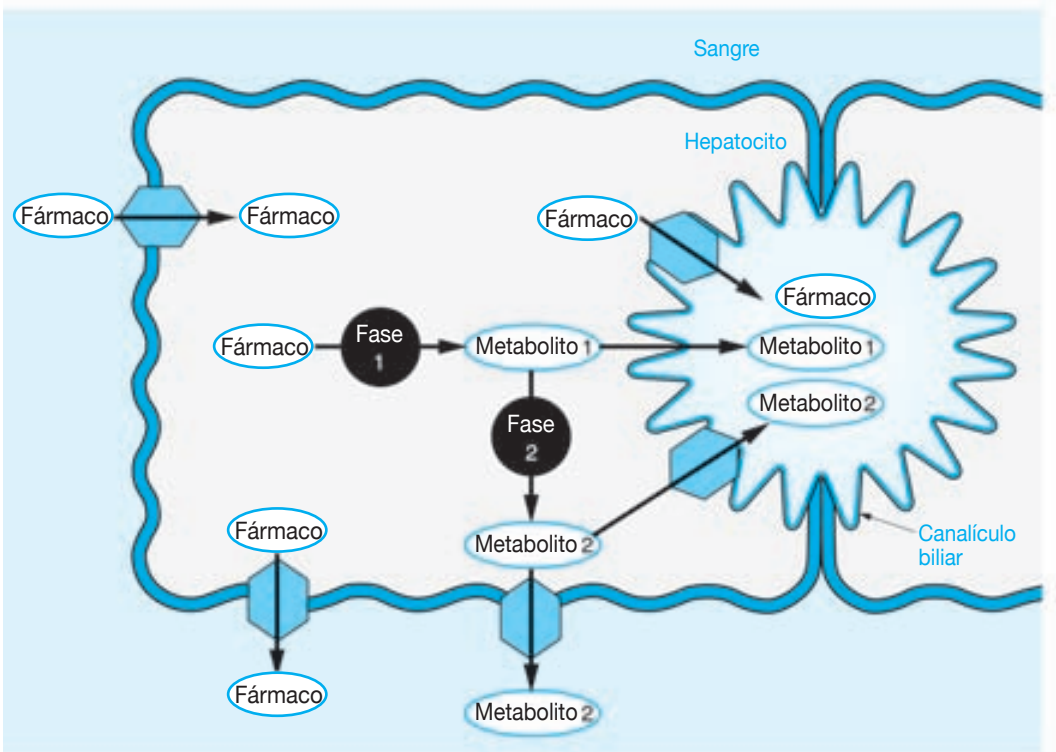


Figura 2-2. ***Transportadores hepáticos de fármacos.*** Los transportadores de membrana, que aquí aparecen como hexágonos con flechas, actúan en combinación con las enzimas farmacometabolizantes de las fases 1 y 2 en el hepatocito para regular la captación y salida de fármacos y sus metabolitos.

Resistencia farmacológica. Los transportadores de membrana tienen una función central en la resistencia a los fármacos contra el cáncer, los antivíricos y los anticonvulsivos. Por ejemplo, después del contacto con los fármacos contra el cáncer llamados citotóxicos, las células tumorales sobreexpresan glucoproteína P (Gottesman *et al.*, 1996; Lin y Yamazaki, 2003; Leslie *et al.*, 2005). La glucoproteína P expulsa a los fármacos anticancerosos, con lo que confiere a las células resistencia a sus efectos citotóxicos. Otros transportadores, como la proteína de resistencia al cáncer mamario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), los transportadores de aniones orgánicos y una serie de transportadores de nucleótidos también se han implicado en la resistencia a los fármacos anticancerosos (Clarke *et al.*, 2002; Suzuki *et al.*, 2001). La sobreexpresión de la proteína 4 de multirresistencia (*multidrug-resistance protein 4*, MRP4) se acompaña de resistencia a los análogos de los nucleótidos antivíricos (Schuetz *et al.*, 1999).

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA Y REACCIONES ADVERSAS

Los transportadores regulan el contacto de las células con los carcinógenos químicos, las toxinas ambientales y los fármacos a través de mecanismos de introducción y expulsión. Por lo tanto, los transportadores tienen una función central en los efectos adversos que estas sustancias tienen sobre la célula. Por lo general las reacciones adversas de los medicamentos que son gobernadas por transportadores pueden clasificarse en tres categorías, tal y como se muestra en la figura 2-3.

Los transportadores del hígado y riñón afectan la exposición a las drogas en los órganos blanco de su toxicidad. Los transportadores expresados en el hígado y el riñón, así como las enzimas metabólicas, constituyen factores clave que determinan el contacto con los fármacos en la sangre circulante (Mizuno *et al.*, 2003) (fig. 2-3 *recuadro superior*). Por ejemplo, después de la administración oral de un inhibidor de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) (p. ej., *pravastatina*), el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1(OATP1B1) *(organic anion-transporting polypeptide)* absorbe al fármaco durante su primer paso por el hígado acentuando los efectos del fármaco sobre la reductasa hepática HMG-CoA. Además, esta absorción reduce al mínimo el escape de estos fármacos hacia la circulación general, donde originarían respuestas adversas como miopatía esquelética. Por lo tanto, los transportadores del hígado y riñón regulan la depuración total de los fármacos y modifican la concentración plasmática y el contacto ulterior con el blanco toxicológico.

Los transportadores en los órganos blanco toxicológicos o en las barreras de estos órganos modifican el contacto que tienen los mismos con el fármaco. Los transportadores que se expresan en los tejidos que pueden ser blanco de los efectos adversos (p. ej., cerebro) o en las barreras de estos tejidos (p. ej., la barrera hematoencefálica [*blood-brain barrier*, BBB]) controlan de manera rigurosa la concentración local del fármaco, y de esta manera gobiernan el contacto que tienen estos tejidos con los medicamentos (fig. 2-3 *recuadro central*). Por ejemplo, para limitar la penetración de ciertos compuestos en el cerebro, las células endoteliales de la barrera hematoencefálica poseen uniones muy estrechas, y la cara que da hacia la sangre posee algunos transportadores de salida. La importancia del transportador ABC en la proteína de multirresistencia 1 (*ABCB1*, MDR1; glucoproteína P, P-gp) en la barrera hematoencefálica ha sido demostrada en ratones con inactivación del gen *mdr1a* (Schinkel *et al.*, 1994). Asimismo, la concentración encefálica de muchos sustratos de la glucoproteína P, como *digoxina*, administrados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (*véanse* caps. 33 y 34), y la *ciclosporina A* (*véase* cap. 52), inmunosupresor, aumentan de manera sorprendente en los ratones con supresión específica de *mdr1a*(–/–), mientras que su concentración plasmática no varía de manera significativa.

Otro ejemplo en el que los transportadores regulan el contacto con los fármacos es el que se observa en las interacciones de la *loperamida* y la *quinidina*. La loperamida es un opiáceo periférico utilizado en el tratamiento de la diarrea y constituye un sustrato de la glucoproteína P. La administración simultánea de loperamida con el inhibidor potente de la glucoproteína P quinidina, origina depresión respiratoria acentuada, una respuesta adversa a la loperamida (Sadeque *et al.*, 2000). La concentración plasmática de la loperamida no varía en presencia de quinidina, de manera que se supone que la quinidina inhibe a la glucoproteína P en la barrera hematoencefálica, provocando un mayor contacto del sistema nervioso central con la loperamida, lo que origina depresión respiratoria. De esta manera, la inhibición de la salida gobernada por la glucoproteína P en la barrera hematoencefálica provocaría un aumento de la concentración de los sustratos en el sistema nervioso central y acentuaría los efectos adversos.

Algunas veces los efectos secundarios se deben a la concentración en los tejidos gobernada por los transportadores de entrada. Por ejemplo, las biguanidas (p. ej., *metformina*), administradas de manera extensa como hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, originan acidosis láctica, efecto potencial colateral letal. Por esta razón la fenformina fue retirada del mercado. Las biguanidas son sustratos del transportador catión orgánico 1 (OCT1) *(organic cation transporter)*, que se expresa abundantemente en el hígado. Después de la administración oral de metformina, la distribución del fármaco hacia el hígado en los ratones *oct1(–/–)* disminuye de manera considerable si se compara con la distribución de las cepas naturales. Además, en los ratones *oct1*(–/–) la concentración plasmática de ácido láctico se encuentra muy reducida si se le compara con la de las cepas silvestres, si bien la concentración plasmática de metformina es similar en las cepas silvestres y los ratones con inactivación de genes específicos. Estos resultados indican que la captación hepática gobernada por OCT1 de las biguanidas desempeña una función muy importante en la acidosis láctica (Wang *et al.*, 2003).

El transportador 1 de aniones orgánicos (*organic anion transporter 1*, OAT1) ofrece otro ejemplo de efectos secun-

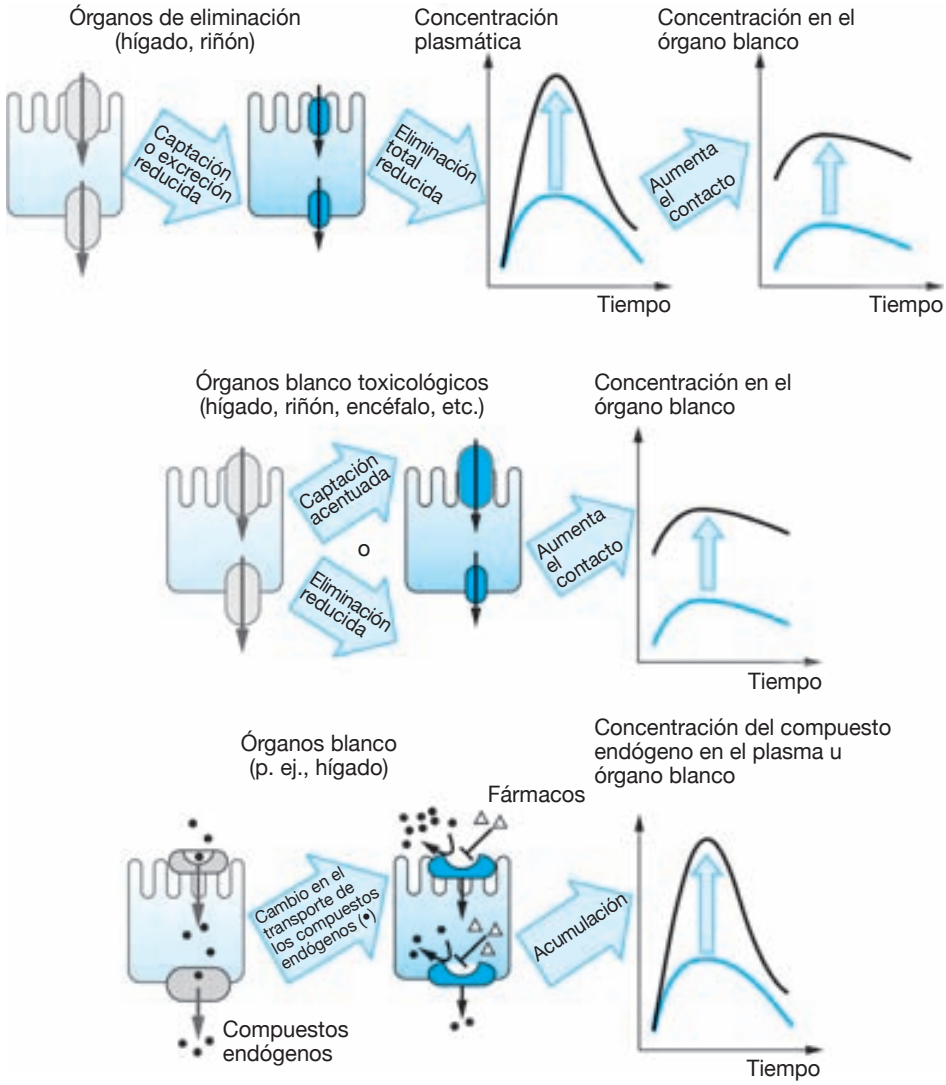


Figura 2-3. ***Mecanismos principales por medio de los cuales los transportadores regulan las respuestas adversas a los medicamentos.*** Se muestran tres casos. El *recuadro izquierdo* de cada caso ilustra el mecanismo; el *recuadro derecho* muestra el efecto resultante en la concentración del fármaco. (*Recuadro superior*) Incremento de la concentración plasmática de un fármaco por aumento de la captación o secreción en los órganos encargados de la eliminación, como el hígado y el riñón. (*Recuadro central*) Aumento de la concentración de un fármaco en los órganos blanco por una mayor captación o una menor eliminación del mismo. (*Recuadro inferior*) Incremento de la concentración plasmática de un compuesto endógeno (p. ej., un ácido biliar) cuando un fármaco inhibe la eliminación del compuesto endógeno a través del órgano eliminador o blanco. El diagrama también representa el aumento de la concentración del compuesto endógeno en el órgano destinatario cuando un fármaco inhibe la salida del compuesto endógeno.

darios causados por transportadores. El OAT1 se expresa principalmente en el riñón y es el encargado de la secreción tubular renal de los compuestos aniónicos. En algunas publicaciones se ha demostrado que los sustratos de OAT1, como *cefaloridina*, un antibiótico lactámico *β*, son en ocasiones nefrotóxicos. Los experimentos *in vitro* sugieren que la cefaloridina es un sustrato de OAT1 y que las células que expresan a este transportador son más susceptibles a los efectos tóxicos de la cefaloridina que las células testigo.

Algunos transportadores de ligandos endógenos son modulados por fármacos y, por lo tanto, ejercen efectos secundarios (fig. 2-3, *recuadro inferior*). Por ejemplo, los ácidos biliares son captados sobre todo por el polipéptido cotransportador de taurocolato de Na^+ (*Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide*, NTCP) (Hagenbuch *et al.*, 1991) y excretado hacia la bilis por medio de la bomba expulsora de sales biliares *[(bile salt export pump*, BSEP), *ABCB11]* (Gerloff *et al.*, 1998). OATP1B1 absorbe a la bilirrubina y la conjuga con ácido glucurónico; el glucurónido de bilirrubina es excretado por la proteína asociada a multirresistencia ([*multidrug resistance associated protein*, MRP2], *ABCC2*). Los fármacos que inhiben a estos transportadores originan colestasis o hiperbilirrubinemia. La *troglitazona*, una tiazolidinediona sensibilizante para la insulina administrada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, fue retirada del mercado por ser hepatotóxica. Sin embargo, el mecanismo de

esta hepatotoxicidad todavía se desconoce. Una hipótesis es que la troglitazona y su sulfato inducen colestasis. El sulfato de troglitazona inhibe poderosamente la salida de taurocolato (K_i = 0.2 μM) gobernada por el transportador ABC, BSEP. Estos hallazgos indican que el sulfato de troglitazona induce colestasis porque inhibe la función de BSEP. El transporte gobernado por BSEP también es inhibido por otros fármacos, como ciclosporina A y los antibióticos *rifamicina* y *rifampina* (Stieger *et al.*, 2000).

Por lo tanto, los transportadores de entrada y de salida establecen la concentración plasmática e hística de los compuestos endógenos y productos xenobióticos y, de esta manera, pueden modificar los efectos secundarios generales o locales de los fármacos.

MECANISMOS BÁSICOS DEL TRANSPORTE DE MEMBRANA

Transportadores comparados con canales. Tanto los canales como los transportadores facilitan la penetración de los iones inorgánicos y compuestos orgánicos a través de la membrana (Reuss, 2000). En general, los canales pueden estar *abiertos* o *cerrados*, y éstos son fenómenos por completo aleatorios. Sólo cuando se encuentran abiertos, los canales actúan como poros para ciertos iones y permiten su penetración a través de la membrana plasmática. Una vez que se abren, los canales se cierran con el tiempo. Por el contrario, los transportadores forman complejos intermedios con el sustrato (solutos), y luego un cambio en la configuración del transportador induce la translocación del sustrato hasta el otro lado de la membrana. De esta manera, la velocidad de recambio entre los canales y los transportadores es completamente distinta. Las constantes de recambio de los canales típicos son de 10^6 a 10^8 s^{-1}, mientras que las de los transportadores son, cuando mucho, de 10^1 a 10^3 s^{-1}. Cada transportador forma complejos intermedios con ciertos compuestos, de manera que el transporte de membrana sujeto a los transportadores se caracteriza por la saturación e inhibición que originan los análogos del sustrato, tal y como se describirá más adelante.

Los mecanismos básicos que participan en el transporte de solutos a través de las membranas plasmáticas comprenden difusión pasiva, difusión facilitada y transporte activo. El transporte activo se subdivide en primario y secundario. Estos mecanismos se ilustran en la figura 2-4 y se describen más adelante en este capítulo.

Difusión pasiva. La difusión simple de un soluto a través de la membrana plasmática consta de tres procesos: división de la fase acuosa hacia la oleosa, difusión a través de la capa doble de lípidos y repartición en la fase acuosa del lado opuesto. La difusión de cualquier soluto (incluso los fármacos) se produce a lo largo de un gradiente de potencial electroquímico Δμ del soluto, que se obtiene con la ecuación:

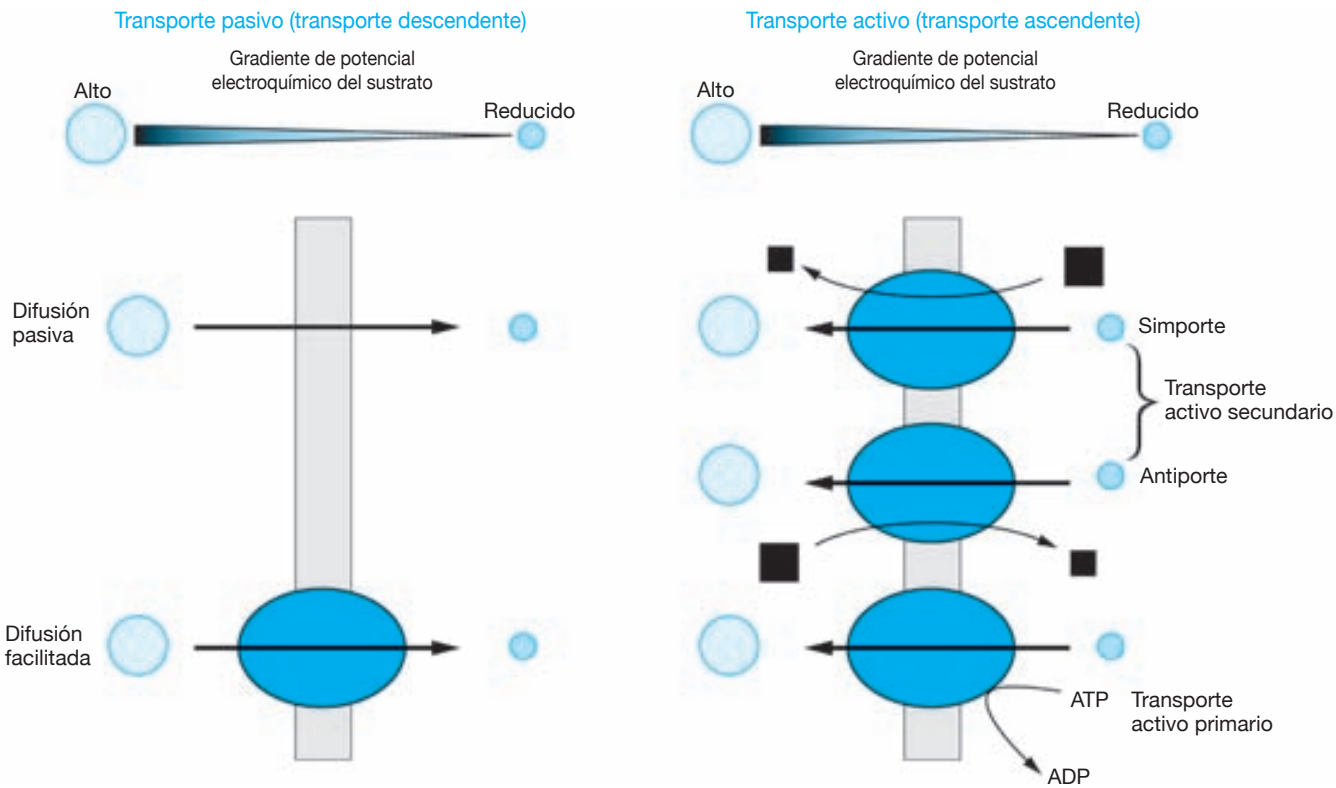


Figura 2-4. ***Clasificación de los mecanismos de transporte de membrana.*** Los *círculos color azul claro* representan el sustrato. El tamaño de los círculos es directamente proporcional a la concentración del sustrato. Las *flechas* señalan la dirección del flujo. Los *cuadros negros* representan el ion que aporta la fuerza estimulante para el transporte (el tamaño es directamente proporcional a la concentración del ion). Los *óvalos de color azul oscuro* representan las proteínas de transporte. ADP, difosfato de adenosina *(adenosine diphosphate);* ATP, trifosfato de adenosina.

$$\Delta\mu = zE_mF + RT\ln\left(\frac{C_i}{C_o}\right) \quad (2\text{-}1)$$

donde z es la valencia de la carga del soluto, E_m es el voltaje de la membrana, F es la constante de Faraday, R es la constante gaseosa, T es la temperatura absoluta, C es la concentración del soluto dentro *(i) (inside)* y fuera *(o) (outside)* de la membrana plasmática. La primera expresión en el lado derecho de la ecuación 2-1 representa el potencial eléctrico, y la segunda representa el potencial químico.

Para los compuestos no ionizados, el movimiento de J por difusión simple depende de la primera ley de Fick (permeabilidad multiplicada por la diferencia de concentración). Para los compuestos ionizados es necesario tomar en cuenta la diferencia en el potencial eléctrico a través de la membrana plasmática. Suponiendo que el campo eléctrico sea constante, el movimiento se obtiene según la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz:

$$J = -P\frac{zE_mF}{RT}\left[\frac{C_i - C_o\exp(E_mF/RT)}{1-\exp(E_mF/RT)}\right] \quad (2\text{-}2)$$

donde P representa la permeabilidad. La liposolubilidad, hidrosolubilidad, peso molecular y forma del soluto son factores que determinan el movimiento en la difusión pasiva; se incorporan en la constante de permeabilidad P. Esta constante de permeabilidad tiene una correlación positiva con la lipofilia, definida por la separación de los solventes líquidos y orgánicos, como octanol, y también está relacionada con la inversa de la raíz cuadrada del peso molecular del soluto. Durante el equilibrio, los potenciales electroquímicos de los compuestos son iguales a través de la membrana plasmática. En el caso de los compuestos no ionizados, las concentraciones del equilibrio son iguales a través de la membrana plasmática. Sin embargo, para los compuestos ionizados, esta misma relación de concentración en equilibrio depende del voltaje de la membrana y se obtiene por medio de la ecuación de Nernst (ecuación 2-3).

$$\frac{C_i}{C_o} = \exp\left(\frac{-zE_mF}{RT}\right) \quad (2\text{-}3)$$

El voltaje de membrana se mantiene gracias a los gradientes iónicos a través de la membrana.

Difusión facilitada. La difusión de iones y compuestos orgánicos a través de la membrana plasmática se facilita gracias a los transportadores de membrana. La difusión facilitada es un tipo de transporte por la membrana dirigido por transportadores que no requiere aporte energético. Al igual que en la difusión pasiva, el transporte de compuestos ionizados y no ionizados a través de la membrana plasmática sigue su gradiente de potencial electroquímico. Por consiguiente, el equilibrio se logra cuando los potenciales electroquímicos del compuesto en ambos lados de la membrana son iguales.

Transporte activo. El transporte activo es el tipo de transporte de membrana que requiere energía. Es el transporte de los solutos en contra de sus gradientes electroquímicos, lo que provoca una concentración de solutos en un lado de la membrana plasmática y la creación de energía potencial en el gradiente electroquímico formado. El transporte activo es importante para la captación y expulsión de fármacos y otros solutos. De acuerdo con la fuerza del estímulo, el transporte activo se subdivide en primario y secundario (fig. 2-4).

Transporte activo primario. El transporte a través de la membrana que enlaza directamente con la hidrólisis de ATP se denomina *transporte primario activo.* Los transportadores ABC son ejemplos de transportadores activos primarios. Contienen una o dos cajas de enlaces de ATP que son dominios altamente conservados en la región del asa intracelular y exhibe actividad de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase,* ATPasa). En las células de mamífero, los transportadores ABC gobiernan la salida unidireccional de los solutos a través de las membranas biológicas. En la actualidad se están estudiando los mecanismos moleculares por medio de los cuales la hidrólisis de ATP se enlaza con el transporte activo de los sustratos a través de transportadores del casete enlazador a trifosfato de adenosina.

Transporte activo secundario. En el transporte activo secundario, la transferencia a través de la membrana plasmática de un solo soluto S_1 en contra de su gradiente de concentración es impulsada por el transporte de otro soluto S_2 de acuerdo con su gradiente de concentración. Por lo tanto, el estímulo para este tipo de transporte se almacena en el potencial electroquímico creado por la diferencia de concentración de S_2 a través de la membrana plasmática. Por ejemplo, la APTasa de Na^+,K^+ crea un gradiente de concentración de Na^+ que se dirige hacia el interior de la membrana plasmática. En estas circunstancias, el desplazamiento de Na^+ hacia el interior produce la energía necesaria para estimular el desplazamiento del sustrato S_1 en contra de su gradiente de concentración por medio de un transportador activo secundario, como sucede en el intercambio de Na^+/calcio.

Según la dirección del transporte del soluto, los transportadores activos secundarios se clasifican en simportadores o antiportadores. Los *simportadores,* también llamados *cotransportadores,* transportan S_2 y S_1 en la misma dirección, mientras que los *antiportadores,* también llamados *intercambiadores,* desplazan a sus sustratos en direcciones opuestas (fig. 2-4). La energía libre producida por un ion de sodio extracelular (Na^+) es otorgada por la diferencia en el potencial electroquímico a través de la membrana plasmática:

$$\Delta\mu_{Na} = E_mF + RT\ln\left(\frac{C_{Na,i}}{C_{Na,o}}\right) \quad (2\text{-}4)$$

El potencial electromecánico de un compuesto no ionizado $\Delta\mu_s$ adquirido de un Na^+ extracelular es menor que la cifra siguiente:

$$\Delta\mu_S + \Delta\mu_{Na} \leq 0 \quad (2\text{-}5)$$

Por consiguiente, el índice de concentración de un compuesto se obtiene por medio de la ecuación siguiente:

$$\frac{S_i}{S_o} \leq \left(\frac{C_{Na,o}}{C_{Na,i}}\right)\exp\left(\frac{-E_m F}{RT}\right) \quad (2\text{-}6)$$

Suponiendo que el índice de concentración de Na^+ es de 10 y que la E_m es de −60 mV, el simporte de un compuesto orgánico no ionizado con un ion Na^+ puede alcanzar una diferencia hasta de 100 veces en la concentración de sustrato intracelular comparado con el extracelular. Cuando varios iones de Na^+ se enlazan al desplazamiento del soluto se produce una fuerza sinérgica. Cuando participan dos iones de Na^+:

$$\frac{S_i}{S_o} \leq \left(\frac{C_{Na,o}}{C_{Na,i}}\right)^2 \exp\left(\frac{-2E_m F}{RT}\right) \quad (2\text{-}7)$$

En este caso, el sustrato se concentra dentro de la célula mil veces más que fuera de la célula bajo las mismas circunstancias. El antiportador de Na^+/Ca^{2+} exhibe el efecto de esta subordinación en la raíz cuadrada del índice de concentración de Na^+; el Ca^{2+} es transportado desde el citosol (0.1 μM $<[Ca^{2+}]<$1 μM) hasta el plasma $[Ca^{2+}]_{libre}$ casi 1.25 mM (milimoles).

CINÉTICA DEL TRANSPORTE

El movimiento de un sustrato (velocidad de transporte) a través de una membrana plasmática *por medio de* una serie de procesos sujetos a transportadores se caracteriza por la capacidad de saturación. La relación existente entre el movimiento v y la concentración del sustrato C en un proceso sujeto a transportadores se obtiene con la ecuación de Michaelis-Menten:

$$v = \frac{V_{máx} C}{K_m + C} \quad (2\text{-}8)$$

donde $V_{máx}$ es la velocidad máxima de transporte y es directamente proporcional a la densidad de transportadores en la membrana plasmática, y K_m es la constante de Michaelis, que representa la concentración de sustrato a la que el movimiento es de la mitad de la $V_{máx}$. La K_m es una aproximación de la constante de disociación del sustrato del complejo intermedio. Cuando C es pequeña comparada con K_m, el movimiento aumenta de manera directamente proporcional a la concentración de sustrato (casi lineal con la concentración del sustrato). No obstante, cuando C es grande comparada con K_m, el movimiento tendrá un valor casi constante ($V_{máx}$). Las cifras de K_m y $V_{máx}$ se obtienen examinando el movimiento a distintas concentraciones del sustrato. A menudo se utiliza la gráfica de Eadie-Hofstee para la interpretación gráfica de la cinética de la saturación. Si la depuración v/C se coloca en el eje y, y el movimiento v en el eje x, se obtiene una línea recta. La intersección y representa la relación entre $V_{máx}/K_m$ y la pendiente de la línea es inversamente proporcional a K_m:

$$\frac{v}{C} = \frac{V_{máx}}{K_m} - \frac{C}{K_m} \quad (2\text{-}9)$$

Cuando participan varios transportadores con distintas K_m, la gráfica de Eadie-Hofstee es curva. En términos algebraicos, la gráfica de Eadie-Hofstee de los datos cinéticos equivale a la gráfica de Scatchard de los datos del enlace en equilibrio.

El transporte de membrana supeditado a transportadores también se caracteriza por la inhibición que causan otros compuestos. La clase de inhibición puede ser de tres tipos: competitiva, no competitiva y sin competencia.

La inhibición *competitiva* ocurre cuando los sustratos e inhibidores comparten el mismo sitio de unión en el transportador, lo que aumenta la aparente K_m en presencia de un inhibidor. El movimiento de un sustrato en presencia de un inhibidor competitivo es:

$$v = \frac{V_{máx} C}{K_m(1 + I/K_i) + C} \quad (2\text{-}10)$$

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

En la inhibición *no competitiva* se supone que el inhibidor tiene un efecto alostérico sobre el transportador, no inhibe la formación de un complejo intermedio de sustrato y transportador, pero inhibe la translocación ulterior.

$$v = \frac{V_{máx}/(1 + I/K_i) \cdot C}{K_m + C} \quad (2\text{-}11)$$

En la inhibición *sin competencia* se supone que los inhibidores pueden formar complejos sólo con un complejo intermedio de sustrato y transportador e inhiben la translocación ulterior.

$$v = \frac{V_{máx}/(1 + I/K_i) \cdot C}{K_m/(1 + I/K_i) + C} \quad (2\text{-}12)$$

TRANSPORTE VECTORIAL

El transportador tipo SLC regula tanto la entrada como la salida de los fármacos, mientras que los transportadores ABC gobiernan únicamente la salida unidireccional. El transporte asimétrico a través de una capa única de células polarizadas, como las células epiteliales y endoteliales de los capilares cerebrales, se denomina *transporte vectorial* (fig. 2-5). El transporte vectorial es importante para la transferencia efi-

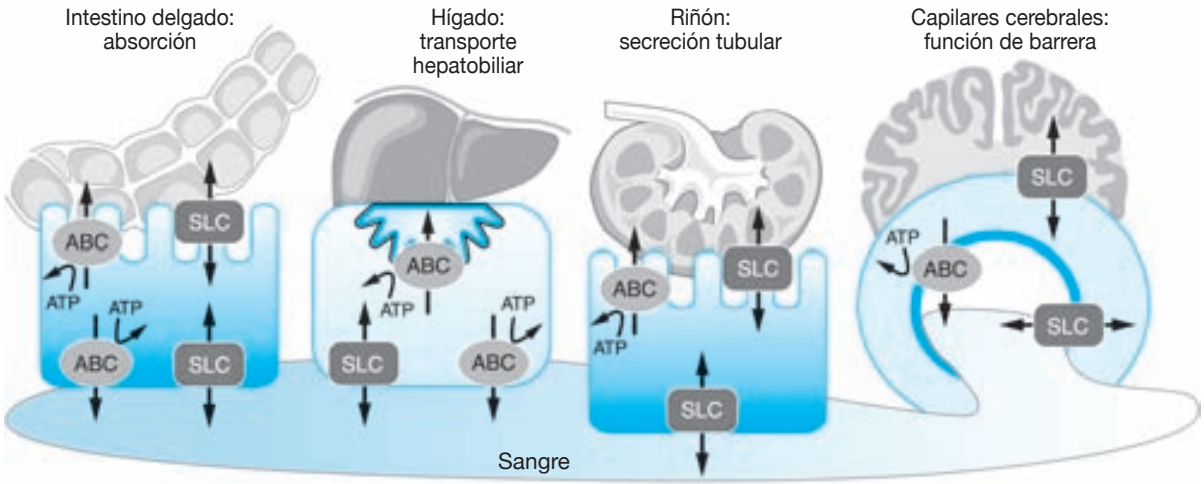


Figura 2-5. ***Flujo transepitelial o transendotelial.*** El flujo transepitelial o transendotelial de los fármacos requiere una serie de transportadores definidos en ambas superficies de la barrera epitelial o endotelial. En el esquema se ilustra el transporte de éstos a través del intestino delgado (absorción), el riñón y el hígado (eliminación) y los capilares encefálicos que comprenden la barrera hematoencefálica.

caz de los solutos a través de las barreras epiteliales o endoteliales. Por ejemplo, es fundamental para la absorción de nutrientes y ácidos biliares en el intestino. En cuanto a la absorción y disposición de los medicamentos, el transporte vectorial tiene una función central para la excreción hepatobiliar y urinaria de los fármacos desde la sangre hasta la luz y para la absorción intestinal de fármacos. Además, la salida de fármacos del cerebro a través de las células endoteliales cerebrales y las células epiteliales del plexo coroideo se realiza por medio de transporte vectorial.

Los transportadores ABC por sí solos pueden realizar el transporte vectorial de los compuestos lipófilos con suficiente permeabilidad transmembrana expulsando a sus sustratos hacia el exterior de la célula sin la ayuda de los transportadores de entrada (Horio *et al.*, 1990). Por el contrario, los aniones y cationes relativamente hidrófilos requieren transportadores coordinados de entrada y salida para lograr el desplazamiento vectorial de los solutos a través del epitelio. Los sustratos comunes de los transportadores coordinados son transferidos con eficacia a través de la barrera epitelial (Sasaki *et al.*, 2002). El hígado posee varios transportadores en la membrana sinusoidal (hacia la sangre) cuya especificidad por los sustratos difiere. Estos transportadores participan en la captación de ácidos biliares, aniones orgánicos anfipáticos y cationes orgánicos hidrófilos hasta los hepatocitos. Asimismo, los transportadores ABC situados en la membrana canalicular eliminan estos compuestos hacia la bilis. El transporte vectorial de los aniones orgánicos es altamente eficaz gracias a la superposición de las especificidades por el sustrato entre los transportadores de entrada (familia OATP y NTCP) y de salida (BSEP, MRP2, P-gp y BCRP). También hay sistemas similares de transporte en el intestino, los túbulos renales y las células endoteliales de los capilares cerebrales (fig. 2-5).

Regulación de la expresión transportadora. La expresión transportadora es regulada por medio de transcripción como respuesta al tratamiento farmacológico y ciertas afecciones fisiopatológicas, lo que origina inducción o regulación sustractiva de los mRNA transportadores. En estudios recientes se describe la función tan importante de los receptores nucleares tipo II, que forman heterodímeros con el receptor de ácido 9-cis-retinoico (*9-cis-retinoic acid receptor,* RXR), en la regulación de las enzimas farmacometabolizantes y los transportadores (Kullak-Ublick *et al*., 2004; Wang y LeCluyse, 2003). Estos receptores comprenden al receptor X de pregnano ([*pregnane X receptor,* PXR]/NR1I2), el receptor constitutivo del androstano ([*constitutive androstane receptor,* CAR]/NR1I3), el receptor X de farnesoide ([*farnesoid X receptor,* FXR]/NR1H4), PPAR*α* (receptor *α* de peroxisoma activado por proliferador *[peroxisome proliferator-activated receptor α]*) y el receptor de ácido retinoico (*retinoic acid receptor,* RAR). Con excepción de CAR, éstos son receptores nucleares que se activan por medio de ligandos que, al igual que los heterodímeros con RXR, se adhieren a elementos específicos en las regiones estimulantes de los genes destinatarios. CAR posee actividad constitutiva de transcripción que es antagonizada por ciertos agonistas inversos como *androstenol* y *androstanol* y estimulada por los barbitúricos. PXR, también llamado *receptor X de esteroides* (*steroid X receptor,* SXR) en el hombre, se activa por medio de esteroides sintéticos y endógenos, ácidos biliares y ciertos medicamentos como *clotrimazol, fenobarbital, rifampina, sulfinpirazona, ritonavir, carbamazepina, fenitoína, sulfadimidina, taxol* e *hiperforina* (componente de la hierba de San Juan). En el cuadro 2-1 se resumen los efectos de la activación farmacológica de los receptores nucleares tipo II sobre la expresión de los transportadores. La potencia de los activadores de PXR varía en las diversas especies de manera que los roedores no constituyen necesariamente un modelo para estudiar estos efectos en los seres humanos. Existe una superposición de sustratos entre citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP), CYP3A4 y glucoproteína P, y PXR regula la coinducción de CYP3A4 y la glucoproteína P, lo que favorece su colaboración sinérgica en la destoxificación eficaz. Para mayor información sobre la función de los receptores nucleares tipo II en la inducción de las enzimas farmacometabolizantes *véanse* el cuadro 3-4 y la figura 3-13.

Cuadro 2-1

Regulación de la expresión de los transportadores por medio de los receptores nucleares

TRANSPORTADOR	ESPECIES	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN	LIGANDO (DOSIS)	EFECTO DEL LIGANDO
MDR1 (P-gp)	Ser humano	PXR	Rifampina (600 mg/día, 10 días)	↑Actividad de transcripción (análisis promotor)
				↑Expresión en el duodeno de individuos sanos
			Rifampina (600 mg/día, 10 días)	↓Biodisponibilidad de digoxina en individuos sanos
			Rifampina (600 mg/día, 9 días)	↓AUC del talinolol después de la administración IV y oral en individuos sanos
MRP2	Ser humano	PXR	Rifampina (600 mg/día, 9 días)	↑Expresión en el duodeno en individuos sanos
			Rifampina/hiperforina	↑Expresión en hepatocitos humanos
		FXR	GW4064/quenodesoxicolato	↑Expresión en células HepG2
	Ratón	PXR	PCN/dexametasona	↑Expresión en hepatocitos de ratón
		CAR	Fenobarbital	↑Expresión en el hepatocito de ratones PXR KO (análisis promotor)
	Rata	PXR/FXR/CAR	PCN/GW4064/fenobarbital	↑Expresión en hepatocitos de rata
		PXR/FXR/CAR		↑Actividad de transcripción (análisis promotor)
BSEP	Ser humano	FXR	Quenodesoxicolato, GW4064	↑Actividad de transcripción (análisis promotor)
Ntcp	Rata	SHP1		↓Transcripción regida por RAR
OATP1B1	Ser humano	SHP1		Efecto indirecto sobre la expresión de HNF1α
OATP1B3	Ser humano	FXR	Quenodesoxicolato	↑Expresión en células de hepatoma
Mdr2	Ratón	PPAR	Ciprofibrato (0.05% con el agua de los alimentos)	↑Expresión en el hígado

Véase Geick *et al*., 2001; Greiner *et al*., 1999; Kok *et al*., 2003. IV, vía intravenosa; AUC, área bajo la curva.

ESTRUCTURAS MOLECULARES DE LOS TRANSPORTADORES

Las conjeturas sobre la estructura secundaria de las proteínas de transporte de la membrana basadas en el análisis hidropático indican que los transportadores de la membrana en las superfamilias SLC y ABC son proteínas que abarcan zonas múltiples de la membrana. En la figura 2-6 se muestra la supuesta estructura secundaria típica de un transportador ABC MRP2 *(ABCC2)*. Sin embargo, el hecho de conocer la estructura secundaria de un transportador de la membrana ofrece muy poca información sobre la manera de funcionar del transportador para trasladar sus sustratos. Es por esta razón que se necesita información sobre la estructura terciaria de esta proteína e información molecular complementaria sobre los residuos en el transportador que participan en el reconocimiento, la asociación y la disociación de sus sustratos.

Con el fin de obtener estructuras de alta resolución de las proteínas de la membrana, en primer lugar las proteínas se deben cristalizar, y luego se deduce la estructura del cristal con el análisis de los patrones radiográficos de la difracción. Por lo general es difícil obtener estructuras de cristal de las proteínas de la membrana, sobre todo por sus requerimientos anfipáticos para la estabilización. Además, las proteínas de la membrana no suelen ser numerosas, así que es difícil obtener una cantidad suficiente como para la determinación estructural. Los contados transportadores de la membrana que han sido cristalizados son proteínas bacterianas que se pueden expresar en gran número. La información sobre dos transportadores representativos de la membrana que han sido cristalizados y analizados a una resolución relativamente alta

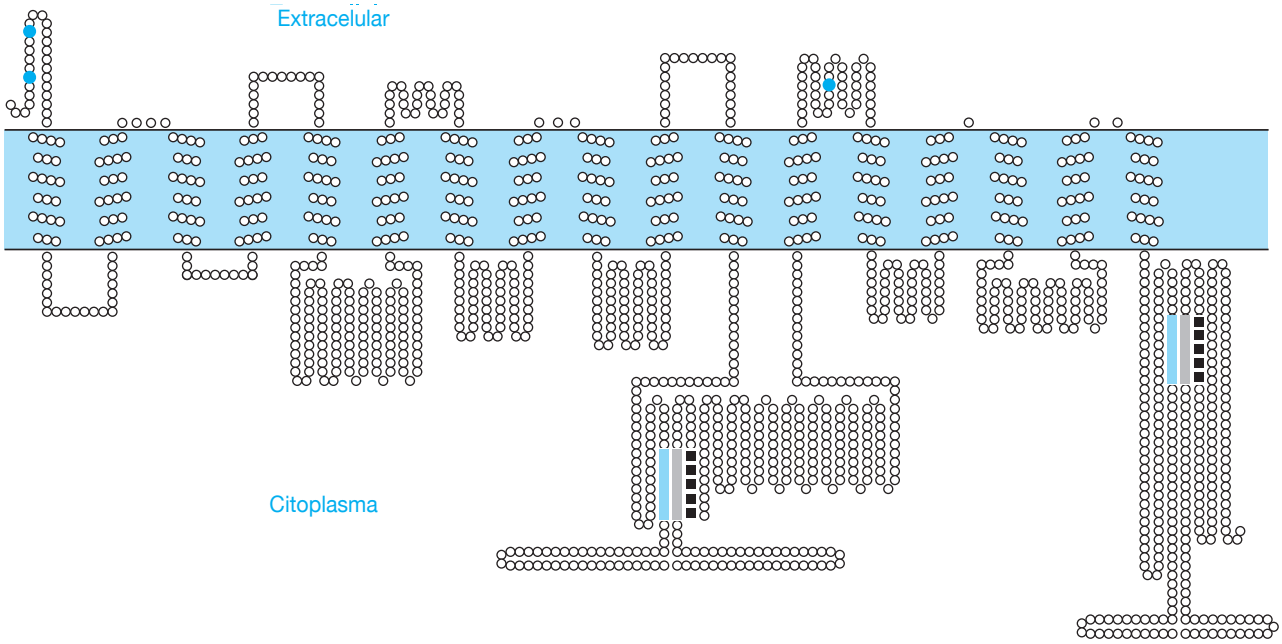


Figura 2-6. ***Supuesta estructura secundaria de MRP2 con base en el análisis hidropático.*** Los *círculos azul oscuro* representan los sitios de glucosilación; el motivo Walker A tiene color *azul claro;* los *cuadros negros* representan el motivo Walker B. El *color gris claro* representa la región central entre ambos motivos. El motivo Walker A interactúa con los fosfatos α y β o los di y trinucleótidos; el motivo Walker B ayuda a coordinar al magnesio.

(<4 Å) sirve para ilustrar algunas de las propiedades estructurales básicas de los transportadores de la membrana. Uno de estos transportadores, MsbA, es un transportador ABC de *E. coli* con homología a las bombas de salida multirresistentes de los mamíferos. El segundo transportador, LacY, es un simportador de protones, también de *E. coli,* que traslada lactosa y otros oligosacáridos. Cada uno de estos transportadores sirve para ilustrar un mecanismo distinto de transporte.

Flipasa de lípidos (MsbA). MsbA es un transportador ABC en *E. coli* que, al igual que otros transportadores ABC, hidroliza al ATP para expulsar a su sustrato. Según su estructura cristalina en los rayos X, MsbA forma un homodímero que consta de dos estructuras integradas por seis unidades transmembrana, cada una con un dominio enlazador de nucleótidos en la superficie citoplasmática (Chang y Roth, 2001) (fig. 2-7). Esta unidad consta de seis hélices α. Posee una cámara central con una distribución asimétrica de los residuos con carga. El mecanismo de transporte que concuerda con esta distribución asimétrica de carga corresponde al mecanismo de "flipasa". Esto es, los sustratos en la hoja interna de la capa doble son reconocidos por MsbA y posteriormente se voltean ("*flipped*") hacia la hoja externa de la capa doble. Este mecanismo hipotético, aunque es interesante, deja numerosas interrogantes. Por ejemplo, ¿de qué manera se acopla la energía de la hidrólisis del ATP al proceso de "volteo"? Una vez ubicados en la capa externa, ¿cómo se trasladan los sustratos hasta el espacio extracelular? Sin embargo, sabemos por esta estructura y otras, que los dominios transmembrana forman hélices α, que los dímeros de seis unidades son vitales para el mecanismo de transporte y que los residuos con carga tienen una distribución asimétrica en una cámara central.

Simportador de permeasa de lactosa (LacY). La permeasa de lactosa es un transportador bacteriano que pertenece a la superfamilia facilitadora mayor (*major facilitator superfamily,* MFS). Este transportador es un simportador acoplado a protones. Ya se tiene la estructura cristalina con rayos X de alta resolución de la forma protonada de un mutante de LacY (C154G) a una resolución α de 3.5 Å (Abramson *et al.,* 2003) (fig. 2-8). En resumen, LacY consta de dos unidades de seis hélices α en la membrana. La estructura cristalina mostró un sustrato ubicado en la interfase de ambas unidades y en medio de la membrana. Esta

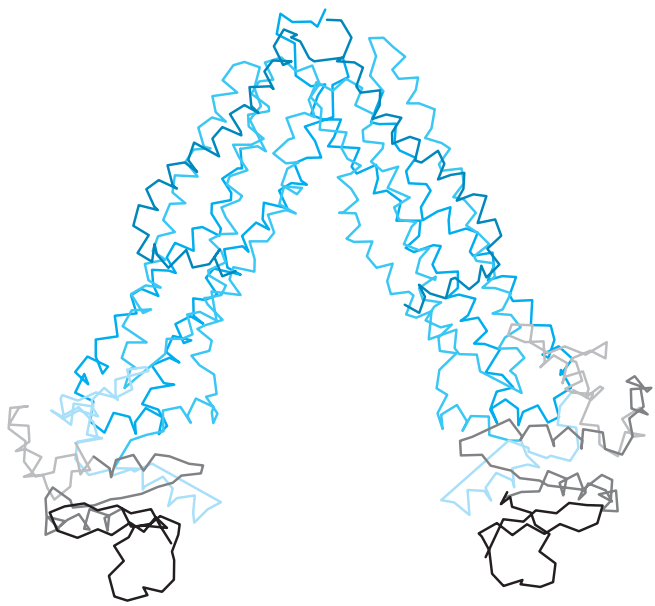


Figura 2-7. ***Estructura de la columna vertebral de MsbA de*** **E. coli.** Esta estructura exhibe una cámara central y un homodímero formado por unidades de seis hélices α transmembrana. Libusha Kelly y Andrej Sali reconstruyó esta estructura utilizando las coordenadas depositadas en el Banco de Datos de Proteínas (*Protein Data Bank, PDB; http://www.rcsb.org/pdb/*).

ubicación coincide con un mecanismo de transporte de acceso alternado donde el sitio de reconocimiento del sustrato es accesible para la superficie citosólica, y luego para la extracelular, pero no para ambas al mismo tiempo. La superficie de la cavidad hidrófila consta de ocho hélices y cada una contiene residuos de prolina y glicina que originan ondulaciones en la cavidad. Gracias a LacY ahora se sabe que, al igual que MsbA, se necesitan seis hélices α en la membrana como unidades estructurales cruciales para el transporte que realiza el simportador de permeasa de lactosa (LacY).

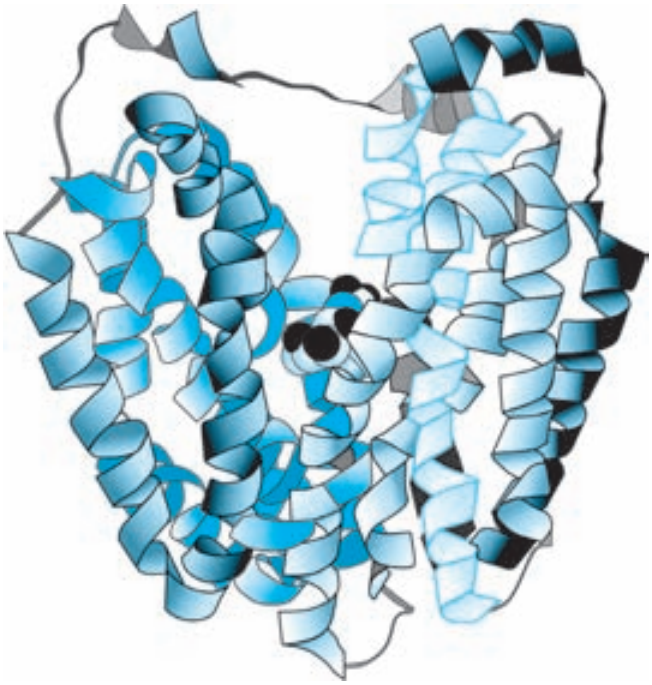


Figura 2-8. ***Estructura de la forma protonada de un mutante de LacY.*** Se observan dos unidades de seis hélices α que se extienden (y aparecen en forma de *listones de colores*). El sustrato (*esferas grises y negras*) se une a la interfase de ambas unidades en el centro de la membrana. Esta estructura se realizó por L. Kelly y A. Sali de las coordenadas del Banco de Datos de Proteínas (*http://www.rcsb.org/pdb/*).

SUPERFAMILIAS TRANSPORTADORAS EN EL GENOMA HUMANO

Existen dos superfamilias principales de genes que desempeñan papeles centrales en el transporte de fármacos a través de la membrana plasmática y otras membranas biológicas: las superfamilias SLC y ABC. Los sitios en la red con información sobre estas familias son *http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm* (superfamilia ABC), *http://www.bioparadigms.org/slc/intro.asp* (superfamilia SLC), *http://www.pharmaconference.org/slctable.asp* (superfamilia SLC) y *http://www/TP_Search.jp/* (transportadores de fármacos). También se puede obtener información sobre la farmacogenética de estos transportadores en el capítulo 4 y en *http://www.pharmgkb.org* y *http://www/pharmacogenetics.ucsf.edu.*

Transportadores SLC. La superfamilia de acarreadores de solutos (SLC) comprende a 43 familias y supone unos 300 genes del genoma humano. La nomenclatura de los transportadores en cada familia está asentada en la base de datos del Comité de Nomenclatura de la Human Genome Organization (HUGO) en *http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/*. En el cuadro 2-2 se enumeran las familias de la superfamilia SLC humana y algunas de las enfermedades genéticas vinculadas con los miembros de ciertas familias. El nombre de la familia ofrece una descripción de la función de cada una. Sin embargo, se debe tener cuidado al interpretar los nombres de las familias puesto que cada miembro puede tener especificidades o funciones completamente distintas. En fecha reciente se examinaron las familias SLC con miembros en el genoma humano (Hediger, 2004). En resumen, los transportadores de la superfamilia SLC acarrean compuestos endógenos iónicos y no iónicos y productos xenobióticos. Los transportadores de la superfamilia SLC pueden ser acarreadores facilitados, simportadores activos secundarios o antiportadores. El primer transportador de la familia SLC fue clonado en 1987 por medio de clonación de expresión en ovocitos de *Xenopus laevis* (Hediger *et al.*, 1987). A partir de entonces, varios transportadores de la superfamilia SLC se han clonado y clasificado desde el punto de vista funcional. Asimismo, se han construido modelos de valor pronóstico que definen características importantes del enlace del sustrato y modelos de ratones con inactivación de genes específicos que definen la participación *in vivo* de ciertos transportadores SLC (Chang *et al.*, 2004; Ocheltree *et al.*, 2004). En general, en este capítulo se describen los transportadores SLC en el genoma humano, que se nombran con letras mayúsculas (los transportadores SLC en el genoma de roedor se nombra con letras minúsculas).

Superfamilia ABC. En 1976, Juliano y Ling publicaron que la sobreexpresión de una proteína de membrana en células de ovario de hámster chino resistente a la *colchicina* también provocaba resistencia adquirida a varios fármacos distintos desde el punto de vista estructural (esto es, multirresistencia) (Juliano y Ling, 1976). A partir de la clonación de cDNA de esta primera proteína ABC de mamífero (glucoproteína P/MDR1/ABCB1), la superfamilia ABC ha seguido creciendo; en la actualidad consta de 49 genes y cada uno posee una o dos regiones ABC (Borst y Elferink, 2002). La región ABC es un dominio catalítico central de hidrólisis de ATP que contiene secuencias Walker A y B y una secuencia C como firma específica para transportadores ABC (fig. 2-6). Las regiones ABC de estas proteínas fijan e hidrolizan el ATP, y las proteínas utilizan la energía para el transporte ascendente de sus sustratos a través de la membrana. A pesar de que algunos transportadores de la superfamilia ABC contienen un solo motivo ABC, forman homodímeros (BCRP/ABCG2) o heterodímeros (ABCG5 y ABCG8) que exhiben una función de transporte. También se

Cuadro 2-2

Familias dentro de la superfamilia de acarreadores humanos de solutos

NOMBRE DEL GEN	NOMBRE DE LA FAMILIA	NÚMERO DE MIEMBROS DE LA FAMILIA	ALGUNOS SUSTRATOS FARMACOLÓGICOS	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES ASOCIADAS EN EL SER HUMANO
SLC1	Transportadores de glutamato y aminoácidos neutros de gran afinidad	7		Esclerosis lateral amiotrófica
SLC2	Transportador facilitador de GLUT	14		
SLC3	Subunidades pesadas de los transportadores de aminoácidos heteroméricos	2	Melfalano	Cistinuria clásica tipo I
SLC4	Transportador de bicarbonato	10		Anemia hemolítica, ceguera-deterioro auditivo
SLC5	Cotransportador de Na^+ glucosa	8	Glufosfamida	Síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa
SLC6	Transportador de neurotransmisores supeditados a Na^+ y Cl^-	16	Paraoxetina, fluoxetina	Síndrome de deficiencia de creatinina ligada a X
SLC7	Transportador de aminoácidos catiónicos	14	Melfalano	Intolerancia de la proteína lisinúrica
SLC8	Intercambiador de Na^+/Ca^{2+}	3	Dimetilarginina asimétrica	
SLC9	Intercambiador de Na^+/H^+	8	Diuréticos tiazídicos	Diarrea secretora congénita
SLC10	Cotransportador de sales biliares de Na^+	6	Benzodiazepina	Malabsorción primaria de sales biliares
SLC11	Transportador de iones de metales acoplados a H^+	2		Hemocromatosis hereditaria
SLC12	Familia de cotransportadores de cationes electroneutros de Cl^-	9		Síndrome de Gitelman
SLC13	Cotransportador de sulfato/carboxilato de Na^+	5	Sulfato, conjugados de cisteína	
SLC14	Transportador de urea	2		Grupo sanguíneo del antígeno Kidd
SLC15	Cotransportador de oligopéptido de H^+	4	Valaciclovir	
SLC16	Transportador de monocarboxilato	14	Salicilato, atorvastatina	Debilidad muscular
SLC17	Transportador vesicular de glutamato	8		Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico
SLC18	Transportador vesicular de aminas	3	Reserpina	Síndromes miasténicos
SLC19	Transportador de folato/tiamina	3	Metotrexato	Anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina
SLC20	Cotransportador de fosfato de Na^+ tipo III	2		
SLC21/SLCO	Transportador de aniones orgánicos	11	Pravastatina	
SLC22	Transportador de cationes orgánicos/aniones/iones bipolares	18	Pravastatina, metformina	Síndrome de deficiencia generalizada de carnitina
SLC23	Transportador de ascorbato supeditado a Na^+	4	Vitamina C	
SLC24	Intercambiador de $Na^+/(Ca^{2+}\text{-}K^+)$	5		
SLC25	Transportador mitocondrial	27		Síndrome de Senger
SLC26	Intercambiador multifuncional de aniones	10	Salicilato, ciprofloxacina	Diarrea congénita perdedora de Cl^-
SLC27	Proteína transportadora de ácidos grasos	6		

(Continúa)

Cuadro 2-2
Familias dentro de la superfamilia de acarreadores humanos de solutos (continuación)

NOMBRE DEL GEN	NOMBRE DE LA FAMILIA	NÚMERO DE MIEMBROS DE LA FAMILIA	ALGUNOS SUSTRATOS FARMACOLÓGICOS	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES ASOCIADAS EN EL SER HUMANO
SLC28	Transportador de nucleósidos acoplados a Na^+	3	Gemcitabina, cladribina	
SLC29	Transportador facilitador de nucleósidos	4	Dipiridamol, gemcitabina	
SLC30	Salida de zinc	9		
SLC31	Transportador de cobre	2	Cisplatino	
SLC32	Transportador inhibidor de aminoácidos vesiculares	1	Vigabatrina	
SLC33	Transportador de acetil-CoA	1		
SLC34	Transportador de fosfato de Na^+ tipo II	3		Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
SLC35	Transportador de nucleósidos-azúcar	17		Deficiencia de adherencia leucocítica tipo II
SLC36	Transportador de aminoácidos acoplados a H^+	4	D-Serina D-Cicloserina	
SLC37	Intercambiador de azúcar-fosfato/fosfato	4		Tesaurismosis (glucogenosis) no 1a
SLC38	Transportador de aminoácidos neutros acoplados a Na^+, sistema A y N	6		
SLC39	Transportador de iones metálicos	14		Acrodermatitis enteropática
SLC40	Transportador basolateral de iones	1		Hemocromatosis tipo IV
SLC41	Transportador de magnesio similar a MgtE	3		
SLC42	Transportador de Rh amonio (pendiente)	3		Regulador de Rh completo
SLC43	Transportador de aminoácidos parecidos al sistema L independientes de NA^+	2		

encuentran transportadores ABC (p. ej., MsbA) (fig. 2-7) en los procariotes, donde participan principalmente en la importación de ciertos compuestos esenciales que no se pueden obtener por difusión pasiva (carbohidratos, vitaminas, metales, etc.). Por el contrario, la mayor parte de los genes ABC en los eucariotes transporta compuestos desde el citoplasma hasta el exterior o hasta un compartimiento intracelular (retículo endoplásmico, mitocondria, peroxisomas).

Los transportadores ABC se dividen en siete grupos según la homología de su secuencia: ABCA (12 miembros), ABCB (11 miembros), ABCC (13 miembros), ABCD (cuatro miembros), ABCE (un miembro), ABCF (tres miembros) y ABCG (cinco miembros). Los genes ABC son esenciales para muchos procesos celulares, y las mutaciones cuando menos en 13 de estos genes originan o contribuyen a una serie de trastornos genéticos en el hombre (cuadro 2-3).

Además de conferir multirresistencia (Sadee *et al.*, 1995), un aspecto farmacológico importante de estos transportadores es la expulsión de los productos xenobióticos en los tejidos sanos. En particular, se ha demostrado que MDR1/ABCB1, MRP2/ABCC2 y BCRP/ABCG2 participan en la disposición global de los fármacos (Leslie *et al.*, 2005).

Propiedades de los transportadores ABC en relación con la acción farmacológica

La distribución de los transportadores ABC supeditados a los fármacos en los tejidos del organismo se resume en el cuadro 2-4 y se acompaña de información sobre los sustratos típicos.

Distribución de los transportadores ABC supeditados a los fármacos en los tejidos. MDR1 *(ABCB1)*, MRP2 *(ABCC2)* y BCRP *(ABCG2)* se expresan en el lado apical del epitelio intestinal, donde funcionan

Cuadro 2-3

Superfamilia de cajas de enlaces de ATP (ABC) en el genoma humano y enfermedades genéticas vinculadas

NOMBRE DEL GEN	NOMBRE DE LA FAMILIA	NÚMERO DE MIEMBROS EN LA FAMILIA	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES VINCULADAS EN EL SER HUMANO
ABCA	ABC A	12	Enfermedad de Tangier (defecto en el transporte del colesterol; ABCA1), síndrome de Stargardt (defecto en el metabolismo retiniano; ABCA4)
ABCB	ABC B	11	Síndrome de los linfocitos desnudos tipo I (defecto en el presentador del antígeno; TAP2/ABCB2 y TAP1/ABCB3), colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 3 (defecto en la secreción de lípidos biliares; MDR3/ABCB4), anemia sideroblástica con ataxia ligada a X (posible defecto en la homeostasia del hierro mitocondrial; ABCB7), colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (defecto en la excreción biliar de ácidos biliares; BSEP/ABCB11)
ABCC	ABC C	13	Síndrome de Dubin-Johnson (defecto en la excreción biliar de glucurónido de bilirrubina; MRP2/ABCC2), seudoxantoma (mecanismo desconocido; ABCC6), fibrosis quística (defecto en la regulación de los canales de cloruro; CFTR/ABCC7) hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (defecto en la regulación rectificadora de la conductancia de potasio hacia el interior en las células pancreáticas β, SUR1/ABCC8)
ABCD	ABC D	4	Adrenoleucodistrofia (posible defecto en el transporte peroxisómico o del catabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga; ABCD1)
ABCE	ABC E	1	
ABCF	ABC F	3	
ABCG	ABC G	5	Sitoesterolemia (defecto en la excreción biliar e intestinal de los fitoesteroles; ABCG5 y ABCG8)

expulsando los productos xenobióticos, como muchos medicamentos importantes en la clínica. El riñón y el hígado son los principales órganos encargados de eliminar los fármacos del organismo. Además, el hígado participa en la eliminación presistémica de fármacos. Los transportadores ABC son muy importantes para la excreción vectorial de los fármacos en la orina o bilis y se expresan en los tejidos polarizados del riñón y el hígado: MDR1, MRP2 y MRP4 *(ABCC4)* en la membrana con bordes de cepillo del epitelio renal y MDR1, MRP2 y BCRP en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos. Algunos transportadores ABC se expresan específicamente en el lado hemático de las células endoteliales o epiteliales que forman barreras para la entrada libre de compuestos tóxicos en tejidos vírgenes: la barrera hematoencefálica (BBB) (MDR1 y MRP4 en el lado luminal de las células endoteliales de los capilares encefálicos), la barrera del líquido cefalorraquídeo (LCR) (MRP1 y MRP4 en el lado basolateral del epitelio del plexo coroideo), la barrera hematotesticular (MRP1 en la porción basolateral de la membrana de las células de Sertoli de ratón y MDR1 en varios tipos de células testiculares humanas) y la barrera hematoplacentaria (MDR1, MRP2 y BCRP en el lado materno luminal y MRP1 en el lado fetal antiluminal de los trofoblastos placentarios).

Especificidad de los transportadores ABC en cuanto a sustratos. Los sustratos de MDR1 tienden a compartir una estructura hidrófoba en planos con fragmentos con carga positiva o neutra, tal y como se muestra en el cuadro 2-4 (*véase también* Ambudkar *et al.*, 1999). Éstos comprenden compuestos distintos desde el punto de vista estructural y farmacológico, muchos de los cuales también son sustratos de CYP3A4, enzima farmacometabolizante importante en el hígado y aparato digestivo del ser humano. Esta especificidad superpuesta para los sustratos significa que MDR1 y CYP3A4 deben tener una función sinérgica de protección del organismo reduciendo la absorción intestinal de los productos xenobióticos (Zhang y Benet, 2001). Una vez que los enterocitos captan a ciertas moléculas farmacológicas, éstas son metabolizadas por CYP3A4. Las moléculas que escapan a la conversión metabólica son eliminadas de las células a través de MDR1 y luego penetran de nuevo en los enterocitos. El tiempo que el fármaco permanece en el intestino se prolonga con la ayuda de MDR1, con lo que aumenta la probabilidad de que CYP3A4 realice su conversión metabólica local (*véase* cap. 3).

Familia MRP/ABCC. Los sustratos de los transportadores en la familia MRP/ABCC son en su mayor parte aniones orgánicos. Las especificidades de MRP1 y MRP2 en lo que se refiere a los sustratos son similares. Ambos aceptan conjugados de glutatión y glucurónido, conjugados sulfatados de sales biliares y aniones orgánicos no conjugados de naturaleza anfipática (cuando menos una carga negativa y cierto grado de hidrofobia). Además, transportan medicamentos neutros o catiónicos contra el cáncer, como *alcaloides de vinca* y *antraciclinas*, quizá a través de un cotransporte o mecanismo de simporte con glutatión reducido (GSH).

MRP3 tiene además especificidad similar a la de MRP2 en cuanto a sustratos, pero con una menor afinidad para transportar conjugados de glutatión que MRP1 y MRP2. La mayor parte de los sustratos característicos de MRP3 corresponde a sales biliares monovalentes, que

Cuadro 2-4

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

NOMBRE DEL TRANSPORTADOR	DISTRIBUCIÓN EN LOS TEJIDOS	FUNCIÓN FISIOLÓGICA	SUSTRATOS
MDR1 (ABCB1)	Hígado Riñón Intestino Barrera hematoencefálica BTB BPB	¿Destoxificación de productos xenobióticos?	**Características:** compuestos neutros o catiónicos con estructura voluminosa **Fármacos anticancerosos:** etopósido, doxorrubicina, vincristina **Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}:** diltiazem, verapamilo **Inhibidores de la proteasa de VIH:** indinavir, ritonavir **Antibióticos/antimicóticos:** eritromicina, ketoconazol **Hormonas:** testosterona, progesterona **Inmunosupresores:** ciclosporina, FK506 (tacrolimo) **Otros:** digoxina, quinidina
MRP1 (ABCC1)	Universal (riñón, barrera hematorraquídea, BTB)	Secreción leucocítica de leucotrieno (LTC_4)	**Características:** anfifílica cuando menos con una carga negativa neta **Fármacos anticancerosos:** vincristina (con GSH), metotrexato **Conjugados con glutatión:** LTC_4, conjugado de ácido etacrínico con glutatión **Conjugados con glucurónido:** glucurónido de 17β-D-estradiol, mono (o bi) glucurónido de bilirrubina **Conjugados sulfatados:** estrona-3-sulfato (con GSH) **Inhibidores de la proteasa de VIH:** saquinavir **Antimicóticos:** grepafloxacina **Otros:** folato, GSH, glutatión oxidado
MRP2 (ABCC2)	Hígado Riñón Intestino BPB	Excreción de glucurónido de bilirrubina y GSH en la bilis	**Características:** anfifílico cuando menos con una carga negativa neta (similar a MRP1) **Fármacos anticancerosos:** metotrexato, vincristina **Conjugados con glutatión:** LTC_4, conjugado de ácido etacrínico con GSH **Conjugados con glucurónido:** glucurónido de 17β-D-estradiol, mono (o bi) glucurónido de bilirrubina **Conjugado sulfatado de sales biliares:** sulfato de taurolitocolato **Inhibidores de la proteasa de VIH:** indinavir, ritonavir **Otros:** pravastatina, GSH, glutatión oxidado
MRP3 (ABCC3)	Hígado Riñón Intestino	?	**Características:** anfifílica cuando menos con una carga negativa neta (los conjugados de glucurónido constituyen mejores sustratos que los conjugados de glutatión) **Fármacos anticancerosos:** etopósido, metotrexato **Conjugados con glutatión:** LTC_4, conjugado de 15-desoxi-delta-prostaglandina J2 con glutatión **Conjugados con glucurónido:** glucurónido de 17β-D-estradiol, glucurónido de etopósido **Conjugado sulfatado de sales biliares:** sulfato de taurolitocolato **Sales biliares:** glucocolato, taurocolato **Otros:** folato, leucovorin

(Continúa)

Cuadro 2-4

Transportadores ABC que participan en la absorción, distribución y excreción de los fármacos (continuación)

NOMBRE DEL TRANSPORTADOR	DISTRIBUCIÓN EN LOS TEJIDOS	FUNCIÓN FISIOLÓGICA	SUSTRATOS
MRP4 (ABCC4)	Universal (riñón, próstata, pulmón, músculo, páncreas, testículo, ovario, vejiga, vesícula, barrera hemato-encefálica, barrera hematorraquídea)	?	**Características:** análogos de los nucleótidos **Fármacos anticancerosos:** 6-mercaptopurina, metotrexato **Conjugados con glucurónido:** glucurónido de 17β-D-estradiol **Nucleótidos cíclicos:** AMP cíclico, GMP cíclico **Inhibidores de la proteasa de VIH:** adefovir **Otros:** folato, leucovorin, taurocolato (con GSH)
MRP5 (ABCC5)	Universal	?	**Características:** Análogos de los nucleótidos **Fármacos anticancerosos:** 6-mercaptopurina **Nucleótidos cíclicos:** AMP cíclico, GMP cíclico **Inhibidores de la proteasa de VIH:** adefovir
MRP6 (ABCC6)	Hígado Riñón	?	**Fármacos anticancerosos:** doxorrubicina*, etopósido* **Conjugados de glutatión:** LTC_4 **Otros:** BQ-123 (péptido cíclico del antagonista de ET-1)
BCRP (ABCG2)	Hígado Intestino Barrera hematoencefálica	Transporte normal de hemo durante la maduración de los eritrocitos	**Fármacos anticancerosos:** metotrexato, mitoxantrona, análogos de la camptotecina (SN-38, etc.), topotecano **Conjugados con glucurónido:** glucurónido de 4-metil-lumbeliferona, glucurónido de 17β-D-estradiol **Conjugados sulfatados:** sulfato de dehidroepiandros-terona, estrona-3-sulfato **Otros:** colesterol, estradiol
MDR3 (ABCB4)	Hígado	Excreción de fosfolípidos en la bilis	**Características:** fosfolípidos
BSEP (ABCB11)	Hígado	Excreción de sales biliares en la bilis	**Características:** sales biliares
ABCG5 y ABCG8	Hígado Intestino	Excreción de fitoesteroles en la luz biliar e intestinal	**Características:** fitoesteroles

NOTA: Este cuadro comprende algunos sustratos representativos y medicamentos citotóxicos con resistencia aumentada (*) (la citotoxicidad con resistencia aumentada casi siempre es resultado de una menor acumulación del fármaco). Aunque MDR3 (ABCB4), BSEP (ABCB11), ABCG5 y ABCG8 no participan directamente en la disposición de los fármacos, su inhibición origina efectos adversos colaterales. BTB (*breakthrough bleeding*), hemorragia intercurrente.

nunca son transportadas por MRP1 y MRP2. Puesto que MRP3 se expresa en el lado sinusoidal de los hepatocitos y es inducido cuando existe colestasis, se considera que el flujo retrógrado de sales biliares tóxicas y glucurónidos de bilirrubina hacia la circulación es su función fisiológica.

La especificidad de MRP4 y MRP5 para sus sustratos es todavía más estrecha. Aceptan análogos de nucleótidos y algunos fármacos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) importantes en la clínica. Se han identificado algunos sustratos para MRP6, pero no se han encontrado sustratos endógenos importantes desde el punto de vista fisiológico que permitan explicar el mecanismo del trastorno ligado a MRP6, seudoxantoma.

BCRP/ABCG2. BCRP acepta moléculas con carga tanto neutra como negativa, incluyendo a ciertos compuestos citotóxicos (p. ej., *mitoxantrona*, *topotecano*, *flavopiridol* y *metotrexato*), conjugados sulfatados de ciertos medicamentos y hormonas (p. ej., *sulfato de estrógeno*) y compuestos tóxicos observados en los alimentos [2-amino-1-metil-6-fenilimidazol[4,5-*b*]piridina {[*2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol [4,5-b] pyridine*, PhIP} y feoforbide A, un catabolito clorofílico].

Actividad fisiológica de los transportadores ABC. La importancia fisiológica de los transportadores ABC se ilustra en los estudios realizados en animales con inactivación de genes específicos o pacientes con defectos genéticos en estos transportadores. Los ratones con deficiencia

en la función de MDR1 son viables y fértiles y no exhiben anormalidades fenotípicas evidentes fuera de hipersensibilidad a ciertos fármacos como el pesticida neurotóxico ivermectina (100 veces mayor) y al carcinostático *vinblastina* (tres veces más) (Schinkel *et al.*, 1994). También hay ratones *mrp 1* (−/−) fértiles sin diferencias manifiestas en el tamaño de sus camadas. Sin embargo, estos ratones son hipersensibles al anticanceroso *etopósido*. El daño es más notorio en los testículos, riñón y mucosa orofaríngea, donde MRP1 se expresa en la porción basolateral de la membrana. Además, en estos ratones la respuesta al estímulo inflamatorio inducido por ácido araquidónico es deficiente, probablemente por una secreción reducida de leucotrieno C_4 proveniente de las células cebadas, macrófagos y granulocitos. Las ratas con deficiencia de MRP2 (TR^- y EHBR) y los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson tienen aspecto normal con excepción de ictericia discreta por la excreción biliar deficiente de glucurónido de bilirrubina (Ito *et al.*, 1997; Paulusma *et al.*, 1996).

También se han producido ratones con inactivación de BCRP que son viables pero muy sensibles al catabolito de la clorofila alimentaria fenoforbide, que es fototóxico. Además, estos ratones exhiben protoporfiria con una acumulación 10 veces mayor de protoporfirina IX en los eritrocitos, lo que origina fotosensibilidad. Esta protoporfiria se debe a las alteraciones funcionales de BCRP en la médula ósea. En los ratones con inactivación génica y trasplante de médula ósea de ratón silvestre se normalizan tanto la concentración de protoporfirina IX en los eritrocitos como la fotosensibilidad.

Como ya se describió, la ausencia completa de estos transportadores ABC supeditados a fármacos no es letal, y en algunos casos pasa desapercibida sin que existan trastornos exógenos por alimentos, fármacos o toxinas. Sólo es importante evitar la inhibición de los transportadores ABC más importantes en términos fisiológicos (en especial los que tienen relación directa con los trastornos genéticos descritos en el cuadro 2-3) para reducir la frecuencia de efectos adversos medicamentosos.

Transportadores ABC en la absorción y eliminación de fármacos. En relación con la clínica, el transportador ABC más importante identificado hasta la fecha es MDR1, y la digoxina constituye uno de sus sustratos mejor estudiados. La exposición general a la digoxina que se administra por vía oral (y que se define por el área bajo la curva de concentración-tiempo de digoxina en el plasma) disminuye si se administra simultáneamente *rifampicina* (inductor de MDR1), y es inversamente proporcional a la expresión de la proteína MDR1 en el intestino humano. También se expresa MDR1 en la membrana de cepillo del epitelio renal, y sus funciones se pueden vigilar utilizando a la digoxina como fármaco sonda. En el ser humano, la digoxina se degrada muy poco en el hígado y su principal vía de eliminación es la excreción renal (>70%). Se han realizado varios estudios en individuos sanos con inhibidores de MDR1 (p. ej., quinidina, *verapamilo, vaspodar, espironolactona, claritromicina* y *ritonavir*) utilizando a la digoxina como fármaco sonda y en todos se redujo de manera considerable la excreción renal de digoxina. Asimismo, la absorción intestinal de *ciclosporina* depende principalmente de la concentración de MDR1 y no de CYP3A4, aunque la ciclosporina es un sustrato para ambas proteínas.

Cuando se altera la actividad de MDR1 por algún inhibidor (interacciones entre fármacos), su absorción oral y depuración renal también cambian. Los fármacos con una ventana terapéutica estrecha (como el glucósido cardíaco digoxina y los inmunosupresores ciclosporina y *tacrolimo*) se deben prescribir con precaución cuando es probable que surjan interacciones entre fármacos derivados de MDR1.

Pese a la especificidad tan amplia de sustratos y a la ubicación particular de MRP2 y BCRP en los tejidos que utilizan fármacos (ambas se expresan en la membrana canalicular de los hepatocitos y en la membrana de cepillo de los enterocitos), la integración de la información clínica importante ha sido muy reducida. Parte del problema radica en distinguir entre las actividades de transporte biliar de MRP2 y BCRP y la contribución de los transportadores hepáticos de captación de la familia OATP. Los transportadores de la familia OATP de la membrana sinusoidal también pueden transportar la mayor parte de los sustratos de MRP2 y BCRP. En casi todos los casos, el proceso que limita la velocidad de la eliminación sistémica es la captación. En estas circunstancias, el efecto de las interacciones entre fármacos (o variantes genéticas) en estos transportadores biliares es difícil de identificar. No obstante estas dificultades prácticas, cada vez se sabe más sobre las variantes genéticas y sus efectos sobre la expresión de los transportadores y la actividad *in vitro*. Se ha observado que las variantes de BCRP con frecuencias altas de alelos (0.184 para V12M y 0.239 para Q141K) modifican la especificidad del sustrato en los análisis celulares. Sin embargo, aún se debe estudiar con mayor detalle los efectos de estas variantes sobre las interacciones entre fármacos en el ser humano e *in vivo* utilizando los fármacos sonda correspondientes.

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

Desde hace varios años se sabe que hay defectos hereditarios en el transporte de membrana y se han identificado los genes vinculados con varios trastornos hereditarios de este mecanismo (cuadro 2-2 [SLC] y cuadro 2-3 [ABC]). Hace poco aparecieron las primeras publicaciones sobre polimorfismos en los transportadores de membrana que participan en la respuesta farmacológica, pero el campo está creciendo con rapidez. Los estudios celulares se han centrado en la variación genética de unos cuantos transportadores de fármacos, pero la caracterización del impacto funcional que tienen las variantes sobre estos transportadores ha avanzado a pasos agigantados. También se han realizado estudios a gran escala en el área de los polimorfismos de un solo nucleótido (*single-nucleotide polymorphisms*, SNP) en los transportadores de membrana y la caracterización celular de las variantes de transportadores (Burman *et al.*, 2004; Gray *et al.*, 2004; Leabman *et al.*, 2003; Osato *et al.*, 2003; Shu *et al.*, 2003) (*véase* cap. 4). El impacto clínico de las variantes de los transportadores de membrana sobre la respuesta farmacológica se empezó a estudiar hace poco tiempo. Al igual que los estudios celulares, los estudios clínicos se han centrado en un número muy limitado de transportadores.

El transportador farmacológico más estudiado es la glucoproteína P (MDR1, *ABCB1*) y los resultados de los estudios clínicos han sido motivo de controversia. Se han descrito varios vínculos entre el genotipo *ABCB1* y la respuesta a los fármacos contra el cáncer, los antivíricos, inmunosupresores, antihistamínicos, glucósidos cardíacos y anticonvulsivos (Anglicheau *et al.*, 2003; Drescher *et al.*, 2002; Fellay *et al.*, 2002; Hoffmeyer *et al.*, 2000; Illmer *et al.*, 2002; Johne *et al.*, 2002; Macphee *et al.*, 2002; Pauli-Magnus *et al.*, 2003; Sai *et al.*, 2003; Sakaeda *et al.*, 2003; Siddiqui *et al.*, 2003; Verstuyft *et al.*, 2003). También los polimorfismos de un solo

nucleótido de *ABCB1* se han vinculado con la neurotoxicidad del tacrolimo y *nortriptilina* (Roberts *et al.*, 2002; Yamauchi *et al.*, 2002) y la predisposición a padecer colitis ulcerosa, carcinoma de células renales y enfermedad de Parkinson (Drozdzik *et al.*, 2003; Schwab *et al.*, 2003; Siegsmund *et al.*, 2002).

En fecha reciente se vincularon dos polimorfismos de un solo nucleótido en *SLCO1B1* (OATP1B1) con una concentración plasmática alta de pravastatina, fármaco muy utilizado para el tratamiento de la hipercolesterolemia (Mwinyi *et al.*, 2004; Niemi *et al.*, 2004) (*véase* cap. 35).

TRANSPORTADORES QUE INTERVIENEN EN LA FARMACOCINÉTICA

Transportadores hepáticos

Los transportadores de fármacos tienen una función muy importante en la farmacocinética (Koepsell, 1998; Zamek-Gliszczynski y Brouwer, 2004) (fig. 2-1). La captación hepática de aniones orgánicos (p. ej., fármacos, leucotrienos y bilirrubina), cationes y sales biliares es regulada por los transportadores tipo SLC en la porción basolateral de la membrana (sinusoidal) de los hepatocitos: OATP (SLCO) (Abe *et al.*, 1999; Konig *et al.*, 2000) y OAT (SLC22) (Sekine *et al.*, 1998), OCT (SLC22) (Koepsell, 1998) y NTCP (SLC10A1) (Hagenbuch *et al.*, 1991), respectivamente. Estos transportadores regulan la captación por medio de mecanismos facilitados o activos secundarios.

Los transportadores ABC como MRP2, MDR1, BCRP, BSEP y MDR3 en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos regulan la salida (excreción) de los fármacos y sus metabolitos, sales biliares y fosfolípidos en contra del gradiente exagerado de concentración que se forma entre el hígado y la bilis. Este transporte activo primario es estimulado por la hidrólisis de ATP. También hay algunos transportadores ABC en la porción basolateral de la membrana de los hepatocitos que participan en el retorno de los fármacos hacia la sangre, si bien su función principal se desconoce. Uno de los principales factores que determinan la depuración sistémica de muchos fármacos es la captación de los mismos seguida por su metabolismo y excreción en el hígado. La depuración finalmente define la concentración sanguínea, de manera que los transportadores hepáticos tienen una función clave para establecer la concentración farmacológica.

El transporte vectorial de los fármacos desde la sangre circulante hasta la bilis utilizando un transportador de captación (familia OATP) y uno de salida (MRP2) es importante para establecer la exposición de la sangre circulante y el hígado al fármaco. Además, el hígado posee muchos otros transportadores de entrada y salida (fig. 2-9). Dos ejemplos ilustran la importancia del transporte vectorial en la determinación de la exposición de la sangre circulante y el hígado al fármaco: los inhibidores de la reductasa HMG-CoA y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE).

Inhibidores de la reductasa HMG-CoA. Las estatinas son medicamentos que reducen el colesterol y que inhiben en forma reversible la reductasa HMG-CoA, que cataliza uno de los pasos que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol (*véase* cap. 35). Las estatinas modifican la concentración sérica de colesterol al inhibir su biosíntesis en el hígado, y este órgano constituye su blanco principal. Por otro lado, el contacto de las células extrahepáticas del músculo liso con estos fármacos tiene, en ocasiones, efectos adversos. De las estatinas, la pravastatina, *fluvastatina*, *cerivastatina*, *atorvastatina*, *rosuvastatina* y *pitavastatina* se administran en su forma ácida abierta biológicamente activa, mientras que la *simvastatina* y *lovastatina* se administran en forma de profármacos inactivos con anillos de lactona. Las estatinas ácidas abiertas son relativamente hidrofílicas y son poco permeables en la membrana. No obstante, la mayor parte de las estatinas en su forma ácida son sustratos para los transportadores de entrada, así que el hígado las capta fácilmente y las envía a la circulación enterohepática (figs. 2-5 y 2-9). Durante este proceso, los transportadores hepáticos de entrada, como OATP1B1, y los transportadores de salida, como MRP2, actúan de manera sincrónica para producir el transporte vectorial transcelular de los bisustratos en el hígado. La captación hepática eficaz de primer paso de estas estatinas gracias a OATP1B1 después de su administración oral les ayuda a ejercer su efecto farmacológico y reduce al mínimo el escape de las moléculas de fármaco hacia la sangre circulante, lo que reduce también su contacto con el músculo liso, donde puede haber respuestas adversas. Los estudios más recientes indican que los polimorfismos genéticos de OATP1B1 también modifican la función de este transportador (Tirona *et al.*, 2001).

Temocaprilo. El *temocaprilo* es un inhibidor de ACE (*véase* cap. 30). Su metabolito activo, el temocaprilat es excretado tanto en la bilis como en la orina a través del hígado y el riñón, respectivamente, mientras que otros inhibidores de la ACE son excretados sobre todo a través del riñón. La característica particular del temocaprilo entre los inhibidores de ACE es que su concentración plasmática permanece relativamente estable incluso en los pacientes con insuficiencia renal. No obstante, el área del plasma bajo la curva (*area under the curve*, AUC) del *enalaprilat* y otros inhibidores de ACE aumenta de manera notable en los pacientes con alteraciones renales. El temocaprilat es un bisustrato de la familia OATP y MRP2, mientras que otros inhibidores de ACE no constituyen sustratos adecuados para MRP2 (aunque son llevados hasta el hígado por la familia OATP). Tomando en consideración estos hallazgos, la afinidad por MRP2 sería el factor dominante para establecer la excreción biliar de cualquier serie de inhibidores de ACE. Por lo tanto, es de esperarse que los fármacos que se excretan a través de la bilis y la orina exhiban diferencias mínimas en cuanto a su farmacocinética.

Irinotecano (CPT-11). El *clorhidrato de irinotecano* (CPT-11) es un anticanceroso potente, pero sus efectos adversos tardíos sobre el aparato digestivo, como diarrea grave, impiden utilizarlo sin peligro. Después de su administración intravenosa, el CPT-11 es convertido en SN-38, un metabolito activo, por la carboxiesterasa. Posteriormente SN-38 es conjugado con ácido glucurónico en el hígado. SN-38 y glucurónido de SN-38 se excretan hacia la bilis por medio de MRP2. Se ha demostrado en algunos estudios que la inhibición de la excreción biliar supeditada a MRP2 de SN-38 y su glucurónido al administrar simultáneamente *probenecid* reduce la diarrea provocada por el fármaco, cuando menos en ratas. Para mayores detalles *véanse* las figuras 3-5 y 3-7.

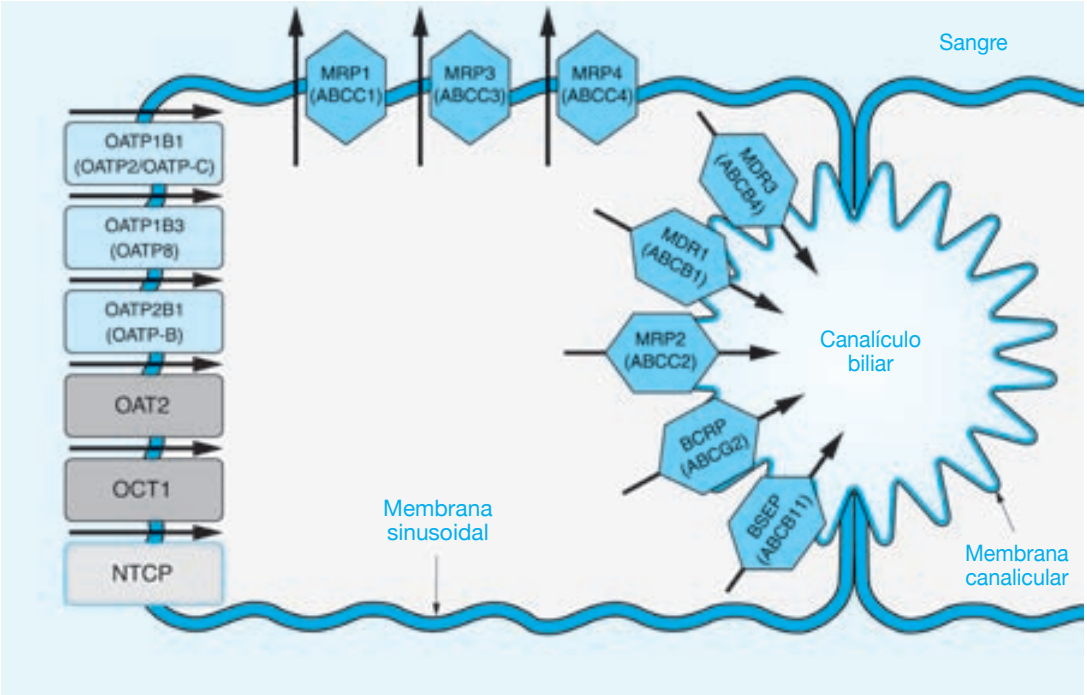


Figura 2-9. ***Transportadores en el hepatocito que funcionan en la captación y la salida de los fármacos a través de la membrana sinusoidal y la salida de los fármacos hacia la bilis a través de la membrana canalicular.*** Para mayores detalles de los transportadores que se muestran, *véase* el texto.

Interacciones entre fármacos que comprenden captación hepática regulada por transportadores. Los transportadores definen la velocidad con que se eliminan los fármacos del organismo, así que la captación hepática gobernada por transportadores quizá constituye la causa de las interacciones entre los fármacos que son captados de manera activa por el hígado y metabolizados o excretados en la bilis.

La cerivastatina (en la actualidad retirada del mercado) es un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, y el hígado la capta por medio de transportadores (principalmente OATP1B1) para ser metabolizada finalmente por CYP2C8 y CYP3A4. Su concentración plasmática aumenta entre cuatro y cinco veces cuando se administra al mismo tiempo que ciclosporina A. Los estudios de transporte utilizando hepatocitos humanos conservados a baja temperatura y células que expresan OATP1B1 indican que quizá esta interacción entre fármacos, de gran importancia clínica, es producida por la inhibición de la captación hepática gobernada por OATP1B1 (Shitara *et al.*, 2003). Sin embargo, la ciclosporina A inhibe el metabolismo de la cerivastatina sólo hasta cierto grado, por lo que la posibilidad de interacciones graves entre fármacos por inhibición del metabolismo es muy reducida. Además, la ciclosporina incrementa la concentración plasmática de otros inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. Aumenta en forma notable la *AUC* plasmática de pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina, que se metabolizan y eliminan muy poco del organismo a través de mecanismos gobernados por transportadores. Por consiguiente, estas interacciones farmacocinéticas quizá también se deben a la captación hepática regulada por transportadores. No obstante, las interacciones de la ciclosporina A con algunos productos similares a estatinas (forma de lactona), como simvastatina y lovastatina, son reguladas por citocromo P450 3A4.

El *gemfibrozilo* es otro fármaco que reduce el colesterol y actúa a través de un mecanismo diferente; también tiene una interacción farmacocinética pronunciada con la cerivastatina. El *glucurónido de gemfibrozilo* inhibe el metabolismo donde participa CYP2C8 y la captación donde interviene OATP1B1 de cerivastatina con mayor intensidad que el gemfibrozilo. Los resultados de laboratorio indican que la concentración hepática de glucurónido es mucho mayor que la plasmática, quizá por la captación activa donde intervienen transportadores y la formación intracelular del conjugado. De esta manera, quizá el glucurónido de gemfibrozilo, concentrado en los hepatocitos, inhibe el metabolismo de la cerivastatina donde interviene CYP2C8. El gemfibrozilo aumenta de manera considerable (entre cuatro y cinco veces) la concentración plasmática de cerivastatina, pero no aumenta mucho (1.3 a dos veces) la de las estatinas no metabolizadas, como pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina; este fenómeno indica que la interacción se debe a la inhibición del metabolismo. Así, cuando un inhibidor de enzimas farmacometabolizantes se encuentra muy concentrado en los hepatocitos por transporte activo, se puede observar inhibición extensa de las enzimas farmacometabolizantes debido a la concentración tan alta del inhibidor en los alrededores de estas enzimas.

Contribución de transportadores específicos a la captación hepática de fármacos. Para comprender la importancia de los transportadores en la distribución de los fármacos es necesario conocer su contribución a la captación hepática total. Este dato ayuda, además, a pronosticar el grado al que una interacción entre fármacos o un polimorfismo genético de un transportador afecta la concentración del fármaco en el plasma y el hígado. En el metabolismo donde interviene CYP se ha calculado la contribución de la captación hepática por medio de anticuerpos neutralizantes e inhibidores químicos específicos. Por desgracia, todavía no se identifican los inhibidores específicos o anticuerpos para los transportadores más importantes, si bien se han descubierto algunos inhibidores *relativamente específicos*.

Una manera de calcular la contribución de los transportadores a la captación hepática es utilizando estudios *in vitro*. La inyección de cRNA provoca la expresión del transportador en la membrana plasmática de los ovocitos de *Xenopus laevis* (Hagenbuch *et al.*, 1996). La hibridación ulterior de cRNA con su oligonucleótido "complementario" reduce de manera específica su expresión. Al comparar la captación del fármaco en los ovocitos inyectados con cRNA en presencia y ausencia de los oligonucleótidos "complementarios" se esclarece la contribución del transportador específico. En segundo lugar, se ha propuesto un método en el que se utilizan compuestos de referencia para transportadores específicos. Estos compuestos de referencia deben ser sustratos específicos para determinado transportador. La contribución del transportador específico puede calcularse tomando en cuenta la captación de los compuestos estudiados y los compuestos de referencia en los hepatocitos y en los sistemas que expresan al transportador (Hirano *et al.*, 2004):

$$\text{Contribución} = \frac{CL_{\text{hep,ref}} / CL_{\text{exp,ref}}}{CL_{\text{hep,est}} / CL_{\text{exp,est}}} \qquad (2\text{-}13)$$

donde $CL_{\text{hep,ref}}$ y $CL_{\text{exp,ref}}$ representan la captación de los compuestos de referencia en los hepatocitos y las células que expresan los transportadores, respectivamente, y $CL_{\text{hep,est}}$ y $CL_{\text{exp,est}}$ representan la captación de los compuestos estudiados en los sistemas correspondientes. Por ejemplo, se han calculado las contribuciones de OATP1B1 y OATP1B3 a la captación hepática de pitavastatina utilizando 3-sulfato de estrona y octapéptido de colecistocinina (*cholecystokinine octapeptide,* CCK8) como compuestos de referencia para OATP1B1 y OATP1B3, respectivamente. Sin embargo, en el caso de muchos transportadores, no se conocen compuestos de referencia específicos.

Transportadores renales

La secreción renal de moléculas con estructuras diversas, incluyendo a muchos fármacos, toxinas ambientales y carcinógenos, es fundamental para las defensas del organismo contra las sustancias extrañas. Hace varios decenios se describió por primera vez la especificidad de las vías secretoras en la nefrona para dos clases distintas de sustratos, aniones y cationes orgánicos; estas vías se definieron con precisión mediante una serie de técnicas fisiológicas que incluían nefronas y riñones aislados e irrigados, técnicas de micropunción, cultivos celulares y vesículas aisladas de la membrana plasmática renal. Sin embargo, no fue sino hasta mediados del decenio de 1990 cuando se conoció la identidad molecular de los transportadores de aniones y cationes orgánicos. En los últimos 10 años, se han identificado y definido los transportadores renales que participan en la eliminación, toxicidad y respuesta de los fármacos en varios estudios moleculares. De esta manera, ahora es posible describir las vías secretoras globales de los cationes orgánicos y sus características tanto moleculares como funcionales. Aunque el núcleo farmacológico suele ubicarse en el riñón, existe información de gran utilidad sobre la distribución de estos transportadores en otros tejidos. En varios estudios moleculares con mutagénesis orientada hacia un punto se ha identificado reconocimiento del sustrato y otros dominios funcionales de los transportadores y, además, se han utilizado estudios genéticos de ratones con inactivación específica de genes para definir la función de cada transportador. En fecha reciente, se logró identificar y analizar las funciones de los polimorfismos genéticos y haplotipos de los principales transportadores en el ser humano. Los conocimientos sobre el transporte de los aniones orgánicos han avanzado de manera similar. En algunos casos, los transportadores que se consideran aniones o cationes orgánicos poseen una especificidad doble para aniones y cationes. A continuación se resumirán las investigaciones más recientes sobre transportadores humanos; se incluye información sobre los transportadores en otros mamíferos. En fecha reciente se publicó una revisión excelente del transporte renal de aniones y cationes orgánicos (Wright y Dantzler, 2004).

Transporte de cationes orgánicos.

En el túbulo proximal se secretan cationes orgánicos con estructuras variadas (Dresser *et al.*, 2001; Koepsell y Endou, 2004; Wright y Dantzler, 2004). Muchos de estos cationes orgánicos son compuestos endógenos (p. ej., colina, *N*-metilnicotinamida y dopamina), y al parecer su secreción renal es importante para eliminar la concentración excesiva de estas sustancias. Sin embargo, una de las funciones principales de la secreción de cationes orgánicos es eliminar del organismo productos xenobióticos, como muchos fármacos de carga positiva y sus metabolitos (p. ej., *cimetidina*, *ranitidina*, metformina, *procainamida* y *N-acetilprocainamida*) y toxinas del ambiente (p. ej., *nicotina*). Los cationes orgánicos secretados por el riñón pueden ser hidrófobos o hidrófilos. Los hidrófilos casi siempre tienen un peso molecular menor de 400 daltones; en la figura 2-10 se muestra un modelo actual de la secreción en el túbulo proximal de la nefrona.

Para que un compuesto fluya a través del epitelio (p. ej., secreción), es necesario que este compuesto atraviese dos membranas en forma secuencial, la porción basolateral de la membrana hacia la sangre y la porción apical de la membrana hacia la luz tubular. Cada paso del transporte a través de la membrana es gobernado por transportadores definidos. Al parecer los cationes orgánicos atraviesan la porción basolateral de la membrana por medio de tres transportadores en la familia 22 de SLC (*SLC22*)*:* OCT1 *(SLC22A1),* OCT2 *(SLC22A2)* y OCT3 *(SLC22A3).* Los cationes orgánicos son transportados a través de esta membrana a lo largo de su gradiente electroquímico (−70 mV). Hay estudios de las vesículas aisladas de la porción basolateral de la membrana que demuestran la presencia de un mecanismo susceptible al potencial para los cationes orgánicos. Los transportadores clonados de OCT1, OCT2 y OCT3 son potencialmente susceptibles y coinciden desde el punto de vista mecánico con los estudios previos de las vesículas aisladas de la porción basolateral de la membrana.

El transporte de los cationes orgánicos de la célula hasta la luz tubular a través de la porción apical de la membrana ocurre por medio de un mecanismo de intercambio de protones electroneutros-cationes orgánicos en una gran variedad de especies, incluidos seres humanos, perros, conejos y gatos. Los transportadores asignados a la porción apical de la membrana pertenecen a la familia SLC22 y se denominan *transportadores de cationes orgánicos nuevos* (*novel organic cation transporters,* OCTN). En el ser humano, éstos comprenden a OCTN1 *(SLC22A4)* y OCTN2 *(SLC22A5)*. Estos transportadores bifuncionales participan no sólo en la secreción de cationes orgánicos, sino también en la reabsorción de carnitina. En el modo de recaptura, los transportadores funcio-

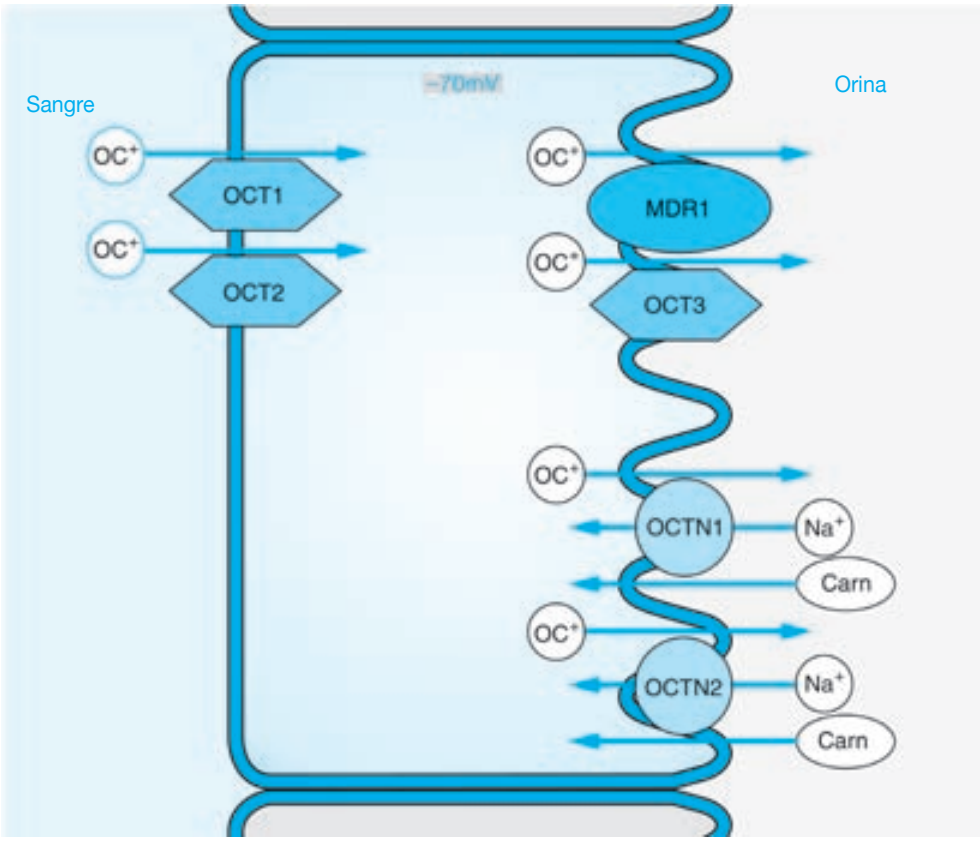


Figura 2-10. ***Modelo de los transportadores secretores de cationes orgánicos en el túbulo proximal.*** Los *hexágonos* representan transportadores en la familia SLC22, *SLC22A1* (OCT1), *SLC22A2* (OCT2) y *SLC22A3* (OCT3). Los *círculos* representan transportadores en la misma familia, *SLC22A4* (OCTN1) y *SLC22A5* (OCTN2). MDR1 (*ABCB1*) se ilustra en forma de un óvalo color azul oscuro. Carn, carnitina; OC^+, catión orgánico *(organic cation).*

nan como cotransportadores de Na^+ y dependen del gradiente de Na^+ dirigido hacia el interior creado por la Na^+,K^+-ATPasa para trasladar carnitina desde la luz tubular hasta la célula. En el modo secretor, los transportadores funcionan como intercambiadores de protones-cationes orgánicos. Esto es, los protones se desplazan desde la luz tubular hasta el interior de la célula intercambiándose por cationes orgánicos, que se desplazan desde el citosol hasta la luz tubular. El gradiente de protones hacia el interior (de la luz tubular al citosol) persiste gracias a los transportadores de la familia SLC9 (NHE), que son intercambiadores de Na^+/H^+ (antiportadores). El mecanismo bifuncional de OCTN1 y OCTN2 no explica en su totalidad el mecanismo de intercambio de cationes orgánicos por protones que se ha descrito en varios estudios de vesículas aisladas de la membrana plasmática. De los dos pasos que intervienen en el transporte secretor, el transporte a través de la cara luminal de la membrana al parecer limita la velocidad.

OCT1 (SLC22A1). OCT1 *(SLC22A1)* fue clonado por primera vez de la genoteca de cDNA de una rata (Koepsell y Endou, 2004). Luego se clonaron ortólogos de ratones, conejos y seres humanos. Las isoformas de mamíferos de OCT1, cuya longitud varía de 554 a 556 aminoácidos, poseen 12 supuestos dominios transmembrana (fig. 2-11) y comprenden varios puntos de glucosilación ligada a *N*. Una característica de los OCT es el asa extracelular larga entre los dominios transmembrana 1 y 2. El gen para OCT1 humano se ha ubicado en el cromosoma 6 (6q26). En el tejido humano existen cuatro variantes de empalme, uno de los cuales es activo desde el punto de vista funcional, OCT1G/L554 (Hayer *et al.*, 1999). En los seres humanos, OCT1 se expresa sobre todo en el hígado, aunque también lo hace en el corazón, intestino y músculo esquelético. En el ratón y la rata, OCT1 también abunda en el riñón, mientras que en el ser humano este órgano posee cantidades muy moderadas de mRNA transcrito de OCT1. El mecanismo de transporte de OCT1 es electrógeno y saturable para los cationes orgánicos de bajo peso molecular como el tetraetilamonio (TEA) y la dopamina. Resulta interesante observar que OCT1 también puede operar como intercambiador, regulando el intercambio de cationes orgánicos. Esto es, la saturación de la célula con cationes orgánicos como TEA no marcado transestimula la entrada de cationes orgánicos como MPP^+. También es importante señalar que los cationes orgánicos pueden transinhibir a OCT1. Específicamente, los cationes orgánicos hidrófobos quinina y quinidina, que constituyen sustratos deficientes de OCT1, inhiben (*trans*inhiben) la entrada de cationes orgánicos a través de OCTI cuando existen en el lado citosólico de una membrana.

El OCT1 humano por lo general acepta una gran variedad de cationes orgánicos monovalentes con peso molecular menor de 400 daltones, incluyendo a muchos fármacos (p. ej., procainamida, metformina y *pindolol*) (Dresser *et al.*, 2001). Se han descrito algunas diferencias para cada especie en la especificidad del sustrato de ortólogos de mamífero de OCT1. Los inhibidores de OCT1 por lo general son más hidrófobos. Las relaciones detalladas entre estructura y actividad han establecido que un farmacóforo de OCT1 consta de tres brazos hidrófobos y un solo punto de reconocimiento catiónico. La cinética de la captación y la inhibición de los compuestos modelo con OCT1 humano difieren en los diversos estudios, y quizá la razón es el tipo de técnica experimental utilizada, que abarca una gran variedad de sistemas de expresión heteróloga. Mediante estudios de mutagénesis orientada hacia un punto se

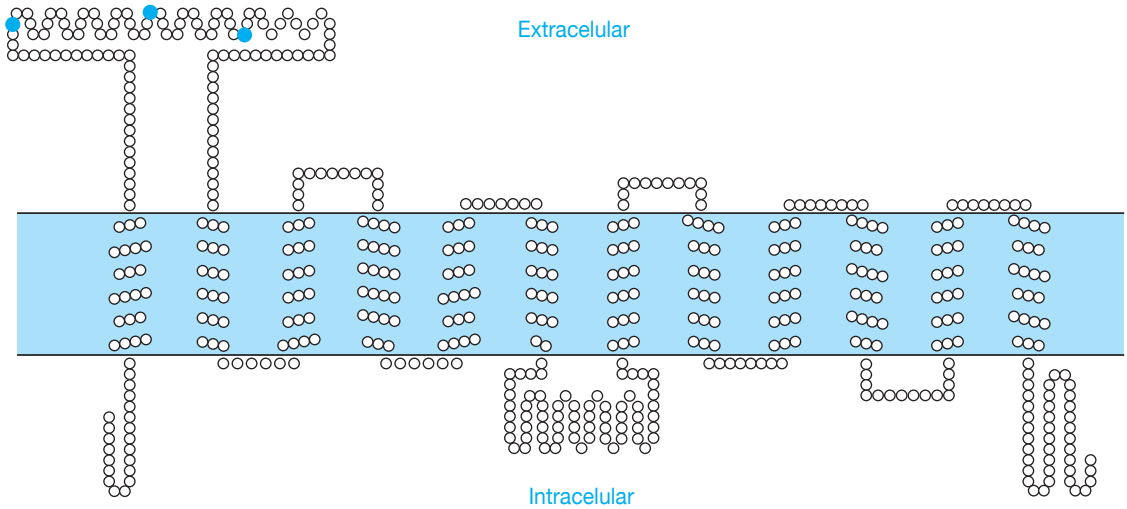


Figura 2-11. ***Estructura secundaria OCT1* (SLC22A1) *confeccionada a partir del análisis hidropático.*** Este esquema de la topología transmembranal se elaboró con los programas informáticos sobre la disposición de proteínas transmembranales disponibles en el sitio de la red del Grupo Consultor sobre Análisis de Secuencias, UCSF (*Sequence Analysis Consulting Group Website*), *http://www.sacs.ucsf.edu/TOPO/topo.html*. Los *círculos azules* representan los supuestos sitios de glucosilación-*N*.

han descubierto algunos residuos clave que contribuyen a la especificidad de la carga de OCT1, y éstos comprenden un residuo de aspartato altamente conservado (que corresponde a la posición 475 en el ortólogo de rata de OCT1) que al parecer forma parte del sitio de reconocimiento de la monoamina. Los ortólogos de mamífero de OCT1 tienen una identidad de aminoácidos mayor de 80%, de manera que los residuos no conservados desde el punto de vista evolutivo en las especies de mamíferos participan claramente en las diferencias de especificidad (Wright y Dantzler, 2004).

OCT2 (SLC22A2). OCT2 *(SLC22A2)* fue clonado por primera vez de la genoteca de cDNA de riñón de rata en 1996 (Okuda *et al.*, 1996). Hasta ahora se han clonado ortólogos de ser humano, conejo, ratón y cerdo. La longitud de los ortólogos de mamífero varía de 553 a 555 aminoácidos. Al igual que OCT, se pronostica que OCT2 tiene 12 dominios transmembrana, incluyendo un sitio de glucosilación ligada a *N*. OCT2 se ubica a un lado de OCT1 en el cromosoma 6 (6q26). En el riñón humano se ha identificado una sola variante de empalme de OCT2 humano, denominada *OCT2-A.* Dicha variante, que es una variedad truncada de OCT2, al parecer tiene una K_m menor (o mayor afinidad) para los sustratos que OCT2, aunque se ha observado menor afinidad para algunos inhibidores (Urakami *et al.*, 2002). El riñón humano expresa abundantes ortólogos de OCT2 de ser humano, ratón y rata; éstos también se expresan hasta cierto grado en el tejido neuronal, como el plexo coroideo. En el riñón, OCT2 se ubica en el túbulo proximal, túbulos distales y túbulos colectores. En el túbulo proximal, OCT2 se limita a la zona basolateral de la membrana. Los ortólogos de OCT2 de mamífero son 80% idénticos, mientras que los parálogos de OCT1 y OCT2 son 70% idénticos. El mecanismo de transporte de OCT2 es similar al de OCT1. Específicamente, el transporte regulado por OCT2 de cationes orgánicos modelo MPP^+ y TEA es electrogénico, pero al igual que OCT1, OCT2 también apoya el intercambio de cationes orgánicos (Koepsell *et al.*, 2003). Varios estudios han demostrado intercambio moderado de protones y cationes orgánicos. Los cationes orgánicos más hidrófobos inhiben en ocasiones a OCT2, pero éste no los transloca.

Al igual que OCT1, OCT2 por lo general acepta una serie muy amplia de cationes orgánicos monovalentes con pesos moleculares menores de 400 daltones. La afinidad aparente de los parálogos de OCT1 y OCT2 humanos por ciertos cationes orgánicos e inhibidores difiere en los estudios comparativos. Se necesitan inhibidores específicos de isoformas de los OCT para definir la importancia relativa de OCT1 y OCT2 en la depuración renal de varios compuestos en roedores, donde existen ambas isoformas en el riñón. OCT2 también se encuentra en el tejido neuronal. No obstante, los estudios con neurotransmisores de monoamina han demostrado que la dopamina, serotonina, histamina y noradrenalina tienen una afinidad muy reducida por OCT2. Estos estudios indican que quizá OCT2 funciona como ama de llaves en las neuronas, absorbiendo sólo el excedente de los neurotransmisores. Probablemente también participa en el reciclaje de los neurotransmisores al absorber los productos de degradación, que a su vez entran a las vías sintéticas de la monoamina.

OCT3 (SLC22A3). OCT3 *(SLC22A3)* se clonó inicialmente de placenta de rata (Kekuda *et al.*, 1998). También se han clonado ortólogos de ser humano y ratón. OCT3 consta de 551 aminoácidos y se prevé que posee 12 dominios transmembrana, incluyendo tres sitios de glucosilación ligada a *N*. hOCT3 está localizado con OCT1 y OCT2; uno a continuación del otro, en el cromosoma 6. Los estudios de distribución en los tejidos indican que OCT3 humano se expresa en el hígado, riñón, intestino y placenta, si bien es mucho menos abundante que OCT2 en el riñón. Al igual que OCT1 y OCT2, OCT3 ayuda al transporte de cationes orgánicos sensibles al potencial electrógeno. Aunque la especificidad de OCT3 es similar a la de OCT1 y OCT2, su afinidad por numerosos cationes orgánicos es distinta. Varios estudios indican que OCT3 es un transportador extraneuronal de la monoamina con base en su especificidad por ciertos sustratos y su potencia de interacción con los neurotransmisores de monoamina. En vista de su escasez relativa en el riñón, probablemente OCT3 participa muy poco en la eliminación renal de fármacos.

OCTN1 (SLC22A4). OCTN1 se clonó originalmente a partir de hígado fetal humano y se expresa en riñón, tráquea y médula ósea del adulto (Tamai *et al.*, 1997). Sus características funcionales indican que opera como intercambiador de cationes y protones orgánicos. La entrada de modelos de cationes orgánicos regulada por OCTN1 aumenta con un pH alcalino, mientras que la salida aumenta cuando hay un gradiente de protones hacia el interior. OCTN1 contiene un motivo de secuencias enlazadoras de nucleótidos, y al parecer el transporte de su sustrato es estimulado por el contenido celular de ATP. También OCTN1 puede funcionar como intercambiador de cationes orgánicos. Aunque no se ha demostrado claramente su ubicación subcelular, los resultados disponibles hasta ahora indican que OCTN1 funciona como transportador bidireccional supeditado al pH y ATP en la porción apical de la mem-

brana de las células epiteliales de los túbulos renales. Todavía no se conoce su función puesto que no se cuenta con estudios en ratones con inactivación específica de OCTN1.

OCTN2 (SLC22A5). OCTN2 se clonó por primera vez a partir de riñón humano, y se observó que era el transportador causante de la deficiencia sistémica de carnitina (Tamai *et al.*, 1998). El mRNA de OCTN2 de rata se expresa principalmente en la corteza y muy poco en la médula, y se ubica en la porción apical de la membrana del túbulo proximal.

OCTN2 es un transportador bifuncional. Esto es, transporta L-carnitina con gran afinidad y en forma supeditada a Na^+, mientras que Na^+ no repercute en el transporte, supeditado a OCTN2, de cationes orgánicos, como TEA. Por lo tanto, se cree que OCTN2 funciona como transportador de carnitina supeditado a Na^+ y transportador de cationes orgánicos independiente de Na^+. En forma similar a OCTN1, el transporte que realiza OCTN2 de cationes orgánicos es sensible al pH, lo que indica que funciona como intercambiador de cationes orgánicos. Los estudios realizados en ratones con una mutación con sentido errado en Slc22a5 sugieren que los cationes orgánicos son transportados en dirección secretora por medio de OCTN2, mientras que la carnitina es transportada en dirección de reabsorción (Ohashi *et al.*, 2001). Por lo tanto, el transporte que realiza OCTN2 de L-carnitina es un proceso electrógeno supeditado a Na^+. Ahora se sabe que las mutaciones en OCTN2 constituyen la causa de la deficiencia sistémica primaria de carnitina (OMIM 212140) (Nezu *et al.*, 1999).

Polimorfismos de los OCT. Se han identificado polimorfismos de los OCT en grandes proyectos posteriores al descubrimiento de SNP del genoma humano (Kerb *et al.*, 2002; Leabman *et al.*, 2003; Shu *et al.*, 2003). OCT1 exhibe el mayor número de polimorfismos de aminoácidos, seguido por OCT2 y luego OCT3. Además, las frecuencias de alelos en las variantes de aminoácidos de OCT1 en las poblaciones humanas por lo general son mayores que las de OCT2 y OCT3. Se han estudiado las funciones de los polimorfismos de OCT1 y OCT2. OCT1 exhibe cinco variantes con función reducida. Es probable que estas variantes tengan consecuencias clínicas importantes en términos de disposición hepática de fármacos y orientación de los sustratos de OCT1. De manera específica, los individuos con variantes de OCT1 tienen una menor captación hepática de sustratos de OCT1 y, por lo tanto, un metabolismo más reducido. Es necesario realizar estudios clínicos para definir la repercusión de las variantes de OCT1 en la disposición de los fármacos y la respuesta. En relación con OCT2, varios polimorfismos exhibieron alteración de las propiedades cinéticas cuando se expresaron en ovocitos de *Xenopus laevis*. Estas variantes pueden provocar alteraciones de la secreción renal de sustratos del transportador catión orgánico 2 (OCT2).

Transporte de aniones orgánicos.

En el túbulo proximal se secreta una gran variedad de aniones orgánicos de estructura distinta (Burckhardt y Burckhardt, 2003; Dresser *et al.*, 2001; Wright y Dantzler, 2004). Al igual que con el transporte de cationes orgánicos, la función primaria de la secreción de aniones orgánicos es eliminar del organismo los productos xenobióticos, como muchos fármacos que son ácidos débiles (p. ej., pravastatina, *captoprilo*, p-*aminohipurato* [PAH] y penicilinas) y toxinas (p. ej., ocratoxina). Los transportadores de aniones orgánicos movilizan aniones tanto hidrófobos como hidrófilos, pero también interactúan con cationes y compuestos neutros.

En la figura 2-12 se muestra un modelo actual del flujo transepitelial de aniones orgánicos en el túbulo proximal. Los dos transportadores primarios en la porción basolateral de la membrana que regulan el flujo de aniones orgánicos del líquido intersticial a la célula tubular son: OAT1 *(SLC22A6)* y OAT3 *(SLC22A8)*. Desde el punto de vista energético, los aniones orgánicos hidrófilos son transportados a través de la porción basolateral de la membrana en contra de un gradiente electroquímico en intercambio por cetoglutarato α intracelular, que se desplaza a lo largo de su gradiente de concentración del citosol hacia la sangre. Este gradiente hacia el exterior del cetoglutarato α persiste, cuando menos en parte, gracias a un transportador basolateral de Na^+ dicarboxilato (NaDC3). El gradiente de Na^+ que impulsa a NaDC3 persiste gracias a la Na^+,K^+-ATPasa. El transporte de los aniones de bajo peso molecular a través de los transportadores clonados OAT1 y OAT3 es estimulado por el cetoglutarato α. En varios estudios en los que se utilizan vesículas aisladas de la porción basolateral de la membrana se ha demostrado que hay transporte ensamblado de cetoglutarato α y aniones orgánicos de bajo peso molecular (p. ej., *p*-aminohipurato). Hace poco se revisó la farmacología molecular y la biología molecular de los OAT (Eraly *et al.*, 2004).

Todavía no se conoce el mecanismo por medio del cual los aniones orgánicos se transportan desde el citosol de la célula tubular hasta la luz tubular. Algunos estudios sugieren que OAT4 sirve como transportador de aniones orgánicos en la cara luminal de la membrana. No obstante, los estudios más recientes demuestran que el traslado de sustratos a través de este transportador puede estar mediado por el intercambio con cetoglutarato α, lo que indica que OAT4 funciona durante la reabsorción y no durante la secreción de los aniones orgánicos. En otros estudios se ha observado que en el riñón de cerdo, OATV1 sirve como transportador electrógeno facilitado en la porción apical de la membrana (Jutabha *et al.*, 2003). El ortólogo humano de OATV1 es NPT1 o NaPi-1, inicialmente clonado como transportador de fosfato. NPT1 respalda el transporte de baja afinidad de los aniones orgánicos hidrófilos como PAH. Otros transportadores que participan en el desplazamiento a través de la porción apical de la membrana son MRP2 y MRP4, transportadores de multirresistencia en la familia C de casetes enlazadores de ATP (*ATP binding cassette family C*, ABCC). Ambos transportadores interactúan con algunos aniones orgánicos y bombean de manera activa a sus sustratos desde el citosol de la célula tubular hasta la luz tubular.

OAT1 (SLC22A6). OAT1 se clonó de riñón de rata (Sekine *et al.*, 1997; Sweet *et al.*, 1997). Este transportador tiene una semejanza mayor de 30% con los OCT en la familia SLC22. Se han clonado ortólogos de ratón, ser humano, cerdo y conejo que tienen una semejanza aproximada de 80% con OAT1 de ser humano. La longitud de las isoformas de mamíferos de OAT1 varían de 545 a 551 aminoácidos, con características similares a las que se muestran en la figura 2-11. El gen de OAT1 humano se ubica en el cromosoma 11 en un racimo SLC22 que comprende a OAT3 y OAT4. En los tejidos humanos existen cuatro variantes de empalme, llamadas *OAT1-1*, *OAT1-2*, *OAT1-3* y *OAT1-4*. OAT1-2 posee una supresión del aminoácido 13 y transporta PAH a una velocidad comparable a la de OAT1-1. Estas dos variantes utilizan sitios alternos de empalme 5′ en exón 9. OAT1-3 y OAT1-4, resultado de una supresión de 132 bp (44 aminoácidos) cerca de la terminación carboxilo de OAT1, no transportan PAH. En seres humanos, rata y ratón, OAT1 se expresa principalmente en el riñón, aunque también lo hace en cerebro y músculo esquelético.

Varios estudios inmunohistoquímicos sugieren que OAT1 se expresa en la porción basolateral de la membrana del túbulo proximal en el ser humano y la rata, sobre todo en el segmento medio, S2. Con base en la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*), cuantitativa, OAT1 se expresa a un tercio de OAT3, que es el otro transportador de aniones orgánicos de la porción basolateral de la membrana. OAT1 exhibe transporte saturable de aniones orgánicos como PAH.

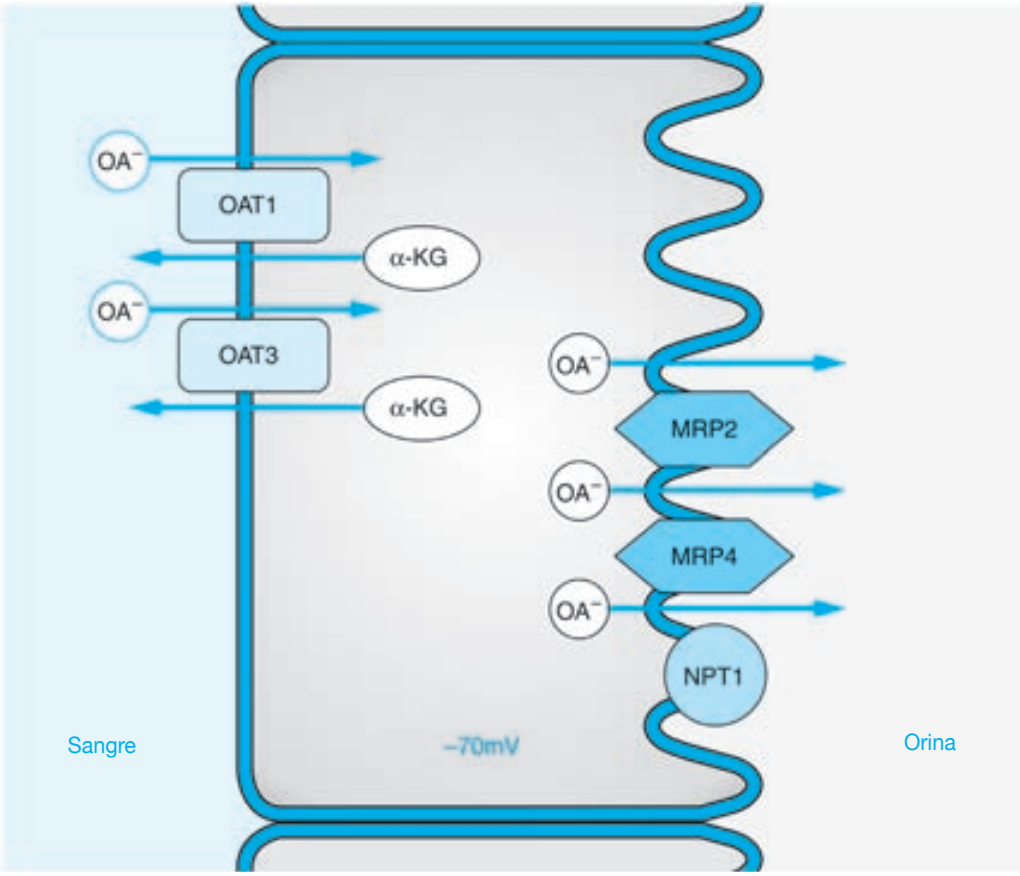


Figura 2-12. ***Modelos de los transportadores secretores de aniones orgánicos en el túbulo proximal.*** Los *rectángulos* muestran los transportadores en la familia SLC22, OAT1 *(SLC22A6)* y OAT3 *(SLC22A8)*, y los *hexágonos* exhiben transportadores en la superfamilia ABC, MRP2 *(ABCC2)* y MRP4 *(ABCC4).* NPT1 *(SLC17A1)* se ilustra en forma de *círculo*. OA^-, anión orgánico *(organic anion);* α-KG, cetoglutarato *α (α-ketoglutarate).*

Este transporte es transestimulado por otros aniones orgánicos, como cetoglutarato *α.* Por lo tanto, las diferencias de potencial negativo en el interior provocan la salida de dicarboxilato de cetoglutarato *α* que, a su vez, favorece la entrada de monocarboxilatos, como PAH. Al parecer, los esteroides sexuales regulan la expresión de OAT1 en el riñón.

Por lo general OAT1 transporta aniones orgánicos de bajo peso molecular que pueden ser endógenos (p. ej., prostaglandina E_2 [PGE_2] y urato) o bien fármacos y toxinas. OAT1 también transporta algunos compuestos neutros pero con menor afinidad (p. ej., cimetidina). Los residuos clave que contribuyen al transporte que realiza OAT1 son la conservación de K394 y R478, que participan en el mecanismo de intercambio entre PAH-*glutarato*.

OAT2 (SLC22A7). OAT2 fue clonado por primera vez de hígado de rata (y llamado *NLT* en ese tiempo) (Sekine *et al.*, 1998; Simonson *et al.*, 1994). Este transportador se distribuye, en roedores, en los tejidos entre el hígado y riñón según el sexo; no sucede lo mismo en los seres humanos. En estos últimos, existe OAT2 tanto en riñón como en hígado. En el riñón, el transportador se ubica en la porción basolateral de la membrana del túbulo proximal. Los intentos por estimular el intercambio de aniones orgánicos *a través de* OAT2 no han dado resultados, por lo que se especula que OAT2 es un transportador de la porción basolateral de la membrana que funciona en la reabsorción de aniones orgánicos desde el citosol celular hasta los líquidos intersticiales. OAT2 transporta varios aniones orgánicos como PAH, metotrexato, *ocratoxina A* y glutarato. Los ortólogos de ser humano, ratón y rata de OAT2 tienen una afinidad por la prostaglandina endógena, prostaglandina E_2.

OAT3 (SLC22A8). OAT3 *(SLC22A8)* fue clonado originalmente a partir de riñón de rata (Kusuhara *et al.*, 1999). El OAT3 humano consta de dos variantes, una de las cuales transporta una gran variedad de aniones orgánicos, como PAH y *sulfato de estrona.* El OAT3 más largo en seres humanos, una proteína de 568 aminoácidos, no participa en el transporte. Probablemente las dos variedades de OAT3 son variantes de empalme. Los estudios con manchado Northern indican que el ortólogo humano de OAT3 se ubica principalmente en el riñón. Los ortólogos de rata y ratón exhiben cierta expresión en el cerebro y el hígado. La concentración de mRNA de OAT3 es mayor que de OAT1, que a su vez es mayor que de OAT2 u OAT4. El OAT3 de humano se encuentra confinado a la porción basolateral de la membrana del túbulo proximal.

La especificidad de OAT3 rara vez se superpone con la de OAT1, si bien los parámetros cinéticos difieren. Por ejemplo, tanto OAT1 como OAT3 transportan sulfato de estrona, pero la afinidad de OAT3 es mucho mayor. OAT1 transporta con gran afinidad la base débil cimetidina (antagonista de los receptores H_2), mas no el catión TEA. En varios estudios ya se identificaron los dominios y residuos que participan en la especificidad de OAT3. Es interesante observar que al cambiar dos residuos básicos de aminoácidos en OAT3 (R454D y K370A), su especificidad se transforma de aniónica en catiónica. Al igual que OAT1, al parecer OAT3 es un intercambiador que ajusta el flujo de cetoglutarato *α* hacia el exterior al flujo de aniones orgánicos hacia el interior: la diferencia de potencial negativa en el interior rechaza al cetoglutarato *α* de las células a través de OAT3, que a su vez transporta sus sustratos

en contra de un gradiente de concentración hasta el citosol de la célula tubular.

OAT4 (SLC22A9). OAT4 *(SLC22A9)* fue clonado a partir de la genoteca de cDNA de riñón humano (Cha *et al.,* 2000). La PCR cuantitativa indica que el nivel de expresión de OAT4 en el riñón humano es de 5 a 10% menor que el de OAT1 y OAT3, y es similar al de OAT2. OAT4 se expresa en el riñón humano y en la placenta; en el riñón humano, reside en la cara luminal de la membrana del túbulo proximal. Al principio, se creía que OAT4 participaba en el segundo paso de la secreción de aniones orgánicos, esto es, el transporte a través de la porción apical de la membrana desde la célula hasta la luz tubular. No obstante, los estudios más recientes han demostrado que es posible estimular el transporte de aniones orgánicos que realiza OAT4 por medio de transgradientes de cetoglutarato α (Ekaratanawong *et al.,* 2004), lo que sugiere que quizá OAT4 participa en la reabsorción de los aniones orgánicos desde la luz tubular hasta la célula. La especificidad de OAT4 es reducida, pero comprende al sulfato de estrona y al PAH. Una observación interesante es que su afinidad por PAH es reducida (>1 mM). En conjunto, los estudios más recientes sugieren que quizá OAT4 interviene más en la reabsorción que en el flujo secretor de los aniones orgánicos.

Otros transportadores de aniones. URAT1 *(SLC22A12)* fue clonado por primera vez de riñón humano, y es un transportador específico del riñón confinado a la porción apical de la membrana del túbulo proximal (Enomoto *et al.,* 2002). Los resultados de los estudios indican que URAT1 se encarga principalmente de la reabsorción de urato, regulando el transporte electroneutro de este anión que puede ser transestimulado por los gradientes de Cl^-. El ortólogo de ratón de URAT1 participa en el flujo secretor renal de aniones orgánicos, como *benzilpenicilina* y urato.

NPT1 *(SLC17A1)* fue clonado originalmente como un transportador de fosfato en el ser humano, y se expresa en abundancia en la cara luminal de la membrana del túbulo proximal y el cerebro (Werner *et al.,* 1991). NPT1 transporta PAH, probenecid y *penicilina G*. Al parecer forma parte del sistema encargado de la salida de aniones orgánicos de la célula tubular a la luz.

MRP2 *(ABCC2),* un transportador ABC, al principio se llamaba *bomba GS-X* (Ishikawa *et al.,* 1990) y ahora se considera el transportador principal para la salida de numerosos conjugados farmacológicos, como conjugados de glutatión, a través de la membrana canalicular del hepatocito. No obstante, también se observa en la porción apical de la membrana del túbulo proximal, donde se cree que participa en la salida de los aniones orgánicos hacia la luz tubular. Su función en el riñón es quizá la de secretar conjugados glutatiónicos de fármacos, pero también refuerza la translocación (con glutatión) de diversos sustratos no conjugados. En general, MRP2 transporta compuestos más grandes y voluminosos que la mayor parte de los demás transportadores de aniones orgánicos en la familia del acarreador de solutos 22.

MRP4 *(ABCC4)* reside en la porción apical de la membrana del túbulo proximal y transporta una gran variedad de aniones conjugados, como conjugados de glucurónido y de glutatión. No obstante, a diferencia de MRP2, MRP4 al parecer interactúa con diversos fármacos como metotrexato, análogos cíclicos de los nucleótidos y análogos de los nucleótidos antivíricos. Probablemente también interviene en el flujo apical de muchos fármacos, de la célula a la luz tubular. Se han identificado otros transportadores MRP en el riñón humano, como MRP3 y MRP6, ambos en la porción basolateral de la membrana. Todavía no se conoce su función en el riñón.

Polimorfismos de los OAT. Se han identificado polimorfismos de OAT1 y OAT3 en diversas etnias. Entre la población afroamericana se han identificado dos polimorfismos de aminoácidos (frecuencias de alelos mayores de 1%) en OAT1 (OAT1-R50H). En otros grupos étnicos estadounidenses se han observado tres polimorfismos de aminoácidos y siete variedades raras de aminoácidos en OAT3 (*véase www.pharmgkb.org*).

TRANSPORTADORES QUE PARTICIPAN EN LA FARMACODINAMIA: ACCIÓN FARMACOLÓGICA EN EL ENCÉFALO

Los neurotransmisores se encuentran empacados en vesículas dentro de las neuronas presinápticas, son liberados en la sinapsis por la fusión de las vesículas con la membrana plasmática y, con excepción de la acetilcolina, posteriormente regresan a las neuronas presinápticas o postsinápticas (*véase* cap. 6). Varios transportadores intervienen en la captación neuronal de los neurotransmisores, y la regulación de su concentración en la hendidura sináptica está a cargo de dos superfamilias principales, SLC1 y SLC6. Varios transportadores en ambas familias participan en la recaptación de ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid,* GABA), glutamato y los neurotransmisores monoamínicos noradrenalina, serotonina y dopamina. Estos transportadores sirven como objetivos farmacológicos de los medicamentos neuropsiquiátricos.

Los miembros de la familia SLC6 que se ubican en el cerebro y tienen parte en la recaptación de neurotransmisores en las neuronas presinápticas comprenden a los transportadores de noradrenalina ([*norepinephrine transporters,* NET], *SLC6A2*), el transportador de dopamina (DAT, *SLC6A3*), el transportador de serotonina (SERT, *SLC6A4*) y varios transportadores de la recaptación de GABA (GAT1, GAT2 y GAT3) (Chen *et al.,* 2004; Hediger, 2004; Elliot y Beveridge, 2005). Al parecer cada uno de estos transportadores posee 12 estructuras secundarias transmembrana y una gran asa extracelular con sitios de glucosilación entre los dominios transmembrana 3 y 4. Estas proteínas tienen cerca de 600 aminoácidos de longitud. Los miembros de la familia SLC6 dependen del gradiente de Na^+ para transportar activamente sus sustratos hasta el interior de la célula. También se requiere Cl^-, aunque en grado variable dependiendo del miembro de la familia. En la actualidad se están identificando los residuos y dominios que forman el reconocimiento del sustrato y las vías de penetración.

Por medio de mecanismos de recaptación, los transportadores de neurotransmisores de la familia SLC6A regulan la concentración y el tiempo que permanecen los neurotransmisores en la hendidura sináptica; el grado de captación del transmisor también influye en el almacenamiento vesicular ulterior de los transmisores. Es importante advertir que muchos de estos transportadores residen en otros tejidos (p. ej., riñón y plaquetas) y probablemente participan en otras funciones. Además, los transportadores pueden funcionar en la dirección opuesta. Esto es, pueden exportar neurotransmisores en forma independiente del Na^+. Las características de cada miembro de la familia de transportadores SLC6A que intervienen en la recaptación de los neurotransmisores monoamínicos y GABA merecen describirse brevemente.

SLC6A1 (GAT1), SLC6A11 (GAT3) y SLC6A13 (GAT2). El transportador de GABA más importante en el cerebro es GAT1 (599 aminoácidos), que se expresa en las neuronas GABAérgicas y reside en su mayor parte en las neuronas presinápticas (Chen *et al.*, 2004). GAT1 abunda en la neocorteza, cerebelo, ganglios basales, tallo encefálico, médula espinal, retina y bulbo olfatorio. GAT3 sólo se encuentra en el encéfalo, principalmente en las células de glia. GAT2 reside en los tejidos periféricos, como riñón e hígado, y en el sistema nervioso central en el plexo coroideo y las meninges.

La secuencia de aminoácidos de GAT1, GAT2 y GAT3 tiene una similitud aproximada de 50%. Los análisis funcionales han demostrado que GAT1 transporta GABA con una estequiometría de Na^+: $GABA^-$ de 2:1. Se necesita Cl^-. También se han identificado los residuos y dominios encargados de reconocer y traslocar ulteriormente al GABA: Tyr140 es fundamental para la unión de GABA. Desde el punto de vista fisiológico, GAT1 es el encargado de regular la interacción de GABA en los receptores. La presencia de GAT2 en el plexo coroideo y su ausencia en las neuronas presinápticas indica que este transportador tiene una función importante en la homeostasia de GABA en el líquido cefalorraquídeo. GAT1 y GAT3 son objetivos farmacológicos. GAT1 es el blanco del antiepiléptico *tiagabina*, del que se cree aumenta la concentración de GABA en la hendidura sináptica de las neuronas GABAérgicas al inhibir la recaptación de GABA. GAT3 es el blanco de los derivados del ácido nipecótico que son anticonvulsivos.

SLC6A2 (NET). El NET (617 aminoácidos) reside en los tejidos nerviosos centrales y periféricos, así como en el tejido cromafín suprarrenal (Chen *et al.*, 2004). En el encéfalo, NET coincide con los marcadores neuronales, lo que es congruente con su participación en la recaptación de los neurotransmisores monoamínicos. Este transportador interviene en la recaptación supeditada al Na^+ de noradrenalina y dopamina, y además constituye un canal de noradrenalina de mayor capacidad. Una de las principales funciones de NET es restringir la permanencia de la noradrenalina en la sinapsis e interrumpir sus acciones, reservándola para su empaque ulterior. En los ratones con inactivación específica de NET, la noradrenalina tiene una semivida sináptica prolongada (Xu *et al.*, 2000). Por último, mediante su función de recaptación, NET participa en la regulación de numerosas funciones neurológicas, como memoria y estado de ánimo. NET funciona también como objetivo farmacológico. El antidepresivo *desipramina* se considera un inhibidor selectivo de NET. Otros antidepresivos tricíclicos y la *cocaína* también interactúan con NET. La intolerancia ortostática, trastorno familiar raro que se caracteriza por anormalidades de la presión arterial y la respuesta de la frecuencia cardíaca a los cambios de posición, se ha vinculado con una mutación en los transportadores de noradrenalina (NET).

SLC6A3 (DAT). El DAT se ubica principalmente en el encéfalo dentro de las neuronas dopaminérgicas. Si bien también se observa en las neuronas presinápticas de la unión neurosináptica, es muy abundante a lo largo de las neuronas que se encuentran lejos de la hendidura sináptica. Esta distribución indica que quizá DAT interviene eliminando el exceso de dopamina alrededor de las neuronas. La función principal de DAT es la recaptación de dopamina, interrumpiendo sus acciones, aunque también interactúa con la noradrenalina. Desde el punto de vista fisiológico, interviene en las diversas funciones que se atribuyen al sistema dopaminérgico, como el estado de ánimo, el comportamiento, la gratificación y el área cognitiva. La semivida de la dopamina en los espacios extracelulares del encéfalo se prolonga de manera considerable en los ratones con inactivación específica de DAT (Uhl, 2003), los cuales son hiperactivos y padecen de trastornos del sueño. Los fármacos que interactúan con DAT son la cocaína y sus análogos, las *anfetaminas* y la neurotoxina *MPTP*.

SLC6A4 (SERT). El SERT se ubica en los tejidos periféricos y en el encéfalo a lo largo de las membranas axonales extrasinápticas (Chen *et al.*, 2004; Olivier *et al.*, 2000). Es evidente que participa en la recaptación y eliminación de serotonina en el encéfalo. Al igual que otros miembros de la familia SLC6A, SERT transporta sus sustratos acoplado al Na^+ y el Cl^- y quizá del contratransporte de K^+. Los sustratos de SERT son la serotonina (*5-hydroxytryptamine*, 5-HT), diversos derivados de la triptamina y varias neurotoxinas como *3,4-metilendioximetanfetamina* (MDMA; éxtasis) y *fenfluramina*. El transportador de serotonina es una de las proteínas más estudiadas en el genoma humano. En primer lugar, es el blanco específico de los antidepresivos que pertenecen a la clase de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., *fluoxetina* y *paroxetina*) y uno de los varios blancos de los antidepresivos tricíclicos (p. ej., *amitriptilina*). Además, en vista de la participación de la serotonina en la función neurológica y el comportamiento, las variantes genéticas de SERT se han vinculado con una serie de trastornos neurológicos y de la conducta. De manera específica, una variación de la región promotora común que altera la longitud de la región ascendente de *SLC6A4* ha sido motivo de numerosos estudios. La forma corta de esta variante provoca lentitud en la transcripción de SERT en comparación con la forma larga. Estas diferencias en la velocidad de transcripción modifican la cantidad de mRNA y, finalmente, la expresión y actividad de SERT. La variedad corta se ha vinculado con numerosos trastornos neuropsiquiátricos (Lesch *et al.*, 1996). Sin embargo, todavía no se conoce el mecanismo preciso por el cual la actividad reducida de SERT, ya sea por una variante genética o por un antidepresivo, termina por influir en la conducta y causar inclusive depresión.

BARRERAS HEMATOENCEFÁLICA Y HEMATORRAQUÍDEA

Los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central deben cruzar la barrera hematoencefálica o la barrera hema-

torraquídea. Estas dos barreras están formadas por células endoteliales de los capilares cerebrales y células epiteliales del plexo coroideo, respectivamente. Los estudios más recientes demuestran que no son sólo barreras anatómicas estáticas, sino también dinámicas donde los transportadores de salida tienen una función importante (Begley y Brightman, 2003; Sun *et al.*, 2003). En un inicio, a la glucoproteína P se le identificó como un transportador de salida, que expulsa sus sustratos (fármacos) de la cara luminal de la membrana de las células endoteliales capilares hacia la sangre. Por lo tanto, el hecho de que la glucoproteína P se reconozca como un sustrato se considera una desventaja importante para los fármacos utilizados en las enfermedades del sistema nervioso central. Además de la glucoproteína P, cada vez existen más datos que demuestran que existen otros sistemas de transporte de salida para los fármacos aniónicos. En la actualidad se están identificando estos transportadores en la barrera hematoencefálica y la barrera hematorraquídea, e incluyen a los miembros del polipéptido transportador de aniones orgánicos (*organic anion transporting polypeptide*, OATP1A4 y OATP1A5) y a la familia de transportadores de aniones orgánicos (*organic anions transporter*, OAT3) (Kikuchi *et al.*, 2004; Mori *et al.*, 2003). Estos transportadores facilitan la recaptación de ciertos compuestos orgánicos, como antibióticos lactámicos *β*, estatinas, *p*-aminohipurato, antagonistas H_2 y ácidos biliares en la membrana plasmática frente al encéfalo-líquido cefalorraquídeo. Todavía no se conocen los transportadores que participan en este mismo proceso en las membranas ubicadas frente a la sangre, si bien existen varios candidatos como MRP y BCRP. Asimismo, varios miembros de la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos regulan la captación de sustancias desde la sangre en la membrana plasmática frente a la sangre. Cuando se logre identificar a los transportadores de entrada y salida en estas barreras, será posible hacer llegar de un modo eficaz varios fármacos al sistema nervioso central sin efectos adversos y, además, será posible definir los mecanismos de las interacciones farmacológicas y las diferencias de los efectos terapéuticos sobre el sistema nervioso central entre un individuo y otro.

BIBLIOGRAFÍA

Abe, T., Kakyo, M., Tokui, T., *et al*. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. *J. Biol. Chem.*, **1999,** *274*:17159–17163.

Abramson, J., Smirnova, I., Kasho, V., *et al*. Structure and mechanism of the lactose permease of *Escherichia coli*. *Science*, **2003,** *301*:610–615.

Amara, S.G., and Sonders, M.S. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug Alcohol Depend.*, **1998,** *51*:87–96.

Ambudkar, S.V., Dey, S., Hrycyna, C.A., *et al*. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1998,** *39*:361–398.

Anglicheau, D., Verstuyft, C., Laurent-Puig, P., *et al*. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2003,** *14*:1889–1896.

Begley, D.J., and Brightman, M.W. Structural and functional aspects of the blood–brain barrier. *Prog. Drug Res.*, **2003,** *61*:39–78.

Borst, P., and Elferink, R.O. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu. Rev. Biochem.*, **2002,** *71*:537–592.

Burckhardt, B.C., and Burckhardt, G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **2003,** *146*:95–158.

Burman, J., Tran, C.H., Glatt, C., Freimer, N.B. and Edwards, R.H. The effect of rare human sequence variants on the function of vesicular monoamine transporter 2. *Pharmacogenetics*, **2004,** *14*:587–594.

Cha, S.H., Sekine, T., Kusuhara, H., *et al*. Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *J. Biol. Chem.*, **2000,** *275*:4507–4512.

Chang, C., Swaan, P.W., Ngo, L.Y., *et al*. Molecular requirements of the human nucleoside transporters hCNT1, hCNT2, and hENT1. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:558–570.

Chang, G., and Roth, C.B. Structure of MsbA from *E. coli*: A homolog of the multidrug resistance ATP binding cassette (ABC) transporters. *Science*, **2001,** *293*:1793–1800.

Chen, N.H., Reith, M.E., and Quick, M.W. Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6. *Pflugers Arch.*, **2004,** *447*:519–531.

Clarke, M.L., Mackey, J.R., Baldwin, S.A., Young, J.D. and Cass, C.E. The role of membrane transporters in cellular resistance to anticancer nucleoside drugs. *Cancer Treat. Res.*, **2002,** *112*:27–47.

Damaraju, V.L., Damaraju, S., Young, J.D., *et al*. Nucleoside anticancer drugs: The role of nucleoside transporters in resistance to cancer chemotherapy. *Oncogene*, **2003,** *22*:7524–7536.

Drescher, S., Schaeffeler, E., Hitzl, M., *et al*. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2002,** *53*:526–534.

Dresser, M.J., Leabman, M.K., and Giacomini, K.M. Transporters involved in the elimination of drugs in the kidney: organic anion transporters and organic cation transporters. *J. Pharm. Sci.*, **2001,** *90*:397–421.

Drozdzik, M., Bialecka M, Mysliwiec K, *et al*. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: A possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, **2003,** *13*:259–263.

Ekaratanawong, S., Anzai, N., Jutabha, P., *et al*. Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion/dicarboxylate exchanger in the proximal tubules. *J. Pharmacol. Sci.*, **2004,** *94*:297–304.

Elliott, J., and Beveridge, T. Psychostimulants and monoamine transporters: Upsetting the balance. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2005,** *5*:94–100.

Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., *et al*. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, **2002,** *417*:447–452.

Eraly, S., Bush, K., Sampogna, R., Bhatnagar, V., and Nigam, S. The molecular pharmacology of organic ion transporters: From DNA to FDA? *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:479–487.

Fellay, J., Marzolini, C., Meaden, E.R., *et al*. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet*, **2002,** *359*:30–36.

Gerloff, T., Stieger, B., Hagenbuch, B., *et al*. The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J. Biol. Chem.*, **1998,** *273*:10046–10050.

Gottesman, M.M., Pastan, I., and Ambudkar, S.V. P-glycoprotein and multidrug resistance. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **1996,** *6*:610–617.

Gray, J.H., Mangravite, L.M., and Owen, R.P. Functional and genetic diversity in the concentrative nucleoside transporter, CNT1, in human populations. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:512–519.

Greiner, B., Eichelbaum, M., Fritz, P., *et al*. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J. Clin. Invest.*, **1999,** *104*:147–153.

Hagenbuch, B., Scharschmidt, B.F., and Meier, P.J. Effect of antisense oligonucleotides on the expression of hepatocellular bile acid and organic anion uptake systems in *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem. J.*, **1996,** *316*:901–904.

Hagenbuch, B., Stieger, B., Foguet, M., Lubbert, H., and Meier, P.J. Functional expression cloning and characterization of the hepatocyte Na^+/bile acid cotransport system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1991,** *88*:10629–10633.

Hayer, M., Bonisch, H., and Bruss, M. Molecular cloning, functional characterization and genomic organization of four alternatively spliced isoforms of the human organic cation transporter 1 (hOCT1/SLC22A1). *Ann. Hum. Genet.*, **1999,** *63*:473–482.

Hediger, M.A. (ed.). In, *Special Issue: The ABCs of Solute Carriers: Physiological, Pathological and Therapeutic Implications of Human Membrane Transport Proteins.* Springer-Verlag, Berlin, **2004.**

Hediger, M.A., Coady, M.J., Ikeda, T.S., and Wright, E.M. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na^+/glucose co-transporter. *Nature*, **1987,** *330*:379–381.

Hirano, M., Maeda, K., Shitara, Y., and Sugiyama, Y. Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the hepatic uptake of pitavastatin in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004,** *311*:139–146.

Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., *et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000,** *97*:3473–3478.

Horio, M., Pastan, I., Gottesman, M.M., and Handler, J.S. Transepithelial transport of vinblastine by kidney-derived cell lines: Application of a new kinetic model to estimate in situ K_m of the pump. *Biochem. Biophys. Acta*, **1990,** *1027*:116–122.

Illmer, T., Schuler, U.S., Thiede, C., *et al.* MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res.*, **2002,** *62*:4955–4962.

Inoue, T., Kusumi, I., and Yoshioka, M. Serotonin transporters. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **2002,** *1*:519–529.

Ishikawa, T., Muller, M., Klunemann, C., *et al.* ATP-dependent primary active transport of cysteinyl leukotrienes across liver canalicular membrane: Role of the ATP-dependent transport system for glutathione *S*-conjugates. *J. Biol. Chem.*, **1990,** *265*:19279–19286.

Ito, K., Suzuki, H., Hirohashi, T., *et al.* Molecular cloning of canalicular multispecific organic anion transporter defective in EHBR. *Am. J. Physiol.*, **1997,** *272*:G16–22.

Johne, A., Kopke, K., Gerloff, T., *et al.* Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin. Pharmacol Ther.*, **2002,** *72*:584–594.

Jones, S.R., Gainetdinov, R.R., Wightma, R.M., *et al.* Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J. Neurosci.*, **1998,** *18*:1979–1986.

Juliano, R.L., and Ling, V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochem. Biophys. Acta*, **1976,** *455*:152–162.

Jutabha, P., Kanai, Y., Hosoyamada, M., *et al.* Identification of a novel voltage-driven organic anion transporter present at apical membrane of renal proximal tubule. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:27930–27938.

Kekuda, R., Prasad, P.D., Wu, X., *et al.* Cloning and functional characterization of a potential-sensitive polyspecific organic cation transporter (OCT3) most abundantly expressed in placenta. *J. Biol. Chem.*, **1998,** *273*:15971–15979.

Kerb, R., Brinkmann, U., Chatskaia, N., *et al.* Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics*, **2002,** *12*:591–595.

Kikuchi, R., Kusuhara, H., Abe, T., *et al.* Involvement of multiple transporters in the efflux of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors across the blood–brain barrier. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004,** *311*:1147–1153.

Kim, R.B. Transporters and xenobiotic disposition. *Toxicology*, **2002,** *181–182*:291–297.

Koepsell, H. Organic cation transporters in intestine, kidney, liver, and brain. *Annu. Rev. Physiol.*, **1998,** *60*:243–266.

Koepsell, H., and Endou, H. The SLC22 drug transporter family. *Pflügers Arch.*, **2004,** *447*:666–676.

Koepsell, H., Schmitt, B.M., and Gorboulev, V. Organic cation transporters. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **2003,** *150*:36–90.

Kok, T., Wolters, H., Bloks, V.W., *et al.* Induction of hepatic ABC transporter expression is part of the PPARα-mediated fasting response in the mouse. *Gastroenterology*, **2003,** *124*:160–171.

Konig, J., Cui, Y., Nies, A.T., and Keppler, D. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. *J. Biol. Chem.*, **2000,** *275*:23161–23168.

Kullak-Ublick, G,A., Stieger, B., and Meier, P.J. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*, **2004,** *126*:322–342.

Kusuhara, H., Sekine, T., Utsunomiya-Tate, N., *et al.* Molecular cloning and characterization of a new multispecific organic anion transporter from rat brain. *J. Biol. Chem.*, **1999,** *274*:13675–13680.

Leabman, M.K., Huang, C.C., DeYoung, J., *et al.* Natural variation in human membrane transporter genes reveals evolutionary and functional constraints. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:5896–5901.

Lesch, K.P, Bengel, D., Heils, A., *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, **1996,** *274*:1527–1531.

Leslie, E., Deeley, R., and Cole, S. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2 and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2005,** *204*:216–237.

Lin, J.H., and Yamazaki, M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug Metab. Rev.*, **2003,** *35*:417–454.

Macphee, I.A, Fredericks, S., Tai, T., *et al.* Tacrolimus pharmacogenetics: Polymorphisms associated with expression of cytochrome P4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation*, **2002,** *74*:1486–1489.

Mizuno, N., Niwa, T., Yotsumoto, Y., and Sugiyama, Y. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. *Pharmacol. Rev.*, **2003,** *55*:425–461.

Mori, S., Takanaga, H., Ohtsuki, S., *et al.* Rat organic anion transporter 3 (rOAT3) is responsible for brain-to-blood efflux of homovanillic acid at the abluminal membrane of brain capillary endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2003,** *23*:432–440.

Mwinyi, J., Johne, A., Bauer, S., *et al.* Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2004,** *75*:415–421.

Nezu, J., Tamai, I., Oku, A., *et al.* Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion–dependent carnitine transporter. *Nature Genet.*, **1999,** *21*:91–94.

Niemi, M., Schaeffeler, E., Lang. T., *et al.* High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics*, **2004,** *14*:429–440.

Nishizato Y, Ieiri I, *et al.* Polymorphisms ot OATP-C (SLC21Ab) and OAT3 (SLC 22A8) genes: Consequences for pravastatin pharmacokinetics. Clin. *Pharmacol.* ther. **2003,** 73:554-65.

Ocheltree, S.M., Shen, H., Hu, Y., *et al.* Mechanisms of cefadroxil uptake in the choroid plexus: Studies in wild-type and PEPT2 knockout mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004,** *308*:462–467.

Ohashi, R., Tamai, I., Nezu Ji, J., *et al.* Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine/organic cation transporter OCTN2. *Mol. Pharmacol.*, **2001,** *59*:358–366.

Okuda, M., Saito, H., Urakami, Y., *et al.* cDNA cloning and functional expression of a novel rat kidney organic cation transporter, OCT2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1996,** *224*:500–507.

Olivier, B., Soudijn, W., and van Wijngaarden, I. Serotonin, dopamine and norepinephrine transporters in the central nervous system and their inhibitors. *Prog. Drug Res.*, **2000,** *54*:59–119.

Osato, D.H., Huang, C.C., Kawamoto, M., *et al.* Functional characterization in yeast of genetic variants in the human equilibrative nucleoside transporter, ENT1. *Pharmacogenetics*, **2003,** *13*:297–301.

Pascual, J.M., Wang, D., Lecumberri, B., *et al.* GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur. J. Endocrinol.*, **2004,** *150*: 627–633.

Pauli-Magnus, C., Feiner, J., Brett C, *et al.* No effect of MDR1 C3435T variant on loperamide disposition and central nervous system effects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2004,** *74*:487–498.

Paulusma, C.C., Bosma, P.J., Zaman, G.J., *et al*. Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science*, **1996,** *271*:1126–1128.

Rader, D.J. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am. J. Cardiol*., **2003,** *92*:42J–49J.

Reuss, L. Basic mechanisms of ion transport. In, *The Kidney Physiology and Pathophysiology.* (Seldin, D., and Giebisch, G., eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2000,** pp. 85–106.

Roberts, R.L., Joyce, P.R., Mulder, R.T., *et al*. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J*., **2002,** *2*:191–196.

Rosskopf, D., Dusing, R., and Siffert, W. Membrane sodium–proton exchange and primary hypertension. *Hypertension*, **1993,** *21*:607–617.

Sadee, W., Drubbisch, V., and Amidon, G.L. Biology of membrane transport proteins. *Pharm. Res.*, **1995,** *12*:1823–1837.

Sadeque, A.J., Wandel, C., and He, H., Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2000,** *68*: 231–237.

Sai, K., Kaniwa, N., and Itoda, M., Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics*, **2003,** *13*:741–757.

Sakaeda, T., Nakamura, T., Horinouchi, M., *et al*. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm. Res.*, **2003,** *18*:1400–1404.

Sasaki, M., Suzuki, H., and Ito, K. Transcellular transport of organic anions across a double-transfected Madin-Darby canine kidney II cell monolayer expressing both human organic anion-transporting polypeptide (OATP2/SLC21A6) and multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2). *J. Biol. Chem.*, **2002,** *277*:6497–6503.

Schinkel, A.H., Smit, J.J., and van Tellingen, O. Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood–brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, **1994,** *77*:491–502.

Schuetz, J.D., Connelly, M.C., and Sun, D. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nature Med.*, **1999,** *5*:1048–1051.

Schwab, M., Schaeffeler, E., Marx, C., *et al*. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology*, **2003,** *124*:26–33.

Sekine, T., Cha, S.H., Tsuda, M., *et al*. Identification of multispecific organic anion transporter 2 expressed predominantly in the liver. *FEBS Lett.*, **1998,** *429*:179–82.

Sekine, T., Watanabe, N., Hosoyamada, M., *et al*. Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*:18526–18529.

Shigeri, Y., Seal, R.P., and Shimamoto, K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res. Rev.*, **2004,** *45*:250–265.

Shitara, Y., Itoh, T., Sato, H., *et al*. Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug–drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003,** *304*:610–616.

Shu, Y., Leabman, M.K., Feng, B., *et al*. Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:5902–5907.

Siddiqui, A., Kerb, R., Weale, M.E., *et al*. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:1442–1448.

Siegsmund, M., Brinkmann, U., Schaffeler, E., *et al*. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2002,** *13*:1847–1854.

Simonson, G.D., Vincent, A.C., Roberg, K.J., *et al*. Molecular cloning and characterization of a novel liver-specific transport protein. *J Cell Sci.*, **1994,** *107*:1065–1072.

Stieger, B., Fattinger, K., Madon, J., *et al*. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (BSEP) of rat liver. *Gastroenterology*, **2000,** *118*:422–430.

Sun, H., Dai, H., Shaik, N., and Elmquist, W.F. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2003,** *55*:83–105.

Suzuki, T., Nishio, K., and Tanabe, S. The MRP family and anticancer drug metabolism. *Curr. Drug Metab.*, **2001,** *2*:367–377.

Sweet, D.H., Wolff, N.A., and Pritchard, J.B. Expression cloning and characterization of ROAT1: The basolateral organic anion transporter in rat kidney. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*:30088–30095.

Tamai, I., Ohashi, R., Nezu, J., *et al*. Molecular and functional identification of sodium ion–dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J. Biol. Chem.*, **1998,** *273*:20378–20382.

Tamai, I., Yabuuchi, H., Nezu, J., *et al*. Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Lett.*, **1997,** *419*:107–111.

Tirona, R.G., Leake, B.F., Merino, G., and Kim, R.B. Polymorphisms in OATP-C: Identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J. Biol. Chem.*, **2001,** *276*:35669–35675.

Uhl, G.R. Dopamine transporter: basic science and human variation of a key molecule for dopaminergic function, locomotion, and parkinsonism. *Mov. Disord.*, **2003,** *18*:S71–80.

Urakami, Y., Akazawa, M., Saito, H., *et al*. cDNA cloning, functional characterization, and tissue distribution of an alternatively spliced variant of organic cation transporter hOCT2 predominantly expressed in the human kidney. *J. Am. Soc. Nephrol*., **2002,** *13*:1703–1710.

Verstuyft, C., Schwab, M., Schaeffeler, E., *et al*. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **2003,** *58*:809–812.

Wang, D.S., Kusuhara, H., Kato, Y., *et al*. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Mol. Pharmacol.*, **2003,** *63*:844–848.

Wang, H., and LeCluyse, E.L. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolising enzymes. *Clin. Pharmacokinet.*, **2003,** *42*:1331–1357.

Werner, A., Moore, M.L, Mantei, N., *et al*. Cloning and expression of cDNA for a Na/P_i cotransport system of kidney cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1991,** *88*:9608–9612.

Wright, S.H., and Dantzler, W.H. Molecular and cellular physiology of renal organic cation and anion transport. *Physiol. Rev.*, **2004,** *84*:987–1049.

Xu, F., Gainetdinov, R.R., Wetsel, W.C., *et al*. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nature Neurosci*., **2000,** *3*:465–471.

Yamauchi, A., Ieiri, I., Kataoka, Y., *et al*. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: Relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation*, **2002,** *74*:571–572.

Zamek-Gliszczynski, M., and Brouwer, K. In vitro models for estimating hepatobiliary clearance. In, *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*, Vol. 1: *Pharmaceutical Profiling in Drug Discovery for Lead Selection*. (Borchardt, R., Kerns, E., Lipinski, C., *et al*., eds.) AAPS Press, Arlington, VA **2004,** pp. 259–292.

Zhang, Y. and Benet, L.Z. The gut as a barrier to drug absorption: Combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin. Pharmacokinet.*, **2001,** *40*:159–168.

CAPÍTULO 3

METABOLISMO DE FÁRMACOS

Frank J. Gonzalez y Robert H. Tukey

Cómo el ser humano sobrelleva el contacto con los productos xenobióticos. La capacidad que tiene el ser humano de metabolizar y depurar fármacos es un proceso natural que incluye las mismas vías enzimáticas y sistemas de transporte que se utilizan para el metabolismo normal de los componentes de la dieta. El hombre tiene contacto con numerosos elementos químicos extraños o productos xenobióticos (sustancias ajenas al organismo) a través del contacto con elementos que contaminan el ambiente y también por la dieta. Afortunadamente, el ser humano ha desarrollado un método para eliminar con rapidez los productos xenobióticos y evitar que lo dañen. De hecho, una de las principales fuentes de productos xenobióticos en la dieta proviene de las plantas que tienen numerosas sustancias químicas con estructuras diversas, algunas de las cuales participan en la producción de pigmentos y otras que son realmente toxinas (llamadas fitoalexinas) que protegen a la planta de los depredadores. Un ejemplo común son los hongos venenosos que poseen varias toxinas letales para los mamíferos, como amanitina, giromitrina, orelanina, muscarina, ácido iboténico, muscimol, psilocibina y coprina. Los animales deben ser capaces de metabolizar y eliminar estas sustancias tóxicas para alimentarse a base de esta vegetación. El ser humano puede elegir su fuente de alimentación, pero a los animales no les es posible darse ese lujo y se encuentran sujetos al ambiente y su vegetación. Por lo tanto, para sobrevivir es indispensable que metabolicen las sustancias químicas raras de las plantas y otras fuentes de alimentos.

Los fármacos se consideran productos xenobióticos y el ser humano metaboliza la mayor parte. Vale la pena señalar que muchos fármacos se derivan de sustancias químicas encontradas en las plantas, algunas de las cuales se han utilizado en la herbolaria china durante miles de años. Muchos de los medicamentos que se administran en la actualidad para el tratamiento del cáncer provienen de especies botánicas (*véase* cap. 51); la mayor parte de estos fármacos se descubrió al investigar ciertas creencias populares. Por consiguiente, no resulta sorprendente observar que los animales poseen un sistema para disponer de los fármacos elaborados por el hombre que simula la disposición de las sustancias químicas encontradas en la dieta. Esta capacidad de metabolizar los productos xenobióticos, aunque es casi siempre útil, ha hecho que la elaboración de fármacos sea muy prolongada y costosa, en gran parte por: 1) las variaciones interindividuales en la capacidad del ser humano de metabolizar fármacos, 2) las interacciones entre varios fármacos y 3) las diferencias entre las especies en la expresión de enzimas que metabolizan fármacos. Esta última limita el uso de modelos animales en el proceso de síntesis y creación de fármacos.

Los animales han desarrollado diversas enzimas que al parecer tienen la función exclusiva de metabolizar las sustancias químicas extrañas. Como se describirá más adelante, las diversas especies poseen capacidades tan distintas para metabolizar los productos xenobióticos que no es posible confiar en un modelo animal para pronosticar la manera como el ser humano metabolizará un fármaco. Las enzimas que metabolizan productos xenobióticos se han calificado como enzimas metabolizadoras de fármacos, o farmacometabolizantes, aunque en realidad participan en el metabolismo de muchas sustancias químicas extrañas con las que tiene contacto el ser humano. Una posible explicación de las variaciones tan pronunciadas que se observan en la complejidad de las enzimas que metabolizan fármacos entre las diversas especies son las diferencias en la dieta de las especies a lo largo de la evolución.

En la actualidad, la mayor parte de los productos xenobióticos a los que se encuentra expuesto el ser humano proviene de la contaminación ambiental, los aditivos alimentarios, los cosméticos, las sustancias agroquímicas, los alimentos procesados y los fármacos. En general se trata de sustancias lipófilas que, en ausencia de metabolismo no se eliminarían de manera eficaz y, por lo tanto, se acumularían en el organismo y originarían efectos adversos. Con muy pocas excepciones, los productos xenobióticos están sujetos a una o varias vías que constituyen los sistemas enzimáticos de las fases 1 y 2. Como paradigma general, el metabolismo sirve para convertir a estas sustancias químicas hidrófobas

en derivados que pueden eliminarse con facilidad a través de la orina o la bilis.

En general, es indispensable que los fármacos tengan ciertas propiedades físicas que les permitan desplazarse a lo largo de un gradiente de concentración con el fin de llegar hasta las células y alcanzar sus sitios de acción. Por lo tanto, la mayor parte de los fármacos son hidrófobos, propiedad que les permite penetrar a través de la capa doble de lípidos hasta el interior de la célula, donde actúan de manera recíproca con los receptores o proteínas destinatarias. Los transportadores presentes en la membrana plasmática facilitan su entrada en la célula (*véase* cap. 2). La hidrofobia es una propiedad que dificulta la eliminación del fármaco, puesto que, en ausencia de metabolismo, se acumularían en la capa doble de grasa y fosfolípidos de la célula. Sin embargo, hay enzimas metabolizantes que convierten a los fármacos y productos xenobióticos en compuestos que son derivados hidrófilos, más fáciles de eliminar por medio de su excreción hacia los compartimientos acuosos de los tejidos. De esta manera, los pasos del metabolismo de los fármacos que ayudan a eliminarlos también contribuyen a reducir su actividad biológica. Por ejemplo, la *(S)-fenitoína*, anticonvulsivo utilizado en el tratamiento de la epilepsia, es prácticamente insoluble en agua. Su transformación gracias a la acción de las isoenzimas del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) de la fase 1, seguidas de las enzimas de la fase 2 glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina (*uridine diphosphate-glucuronosyltransferase*, UGT), produce un metabolito altamente hidrosoluble que se elimina con facilidad del organismo (fig. 3-1). Además, el metabolismo interrumpe la actividad biológica del fármaco. En el caso de la fenitoína, el metabolismo también incrementa el peso molecular del compuesto, lo que facilita su eliminación a través de la bilis.

Si bien las enzimas metabolizadoras de productos xenobióticos facilitan la eliminación de las sustancias químicas del organismo, de manera paradójica estas mismas enzimas también convierten ciertas sustancias químicas en metabolitos altamente tóxicos y carcinógenos. Esto sucede cuando se forma un metabolito intermedio inestable que reacciona con otros componentes de la célula. Las sustancias químicas que pueden convertirse en derivados generadores de cáncer por el metabolismo xenobiótico se denominan carcinógenos. Dependiendo de la estructura del sustrato químico, las enzimas metabolizadoras de elementos xenobióticos producen metabolitos electrófilos que reaccionan con ciertas macromoléculas del núcleo celular, como DNA, RNA y proteínas, lo que causa la muerte de la célula y efectos adversos en los órganos. La reacción de estos electrófilos con el DNA origina en ocasiones cáncer por la mutación de ciertos genes como oncogenes o genes supresores de tumores. En general, se cree que la mayor parte de los cánceres del ser humano se debe al contacto con carcinógenos químicos. Este potencial de actividad carcinógena tiene especial importancia en los fármacos que se van a administrar para el tratamiento de las enfermedades crónicas. Puesto que cada especie ha desarrollado una combinación única de enzimas metabolizadoras de

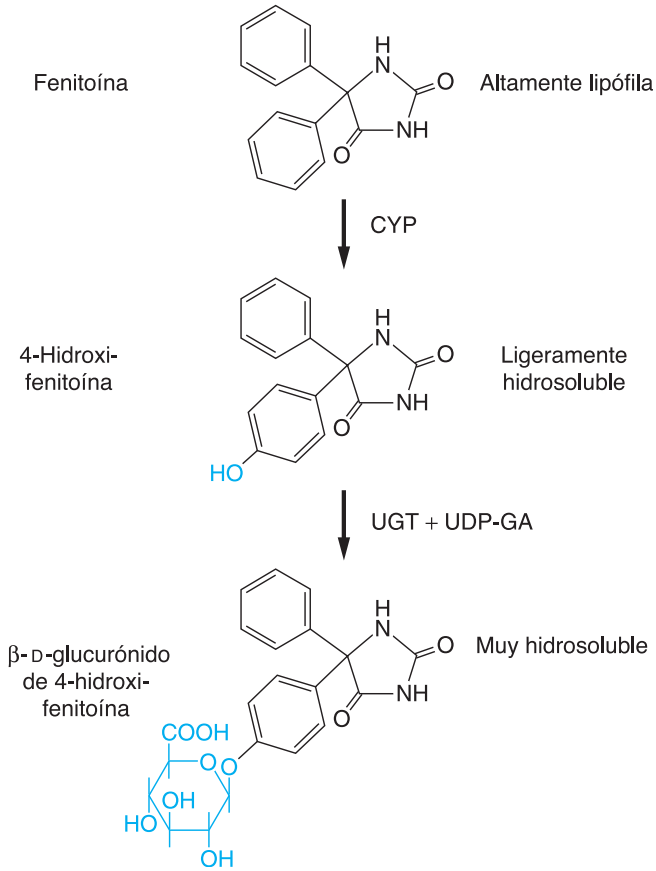


Figura 3-1. ***Metabolismo de la fenitoína por medio de la citocromo P450 (CYP) de la fase 1 y la difosfato-glucuronosiltransferasa de uridina (UGT) de la fase 2.*** La CYP facilita la 4-hidroxilación de la fenitoína para obtener 5-(-4-hidroxifenilo)-5-fenilhidantoína (*5-[-4-hydroxyphenyl]-5-phenylhydantoin*, HPPH). El grupo hidroxilo sirve como sustrato para UGT, que conjuga una molécula de ácido glucurónico utilizando como cofactor al ácido UDP-glucurónico (*UDP-glucuronic acid*, UDP-GA). Éste convierte a una molécula muy hidrófoba en un derivado más grande e hidrófilo que se elimina a través de la bilis.

productos xenobióticos, no es posible utilizar exclusivamente modelos de roedores durante la creación de fármacos para comprobar la inocuidad de una sustancia nueva destinada al tratamiento de enfermedades en seres humanos. No obstante, los estudios en modelos de roedores, como ratones y ratas, permiten identificar a los carcinógenos potenciales.

Fases del metabolismo de los fármacos. Las enzimas metabolizadoras de productos xenobióticos se han agrupado conforme a dos tipos de reacciones: las de la fase 1, donde las enzimas realizan la oxidación, reducción o reacciones hidrolíticas, y las de la fase 2, donde las enzimas forman un conjugado del sustrato (producto de la fase 1) (cuadro 3-1). Las enzimas de la fase 1 introducen a los llamados grupos funcionales, que modifican al fármaco anexándole un grupo

Cuadro 3-1
Enzimas metabolizadoras de productos xenobióticos

ENZIMAS	REACCIONES
"Oxigenasas" de la fase 1	
Citocromo P450 (P450 o CYP)	Oxidación de C y O, desalquilación, otras
Monooxigenasas con flavina (FMO)	Oxidación de N, S y P
Hidrolasas de epóxido (mEH, sEH)	Hidrólisis de epóxidos
"Transferasas" de la fase 2	
Sulfotransferasas (SULT)	Adición de sulfato
Glucuronosiltransferasas de UDP (UGT)	Adición de ácido glucurónico
S-transferasas de glutatión (GST)	Adición de glutatión
N-acetiltransferasas (NAT)	Adición de un grupo acetilo
Metiltransferasas (MT)	Adición de un grupo metilo
Otras enzimas	
Deshidrogenasas de alcohol	Reducción de alcoholes
Deshidrogenasas de aldehído	Reducción de aldehídos
Oxidorreductasa de NADPH-quinona (NQO)	Reducción de quinonas

mEH y sEH, hidrolasa de epóxido microsómica y soluble. UDP, difosfato de uridina *(uridine diphosphate);* NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina *(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)* en su forma reducida; NQO, oxidorreductasa de NADPH-quinona *(NADPH-quinone oxidoreductase)*.

—OH, —COOH, —SH, —O— o —NH_2. La adición de grupos funcionales aumenta muy poco la hidrosolubilidad del fármaco, pero puede alterar de manera sorprendente sus propiedades biológicas. El metabolismo de la fase 1 se conoce como fase de funcionalización del metabolismo del fármaco; las reacciones que llevan a cabo las enzimas de esta fase inactivan al medicamento activo. En ciertos casos, el metabolismo, por lo general la hidrólisis de un enlace de éster o amida, provoca la activación biológica del fármaco. Los fármacos inactivos que son metabolizados hasta activarse se denominan profármacos. Un ejemplo es el antitumoral *ciclofosfamida*, cuya activación biológica lo convierte en un derivado electrófilo cito-aniquilador (*véase* cap. 51). Las enzimas de la fase 2 facilitan la eliminación de los fármacos y la inactivación de los metabolitos electrófilos y potencialmente tóxicos producidos por la oxidación. Si bien muchas de las reacciones de la fase 1 provocan la inactivación biológica del fármaco, las reacciones de la fase 2 producen un metabolito más hidrosoluble y de mayor peso molecular, lo que facilita la eliminación del fármaco del tejido.

El genoma de los mamíferos posee superfamilias de enzimas y receptores emparentadas desde el punto de vista evolutivo; los sistemas enzimáticos encargados del metabolismo de los fármacos constituyen buenos ejemplos. Las enzimas que llevan a cabo las reacciones de oxidación de la primera fase son CYP, monooxigenasas con flavina (*flavin-containing monooxygenases*, FMO) e hidrolasas de epóxido (*epoxide hydrolases*, EH). Las CYP y FMO están formadas por superfamilias de enzimas. Cada superfamilia consta de genes múltiples. Las enzimas de la fase 2 comprenden varias superfamilias de enzimas conjugadoras. Algunas de las más importantes son S-transferasas de glutatión (*glutathione-S-transferases*, GST), glucuronosiltransferasas de UDP (*UDP-glucuronosyltransferases*, UGT), sulfotransferasas (SULT), *N*-acetiltransferasas (NAT) y metiltransferasas (MT). Para que estas reacciones de conjugación se lleven a cabo es necesario que el sustrato tenga oxígeno (grupos hidroxilo o epóxido), nitrógeno y átomos de azufre que sirven como sitios aceptores de la fracción hidrófila como glutatión, ácido glucurónico, sulfato o un grupo acetilo, que se conjuga de manera covalente con un sitio aceptor en la molécula. En la figura 3-1 se muestra un ejemplo de metabolismo de las fases 1 y 2 de la fenitoína. La oxidación que realizan las enzimas de la fase 1 agrega o presenta a un grupo funcional, permitiendo que los productos del metabolismo de la fase 1 sirvan como sustratos para la conjugación de la fase 2 o las enzimas sintéticas. En el caso de las UGT, el ácido glucurónico es llevado hasta el grupo funcional, formando un metabolito glucurónido que ahora es más hidrosoluble y con un mayor peso molecular, lo que le permite ser excretado a través de la orina o bilis. Cuando el sustrato es un fármaco, estas reacciones convierten a la sustancia original en una estructura que no puede fijarse a su receptor destinatario, con lo que se atenúa la respuesta biológica al fármaco.

Sitios del metabolismo farmacológico. Las enzimas que metabolizan productos xenobióticos se localizan en la mayor parte de los tejidos del organismo, principalmente

en el aparato digestivo (hígado, intestino delgado e intestino grueso). Los fármacos que se administran por vía oral, se absorben en el intestino y de ahí se trasladan al hígado, pueden metabolizarse de manera extensa. El hígado se considera el metabolizador principal tanto de sustancias químicas endógenas (p. ej., colesterol, hormonas esteroides, ácidos grasos y proteínas) como de productos xenobióticos. El intestino delgado tiene una función fundamental en el metabolismo, puesto que la mayor parte de los fármacos que se administra por vía oral se absorbe en el intestino y de ahí se traslada al hígado a través de las venas porta. La gran concentración de enzimas que metabolizan productos xenobióticos en las células epiteliales del aparato digestivo facilita los pasos iniciales del metabolismo de la mayor parte de los medicamentos orales. Éste debe considerarse como el sitio inicial del metabolismo de primer paso. A continuación el fármaco absorbido entra en la circulación porta para realizar su primer paso por el hígado, donde su metabolismo será vigoroso, como sucede con los antagonistas de los receptores adrenérgicos β. Aunque una parte del fármaco escapa del metabolismo de primer paso en el aparato digestivo y el hígado, su paso ulterior por el hígado metaboliza al fármaco original hasta que se elimina por completo. De esta manera, los fármacos que se metabolizan en forma deficiente permanecen en el organismo durante más tiempo y su perfil farmacocinético exhibe una semivida de eliminación mucho más prolongada que la de los medicamentos que se metabolizan con rapidez. Otros órganos con abundantes enzimas de este tipo son los tejidos de la mucosa nasal y el pulmón, las que participan de manera importante en el metabolismo de primer paso de los fármacos que se administran en aerosol. Además, estos tejidos constituyen la primera línea de contacto con las sustancias químicas peligrosas que se transmiten a través del aire.

Dentro de la célula, las enzimas que metabolizan productos xenobióticos se localizan en las membranas intracelulares y el citosol. Las CYP de la fase 1, las FMO, EH y algunas enzimas conjugadoras de la fase 2, básicamente UGT, se ubican en el retículo endoplásmico de la célula (fig. 3-2). El retículo endoplásmico consta de capas dobles de fosfolípidos que se organizan en forma de tubos y hojas en el citoplasma celular. Esta trama tiene una luz interior con características físicas distintas a las de los demás componentes del citosol y tiene conexiones con la membrana plasmática y la cubierta nuclear. La ubicación de las enzimas en la membrana es ideal para su función metabólica: las moléculas hidrófobas

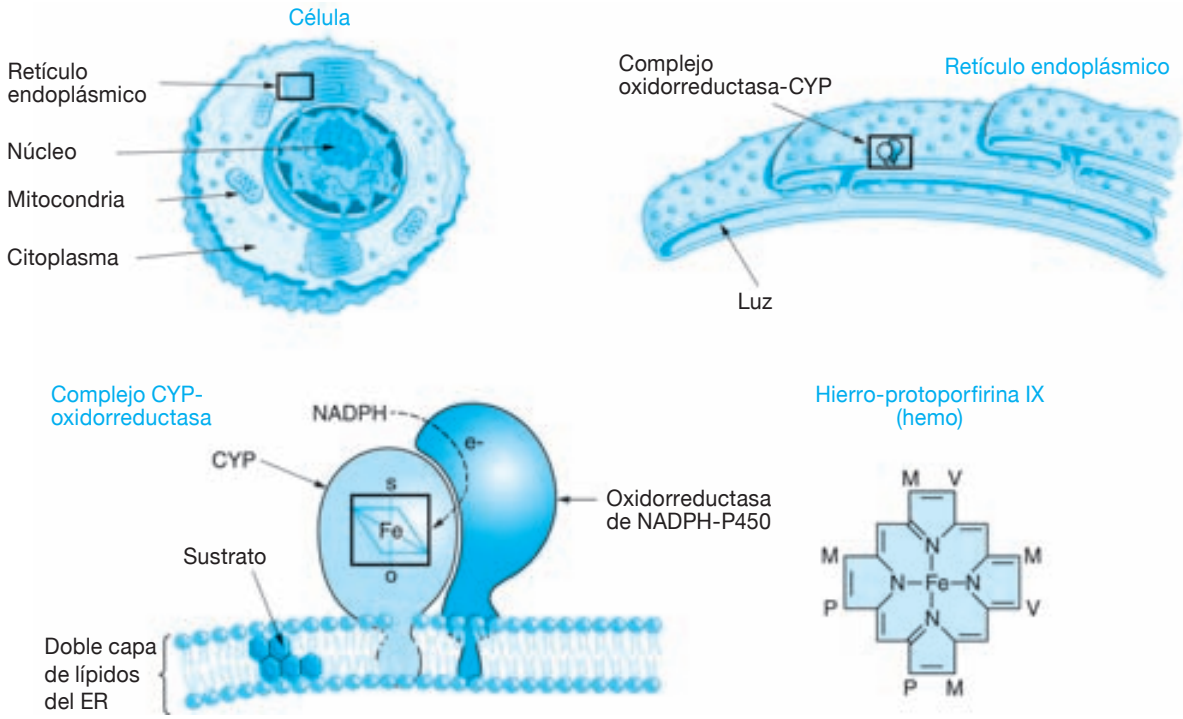


Figura 3-2. ***Ubicación de las CYP en la célula.*** Esta figura muestra con detalle niveles cada vez más microscópicos, ampliando de manera secuencial las áreas dentro de los *cuadros negros*. Las CYP se encuentran incrustadas en la capa doble de fosfolípidos del retículo endoplásmico (*endoplasmic reticulum,* ER). La mayor parte de la enzima se encuentra en la superficie citosólica del ER. Una segunda enzima, la oxidorreductasa de NADPH-citocromo P450, transfiere electrones a la CYP donde puede, en presencia de O_2, oxidar sustratos xenobióticos, muchos de los cuales son hidrófobos y se encuentran disueltos en el ER. Una sola especie de oxidorreductasa de NADPH-CYP transfiere electrones a todas las isoformas de CYP en el ER. Cada CYP contiene una molécula de hierro-protoporfirina IX, que funciona para enlazar y activar al O_2. Los radicales en el anillo de porfirina son grupos metilo (M), propionilo (P) y vinilo (V).

entran a la célula y se instalan en la capa doble de lípidos, donde tienen contacto directo con las enzimas de la fase 1. Una vez sometidos a oxidación, las UGT de la membrana o las transferasas citosólicas como GST o SULT conjugan a los fármacos. Posteriormente, los metabolitos son transportados hacia el exterior de la célula por medio de la membrana plasmática, donde se depositan en el torrente sanguíneo. Los hepatocitos, que representan más de 90% de las células hepáticas, realizan la mayor parte del metabolismo de los fármacos y pueden producir sustratos conjugados que también son transportados a través de la membrana canalicular biliar hasta la bilis, a partir de la cual se eliminan en el intestino (*véase* cap. 2).

Las CYP. Las CYP son una superfamilia de enzimas que contienen una molécula de hemo unida en forma no covalente a la cadena de polipéptidos (fig. 3-2). Muchas otras moléculas que utilizan O_2 como sustrato para sus reacciones también contienen hemo. El grupo hemo es el fragmento que enlaza oxígeno; también existe en la hemoglobina, donde sirve de enlace y transporte del oxígeno molecular desde el pulmón hasta otros tejidos. El grupo hemo contiene un átomo de hierro dentro de una funda de hidrocarburo que funciona enlazando oxígeno en el sitio activo de la CYP como parte del ciclo catalítico de estas enzimas. Las CYP utilizan O_2 mas H^+ derivado del cofactor fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,* NADPH) para oxidar los sustratos. El H^+ proviene de la enzima oxidorreductasa de NADPH-citocromo P450. Cuando una CYP metaboliza un sustrato, consume una molécula de oxígeno molecular y produce un sustrato oxidado y una molécula de agua como subproducto. Sin embargo, para la mayor parte de las CYP, y dependiendo de la naturaleza del sustrato, la reacción es "desajustada", por lo que consume más O_2 que sustrato metabolizado y produce lo que se denomina oxígeno activado u O_2^-. Por lo general, la enzima dismutasa de superóxido convierte al O_2^- en agua.

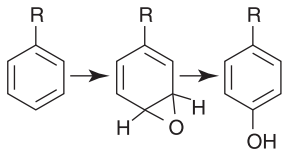
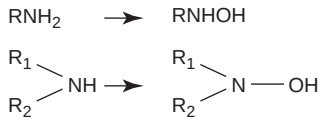
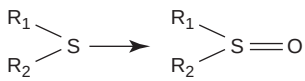
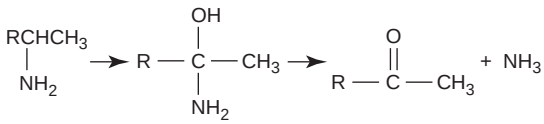
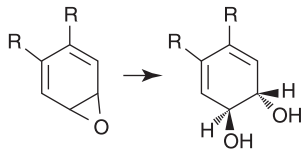
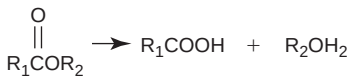
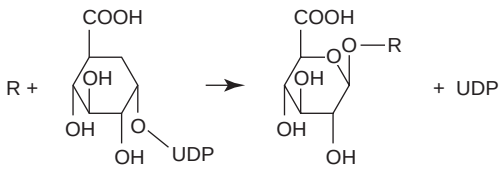
Algunas de las reacciones que llevan a cabo las CYP en los mamíferos son: *N*-desalquilación, *O*-desalquilación, hidroxilación aromática, *N*-oxidación, *S*-oxidación, desaminación y deshalogenación (cuadro 3-2). En el ser humano se conocen más de 50 CYP. Como familia de enzimas, las CYP participan en el metabolismo de productos de la dieta y xenobióticos, así como en la síntesis de compuestos endógenos como esteroides y el metabolismo de ácidos biliares, que son subproductos de la degradación del colesterol. A diferencia de las CYP que metabolizan fármacos, las CYP que catalizan la síntesis de esteroides y ácidos biliares tienen preferencias muy específicas en cuanto a sus sustratos. Por ejemplo, la CYP que produce estrógenos a partir de testosterona, CYP19 o aromatasa, sólo metaboliza testosterona, no productos xenobióticos. Se han elaborado algunos inhibidores específicos de la aromatasa, como el *anastrozol*, para el tratamiento de los tumores estrogenodependientes (*véase* cap. 51). La síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol se realiza en el hígado donde, después de la oxidación catalizada por una CYP, los ácidos biliares son conjugados y transportados a través del conducto biliar y la vesícula hasta el intestino delgado. Las CYP que intervienen en la producción de ácidos biliares son muy rigurosas con sus sustratos y no participan en el metabolismo de productos xenobióticos o fármacos.

Las CYP que llevan a cabo el metabolismo de los productos xenobióticos poseen un potencial tremendo para metabolizar numerosas sustancias químicas de estructura distinta. Este fenómeno se explica por la presencia de una gran variedad de CYP y la capacidad de una sola CYP de metabolizar muchas sustancias químicas de estructura distinta. También es posible que diferentes CYP metabolicen un solo compuesto, aun cuando sea a distinta velocidad. A diferencia de las enzimas del organismo que ejecutan reacciones altamente específicas de la biosíntesis y degradación de componentes celulares importantes donde existe un solo sustrato y uno o varios productos, o dos sustratos simultáneos, las CYP se consideran promiscuas por su capacidad de unirse con sustratos múltiples y metabolizarlos (cuadro 3-2). Esta propiedad se deriva de los sitios de unión de sustratos, grandes y fluidos, que poseen las CYP, pero se sacrifica la velocidad de recambio metabólico: la CYP metaboliza los sustratos a una fracción de la velocidad de las enzimas más típicas que participan en el metabolismo intermedio y la transferencia mitocondrial de electrones. Como resultado, los fármacos tienen semividas en el orden de las 3 a 30 h, mientras que la semividas de los compuestos endógenos es del orden de segundos o minutos (p. ej., dopamina e insulina). Si bien la velocidad catalítica de las CYP es reducida, su actividad es suficiente como para metabolizar fármacos administrados en una concentración alta. La característica peculiar que tienen las CYP de superponer extensamente su especificidad para los sustratos constituye una de las razones por las que predominan las interacciones entre fármacos. Cuando dos medicamentos se administran simultáneamente y ambos son metabolizados por la misma CYP, compiten por adherirse al sitio activo de la enzima. El resultado es la inhibición del metabolismo de uno o ambos fármacos, con lo que su concentración plasmática se incrementa. Si el índice terapéutico es reducido, la concentración sérica alta origina efectos indeseables. Una de las causas principales de las reacciones adversas son las interacciones entre fármacos.

Las CYP son las enzimas metabolizadoras de productos xenobióticos más estudiadas, puesto que son las encargadas de metabolizar la mayor parte de los medicamentos. Las CYP son complejas y tanto su regulación como su actividad catalítica son disímiles. La clonación y secuenciación de los DNA complementarios de CYP, y más recientemente la secuenciación total del genoma, han revelado la existencia de 102 genes supuestamente funcionales y 88 seudogenes en el ratón, y 57 genes supuestamente funcionales y 58 seudogenes en el ser humano. Estos genes se clasifican, según la similitud de la secuencia de amino-

Cuadro 3-2

Reacciones principales en el metabolismo de los fármacos

REACCIÓN		EJEMPLOS
I. *Reacciones oxidativas*		
N-desalquilación	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$	Imipramina, diazepam, codeína, eritromicina, morfina, tamoxifén, teofilina, cafeína
O-desalquilación	$ROCH_3 \rightarrow ROH + CH_2O$	Codeína, indometacina, dextrometorfán
Hidroxilación alifática	$RCH_2CH_3 \rightarrow RCHOHCH_3$	Tolbutamida, ibuprofén, fenobarbital, meprobamato, ciclosporina, midazolam
Hidroxilación aromática		Fenitoína, fenobarbital, propranolol, etinilestradiol, anfetamina, warfarina
N-oxidación		Clorfeniramina, dapsona, meperidina
S-oxidación		Cimetidina, clorpromazina, tioridazina, omeprazol
Desaminación		Diazepam, anfetamina
II. *Reacciones de hidrólisis*		Carbamazepina
		
		Procaína, aspirina, clofibrato, meperidina, enalaprilo, cocaína
		Xilocaína, procainamida, indometacina
III. *Reacciones de conjugación*		
Glucuronidación		Paracetamol, morfina, oxazepam, lorazepam
	UDP-ácido glucurónico	

(Continúa)

Cuadro 3-2

Reacciones principales en el metabolismo de los fármacos (continuación)

REACCIÓN		EJEMPLOS
Sulfación	PAPS + ROH → R—O—SO_2—OH + PAP 5'-fosfosulfato de 3' fosfoadenosina; 5'-fosfato de 3' fosfoadenosina	Paracetamol, esteroides, metildopa
Acetilación	CoAS—CO—CH_3 + RNH_2 → RNH—CO—CH_3 + CoA-SH	Sulfonamidas, isoniazida, dapsona, clonazepam (*véase* cuadro 3–3)
Metilación	RO-, RS-, RN- + AdoMet → RO-CH_3 + AdoHomCys	L-Dopa, metildopa, mercaptopurina, captoprilo
Conjugación con glutatión	GSH + R → R-GSH	Adriamicina, fosfomicina, busulfano

ácidos, en numerosas familias y subfamilias. Las CYP se denominan con la raíz CYP seguida de un número que designa a la familia, una letra que corresponde a la subfamilia y otro número que indica la forma de la CYP. Por lo tanto, CYP3A4 es de la familia 3, subfamilia A y número génico 4. Las familias de CYP que participan en la síntesis de hormonas esteroides y ácidos biliares, así como el metabolismo del ácido retinoico y los ácidos grasos, incluyendo a las prostaglandinas y eicosanoides, son numerosas; sin embargo, el número de CYP que pertenecen a las familias 1 a 3 es muy reducido (15 en el ser humano). Estas enzimas son las que intervienen en el metabolismo de los productos xenobióticos (cuadro 3-1). Una sola CYP es capaz de metabolizar numerosos compuestos de estructura distinta, de manera que estas enzimas en conjunto pueden metabolizar cantidades enormes de las sustancias químicas contenidas en los alimentos, el ambiente y administradas en forma de medicamentos. En el hombre, se sabe que existen 12 CYP (CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 y 3A5) que son importantes para el metabolismo de los productos xenobióticos. En el hígado es donde más abunda este tipo de CYP, lo que asegura el metabolismo eficaz de primer paso de los fármacos. También expresa CYP el resto del aparato digestivo y, aunque en menor grado, el pulmón, el riñón e incluso el sistema nervioso central (SNC). La expresión de las diversas CYP varía según el contacto alimentario o ambiental con inductores, y según la variedad de características polimorfas hereditarias en la estructura génica, de manera que los patrones de expresión específicos para cada tejido influyen en el metabolismo y la eliminación del fármaco. Las CYP más activas para el metabolismo de fármacos son las subfamilias de CYP2C, CYP2D y CYP3A. CYP3A4 es la que se expresa con mayor abundancia e interviene en el metabolismo de casi 50% de los medicamentos utilizados en la clínica (fig. 3-3*A*). Las subfamilias CYP1A, CYP1B, CYP2A, CYP2B y CYP2E no participan mayor cosa en el metabolismo medicamentoso, pero catalizan la activación metabólica de numerosas protoxinas y procarcinógenos hasta llegar a sus metabolitos reactivos.

El grado de expresión de cada CYP varía considerablemente entre los individuos, tanto en los estudios clínicos farmacológicos como en el análisis de la expresión en muestras de hígado humano. Estas variaciones en la expresión de las CYP se deriva de la presencia de polimorfismos genéticos y diferencias de la regulación génica (*véase* más adelante en este capítulo). Varios genes humanos de CYP exhiben polimorfismos: *CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19* y *CYP2D6*. También se han observado variaciones alélicas en los genes de *CYP1B1* y *CYP3A4*, pero su frecuencia en el ser humano es reducida y no parecen tener una función importante en el grado de expresión interindividual de estas enzimas. No obstante, las mutaciones homocigotas del gen *CYP1B1* se acompañan de glaucoma congénito primario.

Interacciones entre fármacos. Las diferencias en la velocidad con que se metaboliza un medicamento se derivan en ocasiones de las interacciones entre fármacos. Esto sucede por lo general cuando se administran simultáneamente dos fármacos y son metabolizados por la misma enzima (p. ej., una estatina y un macrólido o un antimicótico). La mayor parte de estas interacciones se debe a las CYP, de manera que es importante definir la identidad de las CYP que metabolizan los medicamentos para no administrar al mismo tiempo fármacos metabolizados por la misma enzima. Además, algunos medicamentos inhiben a las CYP independientemente de ser sustratos de una CYP. Por ejemplo, el antimicótico de uso común *ketoconazol* (NIZORAL) es un inhibidor potente de CYP3A4 y otras CYP y si se administra al mismo tiempo que algún inhibidor de la proteasa vírica de VIH su concentración aumenta, así como la posibilidad de efectos adversos. En la mayor parte de los instructivos adjuntos a los envases de medicamentos se ofrece información sobre la CYP que lo metaboliza y la posibilidad de interacciones farmacológicas. Algunos fármacos inducen CYP que estimulan no sólo su metabolismo, sino también el de otros medicamentos que se administran simultáneamente (*véase*

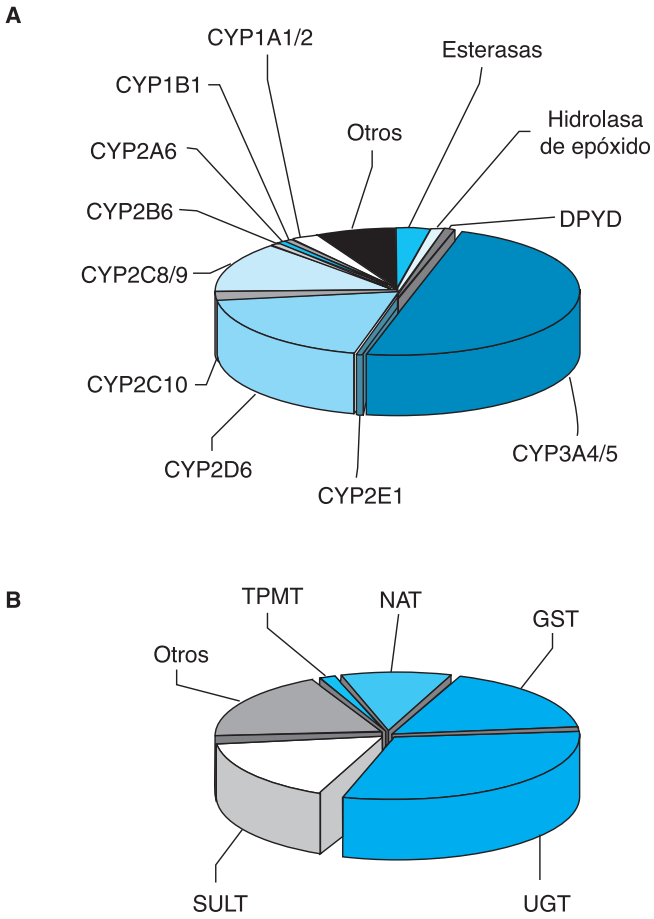


Figura 3-3. ***Fracción de los medicamentos utilizados en la clínica que son metabolizados por las principales enzimas de las fases 1 y 2.*** El tamaño relativo de cada rebanada de pastel representa el porcentaje calculado de los fármacos metabolizados por las enzimas principales de las fases 1 (sección ***A***) y 2 (sección ***B***), según los estudios publicados. En algunos casos, varias enzimas metabolizan a un solo fármaco. CYP, citocromo P450; DPYD, deshidrogenasa de dihidropirimidina *(dihydropyrimidine dehydrogenase);* GST, glutatión-S-transferasa; NAT, N-acetiltransferasa; SULT, sulfotransferasa, TPMT, metiltransferasa de tiopurina; UGT, UDP-glucuronosiltransferasa.

más adelante en este capítulo y la fig. 3-13). Las hormonas esteroides y ciertos productos como la hierba de San Juan aumentan la concentración de CYP3A4, con lo que se incrementa el metabolismo de muchos fármacos orales. Otro factor que modifica el metabolismo de los medicamentos es la dieta. Los alimentos a menudo contienen inhibidores e inductores de CYP, y en algunos casos éstos modifican sus efectos secundarios y eficacia. Por ejemplo, algunos componentes del jugo de toronja (naringina, furanocoumarínicos) son inhibidores potentes de CYP3A4, de manera que el instructivo de varios medicamentos recomienda evitar tomarlo con este jugo puesto que existe la posibilidad de incrementar su biodisponibilidad.

La *terfenadina*, antihistamínico antiguamente popular, se retiró del mercado en vista de que varios sustratos de CYP3A4, como *eritromicina* y jugo de toronja, bloquean su metabolismo. En realidad la terfenadina es un profármaco que debe ser oxidado por CYP3A4 hasta su metabolito activo, y a dosis altas el compuesto original causa arritmias. Esto es, en algunas personas la concentración plasmática alta del fármaco original por la inhibición de CYP3A4 originó taquicardia ventricular, lo que finalmente provocó su eliminación del mercado. Además, los polimorfismos de las CYP repercuten notablemente sobre las diferencias del metabolismo farmacológico entre las personas. El polimorfismo de CYP2D6 provocó que se retiraran varios medicamentos del mercado (p. ej., *debrisoquina* y *perhexilina*) y que aumentara la cautela al utilizar otros fármacos que son sustratos conocidos de CYP2D6 (p. ej., *encainida* y *flecainida* [antiarrítmicos], *desipramina* y *nortriptilina* [antidepresivos] y *codeína*).

Monooxigenasas con flavina (FMO). Las FMO forman otra superfamilia de enzimas de la fase 1 que participan en el metabolismo de los fármacos. Igual que las CYP, las FMO se expresan con mayor abundancia en el hígado y se encuentran adheridas al retículo endoplásmico, posición que favorece su interacción con los fármacos hidrófobos y su metabolismo. Hay seis familias de FMO y la más abundante en el hígado es FMO3. Esta enzima metaboliza nicotina, antagonistas de los receptores de H_2 *(cimetidina* y *ranitidina)*, antipsicóticos *(clozapina)* y antieméticos *(itoprida)*. La deficiencia genética de esta enzima origina el síndrome de olor a pescado puesto que *N*-óxido de trimetilamina (*trimethylamine* N-*oxide*, TMAO) no se metaboliza hasta formar trimetilamina (TMA); en ausencia de esta enzima, TMAO se acumula en el organismo y origina un olor desagradable a pescado. Los animales marinos poseen una concentración alta de TMAO, hasta 15% por peso, que actúa como regulador osmótico. Las FMO se consideran participantes menores en el metabolismo de los fármacos y casi siempre producen metabolitos benignos. Además, prácticamente ningún receptor xenobiótico induce ni inhibe con facilidad a las FMO (*véase* más adelante en este capítulo); por lo tanto, a diferencia de las CYP, las FMO no suelen participar en las interacciones entre fármacos. De hecho, esta eventualidad se ha demostrado comparando las vías metabólicas de dos fármacos administrados para regular la motilidad gástrica, itoprida y *cisaprida*. FMO3 metaboliza a la itoprida y CYP3A4 a la cisaprida, de manera que es menos probable que la itoprida participe en interacciones entre fármacos. CYP3A4 interviene en las interacciones entre fármacos al inducir e inhibir su metabolismo, mientras que FMO3 no es inducida ni inhibida por ningún medicamento utilizado en la clínica. Sin embargo, persiste la posibilidad de que las FMO sean importantes para crear fármacos nuevos. Por ejemplo, se puede preparar un medicamento candidato si se introduce un sitio para la oxidación de FMO tomando en cuenta que es necesario calcular con precisión ciertas propiedades metabólicas y farmacocinéticas para obtener una eficacia biológica satisfactoria.

Enzimas hidrolíticas. Hay dos variedades de *hidrolasa de epóxido* que hidrolizan a los epóxidos producidos por las CYP.

La hidrolasa soluble de epóxido (*soluble epoxide hydrolase*, sEH) se expresa en el citosol, mientras que la hidrolasa de epóxido microsómica (*microsomal epoxide hydrolase*, mEH) permanece en la membrana del retículo endoplásmico. Los epóxidos son electrófilos altamente reactivos que pueden fijarse a los nucleófilos celulares encontrados en la proteína, RNA y DNA, lo que origina efectos secundarios en la célula y transformación celular. Por consiguiente, las hidrolasas de epóxido participan en la desactivación de los derivados potencialmente tóxicos generados por las CYP. Hay contados ejemplos de los efectos que tiene la mEH sobre el metabolismo de los fármacos. El antiepiléptico *carbamazepina* es un profármaco que es convertido en su derivado activo, 10,11-epóxido de carbamazepina, gracias a una CYP. Una mEH hidroliza a este metabolito hasta formar un dihidrodiol, con lo que el fármaco se inhibe (fig. 3-4). La inhibición de la mEH provoca incremento de la concentración plasmática del metabolito activo, lo que ocasiona efectos adversos. El tranquilizante *valnoctamida* y el anticonvulsivo *ácido valproico* inhiben a la mEH y, por lo tanto, interactúan con la carbamazepina. Este fenómeno ha motivado la elaboración de otros antiepilépticos como *gabapentina* y *levetiracetam*, que son metabolizados por las CYP en lugar de las hidrolasas de epóxido.

Las *carboxilesterasas* comprenden a una superfamilia de enzimas que catalizan la hidrólisis de las sustancias químicas

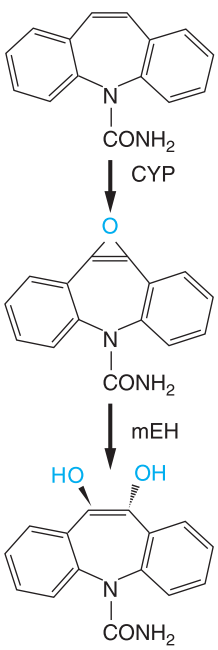


Figura 3-4. ***Metabolismo de la carbamazepina por medio de la CYP y la hidrolasa de epóxido microsómica (mEH).*** La CYP oxida a la carbamazepina hasta formar el metabolito con actividad farmacológica 10,11-epóxido de carbamazepina. La hidrolasa de epóxido microsómica (mEH) convierte al epóxido en un trans-dihidrodiol. Este metabolito carece de actividad biológica y puede ser conjugado por las enzimas de la fase 2.

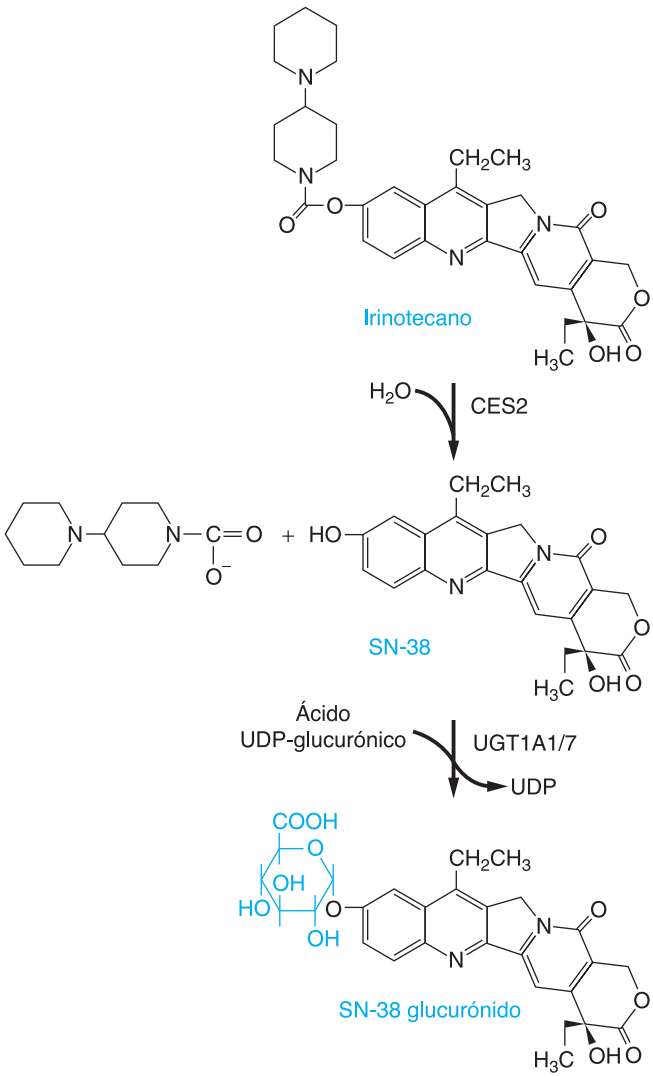


Figura 3-5. ***Metabolismo del irinotecano (CPT-11).*** Al principio, el profármaco CPT-11 es metabolizado por una esterasa sérica (CES2) hasta formar el inhibidor de la topoisomerasa SN-38, que constituye el análogo activo de la camptotecina que reduce la velocidad del crecimiento tumoral. A continuación, SN-38 se somete a glucuronidación, que provoca la pérdida de la actividad biológica y facilita la eliminación de SN-38 en la bilis.

que contienen grupos éster y amida. Estas enzimas se expresan tanto en el retículo endoplásmico como en el citosol de muchos tipos celulares y participan en la destoxificación o activación metabólica de diversos fármacos, sustancias tóxicas del ambiente y carcinógenos. Además, las carboxilesterasas catalizan la activación de varios profármacos hasta obtener sus ácidos libres respectivos. Por ejemplo, el profármaco y medicamento utilizado en la quimioterapia *irinotecano* es un análogo de la *camptotecina*, que se activa biológicamente gracias a las carboxilesterasas plasmáticas e intracelulares hasta formar el inhibidor potente de la topoisomerasa, SN-38 (fig. 3-5).

Enzimas conjugadoras. Existen numerosas enzimas conjugadoras de la fase 2 cuya naturaleza se considera sintética puesto que provocan la formación de un metabolito de mayor masa molecular. Además, las reacciones de la fase 2 interrumpen la actividad biológica del fármaco. En la figura 3-3*B* se muestran las contribuciones de las diversas reacciones de la fase 2 al metabolismo de los fármacos. Dos de estas reacciones, la glucuronidación y la sulfatación, provocan la formación de metabolitos con un coeficiente de fragmentación hidrolípida bastante alto, lo que origina hidrofilia y facilita su transporte hacia los compartimientos líquidos de la célula y el organismo. Además, la glucuronidación aumenta considerablemente el peso molecular del compuesto, modificación que favorece la excreción biliar. La sulfatación y acetilación finalizan la actividad biológica de los fármacos, pero las propiedades de solubilidad de estos metabolitos se alteran por una serie de cambios menores en la carga global de la molécula. Otra característica de las reacciones de la fase 2 es que dependen de ciertas reacciones catalíticas para obtener cofactores como ácido UDP glucurónico (*UDP-glucuronic acid*, UDP-GA) y 5'-fosfosulfato de 3'fosfoadenosina (*3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate*, PAPS), glucuronosiltransferasas de UDP (*UDP-glucuronosyltransferases*, UGT) y sulfotransferasas (SULT), respectivamente, que reaccionan con los grupos funcionales disponibles en los sustratos. Las CYP de la fase 1 a menudo generan grupos funcionales reactivos. Todas las reacciones de la fase 2 ocurren en el citosol de la célula, con excepción de la glucuronidación, que se realiza en el lado luminal del retículo endoplásmico. La velocidad catalítica de las reacciones de la fase 2 es bastante mayor que la de las CYP. Por consiguiente, si el destino de un fármaco es la oxidación de la fase 1 a través de las CYP, seguida de una reacción de conjugación de la fase 2, por lo general la velocidad de eliminación dependerá de la reacción inicial de oxidación (fase 1). La velocidad de conjugación es mayor y el proceso aumenta la hidrofilia del fármaco, de manera que por lo general se considera que las reacciones de la fase 2 aseguran la eliminación y destoxificación eficaces de la mayor parte de los fármacos.

Glucuronidación. Una de las reacciones más importantes de la fase 2 en el metabolismo de los fármacos es la que es catalizada por las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) (fig. 3-3*B*). Estas enzimas catalizan la transferencia de ácido glucurónico desde el cofactor UDP-ácido glucurónico hasta un sustrato para formar ácidos β-D-glucopiranosidurónicos (glucurónidos), metabolitos susceptibles a la fragmentación que realiza la β-glucuronidasa. Los glucurónidos se forman a partir de grupos hidroxilo alcohólicos o fenólicos, fragmentos carboxilo, sulfurilo y carbonilo y enlaces primarios, secundarios y terciarios con aminas. En el cuadro 3-2 y la figura 3-5 se muestran algunos ejemplos de glucuronidación. La diversidad estructural de los distintos tipos de fármacos y productos xenobióticos que son transformados por medio de glucuronidación garantiza que los medicamentos más eficaces se excreten en forma de glucurónidos.

Hay 19 genes humanos que codifican a las proteínas UGT. De ellos, nueve son codificados por el locus *UGT1* y 10 son codificados por la familia de genes *UGT2*. Ambas familias de proteínas participan en el metabolismo de fármacos y productos xenobióticos, pero la familia UGT2 tiene mayor especificidad por la glucuronidación de ciertas sustancias endógenas como los esteroides. Las proteínas de UGT2 son codificadas por genes únicos en el cromosoma 4, y la estructura de cada gen comprende seis exones. La congregación de los genes de UGT2 en el mismo cromosoma con una organización similar de las regiones que codifican los marcos de lectura abiertos prueba que ha ocurrido duplicación génica, proceso de selección natural que origina la multiplicación y, finalmente, la diversificación del potencial para destoxificar los múltiples compuestos destinados a la glucuronidación.

Las nueve proteínas funcionales UGT1 son codificadas por el locus *UGT1* (fig. 3-6), ubicado en el cromosoma 2. Este locus abarca casi 200 kb y más de 150 kb codifican una hilera de regiones de secuencias de exones que codifican cerca de 280 aminoácidos de la porción amino terminal de las proteínas UGT1A. Cuatro exones se ubican en el extremo 3' del locus que codifica los 245 carboxilo aminoácidos que se combinan con uno de los primeros exones numerados consecutivamente para formar cada producto génico de *UGT1*. Puesto que los exones 2 al 5 codifican la misma secuencia para cada proteína UGT1A, la versatilidad en la especificidad de los sustratos para cada UGT1A se deriva de la gran divergencia en la secuencia codificada por las regiones del exón 1. La región del costado 5' de cada secuencia de primeros exones contiene a un promotor totalmente funcional capaz de iniciar la transcripción de un modo que pueda inducirse y específica para cada tejido.

Desde el punto de vista clínico, la expresión de UGT1A1 tiene una función importante en el metabolismo de los fármacos, puesto que la glucuronidación de la bilirrubina a cargo de UGT1A1 constituye el paso limitante para asegurar una eliminación satisfactoria de bilirrubina, y este índice puede modificarse por variaciones génicas y por sustratos competitivos (fármacos). La bilirrubina es el producto de degradación del grupo hemo; 80% de éste se origina de la hemoglobina circulante y

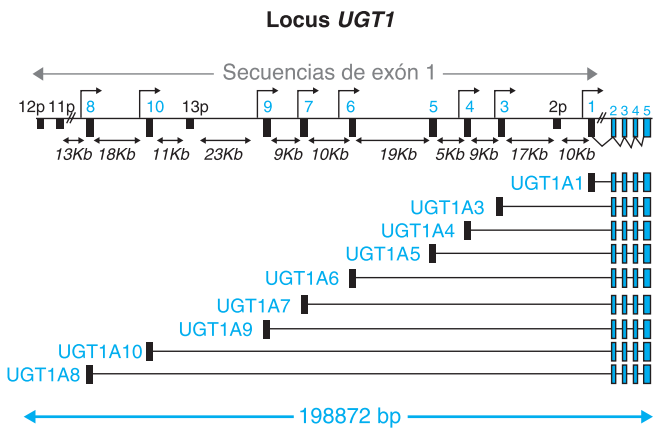


Figura 3-6. ***Organización del locus de UGT1A.*** La transcripción de los genes de *UGT1A* comienza con la activación de PolII, que es regulada por ciertos eventos hísticos. Los exones conservados del 2 al 5 sufren el corte y empalme de cada secuencia respectiva exón 1 hasta formar secuencias singulares *UGT1A*. El locus de *UGT1A* codifica nueve proteínas funcionales.

20% proviene de otras proteínas que contienen hemo, como las CYP. La bilirrubina es hidrófoba, se une a la albúmina sérica y debe ser metabolizada por medio de glucuronidación para ser eliminada. Cuando el metabolismo de la bilirrubina es deficiente por una mala glucuronidación, su concentración sérica se incrementa y origina el síndrome clínico llamado hiperbilirrubinemia o ictericia. Hay más de 50 lesiones genéticas en el gen de *UGT1A1* que provocan hiperbilirrubinemia no conjugada hereditaria. El síndrome de Crigler-Najjar tipo I se diagnostica por la falta total de glucuronidación de la bilirrubina, mientras que en el síndrome de Crigler-Najjar tipo II aparece una pequeña cantidad de glucurónidos de bilirrubina en las secreciones duodenales. El síndrome de Crigler-Najjar tipos I y II es raro y se deriva de polimorfismos genéticos en los marcos abiertos de lectura del gen *UGT1A1*, que provoca ausencia o reducción pronunciada de la concentración de proteína funcional.

El síndrome de Gilbert es un trastorno benigno que tiene una frecuencia de 10% en la población; se diagnostica al encontrar una cifra de bilirrubina 60 o 70% mayor que la normal. El polimorfismo genético más común en este síndrome es una mutación del promotor del gen *UGT1A1*, que provoca reducción de la expresión de UGT1A1. Los individuos con este trastorno tienen predisposición a padecer reacciones adversas con los medicamentos, puesto que UGT1A1 no puede metabolizar ciertos fármacos. Cuando un medicamento es metabolizado selectivamente por UGT1A1, compite con la glucuronidación de la bilirrubina, lo que origina hiperbilirrubinemia pronunciada y eliminación deficiente del fármaco metabolizado. El *tranilast* [N-(3'4'-demetoxicinamoilo)-ácido antranílico] es un medicamento en vías de investigación que se utiliza para evitar la estenosis en los pacientes sometidos a una revascularización coronaria con endoprótesis. En los individuos con síndrome de Gilbert, se ha demostrado que este tratamiento provoca hiperbilirrubinemia y complicaciones hepáticas potenciales por el incremento del tranilast en la sangre.

El síndrome de Gilbert también altera la respuesta de los pacientes al irinotecano. Este medicamento es un profármaco administrado en la quimioterapia de los tumores sólidos (*véase* cap. 51) que es metabolizado hasta su forma activa, SN-38, por las carboxilesterasas séricas (fig. 3-5). SN-38 es un inhibidor potente de la topoisomerasa que es inactivado por UGT1A1 y excretado en la bilis (figs. 3-7 y 3-8). Una vez en la luz intestinal, el glucurónido de SN-38 es fragmentado por la glucuronidasa β de las bacterias y entra de nuevo en la circulación por medio de su absorción intestinal. El aumento de SN-38 en la sangre origina efectos hematológicos adversos como leucopenia y neutropenia, así como lesión de las células epiteliales del intestino (fig. 3-8) con la consiguiente diarrea aguda que pone en peligro la vida. Los pacientes con síndrome de Gilbert que además están recibiendo tratamiento con irinotecano tienen predisposición a padecer efectos adversos hematológicos y digestivos por el incremento de SN-38 en suero, que constituye el resultado neto de la actividad deficiente de UGT1A y la acumulación de un fármaco tóxico en el epitelio del aparato digestivo.

Los UGT se expresan específicamente para cada tejido y a menudo se pueden inducir en los tejidos del ser humano, pero su mayor concentración se observa en el aparato digestivo y el hígado. Los glucurónidos se excretan a través de los riñones o por transporte activo a través de la superficie apical de los hepatocitos hacia los conductos biliares, donde son transportados hasta el duodeno para ser excretados con otros componentes de la bilis. La mayor parte de los ácidos biliares sometidos a glucuronidación se reabsorbe hacia el hígado para ser utilizada por la "circulación enterohepática"; muchos fármacos que son glucuronizados

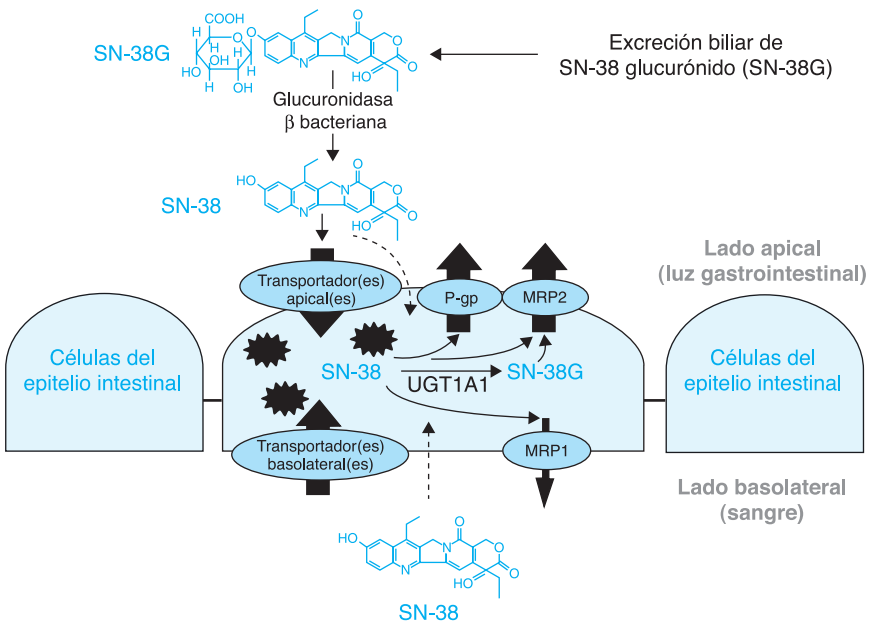


Figura 3-7. ***Rutas para el transporte de SN-38 y contacto con las células epiteliales del intestino.*** SN-38 es transportado hasta la bilis después de su glucuronidación por UGT1A1 hepática y UGT1A7 extrahepática. Una vez que la glucuronidasa β bacteriana secciona al SN-38 glucurónido (SN-38G) luminal, se reabsorbe hacia las células epiteliales por difusión pasiva (señalada por las *flechas punteadas* que penetran en la célula) y por transportadores apicales. Asimismo, los transportadores basolaterales la llevan hasta el interior de las células epiteliales desde la sangre. El SN-38 intestinal sale hacia la luz por medio de la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, P-gp) y la proteína 2 de multirresistencia (*multidrug resistance protein 2*, MRP2) y hacia la sangre *por medio de* MRP1. La acumulación excesiva de SN-38 en las células del epitelio intestinal, por una glucuronidación reducida, puede ocasionar daño celular y efectos adversos (Tukey *et al.*, 2002).

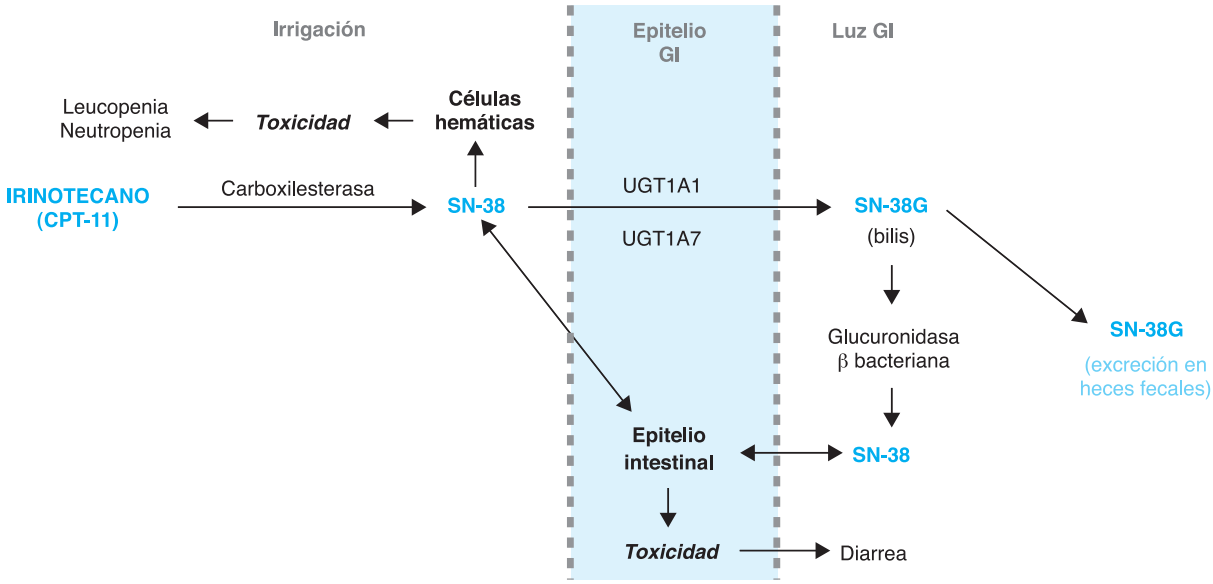


Figura 3-8. ***Objetivos celulares de SN-38 en la sangre y el tejido intestinal.*** La acumulación excesiva de SN-38 provoca efectos adversos sanguíneos como leucopenia y neutropenia, así como lesión del epitelio intestinal. Estas consecuencias son más pronunciadas en los individuos con una menor capacidad de formar el SN-38 glucurónido, como los pacientes con síndrome de Gilbert. Nótense los distintos compartimientos corporales tipos celulares que participan. GI, vías gastrointestinales (Tukey *et al.*, 2002).

y excretados en la bilis entran de nuevo a la circulación por este mismo proceso. Los ácidos β-D-glucopiranosidurónicos son los destinatarios de la actividad de la glucuronidasa β observada en las cepas de bacterias que se aíslan con frecuencia de la parte inferior del aparato digestivo, liberando al fármaco libre hacia la luz intestinal. Conforme se reabsorbe agua hacia el intestino grueso, el fármaco libre es transportado por difusión pasiva o por medio de los transportadores apicales de nuevo hasta las células del epitelio intestinal y de ahí nuevamente hacia la circulación. El retorno venoso del sistema porta que va del intestino grueso al hígado conduce al fármaco reabsorbido hasta la circulación general (figs. 3-7 y 3-8).

Sulfatación. Las sulfotransferasas (SULT) se ubican en el citosol y conjugan al sulfato derivado del 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS) con los grupos hidroxilo de los compuestos aromáticos y alifáticos. Al igual que cualquier enzima farmacometabolizante, las SULT metabolizan a una gran variedad de sustratos tanto endógenos como exógenos. En el ser humano se han identificado 11 isoformas de SULT y, conforme a proyecciones evolutivas, se clasifican en las familias SULT1 (SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3, SULT1B1, SULT1C2, SULT1C4, SULT1E1), SULT2 (SULT2A1, SULT2B1-v1, SULT2B1-v2) y SULT4 (SULT4A1). Las SULT tienen una función importante en la homeostasia del ser humano. Por ejemplo, SULT1B1 es la variedad que predomina en la piel y el cerebro y su función es catalizar colesterol y hormonas tiroideas. El sulfato de colesterol es un metabolito fundamental en la regulación de la diferenciación de los queratinocitos y el desarrollo de la piel. SULT1A3 es selectiva para las catecolaminas, mientras que SULT1E1 se encarga de la sulfatación de los estrógenos y SULT2A1 de la dehidroepiandrosterona (DHEA). En el hombre, gran parte de las catecolaminas, estrógenos, yodotironinas y DHEA circulan en forma sulfatada.

Las diversas SULT del ser humano exhiben una gran variedad de especificidades para sus sustratos. Las isoformas de la familia de SULT1 se consideran el ejemplar más importante en el metabolismo de los fármacos; SULT1A1 es la principal y la que tiene un potencial más variado para catalizar la sulfatación de una gran variedad de productos xenobióticos de estructura heterogénea. Las isoformas de la familia de SULT1 se conocen como SULT fenólicas, puesto que catalizan la sulfatación de las moléculas fenólicas como *paracetamol*, *minoxidil* y *17α-etinil estradiol*. Si bien hay dos isoformas de SULT1C, se sabe muy poco sobre su especificidad de sustrato hacia los fármacos, aunque SULT1C4 puede sulfatar al carcinógeno hepático N-OH-2-acetilaminofluorano. Tanto SULT1C2 como SULT1C4 se expresan con abundancia en los tejidos fetales y disminuyen en el adulto, pero se conoce muy poco sobre sus especificidades de sustrato. SULT1E cataliza la sulfatación de los esteroides tanto endógenos como exógenos y se encuentra en el hígado y los tejidos que responden a las hormonas, como testículos, mamas, glándulas suprarrenales y placenta.

La conjugación de fármacos y productos xenobióticos se considera básicamente un paso de destoxificación por medio del cual se asegura que estos elementos pasan a los compartimientos líquidos del organismo para su eliminación. Sin embargo, a menudo la sulfatación de los fármacos provoca la formación de metabolitos reactivos desde el punto de vista químico, donde el sulfato despoja de electrones y se fragmenta en forma heterolítica con la generación subsiguiente de un catión electrófilo. La mayor parte de los ejemplos de generación de una respuesta carcinógena o adversa por sulfatación en un animal o en análisis de mutagenia se ha documentado con sustancias químicas derivadas del ambiente o de mutágenos alimentarios producidos por la carne bien co-

cinada. Por tanto, es importante saber si es posible establecer vínculos genéticos relacionando los polimorfismos conocidos de SULT con los casos de cáncer cuyo origen parece provenir de factores ambientales. SULT1A1 es la más abundante en los tejidos humanos y exhibe una especificidad de sustratos muy amplia, de manera que resulta interesante observar los perfiles polimorfos de este gen y el inicio de diversos cánceres del ser humano. Una vez que se conozca la estructura de las proteínas que pertenecen a la familia SULT será posible crear fármacos y comprender mejor los vínculos entre sulfatación y predisposición, reproducción y evolución del cáncer. Las SULT de las familias SULT1 y SULT2 fueron las primeras enzimas farmacometabolizantes que se cristalizaron, y los resultados indican la presencia de un núcleo catalítico muy conservado (fig. 3-9*A*). Las estructuras revelan la participación del cosustrato PAPS en la catálisis, y permiten identificar a los aminoácidos conservados que facilitan la colaboración del 3'fosfato en la transferencia del grupo sulfurilo a la proteína y luego al sustrato (fig. 3-9*B*). Las estructuras cristalinas de las diversas SULT indican que, aunque se mantiene la conservación en la región enlazadora de PAPS, la organización de la región enlazadora de sustrato difiere, lo que ayuda a explicar las diferencias observadas en el potencial catalítico de las diversas sulfotransferasas.

Conjugación con glutatión. Las glutatión-S-transferasas (GST) catalizan la transferencia de glutatión hacia electrófilos reactivos, función que sirve para proteger a las macromoléculas celulares de su interacción con electrófilos que contienen heteroátomos electrófilo. (–O, –N y –S) y a su vez protege el ambiente celular. El cosustrato en la reacción es el tripéptido glutatión, que es sintetizado a partir de ácido glutámico ɣ, cisteína y glicina (fig. 3-10). Las células contienen glutatión en forma oxidada (GSSG) o reducida (GSH) y la proporción entre GSSG y GSH es fundamental para mantener el ambiente celular en estado reducido. Además de repercutir en la conjugación de los productos xenobióticos con GSH, la reducción pronunciada del contenido de GSH predispone a la célula al daño oxidativo, que se ha vinculado con varias patologías en el hombre.

En la formación de conjugados con glutatión, la reacción genera el enlace entre el fármaco o producto xenobiótico y la sección de cisteína del tripéptido a través de un tioéter. Una característica de los sustratos de GST es que contienen un átomo electrófilo y son hidrófobos y, por naturaleza, se unen a las proteínas celulares. La concentración de glutatión en las células es alta, casi siempre de aproximadamente 7 µmol/g de hígado o en el límite de las 10 mM; por lo tanto, muchos fármacos y productos xenobióticos reaccionan en forma no enzimática con el glutatión. No obstante, se ha observado que las GST ocupan hasta 10% de la concentración total de proteínas en la célula, propiedad que garantiza la conjugación eficaz del glutatión con los electrófilos reactivos. Además, la gran concentración de GST ofrece a las células un depósito de proteína citosólica, propiedad que facilita las interacciones no covalentes y en ocasiones covalentes con los compuestos que no son sustratos de la conjugación con glutatión. Se ha demostrado que este depósito de GST, antiguamente llamado *ligandina*, enlaza esteroides, ácidos biliares, bilirrubina, hormonas celulares y sustancias tóxicas del ambiente, además de formar complejos con otras proteínas celulares.

Se han identificado más de 20 GST en el ser humano y se dividen en dos subfamilias: la citosólica y la microsómica. Las principales diferencias de funciones de ambas familias es la selección de los sustratos para la conjugación; las citosólicas son más importantes en el metabolismo de los fármacos y productos xenobióticos, mientras que las microsómicas predominan en el metabolismo endógeno de los leucotrienos y las prostaglandinas. Las GST citosólicas se dividen en siete clases, llamadas alfa (GSTA1 y 2), mu (GSTM1 a 5), omega (GSTO1), pi (GSTP1), sigma (GSTS1), theta (GSTT1 y 2) y zeta (GSTZ1). Las que pertenecen a las clases alfa y mu pueden formar heterodímeros, lo que facilita la formación de un mayor número de transferasas activas. Las variedades citosólicas catalizan reacciones de conjugación, reducción e isomerización.

La gran concentración de GSH en la célula y la abundancia excesiva de GST significan que muy pocas moléculas reactivas escapan a la destoxificación. No obstante, aunque al parecer la capacidad de las enzimas y sus equivalentes reductores es enorme, existe la posibilidad de que algunos metabolitos intermedios reactivos escapen a la destoxificación y, por la naturaleza de su electrofilia, se adhieran a los componentes celulares y causen toxicidad. La posibilidad de que esto ocurra aumenta cuando se agota el GSH o cuando una variedad específica de GST es polimorfa. Si bien es difícil extraer a la GSH de la célula, algunos fármacos que se deben administrar en dosis altas para lograr su eficacia terapéutica reducen simultáneamente la concentración celular de GSH. El paracetamol normalmente es metabolizado por medio de glucuronidación y sulfatación, pero también es un sustrato para el metabolismo oxidativo de CYP2E1, que genera al metabolito tóxico *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). La sobredosis de paracetamol provoca reducción de las concentraciones del GSH celular, lo que incrementa la posibilidad de que el NAPQI interactúe con otros componentes celulares. La intoxicación por paracetamol se acompaña de NAPQI alta y necrosis de los tejidos.

Al igual que muchas de las enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos y productos xenobióticos, se ha demostrado que las GST son polimorfas. Los genotipos mu (GSTM1*0) y theta (GSTT1*0) expresan un fenotipo completo; así, los individuos polimorfos en estos loci tienen predisposición a padecer los efectos adversos de los medicamentos que son sustratos selectivos de estas GST. Por ejemplo, 50% de la población caucásica tiene el alelo GSTM1*0, que guarda una relación genética cercana con cánceres de pulmón, colon y vejiga. La actividad completa en el gen GSTT1 se ha vinculado con efectos adversos y toxicidad durante la quimioterapia del cáncer con citostáticos; estos efectos son consecuencia de la eliminación insuficiente del fármaco *a través de* su conjugación de GSH. En las poblaciones china y coreana, la expresión del genotipo completo alcanza hasta 60%. Los tratamientos modifican la eficacia, con un incremento de la magnitud de los efectos adversos.

Si bien las GST tienen una función importante en la destoxificación celular, sus actividades en los tejidos cancerosos se han relacionado con la resistencia farmacológica a las sustancias quimioterápicas que son tanto sustratos como no sustratos de las GST. Varios medicamentos utilizados contra el cáncer son efectivos gracias a que suscitan la muerte celular o apoptosis, que está vinculada a la activación de cinasas de proteína (proteincinasas) activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) como JNK y p38. Los estudios han demostrado que la hiperexpresión de las GST se acompaña de resistencia a la apoptosis e inhibición de la actividad de la cinasa MAP. En una gran variedad de tumores, la concentración de GST es excesiva, lo que reduce la actividad de esta cinasa y la eficacia de la quimioterapia. Aprovechando la concentración relativamente alta de GST en las células tumorales, se ha intentado inhibir la actividad de la GST como estrategia terapéutica para moderar la resistencia a los fármacos por medio de la sensibilización de los tumores a los medicamentos anticancerosos. TLK199,

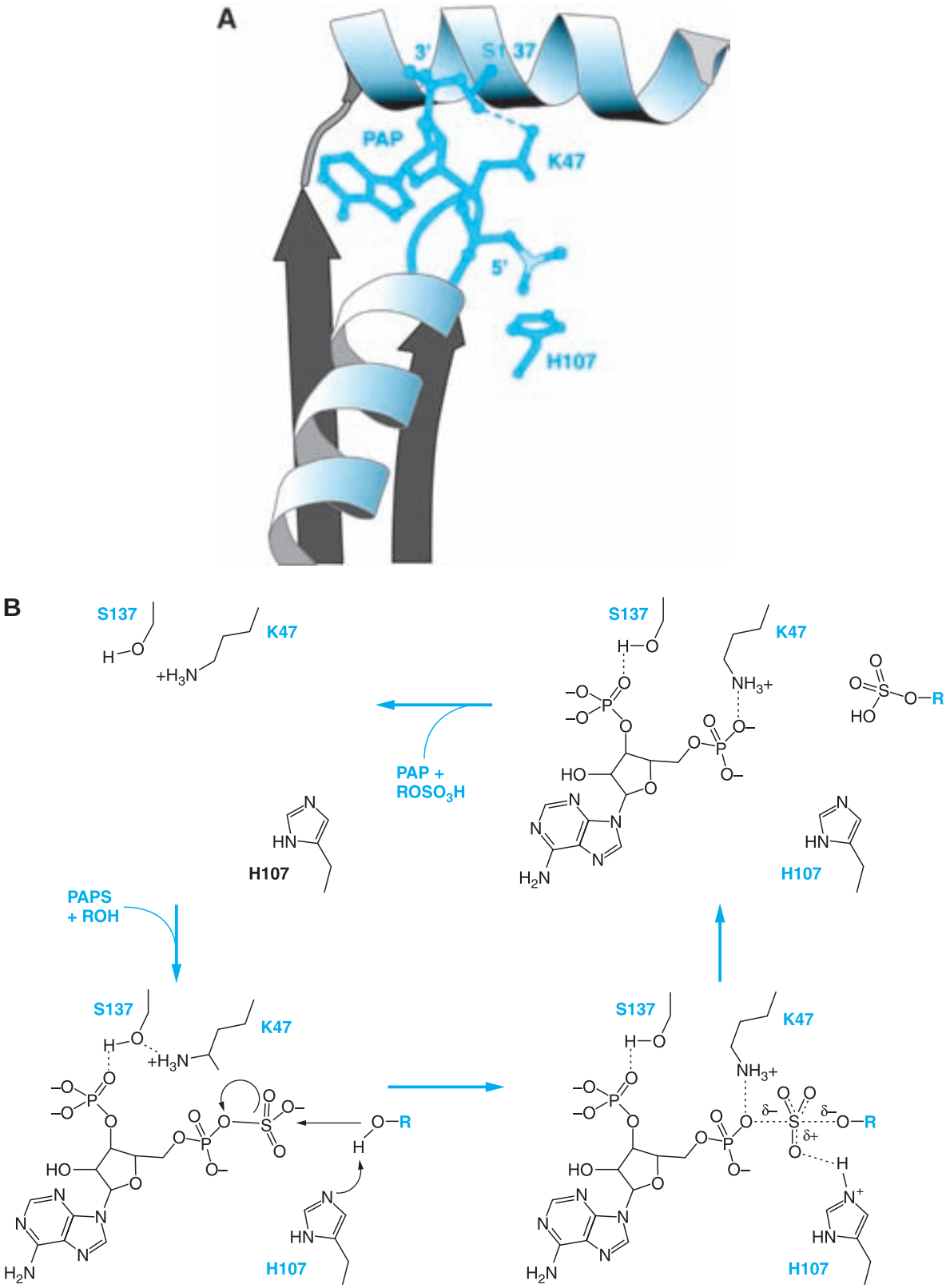


Figura 3-9. ***Mecanismo de reacción propuesto para la transferencia del grupo sulfurilo catalizada por las sulfotransferasas (SULT). A,*** Esta figura muestra las estructuras conservadas de cadena-giro-hélice y cadena-vuelta-hélice del núcleo catalítico de todas las SULT donde se enlazan los 5'-fosfosulfato de 3'fosfoadenosina (PAPS) y productos xenobióticos. También se muestra la interacción enlazadora de hidrógeno de PAPS con Lys^{47} y Ser^{137} con His^{107} que forma complejos con el sustrato (xenobiótico). ***B,*** El mecanismo propuesto exhibe la transferencia del grupo sulfurilo desde PAPS hasta el grupo OH en el sustrato y las interacciones de los residuos conservados SULT en esta reacción. (Para mayores detalles *véase* Negishi *et al.*, 2001.)

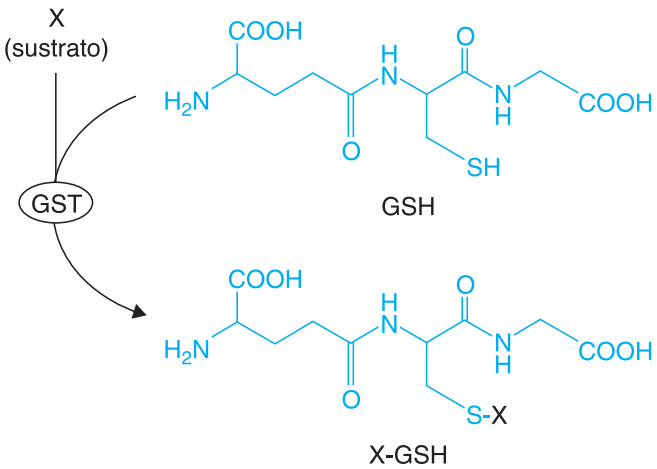


Figura 3-10. ***Glutatión como cosustrato en la conjugación de un fármaco o producto xenobiótico (X) por medio de la glutatión-S-transferasa (GST).***

análogo del glutatión, sirve como profármaco al activarse gracias a las esterasas plasmáticas convirtiéndose en un inhibidor de GST, TLK117, que potencia los efectos adversos de varios medicamentos utilizados contra el cáncer (fig. 3-11). Por otro lado, la mayor actividad de GST en las células cancerosas ha servido para crear profármacos que puedan ser activados por las GST para formar metabolitos intermedios electrófilos. TLK286 es un sustrato de GST que sufre una reacción de eliminación β, formando un conjugado con glutatión y una mostaza nitrogenada (fig. 3-12) que puede alquilar a los nucleófilos celulares, con la resultante actividad antitumoral.

N-Acetilación. Las N-acetiltransferasas (NAT) del citosol son las encargadas de metabolizar fármacos y elementos ambientales que contienen una amina aromática o un grupo hidrazina. La adición del grupo acetilo proveniente de la acetilcoenzima A origina un metabolito que es menos hidrosoluble puesto que la amina potencialmente ionizable es neutralizada por la adición covalente del grupo acetilo. De las enzimas que metabolizan productos xenobióticos en el ser humano, las NAT son de las más polimorfas.

Uno de los primeros rasgos hereditarios identificados en el hombre fue la caracterización del fenotipo acetilador, que además fue el primer paso para inaugurar el campo de la farmacogenética (*véase* cap. 4). Una vez que se descubrió que la hidrazida de ácido isonicotínico *(isoniazida)* es efectiva en la tuberculosis, gran parte de los pacientes (entre 5 y 15%) manifestó efectos adversos, desde adormecimiento y parestesias en los dedos hasta daño del sistema nervioso central (SNC). Al descubrir que la isoniazida es metabolizada por acetilación y excretada a través de la orina, los investigadores advirtieron que las personas con efectos adversos excretan mayor cantidad de fármaco íntegro y menor cantidad de isoniazida acetilada. Con base en una serie de estudios farmacogenéticos se les clasificó como acetiladores "rápidos" y "lentos"; el fenotipo "lento" es el que predispone a padecer efectos adversos. La purificación y caracterización de la N-acetiltransferasa y la clonación de su RNA proporcionaron la secuencia del gen de los acetiladores rápidos y lentos, revelando los polimorfismos que corresponden al fenotipo "lento". En el ser humano hay dos genes NAT funcionales, *NAT1* y *NAT2*. Se han caracterizado más de 25 variedades alélicas de *NAT1* y *NAT2* y se necesitan genotipos homocigotos cuando menos para dos variedades alélicas en los individuos con una acetilación deficiente de fármacos para predisponerlo a un metabolismo farmacológico deficiente. Uno de los primeros genotipos identificados con efectos sobre el metabolismo de los fármacos fue el polimorfismo en el gen *NAT2* y su relación con la acetilación lenta de la isoniazida, con lo que se vinculó un fenotipo farmacogenético con un polimorfismo genético. Se conocen casi tantas mutaciones en el gen *NAT1* como en el *NAT2*, pero la frecuencia de los patrones de acetilación *lenta* se atribuye principalmente al polimorfismo del gen *N-acetiltransferasa 2*.

En el cuadro 3-3 se muestra una lista de los fármacos que sufren acetilación, así como sus efectos adversos conocidos. La importancia de los polimorfismos de NAT en la terapéutica estriba en evitar efectos secundarios. La respuesta adversa en un acetilador lento se asemeja a la sobredosis del fármaco, de manera que se recomienda reducir la dosis o aumentar el intervalo entre las dosis. Muchos medicamentos prescritos en la clínica contienen una amina aromática o un grupo hidrazina, y si se sabe que el fármaco se metaboliza por medio de acetilación es importante conocer el fenotipo del paciente. Por ejemplo, la *hidralazina*, un antihipertensivo (vasodilatador) oral antiguamente muy popular, es metabolizada por NAT2. Si se administran dosis terapéuticas de hidralazina a un acetilador lento, el resultado será hipotensión y taquicardia pronunciadas. Varios medicamentos que son destinata-

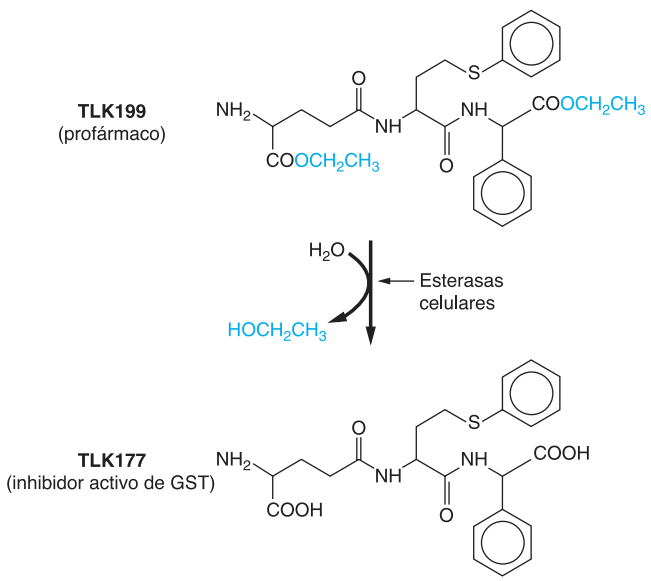


Figura 3-11. ***Activación de TLK199 por medio de esterasas celulares para formar el inhibidor de la glutatión-S-transferasa (GST), TLK117.*** (Para mayores detalles, *véase* Townsend y Tew, 2003.)

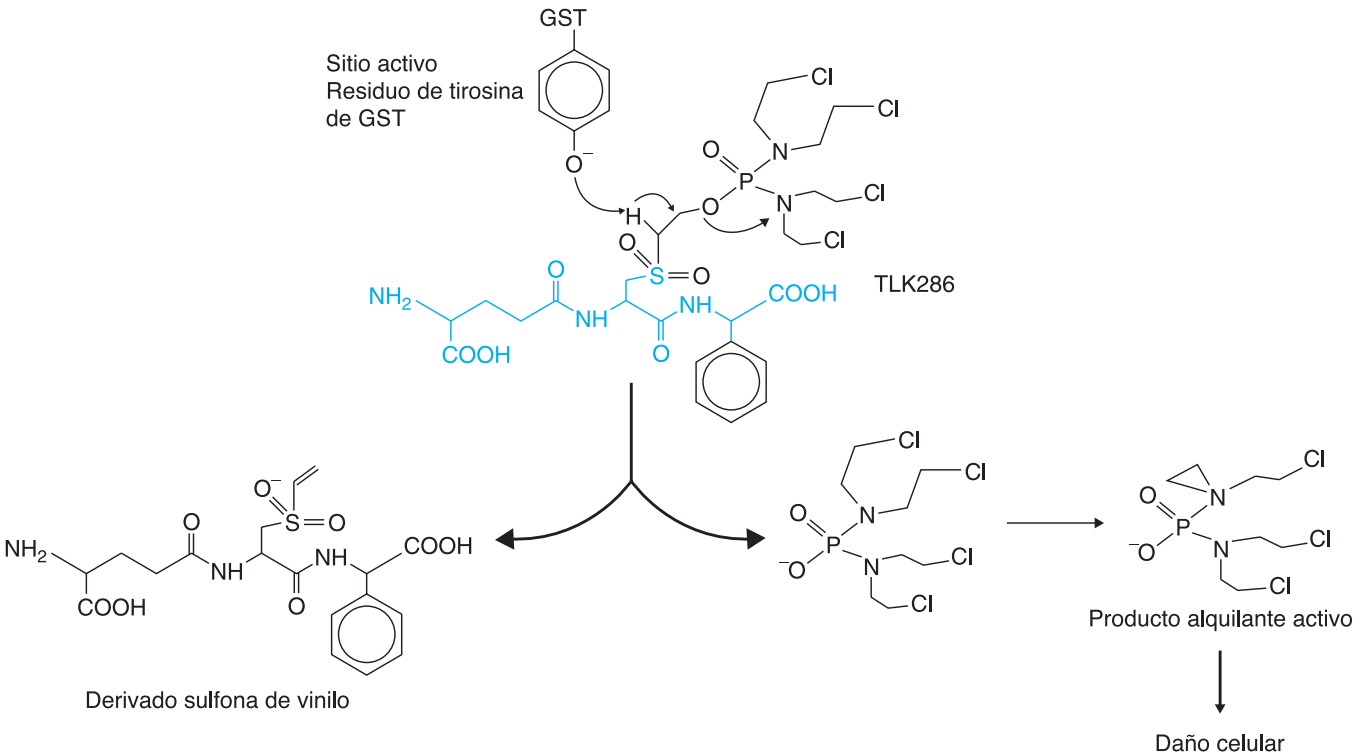


Figura 3-12. ***La interacción de TLK286 con GST produce un agente alquilante reactivo.*** La GST interactúa con el profármaco y el análogo de GSH, TLK286, *por medio de* una tirosina en el sitio activo de GST. La porción GSH es lo que se muestra en *color azul*. Esta interacción favorece la eliminación β y la fragmentación del profármaco para formar una sulfona de vinilo y un fragmento alquilante activo. (*Véase* Townsend y Tew, 2003.)

rios conocidos para la acetilación, como las sulfonamidas, se han relacionado con las reacciones de hipersensibilidad, en cuyo caso es especialmente importante conocer el fenotipo acetilador del paciente. Las sulfonamidas se convierten en hidroxilaminas y éstas a su vez interactúan con las proteínas celulares generando haptenos, que originan respuestas autoinmunitarias. Por lo tanto, los individuos que son acetiladores lentos tienen predisposición a padecer trastornos autoinmunitarios medicamentosos.

Los patrones de expresión específicos para cada tejido de NAT1 y NAT2 repercuten sobre el destino del metabolismo de los fármacos y el potencial para desencadenar un episodio adverso. Al parecer NAT1 se expresa de manera universal en la mayor parte de los tejidos humanos, mientras que NAT2 reside en el hígado y aparato digestivo. Una característica de NAT1 y NAT2 es la capacidad de formar metabolitos N-hidroxiacetilados a partir de hidrocarburos aromáticos bicíclicos, reacción que origina la liberación no enzimática del grupo acetilo y la generación de iones de nitrenio altamente reactivos. Por lo tanto, se cree que la N-hidroxiacetilación activa a ciertos elementos tóxicos del ambiente. Por el contrario, la N-acetilación directa de las aminas aromáticas bicíclicas generadas en el ambiente es estable y permite la destoxificación. Los individuos que son acetiladores rápidos de NAT2 pueden metabolizar con eficacia y destoxificar amina aromática bicíclica por acetilación hepática. Por el contrario, los acetiladores lentos (con deficiencia de NAT2) acumulan estas aminas, que a su vez se convierten en sustratos para la N-oxidación supeditada a CYP. Estos metabolitos N-OH se eliminan en la orina. En ciertos tejidos, como el epitelio vesical, NAT1 se expresa en abundancia y cataliza fácilmente la acetilación N-hidroxi de las aminas aromáticas bicíclicas, proceso que conduce a la desacetilación y formación del ion mutágeno nitrenio, especialmente en los individuos con deficiencia de NAT2. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los acetiladores lentos tienen predisposición a padecer cáncer vesical cuando entran en contacto con las aminas aromáticas bicíclicas del ambiente.

Metilación. En el ser humano, los fármacos y productos xenobióticos sufren metilación con O–, N– y S–. La identificación de cada metiltransferasa (MT) depende del sustrato y el conjugado con metilo. El ser humano expresa tres N-metiltransferasas, una catecol-O-metiltransferasa (COMT), una fenol-O-metiltransferasa (*phenol-O-methyltransferase*, POMT), una S-metiltransferasa de tiopurina (*thyopurine S-methyltransferase*, TPMT) y una tiolmetiltransferasa (TMT). Todas las MT existen en forma de monómeros y utilizan S-adenosil-metionina (SAM; AdoMet) como donador de grupos metilo. Con excepción de una secuencia característica que se conserva en las MT, la secuencia se conserva muy poco, lo que indica que cada MT ha evolucionado hasta desplegar una función catalítica única. Pese a que el tema común entre las MT es la generación de un producto metilado, su especificidad de sustrato es muy marcada y distingue a cada enzima.

Cuadro 3-3

Indicaciones y efectos adversos de los fármacos metabolizados por las N-acetiltransferasas

FÁRMACO	INDICACIONES	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Acebutolol	Arritmias, hipertensión	Somnolencia, debilidad, insomnio
Amantadina	Influenza A, enfermedad de Parkinson	Pérdida del apetito, mareo, cefalea, pesadillas
Aminobenzoico, ácido	Trastornos cutáneos, bloqueadores solares	Malestar estomacal, hipersensibilización de contacto
Aminoglutetimida	Carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer mamario	Torpeza, náuseas, mareo, agranulocitosis
Aminosalicílico, ácido	Colitis ulcerosa	Fiebre alérgica, prurito, leucopenia
Amonafida	Cáncer de próstata	Mielosupresión
Amrinona	Insuficiencia cardíaca avanzada	Trombocitopenia, arritmias
Benzocaína	Anestesia local	Dermatitis, prurito, eritema, methemoglobinemia
Cafeína	Síndrome de dificultad respiratoria neonatal	Mareo, insomnio, taquicardia
Clonazepam	Epilepsia	Ataxia, mareo, arrastran las palabras
Dapsona	Dermatitis, lepra, complejo asociado a SIDA	Náuseas, vómito, hiperexcitabilidad, methemoglobinemia, dermatitis
Dipirona, metamizol	Analgésico	Agranulocitosis
Fenelzina	Depresión	Excitación del SNC, insomnio, hipotensión ortostática, hepatotoxicidad
Hidralazina	Hipertensión	Hipotensión, taquicardia, rubor, cefalea
Isoniazida	Tuberculosis	Neuritis periférica, hepatotoxicidad
Nitrazepam	Insomnio	Mareo, somnolencia
Procainamida	Taquiarritmia ventricular	Hipotensión, lupus eritematoso generalizado
Sulfonamidas	Antimicrobiano	Hipersensibilidad, anemia hemolítica, fiebre, síndromes parecidos a lupus

Para mayores detalles, *véase* Meisel, 2002.

La N-metiltransferasa de nicotinamida (*nicotinamide N-methyltransferase*, NNMT) metila a la serotonina y al triptófano, así como a los compuestos que contienen pirimidina, como nicotinamida y nicotina. La N-metiltransferasa de feniletanolamina (*phenylethanolamine N-methyltransferase*, PNMT) es la encargada de metilar al neurotransmisor noradrenalina, formando adrenalina; la N-metiltransferasa de histamina (*histamine N-methyltransferase*, HNMT) metaboliza a los fármacos que contienen un anillo imidazol, como el que se observa en la histamina. COMT metila a los neurotransmisores que contienen un fragmento catecol como dopamina y noradrenalina, medicamentos como la *metildopa*, y drogas como el *éxtasis* (MDMA; 3,4-metilenedioximetamfetamina).

Desde el punto de vista clínico, quizá la MT más importante es TPMT, que cataliza la S-metilación de los compuestos aromáticos y heterocíclicos sulfhidrilo, como las tiopurinas *azatioprina* (AZA), *6-mercaptopurina* (6-MP) y *tioguanina*. AZA y 6-MP se utilizan en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (*véase* cap. 38) y en algunos trastornos autoinmunitarios como lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide. La tioguanina se administra en la leucemia mieloide aguda y la 6-MP se prescribe en todo el mundo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica (*véase* cap. 51). La TPMT es la encargada de la destoxificación de 6-MP, de manera que la deficiencia genética de TPMT puede originar efectos adversos pronunciados en los pacientes que reciben estos medicamentos. Cuando se administra por vía oral en las dosis establecidas, la 6-MP actúa como profármaco que es metabolizado por la fosforribosiltransferasa de guanina e hipoxantina (*hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase*, HGPRT) hasta formar nucleótidos de 6-tioguaninas (*6-thioguanine nucleotides*, 6-TGN), que a su vez se incorporan en el DNA y RNA, deteniendo la multiplicación del DNA y la citotoxicidad. Los efectos adversos surgen cuando la TPMT no metila a la 6-MP, lo que provoca la acumulación de este compuesto y la generación de una concentración tóxica de 6-TGN. Gracias a la identificación de los alelos inactivos de TPMT y a la creación de una prueba de genotipificación para identificar a los portadores homocigotos del alelo defectuoso, ahora ya es posible identificar a las personas con predisposición a padecer los efectos adversos del tratamiento con 6-MP. Se ha demostrado que unos sencillos ajustes del esquema posológico salvan la vida de aquellos con deficiencia de S-metiltransferasa de tiopurina.

Participación del metabolismo de los productos xenobióticos en el uso seguro y efectivo de los fármacos.

Cualquier compuesto que entra en el organismo debe ser eliminado por medio de su metabolismo y excreción por la orina o bilis/heces fecales. Este mecanismo evita que los compuestos extraños se acumulen en el cuerpo y ocasionen toxicidad. En el caso de los fármacos, el metabolismo interrumpe

su eficacia terapéutica y facilita su eliminación. La potencia del metabolismo define la eficacia y los efectos adversos de los medicamentos al regular su semivida biológica. Una de las cuestiones más delicadas de la aplicación clínica de los medicamentos es el tema de las reacciones adversas. Si un fármaco se metaboliza con demasiada rapidez, pierde de inmediato su eficacia terapéutica. Esto puede suceder si las enzimas que intervienen en su metabolismo se encuentran activas o son inducidas por algún factor alimentario o ambiental. Si un fármaco se metaboliza con demasiada lentitud, se acumula en la circulación y el parámetro farmacocinético AUC (área bajo la curva *[area under the curve]* de concentración plasmática-tiempo) se eleva y la eliminación plasmática del fármaco disminuye. Este incremento del AUC provoca una estimulación excesiva de ciertos receptores destinatarios o el enlace imprevisto con otros receptores o macromoléculas celulares. El AUC incrementada a menudo se deriva de la inhibición de ciertas enzimas farmacometabolizantes, lo que sucede cuando una persona recibe una combinación de varios medicamentos y uno de ellos tiene como objetivo la enzima que participa en el metabolismo farmacológico. Por ejemplo, el jugo de toronja inhibe a la CYP3A4 intestinal, bloqueando el metabolismo de muchos fármacos que se administran por vía oral. La inhibición de ciertas CYP en el intestino al beber jugo de toronja altera la biodisponibilidad oral de varias clases de medicamentos, como algunos antihipertensivos, inmunosupresores, antidepresivos, antihistamínicos y las estatinas. Dos de los componentes del jugo de toronja que inhiben a CYP3A4 son la naringina y los furanocoumarínicos.

Algunos factores ambientales alteran la concentración estable de ciertas enzimas o inhiben su potencial catalítico, pero estos cambios fenotípicos en el metabolismo farmacológico también se observan en los grupos de personas que tienen predisposición genética a padecer efectos adversos de los medicamentos por las diferencias farmacogenéticas en la expresión de las enzimas farmacometabolizantes (*véase* cap. 4). La mayor parte de estas enzimas exhibe diferencias polimórficas en su expresión como resultado de ciertos cambios hereditarios en la estructura de los genes. Por ejemplo, como ya se describió antes en este capítulo, se observó que una población de tamaño considerable padecía hiperbilirrubinemia por su menor capacidad de glucuronidar la bilirrubina circulante a causa de una menor expresión de *UGT1A1* (síndrome de Gilbert). Los fármacos glucuronizados por UGT1A1, como el inhibidor de la topoisomerasa SN-38 (figs. 3-5, 3-7 y 3-8) exhiben un AUC incrementada, puesto que los individuos con síndrome de Gilbert no pueden destoxificar estos fármacos. La mayor parte de los medicamentos prescritos en la quimioterapia contra el cáncer tiene un índice terapéutico reducido, de manera que cualquier incremento de las concentraciones circulantes de la forma activa puede originar efectos adversos considerables. Las CYP tienen diferencias genéticas que repercuten tremendamente sobre la farmacoterapia.

Casi cualquier clase de medicamento puede provocar una respuesta adversa (*adverse drug response,* ADR). En Estados Unidos, el costo de tales respuestas es de cerca de 100 000 millones de dólares y ocasiona más de 100 000 muertes cada año. Se calcula que 56% de los fármacos que originan respuestas adversas son asimilados por las enzimas farmacometabolizantes, principalmente las CYP, que metabolizan 86% de estos compuestos. Puesto que muchas de las CYP son inducidas e inhibidas por los fármacos, por ciertos factores alimentarios y por otros elementos del ambiente, estas enzimas desempeñan un papel importante en casi todas las reacciones adversas. Por consiguiente, ahora es obligatorio conocer la ruta del metabolismo y las enzimas que participan antes de solicitar la aprobación de la Food and Drug Administration de un nuevo fármaco. Así, actualmente es habitual en la industria farmacéutica establecer cuáles enzimas participan en el metabolismo de un fármaco candidato e identificar sus metabolitos para definir su toxicidad potencial.

Inducción del metabolismo de un fármaco. Los productos xenobióticos repercuten en el metabolismo de los fármacos al activar la transcripción e inducir la expresión de los genes que codifican las enzimas farmacometabolizantes. De esta manera, un compuesto extraño puede inducir su propio metabolismo, al igual que algunos fármacos. Una posible consecuencia de este fenómeno es la concentración plasmática reducida del fármaco a lo largo del tratamiento, con la resultante pérdida de la eficacia, conforme el metabolismo autónomo del fármaco excede la velocidad con la que el medicamento nuevo entra en el organismo. En el cuadro 3-4 se muestra una lista de ligandos y los receptores a través de los cuales inducen el metabolismo de los fármacos. Un receptor específico, cuando es activado por un ligando, puede inducir la transcripción de un conjunto de genes destinatarios. Algunos de éstos son ciertas CYP y transportadores de medicamentos. Por lo tanto, cualquier fármaco que constituye un ligando de un receptor que induce CYP y transportadores puede originar interacciones medicamentosas. La figura 3-13 muestra el esquema por el cual un fármaco actúa de manera recíproca con los receptores nucleares para inducir su propio metabolismo.

El receptor del arilhidrocarbono (*aryl hydrocarbon receptor,* AHR) es miembro de una superfamilia de factores de transcripción con diversas funciones en los mamíferos, como regular el desarrollo del SNC y la respuesta al estrés químico y oxidativo. Esta superfamilia de factores de la transcripción comprende a Per y Sim, dos factores de la transcripción que participan en el desarrollo del SNC y al factor que se induce por hipoxia 1α (*hypoxia-inducible factor 1*α, HIF1α) que activa a los genes en respuesta a un O_2 celular reducido. El arilhidrocarbono induce la expresión de los genes que codifican CYP1A1 y CYP1A2, dos CYP que pueden activar el metabolismo de los carcinógenos químicos, como los contaminantes del ambiente y otros carcinógenos derivados de los alimentos. Muchos de estos sustratos son inertes a menos que sean metabolizados por las CYP. Por lo tanto, el hecho de que un fármaco induzca a estas CYP puede provocar mayores efectos adversos y carcinogenicidad de los procarcinógenos. Por ejemplo, el *omeprazol,* inhibidor de la bomba de protones utilizado para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales (*véase* cap. 36), es un ligando para el arilhidrocarbono y puede inducir a CYP1A1 y CYP1A2, y

Cuadro 3-4
Receptores nucleares que inducen el metabolismo de los fármacos

RECEPTOR	LIGANDOS
Receptor de arilhidrocarbono (AHR)	Omeprazol
Receptor constitutivo de androstano (CAR)	Fenobarbital
Receptor de pregnano X (PXR)	Rifampina
Receptor de farnesoide X (FXR)	Ácidos biliares
Receptor de vitamina D	Vitamina D
Receptor de peroxisoma activado por proliferadores (PPAR)	Fibratos
Receptor de ácido retinoico (RAR)	Ácido *trans* retinoico *total*
Receptor de retinoide X (RXR)	Ácido 9-*cis*-retinoico

por lo tanto, activar las toxinas/carcinógenos, así como las interacciones farmacológicas en los pacientes que reciben medicamentos que son sustratos para cualquiera de los citocromos P450.

Otro mecanismo importante de inducción es el de los receptores nucleares tipo 2 que pertenecen a la misma superfamilia que los receptores de hormonas esteroides. Muchos de estos receptores, identificados conforme a su similitud estructural con los receptores de hormonas esteroides, originalmente se denominaban "receptores huérfanos" puesto que no se conocían ligandos endógenos que interactuaran con ellos. Los estudios subsecuentes revelaron que algunos de estos receptores son activados por los productos xenobióticos, incluyendo a los fármacos. Los receptores nucleares tipo 2 más importantes para el metabolismo de los fármacos y el tratamiento farmacológico son el receptor de pregnano X (*pregnane X receptor*, PXR), el receptor constitutivo de androstano (*constitutive androstane receptor*, CAR) y el receptor de peroxisoma activado por proliferadores (*peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR). El PXR se descubrió por su potencial para ser activado por el esteroide sintético pregnano 16α-carbonitrilo, y es activado por varios medicamentos, como antimicrobianos *(rifampicina* y *troleandomicina)*, bloqueadores de los canales de Ca^{2+} *(nifedipina)*, estatinas *(mevastatina)*, antidiabéticos *(rosiglitazona)*, inhibidores de la proteasa de VIH *(ritonavir)* y medicamentos contra el cáncer *(paclitaxel)*. La hiperforina, componente de la hierba de San Juan (remedio casero que se vende sin receta y se utiliza para la depresión) también activa a PXR. Se cree que esta activación explica el mayor número de fracasos de los anticonceptivos orales en las mujeres que toman hierba de San Juan: el PXR activado induce a CYP3A4, que metaboliza a los esteroides de los anticonceptivos orales. Además, PXR induce la expresión de genes

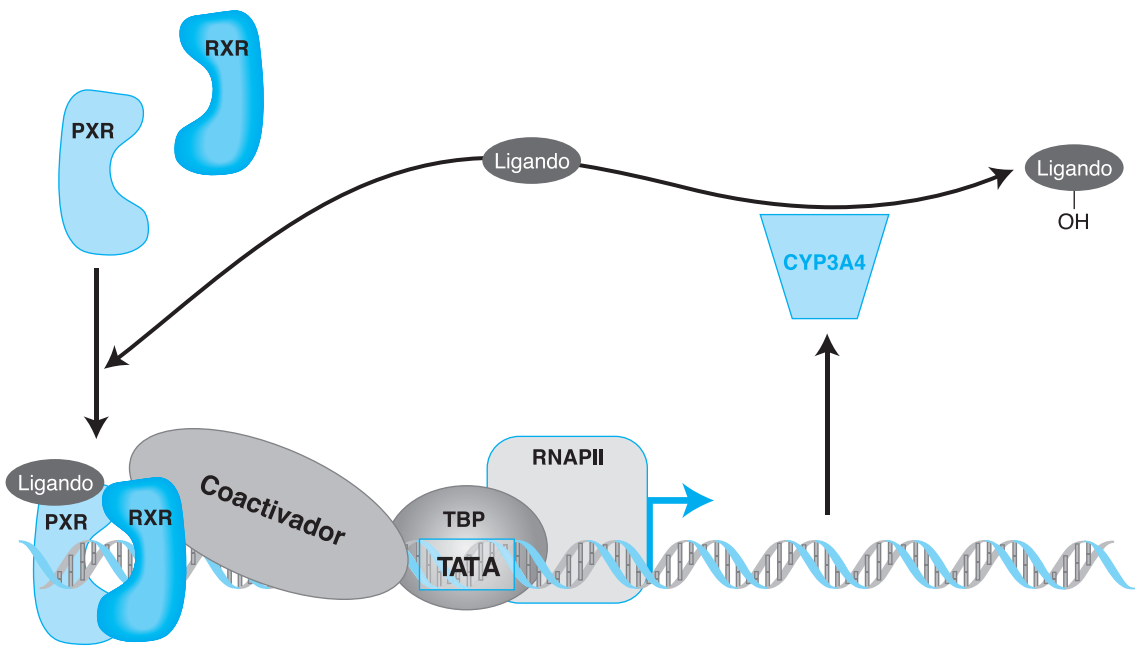


Figura 3-13. ***Inducción del farmacometabolismo por medio de la transducción de señales gobernada por un receptor nuclear.*** Cuando un fármaco como atorvastatina (ligando) penetra en la célula, puede unirse a un receptor nuclear como el receptor X de pregnano (PXR). Éste, a su vez, forma un complejo con el receptor X de retinoide (RXR), se une a los genes destinatarios ascendentes del DNA, recluta coactivador (que se une a la proteína enlazadora de TATA, TBP) y activa la transcripción. Uno de los genes destinatarios de PXR es CYP3A4, que metaboliza a la atorvastatina y reduce su concentración celular. Por lo tanto, la atorvastatina induce su propio metabolismo. Este fármaco sufre hidroxilación tanto orto como para. (*Véase* Handschin y Meyer, 2003.)

que codifican ciertos transportadores de fármacos y enzimas de la fase 2, como SULT y UGT. Por consiguiente, el PXR facilita el metabolismo y la eliminación de ciertos productos xenobióticos, incluyendo medicamentos, con consecuencias extraordinarias (fig. 3-13).

El receptor nuclear CAR se descubrió gracias a su potencial para activar genes en ausencia de un ligando. Esteroides como el *androstanol*, el antimicótico *clotrimazol* y el antiemético *meclizina* son agonistas inversos que inhiben la activación génica a cargo de CAR, mientras que el pesticida 1,4-bis[2-(3,5-dicloropiridiloxi)]benceno, el esteroide 5β-pregnano-3,20-diona, y quizá otros compuestos endógenos, son agonistas que activan la expresión génica cuando se unen a CAR. Los genes introducidos por CAR comprenden a varias CYP (CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4), varias enzimas de la fase 2 (incluso GST, UGT y SULT) y transportadores de fármacos y productos endobióticos. CYP3A4 es inducida por PXR y CAR, de manera que su concentración depende en gran parte de varios medicamentos y otros productos xenobióticos. Además de su participación potencial en la inducción de la degradación de ciertos fármacos como el paracetamol, este receptor funciona regulando la degradación de bilirrubina, proceso a través del cual el hígado descompone al grupo hemo.

Es obvio que PXR y CAR pueden enlazar una gran variedad de ligandos. Al igual que con las enzimas farmacometabolizantes, también existen diferencias en las especificidades de ligando de estos receptores entre las especies. Por ejemplo, la rifampicina activa al PXR humano pero no al de rata o ratón. La meclizina activa de manera preferencial al CAR de ratón pero inhibe la inducción génica de CAR humano. Estos resultados indican que los modelos de roedores no reflejan la respuesta del ser humano a los fármacos.

La familia de receptores de peroxisoma activada por proliferadores (PPAR) consta de tres miembros, α, β y γ. PPARα es el destino de los hiperlipidémicos tipo fibrato, incluyendo a los populares *gemfibrozilo* y *fenofibrato*. Si bien la activación de PPARα provoca la inducción de genes destinatarios que codifican enzimas metabolizadoras de ácidos grasos, con lo que descienden los triglicéridos séricos, también induce enzimas CYP4 que oxidan a los ácidos grasos y los fármacos con cadenas laterales a base de ácidos grasos, como *leucotrieno* y análogos del *ácido araquidónico*.

Participación del farmacometabolismo en la creación de fármacos. Para crear un buen fármaco se necesitan dos elementos fundamentales: eficacia y seguridad. Ambos dependen del metabolismo del fármaco. Es necesario definir cómo y cuáles enzimas metabolizan los fármacos nuevos. Conocer esto permite pronosticar si el compuesto origina interacciones con otros fármacos o puede sufrir variaciones interindividuales pronunciadas en el metabolismo a causa de algún polimorfismo genético.

A lo largo de la historia se han administrado candidatos farmacológicos a roedores en dosis superiores a las ideales en el ser humano para prever sus efectos adversos inmediatos. Asimismo, para los candidatos farmacológicos que se van a utilizar durante un tiempo prolongado en el ser humano, como los medicamentos empleados para reducir los triglicéridos y el colesterol o para el tratamiento de la diabetes tipo 2, se realizan estudios a largo plazo de carcinogénesis en modelos de roedores. Para establecer el metabolismo, el compuesto se somete a un análisis en células hepáticas humanas o extractos de estas células que contienen a las enzimas farmacometabolizantes. Estos estudios permiten definir la manera como el hombre asimila determinado fármaco y, en menor grado, prever la velocidad del metabolismo. Cuando participa una CYP, se utiliza un grupo de CYP recombinantes para definir cuál es la que predomina en el metabolismo del fármaco. Si se observa que una sola CYP, como CYP3A4, metaboliza al fármaco candidato, el siguiente paso es establecer la probabilidad de interacciones entre fármacos. Las interacciones son problemáticas cuando se administran varios fármacos al mismo tiempo, por ejemplo, en los ancianos que toman diariamente algún antiinflamatorio, un medicamento para reducir el colesterol, otro para reducir la presión arterial, un supresor del ácido gástrico, un anticoagulante y otros medicamentos que se venden sin receta. Lo ideal es que el mejor fármaco candidato fuera metabolizado por varias CYP para que la variabilidad en la expresión de una CYP o las interacciones entre fármacos no repercutieran demasiado sobre su metabolismo y farmacocinética.

Se pueden realizar estudios similares con enzimas de la fase 2 y transportadores de fármacos para prever el destino metabólico de un medicamento. Además de utilizar enzimas humanas recombinantes que metabolizan productos xenobióticos para prever el farmacometabolismo, también se deben aplicar los sistemas de receptores (PXR y CAR) para definir si un fármaco candidato es ligando de PXR, CAR o receptor de peroxisoma activado por proliferadores α.

Otra posibilidad en el futuro es prever el farmacometabolismo por medios informáticos *(in silico)*, puesto que ya se conoce la estructura de varias CYP como 2A6, 2C9 y 3A4. Estas estructuras se pueden utilizar para prever el metabolismo de un fármaco candidato ensamblando el compuesto en el sitio activo de la enzima y definiendo el potencial oxidativo de los sitios de la molécula. No obstante, las estructuras, definidas por medio del análisis radiográfico de los cristales del complejo enzima-sustrato, son estáticas, mientras que las enzimas son flexibles; esta diferencia trascendental es limitante. El gran tamaño de los sitios activos de la CYP, que les permite metabolizar distintos compuestos, también dificulta su reproducción. También existe la posibilidad de hacer modelos de ligandos o activadores de los receptores nucleares, pero las limitaciones son similares a las que se describieron para las CYP. Cuando se perfeccionen las estructuras y se elaboren programas informáticos más potentes para la creación de modelos, el farmacometabolismo *in silico* será una realidad.

BIBLIOGRAFÍA

Blanchard, R.L., Freimuth, R. R., Buck, J., *et al*. A proposed nomenclature system for the cytosolic sulfotransferase (SULT) superfamily. *Pharmacogenetics*, **2004,** *14*:199–211.

Cashman, J.R. The implications of polymorphisms in mammalian flavin-containing monooxygenases in drug discovery and development. *Drug Discov. Today*, **2004,** *9*:574–581.

Coughtrie, M.W. Sulfation through the looking glass—recent advances in sulfotransferase research for the curious. *Pharmacogenomics J.*, **2002,** *2*:297–308.

Dutton, G.J. Glucuronidation of drugs and other compounds. *CRC Press, Inc.*, Boca Raton, **1980.**

Evans, W.E., and Relling, M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, **1999,** *286*:487–491.

Glatt, H. Sulfotransferases in the bioactivation of xenobiotics. *Chem. Biol. Interact.*, **2000,** *129*:141–170.

Golka, K., Prior, V., Blaszkewicz, M. and Bolt, H.M. The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. *Toxicol. Lett.*, **2002,** *128*:229–241.

Gong Q.H., Cho J.W., Huang T., *et al*. Thirteen UDP glucuronosyltransferase genes are encoded at the human UGT1 gene complex locus. *Pharmacogenetics*, **2001,** *11*:357–368.

Hayes, J.D., Flanagan, J.U., and Jowsey, I.R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004.**

Handschin, C., and Meyer, U.A. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors. *Pharmacol. Rev.*, **2003,** *55*:649–673.

Kadakol, A., Ghosh, S.S., Sappal, B.S., *et al*. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum. Mutat.*, **2000,** *16*:297–306.

Kobayashi, K., Bouscarel, B., Matsuzaki, Y., *et al*. PH-dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells. *Int. J. Cancer*, **1999,** *83*:491–496.

Krynetski, E.Y., and Evans, W.E. Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am. J. Hum. Genet.*, **1998,** *63*:11–16.

Landi, S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mut. Res.*, **2000,** *463*:247–283.

Lee, K.A., Fuda, H., Lee, Y.C., *et al*. Crystal structure of human cholesterol sulfotransferase (SULT2B1b) in the presence of pregnenolone and 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate. Rationale for specificity differences between prototypical SULT2A1 and the SULT2BG1 isoforms. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:44593–44599.

Meisel, P. Arylamine N-acetyltransferases and drug response. *Pharmacogenomics*, **2002,** *3*:349–366.

Negishi, M., Pederson L. G., Petrotchenko, E., *et al*. Structure and function of sulfotransferases. *Arch. Biochem. Biophys.*, **2001,** *390*:149–157.

Nelson, D.R., Zeldin, D.C., Hoffman, S.M., *et al*. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics*, **2004,** *14*:1–18.

Pedersen, L.C., Petrotchenko, E., Shevtsov, S., and Negishi, M. Crystal structure of the human estrogen sulfotransferase-PAPS complex: evidence for catalytic role of Ser137 in the sulfuryl transfer reaction. *J. Biol. Chem.*, **2002,** *277*:17928–17932.

Townsend, D.M., and Tew, K.D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, **2003,** *22*:7369–7375.

Tukey, R.H., and Strassburg, C.P. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2000,** 40:581–616.

Tukey, R.H., Strassburg, C.P., and Mackenzie, P.I. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. *Mol. Pharmacol.*, **2002,** *62*:446–450.

Vatsis, K.P., Weber, W.W., Bell, D.A., *et al*. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics*, **1995,** *5*:1–17.

Weinshilboum, R.M., Otterness, D.M., and Szumlanski, C.L. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1999,** *39*:19–52.

Yamamoto, W., Verweij, J., de Bruijn, P., *et al*. Active transepithelial transport of irinotecan (CPT-11) and its metabolites by human intestinal Caco-2 cells. *Anticancer Drugs*, **2001,** *12*:419–432.

Williams, P.A., Cosme, J., Vinkovic, D.M., *et al*. Crystal structures of human cytochrome P450 3A4 bound to metyrapone and progesterone. *Science*, **2004,** *305*:683–686.

CAPÍTULO 4

FARMACOGENÉTICA

Mary V. Relling y Kathleen M. Giacomini

La *farmacogenética* es el estudio de la base genética de las variaciones en las respuestas farmacológicas. En su sentido más amplio, la farmacogenética comprende a la farmacogenómica, que utiliza herramientas para buscar en el genoma completo los factores multigénicos que determinan la respuesta farmacológica. Hasta antes de los avances técnicos en la genómica de los últimos años, la farmacogenética procedía utilizando un método genético anterógrado, de fenotipo a genotipo. Los valores atípicos en la respuesta farmacológica se comparaban con individuos con una respuesta farmacológica "normal" para identificar la base farmacológica de la respuesta alterada. Mediante estudios familiares se demostró que en la respuesta había un componente hereditario, o se atribuyó dicho componente mediante estudios de reproducibilidad interindividual e intraindividual. Gracias al auge de la tecnología de la genómica, ahora es posible llevar a cabo un sistema genético inverso, de genotipo a fenotipo, donde los polimorfismos del genoma sirven como punto de partida para evaluar si la variabilidad genómica se traduce en la variabilidad fenotípica.

Marco histórico. En los tiempos en que no existía la genómica, se suponía que la variación genética era relativamente rara y se habían demostrado rasgos hereditarios de la respuesta farmacológica en unos cuantos fármacos y vías (Eichelbaum y Gross, 1990; Evans y Relling, 2004; Johnson y Lima, 2003). Históricamente, los fenotipos poco frecuentes inducidos por fármacos servían como desencadenantes para investigar y documentar los fenotipos farmacogenéticos. En la primera mitad del siglo xx se descubrió que el bloqueo neuromuscular prolongado después de una dosis normal de *succinilcolina*, la neurotoxicidad posterior al tratamiento con *isoniazida* (Hughes *et al.*, 1954) y la methemoglobinemia en la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) (Alving *et al.*, 1956) (*véase* cap. 39) tenían una base genética. En los decenios de 1970 y 1980 se vinculó la hidroxilación de la *debrisoquina* y sus efectos exagerados de hipotensión con una deficiencia autosómica recesiva de la isoenzima 2D6 de la citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) (CYP2D6) (Evans y Relling, 2004). Desde que se descubrió la base molecular del polimorfismo fenotípico en CYP2D6 (Gonzalez *et al.*, 1988) se han identificado las bases moleculares de muchos otros rasgos farmacogenéticos monogénicos (Meyer y Zanger, 1997).

Los individuos difieren entre ellos aproximadamente cada 300 a 1 000 nucleótidos, y se calcula que en el genoma existe un total de 3.2 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*, SNP; sustituciones de un solo par de bases observadas a una frecuencia ≥1% en una población) (Sachidanandam *et al.*, 2001; The International SNP Map Working Group, 2001). La tarea de los farmacogenetistas modernos es investigar cuál de estas variantes o combinación de variantes repercute en los efectos de los medicamentos.

Importancia de la farmacocinética en la versatilidad de la respuesta farmacológica

La respuesta a los fármacos se considera un fenotipo genético como resultado del ambiente. Esto es, la respuesta de cada persona a un medicamento depende de la interrelación entre los factores ambientales y los factores genéticos (fig. 4-1). Por lo tanto, la versatilidad de las respuestas farmacológicas puede explicarse por las variaciones de los factores ambientales y genéticos, solos o combinados. ¿Qué proporción de la versatilidad de la respuesta farmacológica probablemente tiene una base genética? Los estudios familiares clásicos proporcionan un poco de información (Weinshilboum y Wang, 2004). En farmacogenética, para calcular la fracción de la versatilidad fenotípica que se puede atribuir a los factores genéticos es necesario administrar el fármaco a gemelos o triates; por consiguiente, la información es bastante limitada. Los estudios en gemelos demuestran que el metabolismo farmacológico es en gran parte hereditario, y la mayor parte de las variaciones observadas en los índices metabólicos para muchos fármacos tiene bases genéticas (Vesell, 2000). Los resultados de un estudio en gemelos en el que se midió la semivida de la *antipirina* son típicos (fig. 4-2). La antipirina es un analgésico derivado de la pirazolona, que se elimina exclusivamente a través del metabolismo y que es un sustrato para varias CYP. La concordancia en la semivida de la antipirina es mucho mayor entre los gemelos monocigotos (idénticos) que en los gemelos dicigotos (fraternos). Al comparar las variaciones intragemelares contra las variaciones interparejas se observa que entre 75 y 85% de la versatilidad

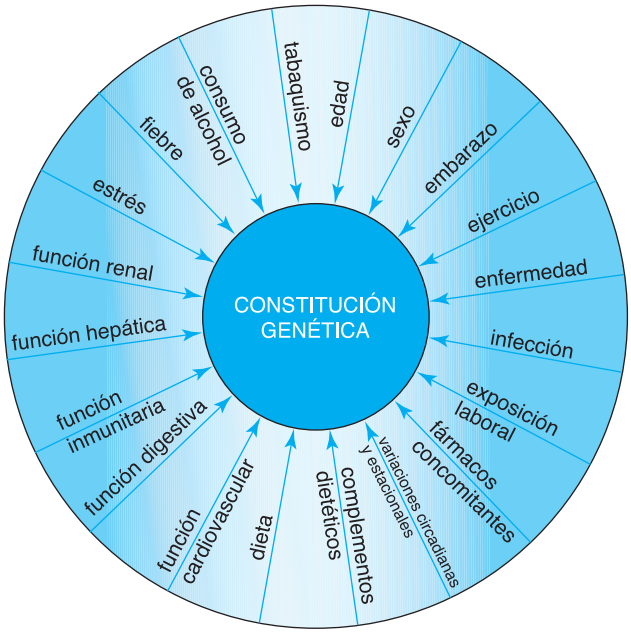


Figura 4-1. ***Factores exógenos y endógenos que contribuyen a la versatilidad de la respuesta a los fármacos.*** (Reimpreso con autorización de Vesell, 1991.)

en la semivida farmacocinética de los medicamentos que se eliminan a través del metabolismo es hereditaria (Penno *et al.*, 1981). También se ha propuesto que el carácter hereditario se puede medir comparando las variaciones intraindividuales con las interindividuales en la respuesta o la disposición del fármaco en individuos no emparentados (Kalow *et al.*, 1998), suponiendo que la reproducibilidad intraindividual alta significa que el carácter hereditario también es alto; todavía no se conoce la validez de este método en los fenotipos farmacológicos. En cualquier caso, estos estudios ofrecen sólo un cálculo de la aportación general de la herencia al fenotipo; los productos genéticos que contribuyen a la disposición de la antipirina son múltiples y la mayor parte posee mecanismos desconocidos de versatilidad genética, de manera que cualquier pronóstico sobre la disposición de la antipirina con base en la versatilidad genética conocida es bastante deficiente.

Otro método para calcular el carácter hereditario de un fenotipo farmacogenético es utilizar experimentos *ex vivo* con líneas celulares derivadas de individuos emparentados. La versatilidad inter e intrafamiliar y las relaciones entre los miembros de una familia sirven para calcular el carácter hereditario. Aplicando este método con células linfoblastoides, se demostró que la citotoxicidad de los fármacos utilizados en la quimioterapia es hereditaria, y se calcula que entre 20 y 70% de la variabilidad en la sensibilidad al *5-fluorouracilo* y al *docetaxel* es hereditaria, dependiendo de la dosis (Watters *et al.*, 2004).

En el caso de los rasgos fenotípicos "monogénicos" de la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, CYP2D6 o metabolismo de metiltransferasa de tiopurina (*thiopurine methyltransferase*, TPMT) se puede pronosticar el fenotipo con base en el genotipo. Varios polimorfismos genéticos de enzimas farmacometabolizantes originan rasgos monogénicos. De acuerdo con un estudio retrospectivo, 49% de las reacciones farmacológicas adversas se produjo con fármacos que son sustratos de enzimas farmacometabolizantes polimórficas, proporción mayor de la que se calcula para los demás fármacos (22%) o para los fármacos más vendidos (7%) (Phillips *et al.*, 2001). Probablemente el establecimiento prospectivo del genotipo permita prevenir estas reacciones adversas (Meyer, 2000).

Una dificultad mucho mayor será definir los factores multigénicos que contribuyen a la respuesta farmacológica. Para algunos fenotipos multigénicos, como la respuesta a los antihipertensivos, el gran número de genes posibles requerirá una muestra de pacientes muy grande para producir el valor estadístico necesario para resolver el problema "multigénico".

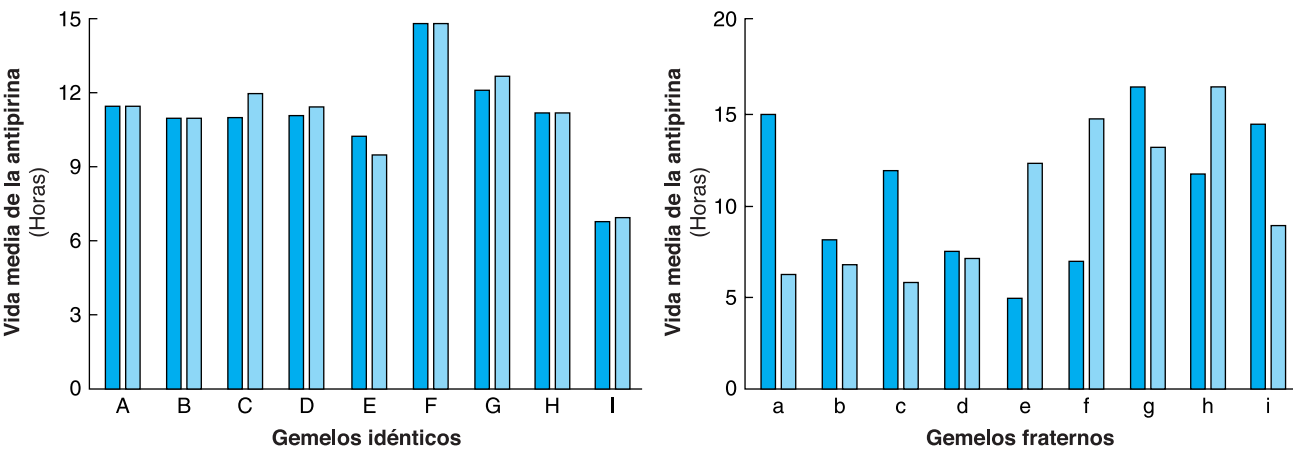


Figura 4-2. ***Contribución farmacogenética a los parámetros farmacocinéticos.*** La semivida de la antipirina es más parecida en los gemelos idénticos que en los fraternos. Las barras muestran la semivida de la antipirina en gemelos idénticos (monocigotos) y fraternos (dicigotos). (Reimpreso de Vesell y Page, 1968.)

BASE GENÓMICA DE LA FARMACOGENÉTICA

Terminología inspirada en el fenotipo

Los primeros descubrimientos en la farmacogenética se inspiraron en diversos fenotipos y se definieron según estudios realizados en familias y gemelos, por lo que los términos genéticos clásicos para los caracteres monogénicos se aplican a algunos polimorfismos farmacogenéticos. Un carácter (p. ej., CYP2D6 "metabolismo deficiente") se considera autosómico recesivo cuando el gen causal se ubica en un autosoma (esto es, no ligado al sexo) y se manifiesta un fenotipo concreto sólo cuando existen alelos no funcionales en los cromosomas tanto maternos como paternos. En el caso de muchos de los primeros polimorfismos farmacogenéticos identificados, el fenotipo no discrepaba lo suficiente entre los individuos "naturales" heterocigotos y los homocigotos como para distinguir que los heterocigotos exhibían un fenotipo intermedio (o codominante) (p. ej., para el metabolismo de la debrisoquina mediado por CYP2D6). Otros rasgos, como TPMT, exhiben tres fenotipos relativamente definidos y, por lo tanto, se consideraron codominantes incluso antes de la era molecular. Gracias a los avances en la caracterización molecular de los polimorfismos y al sistema que va de genotipo a fenotipo, en la actualidad se conocen otros caracteres polimórficos (p. ej., el metabolismo de CYP2C19 de fármacos como *mefenitoína* y *omeprazol*) que exhiben cierto grado de codominancia. Algunos rasgos farmacogenéticos, como el síndrome del QT largo, se segregan como rasgos dominantes; el síndrome del QT largo se acompaña de mutaciones heterocigotas con pérdida de la función de los canales de iones. En este trastorno se observa un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, ya sea en estado basal o en presencia de ciertos fármacos, y la persona tiene predisposición a padecer arritmias cardíacas (*véase* cap. 34).

En esta época en la que se determina con tanto detalle el carácter de las moléculas, existen dos factores principales que complican la designación histórica de los caracteres recesivos, codominantes así como los dominantes. En primer lugar, incluso dentro de un solo gen, es posible observar una distribución muy amplia de polimorfismos (promotor, codificador, no codificador, completamente inactivador o moderadamente modificador), con lo que la designación de un alelo como "variante" o "natural" depende de la investigación completa de los polimorfismos del gen, y no se asigna con facilidad. En segundo lugar, la mayor parte de los caracteres (farmacogenéticos y de otro tipo) es multigénico, no monogénico. De esta manera, incluso cuando la designación recesiva, codominante y dominante resulta informativa para determinado gen, sirve poco para describir la versatilidad genética que produce la variabilidad en el fenotipo de la respuesta a los fármacos porque esta versatilidad fenotípica probablemente es, en su mayor parte, multigénica.

Tipos de variantes genéticas

Un *polimorfismo* es una variación de la secuencia del DNA cuya frecuencia en el alelo es de 1% o más en determinada población. Las variaciones del fenotipo humano se han vinculado con dos tipos principales de variaciones de secuencias: *polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP) e *inserciones/deleciones* (fig. 4-3). Comparadas con las sustituciones de pares de bases, las inserciones/deleciones son mucho menos frecuentes en el genoma y son especialmente esporádicas en las regiones que codifican genes (Cargill *et al.*, 1999; Stephens *et al.*, 2001). Las sustituciones de un solo par de bases que tienen una frecuencia de 1% o más en una población se denominan polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y su frecuencia en el genoma humano es de aproximadamente un SNP cada varias centenas a un millar de pares de bases, dependiendo de la región génica (Stephens *et al.*, 2001).

Los SNP en la región codificadora se denominan *cSNP.* Los cSNP se subdividen en no sinónimos (o *mutación de aminoácido,* también llamada errónea o de sentido erróneo) cuando el cambio del par de bases provoca la sustitución de un aminoácido, y sinónimo (o *codificador*) cuando la sustitución del par de bases dentro de un codón no modifica el aminoácido codificado. Típicamente, las sustituciones del tercer par de bases, denominada *posición de titubeo,* en un codón de tres pares de bases, como la sustitución de G a A en la prolina que se muestra en la figura 4-3, no alteran el aminoácido codificado. Las sustituciones de pares de bases que conducen hacia un codón de terminación se denominan mutaciones *sin sentido* o de terminación. Además, casi 10% de los SNP tiene más de dos alelos posibles (p. ej., es posible sustituir C por A o por G), de manera que el mismo sitio polimórfico se puede acompañar de sustituciones de aminoácidos en algunos alelos, pero no en otros.

Puede haber polimorfismos en regiones no codificadoras de genes en las regiones no traducidas 3' y 5', en las regiones promotoras y potenciadoras, en las regiones intrónicas o en grandes regiones entre genes, regiones intergénicas (fig. 4-4). Los polimorfismos en los intrones observados cerca de los límites entre exones e intrones a menudo se consideran una categoría aparte de los demás polimorfismos intrónicos puesto que éstos repercuten sobre el corte y empalme y, por lo tanto, modifican la función. Los SNP no codificadores en los promotores o potenciadores pueden alterar los elementos de acción *cis* o *trans* que regulan la transcripción génica o la estabilidad del transcrito. Los SNP no codificadores en los intrones o exones crean otros sitios para corte y empalme de los exones, y el transcrito modificado posee más o menos exones, o exones más cortos o más largos, que el transcrito natural. La introducción o deleción de la secuencia exónica origina una desviación en el marco de lectura de la proteína traducida y, por lo tanto, un cambio de la estructura o función de la proteína, o bien origina un codón precoz de terminación, lo que ocasiona inestabilidad o ausencia de la función de la proteína. Cerca de 95% del genoma es intergénico, de manera que es poco probable que la mayor parte de los polimorfismos perjudique directamente al transcrito o proteína

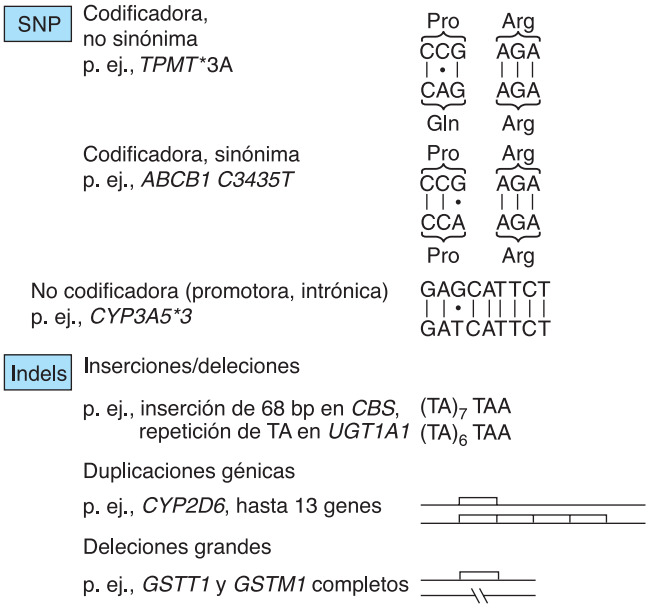


Figura 4-3. ***Mecanismos moleculares de los polimorfismos genéticos.*** Las variantes genéticas más comunes son los polimorfismos a base de sustituciones de un solo nucleótido (SNP). Los SNP *no sinónimos codificadores* provocan la sustitución de un nucleótido que modifica al codón aminoácido (en este caso de prolina a glutamina), que a su vez puede modificar la estructura y estabilidad de la proteína, su afinidad de sustrato o introducir un codón de terminación. Los SNP *sinónimos codificadores* no cambian al codón aminoácido, pero tienen consecuencias funcionales (estabilidad del transcrito, empalme). Los SNP no codificadores se ubican en regiones promotoras, intrones y otras regiones reguladoras que repercuten sobre la unión del factor de transcripción, los intensificadores, la estabilidad del transcrito o el empalme. El segundo polimorfismo más importante es el de *inserción/deleción*. Estos polimorfismos pueden tener cualesquiera de los efectos de las sustituciones SNP: repeticiones cortas en el promotor (que repercute sobre la cantidad de transcrito) o inserciones/deleciones grandes que añaden o sustraen aminoácidos. Además, los polimorfismos de inserción/deleción también participan en las duplicaciones de genes, multiplicación de genes de la línea germinativa que se hereda de manera estable y que origina una mayor expresión y actividad de las proteínas o deleciones de genes que provocan la falta de producción proteínica. Todos estos mecanismos se han vinculado con los polimorfismos farmacogenéticos comunes de la línea germinativa. TPMT, metiltransferasa de tiopurina; ABCB1, el transportador de multirresistencia (glucoproteína-P); CYP, citocromo P450; CBS, sintasa β de cistationina *(cystathionine β-synthase);* UGT, glucuroniltransferasa de UDP *(UDP-glucuronyl transferase);* GST, glutatión-S-transferasa.

codificada. Sin embargo, los polimorfismos intergénicos en ocasiones tienen consecuencias biológicas al modificar la estructura terciaria del DNA, la interacción con la cromatina y las topoisomerasas o la replicación del DNA. Por consiguiente, no es posible suponer que los polimorfismos intergénicos carecen de importancia farmacogenética.

Es notable la diversidad de los tipos de inserciones/deleciones que son toleradas como polimorfismos de la línea germinativa. Un polimorfismo común de la glutatión-S-transferasa M1 (*GSTM1*) es causado por una deleción de la línea germinativa de 50 kilobases (kb) y el alelo nulo (indiferente) tiene una frecuencia en la población de 0.3 a 0.5, dependiendo de la raza/etnia. Estudios bioquímicos indican que los hígados de los individuos homocigotos nulos (indiferentes) poseen sólo casi 50% de la capacidad conjugadora del glutatión que los que poseen cuando menos una copia del gen *GSTM1* (Townsend y Tew, 2003a). El número de repeticiones TA en el promotor de glucuronosiltransferasa de UDP A1 (*UDP-glucuronosyl transferase A1, UGT1A1*) repercute en la expresión cuantitativa de esta glucuronosiltransferasa crucial en el hígado; aunque existen repeticiones de cuatro a nueve TA en los alelos que se heredan de la línea germinativa (Monaghan *et al.*, 1996), los alelos más comunes son de seis a siete repeticiones. La sintasa β de cistationina tiene un polimorfismo común de inserción/deleción de 68 pares de bases que se han ligado a las concentraciones de folato (Kraus *et al.*, 1998). Si bien en muchos de estos casos el contexto de la secuencia local de estas inserciones/deleciones sugiere de manera enfática que los mecanismos que explican las alteraciones genómicas (p. ej., la deleción de *GSTM1* es limitada por los sitios de recombinación homóloga), se mantienen frecuencias alélicas elevadas gracias a la herencia mendeliana.

El *haplotipo*, que se define como la serie de alelos observados en un locus ligado en un cromosoma, especifica la variación de la secuencia de DNA en un gen o región génica de un cromosoma. Por ejemplo, considérense dos SNP en *ABCB1*, que codifica a la proteína de multirresistencia glucoproteína P. Un SNP es una sustitución de una base T por una A en la posición 3 421, y el otro es un cambio de C a T en la posición 3 435. Los haplotipos posibles son $T_{3\,421}C_{3\,435}$, $T_{3\,421}T_{3\,435}$, $A_{3\,421}C_{3\,435}$ y $A_{3\,421}T_{3\,435}$. Respecto de cualquier gen, los individuos poseen dos haplotipos, uno de origen materno y otro de origen paterno, que pueden ser idénticos, o no serlo. Los haplotipos son importantes puesto que constituyen la unidad funcional del gen. Esto es, el haplotipo representa la constelación de variantes que ocurren de manera simultánea para el gen en cada cromosoma. En algunos casos, esta

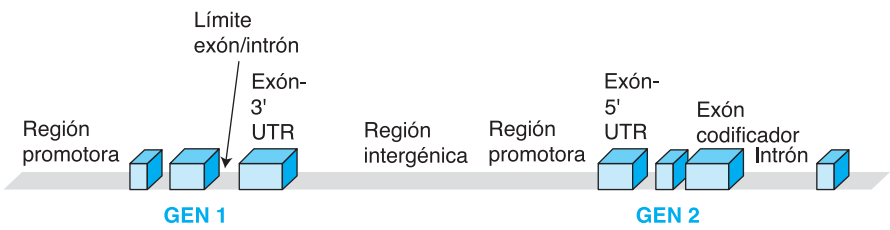


Figura 4-4. ***Nomenclatura de las regiones genómicas.***

constelación de variantes, más que la variante o alelo individual, tiene importancia desde el punto de vista funcional. Sin embargo, en otros, una sola mutación tiene importancia funcional independientemente de las demás variantes ligadas dentro del haplotipo.

Diversidad étnica

La frecuencia de los polimorfismos varía en las poblaciones de seres humanos (Burchard *et al.*, 2003; Rosenberg *et al.*, 2002; Rosenberg *et al.*, 2003). Entre los SNP de la región codificadora, la frecuencia de SNP sinónimos es mucho mayor que la de los no sinónimos. Por consiguiente, para la mayor parte de los genes, la diversidad de nucleótidos, que refleja el número y la frecuencia de SNP, es mayor para los SNP sinónimos que para los no sinónimos. Este hecho refleja las presiones selectivas (llamadas *selección negativa* o *purificante*), que actúan conservando la actividad funcional de las proteínas y, por lo tanto, de la secuencia de aminoácidos. Se han examinado las frecuencias de los polimorfismos en poblaciones humanas con diversidad étnica o racial por medio de estudios de rastreo del genoma completo (Cargill *et al.*, 1999; Stephens *et al.*, 2001). En estos estudios, los polimorfismos se han clasificado como cosmopolitas o como específicos de la población (o de la raza y etnia). Los polimorfismos cosmopolitas son aquellos que existen en todos los grupos étnicos, aunque su frecuencia difiera entre ellos. Estos polimorfismos se observan en una frecuencia alélica mayor que los polimorfismos específicos de la población. Probablemente los polimorfismos cosmopolitas aparecieron antes de que el hombre emigrara de África, así que por lo general son más antiguos que los que son específicos de la población.

La presencia de polimorfismos específicos para cada etnia y raza coincide con el aislamiento geográfico de diversas poblaciones de seres humanos (Xie *et al.*, 2001). Quizá estos polimorfismos se originaron en poblaciones aisladas y luego alcanzaron cierta frecuencia porque son favorables (selección positiva) o, más probablemente, porque son neutros y no confieren ventajas ni desventajas a la población. Los estudios de secuencias realizados a gran escala en diversas poblaciones étnicas de Estados Unidos han demostrado que los afroamericanos tienen el mayor número de polimorfismos específicos de la población en comparación con los europeos-americanos, mexicanos-americanos y asiáticos-americanos (Leabman *et al.*, 2003; Stephens *et al.*, 2001). Se cree que los africanos constituyen la población más antigua y, por lo tanto, poseen polimorfismos específicos de la población y polimorfismos más antiguos que aparecieron antes de que emigraran de África.

Considérense las variaciones de la región codificadora de dos transportadores de membrana identificados en 247 muestras de DNA de diversas etnias (fig. 4-5). Aquí se muestran los SNP tanto sinónimos como no sinónimos; se señalan los cSNP no sinónimos específicos de cada población. La proteína de multirresistencia MRP2 tiene un gran número de cSNP no sinónimos. Existen menos variantes sinónimas que no sinónimas, pero las frecuencias alélicas de las variantes sinónimas son mayores que las de las no sinónimas (Leabman *et al.*, 2003). Por el contrario, el transportador de dopamina (*dopamine transporter*, DAT) posee algunas variantes sinónimas pero ninguna no sinónima, lo que indica que presiones selectivas actuaron en contra de las sustituciones que originaron los cambios en los aminoácidos.

En una investigación de los haplotipos de la región codificadora en 313 genes de 80 muestras de DNA de diversas etnias, se observó que la mayor parte de los genes tenía entre dos y 53 haplotipos, con un promedio de 14 en un gen (Stephens *et al.*, 2001). Al igual que los SNP, los haplotipos pueden ser cosmopolitas o específicos de cada población, y cerca de 20% de los más de 4 000 haplotipos identificados eran de tipo cosmopolita (Stephens *et al.*, 2001). Si se toma en cuenta la frecuencia de los haplotipos, los cosmopolitas corresponden a más de 80% de todos los haplotipos, mientras que los específicos de la población corresponden sólo a 8 por ciento.

Selección de polimorfismos

Las variaciones genéticas que originan cambios biológicos penetrantes y evidentes desde el punto de vista constitutivo en algunas ocasiones suscitan un fenotipo "de enfermedad". Algunos ejemplos de las enfermedades hereditarias producidas por los defectos de un solo gen son la fibrosis quística, la anemia drepanocítica y el síndrome de Crigler-Najjar (Pani *et al.*, 2000). En el caso del síndrome de Crigler-Najjar, el mismo gen *(UGT1A1)* que es el destinatario de una serie de mutaciones inactivadoras raras (y que desafortunadamente se acompañan de una enfermedad grave) es también el destinatario de otros polimorfismos moderados (y se acompaña de hiperbilirrubinemia moderada y alteraciones en la eliminación de los fármacos) (Monaghan *et al.*, 1996). A causa de la enfermedad, existe cierta selección evolutiva en contra de estos polimorfismos de un solo gen. Los polimorfismos en otros genes tienen efectos altamente penetrantes en circunstancias de provocación farmacológica, mas no en el estado de salud, lo que constituye la causa de los caracteres farmacogenéticos monogénicos. Es poco probable que exista presión selectiva a favor o en contra de estos polimorfismos (Evans y Relling, 2004; Meyer, 2000; Weinshilboum, 2003). La mayor parte de los polimorfismos genéticos tiene consecuencias moderadas sobre los genes afectados, forma parte de un grupo enorme de factores multigénicos que influyen en los efectos de los fármacos, o repercuten sobre los genes cuyos productos tienen una participación de menor importancia en la acción farmacológica en relación con un gran efecto que no es genético. Por ejemplo, la inducción del metabolismo con fenobarbital algunas veces constituye un efecto "ambiental" tan abrumador que los polimorfismos en los factores afectados de la transcripción y los genes farmacometabolizantes tienen efectos moderados en comparación.

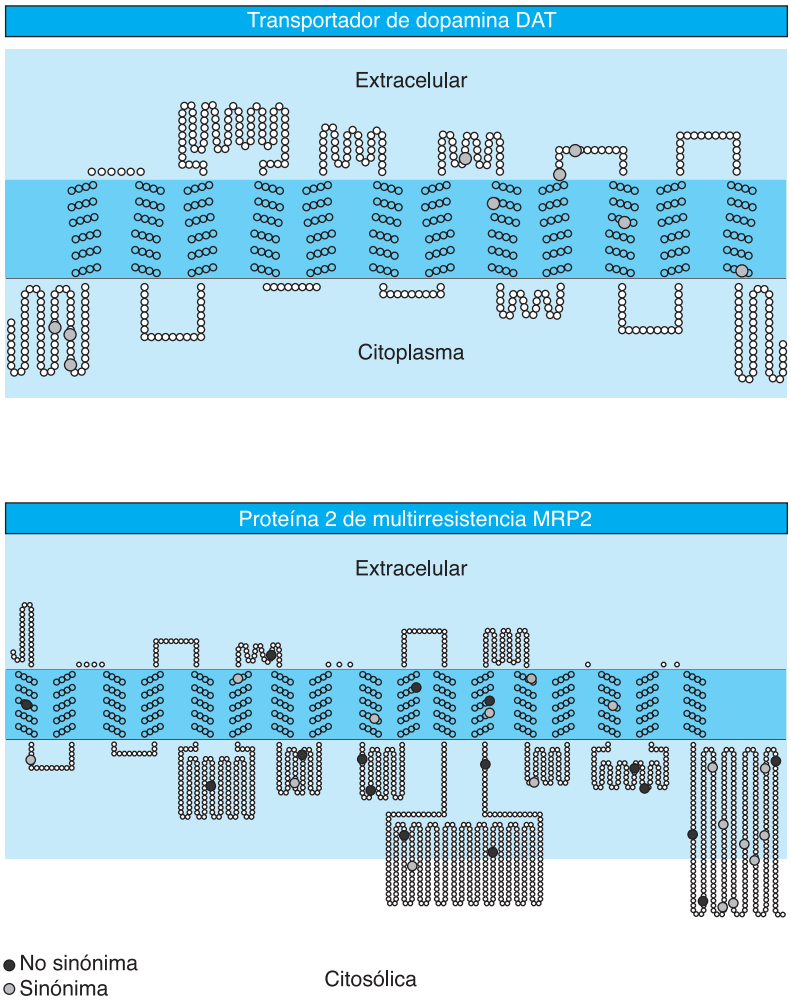


Figura 4-5. ***Polimorfismos de la región codificadora en dos transportadores de membrana.*** Se muestra el transportador de dopamina, DAT (codificado por *SLCGA3*) y la proteína asociada a multirresistencia (*multidrug resistance protein 2*, MRP2) (codificada por *ABCC2*). Se identificaron las variantes de la región codificadora en 247 muestras de DNA de distintas etnias (100 afroamericanos, 100 europeos americanos, 30 asiáticos, 10 mexicanos y siete individuos originarios de las islas del Pacífico). Las variantes sinónimas son de color gris claro, las variantes no sinónimas son de color negro. (Reproducido con autorización de Shu *et al.*, 2003.)

CONSIDERACIONES PARA LA PREPARACIÓN DE UN ESTUDIO FARMACOGENÉTICO

Medidas farmacogenéticas

¿Cuáles son los caracteres farmacogenéticos y cómo se miden? Un *carácter farmacogenético* es cualquier rasgo medible o discernible vinculado con un fármaco. Por lo tanto, la actividad enzimática, la concentración de fármacos o metabolitos en el plasma o la orina, la reducción farmacológica de la presión arterial o los lípidos y los patrones de expresión génica inducida por un fármaco constituyen ejemplos de caracteres farmacogenéticos. El hecho de medir directamente un rasgo (p. ej., la actividad enzimática) tiene la ventaja de que el efecto neto de las contribuciones de todos los genes que influyen en el carácter se refleja en la medida fenotípica. Sin embargo, su desventaja es que también refleja las influencias no genéticas (p. ej., la dieta, las interacciones medicamentosas, la fluctuación diurna u hormonal) y, por lo tanto, en ocasiones es "inestable". Para CYP2D6, si un paciente recibe una dosis oral de *dextrometorfán* y se mide la proporción urinaria entre el fármaco original y su metabolito, el fenotipo reflejará el genotipo para CYP2D6 (Meyer y Zanger, 1997). No obstante, si se administra dextrometorfán con *quinidina*, inhibidor potente de CYP2D6, el fenotipo concuerda con un genotipo metabolizante deficiente, aun cuando el individuo sea portador de alelos naturales de CYP2D6. En este caso, la administración de quinidina da como resultado una haploinsuficiencia medicamentosa, y la asignación de un fenotipo metabolizante deficiente CYP2D6 no sería precisa para este sujeto en ausencia de quinidina. Cuando una medida fenotípica, como la prueba del aliento de la eritromicina (para

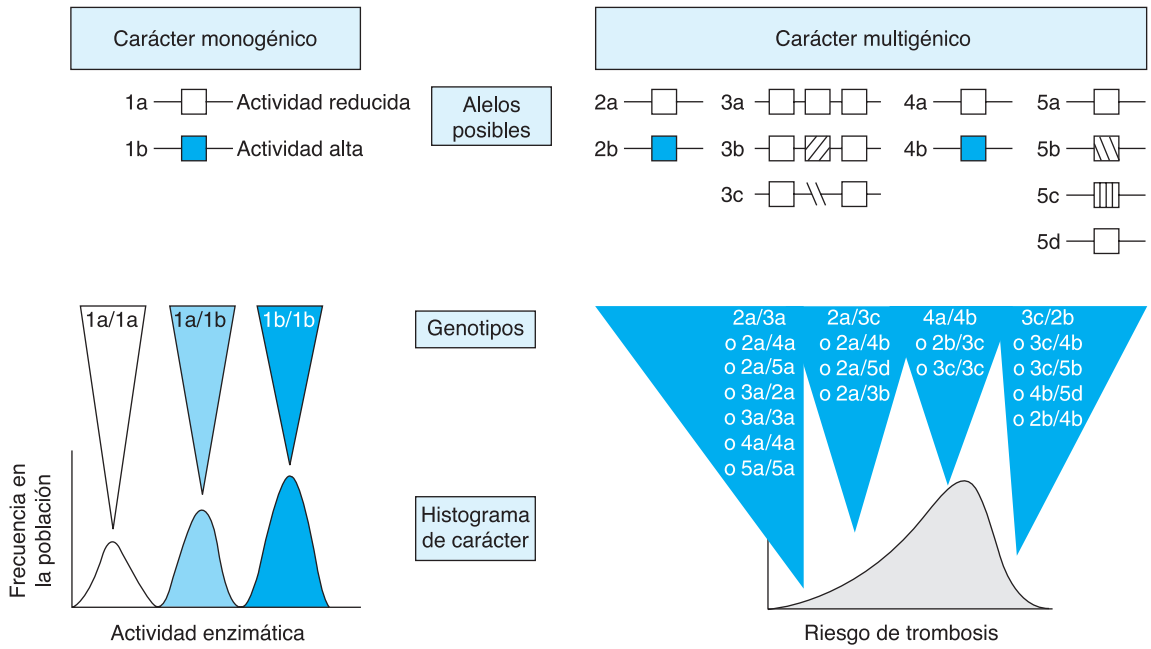


Figura 4-6. ***Caracteres farmacogenéticos monogénicos y multigénicos.*** Alelos posibles para un carácter monogénico *(superior izquierda)*, donde un solo gen posee un alelo de actividad reducida (1a) y otro de actividad alta (1b). La distribución de la frecuencia en la población de un carácter monogénico *(inferior izquierda)*, que aquí se muestra como actividad enzimática, puede ser de tipo trimodal, con una separación relativamente definida entre la actividad reducida (homocigótica para 1a), actividad intermedia (heterocigótica para 1a y 1b) y actividad alta (homocigótica para 1b). En los caracteres multigénicos sucede lo contrario (p. ej., una actividad recibe la influencia hasta de cuatro genes distintos, genes 2 a 5), cada uno de los cuales posee 2, 3 o 4 posibles alelos (de a-d). El histograma de población para la actividad es oblicuo-unimodal, sin diferencias definidas entre los grupos genotípicos. Las combinaciones de alelos que codifican la actividad reducida y alta en diversos genes se traduce en un fenotipo con actividad reducida, intermedia y alta.

CYP3A), no es estable en una persona, significa que el fenotipo es modificado por otros factores no genéticos y quizá indica el efecto penetrante débil o multigénico de un carácter monogénico. La mayor parte de los caracteres farmacogenéticos es de tipo multigénico más que monogénico (fig. 4-6), de manera que se está haciendo lo posible por identificar los genes más importantes y sus polimorfismos que repercuten en la versatilidad de la respuesta farmacológica.

La mayor parte de los métodos de genotipificación utiliza ácido desoxirribonucleico de la línea germinativa, esto es, DNA extraído de cualquier célula somática diploide, casi siempre linfocitos o células bucales (por su accesibilidad). El DNA es muy estable si se extrae y almacena en forma correcta y, a diferencia de muchos otros estudios de laboratorio, la genotipificación sólo tiene que realizarse una vez, puesto que la secuencia de DNA por lo general no varía a lo largo de la vida de la persona. Se han realizado avances enormes en las técnicas de biología molecular para definir los genotipos, pero muy pocas se utilizan en la actualidad de manera sistemática para atender a los pacientes. Las pruebas de genotipificación se encaminan hacia cada sitio polimórfico conocido utilizando una serie de estrategias que por lo general dependen hasta cierto grado de la hibridación de cuando menos un oligonucleótido en una región colindante de DNA o superpuesta al sitio polimórfico (Koch, 2004). La variabilidad genómica es tan común (con sitios polimórficos cada pocos cientos de nucleótidos) que los polimorfismos "crípticos" o no reconocidos pueden interferir con la hibridación del oligonucleótido y originar una asignación falsa positiva o falsa negativa del genotipo. Para integrar por completo al genotipo dentro de la terapéutica será necesario mejorar la tecnología quizá utilizando varios métodos en cada sitio polimórfico.

Un método para evaluar la confiabilidad de los valores del genotipo en un grupo de individuos es valorar si el número relativo entre homocigotos y heterocigotos coincide con la frecuencia global de alelos en cada sitio polimórfico. El *equilibrio Hardy-Weinberg* se mantiene cuando el apareamiento dentro de una población es aleatorio y no existe efecto de selección natural en la variante. Estas suposiciones se describen de manera matemática cuando las proporciones de la población que son homocigotas para la variante genotípica (q^2), homocigotas para el genotipo natural (p^2) y heterocigotas (2*p*q) no difieren en forma importante de las pronosticadas conforme a las frecuencias alélicas globales (p = frecuencia del alelo natural; q = frecuencia de la variante alélica) en la población. Cuando las proporciones de los tres genotipos observados, que deben sumar uno, difieren de manera significativa de las pronosticadas, significa que quizá existe un error de genotipificación.

Cuadro 4-1
Bases de datos que contienen información sobre la versatilidad genética en el ser humano

NOMBRE DE LA BASE DE DATOS	URL (*organismo*)	DESCRIPCIÓN DEL CONTENIDO
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) (Base de conocimientos farmacogenéticos y farmacogenómicos)	www.pharmgkb.org (NIH Sponsored Pharmacogenetics Research Network and Knowledge Database)	Información sobre el genotipo y fenotipo en relación con la respuesta a los fármacos
Single Nucleotide Polymorphism Database (SNP) (Base de datos de polimorfismos mononucléotidos)	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=snp (National Center for Biotechnology Information, NCBI)	Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
Human Genome Variation Database (HGVbase) (Base de datos de las variaciones del genoma humano)	hgvbase.cgb.ki.se/	Asociaciones genotipo/fenotipo
Human Gene Mutation Database (HGMD) (Base de datos de mutaciones génicas humanas)	www.hgmd.org/	Mutaciones/SNP en genes humanos
Online Mendelian Inheritance in Man (Herencia mendeliana en el hombre, en línea)	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM (NCBI)	Trastornos génicos y genéticos humanos

Los polimorfismos son tan frecuentes que quizá el haplotipo (estructura alélica que indica si los polimorfismos de un gen son del mismo alelo o no) también es importante. Hasta ahora, se ha visto que los métodos experimentales para confirmar con certeza si los polimorfismos son alélicos se pueden llevar a cabo, pero son difíciles desde el punto de vista técnico (McDonald *et al.*, 2002). La mayoría de los investigadores utiliza la probabilidad estadística para asignar haplotipos supuestos o inferidos; por ejemplo, puesto que dos de los SNP más comunes en *TPMT* (en 460 y 719) a menudo son alélicos, la genotipificación que exhibe heterocigosidad en ambos SNP tendrá >95% de posibilidades de reflejar un alelo natural y una variante alélica en ambas posiciones SNP (originando un genotipo "heterocigoto" para *TPMT*). Sin embargo, la posibilidad remota de que cada uno de ambos alelos lleve una sola variante de SNP, y de este modo confiera un fenotipo homocigoto con deficiencia de la variante, constituye una posibilidad teórica.

Métodos del gen candidato y del genoma completo

Las rutas que intervienen en la respuesta a los fármacos a menudo se conocen, al menos parcialmente, así que es posible realizar estudios farmacogenéticos basados en la asociación con genes candidatos. Una vez que se identifican los genes que participan en la ruta de la respuesta a los fármacos, el siguiente paso en la creación del estudio farmacogenético de asociación con genes candidatos consiste en identificar los polimorfismos genéticos que probablemente contribuirán a las respuestas terapéuticas o adversas del fármaco. Existen varias bases de datos que contienen información de polimorfismos y mutaciones en los genes humanos (cuadro 4-1), que permiten al investigador buscar los polimorfismos que se han publicado en cada gen. De hecho, algunas bases de datos como la Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) comprenden datos tanto fenotípicos como genotípicos.

En la actualidad no resulta práctico analizar todos los polimorfismos en un solo estudio de asociación con genes candidatos, así que es importante seleccionar los polimorfismos que tienen más probabilidades de estar vinculados con el fenotipo de la respuesta farmacológica. Para este fin, existen dos categorías de polimorfismos. Los primeros son aquellos que no provocan alteraciones funcionales de la proteína expresada (p. ej., una enzima que metaboliza al fármaco o al receptor del fármaco). Por el contrario, estos polimorfismos están ligados al alelo variante que produce la alteración funcional. Estos polimorfismos sirven como marcadores biológi-

cos del fenotipo de la respuesta farmacológica. Sin embargo, su principal inconveniente es que a menos que su enlace sea de 100% con el polimorfismo causal no constituyen los mejores marcadores del fenotipo de la respuesta farmacológica.

El segundo tipo de polimorfismo es el *polimorfismo causal*, que produce directamente el fenotipo. Por ejemplo, un SNP causal puede cambiar un residuo de aminoácido en un sitio muy bien conservado a lo largo de la evolución. Esta sustitución origina una proteína que no es funcional o que tiene una función reducida. Siempre que sea posible, conviene seleccionar polimorfismos para estudios farmacogenéticos que sean probablemente causales (Tabor *et al.*, 2002). Si la información biológica indica que determinado polimorfismo altera la función, por ejemplo, en estudios celulares de variantes no sinónimas, este polimorfismo constituye un excelente candidato para utilizarse en un estudio de asociación.

Un inconveniente potencial del método del gen candidato es que se pueden estudiar genes equivocados. Los sistemas del genoma completo, que utilizan la distribución de la expresión génica, rastreos del genoma completo o proteómica, son un complemento del sistema de genes candidatos porque ofrece una investigación relativamente imparcial del genoma para identificar genes candidatos que previamente no se habían reconocido. Por ejemplo, es posible comparar el RNA, el DNA o algunas proteínas de los pacientes que sufren efectos adversos inaceptables de un fármaco con material idéntico de otros pacientes que recibieron un tratamiento semejante y que no sufrieron tales efectos. También es posible definir los patrones de expresión génica, conjuntos de polimorfismos o heterocigosidad o la cantidad relativa de ciertas proteínas, utilizando herramientas de informática para identificar genes, regiones genómicas o proteínas que se pueden estudiar aún más en busca de polimorfismos de la línea germinativa que distinguen a un fenotipo. La expresión génica y las técnicas proteómicas ofrecen la ventaja de que la abundancia de señales refleja directamente una parte de la variación genética más importante; sin embargo, ambas clases de expresión dependen en gran parte del tipo de tejido que se elija, y no siempre se pueden obtener del tejido pertinente; por ejemplo, algunas veces no es posible tomar biopsias de tejido encefálico para estudiar los efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC). La ventaja del DNA es que se puede obtener fácilmente y es independiente del tipo de tejido, pero la mayor parte de las variaciones genómicas no se localiza en los genes y el gran número de SNP aumenta el peligro de un error tipo I (al encontrar diferencias que son falsas positivas). Sin embargo, la tecnología para realizar investigaciones del genoma completo del RNA, DNA y proteínas ha avanzado a pasos agigantados y estos métodos prometen descubrimientos farmacogenómicos futuros.

Estudios funcionales de los polimorfismos

Aún se carece de información funcional de la mayor parte de los polimorfismos. Por lo tanto, para seleccionar los que probablemente son causales, es importante pronosticar si resultarán en un cambio en la función de la proteína, su estabilidad o su ubicación subcelular. Una manera de conocer los efectos funcionales de diversos tipos de variaciones del genoma es investigar las mutaciones que han sido vinculadas con enfermedad mendeliana en el ser humano. El mayor número de variaciones de DNA vinculadas con enfermedades o caracteres son mutaciones de sentido erróneo (por otro aminoácido) o sin sentido (no codificadoras), seguidas de deleciones (fig. 4-7). Los estudios ulteriores indican que en las sustituciones de aminoácidos ligadas con enfermedades del ser humano existe una gran representación en residuos que se han conservado muy bien a lo largo de la evolución (Miller y Kumar, 2001; Ng y Henikoff, 2003). A estos resultados se agrega una gran investigación de la variación genética en transportadores de membrana que son importantes para la respuesta farmacológica (Leabman *et al.*, 2003). En este estudio se demostró que los SNP no sinónimos que alteran a los aminoácidos conservados a lo largo de la evolución tienen una menor frecuencia alélica que los que alteran residuos que no se han conservado entre las especies. Este hallazgo sugiere que los SNP que alteran a los residuos conservados a lo largo de la evolución son los más nocivos. La naturaleza del cambio químico de una sustitución de un aminoácido determina el efecto funcional del aminoácido modificado. Los cambios más radicales en los aminoácidos tienen más probabilidades de causar enfermedad que los cambios más conservadores. Por ejemplo, la sustitución de un aminoácido con carga (Arg) por un aminoácido no polar y sin carga (Cis) tiene más probabilidades de perjudicar la función que la sustitución de residuos que son más similares desde el punto de vista químico (p. ej., Arg a Lis).

Uno de los primeros ejemplos farmacogenéticos que se descubrió fue la deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD), carácter monogénico ligado a X que origina anemia hemolítica acentuada después de que las personas comen alubias o consumen diversos fármacos, como antipalúdicos (Alving *et al.*, 1956). Normalmente los eritrocitos contienen G6PD, que ayuda a regular la concentración del antioxidante glutatión (GSH). Los antipalúdicos como la

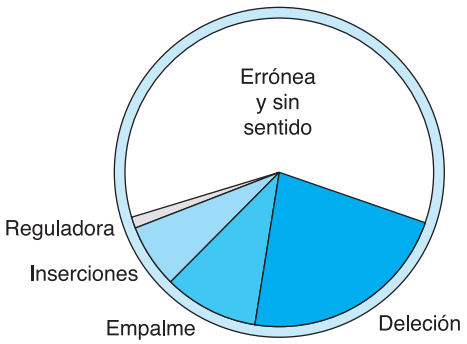


Figura 4-7. ***Mutaciones de DNA vinculadas con enfermedades en los seres humanos.*** De las 27 027 variaciones de DNA estudiadas, 1 222 se vincularon con enfermedades. Estas 1 222 se clasifican en grupos funcionales en las proporciones que indica la gráfica con forma de pastel. La mayor fracción de las variaciones de DNA ligadas a enfermedades mendelianas corresponde a mutaciones de aminoácidos y mutaciones de terminación (Botstein y Risch, 2003).

Cuadro 4-2

Efecto pronosticado en la función y riesgo relativo de que una variante genética altere la función

TIPO DE VARIANTE	UBICACIÓN	FRECUENCIA EN EL GENOMA	RIESGO RELATIVO PRONOSTICADO DEL FENOTIPO	EFECTO EN LA FUNCIÓN
Sin sentido	Región codificadora	Muy reducida	Muy alto	Detiene el codón
No sinónima Conservada en la evolución	Región codificadora	Reducida	Alto	Sustitución de un residuo de aminoácido conservado a lo largo de la evolución
No sinónima No conservada en la evolución	Región codificadora	Reducida	Reducido a moderado	Sustitución de un residuo de aminoácido no conservado a lo largo de la evolución
No sinónima Cambio químico radical	Región codificadora	Reducida	Moderado a alto	Sustitución de un residuo de aminoácido que es distinto desde el punto de vista químico al residuo original
No sinónima Cambio químico leve o moderado	Región codificadora	Reducida	Reducido a alto	Sustitución de un residuo de aminoácido que es similar desde el punto de vista químico al residuo original
Inserción/deleción	Región codificadora/ no codificadora	Reducida	Reducido a alto	Región codificadora: puede causar desviación en el marco
Sinónima	Región codificadora	Mediana	Reducido	Puede cambiar la estabilidad del mRNA o el empalme
Región reguladora	Promotor, 5'UTR, 3'UTR	Mediana	Reducido	Puede modificar el grado de transcripción del mRNA al cambiar la velocidad de transcripción o la estabilidad del transcrito
Límite intrón/exón	Dentro de 8 pares de bases (pb) del intrón	Reducida	Alto	Puede modificar el empalme
Intrónica	Profundamente dentro del intrón	Mediana	Muy reducido	Quizá modifica el grado de transcripción del mRNA a través de un mecanismo intensificador o empalme
Intergénica	Región no codificadora entre genes	Alta	Muy reducido	No se conoce su función

Información adaptada de Tabor *et al.*, 2002.

primaquina aumentan la fragilidad eritrocítica en los individuos con deficiencia de G6PD, lo que provoca una anemia hemolítica grave. Es interesante señalar que la gravedad de la deficiencia varía con el individuo y depende de la variante de aminoácido en la G6PD. La forma más grave de deficiencia se acompaña de cambios en los residuos que están altamente conservados a lo largo de la evolución. Los cambios químicos también tienen efectos más radicales en las mutaciones que se acompañan de una deficiencia más pronunciada de G6PD que en las mutaciones con formas más leves de este síndrome. En conjunto, los estudios de los caracteres mendelianos y los polimorfismos sugieren que los SNP no sinónimos que alteran los residuos se conservan bastante bien entre las especies y aquellas que originan cambios más radicales en la naturaleza de los aminoácidos son los mejores candidatos para originar cambios funcionales. La información del cuadro 4-2 (categoría de polimorfismos y probabilidad de que cada uno altere la función) se puede utilizar como guía para ordenar los polimorfismos en los estudios de asociación de genes candidato.

Gracias al número cada vez mayor de SNP que se han identificado en los proyectos de gran escala, ahora es evidente

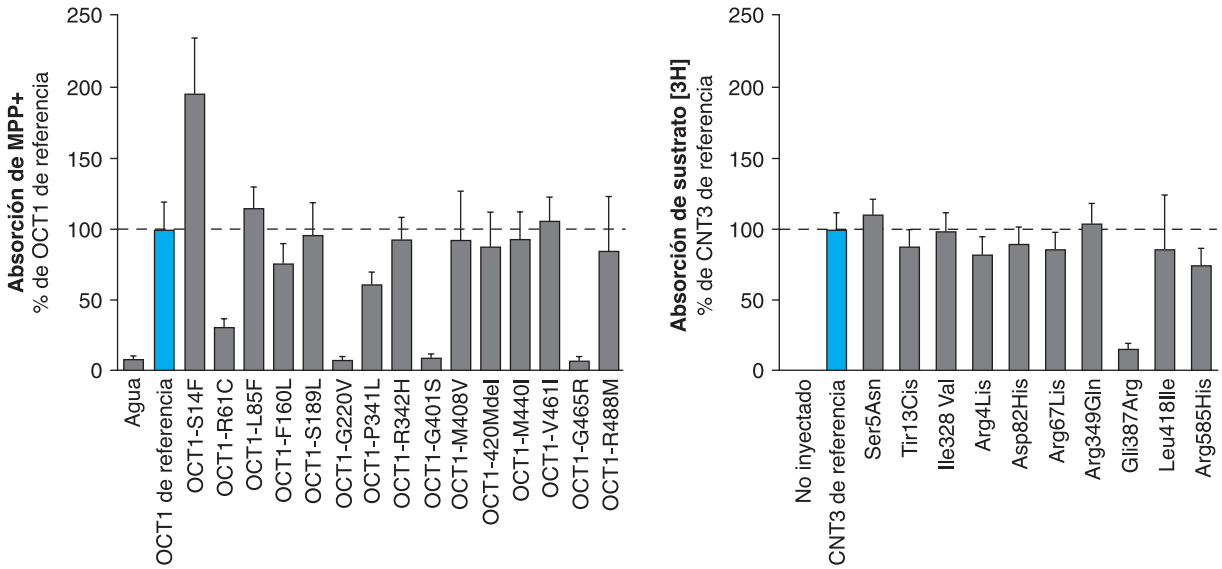


Figura 4-8. ***Actividad funcional de las variantes naturales de dos transportadores de membrana.*** Datos sobre el transportador de cationes orgánicos ([*organic cation transporter 1*, OCT1], *lado izquierdo*) y el transportador de nucleósidos ([*cation nucleoside transporter 3*, CNT3], *lado derecho*). Las variantes, que fueron identificadas en poblaciones de diversidad étnica, se construyeron por medio de mutagénesis dirigida por el sitio y se expresaron en ovocitos de *Xenopus laevis*. Las barras oscuras representan compuestos modelo que absorben los transportadores variantes. Las barras azules representan compuestos modelo que absorben los transportadores de referencia (Shu *et al.,* 2003).

que se necesitan métodos informáticos para pronosticar las consecuencias funcionales de los SNP. Para este fin, se han concebido algoritmos predictivos que identifiquen las sustituciones de aminoácidos con potencial nocivo. Estos métodos se clasifican en dos grupos. El primer grupo utiliza sólo comparaciones de secuencias para identificar y calificar a las sustituciones según el grado de su conservación en las diversas especies; se ha recurrido a varios métodos de calificación (p. ej., BLOSUM62 y SIFT) (Henikoff y Henikoff, 1992; Ng y Henikoff, 2003). El segundo grupo de métodos utiliza la cartografía de los SNP en estructuras proteínicas, además de comparaciones de secuencias (Mirkovic *et al.,* 2004). Por ejemplo, se han elaborado reglas que clasifican a los SNP en términos de sus efectos sobre el pliegue y la estabilidad de la estructura proteínica original, así como en las formas de sus sitios de enlace. Estas reglas dependen del contexto estructural en el que ocurren los SNP (p. ej., enterrados en el núcleo del pliegue o expuestos al solvente, en el sitio de unión o no) y se infieren a través de métodos de aprendizaje por aparatos a partir de una serie de SNP funcionales en las proteínas estudiadas.

En los análisis celulares es posible estudiar la actividad funcional de las variantes de aminoácidos de muchas proteínas. Uno de los primeros pasos para caracterizar la función de una variante no sinónima es aislar al gen modificado o construir la variante por medio de mutagénesis dirigida en el sitio, expresarla en las células y comparar su actividad funcional con la de la referencia o con la forma más común de la proteína. En los últimos años se han llevado a cabo análisis funcionales a gran escala de una serie de variantes genéticas de los transportadores de membrana y enzimas de la fase II. La figura 4-8 muestra la función de todas las variantes no sinónimas y las inserciones y deleciones en la región codificadora de dos transportadores de membrana, el transportador de cationes orgánicos, OCT1 (codificado por *SLC22A1*) y el transportador de nucleósidos, CNT3 (codificado por *SLC28A3*). Tal y como se muestra, la mayor parte de las variantes naturales tiene una actividad funcional similar a la de los transportadores de referencia. Sin embargo, otras variantes tienen una función reducida; en el caso de OCT1 también existe una variante con ganancia en cuanto a la función. Estos resultados indican que en las poblaciones de seres humanos sanos, la funcionalidad de las variantes de aminoácidos naturales es heterogénea.

En el caso de muchas proteínas, incluyendo enzimas, transportadores y receptores, los mecanismos por los que las sustituciones de aminoácidos modifican la función se han caracterizado en estudios cinéticos. La figura 4-9 muestra curvas simuladas que exhiben la velocidad del metabolismo de un sustrato con dos variantes de aminoácidos de una enzima y la forma genética más común de la enzima. La cinética del metabolismo de un sustrato llevado a cabo por una de las variantes enzimáticas, la variante A, se caracteriza por un incremento de K_m. Este efecto ocurre cuando la sustitución del aminoácido altera el sitio de unión de la enzima, lo que ocasiona una reducción de su afinidad por el sustrato. Asimismo, la variante de un aminoácido puede alterar la velocidad máxima del metabolismo ($V_{máx}$) del sustrato a través de la enzima, como se muestra con la variante B. Por lo general, los mecanismos de una $V_{máx}$ reducida están relacionados con una menor expresión de la enzima, que ocurre por una menor estabilidad de la proteína o por cambios en el intercambio o el reciclaje de las proteínas (Shu *et al.,* 2003; Tirona *et al.*, 2001; Xu *et al.*, 2002).

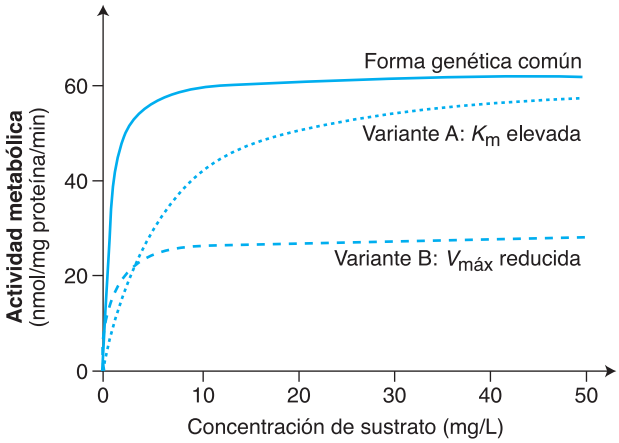


Figura 4-9. ***Curvas que muestran cómo depende de una concentración simulada la actividad metabólica de la variante genética más común de una enzima y de dos variantes no sinónimas con un sustrato hipotético.*** La variante A tiene una mayor K_m, lo que probablemente refleja un cambio en el sitio enlazador del sustrato por el aminoácido sustituido. La variante B muestra un cambio en la actividad máxima metabólica ($V_{máx}$) del sustrato. La razón es quizá una expresión reducida de la enzima.

A diferencia de los estudios con SNP en las regiones codificadoras, la posibilidad de prever la función de los SNP en las regiones no codificadoras plantea grandes dificultades para la genética y farmacogenética humana. Es necesario precisar los principios de la conservación evolutiva cuya importancia para predecir la función de las variantes no sinónimas en la región codificadora se ha demostrado, y comprobar si pueden predecir la función de los SNP en las regiones no codificadoras. En la actualidad se están perfeccionando varios métodos modernos de genómica comparativa para identificar los elementos conservados en las regiones no codificadoras de genes que quizá son importantes desde el punto de vista funcional (Bejerano *et al.*, 2004; Boffelli *et al.*, 2004; Brudno *et al.*, 2003).

Fenotipos farmacogenéticos

Los genes candidatos para las respuestas terapéuticas y adversas se dividen en tres categorías: farmacocinéticos, receptores/de acceso (destinatarios) y modificadores de la enfermedad.

Farmacocinética. La versatilidad de la línea germinativa en genes que codifican factores que definen la farmacocinética de un medicamento, en particular enzimas y transportadores, repercute en la concentración del fármaco y, por lo tanto, es un factor determinante de las respuestas farmacológicas terapéuticas y adversas (cuadro 4-3; Nebert *et al.*, 1996). Múltiples enzimas y transportadores pueden intervenir en la farmacocinética de un solo fármaco. Varios polimorfismos de las enzimas farmacometabolizantes se descubrieron como variaciones del carácter fenotípico monogénico y, por lo tanto, se les puede llamar con su designación fenotípica (p. ej., de acetilación rápida o lenta, metabolizantes extensos o deficientes de la debrisoquina o *esparteína*) en lugar de utilizar su designación genotípica que se refiere al gen que constituye el destinatario de los polimorfismos en cada caso (polimorfismos NAT2 y CYP2D6, respectivamente) (Grant *et al.*, 1990). Se sabe que CYP2D6 cataboliza los dos fármacos sonda iniciales (esparteína y debrisoquina), cada uno de los cuales produjo respuestas exageradas en 5 a 10% de los pacientes que recibieron tratamiento. Estas respuestas exageradas constituyen caracteres hereditarios (Eichelbaum *et al.*, 1975; Mahgoub *et al.*, 1977). Se ha demostrado que un gran número de medicamentos (entre 15 a 25% de los fármacos utilizados) es sustrato de CYP2D6 (cuadro 4-3). La caracterización molecular y fenotípica de varios grupos raciales y étnicos demuestra que siete variantes de alelos corresponden a más de 90% de actividad alélica reducida o "poco metabolizante" para este gen en la mayor parte de los grupos raciales; que la frecuencia de las variantes alélicas cambia con el origen geográfico, y que un pequeño porcentaje de individuos tiene duplicaciones estables de CYP2D6, con metabolizantes "ultrarrápidos" que contienen hasta 13 copias del gen activo (Ingelman-Sundberg y Evans, 2001). Algunas de las consecuencias fenotípicas del fenotipo con deficiencia de CYP2D6 son la mayor predisposición a padecer efectos adversos con antidepresivos o antipsicóticos (que son catabolizados por esta enzima) y la ausencia de efectos analgésicos cuando se utiliza codeína (que es anabolizada por esta enzima); por el contrario, el fenotipo ultrarrápido se acompaña de una eliminación excesivamente veloz y, por lo tanto, de ineficacia de los antidepresivos (Kirchheiner *et al.*, 2001).

La enzima UGT1A1, que posee una variante de la región promotora, UGT1A1*28, tiene un TA más que la variedad más común del gen y se ha vinculado con una transcripción más lenta de *UGT1A1* y una menor glucuronidación de la enzima. Esta actividad atenuada se ha observado cuando existe una mayor concentración del metabolito activo del fármaco anticanceroso *irinotecano* (*véanse* caps. 3 y 51). Su metabolito, SN-38, es eliminado por medio de glucuronidación y aumenta el peligro de efectos adversos (Iyer *et al.*, 2002), que pueden ser más acentuados en las personas con una actividad reducida de glucuronil transferasa de UGT 1A1.

CYP2C19 codifica un citocromo P450, también llamado hidroxilasa de mefenitoína, que exhibe variabilidad farmacogenética penetrante y donde unos cuantos SNP producen la mayor parte de los fenotipos poco metabolizantes (Mallal *et al.*, 2002). Este fenotipo deficiente es mucho más común en las poblaciones japonesa y china. Varios inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol y *lansoprazol*, son inactivados por CYP2C19. De esta manera, los pacientes con deficiencia tienen un mayor contacto con el fármaco original activo, un mayor efecto farmacodinámico (pH gástrico mayor) y una mayor probabilidad de lograr la curación de la

Cuadro 4-3

Ejemplos de polimorfismos genéticos que repercuten sobre la respuesta a los fármacos

PRODUCTO GENÉTICO (GEN)	FÁRMACOS	RESPUESTAS AFECTADAS
Enzimas farmacometabolizantes		
CYP2C9	Tolbutamida, warfarina, fenitoína, antiinflamatorios no esteroideos	Efecto anticoagulante de la warfarina (Aithal *et al*., 1999; Roden, 2003; Weinshilboum, 2003)
CYP2C19	Mefenitoína, omeprazol, hexobarbital, mefobarbital, propranolol, proguanilo, fenitoína	Respuesta de la úlcera péptica al omeprazol (Kirchheiner *et al.*, 2001)
CYP2D6	Bloqueadores *β*, antidepresivos, antipsicóticos, codeína, debrisoquina, dextrometorfán, encainida, flecainida, fluoxetina, guanoxano, N-propilajmalina, perhexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteína	Discinesia tardía por antipsicóticos, efectos colaterales de los narcóticos, eficacia de la codeína, dosis necesaria de imipramina, efecto de los bloqueadores *β* (Kirchheiner *et al.*, 2001; Weinshilboum, 2003)
CYP3A4/3A5/3A7	Macrólidos, ciclosporina, tacrolimo, bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, midazolam, terfenadina, xilocaína, dapsona, quinidina, triazolam, etopósido, tenipósido, lovastatina, alfentanilo, tamoxifén, esteroides	Eficacia de los efectos inmunosupresores del tacrolimo (Evans y Relling, 2004)
Deshidrogenasa de dihidropirimidina	Fluorouracilo	Neurotoxicidad del 5-fluorouracilo (Chibana *et al.*, 2002)
N-acetiltransferasa (*NAT2*)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidad a las sulfonamidas, toxicidad de la amonafida, lupus por hidralazina, neurotoxicidad de la isoniazida (Roden, 2003; Grant *et al.*, 1990)
Transferasas de glutatión (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*)	Diversos fármacos anticancerosos	Respuesta atenuada en el cáncer mamario, y más toxicidad en la leucemia mielógena aguda (Towsend y Tew, 2003b)
Metiltransferasa de tiopurina (*TPMT*)	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina	Toxicidad y eficacia de la tiopurina, riesgo de un segundo cáncer (Relling y Dervieux, 2001; Weinshilboum, 2003)
UDP-glucuronosiltransferasa (*UGT1A1*)	Irinotecano, bilirrubina	Toxicidad del irinotecano (Iyer *et al.*, 1998; Relling y Dervieux, 2001)
Glucoproteína P (*ABCB1*)	Fármacos anticancerosos a base de productos naturales, inhibidores de la proteasa de VIH, digoxina	Respuesta reducida de CD4 en los pacientes con VIH, AUC de la digoxina reducida, resistencia medicamentosa en la epilepsia (Fellay *et al.*, 2002; Quirk *et al.*, 2004; Roden, 2003; Siddiqui *et al.*, 2003)
UGT2B7	Morfina	Concentración plasmática de la morfina (Sawyer *et al.*, 2003)
COMT	Levodopa	Efecto medicamentoso pronunciado (Weinshilboum, 2003)
CYP2B6	Ciclofosfamida	Insuficiencia ovárica (Takada *et al.*, 2004)
Destinos y receptores		
Enzima convertidora de angiotensina (*ACE*)	Inhibidores de ACE (p. ej., enalaprilo)	Efectos renoprotectores, hipotensión, reducción de la masa ventricular izquierda, tos (van Essen *et al.*, 1996; Roden, 2003)

(Continúa)

Cuadro 4-3

Ejemplos de polimorfismos genéticos que repercuten sobre la respuesta a los fármacos (continuación)

PRODUCTO GENÉTICO (GEN)	FÁRMACOS	RESPUESTAS AFECTADAS
Sintasa de timidilato	Metotrexato	Respuesta de la leucemia, respuesta del cáncer colorrectal (Krajinovic *et al.*, 2002; Relling y Dervieux, 2001)
Receptor adrenérgico β_2 (*ADBR2*)	Agonistas β_2 (p. ej., albuterol, terbutalina)	Broncodilatación, predisposición a padecer desensibilización inducida por agonistas, efectos cardiovasculares (p. ej., aceleración de la frecuencia cardíaca, aumento del índice cardíaco, vasodilatación periférica) (Roden, 2003; Tan *et al.*, 1997)
Receptor adrenérgico β_1 (*ADBR1*)	Antagonistas β_1 (p. ej., metoprolol)	Respuesta cardiovascular a los antagonistas β_1 (Johnson y Lima, 2003)
5-Lipooxigenasa (*ALOX5*)	Antagonistas de los receptores de leucotrieno	Respuesta del asma (Drazen *et al.*, 1999)
Receptores dopaminérgicos (D_2, D_3, D_4)	Antipsicóticos (p. ej., haloperidol, clozapina, tioridazina, nemonaprida)	Respuesta antipsicótica (D_2, D_3, D_4), discinesia tardía inducida por antipsicóticos (D_3) y acatisia aguda (D_3), hiperprolactinemia en mujeres (D_2) (Arranz *et al.*, 2000; Evans y McLeod, 2003)
Receptor estrogénico α	Terapéutica de reemplazo de estrógenos	Lipoproteínas de alta densidad (Herrington *et al.*, 2002)
Transportador de serotonina (*5-HTT*)	Antidepresivos (p. ej., clomipramina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina)	Efectos de la clozapina, neurotransmisión de 5-HT, respuesta antidepresiva (Arranz *et al.*, 2000)
Receptor de serotonina (*5-HT$_{2A}$*)	Antipsicóticos	Respuesta al antipsicótico clozapina, discinesia tardía, respuesta antidepresiva a la paroxetina, discriminación medicamentosa (Arranz *et al.*, 2000; Murphy *et al.*, 2003)
Reductasa de HMG-CoA	Estatinas (p. ej., pravastatina)	Reducción del colesterol sérico
Modificadores		
Aducina	Diuréticos	Infarto del miocardio o enfermedad vascular cerebral (Roden, 2003)
Apolipoproteína E	Estatinas (p. ej., simvastatina), tacrina	Reducción de lípidos, mejoría clínica en la enfermedad de Alzheimer (Evans y McLeod, 2003)
Antígeno leucocitario humano	Abacavir	Reacciones de hipersensibilidad (Mallal *et al.*, 2002)
Proteína de transferencia del éster de colesterilo	Estatinas (p. ej., pravastatina)	Reduce el avance de la aterosclerosis (Evans y McLeod, 2003)
Canales de iones (*HERG*, *KvLQT1*, *Mink*, *MiRP1*)	Eritromicina, cisaprida, claritromicina, quinidina	Aumenta el riesgo de taquicardia helicoidal medicamentosa, prolonga el intervalo QT (Roden, 2003; Roden, 2004)
Metiltransferasa de metilguanina-ácido desoxirribonucleico	Carmustina	Respuesta del glioma a la carmustina (Evans y McLeod, 2003)
Parkina	Levodopa	Respuesta a la enfermedad de Parkinson (Evans y McLeod, 2003)
MTHFR	Metotrexato	Toxicidad en el aparato digestivo (Ulrich *et al.*, 2001)
Protrombina, factor V	Anticonceptivos orales	Riesgo de trombosis venosa (Evans y McLeod, 2003)
Estromelisina-1	Estatinas (p. ej., pravastatina)	Reducción de los eventos cardiovasculares y la angioplastia de repetición (Evans *et al.*, 2003)
Receptor de vitamina D	Estrógeno	Densidad mineral ósea (Hustmyer *et al.*, 1994)

AUC, área bajo la curva *(area under the curve);* 5-HT, 5-hidroxitriptamina.

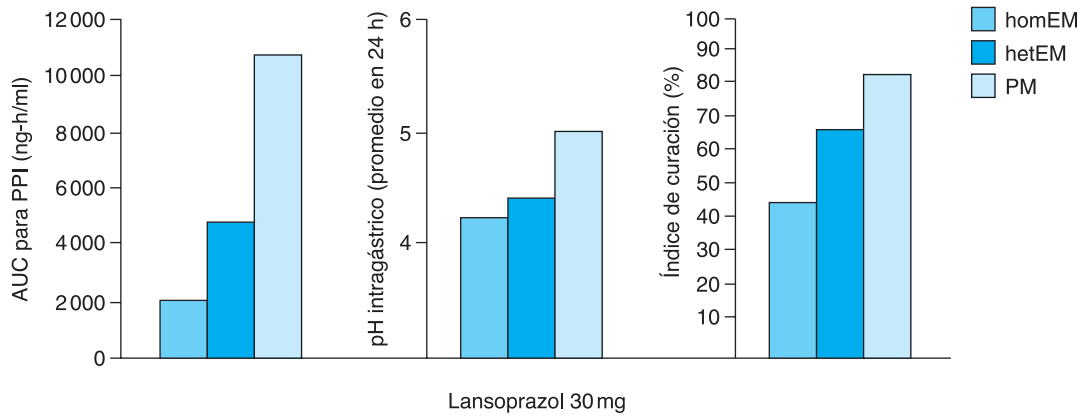


Figura 4-10. ***Efecto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética (AUC) del inhibidor de la bomba de protones (PPI), el pH gástrico y la velocidad de curación de las úlceras.*** Se ilustran las variables promedio para los metabolizantes extensos homólogos de *CYP2C19* (*homozygous extensive metabolizers*, homEM), heterocigotos (*heterozigotes extensive metabolizers*, hetEM) y metabolizantes deficientes (*poor metabolizars*, PM). PPI, inhibidor de la bomba de protones *(proton pump inhibitor);* AUC, área bajo la curva. (Reproducido con autorización de Furuta *et al.*, 2004.)

úlcera que los individuos heterocigotos u homocigotos originales (fig. 4-10).

El anticoagulante *warfarina* es catabolizado por CYP2C9. También son comunes los polimorfismos inactivadores en *CYP2C9* (Goldstein, 2001), y entre 2 y 10% de la mayor parte de las poblaciones es homocigota para las variantes de actividad reducida, que se acompañan de una menor depuración de warfarina, un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas y la necesidad de administrar dosis más reducidas (Aithal *et al.*, 1999).

La metiltransferasa de tiopurina (TPMT) metila a las tiopurinas como la *mercaptopurina* (antileucémico que también es producto del metabolismo de la *azatioprina*). Una de cada 300 personas padece deficiencia homocigótica, 10% son heterocigóticas y cerca de 90% homocigóticas para los alelos naturales para *TPMT* (Weinshilboum y Sladek, 1980). Tres SNP originan más de 90% de los alelos inactivadores (Yates *et al.*, 1997). La metilación de la mercaptopurina compite con la activación del fármaco para formar nucleótidos de tioguanina, de manera que la concentración de los metabolitos activos de tioguanina (que también son tóxicos) es inversamente proporcional a la actividad de TPMT y directamente proporcional a la probabilidad de producir efectos farmacológicos. Algunas veces es necesario reducir la dosis (de la dosis de la población "promedio") para evitar la mielosupresión en 100% de los pacientes con deficiencia homocigótica, 35% de los heterocigotos y sólo de 7 a 8% de los que poseen actividad natural homocigótica (Relling *et al.*, 1999). Los pacientes con deficiencia homocigótica toleran 10% o menos de la dosis de mercaptopurina que toleran los pacientes homocigotos naturales, y los heterocigotos necesitan una dosis intermedia. El intervalo terapéutico de la mercaptopurina es reducido y la dosificación por medio de prueba y error aumenta el riesgo de ocasionar efectos adversos; es por esta razón que algunos autores proponen ajustar la dosis de tiopurina en forma prospectiva con base en el genotipo de *TPMT* (Lesko y Woodcock, 2004). También se han publicado varios casos de efectos adversos peligrosos al administrar azatioprina en pacientes con problemas no malignos (como enfermedad de Crohn, artritis o para prevenir el rechazo al trasplante de órganos sólidos) (Evans y Johnson, 2001; Evans y Relling, 2004; Weinshilboum, 2003).

Farmacogenética y destinos farmacológicos. Los productos génicos que constituyen los destinos directos de los fármacos tienen gran importancia en la farmacogenética (Johnson y Lima, 2003). Las variantes altamente penetrantes con consecuencias funcionales profundas en algunos genes originan fenotipos patológicos que confieren una presión selectiva negativa, pero las variantes más sutiles en los mismos genes permanecen en la población sin causar enfermedad, aunque originan variaciones en la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, la inactivación completa por mutaciones puntuales raras en la reductasa de metilenetetrahidrofolato (*methylenetetrahydrofolate reductase*, MTHFR) causa retraso mental intenso, trastornos cardiovasculares y una vida corta (Goyette *et al.*, 1994). La MTHFR reduce al 5,10-CH_2 hasta formar 5-CH_3-tetrahidrofolato, por lo que interactúa con las reacciones de síntesis de un solo carbón supeditadas al folato, como el metabolismo de la homocisteína/metionina y la síntesis de pirimidina/purina (*véase* cap. 51). Esta ruta constituye el destino de varios fármacos antifolato (fig. 4-11). Algunas variantes raras en *MTHFR* originan una muerte temprana, pero la SNP 677C→T provoca la sustitución de un aminoácido que se conserva en la población con una frecuencia bastante alta (variación alélica, q, frecuencia en la mayor parte de las poblaciones de raza blanca = 0.4). Esta variante se acompaña de una actividad un poco menor de MTHFR (cerca de 30% menor que en el alelo 677C) y una concentración plasmática moderada, pero significativamente más alta de homocisteína (cerca de 25% mayor) (Klerk *et al.*, 2002). Este polimorfismo no altera la farmacocinética de los medicamentos,

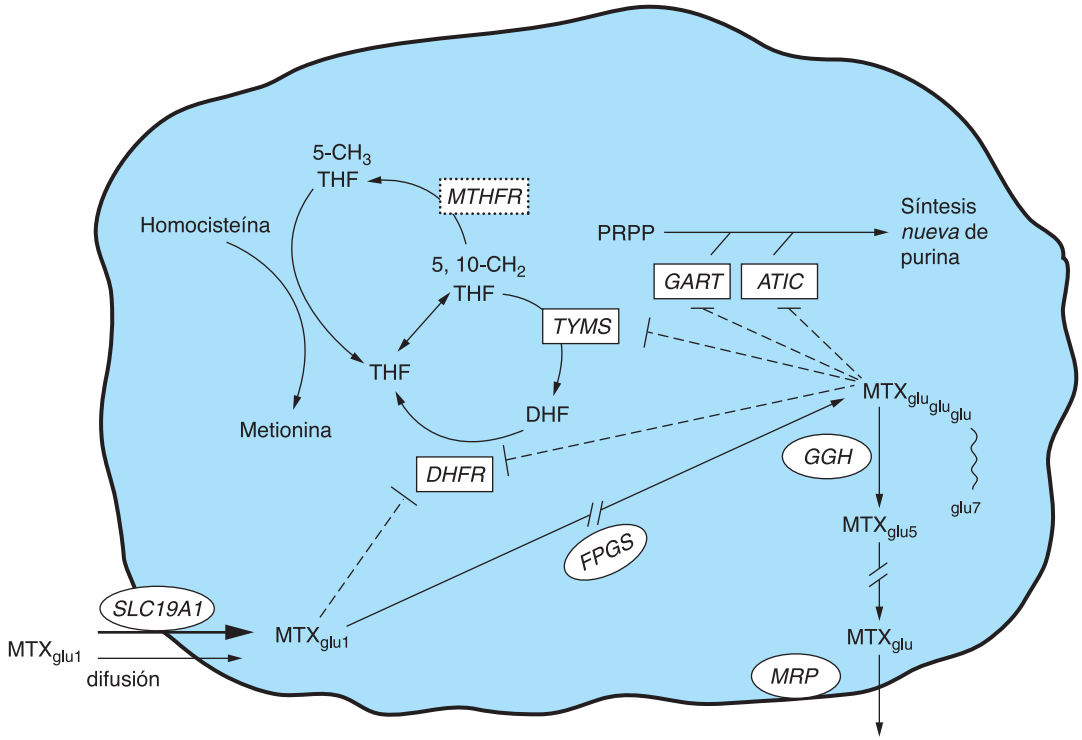


Figura 4-11. ***Productos génicos que participan en la farmacogenética de un solo fármaco, metotrexato.*** Los que participan directamente en la farmacocinética (transporte y metabolismo) del metotrexato se encierran en círculos (p. ej., *SLC19A1, FPGS, MRP, GGH*). Los destinatarios directos del fármaco se encuentran dentro de rectángulos sólidos (p. ej., *DHFR, TYMS, GART, ATIC*); y los productos génicos que regulan en forma indirecta el efecto del metotrexato (p. ej., MTHFR) se señalan con una línea punteada. DHFR, reductasa de dihidrofolato *(dihydrofolate reductase);* TYMS, sintetasa de timidilato *(thymidylate synthetase);* GART, transformilasa de ribonucleótido de glicinamida *(glycinamide ribonucleotide transformylase);* ATIC, transformilasa de carboxamida de aminoimidazol *(aminoimidazole carboxamide transformylase);* MTHFR, reductasa de metilenetetrahidrofolato *(methylenetetrahydrofolate reductase).*

pero al parecer modula la farmacodinamia y predispone a los receptores de trasplantes de células germinativas a padecer efectos adversos digestivos cuando se les administra el antifolato metotrexato. Después del tratamiento profiláctico con metotrexato por enfermedad de injerto contra huésped, se observó mucositis con una frecuencia tres veces mayor entre los pacientes homocigotos para el alelo 677T que entre los homocigotos para el alelo 677C (Ulrich *et al.*, 2001).

El metotrexato es un sustrato para enzimas transportadoras y anabolizantes que repercuten en su farmacocinética intracelular y que están sujetas a polimorfismos comunes (fig. 4-11). Varios de los destinos directos (reductasa de dihidrofolato, transformilasas de purina y sintetasa de timidilato [*thymidylate synthase*, TYMS]) también están supeditados a polimorfismos comunes. Una inserción/deleción polimórfica en *TYMS* (dos contra tres repeticiones de una secuencia de 28 pares de bases en el potenciador) altera el grado de expresión enzimática en células tanto sanas como tumorales. El polimorfismo es bastante común y los alelos se dividen por igual entre las dos repeticiones de menor expresión y los alelos de tres repeticiones de mayor expresión. El polimorfismo de *TYMS* influye tanto en la toxicidad como en la eficacia de los medicamentos administrados contra el cáncer (p. ej., fluorouracilo y metotrexato) cuyo objetivo es *TYMS* (Krajinovic *et al.*, 2002). Por lo tanto, la contribución genética a la versatilidad en la farmacocinética y la farmacodinamia del metotrexato no se puede comprender sin evaluar los genotipos en diversos loci.

Se ha demostrado que varios polimorfismos de los destinos farmacológicos permiten prever la respuesta a los fármacos (cuadro 4-3). Los polimorfismos del receptor de serotonina predicen no sólo la respuesta a los antidepresivos (fig. 4-12), sino también el riesgo global de padecer depresión (Murphy *et al.*, 2003). Algunos polimorfismos del receptor adrenérgico β se han relacionado con la respuesta del asma (el grado con que cambia el volumen espiratorio forzado en 1 s después de administrar un agonista β) (Tan *et al.*, 1997), la función renal después de administrar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) (van Essen *et al.*, 1996) y la frecuencia cardíaca después de administrar bloqueadores β (Taylor y Kennedy, 2001). Los polimorfismos en la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*, HMG-CoA) se han relacionado con el potencial liporreductor de las estatinas, que son inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (*véase* cap. 35) con sus efectos positivos sobre las lipoproteí-

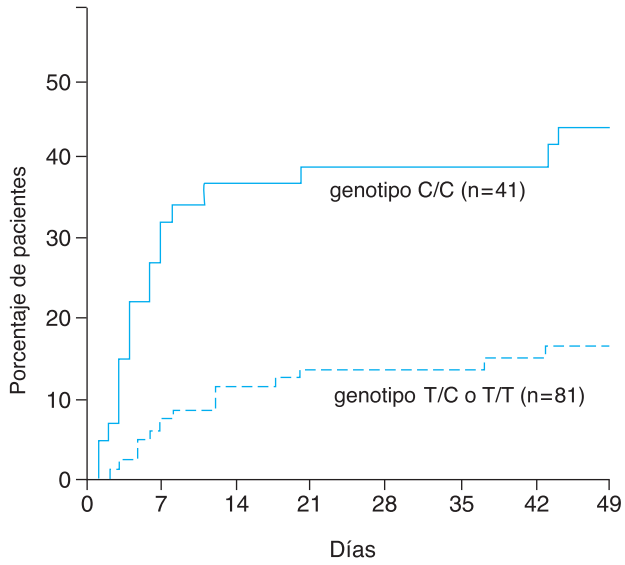


Figura 4-12. ***Farmacodinamia y farmacogenética.*** La proporción de pacientes en quienes se debió reducir la dosis del antidepresivo paroxetina fue mayor ($p = 0.001$) en el tercio de enfermos con genotipo C/C para el receptor de serotonina 2A ($5HT_{2A}$) que en el 66% de los pacientes con genotipo T/C o T/T en la posición 102 (Murphy *et al.*, 2003). La razón principal para reducir la dosis de paroxetina fue el surgimiento de efectos adversos. (Reimpreso con autorización de Greer *et al.*, 2003.)

nas de alta densidad en mujeres sometidas a tratamiento de reemplazo de estrógenos (Herrington *et al.*, 2002; fig. 4-13). Asimismo, los polimorfismos de los canales de iones se han relacionado con el riesgo de padecer arritmias cardíacas en presencia y ausencia de diversos fármacos desencadenantes (Roden, 2004).

Enfermedades que modifican los polimorfismos y respuestas a los fármacos. Algunos genes tienen relación con las enfermedades subyacentes, pero no interactúan directamente con los fármacos administrados para su tratamiento. Los polimorfismos modificadores son importantes para el peligro naciente de padecer ciertos problemas y eventos inducidos por fármacos. Por ejemplo, el polimorfismo *MTHFR* acompaña a la homocisteinemia y ésta a su vez repercute en el riesgo de padecer trombosis (den Heijer, 2003). El peligro de padecer una trombosis medicamentosa depende no sólo del empleo de medicamentos protrombóticos, sino también de la predisposición tanto ambiental como genética a sufrir trombosis, que en ocasiones recibe la influencia de ciertos polimorfismos de la línea germinativa en *MTHFR*, factor V y protrombina (Chanock, 2003). Estos polimorfismos no actúan directamente sobre la farmacocinética o farmacodinamia de los medicamentos protrombóticos, como glucocorticoides, estrógenos y asparaginasa, sino que modifican el riesgo de padecer el evento fenotípico (trombosis) en presencia del fármaco.

De igual manera, los polimorfismos en los canales de iones (p. ej., *HERG*, KvLQT1, Mink y *MiRP1*) influyen en el riesgo global de padecer disritmias cardíacas, que se acentúan en presencia de fármacos que provocan el intervalo QT en algunos casos (p. ej., macrólidos, antihistamínicos) (Roden, 2003). Estos polimorfismos modificadores contribuyen al peligro de padecer ciertos fenotipos "patológicos", incluso sin el consumo de medicamentos; en presencia del fármaco se puede desencadenar el fenotipo "patológico".

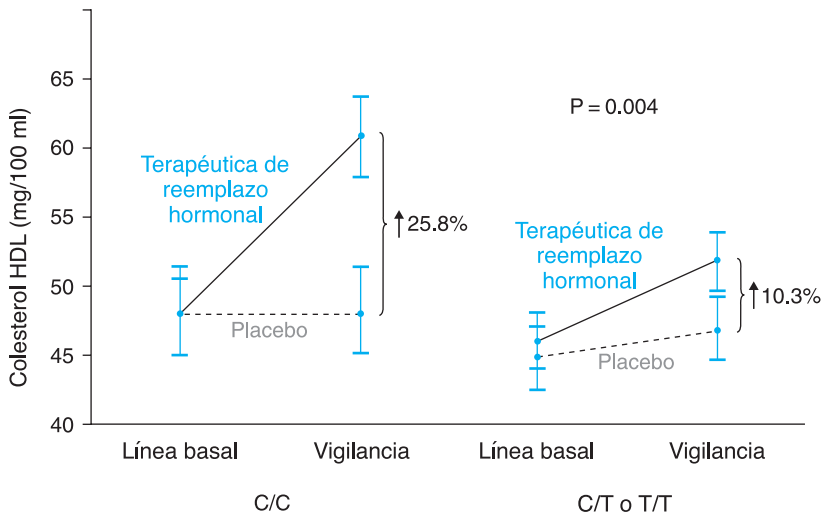


Figura 4-13. ***Efecto del genotipo sobre la respuesta a la terapéutica hormonal de reemplazo de estrógenos.*** Se muestra la concentración de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) colesterol antes del tratamiento (línea basal) y después del tratamiento (vigilancia) en mujeres con genotipo C/C comparado con C/T o T/T HMG-CoA reductasa. (Reimpreso con autorización de Herrington, *et al.*, 2002.)

La farmacogenética del cáncer tiene una faceta paradójica en el sentido de que los tumores exhiben mutaciones somáticas además de las variaciones básicas de la línea germinativa del huésped. Por lo tanto, la eficacia de numerosos fármacos utilizados en el cáncer depende de la genética tanto del huésped como del tumor. Por ejemplo, el cáncer pulmonar que no es de células pequeñas se trata con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor,* EGFR), *gefitinib* (*véase* cap. 51). Los tumores con mutaciones activadoras en el dominio de la cinasa de tirosina de *EGFR* parecen responder mejor al gefitinib que los que no tienen las mutaciones (Lynch *et al.*, 2004). Por lo tanto, el receptor se encuentra alterado y, al mismo tiempo, se considera que el individuo con las mutaciones activadoras padece una categoría particular de cáncer pulmonar que no es de células pequeñas. Otro ejemplo es el polimorfismo de repeticiones del intensificador *TYMS,* que repercute no sólo sobre los efectos adversos que padece el huésped, sino también sobre la sensibilidad del tumor a los inhibidores de la sintetasa de timidilato (Evans y McLeod, 2003; Villafranca *et al.*, 2001; Relling y Dervieux, 2001).

Farmacogenética y creación de fármacos

Posiblemente la farmacogenética tenga diversas repercusiones en la normatividad de la obtención de fármacos (Evans y Relling, 2004; Lesko y Woodcock, 2004; Weinshilboum y Wang, 2004). Los métodos del genoma completo prometen identificar nuevos destinos farmacológicos y, por lo tanto, fármacos nuevos. Además, el hecho de poder explicar la versatilidad interindividual genética/genómica permitirá la creación de medicamentos nuevos específicos para el genotipo y de esquemas posológicos también específicos para el genotipo.

La farmacogenómica ayuda a identificar destinos nuevos. Por ejemplo, las evaluaciones del genoma completo con la tecnología de la microordenación permitirá identificar genes cuya expresión distingue a los diferentes procesos inflamatorios; será posible identificar un compuesto que modifica la expresión de ese gen y luego el compuesto servirá como punto de partida para crear el antiinflamatorio. Este principio se ha comprobado en el caso de la identificación de algunos antileucémicos (Stegmaier *et al.*, 2004) y antimicóticos (Parsons *et al.*, 2004), entre otros.

Asimismo, quizá la farmacogenética permita identificar a los subgrupos de pacientes con probabilidades muy altas, o muy bajas, de responder a un fármaco. De esta manera, será posible probar el fármaco en una población seleccionada con más probabilidades de responder, reducir al mínimo la posibilidad de efectos adversos en los pacientes que no obtengan ningún beneficio y definir de un modo más preciso los parámetros de respuesta en el subgrupo con mayores probabilidades de obtener beneficios. Las mutaciones somáticas en el gen *EGFR* permiten identificar con mucha precisión a los pacientes con cáncer pulmonar que probablemente responderán al inhibidor de la cinasa de tirosina gefitinib (Lynch *et al.*, 2004); las variaciones de la línea germinativa en la 5-lipooxigenasa *(ALOX5)* definen cuáles son los pacientes asmáticos que responderán a los inhibidores de ALOX (Drazen *et al.*, 1999); y la vasodilatación como respuesta a los agonistas β_2 se ha vinculado con polimorfismos del receptor adrenérgico β_2 (Johnson y Lima, 2003).

Otra función de la farmacogenómica en la creación de fármacos es identificar al subgrupo genético de pacientes que tiene mayor riesgo de padecer un efecto adverso grave y evitar las pruebas del fármaco en este subgrupo de enfermos (Lesko y Woodcock, 2004). Por ejemplo, al identificar los subtipos de antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigens,* HLA) vinculados con hipersensibilidad al inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH-1 *abacavir* (Mallal *et al.*, 2002) teóricamente será posible identificar al subgrupo de pacientes que debe recibir otro tratamiento, reduciendo al mínimo o incluso anulando la hipersensibilidad como efecto adverso de este medicamento. Los niños con leucemia mieloide aguda que son homocigotos para deleciones de la línea germinativa en la transferasa de GSH *(GSTT1)* tienen un riesgo casi tres veces mayor de morir por efectos adversos que los pacientes que poseen cuando menos una copia natural de *GSTT1* después del tratamiento antileucémico intensivo, pero no después de recibir las dosis "habituales" del medicamento *(*Davies *et al.*, 2001). Estos resultados sugieren un principio importante: las pruebas farmacogenéticas ayudan a identificar a los pacientes que necesitan recibir una dosis distinta del medicamento, sin excluir necesariamente su empleo por completo.

Farmacogenética en la clínica

Pese a la investigación intensiva, la farmacogenética rara vez se aplica en la clínica (Evans y Johnson, 2001; Weinshilboum y Wang, 2004). Existen tres tipos principales de pruebas que se deben reunir para considerar que un polimorfismo tiene importancia en la clínica (fig. 4-14): muestras de tejido de varios seres humanos vinculando al polimorfismo con un carácter; estudios funcionales preclínicos complementarios que indiquen que probablemente el polimorfismo está ligado al fenotipo, y varios estudios clínicos de fenotipo/genotipo que sirvan de sustento. Por lo general, es necesario reproducir los hallazgos clínicos por la probabilidad tan alta que existe de tener errores tipo I en los estudios de asociación de genotipo/fenotipo. Un buen ejemplo de un polimorfismo para el que existen los tres tipos de pruebas es el efecto que tiene el polimorfismo en TPMT sobre la posología de la mercaptopurina en la leucemia infantil, pero en la clínica no se han incorporado dosificaciones individualizadas proactivas de las tiopurinas conforme al genotipo (Lesko *et al.*, 2004).

En general, la posología de un medicamento se determina conforme a una dosis para una población "promedio". Esta dosis se ajusta a variables como disfunción renal o hepática, incluso cuando el resultado clínico de estos ajustes no haya sido estudiado. A pesar de los numerosos ejemplos de los

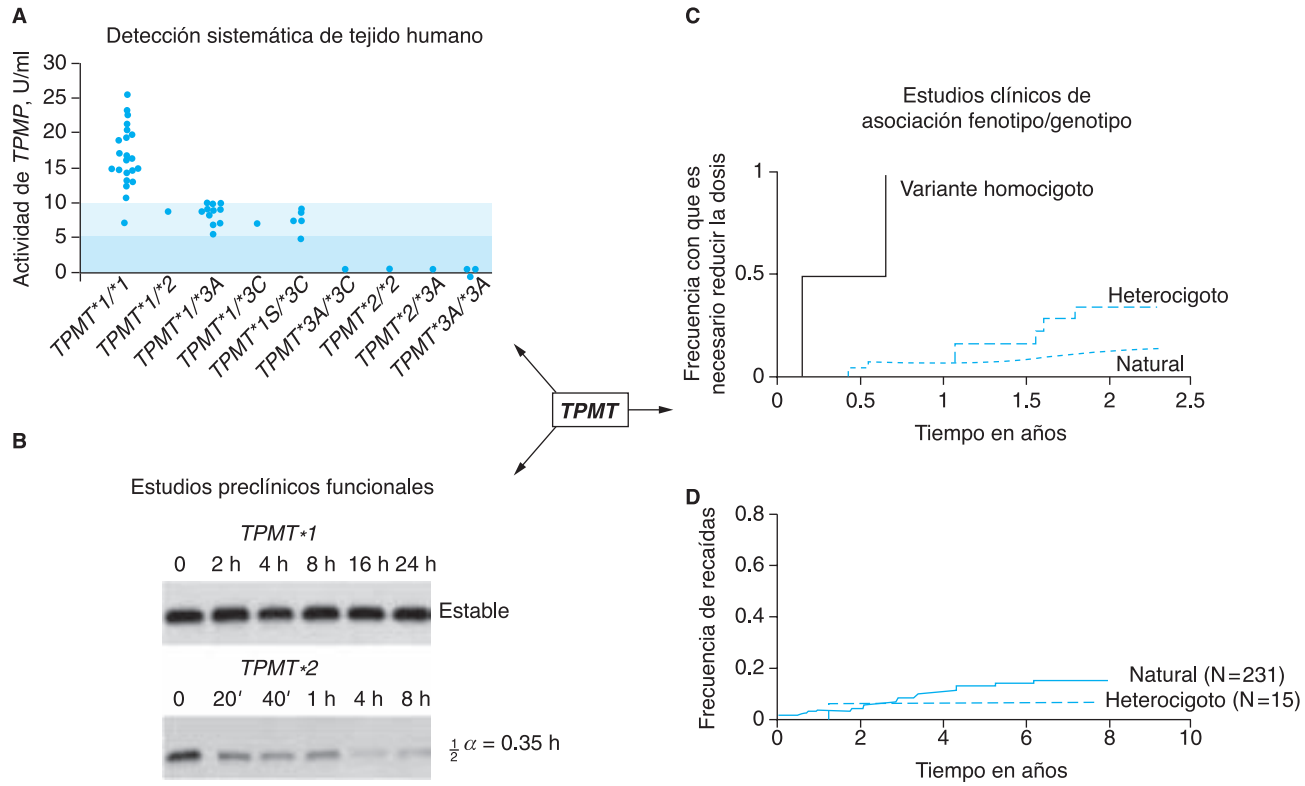


Figura 4-14. ***Los tres tipos principales de evidencia en la farmacogenética.*** La detección sistemática de tejido humano (***A***) relaciona al fenotipo (actividad de metiltransferasa de tiopurina [TPMT] en eritrocitos) con el genotipo (genotipo *TPMT* de la línea germinativa). Ambos alelos se separan por una línea oblicua (/); los alelos *1 y *1S son de tipo natural y los alelos *2, *3A y *3C son de tipo no funcional. Las áreas sombreadas indican una actividad enzimática reducida e intermedia: los que poseen un genotipo natural homocigoto son los que tienen mayor actividad, los heterocigotos cuando menos para un alelo *1 tienen actividad intermedia, y los homocigotos para dos alelos inactivos tienen una actividad muy reducida o indetectable de TPMP (Yates *et al.*, 1997). Los estudios funcionales preclínicos dirigidos (***B***) proporcionan resultados bioquímicos congruentes con las dos detecciones sistemáticas *in vitro* de tejido humano y quizá ofrecen más datos confirmatorios. Aquí, la expresión heteróloga de los alelos naturales *TPMT**1* y los alelos variantes *TPMT**2* indican que el primero produce una proteína más estable, según la mancha Western (Tai *et al.*, 1997). El tercer tipo de evidencia proviene de los estudios clínicos de asociación fenotipo/genotipo (***C*** y ***D***). La frecuencia con que es necesario reducir la dosis de tiopurina en niños con leucemia (***C***) difiere conforme al genotipo *TPMT:* 100, 35 y 7% de los pacientes con la variante homocigota, heterocigotos u homocigotos del tipo natural, respectivamente, requiere una menor dosis (Relling *et al.*, 1999). Cuando las dosis de tiopurina se ajustan según el genotipo *TPMT* en el estudio subsiguiente (***D***), no se alteran las recaídas leucémicas, como se observa en los índices comparables de recaídas en los niños heterocigotos o con alelos naturales para *TPMT*. En conjunto, estos tres grupos de resultados indican que es necesario tomar en cuenta el polimorfismo al establecer la dosis de tiopurinas. (Reproducido con autorización de Relling *et al.*, 1999.)

efectos que tienen los polimorfismos en la disposición del fármaco (cuadro 4-3), los médicos desconfían de las pruebas genéticas para ajustar su dosis mucho más que de otras mediciones clínicas indirectas de la función renal y hepática. No se sabe si esta desconfianza refleja la resistencia a abandonar el método empírico de "ensayo y error" en el que se ha basado la mayor parte de la posología, el recelo en las pruebas genéticas (que constantemente se están perfeccionando) o la falta de familiaridad con los principios de la genética. Sin embargo, varias iniciativas públicas, como la base de conocimientos farmacogenéticos y farmacogenómicos fundada por el National Institute of Health (NIH-funded Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base) (www.pharmGKB.org) constituyen recursos de gran utilidad que le permiten al médico tener acceso a información sobre farmacogenética (*véase* cuadro 4-1).

El hecho de que polimorfismos con funciones importantes sean tan frecuentes significa que probablemente la complejidad de la posología aumente de manera considerable en la era posgenómica. Aunque sólo fuera necesario tomar en consideración un polimorfismo importante por fármaco, la escala de complejidad puede ser enorme. Muchas personas consumen numerosos fármacos simultáneamente por diversas enfermedades, y varios esquemas terapéuticos para una sola enfermedad constan de múltiples fármacos. Esta situación se traduce en un gran número de combinaciones de fármacos y posologías. Gran parte del entusiasmo por la promesa de la genómica humana se ha centrado en la esperanza de descubrir

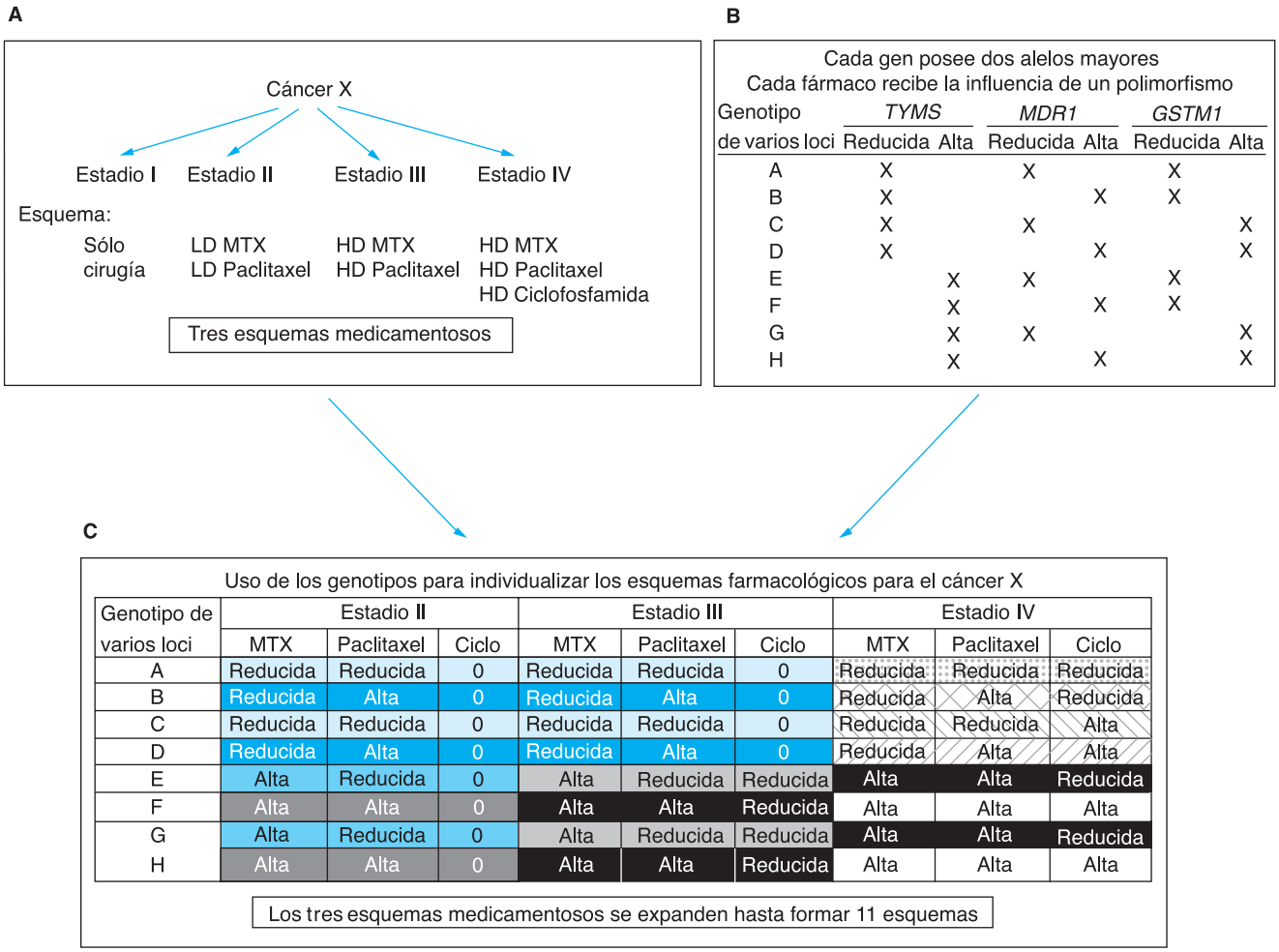


Figura 4-15. ***Impacto potencial de la incorporación de la farmacogenética en la posología de un esquema terapéutico relativamente simple.*** El método tradicional para tratar una enfermedad (***A***), en este caso un cáncer, se basa exclusivamente en el estadio del cáncer. Se uti-lizan hasta tres tipos distintos de fármacos combinados y la intensidad de la dosis depende del estadio del cáncer. Con esta estrategia, algunos cánceres en estadio II no reciben la cantidad del fármaco necesario; otros pacientes con cáncer en estadio III o IV reciben un tratamiento menor del necesario y otros más reciben más tratamiento del necesario. ***B,*** Ilustra una población hipotética de pacientes con ocho genotipos distintos de varios loci. Se supone que cada uno de los tres fármacos es modificado por un solo polimorfismo genético (*TYMS* para metotrexato [MTX], *MDR1* para paclitaxel y *GSTM1* para ciclofosfamida) y cada polimorfismo tiene tan sólo dos genotipos importantes (uno que codifica para la actividad alta y el otro para la actividad reducida). Los posibles genotipos de varios loci se designan con las letras A a H, y las combinaciones de los genotipos *TYMS, MDR1* y *GSTM1* que dan origen a estos genotipos se muestran en el cuadro. Si estos tres genotipos, junto con el estadio del cáncer, se utilizan para individualizar la dosis (***C***), de manera que aquellos con una menor actividad reciban una dosis menor aquellos con mayor actividad reciban una dosis mayor del fármaco pertinente, lo que comenzó como un total de tres esquemas medicamentosos en ausencia de la farmacogenética se convierte en 11 esquemas utilizando la farmacogenética para individualizar la dosis. Ciclo, ciclofosfamida.

"balas mágicas" individualizadas, y se ha pasado por alto la realidad de la complejidad inherente a las pruebas adicionales y la necesidad de interpretar los resultados para sacar provecho de las dosis individualizadas. Esto se ilustra en el ejemplo farmacogenético potencial que se muestra en la figura 4-15. En este caso, el tratamiento anticanceroso tradicional es sustituido por otro que incorpora información farmacogenética y en el que se determina el estadio del cáncer con una serie de criterios patológicos estandarizados. Suponiendo que existiera un solo polimorfismo genético importante para cada uno de los tres fármacos contra el cáncer, se obtienen fácilmente 11 regímenes posológicos individuales.

No obstante, la utilidad potencial de la farmacogenética para mejorar la farmacoterapia es enorme. Una vez que se hayan llevado a cabo suficientes estudios de genotipo/fenotipo se prepararán pruebas moleculares de diagnóstico que permitan detectar a más de 95% de las variantes genéticas más importantes para la mayor parte de los polimorfismos, y las pruebas genéticas tienen la ventaja de que se llevan a cabo sólo una vez en la vida. Al incorporar la farmacogenética en

los estudios clínicos se identificarán genes y polimorfismos importantes, y la información que arrojen demostrará si la individualización de las dosis mejorará el resultado y reducirá los efectos adversos de corto y largo plazos. También se identificarán otras variables importantes que permitan perfeccionar la posología en el contexto de las interacciones entre fármacos y las influencias que tienen las enfermedades. Aunque es una tarea ardua, explicar la base genética de las respuestas tan variables a los medicamentos muy probablemente se convierta en un componente fundamental del diagnóstico de cualquier enfermedad y en la guía para elegir el medicamento y la dosis apropiada.

BIBLIOGRAFÍA

Aithal, G.P., Day, C.P., Kesteven, P.J., and Daly, A.K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, **1999,** *353:*717–719.

Alving, A.S., Carson, P.E., Flanagan, C.L., and Ickes, C.E. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, **1956,** *124:* 484–485.

Arranz, M.J., Munro, J., Birkett, J., *et al*. Pharmacogenetic prediction of clozapine response [letter]. *Lancet*, **2000,** *355:*1615–1616.

Bejerano, G., Pheasant, M., Makunin, I., *et al*. Ultraconserved elements in the human genome. *Science*, **2004,** *304:*1321–1325.

Boffelli, D., Nobrega, M.A., and Rubin, E.M. Comparative genomics at the vertebrate extremes. *Nat. Rev. Genet.*, **2004,** *5:*456–465.

Botstein, D., and Risch, N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat. Genet.*, **2003,** *33*(suppl):228–237.

Brudno, M., Do, C.B., Cooper, G.M., *et al*. LAGAN and Multi-LAGAN: efficient tools for large-scale multiple alignment of genomic DNA. *Genome Res.*, **2003,** *13:*721–731.

Burchard, E.G., Ziv, E., Coyle, N., *et al*. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348:*1170–1175.

Cargill, M., Altshuler, D., Ireland, J., *et al*. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat. Genet.*, **1999,** *22:*231–238.

Chanock, S. Genetic variation and hematology: single-nucleotide polymorphisms, haplotypes, and complex disease. *Semin. Hematol.*, **2003,** *40:*321–328.

Chibana, K., Ishii, Y., and Fukuda, T. Tailor-made medicine for bronchial asthma. *Nippon Rinsho*, **2002,** *60:*189–196.

Davies, S.M., Robison, L.L., Buckley, J.D., *et al*. Glutathione S-transferase polymorphisms and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19:*1279–1287.

Drazen, J.M., Yandava, C.N., Dube, L., *et al*. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat. Genet.*, **1999,** *22:*168–170.

Eichelbaum, M., and Gross, A.S. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism—clinical aspects. *Pharmacol. Ther.*, **1990,** *46:*377–394.

Eichelbaum, M., Spannbrucker, N., and Dengler, H.J. Proceedings: N-oxidation of sparteine in man and its interindividual differences. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **1975,** *287*(suppl):R94.

van Essen, G.G., Rensma, P.L., de Zeeuw, D., *et al*. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet*, **1996,** *347:*94–95.

Evans, W.E., and Johnson, J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **2001,** *2:*9–39.

Evans, W.E., and McLeod, H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348:*538–549.

Evans, W.E., and Relling, M.V. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, **2004,** *429:*464–468.

Fellay, J., Marzolini, C., Meaden, E.R., *et al*. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*, **2002,** *359:*30–36.

Furuta, T., Shirai, N., Sugimoto, M., *et al*. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*, **2004,** *5:*181–202.

Goldstein, J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2001,** *52:*349–355.

Gonzalez, F.J., Skoda, R.C., Kimura, S., *et al*. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature*, **1988,** *331:*442–446.

Goyette, P., Sumner, J.S., Milos, R., *et al*. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat. Genet.*, **1994,** *7:*195–200.

Grant, D.M., Morike, K., Eichelbaum, M., and Meyer, U.A. Acetylation pharmacogenetics. The slow acetylator phenotype is caused by decreased or absent arylamine N-acetyltransferase in human liver. *J. Clin. Invest.*, **1990,** *85:*968–972.

den Heijer, M. Hyperhomocysteinaemia as a risk factor for venous thrombosis: an update of the current evidence. *Clin. Chem. Lab. Med.*, **2003,** *41:*1404–1407.

Henikoff, S., and Henikoff, J.G. Amino acid substitution matrices from protein blocks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1992,** *89:*10915–10919.

Herrington, D.M., Howard, T.D., Hawkins, G.A., *et al*. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*967–974.

Hughes, H.B., Biehl, J.P., Jones, A.P., and Schmidt, L.H. Metabolism of isoniazid in man as related to occurrence of peripheral neuritis. *Am. Rev. Tuberc.*, **1954,** *70:*266–273.

Hustmyer, F.G., Peacock, M., Hui, S., *et al*. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J. Clin. Invest.*, **1994,** *94:*2130–2134.

Ingelman-Sundberg, M., and Evans, W.E. Unravelling the functional genomics of the human CYP2D6 gene locus. *Pharmacogenetics*, **2001,** *7:*553–554.

Iyer, L., Das, S., Janisch, L., *et al*. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J.*, **2002,** *2:*43–47.

Iyer, L., King, C.D., Whitington, P.F., *et al*. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J. Clin. Invest.*, **1998,** *101:*847–854.

Johnson, J.A., and Lima, J.J. Drug receptor/effector polymorphisms and pharmacogenetics: current status and challenges. *Pharmacogenetics*, **2003**, *13*:525–534.

Kalow, W., Tang, B.K., and Endrenyi, L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*, **1998,** *8*:283–289.

Kirchheiner, J., Brosen, K., Dahl, M.L., et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta. Psychiatr. Scand.*, **2001,** *104*:173–192.

Klerk, M., Verhoef, P., Clarke, R., et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*, **2002,** 288:2023–2031.

Koch, W.H. Technology platforms for pharmacogenomic diagnostic assays. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004,** *3*:749–761.

Krajinovic, M., Costea, I., and Chiasson, S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, **2002,** *359*:1033–1034.

Kraus, J.P., Oliveriusova, J., Sokolova, J., *et al*. The human cystathionine beta-synthase (CBS) gene: complete sequence, alternative splicing, and polymorphisms. *Genomics*, **1998,** *52*:312–324.

Leabman, M.K., Huang, C.C., DeYoung, J., et al. Natural variation in human membrane transporter genes reveals evolutionary and functional constraints. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:5896–5901.

Lesko, L.J., and Woodcock, J. Opinion: Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004,** *3*:763–769.

Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:2129–2139.

McDonald, O.G., Krynetski, E.Y., and Evans, W.E. Molecular haplotyping of genomic DNA for multiple single-nucleotide polymorphisms located kilobases apart using long-range polymerase chain reaction and intramolecular ligation. *Pharmacogenetics*, **2002,** *12*:93–99.

Mahgoub, A., Idle, J.R., Dring, L.G., *et al*. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet*, **1977,** *2*:584–586.

Mallal, S., Nolan, D., Witt, C., *et al*. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*, **2002,** *359*:727–732.

Meyer, U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, **2000,** *356*:1667–1671.

Meyer, U.A., and Zanger, U.M. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1997,** *37*:269–296.

Miller, M.P., and Kumar, S. Understanding human disease mutations through the use of interspecific genetic variation. *Hum. Mol. Genet.*, **2001,** *10*:2319–2328.

Mirkovic, N., Marti-Renom, M.A., Weber, B.L., *et al*. Structure-based assessment of missense mutations in human BRCA1: implications for breast and ovarian cancer predisposition. *Cancer Res.*, **2004,** *64*:3790–3797.

Monaghan, G., Ryan, M., Seddon, R., *et al*. Genetic variation in bilirubin UPD-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet*, **1996,** *347*:578–581.

Murphy, G.M. Jr., Kremer, C., Rodrigues, H.E., and Schatzberg, A.F. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am. J. Psychiatry*, **2003,** *160*:1830–1835.

Nebert, D.W., McKinnon, R.A., and Puga, A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms: effects on risk of toxicity and cancer. *DNA Cell Biol.*, **1996,** *15*:273–280.

Ng, P.C., and Henikoff, S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.*, **2003,** *31*:3812–3814.

Pani, M.A., Knapp, M., Donner, H., et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes*, **2000,** *49*:504–507.

Parsons, A.B., Brost, R.L., Ding, H., *et al*. Integration of chemical-genetic and genetic interaction data links bioactive compounds to cellular target pathways. *Nat. Biotechnol.*, **2004,** *22*:62–69.

Penno, M.B., Dvorchik, B.H., and Vesell, E.S. Genetic variation in rates of antipyrine metabolite formation: a study in uninduced twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1981,** *78*:5193–5196.

Phillips, K.A., Veenstra, D.L., Oren, E., *et al*. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*, **2001,** *286*:2270–2279.

Quirk, E., McLeod, H., and Powderly, W. The pharmacogenetics of antiretroviral therapy: a review of studies to date. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *39*:98–106.

Relling, M.V., and Dervieux, T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, **2001,** *1*:99–108.

Relling, M.V., Hancock, M.L., Rivera, G.K., *et al*. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1999,** *91*:2001–2008.

Roden, D.M. Cardiovascular pharmacogenomics. *Circulation*, **2003,** *108*:3071–3074.

Roden, D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:1013–1022.

Rosenberg, N.A., Li, L.M., Ward, R., and Pritchard, J.K. Informativeness of genetic markers for inference of ancestry. *Am. J. Hum. Genet.*, **2003,** *73*:1402–1422.

Rosenberg, N.A., Pritchard, J.K., Weber, J.L., *et al*. Genetic structure of human populations. *Science*, **2002**, *298*:2381–2385.

Sachidanandam, R., Weissman, D., Schmidt, S.C., *et al*. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, **2001,** *409*:928–933.

Sawyer, M.B., Innocenti, F., Das, S., *et al*. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2003,** *73*:566–574.

Shu, Y., Leabman, M.K., Feng, B., *et al*. Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:5902–5907.

Siddiqui, A., Kerb, R., Weale, M.E., *et al*. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:1442–1448.

Stegmaier, K., Ross, K.N., Colavito, S.A., *et al*. Gene expression-based high-throughput screening (GE-HTS) and application to leukemia differentiation. *Nat. Genet.*, **2004,** *36*:257–263.

Stephens, J.C., Schneider, J.A., Tanguay, D.A., *et al*. Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science*, **2001,** *293*:489–493.

Tabor, H.K., Risch, N.J., and Myers, R.M. Opinion: Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat. Rev. Genet.*, **2002,** *3*:391–397.

Tai, H.L., Krynetski, E.Y., Schuetz, E.G., *et al*. Enhanced proteolysis of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) encoded by mutant alleles in humans (TPMT*3A, TPMT*2): mechanisms for the genetic polymorphism of TPMT activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997,** *94*:6444–6449.

Takada, K., Arefayene, M., Desta, Z., *et al*. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.*, **2004,** *50*:2202–2210.

Tan, S., Hall, I.P., Dewar, J., *et al*. Association between β_2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet*, **1997,** *350*:995–999.

Taylor, D.R., and Kennedy, M.A. Genetic variation of the β_2-adrenoceptor: its functional and clinical importance in bronchial asthma. *Am. J. Pharmacogenomics*, **2001,** *1*:165–174.

The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.4 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, **2001.**

Tirona, R.G., Leake, B.F., Merino, G., and Kim, R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J. Biol. Chem.*, **2001,** *276*:35669–35675.

Townsend, D., and Tew, K. Cancer drugs, genetic variation and the glutathione-S-transferase gene family. *Am. J. Pharmacogenomics*, **2003a,** *3*:157–172.

Townsend, D.M., and Tew, K.D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, **2003b,** *22*:7369–7375.

Ulrich, C.M., Yasui, Y., Storb, R., *et al*. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*, **2001,** *98*:231–234.

Vesell, E.S. Advances in pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J. Clin. Pharmacol.*, **2000,** *40*:930–938.

Vesell, E.S. Genetic and environmental factors causing variation in drug response. *Mutat. Res.*, **1991,** *247*:241–257.

Vesell, E.S., and Page, J.G. Genetic control of drug levels in man: antipyrine. *Science*, **1968,** *161*:72–73.

Villafranca, E., Okruzhnov, Y., Dominguez, M.A., *et al*. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19*:1779–1786.

Watters, J.W., Kraja, A., Meucci, M.A., *et al*. Genome-wide discovery of loci influencing chemotherapy cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004,** *101:*11809–11814.

Weinshilboum, R. Inheritance and drug response. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348:*529–537.

Weinshilboum, R.M., and Sladek, S.L. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am. J. Hum. Genet.*, **1980,** *32:*651–662.

Weinshilboum, R., and Wang, L. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004,** *3:*739–748.

Xie, H.G., Kim, R.B., Wood, A.J., and Stein, C.M. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2001,** *41:*815–850.

Xu, Z.H., Freimuth, R.R., Eckloff, B., *et al*. Human 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthetase 2 (PAPSS2) pharmacogenetics: gene resequencing, genetic polymorphisms and functional characterization of variant allozymes. *Pharmacogenetics*, **2002,** *12:*11–21.

Yates, C.R., Krynetski, E.Y., Loennechen, T., *et al*. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *126:*608–614.

CAPÍTULO 5

LA CIENCIA DE LA FARMACOTERAPIA

John A. Oates

La farmacoterapia proporciona cada vez más oportunidades de prevenir y tratar enfermedades y aliviar síntomas. Sin embargo, los fármacos también ponen en peligro a los pacientes. Los principios básicos de la farmacoterapia sirven como cimiento conceptual para utilizar los fármacos con la máxima eficacia y con el menor riesgo de producir efectos adversos.

Las mejores decisiones terapéuticas se toman cuando se valora a cada paciente al tiempo que se evalúa la evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento que se está contemplando. Es importante combinar los conocimientos de farmacocinética y farmacodinamia del medicamento con esta información del paciente para orientar el tratamiento.

EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Para valorar la eficacia y seguridad de los fármacos, el primer paso es examinar los experimentos realizados en los *estudios clínicos.* Los estudios clínicos bien concebidos y desarrollados proporcionan la evidencia científica que constituye la base de la mayor parte de las decisiones terapéuticas. Esta evidencia se complementa con los *estudios de observación,* en particular para evaluar los efectos adversos que escapan a la detección en los estudios clínicos creados para determinar la eficacia y que no ocurren con suficiente frecuencia o rapidez.

Estudios clínicos

La clave para obtener información válida en la ciencia experimental es la similitud entre el grupo testigo y el grupo problema. En los estudios clínicos, esta similitud se logra distribuyendo en forma aleatoria a los pacientes o voluntarios en el grupo testigo o el grupo problema. Este carácter aleatorio constituye el mejor método para distribuir en los grupos problema y testigo a las variables conocidas y desconocidas que pueden repercutir en el resultado. El hecho de reconocer que el estudio clínico aleatorio es el mejor método no significa que pueda utilizarse este diseño para estudiar cualquier trastorno; hay pacientes que no se pueden estudiar (por reglamentación, ética o ambas) con este diseño (p. ej., niños, fetos o algunos pacientes con enfermedades psiquiátricas) o en el caso de las enfermedades que tienen un desenlace por lo general fatal (p. ej., rabia) algunas veces es necesario recurrir a los testigos históricos.

Otro elemento importante para la preparación del estudio es *ocultar* el resultado de la distribución aleatoria a las personas que participan en el estudio y a los investigadores. A esta medida se le denomina *cegar* o *enmascarar* el estudio. En las investigaciones terapéuticas, los individuos que pertenecen al grupo testigo reciben una réplica inactiva del fármaco, por ejemplo, tabletas o cápsulas con ingredientes inertes cuyo aspecto es idéntico al del fármaco activo. Esta réplica inerte se llama *placebo.* Cuando sólo las personas participantes del estudio se encuentran "a ciegas" en cuanto al tratamiento asignado, pero los investigadores saben si se les administra el fármaco activo, el análisis se denomina *estudio ciego*. En el *estudio doble ciego* ni las personas que participan en el estudio ni los investigadores saben si se está administrando el fármaco activo. El hecho de ocultar a los investigadores quiénes reciben el medicamento elimina los sesgos en la interpretación de los resultados y en las decisiones sobre el manejo de los pacientes y, además, elimina la selectividad en el entusiasmo por el tratamiento típico que utilizan los médicos. Al eliminar este sesgo en los participantes y observadores, el estudio clínico con asignación aleatoria, doble ciego y comparativo con placebo es el que mayores probabilidades tiene de revelar la verdad sobre los efectos de un fármaco (Temple, 1997). El método doble ciego y comparativo con placebo permite evaluar los criterios de valoración subjetivos, como el dolor, que dependen en gran parte de la administración de placebos. Algunos de los ejemplos más destacados donde se observan efectos del placebo son los dolores del

trabajo de parto, donde el placebo alcanza cerca de 40% del alivio que proporciona el analgésico opiáceo *meperidina* con una evolución muy similar, y la angina de pecho, donde el placebo mejora los síntomas cerca de 60%. La respuesta al placebo en los pacientes con depresión es a menudo de 60 a 70% de la que se logra con un antidepresivo; como se describe más adelante, este fenómeno complica el estudio clínico de la eficacia.

Benjamín Franklin fue el pionero en la creación de los estudios ciegos. El rey de Francia le asignó una comisión para que evaluara las aseveraciones del sanador Friedrich Anton Mesmer, quien utilizaba bastones magnéticos de hierro para curar las enfermedades. Franklin y su comisión llevaron a cabo un experimento en el cual se ocultó a los pacientes si recibían o no el tratamiento de Mesmer y observó que los efectos curativos eran independientes del contacto con los bastones magnéticos.

Contar con un tratamiento conocido que mejora el resultado de una enfermedad proporciona una base ética para comparar un fármaco nuevo con un tratamiento establecido en lugar de hacerlo con un placebo (Passamani, 1991). Cuando la finalidad es demostrar que el nuevo fármaco es tan efectivo como su comparado, el tamaño del estudio debe ser lo suficientemente grande como para tener el valor estadístico para demostrar que existe una diferencia significativa en los dos grupos, si es que existiera tal diferencia. Los estudios clínicos en los que los comparados se toman como testigos pueden ser engañosos cuando aseguran que la eficacia es igual basados en la ausencia de una diferencia estadística entre los fármacos en un estudio clínico que fue demasiado pequeño como para demostrar esta diferencia. Cuando en un estudio clínico en el que se administran fármacos comparados se examina la frecuencia relativa de efectos colaterales, también es importante que las dosis de los medicamentos tengan la misma eficacia.

Una hipótesis clara para el estudio clínico debe orientar la selección de un criterio de *valoración primario,* que se deberá especificar antes de iniciar el estudio. Lo ideal es que este criterio de valoración mida un resultado clínico, ya sea el resultado de una enfermedad, como prolongación de la supervivencia o reducción del infarto del miocardio, o un resultado sintomático, como alivio del dolor o mejor calidad de vida. Cuando se examina en forma prospectiva un solo criterio de valoración es más probable obtener un resultado válido. También es posible designar con anticipación otros criterios de valoración (secundarios); entre mayor sea el número de criterios de valoración examinados, mayor será la probabilidad de que los cambios aparentemente significativos en uno de ellos en realidad ocurran por casualidad. El examen menos riguroso de los resultados del estudio proviene de la selección retrospectiva de criterios de valoración después de revisar los datos. Esta medida introduce un sesgo de selección y aumenta la probabilidad de un resultado aleatorio, de manera que la selección retrospectiva sólo se utiliza como base para generar hipótesis que luego puedan comprobarse en forma prospectiva.

En algunos casos, las decisiones terapéuticas se basan en estudios clínicos que evalúan otros criterios de valoración, medidas como sintomatología o hallazgos de laboratorio que se correlacionan con el resultado clínico pero no lo valoran directamente. Estos criterios de valoración sustitutos incluyen mediciones de la presión arterial (para los antihipertensivos), glucosa plasmática (para los medicamentos contra la diabetes) y la concentración de RNA vírico en el plasma (para los fármacos antirretrovíricos). El punto hasta el que los criterios de valoración sustitutos pronostican el resultado clínico varía y es posible que dos fármacos con el mismo efecto sobre el criterio de valoración sustituto tengan distintos efectos en el resultado clínico. Sin embargo, es todavía más preocupante el hecho de que el efecto que tiene un fármaco sobre el criterio de valoración sustituto origine conclusiones erróneas respecto de las consecuencias clínicas del fármaco. Un ejemplo contundente del peligro que representa confiar en criterios de valoración sustitutos es el que surgió a partir del estudio sobre supresión de arritmias cardíacas (*Cardiac Arrhythmia Supresión Trial,* CAST). Basados en su potencial para suprimir los indicadores sustitutos de extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida, se empezaron a administrar algunos medicamentos antiarrítmicos como *encainida, flecainida* y *moricizina* en los pacientes con extrasístoles ventriculares después de un infarto del miocardio (*véase* cap. 34). El estudio CAST demostró que, no obstante su potencial para suprimir las extrasístoles ventriculares, estos fármacos en realidad aumentan la frecuencia de muerte cardíaca súbita (Echt *et al.,* 1991). Por lo tanto, la prueba final de la eficacia de un fármaco debe provenir de los resultados clínicos reales en lugar de utilizar indicadores sustitutos (Bucher *et al.,* 1999).

La *muestra* de los pacientes seleccionados para el estudio clínico no siempre es representativa de la *población* total de pacientes con esa enfermedad que reciben el tratamiento. Por lo general, los pacientes seleccionados para un estudio clínico se eligen según la gravedad de la enfermedad y otras características *(criterios de inclusión),* o se excluyen por otras enfermedades concomitantes, otros tratamientos simultáneos u otras características específicas de la enfermedad misma *(criterios de exclusión).* Siempre es importante definir si las características clínicas del paciente corresponden a las de los pacientes incluidos en el estudio (Feinstein, 1994). Por ejemplo, el estudio clínico aleatorio sobre evaluación de aldactone (*Randomized Aldactone Evaluation Study,* RALES) demostró que el tratamiento con el antagonista de los receptores de mineralocorticoides, *espironolactona,* reduce 30% la muerte en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (Pitt *et al*., 1999). La hiperpotasiemia, efecto adverso potencial, sólo se observó en contadas ocasiones y excluyó a los pacientes con una creatinina sérica mayor de 2.5 mg/100 ml. Una vez que se publicaron los resultados del RALES se extendió el uso de espironolactona, pero varios pacientes, muchos de los cuales no llenaban los criterios de inclusión para reducir al mínimo el riesgo, desarrollaron hiperpotasiemia pronunciada por espironolactona (Jurlink *et al.,* 2004). Es indispensable conocer los criterios aplicados para la selección de los pacientes en el estudio clínico antes de aplicar los resultados del estudio a un paciente en particular.

Determinar la eficacia y seguridad es un proceso continuo que a menudo se basa en los resultados de más de un estudio clínico comparativo, con asignación aleatoria y doble ciego. Los estudios clínicos no siempre proporcionan los mismos resultados y algunos incluso exhiben un efecto aparente que no alcanza valor estadístico, por lo que conviene examinar los resultados de varios estudios clínicos similares en los que se examinaron los mismos criterios de valoración dentro de un panorama global llamado *metaanálisis*. Cuanto mayor sea el número de pacientes y testigos en este tipo de metaanálisis más precisos serán los límites de confianza, y se reforzará la probabilidad de que un efecto aparente sea producido (o no) por el fármaco y no por el azar. Por ejemplo, se realizó un metaanálisis de 65 estudios clínicos con asignación aleatoria donde participaron casi 60 000 pacientes, y el resultado favoreció el empleo de dosis bajas de aspirina para prevenir la muerte, el infarto del miocardio y la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con riesgo alto (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, 2002).

Estudios de observación

Algunos efectos adversos importantes aunque poco frecuentes no se detectan en los estudios clínicos con asignación aleatoria y testigos que demuestran la eficacia del fármaco. En los estudios comparativos que constituyen la base para la aprobación de los fármacos en el mercado, el número de pacientes-años de exposición a un fármaco es pequeño en relación con la exposición una vez que el fármaco sale al mercado. Asimismo, algunos efectos adversos tienen un periodo de latencia prolongado o sólo aparecen en los pacientes que fueron excluidos del estudio comparativo. Por lo tanto, se utilizan estudios no experimentales o de observación para examinar aquellos efectos adversos que se manifiestan exclusivamente al utilizar el fármaco en forma extendida y prolongada. Por ejemplo, estos estudios permitieron identificar las úlceras pépticas y la gastritis causadas por los antiinflamatorios no esteroideos y la aspirina.

La calidad de la información obtenida en los estudios de observación varía con el diseño y depende en gran parte de la selección de los testigos y la precisión de la información sobre el uso del medicamento (Ray, 2004; Sackett, 1991). Para estos estudios, las bases de datos automatizadas de prescripción ofrecen una medida más o menos confiable de la exposición al fármaco. Los *estudios de cohortes* comparan el surgimiento de eventos en los usuarios y no usuarios del fármaco; este es el más importante de los diseños de estudios de observación. En el *estudio de casos y testigos* se compara la exposición al fármaco entre pacientes con un resultado adverso y el de los pacientes testigo. Los grupos testigo y problema en el estudio de observación no se seleccionan al azar, de manera que puede haber diferencias desconocidas entre los grupos que definen el resultado independientemente del uso del fármaco. Las limitaciones de los estudios de observación reducen su validez en relación con la de los estudios comparativos y con asignación aleatoria (cuadro 5-1).

Cuadro 5-1

Clasificación de la calidad de los estudios comparativos

Estudios comparativos aleatorios
- Estudio doble ciego
- Estudio ciego
- Estudio abierto

Estudios de observación
- Estudio prospectivo de cohortes
- Estudio prospectivo de casos y testigos
- Estudio retrospectivo de cohortes
- Estudio retrospectivo de casos y testigos

Sin embargo, la función de los estudios de observación es despertar interrogantes y plantear hipótesis sobre las reacciones adversas. Empero, cuando no es posible comprobar estas hipótesis en un estudio clínico comparativo, la posibilidad de repetir los hallazgos de los estudios de observación formará la base de las decisiones clínicas.

TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

Las mejores decisiones terapéuticas se toman cuando se conocen las características de cada paciente que definirán su respuesta al medicamento. Las diferencias interindividuales en el transporte del fármaco hasta su sitio de acción repercute profundamente en la eficacia terapéutica y los efectos adversos. Algunas veces surgen diferencias farmacodinámicas en la respuesta a un fármaco por alteraciones en el efecto sobre el órgano blanco o por diferencias en la adaptación del organismo a la respuesta del órgano blanco por la presencia de alguna enfermedad u otros fármacos. Además, la precisión en el diagnóstico y el pronóstico rige el tipo de tratamiento y esquema terapéutico, así como la urgencia e intensidad del mismo. En la figura 5-1 se enumeran algunos de los factores que determinan las variaciones interindividuales. Por lo tanto, el éxito y la seguridad terapéutica se establecen integrando las pruebas de eficacia y seguridad con el conocimiento de los factores individuales que determinan la respuesta en cada paciente.

Antecedentes farmacológicos

Un elemento clave para individualizar el tratamiento es obtener una historia clínica farmacológica exhaustiva, y además es indispensable averiguar en cada encuentro con el paciente si está recibiendo algún otro tratamiento simultáneamente para orientar un tratamiento seguro y efectivo. Los antecedentes farmacológicos pueden comenzar anotando los medicamentos de venta con receta que el paciente utiliza en la actualidad. A pesar de que se emplean cada vez con más frecuencia las listas elaboradas en computadora, a menudo conviene que el paciente traiga consigo sus medicamentos. Casi siempre es

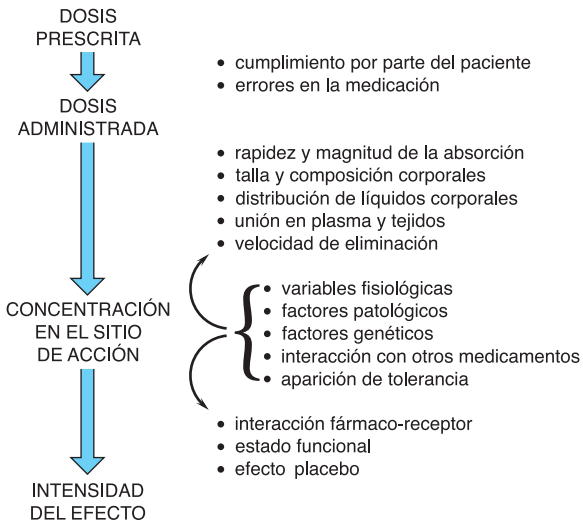


Figura 5-1. ***Factores que rigen la relación entre la dosis prescrita de un fármaco y su efecto.*** (Modificado de Koch-Weser, 1972.)

necesario interrogar directamente sobre el uso de medicamentos que se venden sin receta y de fitoterapia, los que en ocasiones modifican las decisiones terapéuticas. También algunas veces es necesario preguntar de manera específica sobre el empleo de fármacos que se usan sólo en forma esporádica (p. ej., *sildenafil* para la disfunción eréctil) porque los pacientes no siempre lo informan de manera espontánea. En los individuos con alteraciones cognitivas, muchas veces es necesario complementar la entrevista e incluir a las personas que los cuidan y revisar los registros farmacéuticos; como ya se dijo, también es importante revisar los medicamentos actuales.

Cualquier reacción adversa a los medicamentos, alérgica o de otro tipo, se deberá anotar describiendo su gravedad. Para determinar en su totalidad los efectos adversos, es útil preguntar si los pacientes o sus médicos han suspendido algún medicamento en el pasado.

Se necesita un perfil farmacológico actual y una lista de los efectos adversos en cada consulta. Asimismo, es importante revisar la lista de medicamentos al pasar visita y durante las consultas extrahospitalarias para mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento. Gracias a los expedientes médicos electrónicos, la lista de medicamentos puede imprimirse para facilitar al paciente su comunicación con el médico y su cumplimiento del tratamiento.

FACTORES QUE DETERMINAN LAS VARIACIONES INTERINDIVIDUALES EN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

Alteraciones farmacocinéticas inducidas por enfermedades

Para prever la manera como una enfermedad modifica el transporte del fármaco hasta su sitio de acción es indispensable conocer la ruta metabólica del medicamento.

Deficiencia en la eliminación renal de fármacos. Cuando un fármaco se elimina principalmente a través del riñón y surgen efectos adversos cuando la concentración del fármaco se incrementa, en los pacientes con insuficiencia renal se debe modificar la dosis. Existen numerosos fármacos de este tipo, como *vancomicina, aminoglucósidos* y *digoxina.* Cuando la eliminación renal de un fármaco disminuye, el efecto farmacológico deseado se mantiene reduciendo la dosis o prolongando el intervalo entre las dosis. Una manera de conocer el grado de deterioro de la eliminación renal es calculando el índice de filtración glomerular (*glomerular filtration rate,* GFR); este índice de la función renal sirve para evaluar una reducción de la depuración de los fármacos que se eliminan por filtración glomerular o por secreción tubular. El GFR se puede medir con el método de la eliminación de iotalamato. También se puede utilizar la eliminación de creatinina, que se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault:

$$\text{Eliminación de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \left(\begin{array}{c}\text{peso ideal}\\ \text{en kg}\end{array}\right)}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}} \times 0.85 \text{ para mujeres}$$

Peso ideal para hombres = 50 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm después de 1.52 m de talla. El peso ideal para mujeres es = 45.5 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm por arriba de la talla de 1.52 m. El multiplicador 0.85 para mujeres representa su masa muscular reducida. La concentración sérica de creatinina en ocasiones se confunde con deterioro renal, ya que no refleja el GFR cuando éste es cambiante o en el anciano o el paciente emaciado, cuya masa muscular reducida se acompaña de una menor formación de creatinina.

Si se conoce el GFR es posible reducir la dosis desde el principio consultando los cuadros que vienen en el instructivo del empaque o en otras tablas publicadas (p. ej., Aronoff, 1999). La exactitud de la dosis inicial se deberá vigilar tanto clínicamente como por la concentración plasmática del medicamento, siempre que sea posible.

Los metabolitos de los fármacos que se acumulan cuando existe deficiencia de la función renal pueden ser activos o tóxicos desde el punto de vista farmacológico. Por ejemplo, si bien la *meperidina* se metaboliza y no depende de la función renal para su eliminación, su metabolito, *normeperidina,* se elimina a través del riñón y se acumula cuando existe deficiencia de la función renal. La normeperidina posee mayor actividad convulsiva que la meperidina, así que su concentración alta en la insuficiencia renal probablemente explica la excitación e irritabilidad del sistema nervioso central (SNC), las sacudidas y las convulsiones que aparecen cuando se administran varias dosis de meperidina a un paciente con deterioro de la función renal (*véase* cap. 21).

Deficiencia de la eliminación hepática de fármacos. Ninguna prueba de funcionamiento hepático permite pronosticar el efecto que tendrá una hepatopatía en la biotransformación hepática de los fármacos. Por consiguiente, aunque el

metabolismo de algunos fármacos disminuye cuando la función hepática se deteriora, no existe una base cuantitativa para ajustar la dosis fuera de la evaluación de la respuesta clínica y la concentración plasmática. En las hepatopatías la biodisponibilidad oral de los fármacos aumenta, lo que se acentúa cuando se trata de fármacos que normalmente tienen una eliminación hepática alta de primer paso. En los pacientes con cirrosis, la disponibilidad oral de los fármacos con una eliminación hepática de primer paso marcada (p. ej., *morfina*, meperidina, *midazolam* y *nifedipina*) prácticamente se duplica. La derivación portosistémica reduce aún más esta eliminación de primer paso y origina una concentración plasmática alta del fármaco con la posibilidad de producir efectos adversos.

Insuficiencia circulatoria por insuficiencia cardíaca o choque. En la insuficiencia circulatoria, la compensación neuroendocrina reduce considerablemente la circulación tanto renal como hepática. En consecuencia, la eliminación de muchos fármacos disminuye. La repercusión es mayor en los fármacos con un índice de extracción hepática alto, como la *lidocaína*, cuya eliminación depende de la circulación hepática; en estas circunstancias se requiere administrar la lidocaína apenas a la mitad de la velocidad habitual para lograr la misma concentración plasmática terapéutica.

Alteraciones en la unión de los fármacos con las proteínas plasmáticas. Cuando un fármaco se une firmemente a las proteínas plasmáticas, su salida del compartimiento vascular es restringida en gran parte por el fármaco libre. Por lo tanto, esta respuesta terapéutica se debe relacionar con la concentración de fármaco libre en el plasma y no con la concentración total. La hipoalbuminemia por insuficiencia renal, trastornos hepáticos u otras causas reduce el grado de unión de los fármacos acídicos y neutros; en estas circunstancias, la concentración de fármaco libre constituye una mejor guía para el tratamiento que el análisis de la concentración total. Cualquier cambio pequeño en la magnitud de la unión origina cambios importantes en la concentración del fármaco libre, de manera que los fármacos para los que son especialmente importantes los cambios en la unión con las proteínas son aquellos que tienen una unión de más de 90% a las proteínas plasmáticas. Uno de éstos es la *fenitoína*, y la cantidad de fenitoína libre sirve como base para orientar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal y otros trastornos que reducen la unión a las proteínas (*véase* cap. 19).

La depuración metabólica de estos fármacos también es función de la fracción libre del mismo. Así, la eliminación es mayor cuando hay algún trastorno que reduce la unión a proteínas. En estos casos se utilizan intervalos de administración más cortos para conservar la concentración plasmática terapéutica.

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Cuando dos fármacos se administran simultáneamente pueden surgir alteraciones pronunciadas en los efectos de ambos. Estas interacciones aumentan el efecto que tiene el fármaco hasta el grado de producir efectos adversos, o bien inhiben el efecto y privan al paciente del beneficio terapéutico. Siempre que surgen respuestas inesperadas a los fármacos es necesario tomar en consideración las interacciones farmacológicas. El gran número de interacciones farmacológicas desafía la memoria, pero si se conocen sus mecanismos se tendrá una estructura conceptual para prevenirlas.

Las interacciones farmacológicas pueden ser *farmacocinéticas* (esto es, la afluencia del fármaco hasta su sitio de acción es modificada por un segundo fármaco) o *farmacodinámicas* (esto es, la respuesta del blanco farmacológico es modificada por un segundo fármaco).

Interacciones farmacocinéticas producidas por la afluencia reducida del fármaco al sitio de acción

Existen varios mecanismos que modifican la afluencia del fármaco hacia su sitio de acción. Una de las más importantes en el caso de los fármacos orales es la absorción digestiva deficiente. Por ejemplo, los iones de aluminio de ciertos antiácidos o los iones ferrosos de los complementos orales forman sustancias queladas insolubles de las *tetraciclinas*, lo que impide su absorción. El antimicótico *ketoconazol* es una base débil que sólo es soluble en un pH ácido. Los fármacos que incrementan el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H_2 de histamina, dificultan la disolución y absorción del ketoconazol.

Una de las interacciones farmacológicas más notable es la de las enzimas llamadas citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP). Tal y como se describió con detalle en el capítulo 3, las CYP hepáticas tienen una función determinante en el metabolismo de numerosos fármacos, muchos de los cuales pueden inducir su expresión o inhibir su actividad. Algunos ejemplos de fármacos que inducen a estas enzimas son los antimicrobianos (p. ej., *rifampicina*), anticonvulsivos (p. ej., *fenobarbital*, fenitoína y *carbamazepina*), los inhibidores de la transcriptasa inversa que no son nucleósidos (p. ej., *efavirenz* y *nevirapina*) y algunos fitofármacos (p. ej., *la hierba de San Juan*). Estos fármacos inducen principalmente CYP3A4, pero también aumentan la expresión de otras CYP de las familias 1A, 2B y 2C. La inducción de estas enzimas acelera el metabolismo de los fármacos que son sus sustratos y reduce de manera considerable su biodisponibilidad al acelerar su metabolismo de primer paso en el hígado. Estos fármacos inductores reducen la concentración plasmática de los fármacos que son metabolizados principalmente por estas enzimas, como *ciclosporina, tacrolimo, warfarina, verapamilo, metadona, dexametasona, metilprednisolona, anticonceptivos orales de dosis bajas* e *inhibidores de la proteasa de VIH*. La consecuencia lamentable pero predecible de estas interacciones es la pérdida de su eficacia.

Interacciones farmacocinéticas que aumentan la distribución del fármaco hacia su sitio de acción

Inhibición de las enzimas farmacometabolizantes. Si se inhibe una enzima que metaboliza a un fármaco cuya depuración depende principalmente de su biotransformación, la eliminación del medicamento disminuye, su semivida se acorta y el fármaco se acumula durante el tratamiento, en ocasiones con efectos adversos pronunciados. La función tan importante de las CYP en el metabolismo de los fármacos las convierte en efectores clave de dichas interacciones, y el hecho de conocer las isoformas de CYP que catalizan las principales vías metabólicas proporciona la base para comprender e incluso predecir las interacciones de los fármacos (*véase* cap. 3).

Las isozimas hepáticas de CYP3A catalizan el metabolismo de muchos medicamentos que están sujetos a interacciones farmacológicas significativas por inhibición del metabolismo. Los principales fármacos que metabolizan las isozimas de CYP3A son algunos inmunosupresores (p. ej., ciclosporina y tacrolimo), inhibidores de la reductasa de la coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutarilo (HMG-CoA) (p. ej., *lovastatina*, *simvastatina* y *atorvastatina*), inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., *indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprinavir* y *ritonavir*), antagonistas de los canales de Ca^{2+} (p. ej., *felodipina, nifedipina, nisoldipina* y *diltiazem)*, glucocorticoides (p. ej., dexametasona y *metilprednisolona*) y las benzodiazepinas (p. ej., *alprazolam*, midazolam y *triazolam*) y lidocaína.

La inhibición de las isoformas de CYP3A varía incluso entre los miembros de estructura similar de una misma clase de fármacos. Por ejemplo, los azoles antimicóticos ketoconazol e *itraconazol* inhiben fuertemente a las enzimas CYP3A, mientras que el *fluconazol* las inhibe muy poco a menos que se utilicen dosis muy altas o en caso de insuficiencia renal. Asimismo, algunos macrólidos (p. ej., *eritromicina* y *claritromicina*) inhiben a las isoformas de CYP3A, pero la *azitro-micina* no lo hace. Incluso en un caso, la inhibición de la actividad de CYP3A4 se ha convertido en una ventaja terapéutica. El inhibidor de la proteasa de VIH ritonavir, inhibe la actividad de CYP3A4; si se administra combinado con otros inhibidores de la proteasa que son metabolizados por esta misma vía, su semivida se prolonga y de esta manera puede disminuirse la frecuencia con que se administran las dosis.

Las interacciones farmacológicas que son reguladas por la inhibición de CYP3A suelen ser severas. Algunos ejemplos son la nefrotoxicidad por la ciclosporina combinada con tacrolimo, y la miopatía y rabdomiólisis como resultado de una concentración alta de inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. Siempre que se administra un inhibidor de las isoformas de CYP3A el médico deberá tener en mente la posibilidad de que surjan interacciones con los fármacos que son metabolizados por CYP3A.

La inhibición de otras CYP también origina interacciones medicamentosas. La *amiodarona* y su metabolito activo, *desetilamiodarona*, inhiben a varias CYP, incluyendo CYP2C9, que es la enzima principal que elimina al enantiómero *S* activo de la warfarina. Muchos de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con amiodarona también reciben warfarina (p. ej., las personas con fibrilación auricular), así que existe la posibilidad de que surjan complicaciones hemorrágicas importantes.

Si se conocen las vías específicas del metabolismo de un fármaco y los mecanismos moleculares de la inducción enzimática, es posible identificar otras interacciones posibles; por lo tanto, a menudo se define la vía del metabolismo farmacológico durante la etapa preclínica de la elaboración de los fármacos (Yuan *et al.*, 1999; Peck, 1993). Por ejemplo, si los estudios *in vitro* indican que un compuesto es metabolizado por CYP3A4, los estudios se concentrarán en los medicamentos más utilizados que inhiben (p. ej., ketoconazol) o inducen (p. ej., rifampicina) a esta enzima. Otros fármacos que se han utilizado para evaluar las posibles interacciones farmacológicas cuyo destino es la CYP en el ser humano son el midazolam o la eritromicina para CYP3A4 y el *dextrometorfán* para CYP P450 2D6.

Inhibición del transporte de los fármacos. Los transportadores de fármacos constituyen factores determinantes de la disponibilidad de ciertos fármacos en su sitio de acción, y si éstos se inhiben aparecen interacciones farmacológicas significativas (*véase* cap. 2). El transportador de fármacos mejor estudiado es la glucoproteína P, que al principio se definió como un factor que transportaba de manera activa varios fármacos quimioterapéuticos hacia el exterior de las células cancerosas, con lo que adquirían resistencia a la acción farmacológica. La glucoproteína P se expresa en la cara luminal de las células del epitelio intestinal (donde funciona inhibiendo la absorción de los productos xenobióticos), en la superficie luminal de las células de los túbulos renales y en la cara canalicular de los hepatocitos; si se inhibe el transporte regulado por la glucoproteína P en estos sitios, la concentración plasmática del fármaco aumenta el estado estable. La digoxina es eliminada en gran parte por medio de la glucoproteína P, y los medicamentos que inhiben este transporte incrementan la concentración plasmática de digoxina hasta alcanzar cifras tóxicas. Algunos de los inhibidores de la glucoproteína P son verapamilo, diltiazem, amiodarona, *quinidina*, ketoconazol, itraconazol y eritromicina; como ya se dijo, muchos de estos fármacos también inhiben a CYP3A4 (Kim *et al.*, 1999). La glucoproteína P en el endotelio capilar que forma la barrera hematoencefálica exporta fármacos desde el encéfalo, y si se inhibe aumenta la distribución de algunos de estos medicamentos en el sistema nervioso central (p. ej., algunos inhibidores de la proteasa de VIH).

Interacciones farmacodinámicas

Las combinaciones de fármacos a menudo ofrecen ventajas terapéuticas porque sus efectos beneficiosos son aditivos o sinérgicos o porque se pueden lograr efectos terapéuticos con

menos efectos adversos si se utilizan dosis menores de tales medicamentos. Como se menciona con mayor detalle en los capítulos correspondientes, la terapéutica combinada constituye el tratamiento óptimo de muchos padecimientos, incluyendo la insuficiencia cardíaca (*véase* cap. 33), hipertensión arterial (*véase* cap. 32) y cáncer (*véase* cap. 51). En esta sección se describirán las interacciones farmacodinámicas que originan los efectos adversos.

La *nitroglicerina*, los *nitratos* y el *nitroprusiato* provocan vasodilatación por incremento del monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico supeditado al óxido nítrico en el músculo liso vascular. Los efectos farmacológicos del sildenafilo, *tadalafilo* y *vardenafilo* se derivan de la inhibición de la isoforma tipo 5 de la fosfodiesterasa que inactiva al cGMC en la vasculatura. Por tanto, si se administran simultáneamente un donador de óxido nítrico como nitroglicerina con un 5 inhibidor de la fosfodiesterasa, el resultado será una hipotensión profunda y en potencia catastrófica.

El anticoagulante oral warfarina tiene un margen muy estrecho entre la inhibición terapéutica de la formación de coágulos y las complicaciones hemorrágicas; además, está sujeto a una serie de interacciones farmacológicas importantes (*véase* cap. 54). Los antiinflamatorios no esteroideos originan úlceras gástricas y duodenales (*véase* cap. 36) y su administración simultánea con la warfarina aumenta el riesgo de hemorragia digestiva casi cuatro veces más que la warfarina sola. Al inhibir la agregación plaquetaria, la *aspirina* aumenta la frecuencia de hemorragia en los pacientes que reciben warfarina. Por último, los antimicrobianos que alteran la flora intestinal reducen la síntesis bacteriana de vitamina K, acentuando el efecto de la warfarina.

Existe un subgrupo de antiinflamatorios no esteroideos que comprenden a la *indometacina*, el *ibuprofén*, el *piroxicam* y los *inhibidores de la ciclooxigenasa-2*, que antagonizan el tratamiento antihipertensivo, en especial con esquemas que utilizan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina y antagonistas de los receptores adrenérgicos *β*. Su efecto sobre la presión arterial varía desde insignificante hasta pronunciado. Es interesante observar que estos inhibidores de la ciclooxigenasa no revierten el efecto hipotensor de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. Por el contrario, la aspirina y el *sulindac* provocan una elevación mínima (o nula) de la presión arterial cuando se administran al mismo tiempo que estos antihipertensivos.

Los antiarrítmicos que bloquean los canales de potasio, como *sotalol* y quinidina, también originan en ocasiones la taquicardia ventricular polimórfica conocida como *taquicardia helicoidal* (*véase* cap. 34). La repolarización anormal que provoca la taquicardia ventricular polimórfica es reforzada por la hipopotasiemia y los diuréticos que suscitan pérdida de potasio aumentan el riesgo de esta arritmia medicamentosa.

La edad como factor determinante de la respuesta a los fármacos. La mayor parte de los fármacos se estudia al principio en adultos jóvenes y maduros, de tal modo que la información sobre su uso en niños y ancianos a menudo es limitada y tardía. En los extremos de la vida, la manera como las personas manejan los fármacos (farmacocinética) y su respuesta a ellos (farmacodinamia) son distintas. Con frecuencia estas diferencias obligan a modificar considerablemente la dosis o el esquema posológico para obtener el efecto clínico deseado en los niños (Kearns *et al.*, 2003) o en los ancianos.

Niños. La distribución de los fármacos en los niños no varía en forma directamente proporcional al peso corporal o la superficie corporal, y no existen principios ni fórmulas confiables para convertir las dosis utilizadas en los adultos en dosis seguras y efectivas para los niños. Una generalización importante es que la variabilidad de la farmacocinética es mayor en los momentos de cambio fisiológico (p. ej., en los recién nacidos, prematuros o durante la pubertad) de manera que los ajustes de la dosis, que a menudo se apoyan en la vigilancia cuando se trata de medicamentos con índices terapéuticos estrechos, se convierten en una medida fundamental para lograr un tratamiento seguro y efectivo.

La mayor parte de las enzimas farmacometabolizantes tiene una expresión reducida al nacimiento, seguida de una inducción posnatal específica de la expresión de CYP. CYP2E1 y CYP2D6 aparecen durante el primer día, seguidos una semana después de las subfamilias de CYP3A4 y CYP2C. CYP2A1 no se expresa sino hasta uno a tres meses después del nacimiento. En el recién nacido, algunas vías de glucuronidación se encuentran atenuadas, y la incapacidad del recién nacido de realizar la glucuronidación del *cloranfenicol* fue la causa del "síndrome del bebé gris" caracterizado por vómito, hipotermia neonatal, flacidez, cianosis y colapso cardiovascular (*véase* cap. 46). Si se ajusta para el peso corporal o el área superficial, el farmacometabolismo hepático en los niños después del periodo neonatal casi siempre excede al del adulto. Los estudios en los que se utiliza *cafeína* como sustrato modelo ilustran los cambios de CYP1A2 a lo largo de la niñez (fig. 5-2). Los mecanismos que regulan estos cambios del desarrollo son inciertos y probablemente las demás vías del farmacometabolismo maduran con diversos patrones (deWildt *et al.*, 1999).

Durante el periodo neonatal, la eliminación renal de fármacos también es reducida. Los neonatos de término tienen

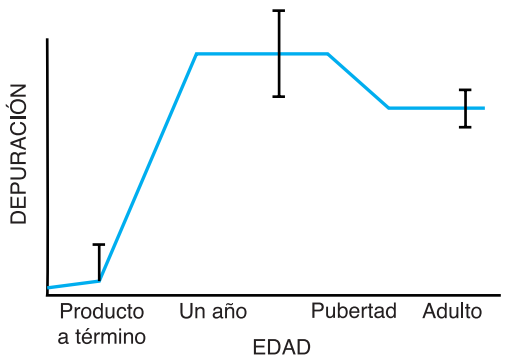


Figura 5-2. ***Cambios de la actividad de CYP1A2 con el desarrollo, estimada como eliminación de cafeína.*** (*Véase* Lambert *et al.*, 1986.)

un índice de filtración glomerular muy reducido (de 2 a 4 ml/min/1.73 m^2) y en los prematuros se reduce aún más la función renal. Por lo tanto, los esquemas posológicos neonatales para varios fármacos (p. ej., aminoglucósidos) se deben reducir para evitar su acumulación tóxica. El índice de filtración glomerular (corregido para la superficie corporal) aumenta de manera progresiva hasta alcanzar la cifra del adulto entre los ocho y 12 meses de edad.

Con base en estos cambios no lineales de la disposición de los fármacos que difieren según el modo de eliminación, los principios posológicos para niños (cuando existen) son específicos para cada fármaco y edad, tal y como lo describen los instructivos y los manuales (Taketomo *et al.*, 2000). La administración tópica no excluye la necesidad de tomar en cuenta los principios posológicos; se han producido crisis hipoadrenales pronunciadas en niños al utilizar las mismas dosis de glucocorticoides inhalados que en los adultos.

La farmacodinamia en los niños también difiere de la del adulto. Los *antihistamínicos* y *barbitúricos* que por lo general causan sedación en el adulto, en los niños provocan "hiperactividad". La mayor sensibilidad a los efectos sedantes del *propofol* en los niños ocasionó que la administración de dosis excesivas provocara un síndrome de insuficiencia miocárdica, acidosis metabólica e insuficiencia de órganos múltiples. Asimismo, las características singulares del desarrollo infantil propician una vulnerabilidad especial a padecer ciertos efectos adversos; por ejemplo, las tetraciclinas manchan permanentemente los dientes en desarrollo y los glucocorticoides a menudo atenúan el crecimiento lineal de los huesos.

Ancianos. Conforme el adulto envejece se suceden cambios graduales en la cinética y los efectos de los medicamentos, con lo cual aumenta la variabilidad interindividual de las dosis necesarias para lograr un efecto particular. Los cambios de ese tipo son consecuencia de modificaciones en la composición del organismo y en la función de órganos que eliminan los productos medicinales. La disminución de la masa corporal magra, de la albúmina sérica y del agua corporal total, así como el incremento del porcentaje de grasa corporal, ocasionan cambios en la distribución de los medicamentos, con base en su liposolubilidad y su unión a proteínas. En el anciano disminuye la depuración de muchos productos medicinales. La función renal se reduce a un ritmo variable hasta llegar a la mitad de la que tiene el adulto joven. El flujo sanguíneo por el hígado y la función de algunas de las enzimas farmacometabolizantes también disminuyen en el anciano, aunque es grande la variabilidad de dichos cambios. En general, aminoran las actividades de las enzimas del citocromo P450, pero conservan una función relativamente adecuada los mecanismos de conjugación. A menudo aumenta la semivida (periodo de semieliminación), como consecuencia de un volumen de distribución al parecer mayor (para medicamentos liposolubles), de decremento de la eliminación por riñones o del metabolismo.

Los cambios en la farmacodinamia también son factores importantes en el tratamiento de los ancianos. Los productos medicinales que deprimen el sistema nervioso central ocasionan efectos más intensos, en cualquier concentración plasmática. Los cambios funcionales en la pérdida de la "resistencia" homeostática pueden ocasionar una mayor sensibilidad a los efectos indeseables de los fármacos, como la hipotensión que causan algunos psicotrópicos y la hemorragia que ocasionan ciertos anticoagulantes, aun cuando la dosis se ajuste de forma apropiada, tomando en consideración los cambios farmacocinéticos propios del envejecimiento.

La proporción de ancianos y de personas de edad muy avanzada en la población va en aumento. Dichas personas tienen más enfermedades que las de menor edad y consumen una fracción desproporcionada de medicamentos prescritos y de venta libre. Estos factores, en combinación con los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia que se producen con el envejecimiento, hacen del grupo de ancianos una población en donde el consumo del medicamento muy probablemente genere graves efectos adversos e interacciones medicamentosas. Es una población en la que se deben administrar fármacos sólo cuando sea por completo necesario, por indicaciones muy bien definidas y en las dosis eficaces más pequeñas. La atención médica y la salud de la población en senectud mejorarán enormemente si se fijan puntos finales bien definidos, si se usan de forma apropiada las mediciones seriadas de fármacos con fines terapéuticos, y si se hacen revisiones frecuentes de los antecedentes medicamentosos con interrupción del uso de fármacos que no alcancen el punto final buscado o que ya no se necesiten. Por otra parte, es importante que no se abstenga el médico de emprender una terapéutica *apropiada*, ante los motivos de preocupación comentados. Los datos de resultados de diversas intervenciones medicamentosas han probado que los ancianos pueden beneficiarse incluso en el mismo nivel y a veces más que los jóvenes, en el tratamiento de enfermedades crónicas como hipertensión y dislipidemia (LaRosa *et al.*, 1999). Además, la evolución natural de enfermedades crónicas en ancianos, como osteoporosis e hipertrofia prostática, puede frenarse o revertirse con la farmacoterapia apropiada.

FACTORES GENÉTICOS QUE DETERMINAN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

Las variaciones alélicas en los genes que codifican las enzimas farmacometabolizantes, los transportadores de fármacos y los receptores originan grandes diferencias en la actividad farmacológica. Una variación en la secuencia del DNA que ocurre con una frecuencia mayor de 1% se denomina *polimorfismo*. Los polimorfismos de las enzimas encargadas de la disposición de los fármacos provocan alteraciones importantes de la afluencia del fármaco o su metabolito activo hasta el blanco farmacológico.

La *mercaptopurina* es un antileucémico que también es el metabolito activo del inmunosupresor *azatioprina*. La mercaptopurina es inactivada por la tiopurina conocida como metiltransferasa-*S* (*thiopurine* S-*methyltransferase*, TPMT). Los polimorfismos genéticos de esta enzima originan diferencias en la desactivación de la mercaptopurina y grandes

diferencias interindividuales en las respuestas tanto tóxicas como terapéuticas. Los homocigotos para los alelos que codifican a TPMT inactiva (0.3 a 1% de los pacientes) sufren pancitopenia grave cuando reciben la dosis "habitual" de mercaptopurina o azatioprina, e incluso los heterocigotos padecen una mayor supresión medular. Es importante señalar que los efectos adversos sobre la médula ósea en los heterocigotos ha provocado el uso de una dosis estándar que probablemente proporciona un tratamiento menor que el necesario a los pacientes homocigotos para los alelos de TPMT con actividad catalítica completa. El genotipo para polimorfismos de TPMT guarda una correlación cercana con el fenotipo, por lo que es importante establecer el genotipo de los pacientes para instituir un tratamiento más seguro y efectivo (*véase* cap. 4).

El inhibidor de la bomba de protones *omeprazol* es metabolizado casi en su totalidad por CYP2C19, y los polimorfismos de esta isoforma definen el ritmo de eliminación del fármaco. Una vez que reciben la dosis recomendada, los pacientes homocigotos para el polimorfismo que confiere la mayor velocidad de eliminación *(metabolizadores extensos)* tienen una concentración del fármaco que es demasiado reducida como para inhibir la secreción de ácido gástrico, mientras que los homocigotos para el polimorfismo de metabolizador deficiente responden con supresión de la secreción de ácido. Por consiguiente, puede predecirse que la eficacia del omeprazol para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* disminuye de manera considerable en los individuos con fenotipo de metabolizador extenso.

La actividad de la isoforma CYP2D6 se encuentra distribuida en forma polimórfica en la población, y entre 8 y 10% de los individuos caucásicos manifiesta deficiencia de esta enzima *(metabolizadores deficientes)*. CYP2D6 constituye la ruta metabólica principal de muchos fármacos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej., *fluoxetina* y *paroxetina*), antidepresivos tricíclicos (p. ej., *nortriptilina, desipramina, imipramina* y *clomipramina*) y algunos opiáceos (p. ej., *codeína* y dextrometorfán). El efecto analgésico de la codeína depende de su metabolismo hasta formar morfina a través de CYP2D6, así que los pacientes con metabolismo deficiente casi no responden al efecto analgésico de la codeína. En el otro extremo, los pacientes con duplicación génica de CYP2D6 tienen una respuesta exagerada a la codeína. Los metabolizadores deficientes y extensos tienen respuestas terapéuticas y adversas muy diferentes a muchos de los sustratos de CYP2D6; por lo tanto, se está intentando crear fármacos para evitar moléculas candidatas que dependan de CYP2D6 para su metabolismo.

CYP2C9 cataliza las rutas metabólicas principales de la warfarina y fenitoína. Algunas variantes alélicas de CYP2C9 carecen de función catalítica y las dosis necesarias de warfarina y fenitoína se reducen considerablemente en estos pacientes. Si se administra la dosis habitual de warfarina en estos pacientes con deficiencia de CYP2C9, existe el riesgo de provocar complicaciones hemorrágicas.

Los polimorfismos genéticos también modifican la respuesta de los órganos blanco a los fármacos. Los antiarrítmicos que actúan prolongando la repolarización (p. ej., quinidina y sotalol) prolongan de manera notable la repolarización en algunos pacientes e inducen taquicardia ventricular polimórfica. Asimismo, las variantes alélicas de genes que codifican los canales de iones se acompañan de una repolarización prolongada, y los pacientes con estos polimorfismos tienen predisposición a padecer arritmias cuando reciben estos fármacos (*véase* cap. 34).

Las variantes alélicas de los genes que codifican los blanco moleculares de ciertos fármacos o ciertas proteínas clave en el sistema fisiopatológico que son modificadas por el fármaco también se acompañan de una respuesta farmacológica alterada. Por ejemplo, se ha demostrado que el efecto que tienen los antagonistas de los receptores adrenérgicos β sobre la presión arterial está vinculado con ciertos polimorfismos de los receptores β_1 y que la acción de los agonistas de los receptores adrenérgicos β sobre el asma tiene cierta relación con las variantes en el gen del receptor adrenérgico β_2. Gracias a las bases de datos del genoma humano y a la identificación de varios polimorfismos de un solo nucleótido, cada vez se identifican más asociaciones entre los efectos de los fármacos y ciertos polimorfismos genéticos. Indudablemente las primeras publicaciones ofrecerán varias asociaciones falsas positivas y deberán ser confirmadas en estudios prospectivos. Además, incluso cuando se confirme la relación entre un polimorfismo y una respuesta farmacológica, quizá ésta refleje el efecto de un haplotipo o la relación del polimorfismo con otro factor genético determinante.

En el capítulo 4 se describen algunos principios generales de la farmacogenética y se ofrecen más ejemplos.

CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS DE UN MEDICAMENTO QUE DETERMINAN SU USO TERAPÉUTICO

Cuando se administran fármacos a los pacientes, no hay alguna relación característica entre la concentración del medicamento en plasma y el efecto cuantificado; la curva de concentración-efecto puede mostrar una concavidad hacia arriba o hacia abajo, ser rectlínea o sigmoidea, o en forma de "U" invertida. Aún más, la relación de concentración-efecto puede distorsionarse si la reacción que se busca medir constituye la "suma" o compuesto de varios efectos, como serían los cambios en la presión arterial producidos por una combinación de manifestaciones cardíacas, vasculares y reflejas. Sin embargo, dicha curva compuesta de concentración-efecto a menudo se resuelve transformándose en curvas más sencillas, correspondientes a cada uno de sus componentes. Estas relaciones de concentración-efecto simplificadas, independientemente de su forma exacta, pueden tener cuatro variables características: *potencia, pendiente, efecto máximo* y *variación individual;* todas ellas se ilustran en la figura 5-3, en la clásica curva sigmoidea de logaritmo de la dosis-efecto.

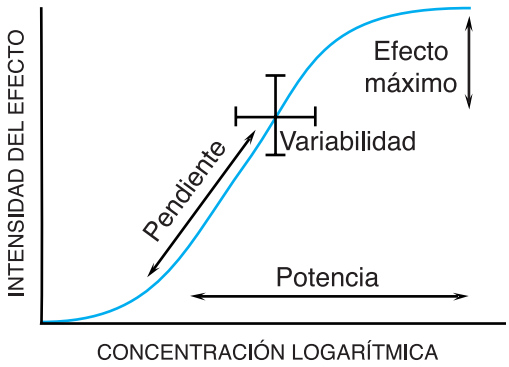


Figura 5-3. ***Relación entre concentración logarítmica y efecto.*** Curva representativa de la concentración logarítmica-efecto, que ilustra las cuatro variables que la caracterizan. En este caso, el efecto se midió en función de la concentración creciente del medicamento en plasma. También se pueden registrar relaciones similares en función de la dosis del fármaco administrada. Estas expresiones gráficas se denominan curvas de dosis-efecto. (*Véase* el texto donde se ofrecen mayores detalles.)

Potencia. El sitio que ocupa la curva de concentración-efecto en el *eje de concentración* constituye una expresión de la potencia del fármaco. Aunque no depende de la dosis necesaria para producir un efecto, la potencia depende más de la concentración del medicamento en plasma, que se aproxima más a las situaciones o sistemas aislados *in vitro*, y del hecho de evitar los factores de complicación de las variables farmacocinéticas. Por supuesto, la potencia modifica la dosificación del medicamento pero, por sí sola, tiene poca importancia en el uso de fármacos en seres humanos, en la medida en que la dosis necesaria pueda administrarse de manera conveniente, y no exista toxicidad vinculada con la estructura química del medicamento, y no tanto con sus mecanismos de acción. No hay justificación en cuanto a que los medicamentos más potentes constituyan mejores agentes terapéuticos. Sin embargo, si se necesita administrar el fármaco por absorción transdérmica, se requerirá uno de mucho mayor potencia, dada la limitada capacidad de la piel para absorber medicamentos (*véase* cap. 62).

Eficacia máxima. El efecto máximo que puede ejercer un medicamento es lo que se llama *eficacia clínica* o *máxima* (relacionada, pero no un equivalente exacto de la *eficacia* según se definió en el cap. 1). La eficacia máxima depende fundamentalmente de las propiedades del medicamento y de su sistema de receptor-efector, y se expresa a través de la fase de estabilización de la curva de concentración-efecto. Sin embargo, en la práctica clínica la dosificación puede sufrir restricciones por intervención de los efectos adversos, y quizá no se alcance la eficacia máxima real del producto medicinal. Sin duda, una característica importante es la eficacia máxima de un medicamento y tiene mucha más trascendencia clínica que su potencia; incluso las dos propiedades no están relacionadas y no deben confundirse. A pesar de que algunos diuréticos tiazídicos poseen potencia semejante o mayor que la *furosemida*, un diurético con acción en el asa de Henle, la eficacia máxima de la furosemida es considerablemente mayor.

Pendiente. La *pendiente* de la curva de concentración-efecto expresa el mecanismo de acción de un medicamento e incluye la forma de la curva que describe la unión de la sustancia con su receptor (*véase* cap. 1). La pendiente de la curva es lo que rige los límites de la dosis que es útil para alcanzar un efecto clínico. Con esa excepción, la pendiente de la curva de concentración-efecto posee una utilidad más teórica que práctica.

Variabilidad farmacodinámica

Personas diferentes varían en la magnitud de su respuesta a una misma concentración de un fármaco o medicamentos similares, cuando se ha hecho una corrección apropiada que incluya diferencias en potencia, eficacia máxima y pendiente de la curva. De hecho, es probable que una sola persona no siempre reaccione de modo uniforme a la misma concentración del medicamento. Una curva de concentración-efecto es válida sólo para un sujeto en un momento determinado o para un individuo promedio. Las barras perpendiculares de la figura 5-3 indican que se producirá un efecto de intensidad variable en individuos diferentes, con una concentración específica de un medicamento o que se necesita una variedad determinada de concentraciones para producir un efecto de intensidad específica en todos los pacientes.

Se han hecho esfuerzos por definir y medir en el medio clínico la "sensibilidad" de cada persona a ciertos fármacos, y se han logrado adelantos en el conocimiento de algunos de los factores determinantes de la sensibilidad a los medicamentos que actúan en receptores específicos. Por ejemplo, la capacidad de reacción a los agonistas de receptores adrenérgicos β puede cambiar por enfermedades (como tirotoxicosis o insuficiencia cardíaca) o por la administración previa de agonistas o antagonistas adrenérgicos β que causen cambios en la concentración de dichos receptores con el acoplamiento del receptor con sus sistemas efectores o en ambos parámetros (Iaccarino *et al.*, 1999) (*véase* cap. 10). Los receptores no son componentes estáticos de las células; se mantienen en estado dinámico y reciben la influencia de factores endógenos y exógenos.

Los datos sobre la relación entre la concentración de un fármaco y su eficacia y efectos adversos se debe interpretar en el contexto de la variabilidad farmacodinámica que existe en la población. Por ejemplo, la concentración plasmática de fenobarbital necesaria para controlar las convulsiones es mayor en los niños que en los adultos. La variabilidad en la respuesta farmacodinámica se deriva de los factores que modifican los efectos farmacológicos y que comprenden a la genética, la edad, las enfermedades y la administración de otros fármacos. La variabilidad de la respuesta farmacodinámica en la población se puede analizar construyendo una curva cuánti-ca de concentración-efecto (fig. 5-4*A*). La concentración de

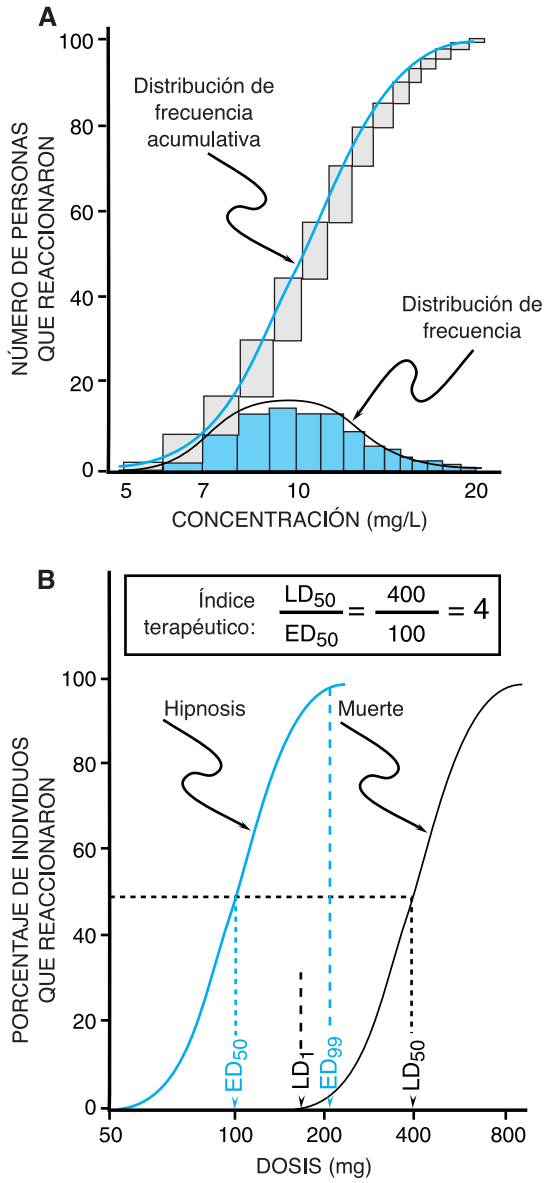


Figura 5-4. ***Curvas de distribución de frecuencias y de efecto-concentración de "todo o nada" y de dosis-efecto. A,*** Curvas de distribución de frecuencia. En un experimento que reunió 100 sujetos, se midió por cada persona la concentración plasmática eficaz que produjo una reacción de "todo o nada". Se expresó gráficamente el número de sujetos que necesitaron cada dosis, con lo que se obtuvo una distribución de frecuencia logarítmica normal *(barras de color).* Las barras grises señalan la distribución normal de los valores de frecuencia que, una vez sumados, generaron la distribución de frecuencia acumulativa, una curva sigmoidea que constituye la curva de concentración-efecto de todo o nada. ***B,*** *Curvas de dosis-efecto de todo o nada.* En este caso se inyectaron dosis variables de un sedante-hipnótico a animales, y se midieron y graficaron las reacciones. El cálculo del índice terapéutico, dado por las proporciones entre LD_{50} y ED_{50}, es una manifestación de la selectividad que muestra un medicamento para producir sus efectos deseados, en relación con su toxicidad. (*Véase* información adicional en el texto.)

un fármaco que produce un efecto específico en determinado paciente se denomina *concentración efectiva individual*. Ésta es una respuesta cuántica puesto que el efecto definido se encuentra presente o ausente. Por lo general las concentraciones efectivas individuales casi siempre tienen una distribución logarítmica normal, lo que significa que la curva normal de variación se obtiene trazando los logaritmos de una concentración contra la frecuencia de los pacientes que logran un efecto definido. La distribución acumulada de frecuencia de los individuos que obtienen un efecto definido como función de la concentración del fármaco constituye la curva de concentración-porcentaje o curva cuántica de concentración-efecto. La pendiente de la curva de concentración-porcentaje expresa la variabilidad farmacodinámica en la población.

Índice terapéutico

La dosis de una sustancia necesaria para producir un efecto específico en la mitad de la población (50%) es la *dosis eficaz media*, que se abrevia ED_{50} *(median effective dose)* (fig. 5-4*B*). En las investigaciones preclínicas de medicamentos, la *dosis letal media*, tal como se valora en animales de experimentación, se abrevia LD_{50} *(median lethal dose).* El cociente o razón entre LD_{50} y ED_{50} denota el *índice terapéutico*, que señala el grado de selectividad que posee un fármaco para generar los efectos deseados en oposición a sus efectos adversos. En estudios en seres humanos puede compararse la dosis, o de preferencia la concentración de un producto, necesaria para producir efectos tóxicos, con la concentración requerida para que surjan los efectos terapéuticos en la población a fin de evaluar el *índice terapéutico clínico*. No obstante, dada la extraordinaria variación farmacodinámica que puede presentar la población, la concentración o dosis del medicamento necesaria para producir un efecto terapéutico en la mayor parte de ésta suele mostrar traslape con la cifra requerida para producir intoxicación en parte de la población, a pesar de que el índice terapéutico de dicho medicamento en un paciente en particular pueda ser grande. Asimismo, no es necesario que las curvas de concentración-porcentaje correspondientes a eficacia y toxicidad sean paralelas, dado que agravan la complejidad de la cuantificación del índice terapéutico en los pacientes. Por último, ningún fármaco genera un solo efecto y, con base en la manifestación que se intenta medir, variará el índice terapéutico correspondiente a dicho medicamento. Por ejemplo, se necesita una dosis mucho menor de codeína para suprimir la tos que para lograr analgesia en la mitad de la población, de modo que el margen de seguridad (inocuidad), la selectividad o el índice terapéutico de la codeína son mucho mayores como antitusígeno que como analgésico.

EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Cualquier medicamento, independientemente de la insignificancia de sus acciones terapéuticas, puede tener efectos

nocivos. Los efectos adversos constituyen uno de los precios del tratamiento médico moderno. Si bien la orden de la Food and Drug Administration (FDA) es cerciorarse de que los fármacos sean seguros y efectivos, estos términos son relativos. Los beneficios anticipados de cualquier decisión terapéutica deben sopesarse contra sus riesgos potenciales.

Es difícil medir la magnitud del problema de las reacciones adversas a los medicamentos comerciales. Se calcula que entre 3 y 5% de las hospitalizaciones puede atribuirse a reacciones medicamentosas adversas, lo que suma 300 000 hospitalizaciones anuales en Estados Unidos. Una vez hospitalizados, los pacientes tienen 30% de posibilidades de sufrir un evento adverso al tratamiento medicamentoso y el riesgo atribuible a cada esquema farmacológico es cercano a 5%. La probabilidad de una reacción medicamentosa peligrosa es de casi 3% por paciente en el hospital, y de alrededor de 0.4% por esquema terapéutico (Jick, 1984). *Las reacciones adversas a los fármacos constituyen la causa más común de enfermedad yatrógena* (Leape *et al.*, 1991).

Los *efectos adversos basados en el mecanismo* son extensiones de la acción farmacológica principal del medicamento. Estos eventos ocurren con cualquier miembro de una clase de fármacos que comparten el mismo mecanismo de acción. Por ejemplo, la hiperpotasiemia es un efecto adverso basado en el mecanismo de todos los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Los efectos adversos que no son consecuencia del mecanismo primario de acción del fármaco se consideran *reacciones fuera del objetivo* y son resultado de la molécula específica del fármaco. Por ejemplo, la hepatotoxicidad del *paracetamol* es una reacción adversa fuera del objetivo.

Cuando un efecto adverso es poco frecuente, en ocasiones se le denomina *idiosincrásico*, lo que significa que es consecuencia de una interacción del fármaco con ciertos factores singulares del huésped y no aparece en toda la población. Estos efectos adversos algunas veces se basan en el mecanismo (p. ej., angioedema con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o reacciones fuera del objetivo (p. ej., anafilaxia a la *penicilina*). A menudo, al investigar las reacciones idiosincrásicas se ha descubierto una base genética o ambiental que explica los factores singulares del huésped que originan estos efectos raros.

CONTROL TERAPÉUTICO DE LOS FÁRMACOS

En vista del gran número de factores que modifican la disposición de los fármacos, el hecho de medir su concentración en los líquidos corporales ayuda a individualizar el tratamiento con ciertos fármacos. Esta medida es especialmente útil cuando se cumplen ciertos criterios bien definidos:

1. Hay una relación clara entre la concentración plasmática del fármaco y el efecto terapéutico deseado o el efecto adverso que se quiere evitar. El margen de la concentración plasmática entre la que es necesaria para obtener un efecto beneficioso y aquella en la que aparecen efectos adversos se denomina *ventana terapéutica* (fig. 5-5).
2. Hay suficiente variabilidad en la concentración plasmática de manera que no es posible pronosticar esta concentración sólo con la dosis.
3. El fármaco produce efectos, ya sea intencionales o indeseables, que son difíciles de controlar.
4. La concentración necesaria para obtener el efecto terapéutico es cercana a la concentración que causa toxicidad (es decir, hay un índice terapéutico reducido).

En el caso de muchos medicamentos, no es posible demostrar claramente la relación entre la concentración del fármaco y su eficacia o su toxicidad; incluso cuando es posible definir esta relación, casi siempre pronostica una probabilidad de eficacia o de toxicidad. Por ejemplo, en los estudios clínicos de los antidepresivos se observa una proporción tan alta de pacientes que responden al placebo que difícilmente se puede definir la concentración plasmática efectiva. El punto final que define el efecto del medicamento no siempre tiene alguna relevancia. Así, en un inicio se eligió una concentración de digoxina de 2 ng/ml como el umbral de toxicidad de acuerdo con el marcador sustitutivo que demostraba la aparición de arritmias ventriculares en el electrocardiograma cuando la concentración es mayor. Al examinar posteriormente los resultados de un estudio clínico sobre los efectos de la digoxina comparados con los del placebo sobre el resultado de los pacientes con insuficiencia cardíaca se observó que los pacientes con una concentración de digoxina mayor de 1.1 ng/ml tenían mayor riesgo de mortalidad cardíaca. Al igual que la mayor parte de los datos que vinculan la concentración plasmática con el efecto, ésta no fue una valoración comparativa y aleatoria de las consecuencias de la concentración del medicamento, sino un examen retrospectivo de los resultados del estudio, y una posible explicación es que la eliminación deficiente de digoxina *a través de* la glucoproteína P constituye un indicador de mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca. No obstante, estos resultados ofrecen pruebas basadas en el resultado clínico que orientará el ajuste de la dosis de digoxina hasta que se obtengan resultados de estudios comparativos.

La eficacia y los efectos adversos tienen una curva cuántica de concentración-respuesta (fig. 5-5) y, para muchos de los fármacos, la concentración eficaz en toda la población produce efectos adversos en algunos individuos. Por consiguiente, *la ventana terapéutica de una población* expresa un margen de concentración en el que la probabilidad de eficacia es alta y la probabilidad de efectos adversos es reducida. Sin embargo, no es garantía de eficacia o de seguridad. *Por lo tanto, al utilizar la ventana terapéutica de una población para ajustar la dosis de un fármaco se deben vigilar los indicadores clínicos y sustitutivos del efecto medicamentoso.*

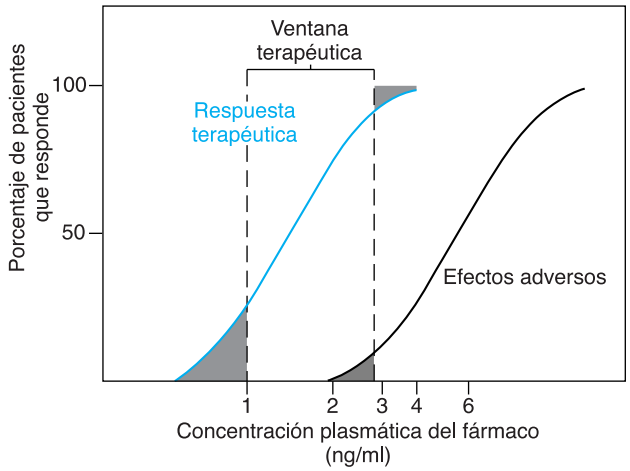


Figura 5-5. ***Relación entre la ventana terapéutica de la concentración de un fármaco y sus efectos tanto terapéuticos como adversos en la población.*** La ordenada es lineal, la abscisa es logarítmica.

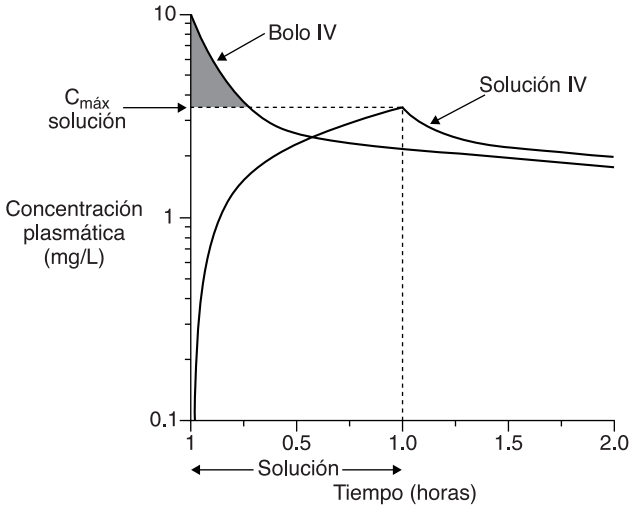


Figura 5-6. ***Concentración alta de un fármaco en el plasma después de su administración intravenosa rápida (bolo).*** Se compara la concentración plasmática que se alcanza después de administrar por vía intravenosa un bolo de procainamida (500 mg) con su administración a lo largo de 1 h. El área sombreada representa la exposición excesiva al fármaco en el compartimiento plasmático cuando se utiliza un bolo en lugar de una administración lenta. La escala en la ordenada es logarítmica. IV, vía intravenosa.

Administración intravenosa de fármacos

La administración intravenosa rápida causa un incremento repentino de la concentración plasmática del fármaco (fig. 5-6). Posteriormente, esta concentración desciende con rapidez conforme el fármaco se distribuye hacia los compartimientos extravasculares, después de lo cual los compartimientos plasmáticos y extravasculares se encontrarán en equilibrio durante la fase de eliminación. Por el contrario, cuando la misma dosis se administra con mayor lentitud (p. ej., en el transcurso de 1 h), como se muestra en la figura 5-6, el fármaco se distribuye al mismo tiempo que se administra y la concentración plasmática apenas rebasa la cifra que se alcanza durante el equilibrio. De esta manera, la administración intravenosa lenta no origina la concentración plasmática tan alta del bolo intravenoso. El área sombreada de la figura 5-6 indica el exceso de exposición entre el fármaco y el compartimiento plasmático durante la fase de distribución después de un bolo intravenoso en comparación con la concentración máxima alcanzada después de una administración lenta. Esta concentración excesiva después de un bolo intravenoso puede tener ventajas terapéuticas o consecuencias catastróficas, dependiendo del fármaco y los órganos blanco que reaccionan de inmediato a la concentración plasmática del fármaco.

Si el medicamento en el compartimiento plasmático llega de inmediato hasta el órgano en el que una concentración alta origina efectos adversos, éstos aparecen con rapidez. En consecuencia, el bolo o incluso la administración intravenosa muy rápida de ciertos fármacos, como *procainamida, fenitoína* o *potasio,* puede ocasionar colapso cardiovascular. No obstante, si esta misma dosis intravenosa se administra lentamente, la distribución continua del fármaco evitaría una concentración plasmática excesiva y no habría ningún peligro. Así, la velocidad con que un fármaco se administra por vía intravenosa es fundamental en el caso de los medicamentos que ocasionan efectos adversos cuando la concentración plasmática es alta.

Por el contrario, algunos sedantes se distribuyen rápidamente del plasma hacia el cerebro y la administración intravenosa relativamente rápida origina sedación inmediata puesto que el cerebro extrae el fármaco del plasma. En este caso, la concentración alta del fármaco en el plasma durante la fase de distribución después de su administración intravenosa rápida ofrece ventajas terapéuticas en la anestesiología.

Cuando se contempla la posibilidad de administrar un bolo intravenoso, es necesario conocer en su totalidad el margen de seguridad de este método.

BASE DINÁMICA DE INFORMACIÓN

Gracias a la elaboración de fármacos nuevos, la información reciente sobre los medicamentos comerciales, los resultados de los estudios clínicos, las decisiones constantes en cuanto a la regulación y normas actualizadas para el tratamiento de las enfermedades, la base de información disponible para guiar el tratamiento medicamentoso evoluciona de un modo constante y acelerado. Algunas de las fuentes disponibles son libros de texto de farmacología y terapéutica, revistas médicas, lineamientos publicados para el tratamiento de ciertas enfermedades, evaluaciones analíticas de medicamentos, compendios farmacológicos, seminarios

y reuniones profesionales y publicidad. Para llevar a cabo un tratamiento racional, es necesario preparar una estrategia para extraer datos objetivos y sin sesgos. Uno de los ejes de esta estrategia es la información relevante sobre el paciente, igual que en cualquier área de educación médica continua. Esto requiere acceso a la información actual, que cada día se facilita más gracias a la distribución electrónica de información. En la red electrónica, existe acceso a la literatura médica primaria que forma la base de las decisiones terapéuticas, *a través de* PubMed, un sistema de búsqueda del Centro Nacional de Información Biotecnológica *(National Center for Biotechnology Information)* (*www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi*).

Los textos de farmacología, conforme a sus fines y sus alcances, señalan en diversas proporciones principios farmacológicos básicos, apreciación de categorías útiles de agentes terapéuticos y descripciones detalladas de medicamentos individuales o prototipos que establecen normas de referencia para la evaluación de los nuevos productos. Además, señalan correlaciones entre la farmacodinamia y la fisiopatología. Prácticamente en todos los textos de medicina se considera la terapéutica, aunque a veces sólo de forma superficial.

Una fuente de información a la que a menudo recurren los médicos es el *Physicians' Desk Reference* (PDR), disponible en forma impresa y en línea (*www.pdr.net*). Este libro es patrocinado por los fabricantes de las marcas registradas cuyos productos aparecen en él. Por lo general no incluye datos comparativos sobre eficacia, seguridad o costo. La información es idéntica a la que contienen los instructivos, que se basan en gran parte en los resultados obtenidos en los estudios fase 3. Comprenden las indicaciones aprobadas por la FDA y resúmenes sobre farmacocinética, contraindicaciones, reacciones adversas y dosis recomendadas. Algunos de estos datos no se encuentran en la literatura científica. El PDR no incluye muchos medicamentos comunes que ya no están protegidos por una patente.

Existen otras fuentes imparciales de información sobre las aplicaciones clínicas de los medicamentos que además ofrecen información equilibrada y comparativa. Todas ellas reconocen que el uso legítimo de un fármaco en determinado paciente no está limitado por la aprobación de la FDA según el instructivo. La *Medical Letter* (*www.medletter.com*) ofrece resúmenes objetivos en boletines quincenales de informes científicos, así como evaluaciones de la seguridad, eficacia y uso racional de los fármacos. La sección sobre "Tratamiento medicamentoso" del *New England Journal of Medicine* ofrece evaluaciones oportunas de ciertos fármacos y áreas de terapéutica. La *United States Pharmacopeia Dispensing Information* (USPDI) consta de dos volúmenes. Uno de ellos, *Drug Information for the Health Care Professional*, consiste en monografías que contienen información importante desde el punto de vista clínico cuya finalidad es reducir al mínimo los riesgos y aumentar los beneficios de los fármacos. Las monografías son elaboradas por personal de la USP y revisadas por grupos de asesores y otros especialistas. El volumen *Advice for the Patient* tiene la finalidad de reforzar, en lenguaje coloquial, las consultas que se hacen al médico, y se le puede proporcionar al paciente en forma escrita. Otra fuente, *Drug Facts and Comparisons*, también se divide en clases de fármacos y se actualiza cada mes *(www.factsandcomparisons.com)*. La información de las monografías tiene un formato estándar e incorpora información aprobada por la FDA, que se combina con la información actual tomada de la literatura biomédica. Una característica de gran utilidad es la lista tan completa de preparaciones con un "índice de costos", que es una lista del precio promedio al mayoreo de cantidades equivalentes de otros medicamentos similares o idénticos. Otros recursos de la red que proporcionan información práctica son *Epocrates (www2.epocrates.com)* y *UpToDate (www.uptodateonline.com)*.

Las normas publicadas por varias organizaciones profesionales son especialmente útiles debido a que ofrecen una revisión completa del tratamiento de diversas enfermedades. Se puede tener acceso a ellos si se hace uso sensato de un buscador de la red; por ejemplo, si busca *principios de insuficiencia cardíaca* en *Google* encontrará la dirección en la red del *American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult* (Colegio Americano de Cardiología/Principios para la evaluación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en el adulto de la Sociedad Americana de Cardiología).

La promoción de la industria farmacéutica, en la forma de envío directo de folletos a médicos, anuncios en revistas, material publicitario visual, "cortesías" profesionales, o visitas de vendedores o representantes farmacéuticos, tiene como meta la persuasión más que la enseñanza. La industria farmacéutica no puede ni debe asumir la responsabilidad de educar a los médicos en el uso de los medicamentos y, de hecho, no logrará hacerlo.

En Estados Unidos se publican con regularidad más de 1 500 revistas médicas. Sin embargo, de las dos o tres docenas de publicaciones médicas cuyo tiro rebasa las 70 000 copias, la mayor parte la reciben médicos gratuitamente y su costo es sufragado por la industria farmacéutica. Además, a veces un solo fabricante, cuyo producto es anunciado de manera sobresaliente y con descripciones favorables, sufraga complementos especiales de revistas de auditoría profesional por homólogos. Las revistas objetivas que no son auspiciadas por fabricantes de medicamentos incluyen: *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, que comprende artículos originales en que se evalúan acciones y efectos de fármacos en seres humanos, y *Drugs*, que publica revisiones oportunas de productos individuales y clases de medicamentos. *New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Lancet* y *Postgraduate Medicine*, son publicaciones periódicas que incluyen en sus páginas notificaciones y revisiones terapéuticas oportunas.

NOMENCLATURA DE FÁRMACOS

La pluralidad de nombres para cada medicamento, aun llevada al mínimo, ha generado un lamentable estado de confusión en la nomenclatura. En Estados Unidos, además de la denominación *química* formal, el fabricante agrega un nombre *clave* al medicamento (código). Si el fármaco es prometedor y el fabricante desea introducirlo en el mercado, un consejo especial (*United States Adopted Name,* USAN), una empresa en que participan conjuntamente la American Medical Association, la American Pharmaceutical Association y la United States Pharmacopeial Convention, Inc., elige un nombre, *no registrado* o *no patentado,* y que a menudo se le denomina *genérico*. Si al final el medicamento es incorporado a la *United States Pharmacopeia* (*véase* más adelante en este capítulo), el USAN, es decir, el nombre adoptado se vuelve el nombre *oficial.* Sin embargo, a veces el nombre no patentado *y* el nombre oficial de un antiguo medicamento no son los mismos. Más adelante se asignará al fármaco un nombre *registrado* o *patentado* por el fabricante. Si el producto es distribuido en el comercio por varias compañías, puede tener varios nombres registrados. Si se comercializan mezclas de este producto con otro u otros, cada combinación debe tener un nombre registrado independiente.

Se advierte un aumento en el número de países que han adoptado el *mismo nombre* para cada sustancia terapéutica. En caso de medicamentos nuevos, por lo común el USAN adopta un nombre no patentado en otros países, situación que no es válida para los fármacos más viejos. El acuerdo internacional respecto de nombres de fármacos se hace por mediación de la Organización Mundial de la Salud y los organismos médicos y sanitarios pertinentes de los países que cooperan.

Un aspecto en que privan la confusión y la ambigüedad persistentes es el uso de la denominación de una composición estereoquímica en vez del nombre del medicamento. Los nombres no patentados casi nunca proporcionan datos de la estereoquímica del producto, excepto en unos cuantos fármacos como *levodopa* y *dextroanfetaminas*. Incluso los nombres químicos citados por el USAN con frecuencia son ambiguos. Los médicos y otros científicos de áreas médicas muchas veces desconocen los datos referentes a la estereoisomería de un medicamento y probablemente persiste su desconocimiento mientras la nomenclatura no registrada no incorpore la información estereoisomérica (Gal, 1988). Este problema es especialmente importante cuando los diversos diasterómeros de un medicamento producen distintos efectos farmacológicos, como es el caso del *labetalol* (*véanse* caps. 10 y 32).

Siempre que sea posible resulta conveniente utilizar el nombre oficial o no registrado, una práctica que se ha adoptado en este texto. Por supuesto, el uso del nombre oficial es menos desorientador si el fármaco se distribuye con diversos nombres de patente y cuando un nombre oficial lo identifica con mayor facilidad dentro de su clase farmacológica. La razón práctica para utilizar el nombre registrado o patentado es que se le recuerda con mayor facilidad gracias a las campañas publicitarias. *Con fines de identificación, en todo el texto y también en el índice de esta obra, se incluirán los nombres registrados o patentados representativos, en letras* MAYÚSCULAS. No se incluyen todos los nombres registrados, porque hay muchos para cada medicamento y porque difieren de un país a otro.*

La ley Drug Price Competition and Patent Term Restoration, de 1984, permite más versiones genéricas de los nombres patentados por aprobar en la distribución comercial. Cuando el médico prescribe un medicamento surge el problema de si debe utilizar el nombre genérico o el patentado. El farmacéutico puede dar al enfermo un producto equivalente salvo que el médico señale "no sustituir" o especifique el nombre de la firma o fabricante en la receta. Ante los comentarios anteriores sobre la individualización de la farmacoterapia, puede entenderse por qué el médico que ha adaptado con gran cuidado la dosis de un producto a las necesidades individuales de un enfermo para administración a largo plazo quizá se resista a dejar en manos de alguien más el origen del fármaco que recibe el paciente (Burns, 1999). Antiguamente se temía que al prescribir un fármaco por su nombre genérico, el paciente recibiera una preparación de calidad inferior o biodisponibilidad incierta; de hecho, se han publicado malos resultados terapéuticos por una menor biodisponibilidad (Hendeles *et al.,* 1993). Para resolver este problema, la FDA ha establecido normas de biodisponibilidad y ha reunido información de "intercambiabilidad" de productos medicamentosos, datos que se publican cada año *(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations)*. Ante los posibles ahorros pecuniarios para el paciente individual, y la simplificación de la "selva terapéutica", al prescribir conviene utilizar nombres genéricos, excepto en el caso de medicamentos con bajo índice terapéutico y diferencias identificadas en la biodisponibilidad entre una y otra marcas comerciales (Hendeles *et al.,* 1993).

NORMATIVIDAD Y PRODUCCIÓN DE FÁRMACOS

Normas en la producción y evaluación de fármacos

La historia de las normas aplicadas a la producción y evaluación de nuevos medicamentos en Estados Unidos expresa la participación creciente de los gobiernos de casi todos los países para asegurar algún grado de eficacia e inocuidad (seguridad) por parte de los agentes medicinales distribuidos en el comercio. La primera legislación estadounidense en este sentido, la Federal Food and Drug Act de 1906, se ocupó del transporte interestatal de alimentos y fármacos adulterados

**N. del T.* En la traducción de este texto al español se ha conservado el nombre registrado o patentado tal como se expende en el comercio estadounidense.

o con rótulos equívocos, si bien no obligaba a corroborar la eficacia y la inocuidad de los medicamentos. Esta ley federal fue enmendada en 1938, después de haber muerto 105 niños a consecuencia del consumo de una solución comercial de *sulfanilamida* en dietilenglicol, un solvente excelente pero altatemente tóxico. Esta reforma, cuya aplicación en la práctica se encomendó a la *Food and Drug Administration* (FDA), se ocupó más bien del rotulado verídico y de la inocuidad de los medicamentos. Se exigieron estudios de toxicidad y también que se aprobara la solicitud de nuevos fármacos (*new drug application*, NDA), antes de que éstos pudieran distribuirse y promoverse. Sin embargo, no se exigía prueba alguna de eficacia y eran comunes las afirmaciones extravagantes acerca de indicaciones terapéuticas (Wax, 1995).

En esta atmósfera relativamente relajada floreció la investigación en la farmacología básica y clínica en laboratorios industriales y académicos. El resultado fue el surgimiento de innumerables productos llamados "maravillosos" por la prensa lega. No había definición rigurosa de la eficacia, por lo que diversas afirmaciones terapéuticas no pudieron ser corroboradas por datos. Rara vez se mencionaba la razón riesgo/beneficio, pero en los comienzos del decenio de 1960 surgió con fuerza impresionante. Para esas fechas, la *talidomida*, un hipnótico sin mayor ventaja sobre otros medicamentos de su clase, fue introducida en Europa. Después de un lapso breve se advirtió que aumentaba la incidencia de un defecto congénito relativamente raro, la focomelia. Pronto alcanzó proporciones epidémicas, y la investigación epidemiológica retrospectiva definió firmemente que el agente causal era la talidomida consumida al principio del embarazo. La reacción ante la demostración impresionante de la teratogenicidad de un medicamento innecesario alcanzó proporciones mundiales. En Estados Unidos culminó en la aprobación de las reformas (enmiendas) de Harris-Kefauver a la Food, Drug, and Cosmetic Act, en 1962.

Las adiciones legales de Harris y Kefauver exigen que se realice suficiente investigación farmacológica y toxicológica en animales antes de probar un producto medicinal en seres humanos. Los datos de los estudios mencionados deben enviarse a la FDA mediante una solicitud para la investigación de un nuevo producto (*investigational new drug*, IND) antes de emprender estudios en seres humanos. Se han definido tres fases en la investigación clínica (*véase* más adelante en este capítulo), para generar los datos que se utilizan en apoyo de la solicitud de un nuevo fármaco. Es necesario comprobar su eficacia y demostrar su seguridad relativa en términos de una razón riesgo/beneficio para poder tratar la enfermedad.

Para demostrar la eficacia se necesita la realización de "investigaciones adecuadas y perfectamente comparativas, es decir, con testigos". En general, tal aseveración, según algunas interpretaciones, denota dos estudios clínicos repetidos que por lo común (aunque no siempre) son doblemente ciegos, con distribución al azar, en que los testigos reciben placebo. La inocuidad (seguridad) se demuestra al contar con una base de datos suficientemente grande de pacientes/sujetos que han recibido el fármaco en el momento de llenar un formato de NDA con la FDA para la aprobación. Como consecuencia de tales exigencias, han aumentado factores como el número de pacientes que reciben el medicamento, la cantidad de estudios, el costo de la obtención del medicamento, y el tiempo necesario para que los estudios clínicos aporten datos hasta completar NDA. El lapso de revisión normativa también ha aumentado como resultado de la gran masa y la complejidad de los datos, al grado que hacia 1990, el lapso promedio de revisión se acercaba a tres años. Ello agravó la tensión inherente que existe entre FDA, cuyo objetivo es proteger a la salud pública, y los que intentan crear fármacos, que están motivados para comercializar productos eficaces y rentables en el mercado. En la comunidad también hay presiones en sentidos distintos; por ejemplo, los médicos y grupos de activistas de pacientes han criticado a la FDA por posponer las aprobaciones, en tanto que algunos grupos "vigías" critican a dicho organismo por permitir que se distribuyan medicamentos en el mercado, que a veces originan problemas inesperados una vez que están en su fase de comercialización. La FDA tiene la difícil tarea de lograr un equilibrio entre la exigencia de que los fármacos sean inocuos y eficaces, y permitir que los medicamentos útiles lleguen al mercado de manera oportuna.

Desde el decenio de 1980, en que hubo presión por parte de activistas en pro del tratamiento del SIDA, la FDA emprendió iniciativas que han tenido trascendencia profunda para acelerar el proceso de aprobación normativa. Estas iniciativas no han conseguido eliminar la preocupación por el "retraso de la disponibilidad de medicamentos", cuando en otros países se contaba con medicamentos en fecha mucho más temprana que en Estados Unidos (Kessler *et al.*, 1996). En primer lugar, la FDA ha planteado normas para nuevos "tratamientos" con IND que permiten a los sujetos con enfermedades que pueden ser letales y en las que no hay otro tratamiento satisfactorio recibir fármacos con fines terapéuticos antes de su distribución comercial, si hay algunas pruebas de la eficacia del medicamento, sin toxicidad desproporcionada (fig. 5-5). En segundo lugar, este organismo estableció revisiones expeditas para fármacos utilizados para combatir enfermedades que pueden ser fatales. El Congreso estadounidense ha aprobado la llamada Prescription Drug User Fee Act, mediante la cual la FDA recibe una cuota por parte de los fabricantes de medicamentos que se utilizará para fondos destinados al personal que acelera el proceso de revisión (Shulman y Kaitin, 1996). Por último, la FDA ha participado de manera más activa en el proceso de preparación de fármacos para así facilitar la aprobación de su uso. Se ha establecido un sistema de revisión por prioridades en el caso de productos dentro de nuevas clases terapéuticas y medicamentos para el tratamiento de enfermedades que pueden ser fatales o debilitantes. Al laborar junto con la industria farmacéutica durante todo el periodo de síntesis, prueba y obtención de resultados de fármacos en seres humanos, la FDA espera disminuir el tiempo desde que se solicita la aprobación de estudios para la investigación de nuevos productos, hasta la aprobación de solicitudes para comercializar nuevas sustancias; este proceso acelerado indirecto se logrará con el diseño interactivo de estudios clínicos perfectamente planeados y definidos que utilicen marcadores sustitutivos y válidos o puntos clínicos finales, en vez de la sola supervivencia o la morbilidad irreversible. Entonces se podrá contar con datos suficientes desde antes del proceso de creación del medicamento, de modo que pueda realizarse un análisis de la proporción entre riesgo y beneficio y decidirse la posible aprobación del mismo. En algunos casos, dicho sistema puede disminuir o ahorrar la necesidad de estudios de fase 3, antes de la aprobación del fármaco. Junto a este proceso cada vez más expedito en todos estos pasos, estará la necesidad (si así conviene) de destinar la distribución a sólo algunos especialistas o grupos de profesores, y a estudios ulteriores a la comercialización, con el fin de disipar dudas que queden sobre riesgos, beneficios y usos óptimos del producto. Si los resultados de estudios ulteriores a la distribución señalan inconvenientes o demuestran que el medicamento no es inocuo o no brinda beneficio clínico, puede anularse la aprobación del nuevo producto. En 1997, los cambios fueron codificados en la llamada Modernization Act de la FDA (Suydam y Elder, 1999). Como resultado de

estas iniciativas se ha acortado extraordinariamente el lapso de revisión en la FDA a un periodo menor de 12 meses y como meta está el que disminuya a 10 meses. En Internet, *www.fda.gov/opacom/7modact.html* se señalan detalles de esta ley, que abarca otras iniciativas, como las que se expusieron en párrafos anteriores en cuanto a la obtención de fármacos para niños. Esta nueva iniciativa de la FDA se ha basado en la suposición de que la sociedad está dispuesta a aceptar riesgos desconocidos de medicamentos utilizados para combatir enfermedades fatales o debilitantes. Algunas autoridades se preocupan de que tales "atajos" en el proceso de aprobación culminen en la comercialización de fármacos de los que no se cuente con suficiente información para precisar su utilidad y uso apropiado. La ley denominada Food, Drug, and Cosmetic Act incluye también una norma al parecer contradictoria de la FDA, a saber, que este organismo no puede interferir en la práctica de la medicina. Por tanto, una vez que se corrobora la eficacia de un nuevo producto y se sabe que su toxicidad es aceptable, puede distribuirse en el mercado. En esta situación, corresponde al médico elegir su uso más adecuado. Sin embargo, los facultativos deben percatarse de que, de forma inherente, los nuevos fármacos plantean más riesgos, dada la cantidad relativamente pequeña de datos que existen de sus efectos. Aun así, no hay una forma práctica de ampliar los conocimientos sobre un medicamento antes que se expenda comercialmente. Una exigencia indispensable para la optimación oportuna del uso de fármacos sería contar con un método sistemático de vigilancia después de su distribución comercial.

Antes de que un medicamento se distribuya en el comercio es importante que el fabricante prepare un instructivo para consulta por parte de los médicos, producto de un esfuerzo de colaboración entre la FDA y la industria farmacéutica. El instructivo debe contener información farmacológica básica y también datos clínicos especiales sobre indicaciones aprobadas, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, dosis habituales y presentaciones disponibles. Los materiales promocionales no deben discrepar de los datos contenidos en dicho instructivo.

Un terreno en el cual la FDA no tiene autoridad clara sería la normatividad y el control de "complementos dietéticos" que incluyen vitaminas, minerales, proteínas y preparados de herbolaria. Hasta 1994 el organismo en cuestión regulaba los complementos y los consideraba como aditivos de alimentos o fármacos, según las sustancias que incluían y las supuestas indicaciones de sus fabricantes. Sin embargo, en 1994 el Congreso estadounidense aprobó la Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA), que menoscababa la autoridad de la FDA. Dicha ley definió el *complemento dietético* como un producto con que se buscaba complementar la dieta y que contiene: *"a) una vitamina; b) un mineral; c) un preparado de herbolaria o de vegetal de otro tipo; d) un aminoácido; e) una sustancia alimenticia para que los seres humanos la utilizaran con objeto de complementar su dieta al aumentar su ingestión diaria total, o f) un concentrado, metabolito, componente, extracto o combinación de un ingrediente descrito en los apartados (a), (b), (c), (d) o (e)"*. Todos los productos anteriores debían considerarse en su etiqueta como *"complemento dietético"*. La FDA no posee la autoridad de exigir la aprobación antes de la distribución de tales complementos en el mercado, salvo que los fabricantes hagan afirmaciones específicas en cuanto al diagnóstico, tratamiento, prevención y cura de una enfermedad. Sin embargo, según la FDA, no se concederá la condición de enfermedades a cuadros comunes que acompañan a estados naturales, como embarazo, menopausia, envejecimiento y adolescencia. Ejemplos de afirmaciones que pueden hacerse sin la aprobación previa de la FDA son las dirigidas al tratamiento de bochornos, síntomas del ciclo menstrual, malestar matinal del embarazo, problemas leves de la memoria que acompañan al envejecimiento, pérdida capilar y acné no quístico. Asimismo, la conservación de la salud y otras afirmaciones "no patológicas", como que los productos "ayudan a relajar" o "conservan la circulación sana" han sido permitidas sin la aprobación de dicho organismo. La etiqueta de muchos complementos con tales afirmaciones es la siguiente: *"Tal afirmación no ha sido evaluada por la FDA. No se pretende con este producto hacer diagnósticos, tratamiento, curas o evitar cualquier enfermedad."* La FDA no puede desterrar dichos productos del mercado salvo que se compruebe que constituyen un "riesgo significativo o no razonable de enfermedad o lesión" cuando se utiliza el producto siguiendo las instrucciones o en las circunstancias normales de uso. Es responsabilidad del fabricante asegurar que los productos sean inocuos.

Como resultado de la legislación DSHEA, se puede conseguir sin trabas un gran número de productos no regulados de los cuales no se ha demostrado inocuidad o eficacia. Se ha sabido de ocasiones en las cuales los productos en cuestión han originado efectos adversos graves o interacción con medicamentos que se adquieren con receta (*véase* Fugh-Berman, 2000). En las circunstancias comentadas puede intervenir la FDA, pero la importante tarea de comprobar que los complementos no son inocuos le corresponde a dicho organismo. La presencia de *efedrina* en complementos para pérdida de peso es un caso reciente (*véase* cap. 10). En muchas formas, tal situación es análoga a la falta de normatividad en cuanto a fármacos que existían antes del desastre de 1938, como el uso del elíxir de sulfanilamida, descrito antes en este capítulo. Médicos y pacientes por igual deben estar conscientes de la falta de normas que rijan los complementos dietéticos. Es necesario notificar a la FDA las reacciones adversas o las interacciones sospechadas con las sustancias en cuestión y para ello utilizar los mismos mecanismos que se siguen en el caso de las reacciones adversas a medicamentos (*véase* más adelante en este capítulo).

Preparación de fármacos

Para calcular la razón riesgo/beneficio de un fármaco nuevo es necesario conocer el proceso de creación del medicamento y comprender el tipo y las limitaciones de los datos que respaldan la eficacia e inocuidad de un producto comercial.

Para el momento en que se hace la solicitud para un nuevo fármaco en investigación (IND) y el fármaco llega a la fase de estudios en seres humanos, debieron ya evaluarse *in vivo* y en algunas especies animales sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y tóxicas, con arreglo a normas y pautas publicadas por la FDA. Es evidente la utilidad de muchas condiciones y normas para las pruebas preclínicas, como las orientadas a detectar la toxicidad directa en órganos, y definir los efectos de cada dosis, pero no hay consenso respecto de la utilidad de las demás, en particular por la conocida variación entre especies biológicas, en los efectos farmacológicos.

En Estados Unidos, la investigación sobre medicamentos en seres humanos por lo regular se realiza en tres fases que deben ser terminadas y enviadas para revisión de la solicitud de NDA a la FDA, y que se señalan en la figura 5-7. La evaluación de un riesgo o peligro constituye la meta principal de dichos estudios, pero es mucho más difícil saber si el agente es eficaz o no, contra un cuadro clínico determinado. En los estudios clínicos de fase 3, entre 2 000 y 3 000 pacientes perfectamente seleccionados reciben el nuevo producto. En el mejor de los casos, sólo unos cuantos cientos son tratados durante más de tres a seis meses, sea cual sea la duración posible del tratamiento que se exigirá en la práctica. Por tanto, los riesgos más profundos y manifiestos que surgen casi inmediatamente después de administrar el fármaco pueden detectarse en el estudio de fase 3 si su frecuencia rebasa la de un caso por 100 administraciones. Los riesgos médicamente importantes pero tardíos, con una frecuencia menor de un caso por 1 000 administraciones, quizá no se descubran antes de la distribución comercial. De este modo, se detectarán diversos efectos adversos y beneficiosos imprevistos sólo después del uso amplio de un producto. Tal afirmación puede abarcar de manera convincente muchos de los efectos en el niño o en el feto, campo en el cual están muy restringidos los estudios experimentales previos a

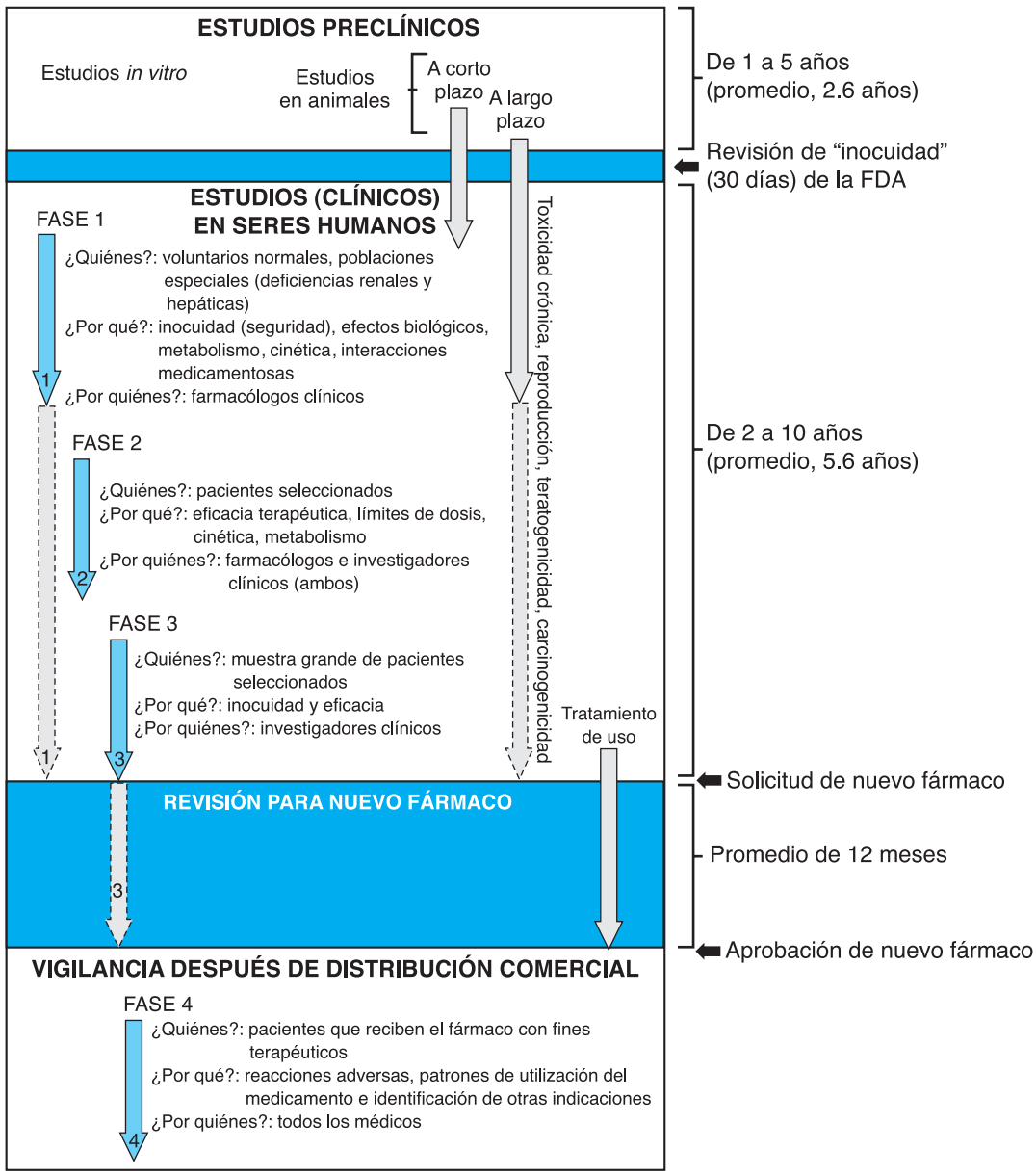


Figura 5-7. ***Fases de obtención e investigación de un fármaco en Estados Unidos.***

la distribución comercial. Por las razones comentadas, en muchos países, entre ellos Estados Unidos, se han establecido métodos sistemáticos para la vigilancia y búsqueda de efectos farmacológicos después de que esos productos han sido aprobados para su distribución general (Brewer y Colditz, 1999; *véase* también más adelante en este capítulo).

Vigilancia de las reacciones adversas después de la comercialización

A causa de las limitaciones para definir los riesgos ocasionales pero significativos de los fármacos nuevos durante la fase previa a la comercialización, es necesario vigilar su aplicación después de la comercialización para identificar los efectos adversos.

Las reacciones adversas basadas en el mecanismo se prevén con relativa facilidad en los estudios preclínicos y clínicos de farmacología. En el caso de las reacciones adversas idiosincrásicas, los métodos actuales para "evaluar la inocuidad", tanto en la etapa preclínica como en los estudios clínicos, plantean diversos problemas. La singularidad relativa de las reacciones idiosincrásicas graves (como serían efectos tóxicos intensos en piel, sangre o hígado) incluye aspectos de definición epidemiológica. Además, el riesgo de un caso por 1 000 personas de la población no está distribuido de forma uniforme en toda ella; algunos pacientes, por factores genéticos o ambientales particulares y propios, están expuestos a riesgos extraordinariamente grandes, en tanto que en el resto de la población éstos quizá sean pequeños o nulos. A diferencia de la heterogeneidad humana, que es fundamento de los riesgos idiosincrásicos, el proceso corriente de síntesis y estudio de un medicamento, en particular la evaluación de la inocuidad preclínica mediante el uso de animales sanos endogámicos observados en un entorno definido, que reciben una dieta definida y que poseen hábitos perfectamente predecibles, limita la identificación del riesgo de reacciones adversas idiosincrásicas en las poblaciones humanas. El conocimiento de las bases genéticas y ambientales de las reacciones adversas idiosincrásicas es un aspecto prometedor para valorar el riesgo individual en vez del de la población, y con ello mejorar la inocuidad global de la farmacoterapia.

Se cuenta con varias estrategias para identificar reacciones adversas después de que un medicamento sale al mercado, pero persisten los debates en cuanto al método más eficaz. Los métodos formales para calcular la magnitud de un efecto adverso son el *estudio de vigilancia* o *cohortes* de pacientes que reciben un fármaco preciso, un *estudio de casos y testigos* en que se valora la probabilidad de que un producto cause una enfermedad particular, y un *metaanálisis* de los estudios antes y después de la comercialización. Los estudios de cohortes tienen por objeto calcular la incidencia de una reacción adversa pero, por razones prácticas, no identifican fenómenos raros. Para que un estudio de esta índole brinde ventajas significativas respecto de los estudios previos a la distribución comercial, es necesario vigilar por lo menos a 10 000 pacientes que reciben el medicamento y detectar con un límite de confianza de 95%, un hecho o fenómeno que surja a razón de un caso por 3 300 personas, y que tal hecho o caso pueda atribuirse al fármaco sólo si no surge de manera espontánea en la población testigo. Si dicho caso o hecho adverso aparece de manera espontánea en la población testigo, habrá que vigilar a un número muchísimo mayor de pacientes y testigos para confirmar que el medicamento fue la causa del problema (Strom y Tugwell, 1990). Los metaanálisis combinan los datos de varios estudios en un intento por dilucidar beneficios o riesgos que sean lo suficientemente raros y que no descubriría un estudio individual porque no tiene la fuerza para tal fin (Temple, 1999). Los estudios de casos y testigos también permiten identificar fenómenos farmacoinducidos raros. No obstante, a veces es difícil definir e integrar un grupo testigo apropiado (Feinstein y Horwitz, 1988), y por medio del estudio recién mencionado resulta imposible definir la incidencia de efectos adversos. Aún más, el punto de partida para emprender los estudios de casos y testigos debe ser la sospecha de que un fármaco constituye un factor causal de un cuadro patológico.

Importancia fundamental del clínico en la vigilancia de reacciones adversas

Ante las deficiencias de los estudios de cohortes, y de casos y testigos, así como de los metaanálisis, cabe recurrir a otros métodos. La notificación espontánea de reacciones adversas ha constituido un medio eficaz de captar una "señal" temprana de que un medicamento puede ocasionar un fenómeno adverso. Constituyen la única manera práctica para detectar hechos raros, manifestaciones que surgen después del uso duradero del fármaco, efectos adversos de aparición tardía y muchas interacciones medicamentosas. En los últimos años se han dedicado esfuerzos considerables al mejoramiento de los sistemas de notificación en Estados Unidos, incluso el MedWatch (Brewer y Colditz, 1999). Sin embargo, el sistema de notificación voluntaria aplicado en ese país es deficiente si se le compara con los sistemas legalmente obligatorios de Inglaterra, Canadá, Nueva Zelanda, Dinamarca y Suecia. Muchos médicos piensan que la detección de reacciones adversas es una obligación profesional, pero en realidad muy pocos las notifican a las autoridades idóneas. Muchos facultativos desconocen que hay un sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos, notificado por la FDA, a pesar de que repetidas veces se señala su existencia en las grandes revistas médicas.

Las notificaciones espontáneas más importantes son las que describen reacciones graves, se hayan o no señalado previamente. Los señalamientos de fármacos de distribución reciente en el mercado (en el lapso de los cinco años anteriores) son los más importantes a pesar de que el médico no pueda atribuir una participación causal al medicamento en cuestión. El uso importante de este sistema tiene como fin generar señales tempranas de advertencia acerca de efectos adversos inesperados que pueden ser investigados por medio de técnicas más formales. Sin embargo, dicho sistema también es útil para vigilar de manera seriada cambios en la naturaleza o frecuencia de las reacciones adversas, por envejecimiento de la población, modificaciones en la propia enfermedad o la introducción de nuevas terapéuticas concomitantes. *Los señalamientos nacen principalmente de médicos alertas y responsables, pero en este sentido pueden ser útiles también otras personas, como enfermeras, farmacéuticos y estudiosos de estas disciplinas.* Además, los comités o asociaciones de farmacias y terapéutica en hospitales, y los de control de calidad, a menudo tienen como tarea la detección de reacciones adversas en pacientes hospitalizados, y es importante realizar las notificaciones a la FDA. *Las cédulas sencillas para notificación se pueden obtener las 24 h del día, los siete días de la semana, al llamar a (800)-FDA-1088, o bien hacerse la notificación de manera directa a través de Internet (www.fda.gov/medwatch).* Además, los profesionales médicos y de salud pueden establecer contacto con el fabricante del medicamento, quien está obligado legalmente por la FDA a archivar los señalamientos de esa índole. Con este sistema tan sencillo, el médico actúa como centinela vital para la detección de reacciones adversas inesperadas a los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br. Med. J,* **2002,** *324*:71–86.

deWildt, S.N., Kearns, G.L., Leeder, J.S., and van den Anker, J.N. Cytochrome P450 3A: Ontogeny and drug disposition. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *37*:485–505.

Echt, D.S., Liebson, P.R., Mitchell, L.B., *et al*. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *New Engl. J. Med.*, **1991,** *324*:781–788.

Jurlink, D.N., Mamdani, M., Lee, D.S., *et al*. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation Study. *New Eng. J. Med*., **2004,** *351*:543–531.

Kim, R.B., Wandel, C., Leake, B., *et al*. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm. Res.*, **1999,** *16*:408–414.

Lambert, G.H., Schoeller, D.A., Kotake, A.N., Flores, C., and Hay, D. The effect of age, gender, and sexual maturation on the caffeine breath test. *Dev. Pharmacol. Ther.*, **1986,** *9*:375–388.

LaRosa, J.C., He, J., and Vupputuri, S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, **1999,** *282*:2340–2346.

Leape, L.L., Brennan, T.A., Laird, N., *et al*. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study II. *New Engl. J. Med.*, **1991,** *324*:377–384.

Taketomo, C.K., Hodding, J.H., and Kraus, D.M. *Pediatric Dosage Handbook*, 6th ed. Lexi-Comp, Hudson, Ohio, **2000.**

Yuan, R., Parmelee, T., Balian, J.D., *et al*. In vitro metabolic interaction studies: Experience of the Food and Drug Administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999,** *66*:9–15.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Aronoff, G.R. *Drug Prescribing in Renal Failure*, 4th ed. American College of Physicians, Philadelphia, **1999.**

Brewer, T., and Colditz, G.A. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: Current perspectives and future needs. *JAMA*, **1999,** *281*:824–829.

Bucher, H.C., Guyatt, G.H., Cook, D.J., Holbrook, A., and McAlister, F.A. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate endpoints. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, **1999,** *282*:771–778.

Burns, M. Management of narrow therapeutic index drugs. *J. Thromb. Thrombolysis*, **1999,** *7*:137–143.

Feinstein, A.R. "Clinical judgment" revisited: The distraction of quantitative models. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120*:799–805.

Feinstein, A.R., and Horwitz, R.I. Choosing cases and controls: The clinical epidemiology of "clinical investigation." *J. Clin. Invest.*, **1988,** *81*:1–5.

Fugh-Berman, A. Herb–drug interactions. *Lancet*, **2000,** *355*:134–138.

Gal, J. Stereoisomerism and drug nomenclature. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1988,** *44*:251–253.

Hendeles, L., Hochhaus, G., and Kazerounian, S. Generic and alternative brand-name pharmaceutical equivalents: Select with caution. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **1993,** *50*:323–329.

Iaccarino, G., Lefkowitz, R.J., and Koch, W.J. Myocardial G protein–coupled receptor kinases: Implications for heart failure therapy. *Proc. Assoc. Am. Phys.*, **1999,** *111*:399–405.

Jick, H. Adverse drug reactions: The magnitude of the problem. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1984,** *74*:555–557.

Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*1157–1167.

Kessler, D.A., Hass, A.E., Feiden, K.L., Lumpkin, M., and Temple, R. Approval of new drugs in the United States: Comparison with the United Kingdom, Germany, and Japan. *JAMA*, **1996,** *276*:1826–1831.

Koch-Weser, J. Serum drug concentrations as therapeutic guides. *New Engl. J. Med.*, **1972,** *287*:227–231.

Passamani, E. Clinical trials—are they ethical? *New Engl. J. Med.*, **1991,** *324*:1589–1592.

Peck, C.C. Understanding consequences of concurrent therapies. *JAMA*, **1993,** *269*:1550–1552.

Pitt, B., Zannad, Z., Remme, W.J., *et al*. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Eng. J. Med.*, **1999,** *341*:709–717.

Ray, W.A. Population-based studies of adverse effects. *New Eng J. Med.*, **2004,** *349*:1592–1594.

Sackett, D.L. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. Little, Brown, Boston, **1991.**

Shulman, S.R., and Kaitin, K.I. The Prescription Drug User Fee Act of 1992: A 5-year experiment for industry and the FDA. *Pharmacoeconomics*, **1996,** *9*:121–133.

Smith, W.M. Drug choice in disease states. In, *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 2d ed. (Melmon, K.L., and Morelli, H.F., eds.) Macmillan, New York, **1978,** pp. 3–24.

Strom, B.L., and Tugwell, P. Pharmacoepidemiology: Current status, prospects, and problems. *Ann. Intern. Med.*, **1990,** *113*:179–181.

Suydam, L.A., and Kubic, M.J. FDA's implementation of FDAMA: an interim balance sheet. *Food Drug Law J.*, **2001,** *56*:131–135.

Temple, R. Meta-analysis and epidemiologic studies in drug development and postmarketing surveillance. *JAMA*, **1999,** *281*:841–844.

Temple, R.J. When are clinical trials of a given agent vs. placebo no longer appropriate or feasible? *Control. Clin. Trials*, **1997,** *18*:613–620.

Wax, P.M. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. *Ann. Intern. Med.*, **1995,** *122*:456–461.

SECCIÓN II

Fármacos con acciones en las uniones sinápticas y neuroefectoras

CAPÍTULO 6

NEUROTRANSMISIÓN
Sistemas nerviosos autónomo y motor somático

Thomas C. Westfall y David P. Westfall

ANATOMÍA Y FUNCIONES GENERALES DE LOS SISTEMAS NERVIOSOS AUTÓNOMO Y MOTOR SOMÁTICO

El sistema nervioso autónomo, llamado también *visceral, vegetativo* o *involuntario* está distribuido ampliamente en el cuerpo y regula funciones autónomas que se producen sin control consciente. En la periferia incluye nervios, ganglios y plexos que se distribuyen en el corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas, otras vísceras y músculo de fibra lisa en diversos tejidos.

Diferencias entre los sistemas nerviosos autónomo y somático. Los nervios eferentes del sistema involuntario o autónomo envían impulsos a todos los tejidos inervados del cuerpo, salvo el músculo estriado, que se encuentra inervado por nervios somáticos. Las uniones sinápticas más distales del arco reflejo autónomo se producen en ganglios que están completamente fuera del eje cefalorraquídeo. Se trata de estructuras pequeñas, pero complejas, que contienen sinapsis axodendríticas entre neuronas preganglionares y posganglionares. Los nervios somáticos no poseen ganglios periféricos y sus sinapsis se localizan por completo dentro del eje cefalorraquídeo. Muchos nervios autónomos forman plexos periféricos extensos, pero estas redes no se encuentran en el sistema somático. En tanto los nervios motores para los músculos estriados son mielínicos, los nervios autónomos posganglionares son por lo general amielínicos. Cuando se interrumpen los nervios eferentes raquídeos, los músculos estriados que inervan carecerán de tono miógeno, se encontrarán paralizados y se atrofiarán, mientras que los músculos lisos y las glándulas manifestarán casi siempre cierto nivel de actividad espontánea independiente de la inervación intacta.

Fibras viscerales aferentes. Las fibras aferentes desde los órganos viscerales son el primer enlace de los arcos reflejos del sistema autónomo. Con algunas excepciones, como los reflejos axonianos locales, la mayor parte de los reflejos viscerales se encuentran mediados por el sistema nervioso central (SNC).

La información sobre el estado de vísceras es transmitida al SNC por medio de dos grandes sistemas sensitivos: el llamado sensitivo visceral de pares craneales (parasimpáticos) y el aferente visceral espinal (simpático) (Saper, 2002). El primer sistema transporta predominantemente impulsos de mecanorreceptores y de índole quimiosensitiva, en tanto que el segundo y sus aferentes transportan principalmente sensaciones pertinentes de la temperatura y de alguna lesión de origen mecánico, químico o térmico a los tejidos. Los impulsos sensitivos viscerales de pares craneales llegan al SNC *a través de* cuatro pares de ese tipo: el trigémino (V), el facial (VII), el glosofaríngeo (IX) y el neumogástrico o vago (X). Los cuatro pares mencionados transmiten impulsos sensitivos viscerales de la mitad interna de la cara y la cabeza (V), la lengua (gusto, VII), el paladar duro, la porción superior de la orofaringe y el corpúsculo carotídeo (IX), la mitad inferior de la orofaringe, la laringe, la tráquea, el esófago y los órganos de tórax y abdomen (X) con excep-

ción de las vísceras pélvicas. Estas últimas reciben fibras de nervios de segundo, tercero y cuarto segmentos espinales sacros.

Las fibras aferentes viscerales que provienen de los cuatro pares craneales mencionados terminan topográficamente en el núcleo del fascículo solitario (*solitary tract nucleus,* STN) (Altschuler *et al.,* 1989). El núcleo parabraquial que es la principal estación de relevo, es el sitio al que llega el mayor número de terminaciones de las fibras provenientes del STN. El núcleo mencionado consiste en 13 subnúcleos separados, como mínimo, que a su vez establecen proyecciones extensas a sitios de muy diversa índole en el tallo encefálico, el hipotálamo, el prosencéfalo basal, el tálamo y la corteza encefálica. Otras proyecciones directas que vienen del STN también inervan las estructuras encefálicas mencionadas.

Las fibras aferentes sensitivas provenientes de órganos y vísceras también llegan al SNC *a través de* los nervios raquídeos. Las que corresponden a la quimiosensación muscular pueden provenir de todos los niveles espinales, en tanto que las aferentes sensitivas viscerales simpáticas por lo común nacen en los niveles torácicos en que están las neuronas preganglionares simpáticas. Las aferentes sensitivas pélvicas provenientes de los segmentos medulares S2-S4 penetran en ese nivel, y son importantes para la regulación de los impulsos parasimpáticos sacros eferentes. En términos generales, las aferentes viscerales que se incorporan a los nervios raquídeos transportan información sobre la temperatura, así como impulsos viscerales nociceptivos aferentes, en relación con estímulos mecánicos, químicos y térmicos. Las vías primarias que siguen las aferentes viscerales raquídeas ascendentes son complejas y controvertidas (Saper, 2002). Muy probablemente convergen con las aferentes musculoesqueléticas y cutáneas (del aparato locomotor) y ascienden *a través de* los fascículos espinotalámico y espinorreticular. Otras ascienden *por la* columna dorsal. Un signo importante de las vías ascendentes es que envían colaterales que convergen con la vía sensitiva visceral de pares craneales prácticamente en todos los niveles (Saper, 2000). A nivel del tallo encefálico, las colaterales que vienen del sistema raquídeo convergen con el sistema de pares craneales en el STN, la porción ventrolateral del bulbo y el núcleo parabraquial. A nivel del prosencéfalo, el sistema raquídeo al parecer forma una continuación posterolateral de la porción sensitiva visceral de pares craneales, del tálamo y de la corteza (Saper, 2000).

No se han identificado con toda certeza los neurotransmisores que median la transmisión desde las fibras sensitivas. Los principales "candidatos" para neurotransmisores que comunican los estímulos nociceptivos de la periferia a la médula espinal y estructuras superiores son la sustancia P y el péptido vinculado con el gen de calcitonina, presentes en las fibras sensitivas aferentes, en los ganglios de la raíz dorsal y en el asta dorsal de la médula. Se han identificado en neuronas sensitivas (Lundburg, 1996; Hökfelt *et al.,* 2000) otros péptidos neuroactivos que incluyen la somatostatina, el polipéptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal polypeptide,* VIP) y la colecistocinina, y uno o varios de tales péptidos pudieran intervenir en la transmisión de impulsos aferentes desde estructuras del sistema autónomo. Al parecer el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate,* ATP) es un neurotransmisor en algunas neuronas sensitivas que incluyen las que inervan la vejiga. Las encefalinas, que se encuentran en las interneuronas de la médula espinal dorsal (dentro de una región que se denomina *sustancia gelatinosa*) tienen efectos antinociceptivos que parecen desencadenarse por acciones presinápticas y postsinápticas que inhiben la liberación de sustancia P y disminuyen la actividad de las células que se proyectan de la médula espinal hacia los centros superiores del SNC. Los aminoácidos excitadores, glutamato y aspartato, también tienen importancia en la transmisión de reacciones sensitivas hacia la médula espinal.

Conexiones autónomas centrales. Es probable que no haya centros de integración puramente autónomos o somáticos, y que se produzca superposición extensa. Las reacciones somáticas conllevan siempre reacciones viscerales, y *viceversa*. Los reflejos autónomos se pueden desencadenar al nivel de la médula espinal. Es posible demostrar esto con claridad en animales experimentales o en seres humanos con transecciones en la médula espinal (sujetos espinales), designación en la que se incluye al ser humano, y sus manifestaciones son sudación, cambios en la presión arterial, reacciones vasomotoras a los cambios de temperatura y vaciamiento reflejo de vejiga urinaria, recto y vesículas seminales. Existen ramificaciones centrales extensas del sistema nervioso autónomo por arriba del nivel de la médula espinal. Por ejemplo, se ha demostrado la integración del control de la respiración en el bulbo raquídeo. Hipotálamo y núcleo del haz solitario se consideran, en general, los sitios principales de integración de las funciones del sistema nervioso autónomo, que incluyen regulación de la temperatura corporal, equilibrio hídrico, metabolismo de carbohidratos y grasas, presión arterial, emociones, sueño, respiración y reproducción. Las señales se reciben a través de las vías espinobulbares ascendentes, el sistema límbico, el cuerpo neoestriado, la corteza y, en menor grado, otros centros cerebrales superiores. La estimulación del núcleo del haz (tracto) solitario y del hipotálamo activa a las vías bulboespinales y a la liberación hormonal para mediar reacciones autónomas y motoras en el organismo (Andresen y Kunze, 1994) (*véase* cap. 12). Los núcleos hipotalámicos que se encuentran en los niveles posterior y lateral son simpáticos en sus conexiones principales, en tanto que las funciones parasimpáticas están integradas, de manera manifiesta, por los núcleos de la línea media en la región del *tuber cinereum* y por los núcleos que se encuentran por delante.

El SNC produce una variedad amplia de respuestas autónomas y somáticas típicas, que van desde la activación de neuronas simpáticas o parasimpáticas particulares, hasta la activación más generalizada de tales nervios con tipos de respuesta altamente integrados. Existen tipos de actividad muy diferenciados entre las diversas variedades de alteraciones fisiológicas, compatibles con la necesidad de modular diferentes funciones orgánicas. Hay pruebas de organización organotrópica de agrandamientos (fondos comunes) neuronales en múltiples niveles del SNC que generan esa variedad de tipos de respuestas simpáticas y parasimpáticas. Los generadores de los modelos en tales niveles del neuroeje, a menudo están organizados jerárquicamente, de manera que permiten la respuesta individual o de mayor magnitud, integrada por múltiples componentes individuales.

Como ya fue mencionado, los modelos de respuesta altamente integrados por lo general se organizan en el hipotálamo. Dichos modelos incluyen componentes autónomos, endocrinos y conductuales. Por otro lado, las respuestas típicas limitadas se organizan en otros niveles; a saber: el prosencéfalo posterior, el tallo encefálico y la médula espinal.

Divisiones del sistema autónomo periférico.

En el lado eferente, el sistema nervioso autónomo está constituido por dos grandes divisiones: 1) la vía de salida simpática o toracolumbar, y 2) la vía de salida parasimpática o craneosacra. A continuación se proporciona una descripción de los aspectos anatómicos necesarios para comprender los efectos de los fármacos de acción autónoma.

La disposición de las principales porciones del sistema nervioso autónomo periférico se presenta esquemáticamente en la figura 6-1. La *acetilcolina* (*acetylcholine,* ACh) es el neurotransmisor de todas las fibras preganglionares de tipo autónomo, todas las parasimpáticas posganglionares y de unas cuantas simpáticas posganglionares. Las fibras adrenérgicas comprenden la mayor parte de las simpáticas posganglionares; en tal porción el transmisor es la *noradrenalina (norepinefrina, levarterenol).* Dale propuso originalmente los términos *colinérgico* y *adrenérgico* para describir las neuronas que liberan ACh o noradrenalina, respectivamente. Como

se destacó en párrafos anteriores, no se han identificado irrefutablemente todos los transmisores de las fibras aferentes primarias, como los de los mecanorreceptores y quimiorreceptores del corpúsculo carotídeo y el cayado aórtico. Según expertos, la sustancia P y el glutamato son los que median muchos impulsos aferentes y ambos aparecen en elevadas concentraciones en la porción dorsal de la médula espinal.

Sistema nervioso simpático. Las células que dan origen a las fibras preganglionares de esta división se encuentran, sobre todo, en las columnas intermediolaterales de la médula espinal, y se extienden desde el primer segmento torácico hasta el segundo o el tercer segmento lumbar. Los axones provenientes de estas células corren por las raíces nerviosas anteriores (ventrales), y hacen sinapsis con neuronas que se encuentran en los ganglios simpáticos fuera del eje cefalorraquídeo. Los ganglios simpáticos tienen tres localizaciones: paravertebral, prevertebral y terminal.

Los 22 pares de ganglios simpáticos paravertebrales constituyen las cadenas laterales, una a cada lado de la columna vertebral. Los ganglios se conectan entre sí por troncos nerviosos y con los nervios raquídeos, por medio de *ramos comunicantes.* Los ramos blancos se restringen a los segmentos de la vía de salida toracolumbar; transportan a las fibras mielínicas preganglionares que salen de la médula espinal *por las* raíces raquídeas anteriores. Los ramos grises se originan en los ganglios y llevan fibras posganglionares de vuelta hacia los nervios raquídeos para la distribución hacia las glándulas sudoríparas y los músculos pilomotores, y hacia los vasos sanguíneos del músculo estriado y la piel. Los ganglios prevertebrales se encuentran en abdomen y pelvis, cerca de la superficie ventral de la columna vertebral ósea; consisten principalmente en ganglios celíacos (solares), mesentéricos superiores, aortorrenales y mesentéricos inferiores. Los ganglios terminales son escasos, se localizan cerca de los órganos que inervan e incluyen ganglios conectados con la vejiga urinaria y el recto y ganglios de la región cervical. Además, fuera de la cadena vertebral corriente existen pequeños ganglios intermedios, especialmente en la región toracolumbar; su número y sitio son variables, pero por lo regular están muy cerca de los ramos comunicantes y de las raíces espinales anteriores.

Las fibras preganglionares que surgen de la médula espinal pueden hacer sinapsis con las neuronas de más de un ganglio simpático. Sus ganglios principales de terminación no corresponden, por fuerza, al nivel original desde el cual sale la fibra preganglionar desde la médula espinal. Muchas de las fibras preganglionares del quinto al último segmentos torácicos pasan a través de los ganglios paravertebrales para formar los nervios esplácnicos. La mayor parte de las fibras nerviosas esplácnicas hacen sinapsis sólo a partir de que llegan al ganglio celíaco; otras inervan de manera directa la médula suprarrenal (*véase* más adelante en este capítulo).

Las fibras posganglionares que se originan en los ganglios simpáticos inervan estructuras viscerales de tórax, abdomen, cabeza y cuello. Tronco y extremidades son inervados por fibras simpáticas que transcurren por los nervios raquídeos, como ya se describió. Los ganglios prevertebrales contienen cuerpos celulares, cuyos axones inervan glándulas y músculo liso de las vísceras abdominales y pélvicas. Muchas de las fibras simpáticas torácicas superiores provenientes de los ganglios vertebrales forman plexos terminales, como los plexos cardíaco, esofágico y pulmonar. La distribución simpática hacia cabeza y cuello (vasomotora, pupilodilatadora, secretora y pilomotora) está *por la* cadena simpática cervical y sus tres ganglios. Todas las fibras posganglionares de dicha cadena se originan en los cuerpos celulares localizados en estos tres ganglios; todas las fibras preganglionares nacen de los segmentos torácicos superiores de la médula espinal, y no hay fibras simpáticas que dejen al SNC por arriba del primer nivel torácico.

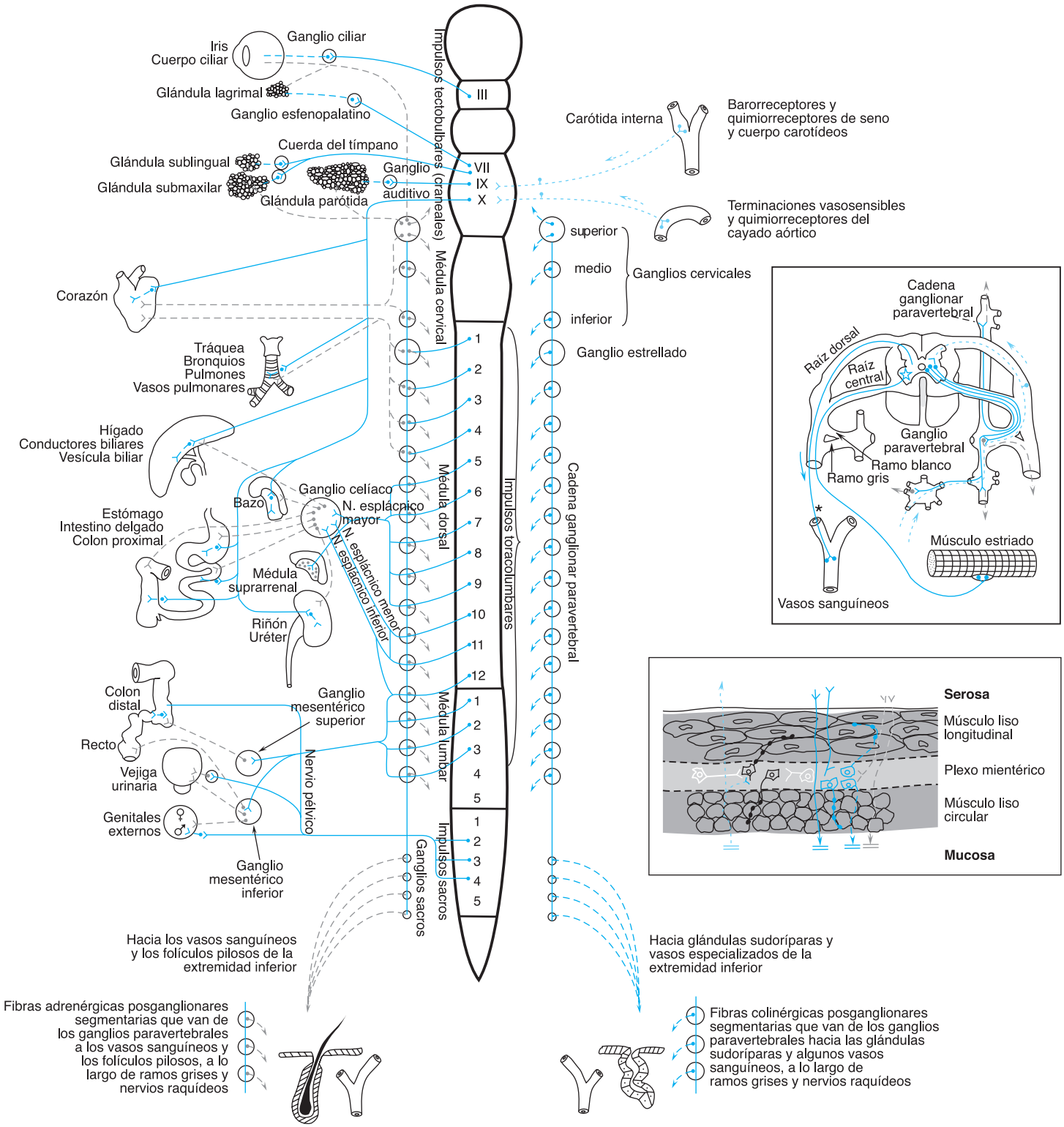
La médula suprarrenal y otros tejidos cromafines son similares, desde los puntos de vista embrionario y anatómico, a los ganglios simpáticos; todos ellos derivan de la cresta neural. La médula suprarrenal difiere de los ganglios simpáticos en que la principal catecolamina que se libera en el ser humano y muchas otras especies desde ella es la *adrenalina,* en tanto que la noradrenalina se libera desde las fibras simpáticas posganglionares. Las células cromafines de la médula suprarrenal se encuentran inervadas por fibras preganglionares características que liberan acetilcolina.

Sistema nervioso parasimpático. Se constituye por fibras preganglionares que emergen de tres áreas del SNC y sus conexiones posganglionares. Las regiones de origen central son mesencéfalo, bulbo raquídeo y parte sacra de la médula espinal. Las fibras mesencefálicas, o tectales, son aquellas que surgen del núcleo de Edinger-Westphal del III par, y que pasan hacia el ganglio ciliar en la órbita. Las fibras bulbares están constituidas por componentes parasimpáticos del VII, IX y X pares craneales. Las fibras del VII par, o facial, constituyen la cuerda del tímpano, que inerva los ganglios que se encuentran sobre las glándulas submaxilares y sublinguales. Forman también el nervio petroso superficial mayor, que inerva al ganglio esfenopalatino. Los componentes autónomos del IX par, o glosofaríngeo, inervan al ganglio auditivo. Las fibras parasimpáticas posganglionares provenientes de estos ganglios inervan el esfínter del iris (músculo constrictor del iris), músculo ciliar, glándulas salivales y lagrimales, y glándulas mucosas de nariz, boca y faringe. Estas fibras incluyen también nervios vasodilatadores para los órganos mencionados. El X par, o vago, se origina en el bulbo raquídeo y contiene fibras preganglionares, la mayor parte de las cuales hace sinapsis sólo a partir de que llegan a los muchos ganglios pequeños que se encuentran directamente sobre las vísceras de tórax y abdomen, o dentro de estas mismas. En la pared intestinal, las fibras vagales terminan alrededor de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso. Las fibras preganglionares son, por tanto, muy largas, en tanto que las posganglionares son muy cortas. El nervio vago contiene un número bastante mayor de fibras aferentes (pero al parecer sin fibras del dolor) provenientes de las vísceras y que transcurren hasta el bulbo raquídeo; los cuerpos celulares de estas fibras se hallan principalmente en el ganglio nudoso.

Las fibras sacras parasimpáticas eferentes están constituidas por axones que se originan en células que se encuentran en los segmentos segundo, tercero y cuarto de la médula sacra, y que viajan como fibras preganglionares para formar los nervios pélvicos *(nervios erectores).* Hacen sinapsis en los ganglios terminales que se hallan cerca de la vejiga, el recto y los órganos sexuales, o en el interior de todos éstos. Las vías de salida vagales y sacras brindan fibras motoras y secretoras a los órganos torácicos, abdominales y pélvicos, como se indica en la figura 6-1.

Sistema nervioso entérico. Los fenómenos de mezcla, propulsión y absorción de nutrientes en las vías gastrointestinales (GI) son controlados localmente por un segmento especializado del sistema nervioso periférico llamado *sistema nervioso entérico* (SNE). Tal sistema interviene en el control sensorimotor y consiste, por consiguiente, en neuronas sensitivas aferentes y diversos nervios motores e interneuronas organizadas principalmente en dos plexos: mientérico (de Auerbach) y submucoso (de Meissner). El primero, situado entre las capas musculares longitudinal y circular, interviene importantemente en la contracción y relajación de los músculos de fibra lisa de vías gastrointestinales (Kunze y Furness, 1999). El segundo (submucoso) interviene en las funciones secretoria y de absorción del epitelio de las vías mencionadas, la corriente sanguínea local y actividades neuroinmunitarias (Cooke, 1998). El SNE, clasificado originalmente por Langley en el decenio de 1920 como el tercer componente o división del sistema nervioso autónomo, en realidad posee elementos de los sistemas nervioso simpático y parasimpático y también conexiones de nervios sensitivos, a través de los ganglios espinales y nudosos (*véase* cap. 37).

Los impulsos parasimpáticos que llegan a las vías gastrointestinales son excitatorios; las neuronas preganglionares en el neumogástrico


Iris
Cuerpo ciliar
Ganglio ciliar
Glándula lagrimal
Ganglio esfenopalatino
Cuerda del tímpano
Glándula sublingual
Glándula submaxilar
Ganglio auditivo
Glándula parótida
Impulsos tectobulbares (craneales)
III
VII
IX
X
Carótida interna
Barorreceptores y quimiorreceptores de seno y cuerpo carotídeos
Terminaciones vasosensibles y quimiorreceptores del cayado aórtico
superior
medio
inferior
Ganglios cervicales
Ganglio estrellado
Médula cervical
Médula dorsal
Médula lumbar
Impulsos toracolumbares
Cadena ganglionar paravertebral
Impulsos sacros
Ganglios sacros
Corazón
Tráquea
Bronquios
Pulmones
Vasos pulmonares
Hígado
Conductores biliares
Vesícula biliar
Bazo
Ganglio celíaco
N. esplácnico mayor
N. esplácnico menor
N. esplácnico inferior
Estómago
Intestino delgado
Colon proximal
Médula suprarrenal
Riñón
Uréter
Colon distal
Recto
Vejiga urinaria
Genitales externos
Ganglio mesentérico superior
Ganglio mesentérico inferior
Nervio pélvico
Hacia los vasos sanguíneos y los folículos pilosos de la extremidad inferior
Hacia glándulas sudoríparas y vasos especializados de la extremidad inferior
Fibras adrenérgicas posganglionares segmentarias que van de los ganglios paravertebrales a los vasos sanguíneos y los folículos pilosos, a lo largo de ramos grises y nervios raquídeos
Fibras colinérgicas posganglionares segmentarias que van de los ganglios paravertebrales hacia las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos, a lo largo de ramos grises y nervios raquídeos
Cadena ganglionar paravertebral
Raíz dorsal
Raíz central
Ganglio paravertebral
Ramo blanco
Ramo gris
Músculo estriado
Vasos sanguíneos
Serosa
Músculo liso longitudinal
Plexo mientérico
Músculo liso circular
Mucosa

envían ramificaciones a los ganglios parasimpáticos de los plexos entéricos. Los nervios simpáticos posganglionares también establecen sinapsis con los ganglios parasimpáticos entéricos intramurales. La actividad de nervios simpáticos induce la relajación predominantemente al inhibir la liberación de ACh desde las fibras preganglionares (Broadley, 1996).

Las neuronas aferentes primarias intrínsecas están dentro de los plexos mientérico y submucoso. Reaccionan a estímulos químicos luminales (del interior de las asas intestinales), a la deformación mecánica de la mucosa y al estiramiento (Costa *et al.*, 2000). Las terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes primarias pueden ser activadas por diversas sustancias endógenas (como la serotonina) que producen las células enterocromafines y probablemente, otros nervios serotoninérgicos.

Las capas musculares de las vías gastrointestinales reciben inervación doble de neuronas motoras excitatorias e inhibitorias, cuyos somas (pericariones) están en la pared intestinal (Kunze y Furness, 1999). La acetilcolina, además de ser el transmisor de nervios parasimpáticos al SNE, es el transmisor excitatorio primario que actúa en receptores acetilcolínicos nicotínicos (*nicotinic acetylcholine receptors,* nAChR) en las vías intramurales ascendentes. Sin embargo, el bloqueo de la neurotransmisión colinérgica por medio de fármacos no anula del todo dicha transmisión excitatoria, porque junto con la acetilcolina se liberan cotransmisores taquicinínicos como la sustancia P y la neurocinina A y contribuyen a la respuesta excitatoria (Costa *et al.*, 1996). La acetilcolina también participa en las vías motoras descendentes, pero otro neurotransmisor excitatorio importante en las vías mencionadas es el ATP que actúa a través de receptores P2X (Galligan, 2002).

En forma semejante a las neuronas intramurales excitatorias, las inhibitorias del SNE poseen diversos neurotransmisores y cotransmisores que incluyen óxido nítrico (*nitric oxide,* NO), ATP que actúa en los receptores P2Y, VIP y el péptido hipofisario que activa la adenilciclasa (*pituitary adenylyl cyclase-activating peptide,* PACAP) (Kunze y Furness, 1999). Al parecer, el óxido nítrico es el transmisor inhibitorio principal (Stark y Szurszewski, 1992).

Las células intersticiales de Cajal (*interstitial cells of Cajal,* ICC) son tan sólo un componente de las vías excitatorias e inhibitorias del aparato gastrointestinal. Las células en cuestión al parecer reenvían señales desde los nervios a las células de músculo de fibra lisa a las cuales están acopladas eléctricamente. Las células de Cajal poseen receptores del neurotransmisor inhibitorio de óxido nítrico y las taquicininas excitatorias. La perturbación de las células comentadas bloquea la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria (Horowitz *et al.*, 1999).

Diferencias entre los nervios simpáticos, parasimpáticos y motores.

El sistema nervioso simpático se distribuye por fibras nerviosas efectoras hacia todo el cuerpo, en tanto que la distribución parasimpática es mucho más limitada. Más aún, las fibras simpáticas se ramifican en mayor grado. Una fibra simpática preganglionar puede atravesar una distancia considerable de la cadena simpática, y pasar a través de diversos ganglios antes de hacer sinapsis final con una neurona posganglionar; además, sus terminales hacen contacto con gran número de neuronas posganglionares. En algunos ganglios, la relación entre axones preganglionares y células posganglionares puede ser de 1:20 o más. De esta manera, es posible una actividad difusa del sistema simpático. Además, la inervación simpática se sobrepone, de modo que son varias las fibras preganglionares que pueden hacer contacto con una célula ganglionar.

En contraste, el sistema parasimpático tiene sus ganglios terminales muy cerca de los órganos inervados o en el interior de ellos y, por tanto, es más circunscrito en sus influencias. En algunos órganos se ha sugerido una razón de 1:1 entre el número de fibras preganglionares y fibras posganglionares, pero la razón entre fibras vagales preganglionares y células ganglionares en el plexo de Auerbach se ha calculado en 1:8 000. De ahí que no se aplique a todos los sitios esta distinción entre ambos sistemas.

Los cuerpos celulares de las neuronas motoras somáticas se encuentran en el asta ventral de la médula espinal; el axón se divide en muchas ramas, cada una de las cuales inerva a una sola fibra muscular, de modo que una neurona motora puede inervar a más de 100 fibras musculares para formar una unidad motora. Al nivel de cada unión neuromuscular, la terminación axoniana pierde su vaina de mielina y forma una arborización terminal que se sobrepone a una superficie especializada de la membrana muscular, denominada *placa terminal motora.* Al nivel de esta terminal nerviosa se concentran mitocondrias y un cúmulo de vesículas sinápticas. Mediante influencias tróficas del nervio, estos núcleos celulares del músculo estriado que se encuentran en contacto estrecho con la sinapsis adquieren capacidad para activar genes específicos que expresan proteínas localizadas en la sinapsis (Hall y Sanes, 1993; Sanes y Lichtman, 1999).

Figura 6-1. ***Sistema nervioso autónomo.*** Representación esquemática de los nervios y órganos efectores autónomos, con base en la mediación química de los impulsos nerviosos. *Azul*, colinérgicos; *gris*, adrenérgicos; *azul moteado*, aferentes viscerales; *líneas continuas*, vías preganglionares; *líneas interrumpidas*, vías posganglionares. En el recuadro superior de la derecha se ilustran los detalles más finos de las ramificaciones de las fibras adrenérgicas de cualquier segmento de la médula espinal, la trayectoria de los nervios viscerales aferentes, la naturaleza colinérgica de los nervios motores somáticos del músculo estriado, y la naturaleza posiblemente colinérgica de las fibras vasodilatadoras para las raíces dorsales de los nervios raquídeos. El asterisco (*) indica que no se sabe si estas fibras son motoras o sensoriales, o bien que se desconoce la ubicación de sus cuerpos celulares. En el recuadro inferior de la derecha, los nervios preganglionares vagales *(línea azul continua)* provenientes del tallo encefálico hacen sinapsis en neuronas tanto excitadoras como inhibidoras que se encuentran en el plexo mientérico. Una sinapsis con una neurona colinérgica posganglionar *(de color azul con cuentas de rosario)* da lugar a excitación; en tanto las sinapsis con neuronas purinérgicas, péptido (VIP) o que contienen NO, o que lo generan *(de color negro con cuentas de rosario)* conducen a relajación. Los nervios sensitivos *(línea azul punteada)* que se originan de manera primaria en la capa mucosa envían señales aferentes hacia el SNC, pero a menudo se ramifican y hacen sinapsis con ganglios en el plexo. Su transmisor es la sustancia P u otras taquicininas. Otras interneuronas *(color blanco)* contienen serotonina y regulan la actividad intrínseca por medio de sinapsis con otras neuronas que desencadenan excitación o relajación *(color negro)*. Las neuronas colinérgicas, adrenérgicas, y algunas peptidérgicas, pasan a través del músculo liso circular para hacer sinapsis en el plexo submucoso o terminar en la capa mucosa, donde su transmisor puede estimular la secreción gastrointestinal o inhibirla.

Detalles de la inervación. Las terminaciones de las fibras autónomas posganglionares del músculo liso y las glándulas forman un plexo rico, o retículo terminal. Este retículo terminal (llamado a veces *plexo autónomo básico*) está constituido por las ramificaciones finales de las fibras aferentes posganglionares simpáticas (adrenérgicas), parasimpáticas (colinérgicas) y viscerales, todas ellas encerradas dentro de una vaina de células satélites o de Schwann interrumpida con frecuencia. En estas interrupciones se observan varicosidades con vesículas conglomeradas en las fibras eferentes. Estas varicosidades ocurren de manera repetida, pero a distancias variables, a lo largo de la trayectoria de las ramificaciones del axón.

Se encuentran "puentes protoplásmicos" entre las propias fibras de músculo liso en los sitios de contacto entre sus membranas plasmáticas. Se cree que permiten la conducción directa de los impulsos desde una célula hacia otra sin necesidad de transmisión química. Estas estructuras se han denominado *nexos* o *uniones de nexo*, y permiten a las fibras de músculo liso funcionar como unidad o sincitio.

Los ganglios simpáticos son complejos en extremo, tanto desde el punto de vista anatómico como desde el farmacológico (*véase* cap. 9). Las fibras preganglionares pierden sus vainas de mielina y se dividen de manera repetida en un vasto número de fibras terminales con diámetros que varían de 0.1 a 0.3 μm; salvo en los puntos de contacto sináptico, retienen sus vainas de células satélites. La mayor parte de la sinapsis es axodendrítica. Una terminal axoniana determinada puede hacer sinapsis con una o más dendritas.

Respuesta de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos. Con base en los conocimientos sobre las reacciones de los diversos órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos, y sobre el tono autónomo intrínseco, es posible pronosticar las acciones de los fármacos que imitan o inhiben las acciones de estos nervios. En la mayor parte de los casos, los neurotransmisores simpáticos y parasimpáticos se pueden considerar como antagonistas fisiológicos o funcionales. Si un neurotransmisor inhibe cierta función, el otro suele incrementarla. La mayor parte de las vísceras se encuentra inervada por ambas divisiones del sistema nervioso autónomo, y el grado de actividad en cualquier momento expresa la integración de influencias de los dos componentes. A pesar del concepto acordado de antagonismo entre las dos porciones del sistema nervioso autónomo, sus actividades sobre estructuras específicas pueden ser definidas e independientes o estar integradas y ser interdependientes. Por ejemplo, los efectos de la estimulación simpática y parasimpática del corazón y del iris manifiestan un modelo de antagonismo funcional en el control de la frecuencia cardíaca y la abertura pupilar, respectivamente. Sus acciones sobre los órganos sexuales masculinos son complementarias, y están integradas para promover la función sexual. El control de la resistencia vascular periférica se debe primordial, pero no exclusivamente, al control simpático de la resistencia arteriolar. En el cuadro 6-1 se resumen los efectos de la estimulación de los nervios simpáticos y parasimpáticos de diversos órganos, estructuras viscerales y células efectoras.

Funciones generales del sistema nervioso autónomo. La acción integradora del sistema nervioso autónomo tiene importancia vital para el bienestar del organismo. En general, dicho sistema regula las actividades de las estructuras que no se encuentran bajo el control voluntario y que funcionan por debajo del nivel conciente. Por tanto, respiración, circulación, digestión, temperatura corporal, metabolismo, sudación y secreciones de algunas glándulas endocrinas son reguladas, en parte o por completo, por el sistema nervioso autónomo. De este modo, el sistema nervioso autónomo es el regulador primario de la constancia del medio interno del organismo.

El sistema simpático y su médula suprarrenal relacionada no son esenciales para la vida en un ambiente controlado. Sin embargo, en situaciones de estrés, se pone de manifiesto la falta de las funciones simpaticosuprarrenales. No se puede regular la temperatura corporal cuando varía la temperatura ambiental; la concentración de glucosa en sangre no se incrementa como reacción a las necesidades urgentes; no hay reacciones vasculares compensadoras a hemorragia, privación de oxígeno, excitación y ejercicio; disminuye la resistencia a la fatiga; se pierden los componentes simpáticos de las reacciones instintivas al ambiente externo; por último, son discernibles otras deficiencias graves en las fuerzas protectoras del cuerpo.

En condiciones normales, el sistema simpático se encuentra en actividad continua; su grado de actividad varía de un momento a otro y de un órgano a otro. De esta manera, se logran ajustes a un medio que cambia constantemente. El sistema simpaticosuprarrenal puede también efectuar actividades como una unidad. Sucede así, en particular, durante la ira y el miedo, situaciones en que se ven afectadas de manera simultánea las estructuras de inervación simpática de todo el cuerpo. Se acelera la frecuencia cardíaca, se incrementa la presión arterial, los eritrocitos se vierten en la circulación desde el bazo (en algunas especies), cambia el flujo sanguíneo desde la piel y la región esplácnica hacia el músculo estriado, se incrementa la glucosa sanguínea, se dilatan los bronquiolos y las pupilas y, de manera global, el organismo se encuentra mejor preparado para "luchar o huir". Muchos de estos efectos son resultado primario de las acciones de la adrenalina, secretada por la médula suprarrenal (*véase* más adelante en este capítulo), o se refuerzan por estas acciones. Por añadidura, se reciben señales en los centros cerebrales superiores que facilitan las reacciones voluntarias o la fijación del suceso en la memoria.

El sistema parasimpático está organizado principalmente para la actividad definida y localizada. Aunque se ocupa de manera primaria de la conservación de la energía y de la función orgánica durante los periodos de actividad mínima, su eliminación es incompatible con la vida. Por ejemplo, el corte del vago pronto da lugar a infección pulmonar debido a la incapacidad de los cilios para eliminar sustancias irritantes desde las vías respiratorias. El sistema parasimpático lentifica la frecuencia cardíaca, disminuye la presión arterial, estimula los movimientos y las secreciones gastrointestinales, ayuda a la absorción de nutrimentos, protege a la retina contra la luz excesiva y vacía la vejiga y el recto. Muchas respuestas parasimpáticas son rápidas y reflejas.

Cuadro 6-1

Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autonómicos

ÓRGANO O SISTEMA	EFECTO SIMPÁTICO[a]	TIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	TIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Ojos				
Músculo radial, iris	Contracción (midriasis)++	α_1		
Músculo esfinteriano, iris			Contracción (miosis)+++	M_3, M_2
Músculo ciliar	Relajación para la visión distante+	β_2	Contracción para la visión cercana+++	M_3, M_2
Glándulas lagrimales	Secreción+	α	Secreción+++	M_3, M_2
Corazón[c]				
Nudo sinoauricular	Aceleración de la frecuencia cardíaca++	$\beta_1 > \beta_2$	Lentificación del latido cardíaco+++	$M_2 >> M_3$
Aurículas	Incremento en la contractilidad y la velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$	Disminución de la contractilidad++ y una menor duración AP	$M_2 >> M_3$
Nudo auriculoventricular	Incremento en la automaticidad y velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$	Disminución en la velocidad de conducción; bloqueo AV+++	$M_2 >> M_3$
Sistema de His-Purkinje	Incremento en la automaticidad y la velocidad de conducción	$\beta_1 > \beta_2$	Escaso efecto	$M_2 >> M_3$
Ventrículo	Incremento en la contractilidad, velocidad de conducción, automaticidad y velocidad de los marcapasos idioventriculares+++	$\beta_1 > \beta_2$	Disminución leve en la contractilidad	$M_2 >> M_3$
Vasos sanguíneos				
(Arterias y arteriolas)[d]				
Coronarias	Constricción+; dilatación[e]++	α_1, α_2; β_2	No posee inervación[h]	—
Piel y mucosas	Constricción+++	α_1, α_2	No posee inervación[h]	—
Músculo de fibra estriada	Constricción; dilatación[e,f]++	α_1; β_2	Dilatación[g], (?)	—
Cerebrales	Constricción (mínima)	α_1	No posee inervación[h]	—
Pulmonares	Constricción+; dilatación	α_1; β_2	No posee inervación[h]	—
Vísceras abdominales	Constricción+++; dilatación+	α_1; β_2	No posee inervación[h]	—
Glándulas salivales	Constricción+++	α_1, α_2	Dilatación[h]++	M_3
Renales	Constricción++; dilatación++	α_1, α_2; β_1, β_2	No posee inervación[h]	
(Venas)[d]	Constricción; dilatación	α_1, α_2; β_2		
Endotelio			Activación de la sintasa de NO[h]	M_3
Pulmones				
Músculo de fibra lisa en tráquea y bronquiolos	Relajación	β_2	Contracción	$M_2 = M_3$
Glándulas bronquiales	Disminución de la secreción y aumento de la secreción	α_1 β_2	Estimulación	M_3, M_2
Estómago				
Motilidad y tono	Disminución (por lo común)[i]+	α_1, α_2; β_1, β_2	Intensificación[i]+++	$M_2 = M_3$
Esfínteres	Contracción (por lo común)+	α_1	Relajación (por lo común)+	M_3, M_2
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación++	M_3, M_2

(Continúa)

Cuadro 6-1

Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autonómicos (continuación)

ÓRGANO O SISTEMA	EFECTO SIMPÁTICO[a]	TIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	TIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Intestinos				
Motilidad y tono	Disminución[h]+	α_1, α_2; β_1, β_2	Intensificación[i]+++	M_3, M_2
Esfínteres	Contracción+	α_1	Relajación (por lo común)+	M_3, M_2
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación++	M_3, M_2
Vesícula y conductos biliares	Relajación+	β_2	Contracción+	M
Riñones				
Secreción de renina	Disminución+; incremento++	α_1; β_1	No posee inervación	—
Vejiga				
Músculo detrusor	Relajación+	β_2	Contracción+++	$M_3 > M_2$
Trígono y esfínter	Contracción++	α_1	Relajación++	$M_3 > M_2$
Uréter				
Motilidad y tono	Incremento	α_1	Intensificación (?)	M
Útero	Contracción en embarazo;	α_1		
	Relajación	β_2	Variable[j]	M
	Relajación en la víscera sin embarazo	β_2		
Órganos de la reproducción del varón	Eyaculación+++	α_1	Erección+++	M_3
Piel				
Músculos pilomotores	Contracción++	α_1		
Glándulas sudoríparas	Secreción localizada[k]++	α_1		
	Secreción generalizada+++			M_3, M_2
Cápsula del bazo	Contracción+++	α_1	—	—
	Relajación+	β_2	—	
Médula suprarrenal	—			
	Secreción de adrenalina y noradrenalina			N $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$; M (secundariamente)
Músculo de fibra estriada	Intensificación de la contractilidad; glucogenólisis; captación de K^+	β_2	—	—
Hígado	Glucogenólisis y gluconeogénesis+++	α_1, β_2	—	—
Páncreas		α		
Ácinos	Menor secreción+	α	Secreción++	M_3, M_2
Islotes (células β)	Menor secreción+++	α_2	—	
	Mayor secreción+	β_2		
Adipocitos[1]	Lipólisis+++ (termogénesis)	α_1, β_1, β_2, β_3	—	—
	Inhibición de la lipólisis	α_2		
Glándulas salivales	Secreción de K^+ y agua+	α_1	Secreción de K^+ y agua+++	M_3, M_2
Glándulas nasofaríngeas	—		Secreción++	M_3, M_2
Glándula pineal	Síntesis de melatonina	β	—	
Neurohipófisis	Secreción ADH	β_1	—	

(Continúa)

Cuadro 6-1

Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autonómicos (continuación)

ÓRGANO O SISTEMA	EFECTO SIMPÁTICO[a]	TIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	TIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Terminaciones nerviosas autonómicas				
Terminaciones simpáticas				
Autorreceptores	Inhibición de la liberación de NE	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$ (α_{2B})		
Heterorreceptores	—		Inhibición de la liberación de NE	M_2, M_4
Terminaciones parasimpáticas	—			
Autorreceptores			Inhibición de la liberación de ACh	M_2, M_4
Heterorreceptores	Inhibición de la liberación de ACh	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$		

[a]Las respuestas han sido clasificadas de + a +++ como una indicación aproximada de la importancia de la actividad simpática y parasimpática en el control de órganos y funciones señaladas. [b]Receptores adrenérgicos: α_1, α_2 y subtipos β_1, β_2, β_3. Receptores colinérgicos: nicotínicos (N); muscarínicos (M), con subtipos 1-4. Los subtipos de receptores se describen en mayor detalle en los capítulos 7 y 10 y en los cuadros 6-2, 6-3 y 6-8. Si no se menciona el subtipo, no se ha conocido aún su naturaleza, de manera inequívoca. Se incluyen únicamente los principales subtipos de receptores. Transmisores diferentes de acetilcolina y noradrenalina contribuyen a muchas de las respuestas. [c]En el corazón del humano, la razón β_1/β_2 es de 3:2 en las aurículas y 4:1 en los ventrículos. Predominan los receptores M_2, pero también se identifican receptores M_3 (Wang *et al*., 2004). [d]El subtipo de receptor α_1 predominante en casi todos los vasos (arterias y venas) es α_{1A} (cuadro 6-8), aunque en algunos vasos específicos están presentes otros subtipos de α_1. α_{1D} es el subtipo predominante en la aorta (Michelotti *et al*., 2000). [e]La dilatación predomina *in situ* por mecanismos autorreguladores metabólicos. [f]En toda la gama de concentraciones corrientes de la adrenalina circulante liberada por mecanismos fisiológicos predomina la respuesta de receptores β (vasodilatación) en vasos de músculo de fibra estriada y en hígado; la respuesta de receptores α (vasoconstricción) predomina en vasos de otras vísceras abdominales. Los vasos renales y mesentéricos también contienen receptores dopaminérgicos específicos cuya activación origina dilatación (consultar la revisión de Goldberg *et al*., 1978). [g]Las neuronas colinérgicas simpáticas originan vasodilatación de los lechos de músculos de fibra estriada, pero no participan en muchas respuestas fisiológicas. [h]El endotelio de casi todos los vasos sanguíneos libera óxido nítrico, que origina dilatación en reacción a estímulos muscarínicos. Sin embargo, a diferencia de los receptores inervados por fibras colinérgicas simpáticas en vasos de músculo de fibra estriada, dichos receptores muscarínicos no son inervados y reaccionan sólo a agonistas muscarínicos añadidos de fuentes exógenas, a la circulación. [i]Las fibras adrenérgicas terminan en los receptores β inhibitorios en fibras de músculo de fibra lisa y en receptores α inhibitorios en células ganglionares excitatorias parasimpáticas (colinérgicas) del plexo mientérico, pero la respuesta inhibitoria primaria es mediada *por* neuronas entéricas con participación de óxido nítrico, receptores P2Y y receptores peptídicos. [j]La respuesta del útero depende de las fases del ciclo menstrual, el nivel de estrógeno y progesterona circulantes y otros factores. [k]Las palmas de las manos y otros sitios ("sudor adrenérgico"). [l]Se advierte variación notable de una especie a otra en los tipos de receptores que median algunas respuestas metabólicas. En adipocitos humanos se han identificado los tres receptores adrenérgicos β. La activación de los receptores adrenérgicos β_3 origina una respuesta termógena vigorosa y también lipólisis. Se desconoce su importancia. La activación de los receptores adrenérgicos β también inhibe la liberación de leptina, desde el tejido adiposo, ADH, hormona antidiurética, arginina vasopresina.

NEUROTRANSMISIÓN

Los impulsos nerviosos desencadenan reacciones en músculos liso, cardíaco y estriado, glándulas exocrinas y neuronas postsinápticas, mediante la liberación de neurotransmisores químicos específicos. Se presentarán con cierto detalle las etapas y las pruebas de su existencia, porque el concepto de la mediación química de los impulsos nerviosos afecta de manera profunda los conocimientos sobre el mecanismo de acción de los fármacos en estos sitios.

Aspectos históricos

La primera propuesta concreta de un mecanismo neurohormonal se hizo poco después de iniciarse el siglo XX. Lewandowsky y Langley observaron de manera independiente las semejanzas entre los efectos de la inyección de extractos de glándula suprarrenal y la estimulación de los nervios simpáticos. Años después, en 1905, T. R. Elliott, mientras estudiaba con Langley en Cambridge, Inglaterra, extendió estas observaciones y postuló que los impulsos nerviosos simpáticos liberan cantidades minúsculas de una sustancia del tipo de la adrenalina, en contacto inmediato con las células efectoras. Consideró que esta sustancia era la fase química del proceso de transmisión. Observó, además, que mu-

cho después de haberse degenerado los nervios simpáticos, los órganos efectores reaccionaban de manera característica aun a la hormona de la médula suprarrenal. En 1905, Langley sugirió que las células efectoras tienen "sustancias receptoras" excitadoras e inhibidoras, y que la reacción a la adrenalina dependía del tipo de sustancia que estuviera presente. En 1907, Dixon se impresionó tanto por la correspondencia entre los efectos del alcaloide *muscarina* y las reacciones a la estimulación vagal, que postuló la importante idea de que el nervio vago liberaba una sustancia de tipo muscarínico que actuaba como transmisor químico de los impulsos. En ese mismo año, Reid Hunt describió las acciones de la ACh y otros ésteres de colina. En 1914, Dale investigó a fondo las propiedades farmacológicas de la ACh junto con otros ésteres de colina y distinguió sus acciones de tipo nicotínico y muscarínico. Estaba tan intrigado por la notable fidelidad con la que este fármaco reproducía las reacciones a la estimulación de los nervios parasimpáticos, que acuñó el término *"parasimpaticomimético"* para referirse a tales efectos. Dale observó, además, la duración breve de la acción de esta sustancia química y propuso la existencia de una esterasa en los tejidos que desdoblaba con rapidez a la ACh en ácido acético y colina, con lo que interrumpía su acción.

Los estudios de Loewi, iniciados en 1921, brindaron la primera prueba directa de la mediación química de los impulsos nerviosos por la liberación de agentes químicos específicos. Loewi estimuló al nervio vago de un corazón de rana regado (donador) y permitió que el líquido perfundido entrara en contacto con un segundo corazón de rana (receptor) usado como objeto de prueba. Después de un periodo breve, el corazón receptor reaccionó de la misma manera que el corazón donador. Por tanto, se puso de manifiesto que el primer órgano liberaba una sustancia que disminuía la frecuencia del segundo. Loewi llamó *Vagusstoff* a esta sustancia química ("sustancia del vago", "parasimpatina"); a continuación, Loewi y Navratil ofrecieron pruebas que identificaban a esta sustancia como ACh. Loewi descubrió también que en el líquido de perfusión se liberaba, durante el verano, una sustancia aceleradora semejante a la adrenalina, a la cual llamó *Acceleranstoff*, cuando la actividad de las fibras simpáticas en el vago de la rana, un nervio mixto, predominaba sobre la acción de las fibras inhibidoras. Feldberg y Krayer demostraron en 1933 que la "sustancia vagal cardíaca" también es la acetilcolina en mamíferos.

Además de la función de la ACh como transmisor de todas las fibras parasimpáticas posganglionares, y de unas cuantas simpáticas posganglionares, se ha demostrado que esta sustancia tiene función transmisora en otros tres tipos de nervios: fibras posganglionares de los sistemas tanto simpático como parasimpático, nervios motores del músculo estriado y algunas neuronas dentro del sistema nervioso central.

En el mismo año en que se realizó el descubrimiento de Loewi, Cannon y Uridil informaron que la estimulación de los nervios simpáticos del hígado daba por resultado la liberación de una sustancia del tipo de la adrenalina, que incrementaba la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Experimentos subsecuentes establecieron con firmeza que esta sustancia es el mediador químico liberado por los impulsos nerviosos simpáticos al nivel de las uniones neuroefectoras. Cannon llamó a esta sustancia "simpatina". Ésta era muy similar a la adrenalina en muchas de sus propiedades farmacológicas y químicas, pero también difería en algunos aspectos importantes. En 1910, Barger y Dale observaron que los efectos de la estimulación nerviosa simpática se reproducían de manera más intensa con la inyección de aminas simpaticomiméticas primarias que con la adrenalina u otras aminas secundarias. Se había señalado repetidamente la posibilidad de que la adrenalina desmetilada (noradrenalina) fuera, en realidad, la "simpatina", pero no se obtuvieron pruebas definitivas de que constituyera el mediador nervioso simpático, hasta que aparecieron técnicas específicas para medir las aminas simpaticomiméticas en extractos de tejidos y líquidos corporales. En 1946 von Euler observó que la sustancia simpaticomimética de extractos altamente purificados de nervio esplénico bovino era análoga a la noradrenalina, según todos los criterios aplicados. La noradrenalina es la sustancia simpaticomimética predominante en los nervios simpáticos posganglionares del mamífero, y que es el mediador adrenérgico liberado por su estimulación. En el SNC también son neurotransmisores la noradrenalina, su precursor inmediato *dopamina*, y la adrenalina (*véase* cap. 12).

Comprobación de la transmisión neurohumoral

El concepto de la transmisión neurohumoral o de la neurotransmisión química se desarrolló, primordialmente, para explicar las observaciones relacionadas con la transmisión de impulsos desde las fibras autónomas posganglionares hacia las células efectoras. Las líneas generales de comprobación a favor de este concepto han incluido: 1) demostración de la presencia de un compuesto fisiológicamente activo y de sus enzimas biosintéticas en los sitios apropiados; 2) recuperación del compuesto del líquido de perfusión de una estructura inervada durante periodos de estimulación nerviosa, pero no en ausencia de estimulación (o en cantidades muy reducidas); 3) demostración de que el compuesto produce reacciones idénticas a las de la estimulación nerviosa y, por último, 4) demostración de que las respuestas a la estimulación nerviosa y al compuesto administrado se modifican de la misma manera por la acción de diversos fármacos, en general antagonistas competitivos.

Si bien los criterios anteriores son aplicables a casi todos los neurotransmisores, incluidas la noradrenalina y la acetilcolina, se sabe de excepciones a las reglas generales mencionadas. Por ejemplo, se ha sabido que el óxido nítrico es neurotransmisor en las neuronas no adrenérgicas ni colinérgicas en la periferia, en el SNE y en el SNC. Sin embargo, el óxido mencionado no es almacenado en las neuronas ni liberado por exocitosis, sino que es sintetizado cuando se le necesita y fácilmente difunde a través de las membranas.

Durante un periodo considerable no se aceptó en general la transmisión química en vez de la electrógena, al nivel de los ganglios autónomos y de la unión neuromuscular del músculo estriado, porque las técnicas estuvieron limitadas en tiempo y resolución química. Las técnicas de registro intracelular y la aplicación microiontoforética de fármacos, así como valoraciones analíticas sensibles, han superado estas limitaciones.

Solía pensarse que la neurotransmisión en los sistemas nerviosos periférico y central concordaba con la hipótesis de que cada neurona contiene sólo una sustancia transmisora. Sin embargo, en las terminaciones nerviosas se han encontrado péptidos como encefalina, sustancia P, neuropéptido Y, VIP y somatostatina, lo mismo que purinas como ATP o adenosina y pequeñas moléculas como óxido nítrico. Estas sustancias pueden despolarizar o hiperpolarizar las terminaciones nerviosas o las células postsinápticas. Más aún, los resultados de estudios histoquímicos, inmunocitoquímicos y autorradiográficos han demostrado que una o más de estas sustancias se encuentran en las mismas neuronas que contienen uno de los transmisores amínicos biógenos clásicos (Bartfai *et al.*, 1988; Lundberg *et al.*, 1996). Por ejemplo, hay encefalinas en las neuronas simpáticas posganglionares y en las células cromafines de la médula suprarrenal. El VIP se localiza de manera selectiva en neuronas colinérgicas periféricas que inervan glándulas exocrinas, y el neuropéptido Y se encuentra en las terminaciones nerviosas simpáticas. Estas observaciones sugieren que, en muchos casos, la transmisión sináptica parece mediada por la actividad de más de un neurotransmisor (*véase* más adelante en este capítulo).

Etapas de la neurotransmisión

La sucesión de fenómenos que participan en la neurotransmisión tiene importancia particular desde el punto de vista farmacológico, puesto que las acciones de gran número de fármacos modifican cada etapa individual.

El término *conducción* se reserva para el paso de un impulso a lo largo de un axón o una fibra muscular; *transmisión* se refiere al paso de un impulso a través de una unión sináptica o neuroefectora. Con excepción de los anestésicos locales, son muy pocos los fármacos que modifican la conducción axoniana a las dosis usadas con fines terapéuticos. De ahí que se analizará sólo con brevedad este proceso.

Conducción axoniana. Los conocimientos actuales sobre la conducción axoniana se basan, primordialmente, en el trabajo de investigación efectuado por Hodgkin y Huxley.

En reposo, el interior del axón característico de mamífero es unos 70 mV negativo respecto del exterior. El potencial en reposo es, en esencia, un potencial de difusión que se basa primordialmente en la concentración 40 veces mayor del K^+ en el axoplasma respecto del líquido extracelular, y la permeabilidad relativamente alta de la membrana axoniana en reposo a este ion. Se encuentran Na^+ y Cl^- en concentraciones más altas en el líquido extracelular que en el axoplasma, pero la membrana axoniana en reposo es mucho menos permeable a estos iones; de ahí que su contribución al potencial en reposo sea pequeña. Los gradientes iónicos comentados son conservados por un mecanismo de transporte activo que depende de energía, que es la Na^+K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) (*véanse* Hille, 1992; Hille *et al.*, 1999).

Como reacción a la despolarización a un nivel umbral, se inicia un potencial de acción o impulso nervioso en una región local de la membrana. El potencial de acción está constituido por dos fases. Después de una corriente de compuerta pequeña originada por despolarización que induce una conformación abierta del canal, la fase inicial se debe a un incremento rápido de la permeabilidad al Na^+ a través de canales de este ion sensibles al voltaje. El resultado es el paso de Na^+ hacia el interior y la despolarización rápida a partir del potencial en reposo, que prosigue hasta rebasar la positividad. La segunda fase es resultado de inactivación rápida del canal de Na^+ y abertura retrasada del de K^+, lo cual permite el paso del K^+ hacia el exterior para terminar la despolarización. La inactivación parece abarcar un cambio de configuración sensible al voltaje, en el cual un asa de péptido hidrófobo ocluye de manera física el canal abierto al nivel del lado citoplásmico. Aunque sin importancia para la conducción axoniana, los canales del Ca^{2+} de otros tejidos (p. ej., los de tipo L en el corazón) contribuyen al potencial de acción al prolongar la despolarización por un movimiento del Ca^{2+} hacia el interior. Esta entrada del Ca^{2+} puede servir también como estímulo para iniciar los sucesos intracelulares (Hille, 1992; Catterall, 2000).

Las corrientes iónicas transmembrana producen corrientes de circuito local alrededor del axón. Como resultado de estos cambios localizados en el potencial de membrana, se activan los canales en reposo adyacentes que se encuentran en el axón, y se produce excitación de una parte adyacente de la membrana axoniana. Esto desencadena la propagación del potencial de acción, sin merma de éste a lo largo del axón. La región que ha experimentado despolarización se conserva momentáneamente en estado refractario. En las fibras mielínicas ocurren cambios de la permeabilidad sólo al nivel de los nódulos de Ranvier, lo cual produce una conducción a saltos de progreso rápido, o saltatoria. La *tetrodotoxina,* veneno del pez globo y un congénere cercano presente en algunos crustáceos, la *saxitoxina,* bloquean de manera selectiva la conducción axoniana; lo hacen al cerrar el canal del Na^+ sensible al voltaje y al prevenir el incremento de la permeabilidad a este ion que acompaña a la fase creciente del potencial de acción. En contraste, la *batracotoxina,* un alcaloide esteroide, potente en extremo, secretada por una rana sudamericana, produce parálisis por medio de un incremento selectivo de la permeabilidad del canal del Na^+, lo cual induce una despolarización persistente. Las toxinas de los escorpiones son péptidos que generan también despolarización persistente, pero mediante inhibición del proceso de inactivación (*véase* Catterall, 2000). En los capítulos 14, 31 y 34 se analizan con mayor detalle los canales de Na^+ y calcio.

Transmisión en las uniones. La llegada del potencial de acción a las terminales axonianas inicia una serie de sucesos que desencadenan la transmisión de un impulso excitador o inhibidor a través de la unión sináptica o neuroefectora. A continuación se describen estos fenómenos, esquematizados en la figura 6-2:

1. *Almacenamiento y liberación del transmisor.* Los neurotransmisores no peptídicos (de molécula pequeña) se sintetizan en gran medida en la región de las terminales axonianas y se almacenan ahí en vesículas sinápticas. Los neurotransmisores peptídicos (o péptidos precursores) se encuentran en grandes vesículas centrales densas que se transportan a lo largo del axón desde su sitio de síntesis en el cuerpo celular. Durante el estado de reposo ocurre una liberación lenta sostenida de *cuantos (quanta),* aislados del transmisor; éste produce reacciones eléctricas al nivel de la membrana postsináptica (potenciales miniatura de la placa terminal [*miniature end-plate potentials*, MEPP]) que conllevan conservación de la reactividad fisiológica del órgano efector. Tiene importancia particular el grado bajo de actividad espontánea dentro de las unidades motoras del músculo estriado, puesto que este último carece de tono inherente. El potencial de acción produce la liberación sincrónica de varios cientos de cuantos del neurotransmisor. La despolarización de la terminación axoniana desencadena este proceso; una etapa crítica en casi todas las terminaciones nerviosas es la entrada del Ca^{2+} en el citoplasma axoniano, y esto promueve la fusión entre la membrana axoplásmica y las vesículas que están muy cerca de ella (*véanse* Meir *et al.*, 1999; Hille *et al.*, 1999). A continuación se libera hacia el exterior el contenido de las vesículas, que incluye enzimas y otras proteínas, por un proceso denominado *exocitosis.* Las vesículas sinápticas pueden mostrar exocitosis completa con fusión completa y endocitosis subsiguiente, o formar un poro transitorio que se cierra después que el transmisor ha escapado (Murthy y Stevens, 1998).

Las vesículas sinápticas están agrupadas en áreas separadas por debajo de la membrana plasmática presináptica, que se denominan *zonas activas;* a menudo están alineadas con los extremos de los pliegues postsinápticos. Se encuentran en la vesícula unas 20 a 40 proteínas, que desempeñan distintas funciones como proteínas transportadoras o de tránsito. El transporte de neurotransmisor hacia la vesícula está impulsado por un gradiente electroquímico generado por la bomba de protones vacuolar.

La función de las proteínas de tránsito se entiende menos bien, pero la proteína de vesícula sinaptobrevina (VAMP) se ensambla con las proteínas de la membrana plasmática SNAP-25 y sintaxina 1 para formar un complejo central que inicia el proceso de fusión entre la vesícula y la membrana plasmática, o lo impulsa (Jahn *et al.*, 2003). El desencadenamiento en submilisegundos de exocitosis por el Ca^{2+} parece estar mediado por una familia separada de proteínas, las sinaptotagminas. Las proteínas que ligan trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate,* GTP) de la familia Rab 3 regulan el proceso de fusión y activan o inactivan cíclicamente la vesícula a través de hidrólisis de GTP. También intervienen en la fusión y la exocitosis otras proteínas reguladoras de función menos definida (sinapsina, sinaptofisina y sinaptogirina), al igual que las proteínas como RIM y neuroexina que aparecen en las

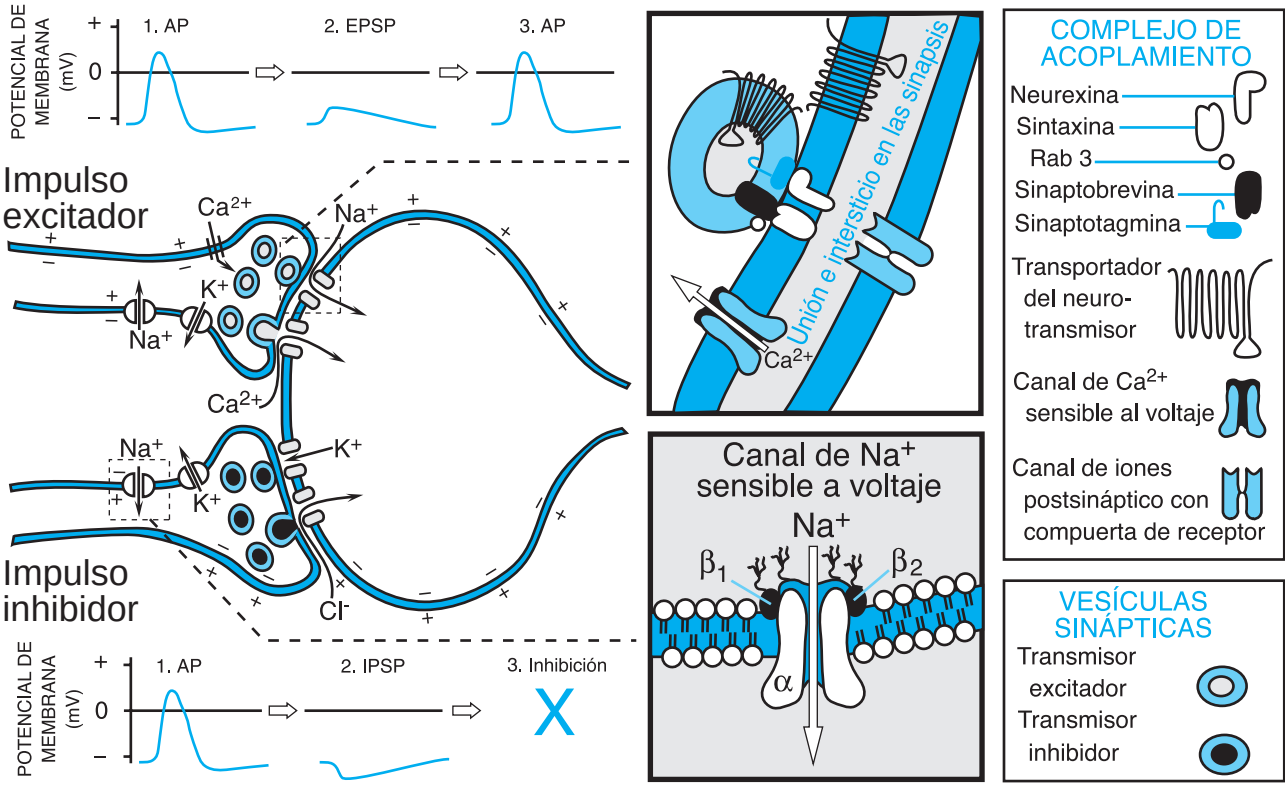


Figura 6-2. ***Etapas de la neurotransmisión excitadora e inhibidora. 1.*** El potencial de acción nervioso (AP) consiste en una inversión autopropagada transitoria de la carga sobre la membrana axoniana (el potencial interno, E_i, pasa desde un valor negativo, a través del potencial cero, hasta un valor ligeramente positivo, sobre todo por incrementos de la permeabilidad al Na^+, y a continuación vuelve a los valores de reposo mediante un aumento de la permeabilidad al K^+). Cuando el potencial de acción llega a la terminación presináptica, inicia la descarga del transmisor excitador o inhibidor. La despolarización al nivel de la terminación nerviosa y la entrada del Ca^{2+}, inician el acoplamiento y, a continuación, la fusión de la vesícula sináptica con la membrana de la terminación nerviosa. Se ilustran las vesículas acopladas y fusionadas. ***2.*** La combinación del transmisor excitador con los receptores postsinápticos produce despolarización local, el potencial postsináptico excitador (EPSP), mediante un incremento de la permeabilidad a los cationes, de manera más notable Na^+. El transmisor inhibidor genera un incremento selectivo de la permeabilidad a K^+ o Cl^-, lo cual da por resultado hiperpolarización local, el potencial postsináptico inhibidor (IPSP). ***3.*** El EPSP inicia un AP conducido en la neurona postsináptica; sin embargo, esto puede prevenirse mediante hiperpolarización inducida por el IPSP concurrente. El transmisor se disipa por destrucción enzimática, recaptación en la terminación presináptica o las células gliales adyacentes, o por difusión. (Modificado por Eccles, 1964, 1973; Katz, 1966; Catterall, 1992; Jahn y Südhof, 1994.)

zonas activas de la membrana plasmática. Muchas de las proteínas "transportadoras" muestran homología con las utilizadas en el transporte vesicular en la levadura.

En los últimos 30 años se ha identificado una gran variedad de receptores en el pericarión (soma), las dendritas y los axones de las neuronas, sitios en que reaccionan a los neurotransmisores o los moduladores liberados por la misma neurona o de otras células o neuronas vecinas (Langer, 1997, Miller, 1998, Westfall, 2004). Los receptores somadendríticos son aquellos situados sobre el cuerpo de la neurona y las dendritas o muy cerca a ellas; modifican predominantemente funciones de la región soma-dendrítica como la síntesis de proteínas y la generación de potenciales de acción. Los receptores presinápticos son los que supuestamente están situados sobre las terminaciones axónicas o varicosidades, dentro de ellas o muy junto a tal zona; al ser activados, modifican funciones de la región terminal como la síntesis y la liberación de transmisores. En muchas neuronas, incluidas las terminaciones simpáticas y parasimpáticas, se han identificado dos clases principales de receptores presinápticos. Los heterorreceptores son estructuras de este tipo presinápticas que reaccionan a los neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas liberados de neuronas o células vecinas. Por ejemplo, la noradrenalina influye en la liberación de acetilcolina de las neuronas parasimpáticas al actuar en los receptores α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}, en tanto que ACh influye en la liberación de noradrenalina desde las neuronas simpáticas, al actuar en los receptores M_2 y M_4 (*véase* más adelante en este capítulo). La otra categoría de receptores presinápticos incluye a los autorreceptores, que son aquellos situados sobre las terminaciones axónicas de una neurona (o muy cerca de ellas), a través de los cuales el propio neurotransmisor modifica la síntesis y la liberación de dicho transmisor. Por ejemplo, la noradrenalina liberada de las neuronas simpáticas puede interactuar con los receptores α_{2A} y α_{2C} para inhibir la noradrenalina liberada por mecanismos neurales. En forma similar, la acetilcolina liberada por neuronas parasimpáticas puede interactuar con los receptores M_2 y M_4 para inhibir la ACh liberada por mecanismos neurales.

Los receptores nicotínicos presinápticos intensifican la liberación del transmisor en las neuronas motoras (Bowman *et al.*, 1990) y en otras sinapsis centrales y periféricas (MacDermott *et al.*, 1999).

Se ha demostrado que *adenosina*, dopamina, *glutamato, ácido aminobutírico γ* (*γ-aminobutyric acid*, GABA), *prostaglandinas* y *encefalinas* influyen sobre la liberación (mediada por mecanismos neurales) de diversos neurotransmisores. Los receptores para dichos compuestos ejercen, en parte, sus efectos reguladores al alterar la función de canales de iones presentes en las terminales preuniones neuroefectoras (Tsien *et al.*, 1988; Miller, 1998). Diversos canales de iones que controlan de manera directa la liberación de transmisores se encuentran en las terminales presinápticas (Meir *et al.*, 1999).

2. *Combinación del transmisor con los receptores postsinápticos y producción del potencial postsináptico.* El transmisor se difunde a través del surco sináptico o de unión, y se combina con los receptores especializados sobre la membrana postsináptica; esto suele dar por resultado un incremento local de la permeabilidad iónica, o conductancia, de la membrana. Con algunas excepciones, que se señalan a continuación, sucede uno de los tres tipos de cambio de la permeabilidad: a) incremento generalizado de la permeabilidad a los cationes (en grado notable al Na^+, pero en ocasiones al Ca^{2+}), lo cual da por resultado despolarización local de la membrana, es decir, potencial postsináptico excitador (*excitatory postsynaptic potential*, EPSP); b) incremento selectivo de la permeabilidad a los aniones, por lo general al Cl^-, el cual origina estabilización o hiperpolarización real de la membrana, hecho que constituye un potencial postsináptico inhibidor (*inhibitory postsynaptic potential*, IPSP), o bien, c) incremento al K. Como el gradiente de K^+ sale a continuación de la célula, se producen hiperpolarización y estabilización del potencial de membrana (un IPSP).

Debe insistirse en que los cambios relacionados con el EPSP y el IPSP en la mayor parte de los sitios resultan de flujos pasivos de iones en sentido decreciente, a lo largo de sus gradientes de concentración. Los cambios en la permeabilidad de los canales que producen estos cambios de potencial se regulan de manera específica por acción de receptores postsinápticos especializados para el neurotransmisor que inicia esta reacción (*véanse* el cap. 12 y el resto de este capítulo). Estos receptores pueden estar agrupados sobre la superficie de la célula efectora, como se observa al nivel de las uniones neuromusculares y otras sinapsis definidas, o estar distribuidos de manera más uniforme, como sucede en el músculo liso.

Es posible registrar los fenómenos eléctricos que se relacionan con un canal con compuerta de un solo neurotransmisor mediante microelectrodos que forman sellos de alta resistencia sobre la superficie celular (*véase* Hille, 1992). En presencia de un neurotransmisor apropiado, el canal se abre con rapidez hasta un estado de alta conductancia, se conserva abierto durante cerca de 1 ms y se cierra a continuación. Se observa un pulso de onda periódica breve de corriente como resultado de la abertura y el cierre del canal. La suma de estos sucesos microscópicos origina el potencial postsináptico excitador. La reacción graduada a un neurotransmisor suele relacionarse con la frecuencia de los sucesos de abertura más que con el grado de ésta o su duración. Los canales de iones de alta conductancia con compuerta de ligando suelen permitir el paso de Na^+ o de Cl^-; participan menos a menudo K^+ y Ca^{2+}. Los canales con compuerta de ligando mencionados pertenecen a una gran superfamilia de proteínas receptoras ionotrópicas que incluye los receptores nicotínicos, de glutamato, y ciertos receptores de serotonina ($5\text{-}HT_3$) y de purina, que conducen de manera primaria Na^+, causan despolarización, y son excitadores, y receptores de ácido aminobutírico (GABA) y glicina, que conducen Cl, causan hiperpolarización y son inhibidores. Los receptores nicotínicos, GABA, de glicina y $5\text{-}HT_3$ están estrechamente relacionados, en tanto los receptores de glutamato e ionotrópicos purinérgicos tienen estructuras distintas (Karlin y Akabas, 1995). Los neurotransmisores también pueden regular de manera indirecta la permeabilidad de los canales de K^+ y Ca^{2+}. En estos casos, receptor y canal son proteínas separadas, y la información se transmite entre ellos por medio de una proteína G (*véase* cap. 1). Otros receptores de los neurotransmisores actúan al influir en la síntesis de segundos mensajeros intracelulares y no producen, por fuerza, un cambio en el potencial de membrana. Los ejemplos mejor comprobados de regulación de los receptores de los sistemas de segundo mensajero son la activación o la inhibición de la ciclasa de adenililo, así como el incremento de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} que resulta de la descarga del ion desde sus sitios de reserva interna por acción del trifosfato de inositol (*véase* cap. 1).

3. *Inicio de la actividad postsináptica.* Si un potencial postsináptico excitador rebasa algún valor umbral, inicia un potencial de acción propagado en una neurona postsináptica o un potencial de acción muscular en el músculo estriado o cardíaco al activar canales sensibles a voltaje en la vecindad inmediata. En determinados tipos de músculo liso, en los cuales los impulsos propagados son mínimos, un EPSP puede aumentar la tasa de despolarización espontánea, desencadenar la liberación de Ca^{2+} y aumentar el tono muscular; en células de glándulas, el EPSP inicia la secreción por medio de movilización de Ca^{2+}. El potencial postsináptico inhibidor, que se encuentra en las neuronas y el músculo liso pero no en el músculo estriado, tiende a oponerse a los potenciales excitadores iniciados simultáneamente por otros orígenes neuronales. Que sobrevenga un impulso propagado u otra reacción dependerá de la acumulación de todos los potenciales.

4. *Destrucción o disipación del transmisor.* Cuando se pueden transmitir impulsos a través de las uniones a frecuencias de varios cientos por segundo, es evidente que debe existir un medio eficaz para deshacerse del transmisor después de cada impulso. En las sinapsis colinérgicas que participan en la neurotransmisión rápida, se dispone de concentraciones grandes y localizadas de *acetilcolinesterasa* (*acetylcholinesterase*, AChE) para esta finalidad. Al inhibirse la AChE, la eliminación del transmisor se efectúa principalmente por difusión. En estas circunstancias se potencian y prolongan los efectos de la ACh liberada (*véase* cap. 8).

La terminación rápida del transmisor adrenérgico ocurre por una combinación de difusión simple y recaptación por las terminaciones axonianas de la mayor parte de la noradrenalina liberada. La terminación de la acción de los aminoácidos transmisores es resultado de su transporte activo hacia el interior de las neuronas y las células de neuroglia circundantes. Los neurotransmisores peptídicos se hidrolizan por acción de diversas peptidasas y se disipan por difusión; no se han demostrado mecanismos de captación específicos para estas sustancias.

5. *Funciones no electrógenas.* La liberación sostenida de cuantos de neurotransmisores en cantidades no suficientes para desencadenar una reacción postsináptica tiene importancia probable en el control transináptico de la acción del

neurotransmisor. La actividad y el recambio de las enzimas que participan en la síntesis e inactivación de los neurotransmisores, densidad de los receptores presinápticos y postsinápticos y otras características de las sinapsis, se encuentran probablemente bajo el control de acciones tróficas de los neurotransmisores u otros factores tróficos que liberan las neuronas o las células precondicionales (Sanes y Lichtman, 1999).

Transmisión colinérgica

La síntesis, el almacenamiento y la liberación de acetilcolina siguen un ciclo biológico similar en todas las sinapsis colinérgicas, incluidas las de las uniones neuromusculares de fibra estriada, terminaciones simpáticas y parasimpáticas preganglionares, y varicosidades simpáticas y parasimpáticas posganglionares, que inervan glándulas sudoríparas de la piel y del SNC. Los fenómenos neuroquímicos que explican la neurotransmisión colinérgica se resumen en la figura 6-3 (*véase* Whittaker, 1988, para revisión). Dos enzimas, acetilcolintransferasa y acetilcolinesterasa (AChE), participan en la síntesis y degradación, respectivamente, de la acetilcolina.

Acetilcolintransferasa. Esta enzima cataliza la etapa final en la síntesis de la ACh: la acetilación de la colina con acetil coenzima A (CoA) (*véase* Wu y Hersh, 1994). La estructura primaria de la acetilcolintransferasa se conoció a partir de clonación molecular, y ha sido de utilidad la localización inmunocitoquímica de la enzima para identificar los axones y los cuerpos de las células nerviosas que son colinérgicos.

La acetil-CoA para esta reacción se deriva del piruvato *por vía* de la reacción de la deshidrogenasa de piruvato de etapa múltiple, o se sintetiza por efecto de la cinasa de tioacetato, que cataliza la reacción del acetato con trifosfato de adenosina (ATP) para formar un aciladenilato ligado a enzima (acetil-monofosfato de adenosina [*adenosine monophosphate*, AMP]). La transacetilación y la síntesis de acetil-CoA ocurre en presencia de coenzima A.

La acetilcolintransferasa, como otros constitutivos proteínicos de la neurona, se sintetiza dentro del pericarión y se transporta a continuación a todo lo largo del axón hasta su terminación. Las terminaciones axonianas contienen gran número de mitocondrias, en las cuales se sintetiza la acetil-CoA. La colina se capta desde el líquido extracelular hacia el axoplasma por transporte activo. La etapa final de la síntesis se produce dentro del citoplasma, después de lo cual se secuestra la mayor parte de la ACh dentro de las vesículas sinápticas. Aunque hay inhibidores moderadamente potentes de la acetilcolintransferasa, carecen de utilidad terapéutica, en parte porque la captación de colina constituye la etapa limitante del ritmo en la biosíntesis de acetilcolina.

Transporte de colina. El transporte de colina desde el plasma hacia el interior de las neuronas se efectúa mediante sistemas definidos de transporte de alta y baja afinidad. El de alta afinidad (K_m = 1 a 5 μM) es exclusivo de las neuronas colinérgicas, depende del Na^+ extracelular y es inhibido por el *hemicolinio*. Las concentraciones plasmáticas de colina se aproximan a 10 μM; por tanto, la concentración de colina no limita su disponibilidad para las neuronas colinérgicas. Gran parte de la colina formada a partir de hidrólisis de ACh catalizada por AChE se recicla de regreso hacia la terminal nerviosa. La clonación del transportador de colina de alta afinidad que se encuentra en terminales presinápticas revela una secuencia y estructura que difieren de las de otros transportadores de neurotransmisores, pero similares a las de la familia de transportadores de glucosa dependiente de Na^+ (Ferguson y Blakely, 2004).

Almacenamiento de ACh. La acetilcolina, después de ser sintetizada a partir de la colina, es captada por vesículas de almacenamiento, principalmente en las terminaciones nerviosas. Dichas vesículas son transportadas en sentido anterógrado desde el cuerpo o pericarión de la neurona *a través* de microtúbulos, y en este proceso es escasa la incorporación de dicho transmisor.

Al parecer existen dos tipos de vesículas en las terminaciones colinérgicas: las vesículas electronclúcidas (diámetro de 40 a 50 nm) y las de centro denso (80 a 150 nm). El centro de las vesículas contiene ACh y ATP en una proporción estimada de 10:1, y se disuelven en la fase líquida junto con iones metálicos (Ca^{2+} y Mg^{2+}) y un proteoglucano llamado *vesiculina*. Esta última tiene carga negativa y, según se cree, secuestra el calcio o la acetilcolina. Está ligada en el interior de la vesícula y la fracción proteínica la fija a la membrana vesicular. En algunas terminaciones colinérgicas hay péptidos como VIP que actúan como cotransmisores en algunas sinapsis. Los péptidos por lo común están dentro de las vesículas de centro denso. Las membranas vesiculares tienen abundantes lípidos, predominantemente colesterol, y fosfolípidos, y también proteínas. Estas últimas incluyen ATPasa, sensible a ouabaína y que según expertos interviene en el "bombeo" de protones y en el transporte de calcio al interior de la vesícula. Otras proteínas incluyen proteincinasa (que interviene en los mecanismos de fosforilación de la captación de calcio), calmodulina, proteína que se liga a atractilosido (que actúa como portador de ATP) y sinapsina (se cree interviene en la exocitosis).

El transportador vesicular permite la captación de acetilcolina al interior de la vesícula, posee enorme capacidad de concentración, es saturable y depende de ATPasa. El proceso anterior es inhibido por *vesamicol* (fig. 6-3). La inhibición que causa dicho compuesto no es competitiva, y es reversible y no modifica la ATPasa vesicular. En el mismo locus están el gen de la acetiltransferasa de colina y el transportador vesicular, en tanto que el gen de este último está en el primer intrón del gen de transferasa. Por consiguiente, un promotor común regula la expresión de ambos genes (Eiden, 1998).

Los cálculos del contenido de ACh de las vesículas sinápticas varían entre 1 000 y cerca de 50 000 moléculas por vesícula; se calcula que una sola terminación nerviosa motora contiene 300 000 o más vesículas. Además, se encuentra en el citoplasma extravesicular una cantidad incierta, pero posiblemente importante, de ACh. El registro de los fenómenos eléctricos relacionados con la abertura de canales únicos al nivel de la placa motora terminal durante la aplicación continua de ACh ha permitido calcular el cambio de potencial inducido por una sola molécula de ACh (3×10^{-7} V); de estos cálculos resulta evidente que incluso el estimado más bajo del contenido de ACh por vesícula (1 000 moléculas) basta para explicar la magnitud de los potenciales miniatura de la placa terminal.

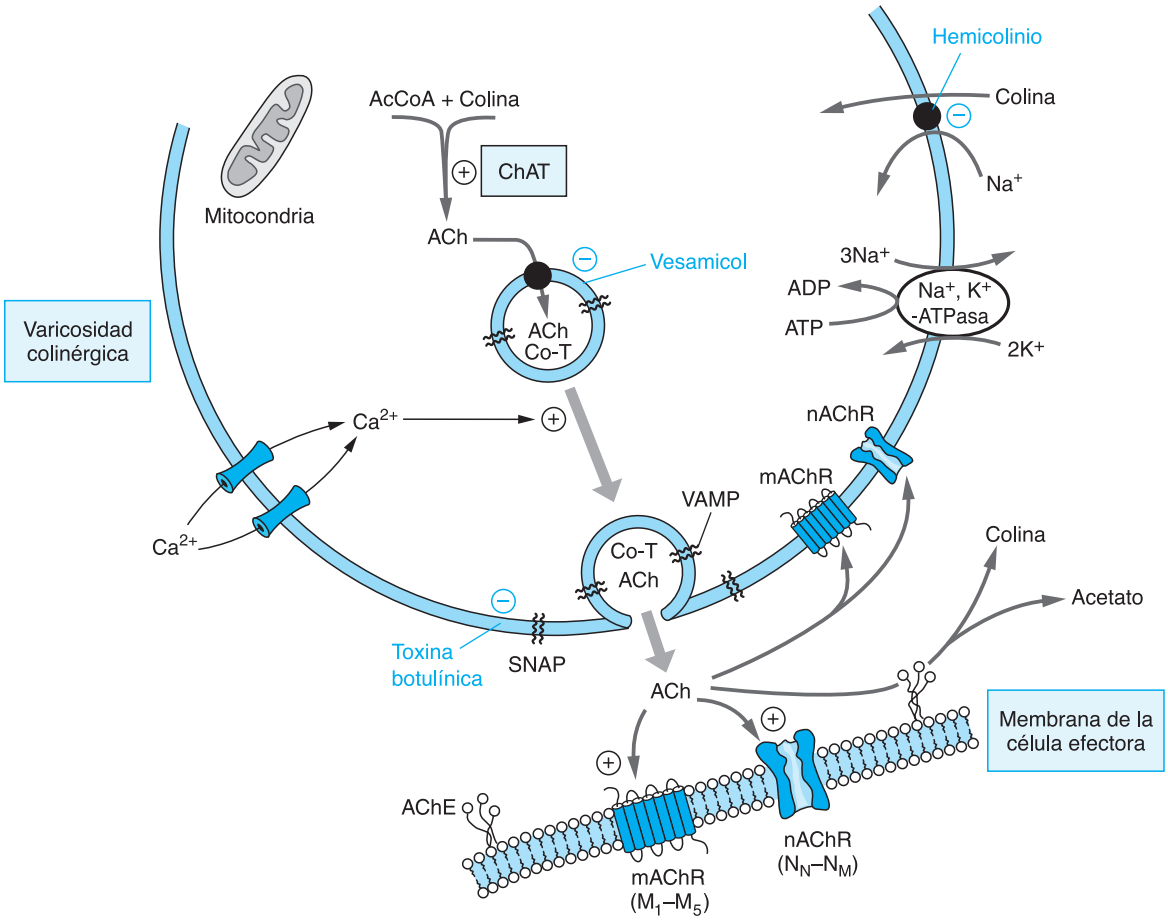


Figura 6-3. ***Esquemas de la unión neuroefectora colinérgica en que se advierten algunas características de la síntesis, el almacenamiento y la liberación de acetilcolina (ACh) y receptores en que ella actúa.*** La síntesis de acetilcolina en la varicosidad depende de la captación de la colina *por medio de* un portador que depende de sodio; tal captación puede ser bloqueada por el *hemicolinio*. La colina y la fracción acetilo de la acetilcoenzima A proveniente de mitocondrias forman acetilcolina, proceso catalizado por la enzima acetiltransferasa de colina (*choline acetyltransferase*, ChAT). La acetilcolina es transportada al interior de la vesícula de almacenamiento por otro portador que puede ser inhibido por el *vesamicol*. La ACh es almacenada en la vesícula junto con otros posibles cotransmisores (Co-T) como ATP y VIP en algunas uniones neuroefectoras. La liberación de ACh y de Co-T surge cuando se despolariza la varicosidad, lo que permite la penetración de calcio por los conductos de este ion, que dependen del voltaje. El incremento de $[Ca^{2+}]_{in}$ estimula la fusión de la membrana vesicular con la membrana celular y así se produce la exocitosis de los transmisores. Dicho fenómeno de fusión entraña la interacción de proteínas especializadas vinculadas con la membrana vesicular (VAMP, proteínas de membrana vinculadas con la vesícula [*vesicle-associated membrane proteins*]) y la membrana de la varicosidad (SNAP, proteínas vinculadas con el sinaptosoma [*synaptosome-associated proteins*]). La liberación exocítica de la acetilcolina puede ser bloqueada por la *toxina botulínica*. Una vez liberada, la ACh interactúa con los receptores muscarínicos (mAChR) que son GPCR o receptores nicotínicos (nAChR) que son canales iónicos regulados por ligandos, para producir la respuesta característica del efector. La acetilcolina también actúa en mAChR o nAChR presinápticos para modificar su propia liberación. La acción de la acetilcolina es anulada por el metabolismo hasta la forma de colina y acetato por acción de la acetilcolinesterasa (AChE), que guarda relación con las membranas sinápticas.

Liberación de acetilcolina. Fatt y Katz hicieron registros en la placa motora terminal del músculo de fibra estriada y observaron la aparición aleatoria de pequeñas despolarizaciones espontáneas (0.1 a 3.0 mV) con una frecuencia aproximada de 1 Hz. La magnitud de tales registros, también denominados potenciales de placas terminales pequeña (*miniature end-plate potential*, MEPP), fue muchísimo menor que el límite (umbral) necesario para desencadenar un potencial de acción muscular (*action potential*, AP); el hecho de que dependan de la liberación de acetilcolina lo indica su intensificación por acción de la *neostigmina* (agente anti-ChE) y su bloqueo por parte de D-*tubocurarina* (antagonista competitivo que actúa en los receptores nicotínicos). Los resultados mencionados condujeron a la hipótesis de que la acetilcolina es liberada de terminaciones de nervios motores en cantidades constantes o "cuantos". Poco después, De Robertis y Bennett descubrieron la posible contrapartida morfológica de la liberación cuántica en la forma de vesículas sinápticas. Gran parte de los datos sobre propiedades de almacenamiento y liberación de acetilcolina investigados originalmente en placas motoras terminales han sido validados en otras sinapsis de

respuesta rápida. Cuando un potencial de acción llega a la terminal nerviosa motora se produce la liberación sincrónica de 100 o más cuantos (o vesículas) de acetilcolina.

La liberación de ACh y otros neurotransmisores mediante exocitosis a través de las terminales de preunión queda inhibida por las toxinas botulínica y tetánica de *Clostridium*. Las toxinas de *Clostridium*, que constan de cadenas pesadas y ligeras con enlaces disulfuro, se unen a un receptor todavía no identificado en la membrana de la terminal nerviosa colinérgica. Por medio de endocitosis se transportan hacia el citosol. La cadena ligera es una proteasa dependiente de Zn^{2+} que queda activada e hidroliza componentes del complejo central o SNARE comprendido en la exocitosis. Los diversos serotipos de la toxina botulínica producen proteólisis de proteínas selectivas en la membrana plasmática (sintaxina y SNAP-25) y la vesícula sináptica (sinaptobrevina). En los capítulos 9 y 63 se describen los usos terapéuticos de la toxina botulínica.

En contraste, la toxina tetánica tiene principalmente una acción central porque se transporta de manera retrógrada en dirección ascendente por la neurona motora hasta su soma en la médula espinal. Desde ahí, la toxina migra hacia las neuronas inhibidoras las cuales forman sinapsis con la neurona motora y bloquean la exocitosis en la neurona inhibidora. El bloqueo de la liberación del transmisor inhibidor da lugar a tétanos o parálisis espástica. La toxina proveniente del veneno de arañas viuda negra (latrotoxina α) se une a neurexinas, proteínas transmembrana que residen sobre la membrana de las terminales nerviosas. Esto da lugar a exocitosis masiva de vesículas sinápticas (Schiavo *et al.*, 2000).

Acetilcolinesterasa (AChE). Para que la acetilcolina actúe como neurotransmisor en el sistema motor y en otras sinapsis neuronales, debe ser eliminada o inactivada dentro de los límites cronológicos impuestos por las características de respuesta de la sinapsis. En la unión neuromuscular se necesita la eliminación inmediata para evitar la difusión lateral y la activación seriada de receptores vecinos. Gracias a métodos biofísicos modernos se ha sabido que el tiempo necesario para la hidrólisis de la acetilcolina en la unión neuromuscular es menor de 1 ms. La K_m de AChE respecto a acetilcolina va de 50 a 100 μM. La colina posee solamente 10^{-3} a 10^{-5} de la potencia de la ACh en la unión neuromuscular.

La acetilcolinesterasa está en las neuronas colinérgicas (dendritas, pericarión y axones), pero está distribuida en forma más amplia que en las sinapsis colinérgicas. Está muy concentrada en la placa terminal postsináptica de la unión neuromuscular. La butirilcolinesterasa ([*butyrylcholinesterase*, BuChE], conocida también como *seudocolinesterasa*) aparece en cantidades pequeñas en células gliales o satélites, pero prácticamente no se le detecta en los elementos neuronales de los sistemas nerviosos central y periférico. La BuChE es sintetizada predominantemente en el hígado y aparece en dicha víscera y en el plasma; su posible función vestigial es la hidrólisis de los ésteres ingeridos, de origen vegetal. En forma típica AChE y BuChE se diferencian por los índices relativos de hidrólisis de ACh y butirilcolina y por sus efectos como inhibidores selectivos (*véase* cap. 8). Prácticamente todos los efectos farmacológicos de los agentes anti-ChE se deben a la inhibición de AChE con la acumulación subsecuente de acetilcolina endógena muy cerca de la terminación nerviosa. Genes diferentes pero únicos codifican AChE y BuChE en mamíferos; la diversidad de la estructura molecular de AChE proviene de otro "procesamiento" de mRNA (RNA mensajero) (Taylor *et al.*, 2000).

También se ha planteado que AChE posee múltiples funciones biológicas no clásicas que no se han identificado, pero es un punto aún controvertido (Soreg y Seidman, 2001). Entre las funciones recién señaladas están neuritogénesis, adherencia celular, sinaptogénesis, ensamblado de fibras de amiloide, activación de receptores dopamínicos, hematopoyesis y trombopoyesis.

Características de la transmisión colinérgica en diversos sitios. Existen diferencias notables entre los diversos sitios de transmisión colinérgica con respecto a la estructura fina, las distribuciones de la AChE y los receptores, y los factores temporales que participan en la función normal. Por ejemplo, en el músculo estriado los sitios sinápticos ocupan una porción pequeña y definida de la superficie de las fibras individuales, y se encuentran aislados en grado relativo de los de las fibras adyacentes; en el ganglio cervical superior se hallan apiñadas cerca de 100 000 células ganglionares dentro de un volumen de unos cuantos milímetros cúbicos, y los procesos neuronales presinápticos y postsinápticos forman redecillas complejas.

Músculo estriado. La estimulación de un nervio motor da por resultado liberación de ACh desde el músculo perfundido; la inyección intraarterial cercana de ACh produce una contracción muscular semejante a la desencadenada por estimulación del nervio motor. La cantidad de ACh (10^{-17} mol) que se requiere para desencadenar un potencial de placa motora (*end-plate potential*, EPP), después de la aplicación microiontoforética en esta placa ubicada en la fibra muscular diafragmática de la rata, equivale a la obtenida de cada fibra después de la estimulación del nervio frénico.

La combinación de ACh con los receptores nicotínicos de acetilcolina al nivel de la superficie externa de la membrana postsináptica induce un incremento notable inmediato en la permeabilidad de ésta a los cationes. Al activar la ACh al receptor, se abre su canal intrínseco durante cerca de 1 ms; durante este intervalo atraviesan el canal cerca de 50 000 iones de Na^+. El proceso de abertura de canales es la base para el potencial despolarizante dentro de la placa motora, que desencadena el potencial muscular de acción. Este último, a su vez, produce contracción.

Después de la sección y la degeneración del nervio motor del músculo estriado, o de las fibras posganglionares que van hacia los efectores autónomos, se produce una reducción notable en la dosis umbral de los transmisores y de algunos otros fármacos requeridos para desencadenar una reacción, es decir, ha ocurrido supersensibilidad de desnervación. En el músculo estriado, este cambio se logra por diseminación de las moléculas del receptor desde la región de la placa terminal hacia las porciones adyacentes de la membrana sarcoplásmica, con lo que acaba por abarcar toda la superficie muscular. El músculo embrionario manifiesta también esta sensibilidad uniforme a la ACh antes de la inervación. De ahí que la inervación reprima la expresión del gen receptor por los núcleos que se encuentran en las regiones extrasinápticas de la fibra muscular y dirige los núcleos sinápticos hacia la expresión de las proteínas estructurales y funcionales de las sinapsis (Sanes y Lichtman, 1999).

Efectores autónomos. La estimulación o la inhibición de las células efectoras autónomas se produce con la activación de los receptores muscarínicos de acetilcolina (*véase* más adelante en este capítulo). En este caso, el efector se acopla al receptor por medio de una proteína G (*véase* cap. 1). En contraste con lo que sucede en el músculo estriado y las neuronas, el sistema de conducción del músculo liso y del corazón (nudo sinoauricular [SA], aurícula, nudo auriculoventricular [AV] y sis-

tema de His-Purkinje) manifiestan normalmente una actividad intrínseca, tanto eléctrica como mecánica, que se modifica pero no es iniciada por los impulsos nerviosos.

En el estado basal, el músculo liso unitario presenta ondas de despolarización, espigas o ambas cosas, que se propagan de célula a célula a ritmos bastante más lentos que los del potencial de acción de los axones o del músculo estriado. Las espigas se inician, al parecer, como consecuencia de fluctuaciones rítmicas en el potencial de la membrana en reposo. La aplicación de ACh (0.1 a 1 μM) al músculo intestinal aislado produce disminución del potencial en reposo (es decir, el potencial de membrana se vuelve menos negativo) e incremento de la frecuencia en la producción de espigas, lo cual conlleva aumento de la tensión. Una acción primaria de la ACh al iniciar estos efectos a través de los receptores muscarínicos es, probablemente, la despolarización parcial de la membrana celular, efectuada por un aumento del Na^+ y, en algunos casos, de la conductancia del Ca^{2+}. La ACh puede producir también contracción de algunos músculos lisos cuando se ha despolarizado por completo la membrana mediante concentraciones altas de K^+, en tanto se encuentre presente Ca^{2+}. La ACh estimula el flujo de iones a través de las membranas, moviliza al Ca^{2+} intracelular, o ambas cosas, para generar contracción.

En el corazón, las despolarizaciones espontáneas normalmente se originan en el nudo SA. En el sistema de conducción cardíaco, particularmente en los nudos SA y AV, la estimulación de la inervación colinérgica o la aplicación directa de ACh produce inhibición, aunada a hiperpolarización de la membrana y disminución notable en la tasa de despolarización. Estos efectos se deben, al menos en parte, a un incremento selectivo de la permeabilidad al K^+ (Hille, 1992).

Ganglios autónomos. La vía primaria de la transmisión colinérgica en los ganglios autónomos es semejante a la que corresponde a la unión neuromuscular del músculo estriado. Las células ganglionares se pueden actuar mediante inyección de cantidades muy pequeñas de ACh en el ganglio. La despolarización inicial es resultado de activación de los receptores nicotínicos de ACh, que son canales de cationes con compuerta de ligando de propiedades semejantes a las observadas al nivel de la unión neuromuscular. Diversos transmisores o reguladores secundarios fomentan o disminuyen la sensibilidad de la célula posganglionar a la ACh. Esta sensibilidad parece estar relacionada con el potencial de membrana del cuerpo de la célula nerviosa postsináptica o de sus ramas dendríticas. En el capítulo 9 se estudia con mayor detalle la transmisión ganglionar.

Acciones de la acetilcolina en sitios presinápticos. Como ya fue descrito, las varicosidades y las terminaciones de nervios colinérgicos y adrenérgicos contienen autorreceptores y heterorreceptores. Por tal razón, la liberación de acetilcolina queda sujeta a una regulación compleja por parte de mediadores que incluyen la propia acetilcolina, que actúa en los autorreceptores M_2 y M_4 y otros transmisores (como la nor-adrenalina que actúa en los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C}) (Philipp y Hein, 2004; Wess, 2004) o en sustancias producidas localmente en los tejidos (como el caso del óxido nítrico). La inhibición mediada por la propia acetilcolina, de la liberación de dicho neurotransmisor después de activación de los autorreceptores M_2 y M_4, según expertos, representa un mecanismo de control retroalimentario negativo de tipo fisiológico. En algunas uniones neuroefectoras como el plexo mientérico en las vías gastrointestinales (GI) o en el nudo SA del corazón, las terminaciones simpáticas y parasimpáticas suelen estar yuxtapuestas. Por tal razón, los efectos antagónicos de noradrenalina y acetilcolina son consecuencia no sólo de los efectos contrarios de los dos transmisores en el músculo de fibra lisa o las células del corazón, sino también de la inhibición de la liberación de acetilcolina por noradrenalina, o de inhibición de la liberación de noradrenalina por la acetilcolina que actúa en los heterorreceptores en las terminaciones parasimpáticas o simpáticas. Los autorreceptores y heterorreceptores muscarínicos también representan puntos en que actúan fármacos, en lo que toca a agonistas y antagonistas. Los agonistas muscarínicos inhiben la liberación eléctricamente inducida de acetilcolina, en tanto que los antagonistas intensificarán la liberación provocada de tal transmisor. Las varicosidades en las terminaciones de nervios parasimpáticos también pueden contener heterorreceptores adicionales que pudieran reaccionar por inhibición o intensificación de la liberación de acetilcolina, por autacoides de formación local, hormonas o fármacos administrados. Además de los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C}, otros heterorreceptores inhibidores en las terminaciones parasimpáticas incluyen los receptores de adenosina A_1, los de H_3 histamínicos y los de opioides. También se han acumulado datos de receptores adrenoceptores β_2 facilitadores (*véase* Broadly, 1996 si se desea revisión).

Sistemas colinérgicos extraneurales. La acetilcolina está presente en la mayor parte de las células y órganos de seres humanos, incluidas las células del epitelio (vías respiratorias y digestivas, epidermis y tejido glandular), células mesoteliales y endoteliales, células circulantes (plaquetas) e inmunitarias (mononucleares y macrófagos). No se conoce en detalle la función exacta de ACh no neuronal, pero entre sus acciones planteadas está la regulación de funciones elementales en las células como mitosis, locomoción, automaticidad, actividad ciliar, contacto intercelular, función de barrera, respiración, secreción y regulación de la función linfocítica (Wessler *et al.*, 1998; Kawashima y Fujii, 2000).

Receptores colinérgicos y transducción de señal. Sir Henry Dale observó que los diversos ésteres de colina desencadenaban reacciones semejantes a las de la *nicotina* o la muscarina, según el preparado farmacológico. Se observó también una semejanza en la reacción entre la muscarina y la estimulación nerviosa en los órganos inervados por las divisiones craneosacras del sistema nervioso autónomo. Por tanto, Dale sugirió que la acetilcolina u otro éster de colina era un neurotransmisor en el sistema nervioso autónomo; también afirmó que el compuesto tenía doble acción, que denominó *acción nicotínica* y *acción muscarínica.*

Las propiedades de la *tubocurarina* y la *atropina* para bloquear los efectos nicotínicos y muscarínicos de la ACh, respectivamente, brindaron mayor apoyo aun a la propuesta de los dos tipos distintos de receptores colinérgicos. Aunque Dale tenía acceso sólo a los alcaloides vegetales brutos, de estructura hasta entonces desconocida, de *Amanita muscaria* y *Nicotiana tabacum*, esta clasificación se conserva como la principal subdivisión de los receptores colinérgicos. Su utilidad ha sobrevivido al descubrimiento de diversos subtipos diferentes de receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos.

Aunque la ACh y algunos compuestos pueden estimular a los receptores tanto muscarínicos como nicotínicos, otros agonistas y antagonistas son selectivos para uno de los dos tipos principales de receptor. La propia ACh es una molécula flexible, y las pruebas indirectas con que se cuenta sugieren que las conformaciones del neurotransmisor son diferentes cuando éste se encuentra fijo en receptores nicotínicos o colinérgicos muscarínicos.

Los receptores nicotínicos son canales iónicos con compuerta de ligando, y su activación produce siempre un incremento rápido (milisegundos) de la permeabilidad celular a Na^+ y Ca^{2+}, despolarización y excitación. En contraste, los receptores muscarínicos pertenecen a la clase de los receptores acoplados con proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR). Las reacciones a los agonistas muscarínicos son más lentas; pueden ser excitadoras o inhibidoras, y no por fuerza se relacionan con cambios en la permeabilidad a los iones.

Las estructuras primarias de las diversas especies de receptores nicotínicos (Numa *et al.*, 1983; Changeux y Edelstein, 1998) y muscarínicos (Bonner, 1989; Caulfield y Birdsall, 1998) se dedujeron de las secuencias de sus genes respectivos. Ahora no es de extrañar que estos dos tipos de receptores pertenezcan a familias distintas de proteínas, en vista de sus diferencias definidas en especificidad química y función.

Subtipos de receptores nicotínicos acetilcolínicos

Los receptores nicotínicos acetilcolínicos (*nicotinic ACh receptors*, nAChR) son miembros de la superfamilia de conductos iónicos regulados por ligandos. Los receptores existen en la unión neuromuscular de fibra estriada, en ganglios del sistema autónomo, en la médula suprarrenal y en SNC. Son los sitios naturales de acción de la acetilcolina y también de otras sustancias como la nicotina. El receptor forma una estructura pentamérica que consiste en subunidades α y β homoméricas. En los humanos se han clonado ocho subunidades α (α2 a α7, α9 y α10) y tres subunidades β (β2, β3, β4). En pollos se ha clonado otra subunidad α8, pero no en mamíferos. Las nAChR de músculos y neuronas comparten propiedades estructurales y funcionales con otros conductos regulados por ligandos como $GABA_A$, $5\text{-}HT_3$ y receptores de glicina. Las nAChR de músculo constituyen el conducto iónico regulado por ligandos mejor caracterizado, porque se han purificado grandes cantidades de receptores obtenidos de los órganos eléctricos de *Torpedo* y por la existencia de agonistas y antagonistas muy específicos (Picciotto *et al.*, 2001).

El receptor nicotínico del músculo contiene cuatro subunidades diferentes en un complejo pentamérico ($\alpha\beta\delta\gamma$ o $\alpha_2\beta\delta\varepsilon$). Los receptores en músculo embrionario o desnervado contienen una subunidad γ, en tanto que una subunidad ε sustituye a la γ en el músculo de adulto inervado (cuadro 6-2). Dicho cambio en la expresión de los genes que codifican las subunidades γ y ε origina pequeñas diferencias en la selectividad por ligandos, pero pudiera ser más importante para regir los índices de recambios de los receptores o su localización en tejidos.

Las subunidades muscular y neuronal comparten la topografía básica del gran dominio de N-terminal extracelular que contribuye a la unión con agonista, cuatro dominios transmembranales hidrófobos (TM_1 a TM_4), un gran bucle citoplásmico entre TM_3 y TM_4 y una terminación C extracelular corta. Según se piensa, la región transmembranal M_2 forma el poro iónico de nAChR (Picciotto *et al.*, 2001).

Existen también nAChR neuronales funcionales como pintámeros integrados de dos subunidades α y tres subunidades β, con conformación "doble" (α/β) o "triple" (α_x, $\alpha_y\beta$ o $\alpha\beta_x\beta_y$) (De Biasi, 2002). No se ha dilucidado la composición *in vivo* y la importancia funcional de gran parte de los nAChR. Los ganglios autónomos forman α7 homomérica y α_3/β_4 heteromérica y la más prevalente es $\alpha3_2\beta4_3$.

La estructura pentamérica de nAChR neuronal y la enorme diversidad molecular de sus subunidades plantean la posibilidad de que exista un gran número de los receptores nicotínicos en cuestión con diferentes propiedades fisiológicas. Los receptores comentados pueden desempeñar muy diversas funciones "particulares" o discretas y con ello representarían nuevos sitios de acción de fármacos, en lo que toca a una gran variedad de agentes terapéuticos. No se ha dilucidado la estructura estequiométrica de gran parte de los receptores nicotínicos ACh en el encéfalo, aunque se ha planteado que $\alpha4\beta3$, la más abundante de nAChR, posee dos subunidades α4 y tres subunidades β3 (Lindstrom, 2000). Se han identificado combinaciones más completas a base de tres subunidades ($\alpha3\beta4\alpha5$) o cuatro subunidades diferentes ($\alpha3\beta2\beta4\alpha5$). Hasta fecha reciente se contaba con escasos ligandos selectivos que modificaran la función del receptor nicotínico de ACh, pero se ha ampliado enormemente la lista de agentes selectivos (Loyd y Williams, 2000). Por ejemplo, se han definido en detalle las subunidades de nAChR neuronales en terminaciones presinápticas de neuronas dopamínicas que establecen proyección en el cuerpo estriado (Luetje, 2004) y también la composición de subunidades completa de cuatro tipos presinápticos mayores de nAChR en el cuerpo estriado (Salminen *et al.*, 2004). La clase de conotoxina α sensible a MII de receptores consiste en subunidades $\alpha6\beta2\beta3$ y $\alpha3\alpha6\beta2\beta3$, en tanto que la clase de conotoxina α resistente a MII consiste en subunidades $\alpha4\beta2$ y $\alpha4\alpha5\beta2$. Cabe esperar que pronto se harán progresos semejantes con otros receptores nicotínicos de ACh neuronales.

Ante el enorme número de permutaciones de las subunidades α y β es imposible emprender una clasificación farmacológica de los subtipos, cuando menos por ahora. En el cuadro 6-2 se incluyen diferencias entre los receptores nicotínicos acetilcolínicos. En el capítulo 9 se describen en mayor detalle la estructura, la función, la distribución y los subtipos de los receptores mencionados.

Subtipos de receptores muscarínicos. En los mamíferos se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos acetilcolínicos distintos (*muscarinic ACh receptors*, mAChR), cada uno producido por un gen diferente. A semejanza de las formas heterogéneas de los receptores nicotínicos, dichas variantes residen en sitios anatómicos precisos en la periferia, y del sistema nervioso central y poseen distintas especificidades químicas. Los mAChR son GPCR (consultar el cuadro 6-3 respecto a características de los mAChR).

Métodos experimentales diversos, incluidos los estudios de hibridación de mRNA e inmunohistoquímicos han demostrado que los receptores muscarínicos de ACh, aparecen prácticamente en todos los órganos, tejidos y tipos celulares (cuadro 6-3), aunque algunos subtipos suelen predominar a sitios específicos. Por ejemplo, el receptor M_2 es el subtipo predominante en el corazón, en tanto que el receptor M_3 lo es en la vejiga (Dhein *et al.*, 2001; Fetscher *et al.*, 2002). En la periferia los receptores muscarínicos acetilcolínicos median las clásicas acciones muscarínicas de la acetilcolina en órganos y tejidos inervados

Cuadro 6-2

Características de los subtipos de los receptores nicotínicos acetilcolínicos (nAChR)

RECEPTOR (SUBTIPO PRIMARIO)*	SITIO PRINCIPAL EN LA SINAPSIS	RESPUESTA EN LA MEMBRANA	MECANISMO MOLECULAR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
Músculo de fibra estriada (N_M) $(\alpha 1)_2\beta 1\varepsilon\delta$ del adulto $(\alpha 1)_2\beta 1\gamma\delta$ del feto	Unión neuromuscular de fibra estriada (postsináptico)	Excitatoria; despolarización de placa terminal; contracción de músculo de fibra estriada	Mayor permeabilidad a cationes (Na^+; K^+)	ACh Nicotina Succinilcolina	Atracurio Vecuronio D-Tubocurarina Pancuronio Conotoxina α Bungarotoxina α
Neuronas periféricas (N_N) $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$	Ganglios autonómicos; médula suprarrenal	Excitatoria; despolarización; activación de la neurona posganglionar; despolarización y secreción de catecolaminas	Mayor permeabilidad a cationes (Na^+; K^+)	ACh Nicotina Epibatidina Dimetilfenilpiperazinio	Trimetafán Mecamilamina
Neuronas del sistema nervioso central (SNC) $(\alpha 4)_2(\beta 4)_3$ (no es sensible a btox α)	SNC; presinápticos y postsinápticos	Excitación presináptica y postsináptica Control presináptico de la liberación del transmisor	Mayor permeabilidad a cationes (Na^+; K^+)	Citisina, epibatidina Anatoxina A	Mecamilamina Dihidro-β-eritrodina Erisodina Lofotoxina
$(\alpha 7)_5$ (sensible a btox α)	SNC; presinápticos y postsinápticos	Excitación presináptica y postsináptica Control presináptico de la liberación del transmisor	Mayor permeabilidad a cationes (Ca^{2+})	Anatoxina A	Metil-licaconitina Bungarotoxina α Conotoxina αIMI

*Se han identificado y clonado en el encéfalo humano nueve subunidades individuales, que se combinan en diversas conformaciones para estructurar subtipos de receptores individuales. No se conocen del todo la estructura de receptores individuales y la composición de cada subtipo. Se ha identificado sólo un número finito de constructos funcionales de nAChR presentes en la naturaleza. btox α, bungarotoxina α.

por nervios parasimpáticos, aunque los receptores en cuestión pudieran estar en sitios que no tienen fibras parasimpáticas (como el caso de casi todos los vasos sanguíneos). En el SNC, los receptores muscarínicos de ACh intervienen en la regulación de innumerables funciones cognitivas, conductuales, sensitivas y motoras y de tipo autónomo. Ante la ausencia de agonistas y antagonistas específicos muscarínicos que posean selectividad por mAChR individuales y el hecho de que muchos tejidos y órganos expresan múltiples receptores muscarínicos de ese tipo, ha sido muy difícil asignar funciones farmacológicas específicas a distintos mAChR. La creación de técnicas de "selectividad génica" ha sido muy útil para definir funciones específicas (cuadro 6-3) (*véase* Wess, 2004).

Las funciones básicas de los receptores colinérgicos muscarínicos son mediadas por interacciones con proteínas G y, por consiguiente, por cambios inducidos por dicha proteína en la función de moléculas diferentes de efectores ligados a la membrana. Los subtipos M_1, M_3 y M_5 se acoplan a través de G_{11} y G_{13} no sensibles a toxina de tos ferina, que se encargan de la estimulación de la actividad de fosfolipasa C. El resultado inmediato es la hidrólisis del 4,5 difosfato de fosfatidilinositol en la membrana, para formar polifosfatos de inositol. El trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3) permite la liberación de calcio intracelular desde el retículo endoplásmico, y la activación de fenómenos que dependen de este mineral, como la contracción de músculo de fibra lisa y la secreción (Berridge, 1993) (*véase* cap. 1). El segundo producto de

Cuadro 6-3

Características de los subtipos de receptores muscarínicos acetilcolínicos (mAChR)

RECEPTOR	TAMAÑO; SITIO EN EL CROMOSOMA	SITIO EN CÉLULAS Y TEJIDOS*	RESPUESTA CELULAR†	RESPUESTA FUNCIONAL‡
M_1	460 aa 11q 12-13	SNC: abundan en corteza encefálica, hipocampo y cuerpo estriado Ganglios autonómicos Glándulas (gástricas y salivales) Nervios entéricos	Activación de PLC; ↑ IP_3 y ↑DAG → ↑Ca^{2+} y PKC Despolarización y excitación (↑sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA Se acopla *por medio de* $G_{q/11}$	Intensificación de la función cognitiva (aprendizaje y memoria) Intensificación de la actividad convulsiva Disminución de la liberación de dopamina y la locomoción Intensificación de la despolarización de ganglios autonómicos Incremento en las secreciones
M_2	466 aa 7q 35-36	Se expresan ampliamente en SNC, corazón, músculo de fibra lisa y terminaciones de nervios autonómicos	Inhibición de adenililciclasa, ↓cAMP Activación de K^+ de rectificación hacia adentro Inhibición de los conductos de Ca^{2+} regulados por voltaje Hiperpolarización e inhibición Se acoplan *por medio de* G_i/G_o (sensible a PTX)	*Corazón:* Nudo SA: lentificación de la despolarización espontánea; hiperpolarización, ↓HR Nudo AV: disminución de la velocidad de conducción Aurícula: ↓periodo refractario, ↓contracción Ventrículo: contracción levemente↓ *Músculo liso:* ↑Contracción *Nervios periféricos:* Inhibición nerviosa *a través de* autorreceptores y heterorreceptores ↓Transmisión ganglionar *SNC:* Inhibición nerviosa ↑Temblores; hipotermia; analgesia
M_3	590 aa 1q 43-44	Se expresan ampliamente en SNC (menos que otros mAChR) Abundante en músculo de fibra lisa y glándulas Corazón	Activación de PLC; ↑IP_3 y ↑DAG → ↑Ca^{2+} y PKC Despolarización y excitación (↑sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA Se acopla *por medio de* $G_{q/11}$	*Músculo de fibra lisa* ↑Contracción (predominante en algunos órganos, como la vejiga) *Glándulas:* ↑Secreción (predominantemente glándulas salivales) Incrementa la ingestión de alimentos, los depósitos grasos y el peso corporal Inhibición de la liberación de dopamina Síntesis de óxido nítrico

(Continúa)

Cuadro 6-3

Características de los subtipos de receptores muscarínicos acetilcolínicos (mAChR) (continuación)

RECEPTOR	TAMAÑO; SITIO EN EL CROMOSOMA	SITIO EN CÉLULAS Y TEJIDOS*	RESPUESTA CELULAR†	RESPUESTA FUNCIONAL‡
M_4	479 aa 11p 12-11.2	Se expresa preferentemente en SNC, en particular el prosencéfalo	Inhibición de adenililciclasa, ↓cAMP Activación de los conductos de K^+ de rectificación hacia adentro Inhibición de los conductos de Ca^{2+} regulados por voltaje Hiperpolarización e inhibición Se acopla *por medio de* G_i/G_o (sensible a PTX)	Inhibición de liberación de transmisores en SNC y periferias mediadas por autorreceptores y heterorreceptores Analgesia; actividad cataléptica Facilitación de la liberación de dopamina
M_5	532 aa 15q 26	Se expresa en niveles bajos en SNC y periferia mAChR predominante en neuronas dopaminérgicas en VTA y sustancia negra	Activación de PLC; ↑IP_3 y ↑DAG → ↑Ca^{2+} y PKC Despolarización y excitación (↑sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA Se acopla *a través de* $G_{q/11}$	Mediador de la dilatación en arterias y arteriolas cerebrales (?) Facilita la liberación de dopamina Intensificación del comportamiento con la avidez por drogas y recompensa (como opiáceos y cocaína)

*Muchos órganos, tejidos y células expresan múltiples mAChR. †Al parecer mAChR de subtipos M_1, M_3 y M_5 se acoplan a las mismas proteínas G y envían señales por vías similares. En forma semejante, mAChR M_2 y M_4 se acoplan por medio de proteínas G similares y envían señales por vías semejantes. ‡A pesar del hecho de que coexisten en muchos tejidos como órganos y en células muy diversos subtipos de mAChR puede predominar un subtipo para producir una función particular; en otros puede haber predominio igual. ABREVIATURAS: PLC, fosfolipasa C *(phospholipase C)*; IP_3, 1,4,5-trifosfato de inositol; DAG, diacilglicerol; PLD_2, fosfolipasa D; AA, ácido araquidónico; PLA, fosfolipasa A; cAMP, AMP cíclico; nudo SA, nudo sinoauricular; nudo AV, nudo auriculoventricular; HR, frecuencia cardíaca *(heart rate)*; PTX, toxina de tos ferina *(pertussis toxin)*; VTA, área ventral del tegmento *(ventral tegmentum area)*.

la reacción de fosfolipasa C, el diacilglicerol, activa la proteincinasa C (junto con el calcio). Este componente interviene en la fosforilación de innumerables proteínas y ello origina diversas respuestas fisiológicas. La activación de los receptores M_1, M_3 y M_5 también hace que se active la fosfolipasa A_2 y se produzca la liberación de ácido araquidónico y se produzca más adelante la síntesis de eicosanoides, de lo cual aparece la estimulación autocrina/paracrina de la adenililciclasa y un incremento en la cantidad de AMP cíclico.

La estimulación de los receptores colinérgicos M_2 y M_4 origina la interacción con otras proteínas G (como G_i y G_o) con la inhibición de la adenililciclasa, lo cual hace que disminuya el nivel de AMP cíclico, se activen los canales de potasio con rectificación "hacia adentro" (interógrada) y la inhibición de los conductos de calcio regulados por voltaje (van Koppen y Kaiser, 2003). Las consecuencias funcionales de tales efectos son la hiperpolarización y la inhibición de membranas excitables. Ello se advierte con mayor nitidez en el miocardio, órgano en el cual la inhibición de la adenilciclasa y la activación de las conductancias de potasio son el punto de partida de los efectos cronotrópico e inotrópico negativos de la acetilcolina.

Después de la activación por parte de agonistas clásicos o alostéricos es posible la fosforilación de los receptores muscarínicos acetilcolínicos, por diversas cinasas de receptores y cinasas reguladas por un segundo mensajero; los subtipos de mAChR fosforilados, después de ello interactúan con la arrestina β y tal vez con otras proteínas adaptadoras. Como consecuencia, puede haber alteración diferencial de las diversas vías de señales de mAChR, lo cual originará la desensibilización a corto y largo plazos de alguna vía particular de señales, la activación de la vía de cinasa de proteína activada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) mediada por receptores, "corriente abajo" respecto a la fosforilación de mAChR, y la potenciación a largo plazo de la estimulación de fosfolipasa C mediada por mAChR. La activación de mAChR también induce la internalización y la regulación negativa (disminución) de receptores (van Koppen y Kaiser, 2003).

Transmisión adrenérgica

Bajo este encabezado general se incluyen noradrenalina, transmisor de la mayor parte de las fibras simpáticas posganglionares y de algunas vías del SNC, y dopamina, transmisor predominante del sistema extrapiramidal del mamífero y de diversas vías neuronales mesocorticales y mesolímbicas, lo mismo que adrenalina, hormona principal de la médula suprarrenal. En conjunto, estas tres aminas reciben el nombre de *catecolaminas*.

En los últimos años se acumuló un volumen enorme de información sobre las catecolaminas y los compuestos relacionados con ellas, en parte por la importancia de las interacciones entre las catecolaminas endógenas y muchos de los fármacos usados para tratar la hipertensión, los trastornos mentales y otras alteraciones. En los capítulos subsecuentes se encontrarán los detalles de estas interacciones y de la farmacología de las propias aminas simpaticomiméticas. Aquí se presentarán los aspectos fisiológicos, bioquímicos y farmacológicos básicos.

Síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas.

Síntesis. En la figura 6-4 se muestran las fases en la síntesis de dopamina, noradrenalina (norepinefrina) y adrenalina (epinefrina). Se producen 3-hidroxilación y descarboxilación seriadas de la tirosina hasta formar dopamina. Esta última es hidroxilada β para generar noradrenalina, que a su vez es N-metilada en el tejido cromafínico hasta generar adrenalina. Se ha logrado identificar, clonar y definir las enzimas que intervienen en dichas fases (Nagatsu, 1991). En el cuadro 6-4 se resumen algunas de las características importantes de las cuatro enzimas; ellas no son totalmente específicas y en consecuencia también sirven como sustratos otras sustancias endógenas y algunos fármacos. Por ejemplo, es posible producir 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) a partir del 5-hidroxi-L-triptófano, por acción de la descarboxilasa del L-aminoácido aromático (o descarboxilasa de dopa). Esta enzima también transforma dopa en dopamina y metildopa en metildopamina α, la cual a su vez es transformada por acción de la hidroxilasa β de dopamina (*dopamine β-hydroxylase*, DβH) en metilnoradrenalina α.

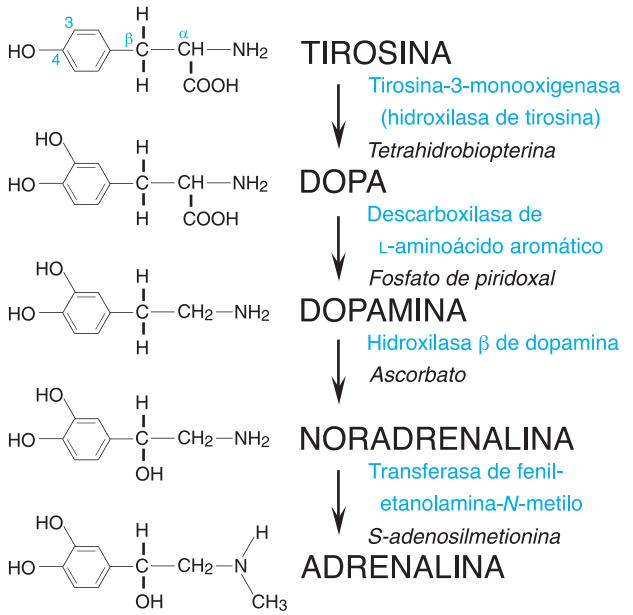


Figura 6-4. ***Etapas de la síntesis enzimática de dopamina, noradrenalina y adrenalina.*** Los nombres de las enzimas participantes aparecen en *azul;* los cofactores esenciales, en *cursivas.* La etapa final ocurre sólo en la médula suprarrenal y en algunas vías neuronales del tallo encefálico que contienen adrenalina.

En términos generales se considera que la hidroxilación de la tirosina por parte de la hidroxilasa de tirosina es una fase cineticolimitante en la biosíntesis de catecolaminas (Zigmond *et al.*, 1989); dicha enzima es activada después de la estimulación de los nervios simpáticos de la médula suprarrenal. La enzima sirve de sustrato para proteincinasa A (*protein kinase A*, PKA), proteincinasa C (PKC) y cinasa de CaM; la fosforilación catalizada por cinasa puede acompañarse de mayor actividad de hidroxilasa (Zigmond *et al.*, 1989; Daubner *et al.*, 1992). El anterior es un mecanismo inmediato e importante para incrementar la síntesis de catecolaminas en reacción a una mayor estimulación nerviosa. Además, se advierte un incremento tardío en la expresión del gen de hidroxilasa de tirosina después de la estimulación mencionada; tal expresión intensificada puede surgir en niveles múltiples

Cuadro 6-4
Enzimas para la síntesis de catecolaminas

ENZIMA	DISTRIBUCIÓN	DISTRIBUCIÓN SUBCELULAR	NECESIDAD DE UN COFACTOR	ESPECIFICIDAD POR SUSTRATO	COMENTARIOS
Hidroxilasa de tirosina	Amplia; nervios simpáticos	Citoplasma	Tetrahidrobiopterina, O_2, Fe^{2+}	Especificidad por L-tirosina	Fase cineticolimitante. La inhibición puede culminar en disminución de noradrenalina
Descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos	Amplia; nervios simpáticos	Citoplasma	Fosfato de piridoxal	Inespecífica	La inhibición no altera la noradrenalina y la noradrenalina hísticas en grado apreciable
Hidroxilasa β de dopamina	Amplia; nervios simpáticos	Vesículas sinápticas	Ácido ascórbico, O_2 (contiene cobre)	Inespecífica	La inhibición puede disminuir los niveles de noradrenalina y adrenalina
N-metiltransferasa de feniletanolamina	Predominantemente en glándulas suprarrenales	Citoplasma	*S*-adenosilmetionina (donante de CH_3)	Inespecífica	La inhibición hace que disminuya el nivel de catecolaminas suprarrenales; bajo control de corticosteroides

de la regulación, que incluyen transcripción, procesamiento del RNA, regulación de la estabilidad del RNA, traslación y estabilidad enzimática (Kumer y Vrana, 1996). Gracias a los mecanismos anteriores es posible conservar el contenido de catecolaminas en respuesta a una mayor liberación del transmisor. Además, la hidroxilasa de tirosina puede ser sometida a la inhibición retroalimentaria por parte de compuestos catecólicos, mismos que por mecanismos alostéricos modulan la actividad enzimática.

En seres humanos se ha observado deficiencia de hidroxilasa de tirosina, que se caracteriza por rigidez generalizada, hipocinesia y menores niveles de noradrenalina y metabolitos de dopamina, ácido homovanílico y 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (Wevers *et al.*, 1999) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La "anulación" planeada de hidroxilasa de tirosina tiene características letales en los embriones de ratones, quizá porque la pérdida de las catecolaminas altera la función cardíaca. Como dato interesante, en los ratones "con la anulación génica" aparecen niveles residuales de dopamina. Se ha sugerido que la tirosinasa pudiera constituir una fuente alternativa de catecolaminas, aunque las catecolaminas obtenidas por tal enzima claramente no bastan para la supervivencia (Carson y Robertson, 2002).

La deficiencia de DβH se caracteriza por hipotensión ortostática, ptosis palpebral, eyaculación retrógrada y mayores niveles plasmáticos de dopamina. En el caso de ratones con deficiencia de DβH, la mortalidad de embriones se acerca a 90% (Carson y Robertson, 2002).

Los conocimientos actuales sobre los sitios celulares y mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas se han obtenido de estudios de órganos con inervación simpática y de la médula suprarrenal. Prácticamente todo el contenido de noradrenalina de los primeros está circunscrito a las fibras simpáticas posganglionares; desaparece en término de días después de seccionar los nervios. En la médula suprarrenal, las catecolaminas están almacenadas en gránulos cromafínicos (Aunis, 1998). Las vesículas en cuestión contienen concentraciones elevadísimas de catecolaminas (en promedio, 21% en peso seco), ácido ascórbico y ATP, y también proteínas específicas como cromograninas, DβH y péptidos que incluyen encefalina y el neuropéptido Y. Como dato interesante, se ha detectado que la vasostatina-I, que es el fragmento de terminación N de la cromogranina A, posee actividad antibacteriana y antimicótica (Lugardon *et al.*, 2000) al igual que la tienen otros fragmentos de cromogranina A como cromofungina, vasostatina II, procromacina y cromacina I y II (Taupenot *et al.*, 2003). En las terminaciones de nervios simpáticos se han identificado dos tipos de vesículas de almacenamiento: las que tienen grandes centros densos y corresponden a gránulos cromafínicos, y las que tienen centros densos pequeños y contienen noradrenalina, ATP y DβH ligada a la membrana.

En la figura 6-5 se resumen los aspectos principales de los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas, y sus modificaciones por los fármacos. En el caso de las neuronas adrenérgicas, las enzimas que participan en la formación de noradrenalina se sintetizan en los cuerpos celulares de las neuronas y, a continuación, se transportan a lo largo de los axones hasta sus terminaciones. Durante la síntesis (fig. 6-5) dentro del citoplasma ocurren la hidroxilación de la tirosina hasta dopa y la descarboxilación de la dopa hasta dopamina. A continuación, cerca de 50% de la dopamina formada en el citoplasma se transporta de manera activa hasta las vesículas de almacenamiento que contienen hidroxilasa β de dopamina (DβH), donde se convierte en noradrenalina; el resto, que escapó a la captura de las vesículas, se desamina hasta ácido 3,4-dihidroxifenilacético (*3,4-dihydroxyphenylacetic acid*, DOPAC) y, a continuación,

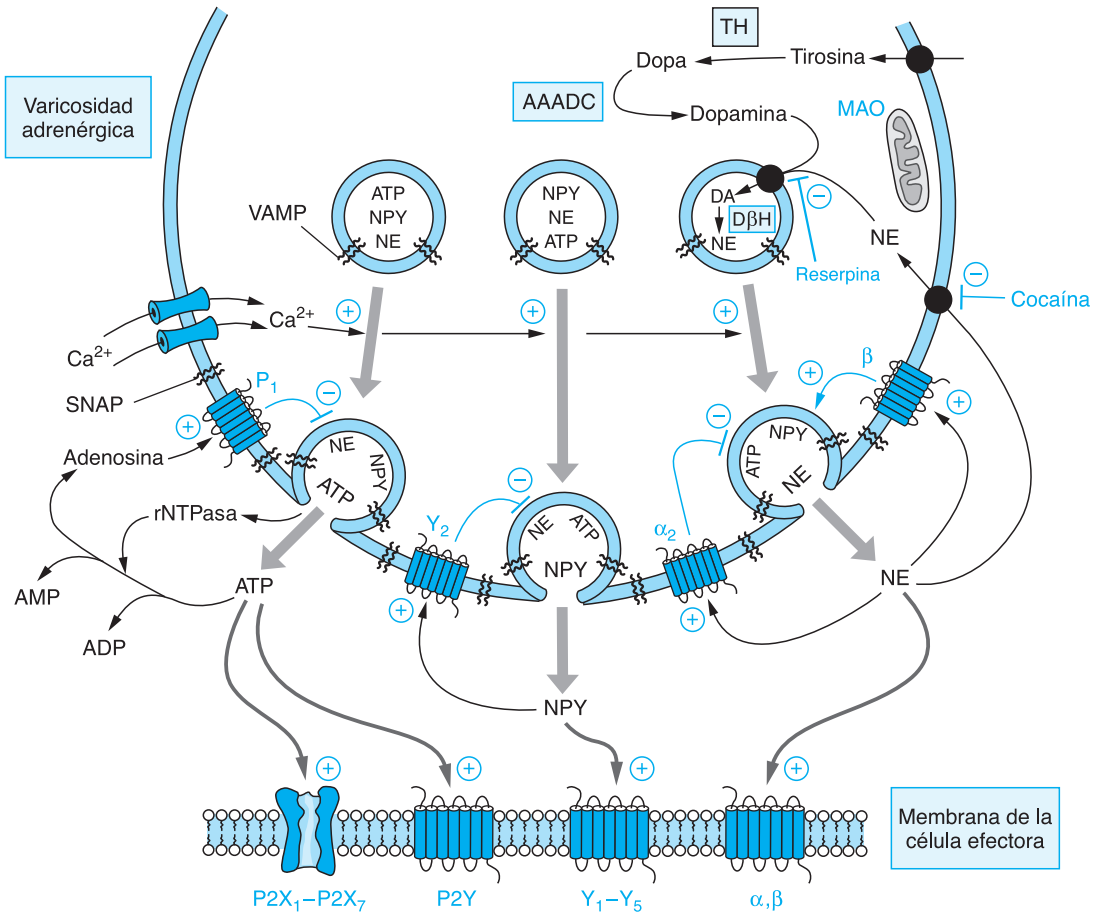


Figura 6-5. ***Esquemas de una unión neuroefectora adrenérgica en que se advierten características de la síntesis, el almacenamiento, la liberación y los receptores de la noradrenalina (NE), el neuropéptido Y (NPY) y ATP que actúan como cotransmisores.*** La tirosina es transportada al interior de la varicosidad y transformada en DOPA por acción de la tirosina hidroxilasa (TH) y DOPA en dopamina *por medio de* la acción de la descarboxilasa de L-aminoácido aromático (*aromatic L-amino acid decarboxylase*, AAADC). La dopamina es captada en el interior de las vesículas de la varicosidad por un transportador que puede ser bloqueado por la reserpina. La NE citoplásmica también puede ser transportado por dicho transportador. La dopamina es convertida en NE dentro de la vesícula *por la* acción de la hidroxilasa β de dopamina (DβH). La noradrenalina es almacenada en las vesículas junto con otros cotransmisores, como NPY y ATP, según la unión neuroefectora particular. La liberación de los transmisores se produce al despolarizarse la varicosidad y permitir la penetración de calcio por los canales del ion mencionado dependientes de voltaje. Los mayores niveles de calcio estimulan la fusión de la membrana vesicular con la de la varicosidad y como resultado se efectúa la exocitosis de los transmisores. Dicho proceso de fusión entraña la interacción de proteínas especializadas vinculadas con la membrana vesicular (VAMP, proteínas de membrana vinculadas con la vesícula) y la membrana de la varicosidad (proteínas vinculadas con el sinaptosoma, SNAP). En dicho esquema son almacenados NE, NPY y ATP en las mismas vesículas. Sin embargo, poblaciones distintas de vesículas pueden almacenar en forma preferente proporciones distintas de los cotransmisores. Una vez en la sinapsis la noradrenalina interactúa con los receptores adrenérgicos α y β para originar la respuesta característica en el efector. Los receptores adrenérgicos son GPCR. Los receptores α y β también pueden ser presinápticos; la interacción de la NE con dichos receptores puede disminuir (α_2) o facilitar (β) su propia liberación y la de los cotransmisores. El mecanismo principal *por el cual* es eliminada la noradrenalina de la sinapsis entraña la participación de un transportador de captación neuronal sensible a cocaína. Una vez transportada al citosol, la noradrenalina puede ser almacenada de nuevo en la vesícula o metabolizada por la monoaminooxidasa (MAO). NPY produce sus efectos al activar los receptores NPY, de los cuales se conocen como mínimo cinco tipos (Y_1 a Y_5). Los receptores NPY son GPCR. NPY puede modificar su propia liberación y la de otros transmisores *por* intervención de los receptores presinápticos del tipo Y_2. NPY es eliminado desde la sinapsis por la degradación metabólica en que intervienen las peptidasas. ATP produce sus efectos al activar los receptores P2X o P2Y. Los primeros (P2X) son conductos iónicos regulados por ligando; los segundos son GPCR. Existen múltiples subtipos de los dos receptores mencionados. Al igual que ocurre con otros cotransmisores, ATP actúa a nivel presináptico para modificar su propia liberación, *por* intervención de receptores de ATP o *con el* recurso de la degradación metabólica hasta adenosina, que actúa en los receptores P1 (adenosina). ATP es eliminada de la sinapsis predominantemente por la acción de nucleotidasas liberables (*releasable nucleotidases*, rNTPasa) y por ectonucleotidasas fijas en células.

se *O*-metila hasta ácido homovanílico (*homovanillic acid,* HVA). La médula suprarrenal tiene dos tipos de células diferentes que contienen catecolaminas: las que guardan noradrenalina y las que tienen primordialmente adrenalina. Las células de esta última población contienen la enzima *N*-metiltransferasa de feniletanolamina (*phenylethanolamine*-N-*methyltransferase,* PNMT). En dichas células, la noradrenalina formada en los gránulos sale de éstos, posiblemente por difusión, y se metila en el citoplasma hasta adrenalina. Esta última reingresa en los gránulos cromafínicos, donde se almacena hasta su liberación. En el adulto, la adrenalina constituye aproximadamente 80% de las catecolaminas de la médula suprarrenal y la noradrenalina conforma la mayor parte del resto (von Euler, 1972).

Un factor importante en la regulación de la síntesis de adrenalina y, por tanto, en el tamaño de las reservas disponibles para su liberación desde la médula suprarrenal es la concentración de glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal. El sistema vascular porta intrasuprarrenal transporta los corticosteroides directamente a las células cromafínicas de la médula suprarrenal, sitio en que induce la síntesis de PNMT (fig. 6-4). En la médula suprarrenal también aumentan las actividades de la hidroxilasa de tirosina y de DβH, cuando se estimula la secreción de glucocorticoides (Carroll *et al.,* 1991; Viskupic *et al.,* 1994). En consecuencia, cualquier elemento de estrés que persista lo suficiente para desencadenar una mayor secreción de corticotropina, moviliza las hormonas apropiadas de la corteza suprarrenal (predominantemente cortisol en seres humanos) y en la médula de la glándula (adrenalina). Esta notable relación se encuentra sólo en algunos mamíferos, entre ellos el ser humano, en los cuales las células cromafínicas suprarrenales están cubiertas por completo por células corticales esteroideas. No se forma adrenalina en el cazón, por ejemplo, en el cual las células cromafínicas y las secretoras de esteroides se encuentran localizadas en glándulas independientes y no contiguas. Sin embargo, hay pruebas que indican que la *N*-metiltransferasa de feniletanolamina se expresa en tejidos de mamíferos, como encéfalo, corazón y pulmones, y conduce a síntesis extrasuprarrenal de adrenalina (Kennedy *et al.,* 1993).

Además de la síntesis *de novo*, la noradrenalina se deposita en las porciones terminales de las fibras adrenérgicas, que también son reabastecidas por el transporte activo de noradrenalina liberada previamente al líquido extracelular por el transportador de dicha catecolamina ([*norepinephrine transporter,* NET], llamado originalmente *captación 1*) (*véase* más adelante en este capítulo). Para lograr la recaptación de noradrenalina en las terminaciones de nervios adrenérgicos y conservar el gradiente de concentración de dicha catecolamina en el interior de las vesículas, participan, como mínimo, dos sistemas diferentes de transporte mediados por transportador: uno a través de la membrana axoplásmica desde el líquido extracelular hasta el citoplasma (ya mencionado), y el otro desde el citoplasma al interior de las vesículas de almacenamiento, que es el transportador monoamínico vesicular (*vesicular monoamine transporter*, VMAT-2).

La captación por parte del transportador de noradrenalina (NET) es más importante que la captación extraneuronal y el metabolismo de dicha catecolamina liberada por las neuronas. Se ha calculado que en su totalidad los nervios simpáticos "extraen" en promedio 87% de la noradrenalina liberada por NET, en comparación con 5% que alcanza la captación extraneuronal (ENT, *captación 2; véase* más adelante) y 8% de difusión a la circulación. A diferencia de ello, la captación y la eliminación de catecolaminas circulantes se realizan predominantemente por mecanismos no neuronales, y el hígado y los riñones son los que captan más de 60% de las catecolaminas circulantes. VMAT-2 tiene una afinidad mucho mayor por la noradrenalina, que la monoaminooxidasa (MAO), y por tal razón 70% de la noradrenalina recaptada es secuestrada en las vesículas de almacenamiento (Eisenhofer, 2001).

Almacenamiento de catecolaminas. Las catecolaminas son almacenadas en vesículas, lo cual asegura su liberación regulada; tal depósito disminuye el metabolismo intraneuronal de tales transmisores y su salida de la célula. El transportador monoamínico vesicular (VMAT-2) al parecer es influido extensamente por pH y gradientes de potencial establecidos por una translocasa protónica que depende de ATP. Por cada molécula de aminas captada, son expulsados dos iones H^+ (Brownstein y Hoffman, 1994). Los transportadores de monoaminas son relativamente no selectivos y transportan por igual dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina, por ejemplo, y también *meta-yodobenzilguanidina*, que puede utilizarse para la definición imagenológica de los tumores de células cromafínicas (Schuldiner, 1994). La *reserpina* inhibe el transporte de monoaminas al interior de las vesículas de almacenamiento y al final permite que se agoten las catecolaminas de las terminaciones de nervios simpáticos y en el encéfalo. Se ha hecho clonación de cDNA de transporte vesicular de diverso origen y dichos ácidos nucleicos revelan que hay "cuadros" de lectura abierta que permiten conocer la presencia de proteínas con 12 dominios transmembranales (*véase* cap. 2). La regulación de la expresión de estos transportadores puede ser importante en la regulación de la transmisión sináptica (Varoqui y Erickson, 1997).

Se conocen dos transportadores de membrana neuronal para las catecolaminas: el de noradrenalina, ya mencionado (NET) y el de dopamina (*dopamine transporter,* DAT); en el cuadro 6-5 se incluyen sus características. El transportador de noradrenalina (NET) también aparece en la médula suprarrenal, el hígado y la placenta, en tanto que el de dopamina se localiza en el estómago, el páncreas y los riñones (Eisenhofer, 2001).

El NET depende del sodio y es bloqueado selectivamente por diversos fármacos, incluida *cocaína*, y antidepresivos tricíclicos como la *imipramina*. El transportador mencionado muestra enorme afinidad por la noradrenalina y una afinidad un poco menor por la adrenalina (cuadro 6-5); el agonista sintético de receptores adrenérgico β sintético *isoproterenol* no sirve de sustrato para dicho sistema. Se han identificado transportadores muy específicos de neurotransmisores y entre ellos están los de alta afinidad como dopamina, noradrenalina, serotonina y transmisores de aminoácidos (Amara y Kuhar, 1993; Brownstein y Hoffman, 1994; Masson *et al.*, 1999). Los transportadores en cuestión son miembros de una amplia familia que comparte motivos estructurales en común, particularmente las supuestas 12 hélices transmembranales. Los transportadores de membrana plasmática comentados al parecer muestran una especificidad muchísimo mayor por el sustrato que los transportadores vesiculares y pudieran ser considerados como "blancos" de drogas específicas como la cocaína NET, DAT o *fluoxetina* (SERT, el transportador de serotonina).

Algunos fármacos simpaticomiméticos (como *efedrina* y *tiramina*) generan parte de sus efectos de manera indirecta al desplazar a la noradrenalina de las terminaciones nerviosas y hacer que pase al líquido extracelular, lugar en el cual actúa en los sitios receptores de las células efectoras. Son complejos los mecanismos por los cuales dichos fármacos libe-

Cuadro 6-5

Características de los transportadores de catecolaminas endógenas

TIPO DE TRANSPORTADOR	ESPECIFICIDAD POR SUSTRATO	TEJIDO	REGIÓN/TIPO CELULAR	INHIBIDORES
Neuronal				
NET	DA > NE > Epi	Todos los tejidos con inervación simpática	Nervios simpáticos	Desipramina, cocaína, nisoxetina
		Médula suprarrenal	Células cromafines	
		Hígado	Células del endotelio capilar	
		Placenta	Sincitiotrofoblasto	
DAT	DA >> NE > Epi	Riñones	Endotelio	Cocaína, imazindol
		Estómago	Células parietales y endoteliales	
		Páncreas	Conducto de Wirsung	
No neuronal				
OCT1	DA ≈ Epi >> NE	Hígado	Hepatocitos	Isocianinas; corticosterona
		Intestino	Células epiteliales	
		Riñones (no humanos)	Porción distal de túbulos	
OCT2	DA >> NE > Epi	Riñones	Túbulos proximales y distales en la médula	Isocianinas; corticosterona
		Encéfalo	Células gliales de regiones con abundante DA; algunas neuronas no adrenérgicas	
ENT (OCT3)	Epi >> NE > DA	Hígado	Hepatocitos	Isocianinas; corticosterona; *O*-metil-isoproterenol
		Encéfalo	Células gliales, otras	
		Corazón	Miocitos	
		Vasos sanguíneos	Células endoteliales	
		Riñones	Corteza, túbulos proximales y distales	
		Placenta	Sincitiotrofoblastos (membrana basal)	
		Retina	Fotorreceptores, células amacrinas ganglionares	

ABREVIATURAS: NET, transportador de noradrenalina (*norepinephrine transporter*) conocido originalmente como captación 1; DAT, transportador de dopamina (*dopamine transporter*); ENT (OCT3), transportador extraneuronal (*extraneuronal transporter*) conocido originalmente como captación 2; OCT1, OCT2, transportadores de cationes orgánicos (*organic cation transporters*); Epi, adrenalina o epinefrina; NE, noradrenalina o norepinefrina; DA, dopamina.

ran noradrenalina de las terminaciones nerviosas. Todos los agentes en cuestión son sustratos de NET. Como resultado del transporte a través de la membrana neuronal y su actividad en el axoplasma, el transportador está disponible al nivel de la superficie interior de la membrana para el transporte de noradrenalina hacia el exterior ("difusión de recambio facilitada"). Además, estas aminas movilizan la noradrenalina almacenada en las vesículas al competir por el proceso de captación vesicular. La reserpina, que agota las reservas vesiculares de noradrenalina, inhibe también su mecanismo de captación pero, en contraste con las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, entra en la terminación nerviosa adrenérgica por difusión pasiva a través de la membrana axoniana.

Las actividades de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta concurren con el fenómeno de *taquifilaxia.* Por ejemplo, la administración repetida de tiramina culmina pronto en disminución de la eficacia, en tanto que la administración repetida de noradrenalina no la reduce y, en realidad, revierte la taquifilaxia a la tiramina. Aunque estos fenómenos no han podido explicarse de manera satisfactoria, se han propuesto diversas hipótesis. Una posible explicación de la taquifilaxia a la tiramina y a los agentes simpaticomiméticos de acción semejante, consiste en que la reserva de neurotransmisor disponible para el desplazamiento por estos fármacos es pequeña en relación con la cantidad total almacenada en la terminación nerviosa simpática. Se cree que esta reserva reside en proximidad estrecha con la membrana plasmática, y que la noradrenalina de estas vesículas puede quedar sustituida por la amina menos potente después de la administración repetida de la última sustancia. En todo caso, la actividad del neurotransmisor por desplazamiento no conlleva liberación de la hidroxilasa β de dopamina, y no

requiere Ca^{2+} extracelular; por tanto, se supone que no se caracteriza por exocitosis.

Se conocen también tres transportadores extraneuronales que se ocupan de tal función con sustancias endógenas y exógenas de muy diversa índole. El transportador amínico extraneuronal (*extraneuronal amine transporter,* ENT), originalmente llamado *captación-2* y también designado como *OCT3*, es un transportador de cationes orgánicos. En relación con NET, ENT muestra menor afinidad por las catecolaminas, preferencialmente por la adrenalina y no por la noradrenalina o la dopamina y también tiene un índice máximo mayor de captación de catecolaminas. ENT no depende del sodio y posee un perfil totalmente diferente de inhibición farmacológica. Otros miembros de la familia son los transportadores de cationes orgánicos OCT1 y OCT2 (*véase* cap. 2). Los tres transportan catecolaminas además de otros ácidos orgánicos muy diversos que incluyen serotonina, histamina, colina, espermina, guanidina y creatinina (Eisenhofer, 2001). En el cuadro 6-5 se incluyen las características y el sitio en que están los transportadores no neuronales.

Liberación de catecolaminas. No se ha esclarecido la secuencia total de etapas por medio de las cuales el impulso nervioso efectúa la liberación de noradrenalina desde las fibras adrenérgicas. En la médula suprarrenal, el acontecimiento desencadenante es la liberación de ACh por las fibras preganglionares y su interacción con los receptores nicotínicos sobre las células cromafínicas para producir despolarización localizada; una etapa sucesiva es la entrada del Ca^{2+} en estas células, que da por resultado expulsión del contenido granular por exocitosis y en el que se incluyen adrenalina, ATP, algunos péptidos neuroactivos o sus precursores, cromograninas e hidroxilasa β de dopamina (DβH). Asimismo, la entrada del Ca^{2+} desempeña una función esencial en el acoplamiento del impulso nervioso, la despolarización de la membrana y la abertura de los canales del Ca^{2+} con compuerta de voltaje, y la liberación de noradrenalina al nivel de las terminaciones nerviosas adrenérgicas. El bloqueo de los canales de Ca^{2+} tipo N conduce a hipotensión, probablemente por inhibición de la liberación de noradrenalina. La secreción desencadenada por Ca^{2+} comprende interacción de proteínas de andamiaje molecular muy conservadas que conducen a acoplamiento de gránulos en la membrana plasmática, lo cual finalmente da pie a secreción (Aunis, 1998).

Como un hecho que recuerda la liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas, diversas proteínas sinápticas que incluyen las proteínas de membrana plasmática como la sintaxina y la proteína sinaptosómica de 25 kDa (*synaptosomal protein 25 kDa,* SNAP-25) y la sinaptobrevina, también proteína de la membrana vesicular, forman un complejo que interactúa por un mecanismo que depende de ATP, con las proteínas solubles, la proteína de fusión que es sensible a *N*-etilmaleimida (N-*ethylmaleimide-sensitive fusion protein,* NSF) y las proteínas de fijación NSF solubles (*soluble NSF attachment proteins,* SNAP). La capacidad que tienen la sinaptobrevina, la sintaxina y SNAP-25 de ligarse a SNAP ha hecho que se les llame *receptores de SNAP* (*SNAP receptors,* SNARE). Se ha planteado también la hipótesis que muchos de los hechos de fusión intracelular (quizá todos) son mediados por interacciones de SNARE (Boehm y Kubista, 2002). Al igual que ocurre con la neurotransmisión colinérgica, las pruebas importantes para apoyar la participación de las proteínas SNARE (como SNAP-25, sintaxina y sinaptobrevina) en la liberación de transmisores proviene del hecho de que las neurotoxinas botulínica y toxina tetánica, que potencialmente bloquean la liberación del neurotransmisor, logran la proteólisis de dichas proteínas.

La actividad intensificada del sistema nervioso simpático conlleva un aumento de la concentración tanto de DβH como de cromograninas en la circulación, lo cual favorece que el proceso de liberación después de la estimulación nerviosa adrenérgica abarque también la exocitosis.

Las fibras adrenérgicas pueden sostener la liberación de noradrenalina durante periodos prolongados de estimulación sin agotar sus reservas, en tanto que no se trastornen la síntesis y captación del transmisor. Para satisfacer las demandas incrementadas de noradrenalina, entran en acción mecanismos reguladores que abarcan activación de la hidroxilasa de tirosina y de la hidroxilasa β de dopamina (*véase* antes en este capítulo).

Regulación presináptica de la liberación de noradrenalina

La liberación de los tres cotransmisores simpáticos puede ser modulada por autorreceptores y heterorreceptores presinápticos. Después de ser liberados de las terminaciones simpáticas los tres cotransmisores (noradrenalina, neuropéptido Y [NPY] y ATP) pueden ejercer acción retrógrada en receptores presinápticos para inhibir la liberación mutua (Westfall *et al.*, 2002; Westfall, 2004). Los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos han sido los estudiados con mayor detalle. Los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C} son los principales receptores presinápticos que inhiben la liberación de neurotransmisor simpático, en tanto que los receptores adrenérgicos α_{2B} también inhiben la liberación del transmisor en sitios escogidos. A su vez, los antagonistas de dicho receptor intensifican la liberación del neurotransmisor simpático desencadenada eléctricamente. NPY, al actuar en los receptores Y_2, y la adenosina derivada de ATP al actuar en receptores P1, también inhiben la liberación del neurotransmisor simpático. Innumerables heterorreceptores en las varicosidades de los nervios simpáticos también inhiben la liberación de neurotransmisores simpáticos; éstos incluyen receptores M_2 y M_4, muscarínicos, serotonínicos, de prostaglandina E_2 (PGE_2), histamina, encefalina y dopamina. La intensificación de la liberación de neurotransmisores simpáticos se puede lograr al activar los receptores adrenérgicos β_2, los receptores de angiotensina II y los nACh. Los receptores mencionados pueden ser el sitio de acción en que se manifiesten los agonistas y los antagonistas.

Terminación de las acciones de las catecolaminas. Las acciones de noradrenalina y adrenalina son terminadas por: 1) recaptación en terminaciones nerviosas por acción de NET; 2) dilución por difusión hacia fuera de la hendidura sináptica y captación en sitios extraneuronales por parte de ENT, OCT1 y OCT2, y 3) transformación metabólica. Dos enzimas que son importantes en las fases iniciales de

la transformación metabólica de catecolaminas son la monoaminooxidasa (MAO) y la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). Además, las catecolaminas son metabolizadas por acción de las sulfotransferasas (Dooley, 1998) (*véase* cap. 3). Sin embargo, en el sistema nervioso adrenérgico no es primordial la terminación de la acción por la vía enzimática degradativa, como la que opera con la intervención de la acetilcolinesterasa en los sitios de transmisión colinérgica. La importancia de la recaptación neuronal de las catecolaminas se pone de manifiesto al observarse que los inhibidores de este proceso (p. ej., cocaína, imipramina) potencian los efectos del neurotransmisor y que tienen relativamente poco efecto los inhibidores de la MAO y de la COMT. Sin embargo, el transmisor que se libera dentro de la terminación nerviosa es metabolizado por la MAO. La COMT, particularmente la del hígado, desempeña una función de primera importancia en el metabolismo de las catecolaminas endógenas circulantes y administradas exitosamente.

MAO y COMT están distribuidas ampliamente en todo el organismo, incluido el encéfalo; las concentraciones máximas de cada compuesto se observan en el hígado y los riñones. A pesar de ello, en las neuronas simpáticas es poca la cantidad de COMT presente o no la hay. En el encéfalo, no se advierte tampoco COMT importante en las terminaciones presinápticas, pero aparece en algunas neuronas postsinápticas y células gliales. En el riñón, COMT está localizada en las células del epitelio tubular proximal, sitio en que es sintetizada la dopamina y según los expertos, ejerce efectos diuréticos y natriuréticos locales. Los sustratos fisiológicos de COMT incluyen L-dopa, las tres catecolaminas endógenas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), sus metabolitos hidroxilados, catecolestrógenos, ácido ascórbico y los productos intermedios dihidroxiindólicos de la melanina (consultar las revisiones de Männistö y Kaakkola, 1999). Se conocen dos diferencias netas en los sitios de las dos enzimas en la célula: MAO se vincula principalmente con la superficie externa de las mitocondrias, incluidas dentro de las terminaciones de neuronas simpáticas o centrales no adrenérgicas, en tanto que COMT en gran medida es citoplásmica. Los factores en cuestión son importantes para "conocer" las vías metabólicas primarias seguidas por las catecolaminas en diversas circunstancias y para explicar los efectos de algunos medicamentos. En células diferentes del SNC y tejidos periféricos aparecen en proporciones muy variables dos isoenzimas distintas propias de MAO (MAO-A y MAO-B). En la periferia se localiza MAO-A en la capa de sincitiotrofoblasto de la placenta a término y el hígado, en tanto que MAO-B está en plaquetas, linfocitos e hígado. En el encéfalo, MAO-A está en todas las regiones que contienen catecolaminas y abunda prioritariamente en el *locus ceruleus*. Por otra parte, MAO-B se le detecta predominantemente en regiones que sintetizan y almacenan serotonina. Dicha oxidasa aparece en cantidad máxima en el núcleo del rafe dorsal, pero también en el hipotálamo posterior y en células gliales de regiones que contienen terminaciones nerviosas. La oxidasa mencionada también está presente en osteocitos alrededor de vasos sanguíneos (Abell y Kwan, 2001). Se cuenta con inhibidores selectivos de las dos isoenzimas (*véase* cap. 17). Los antagonistas irreversibles de MAO (como *fenelzina, tranilcipromina* e *isocarboxazid*) incrementan la biodisponibilidad de la tiramina contenida en muchos alimentos con inhibición de MAO-A; la liberación de noradrenalina inducida por tiramina a partir de las neuronas simpáticas puede ser que aumente extraordinariamente la tensión arterial (crisis hipertensiva). Los inhibidores selectivos de la MAO-B (p. ej., *selegilina*) o los inhibidores selectivos de la MAO-A reversibles *(moclobemida)* tienen menos probabilidades de causar esta potencial interacción (Volz y Geiter, 1998; Wouters, 1998). Los inhibidores de la MAO son útiles en el tratamiento de enfermedad de Parkinson y depresión mental (*véanse* caps. 17 y 20).

Las mayores proporciones de adrenalina y noradrenalina que entran en la circulación desde la médula suprarrenal o después de su administración o que se liberan por exocitosis a partir de fibras adrenérgicas resultan metiladas por la COMT hasta metaadrenalina o normetaadrenalina, respectivamente (fig. 6-6). La noradrenalina que se libera dentro de las neuronas por acción de fármacos como reserpina, se desamina al principio por acción de la MAO hasta 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído (*3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde*, DOPGAL) (fig. 6-6). El aldehído se reduce por acción de la reductasa del aldehído hasta el glicol denominado 3,4-dihidroxifeniletilenglicol (*3,4-dihydroxyphenylethyleneglycol*, DOPEG), o se oxida por acción de la deshidrogenasa de aldehído para formar ácido 3,4-dihidroximandélico (*3,4-dihydroxymandelic acid*, DOMA). El ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (llamado, por lo general, pero de manera incorrecta, *ácido vanililmandélico* [*vanillylmandelic acid*, VMA]) es el principal metabolito de las catecolaminas que se excretan por la orina. El producto correspondiente de la degradación metabólica de la dopamina, que no contiene grupo hidroxilo en la cadena lateral, es el ácido homovanílico (*homovanillic acid*, HVA). En la figura 6-6 se describen otras reacciones metabólicas. La medición de las concentraciones de catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina es útil para el diagnóstico de feocromocitoma, tumor secretor de catecolaminas de la médula suprarrenal.

Los inhibidores de la MAO (p. ej., *pargilina, nialamida*) pueden producir incremento en la concentración de noradrenalina, dopamina y 5-HT en el encéfalo y otros tejidos, fenómeno que conlleva diversas consecuencias farmacológicas. No puede atribuirse una acción farmacológica notoria en la periferia a la inhibición de COMT. Sin embargo, se ha encontrado que un inhibidor de COMT, *entacapona* y *tocapona*, son eficaces en el tratamiento de enfermedad de Parkinson (Chong y Mersfelder, 2000) (*véase* cap. 20).

Clasificación de los receptores adrenérgicos. De importancia crucial para comprender los efectos tan diversos de las catecolaminas y los agentes simpaticomiméticos relacionados es estar al tanto de la clasificación y las propiedades de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos (o adrenorreceptores). La identificación de las características de estos receptores y de las vías bioquímicas y fisiológicas que regulan ha incrementado el conocimiento sobre los efectos al parecer contradictorios y variables de las catecolaminas sobre los diversos sistemas orgánicos. Aunque relacionados desde el punto de vista estructural (*véase* más adelante en este capítulo), son diferentes los receptores adrenérgicos que regulan los diversos procesos fisiológicos al controlar la síntesis o la liberación de cierta variedad de segundos mensajeros (cuadros 6-6 y 6-7).

Con base en estudios sobre la capacidad de la adrenalina, la noradrenalina y otros agonistas afines, para regular algunos fenómenos fisiológicos, Ahlquist fue el primero en plantear la existencia de más de un receptor adrenérgico. Se sabía que estos fármacos podrían producir contracción y relajación del músculo liso según el sitio, la dosis y el agente elegido. Por ejemplo, se sabía que la noradrenalina ejerce efectos excitadores potentes sobre el músculo liso, y actividad correspondientemente baja como inhibidor; el isoproterenol puso de manifiesto el modelo de actividad opuesto. La adrenalina podría tanto excitar como inhibir al músculo liso. Por tanto, Ahlquist propuso las designaciones α y β para los receptores ubicados sobre el músculo liso, en el cual las catecolaminas generan reacciones excitadoras e inhibidoras, respectivamente. Una excepción es el intestino, el cual casi siempre se relaja por activación de

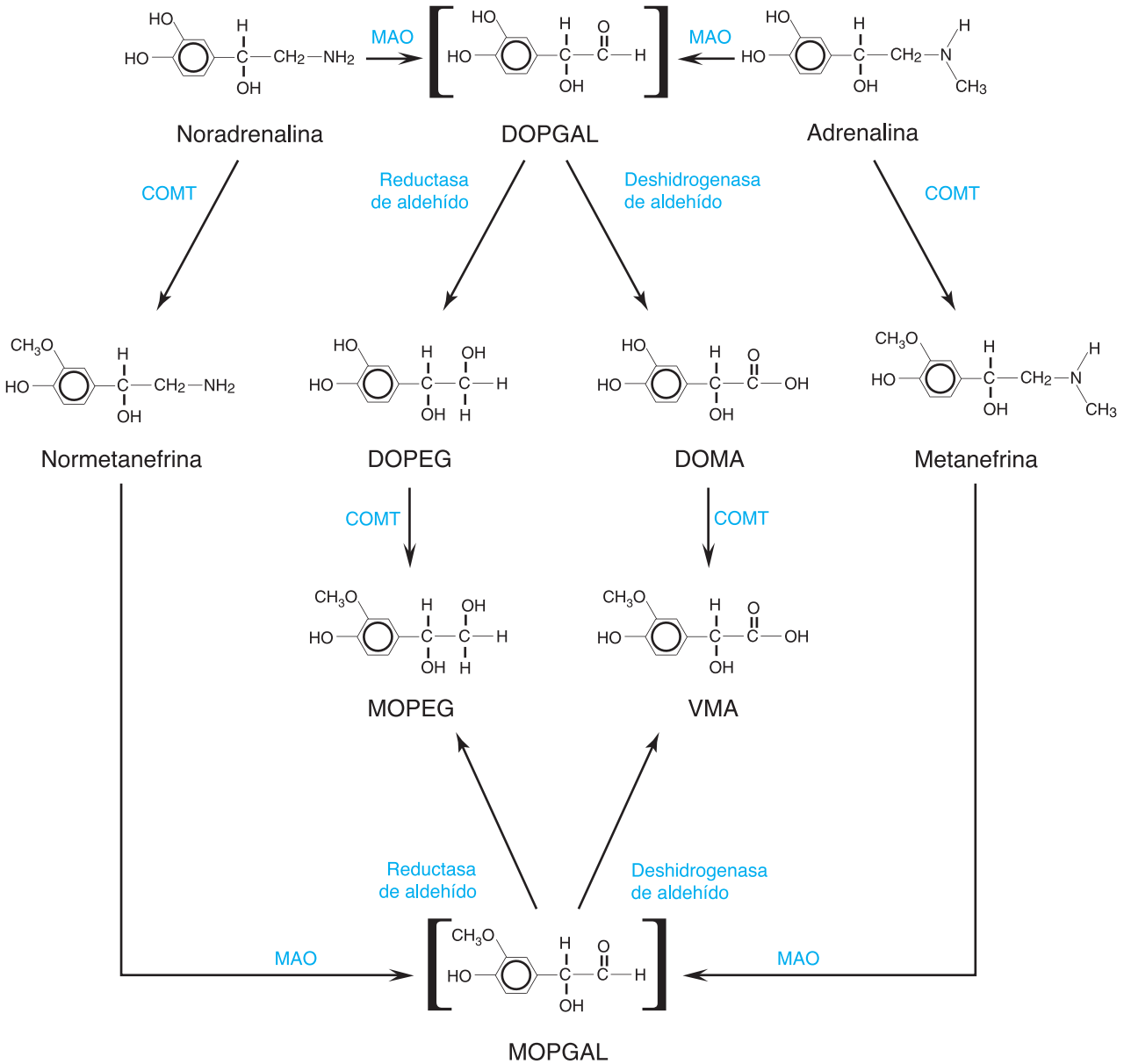


Figura 6-6. ***Etapas de la eliminación metabólica de las catecolaminas.*** Tanto la noradrenalina como la adrenalina se desaminan primero de manera oxidativa, por acción de la monoaminooxidasa (MAO), hasta 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído (DOPGAL), y a continuación se reducen hasta 3,4-dihidroxifeniletilenglicol (DOPEG) o se oxidan hasta ácido 3,4-dihidroximandélico (DOMA). De otra manera, se pueden metilar inicialmente por acción de la transferasa de catecol-*O*-metilo (*catechol*-O-*methyltransferase*, COMT) hasta normetanefrina y metanefrina, respectivamente. La mayor parte de los productos de cualquier tipo de reacción se metaboliza luego por efecto de otra enzima, para formar los productos excretorios principales en sangre y orina, 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MOPEG [*3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol*] o MHPG) y ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA). El MOPEG libre se convierte en gran medida en VMA. Las aminas glicólicas, y en cierto grado las *O*-metiladas y las catecolaminas, se pueden conjugar con los sulfatos o los glucurónidos correspondientes. (Modificada de Axelrod, 1966, *et al*.)

los receptores α y β. El orden de potencia de los agonistas es isoproterenol > adrenalina ≥ noradrenalina para los receptores β, y adrenalina ≥ noradrenalina >> isoproterenol para los receptores α (cuadro 6-3). Esta clasificación inicial de los receptores adrenérgicos se corroboró al identificar que algunos antagonistas producen bloqueo selectivo de los efectos de los impulsos nerviosos adrenérgicos y de los agentes simpaticomiméticos al nivel de los receptores α (p. ej., *fenoxibenzamina*), en tanto que otros producen bloqueo adrenérgico β selectivo (p. ej., *propranolol*).

Los receptores β se subclasificaron aun en β_1 (p. ej., los del miocardio) y β_2 (músculo liso y la mayor parte de los otros sitios) porque adrenalina y noradrenalina son, en esencia, equipotentes en los primeros sitios, en tanto que la adrenalina es 10 a 50 veces más potente que la noradrenalina en los últimos. De manera subsecuente, se crearon anta-

Cuadro 6-6

*Características de los subtipos de receptores adrenérgicos**

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	TEJIDO	REACCIONES
α_1[†]	Epi ≥ NE >> Iso Fenilefrina	Prazosina	Músculo liso vascular Músculo liso genitourinario Hígado[‡] Músculo liso intestinal Corazón	Contracción Contracción Glucogenólisis; gluconeogénesis Hiperpolarización y relajación Aumento de la fuerza contráctil; arritmias
α_2[†]	Epi ≥ NE >> Iso Clonidina	Yohimbina	Islotes pancreáticos (células β) Plaquetas Terminaciones nerviosas Músculo liso vascular	Disminución de la secreción de insulina Agregación Disminución de la liberación de noradrenalina Contracción
β_1	Iso > Epi = NE Dobutamina	Metoprolol CGP 20712A	Células yuxtaglomerulares Corazón	Aumento de la secreción de renina Aumento de la fuerza y el ritmo de contracción y de la velocidad de conducción AV nodal
β_2	Iso > Epi >> NE Terbutalina	ICI 118551	Músculo liso (vascular, bronquial, gastrointestinal y genitourinario) Músculo estriado Hígado[‡]	Relajación Glucogenólisis; captación del K^+ Glucogenólisis; gluconeogénesis
β_3[§]	Iso = NE > Epi BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A	Tejido adiposo	Lipólisis

ABREVIATURAS: Epi, adrenalina *(epinefrina);* NE, noradrenalina *(norepinefrina);* Iso, isoproterenol. *Este cuadro brinda ejemplos de los fármacos que actúan sobre los receptores adrenérgicos, y de la localización de los subtipos de receptores adrenérgicos. [†]Se conocen por lo menos tres subtipos de receptores α_1 y α_2, pero no se han definido las distinciones en su mecanismo de acción. [‡]En algunas especies (como la rata) las reacciones metabólicas en el hígado son mediadas por receptores α_1, en tanto que en otras (como el perro) participan de manera predominante los receptores β_2. Ambos tipos de receptores parecen contribuir a las reacciones en el ser humano. [§]Las reacciones metabólicas en los adipocitos y en algunos otros tejidos con características farmacológicas atípicas pueden ser mediadas por este subtipo de receptor. La mayor parte de los antagonistas de los receptores β (incluso el propranolol) no bloquean estas reacciones.

gonistas que distinguen entre los receptores β_1 y β_2 (*véase* cap. 10). Se aisló un gen humano que codifica un tercer receptor β (designado β_3) (Emorine *et al.*, 1989; Granneman *et al.*, 1993). Como el receptor β_3 es cerca de 10 veces más sensible a la noradrenalina que a la adrenalina, y relativamente resistente al bloqueo por antagonistas como el propranolol, puede mediar reacciones a las catecolaminas en sitios con características farmacológicas "atípicas" (p. ej., tejido adiposo). Los adipocitos constituyen un sitio importante de concentración de receptores adrenérgicos β_3, pero los tres receptores adrenérgicos β aparecen en los tejidos adiposos blanco (*white adipose tissue*, WAT) y pardo (*brown adipose tissue*, BAT). Los animales tratados con los agonistas del receptor β_3 muestran una respuesta termogénica vigorosa y también lipólisis (Robidoux *et al.*, 2004). Los polimorfismos en el gen del receptor β_3 podían estar vinculados con el peligro de obesidad o diabetes de tipo 2 en algunas poblaciones (Arner y Hoffstedt, 1999). Asimismo, ha surgido interés en la posibilidad de que los agonistas con selectividad por receptor β_3 pudieran ser útiles para combatir dichas enfermedades (Weyer *et al.*, 1999).

En la actualidad se reconoce también heterogeneidad entre los receptores adrenérgicos α. La distinción inicial se basó en consideraciones funcionales y anatómicas cuando se percibió que la noradrenalina y otros agonistas adrenérgicos α podían inhibir en grado profundo la liberación de noradrenalina desde las neuronas (Westfall, 1977) (fig. 6-5). De hecho, cuando se estimulan nervios simpáticos en presencia de ciertos antagonistas de receptores α, se incrementa en grado notable la cantidad de noradrenalina liberada por cada impulso nervioso. Este efecto de retroalimentación inhibidor de la noradrenalina sobre su liberación desde las terminaciones nerviosas es mediado por receptores α que desde el punto de vista farmacológico son distintos de los receptores α postsinápticos clásicos. De conformidad con lo anterior, estos receptores α presinápticos se designaron α_2, en tanto que los receptores α "excitadores" postsinápticos se designaron α_1 (*véase* Langer, 1997). Compuestos como la *clonidina* son agonistas más potentes al nivel de los receptores α_2 que de los α_1; en contraste, *fenilefrina* y *metoxamina* activan de manera selectiva a los receptores α_1 postsinápticos. Aunque hay pocas

Cuadro 6-7

Receptores adrenérgicos y sus sistemas efectores

RECEPTOR ADRENÉRGICO	PROTEÍNA G	EJEMPLOS DE ALGUNOS EFECTORES BIOQUÍMICOS
β_1	G_s	↑Ciclasa de adenililo, ↑con canales del Ca^{2+} del tipo L
β_2	G_s	↑Ciclasa de adenililo
β_3	G_s	↑Ciclasa de adenililo
Subtipos α_1	G_q	↑Fosfolipasa C
	G_q	↑Fosfolipasa D
	G_q, G_i/G_o	↑Fosfolipasa A_2
	G_q	¿↑? canales del Ca^{2+}
Subtipos α_2	$G_{i\ 1,\ 2\ o\ 3}$	↓Ciclasa de adenililo
	G_i (subunidades $\beta\gamma$)	↑canales del K^+
	G_o	↓canales del Ca^{2+} (tipos L y N)
	?	↑PLC, PLA_2

pruebas de que los receptores α_1 funcionen de manera presináptica en el sistema nervioso autónomo, hoy está claro que los receptores α_2 se encuentran también en sitios postsinápticos o no sinápticos en diversos tejidos. Por ejemplo, la estimulación de los receptores α_2 postsinápticos en el encéfalo conlleva reducción de los impulsos simpáticos que salen del SNC, y parece ser la causa de un componente importante del efecto antihipertensor de fármacos como la clonidina (*véase* cap. 10). Por tanto, se ha abandonado el concepto anatómico de receptores α_2 presinápticos y α_1 postsinápticos, a favor de una clasificación farmacológica y funcional (cuadros 6-6 y 6-8).

La clonación señaló heterogeneidad adicional en los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 (Bylund, 1992). Se han identificado tres receptores α_1 farmacológicamente definidos (α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}) con secuencias y distribuciones en tejidos propias (cuadros 6-6 y 6-8). También hay tres subtipos clonados de receptores α_2 (α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) (cuadro 6-8). Existen perfiles peculiares de distribución de tales subtipos.

Ante la ausencia de ligandos que muestren selectividad suficiente por subtipos, no se ha dilucidado en detalle la función fisiológica y el potencial terapéutico de los subtipos de receptores adrenérgicos. Se han hecho enormes progresos en los conocimientos gracias al empleo de técnicas genéticas en que se han utilizado experimentos de "inactivación" de receptores y ratones transgénicos (que se comentan más adelante). Se han utilizado dichos modelos murinos para identificar los subtipos particulares de receptores y la importancia que en la fisiopatología tienen los subtipos individuales de receptores adrenérgicos (Steinberg, 2002; Tanoue *et al.*, 2002a, 2002b, 2002c; Hein y Schmitt, 2003; Philipp y Hein, 2004).

Bases moleculares de la función de receptores adrenérgicos. Todos los receptores adrenérgicos son GPCR que se ligan a proteínas G heterotriméricas. Cada subtipo mayor muestra preferencia por una clase particular de proteínas G, por ejemplo, α_1 a G_q, α_2 a G_i y β a G_s (cuadro 6-7). Las reacciones que ocurren después de la activación de todos los tipos de receptores adrenérgicos parecen resultado de los efectos mediados por la proteína G sobre la generación de segundos mensajeros y sobre la actividad de los canales de iones. Como se describió en el capítulo 1, estos sistemas abarcan tres proteínas de interacción: la GPCR, la proteína G de acoplamiento y las enzimas efectoras o canales de iones. Los sistemas efectores coinciden en gran medida con las descritas en el caso de los receptores muscarínicos y se resumen en el cuadro 6-7.

Estructura de los receptores adrenérgicos. Estos receptores constituyen una familia de proteínas muy similares que guardan relación estructural y funcional con GPCR relacionados con muy diversas hormonas y neurotransmisores de otro tipo (Lefkowitz, 2000). La familia GPCR incluye los receptores muscarínicos de acetilcolina y el "visual receptor de fotones" llamado rodopsina (*véase* cap. 1). Fijación de ligandos, marcación dirigida al sitio y mutagénesis han mostrado que las regiones de ampliación de transmembrana conservadas tienen una participación crucial en la fijación de ligandos (Strader *et al.*, 1994; Hutchins, 1994). Estas regiones parecen crear un saco para la fijación de ligandos. Análogo al observado en la rodopsina para fijar covalentemente al cromóforo retinal los modelos moleculares que colocan catecolaminas en sentido horizontal (Strader *et al.*, 1994) o perpendicular (Hutchins, 1994) respecto de la bicapa. Se ha establecido la estructura cristalina de la rodopsina de mamífero, y confirma diversas predicciones acerca de la estructura de receptores acoplados a proteína G (Palczewski *et al.*, 2000).

Receptores adrenérgicos β. Los tres receptores β comparten una identidad de secuencia de aminoácidos cercana a 60% dentro de las regiones transmembrana, donde se encuentra el saco de fijación de ligandos para adrenalina y noradrenalina. Con base en los resultados de la mutagénesis dirigida hacia el sitio, se han identificado aminoácidos individuales en el receptor adrenérgico β_2 que interactúan con cada uno de los grupos funcionales sobre la molécula agonista de catecolamina.

Los receptores β regulan innumerables respuestas funcionales que incluyen la frecuencia y la contractilidad cardíacas, la relajación de músculo de fibra lisa y múltiples funciones metabólicas (cuadro 6-1). Los tres subtipos de receptores β (β_1, β_2 y β_3) se acoplan a G_s y activan la adenililciclasa (cuadro 6-7). Sin embargo, datos recientes sugieren diferencias en las señales "corriente abajo" y fenómenos activados por los tres receptores β (Lefkowitz, 2000; Ma y Huang, 2002). Las catecolaminas estimulan la regulación retroalimentaria de receptores β, es decir, sensibilización y regulación negativa de los receptores adrenérgicos β (Kohout y Lefkowitz, 2003). Los receptores β difieren en el grado en que experimentan dicha regulación y el más susceptible es el receptor β_2. La estimulación de los receptores adrenérgicos β culmina en la acumulación de AMP cíclico, la activación de PKA y la al-

Cuadro 6-8
Subtipos de receptores adrenérgicos

SUBTIPO	SITIO DEL GEN EN EL CROMOSOMA HUMANO	LOCALIZACIÓN EN TEJIDOS	EFECTOS DOMINANTES DEL SUBTIPO
α_{1A}	8	Corazón, hígado, cerebelo, corteza cerebral, próstata, pulmones, conducto deferente, vasos sanguíneos	El receptor predominante origina contracción del músculo de fibra lisa, incluida la vasoconstricción en innumerables arterias y venas Con α_{1B}, estimula el crecimiento y la estructuración del corazón
α_{1B}	5	Riñones, bazo, pulmones, corteza cerebral, vasos sanguíneos	Es el subtipo más abundante en el corazón; con α_{1A} estimula el crecimiento y la estructura del corazón
α_{1D}	20	Plaquetas, corteza cerebral, próstata, hipocampo, aorta, arterias coronarias	Receptor predominante que origina vasoconstricción en la aorta y en arterias coronarias
α_{2A}	10	Plaquetas, corteza cerebral, *locus ceruleus*, médula espinal, neuronas simpáticas, ganglios autonómicos	Autorreceptor inhibitorio predominante en las varicosidades de nervios simpáticos Receptor predominante que media la antinocicepción inducida por agonista α_2, la sedación, la hipotensión y la hipotermia
α_{2B}	2	Hígado, riñones, vasos sanguíneos	Receptor predominante que media la inducida por α_2
α_{2C}	4	Corteza cerebral	Receptor predominante que modula la neurotransmisión dopamínica Receptor inhibitorio predominante en la médula de suprarrenales
β_1	$10_{q240q26}$	Corazón, riñones, adipocitos y otros tejidos	Receptor predominante en el corazón que produce efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos
β_2	$5_{q32\text{-}q32}$	Corazón; músculo de fibra lisa en vasos, bronquios y vías GI; glándulas, leucocitos; hepatocitos	Receptor prominente en músculos de fibra lisa que origina relajación; muy polimórfico
β_3	$8_{p12\text{-}p11.2}$	Tejido adiposo, vías GI, otros tejidos	Receptor adrenérgico prominente que origina efectos metabólicos

teración de la función de innumerables proteínas celulares como consecuencia de su fosforilación (*véase* cap. 1). Además, G_s intensifica directamente la activación de los canales de calcio sensibles a voltaje en la membrana plasmática del músculo de fibra estriada y el cardíaco.

Algunos estudios han demostrado que los receptores β_1, β_2 y β_3 difieren en sus vías, de señalización intracelulares, y en sus sitios subcelulares. Los efectos cronotrópicos positivos de la activación del receptor β_1 son mediados claramente *por* G_s en los miocitos, pero en los miocitos de ratones neonatos ocurre el acoplamiento doble de receptores β_2 a G_s y G_i. La estimulación de los receptores β_2 acelera transitoriamente la frecuencia cardíaca, para luego disminuirla prolongadamente. Después del tratamiento previo con la toxina de tos ferina (pertussis), que impide la activación de G_i, se anula el efecto cronotrópico negativo de la activación de β_2 y según expertos, estas propiedades específicas de envío de señales de los subtipos de receptor β se vinculan con una selectividad del subtipo con proteínas, con la estructura intracelular y proteínas dedicadas al envío de señales (Baillie y Houslay, 2005). Normalmente los receptores β_2 están concentrados en las caveolas de las membranas del miocito del corazón. En el capítulo 1 se expone la activación de PKA por parte de AMP cíclica y la importancia de la "asignación compartimental" de componentes de la vía de AMP cíclico.

Receptores adrenérgicos α. Las secuencias "deducidas" de aminoácidos a partir de los tres genes de receptores de α_1 (α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}) y los tres genes del receptor α_2 (α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) concuerdan con el paradigma establecido para GPCR (Zhong y Minneman, 1999; Bylund, 1992). Aunque no se han investigado tan a fondo como los receptores β, los aspectos estructurales generales y su relación con la función de la fijación del ligando y la activación de proteína G

parecen concordar con los establecidos en el capítulo 1, y con lo señalado en párrafos previos sobre los receptores β. Dentro de los dominios transmembrana, los tres receptores α_1 comparten una identidad aproximada de 75% en cuanto a residuos aminoácidos, al igual que los tres receptores α_2, pero los subtipos α_1 y α_2 no son más semejantes que lo que son los subtipos α y β (aproximadamente 30 a 40%).

Receptores adrenérgicos α_2. Como se detalla en el cuadro 6-7, los receptores α_2 se acoplan a diversos efectores (Aantaa *et al.*, 1995; Bylund, 1992). La inhibición de la actividad de la ciclasa de adenililo fue el primer efecto observado, pero en algunos sistemas la enzima recibe estimulación de los receptores α_2, ya sea de subunidades G_i $\beta\gamma$ o estimulación directa débil de G_s. No ha podido esclarecerse en la actualidad la importancia fisiológica de estos últimos procesos. Los receptores α_2 activan los canales del K^+ con compuerta de proteína G, lo cual da por resultado hiperpolarización de la membrana. En algunos casos (p. ej., neuronas colinérgicas del plexo mientérico), esto puede ser dependiente del Ca^{2+}, en tanto que en otros, como por ejemplo los receptores muscarínicos de acetilcolina en los miocitos auriculares, no lo es y resulta del acoplamiento directo mediado por las subunidades $\beta\gamma$ de los receptores en los canales del K^+. Los receptores α_2 pueden también inhibir a los canales del Ca^{2+} con compuerta de voltaje; esto es mediado por las proteínas G_o. Otros sistemas de segundo mensajero relacionados con la activación del receptor adrenérgico α_2 incluyen acelerador del intercambio de Na^+/H^+, estimulación de la actividad fosfolipasa $C_{\beta 2}$ y movilización del ácido araquidónico, incremento de la hidrólisis de la polifosfoinositida, e incremento de la disponibilidad intracelular del Ca^{2+}. Este último fenómeno participa en el efecto de contracción del músculo liso de los agonistas de receptores α_2. Además, ahora está claro que los receptores adrenérgicos α_2 activan las cinasas de proteína activadas por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK), probablemente *por medio de* subunidades $\beta\gamma$ liberadas a partir de proteínas G sensibles a toxina de la tos ferina (Della Rocca *et al.*, 1997; Richman y Regan, 1998). Esta vía y otras vías relacionadas conducen a la activación de diversos fenómenos corriente abajo mediados por cinasa de tirosina. Estas vías recuerdan a las activadas por péptidos receptores de cinasa de tirosina. Aunque los receptores α_2 pueden activar varias vías de emisión de señales, no está clara la contribución exacta de cada uno a muchos procesos fisiológicos. El receptor α_{2A} tiene una importante participación en la inhibición de la liberación de noradrenalina a partir de terminaciones nerviosas simpáticas y la supresión de las eferencias simpáticas desde el encéfalo que dan pie a hipotensión (MacMillan *et al.*, 1996; Docherty, 1998; Kable *et al.*, 2000).

En el SNC, los receptores α_{2A} que al parecer constituyen los de tipo adrenérgico de mayor predominio, tal vez originan los efectos antinociceptivos, la sedación, la hipotermia, la hipotensión y las manifestaciones conductuales de los agonistas α_2 (Lakhlani *et al.*, 1997). El receptor α_{2C} se localiza en el cuerpo estriado ventral y dorsal y el hipocampo. Al parecer modula la neurotransmisión dopamínica y diversas reacciones conductuales. El receptor α_{2B} es la estructura principal que media la vasoconstricción inducida por α_2, en tanto que el receptor α_{2C} es el que predominantemente inhibe la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal y modula la transmisión dopamínica en el encéfalo.

Receptores adrenérgicos α_1. La estimulación de los receptores α_1 culmina en la regulación de múltiples sistemas efectores. Un mecanismo primario de transducción de señales comprende la activación de la vía G_q-PLC_β-IP_3-Ca^{2+} y la activación de otras vías sensibles al calcio y la calmodulina como las de las CaM-cinasas (*véase* cap. 1). Por ejemplo, los receptores α_1 regulan la glucogenólisis hepática en algunas especies animales; este efecto es resultado de activación de la cinasa y la fosforilasa por el Ca^{2+} movilizado, auxiliado por la inhibición de la sintetasa del glucógeno causada por la fosforilación mediada por la cinasa de proteína C. Esta última fosforila muchos sustratos, incluso proteínas de la membrana, como canales, bombas y proteínas de intercambio iónico (p. ej., ATPasa de transporte del Ca^{2+}). Estos efectos, al parecer, resultan en regulación de diversas conductancias de iones.

La estimulación por receptores α_1 de la fosfolipasa A_2 produce liberación de araquidonato libre, que a continuación se desplaza por las *vías* de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa hasta las prostaglandinas y los leucotrienos con bioactividad, respectivamente (*véase* cap. 25). La estimulación de la actividad de la fosfolipasa A_2 por diversos agonistas (entre ellos adrenalina, que actúa al nivel de los receptores α_1) ocurre en muchos tejidos y en muchas líneas celulares, lo cual sugiere que este efector tiene importancia fisiológica. La fosfolipasa D hidroliza la fosfatidilcolina para producir ácido fosfatídico (*phosphatidic acid*, PA). Aunque por sí solo el PA puede actuar como segundo mensajero al liberar Ca^{2+} desde las reservas intracelulares, se metaboliza también hasta el segundo mensajero DAG. La fosfolipasa D es un efector del factor ribosilante de difosfato de adenosina (*ADP-ribosylating factor*, ARF), lo cual indica que la fosfolipasa D puede desempeñar una función en el tránsito por la membrana. Por último, algunas pruebas realizadas en el músculo liso vascular señalan que los receptores α_1 regulan al canal del Ca^{2+} por *vía* de una proteína G.

En casi todos los tipos de músculo liso, las concentraciones incrementadas del Ca^{2+} celular generan finalmente contracción, como resultado de activación de cinasas de proteína sensibles al Ca^{2+}, como la cinasa de miosina de cadena ligera dependiente de la calmodulina: la fosforilación de la cadena ligera de la miosina conlleva aparición de tensión (Stull *et al.*, 1990). En contraste, las concentraciones incrementadas del Ca^{2+} intracelular resultantes de la estimulación de los receptores α_1 en el músculo liso gastrointestinal producen hiperpolarización y relajación al activar los canales del K^+ dependientes del Ca^{2+} (McDonald *et al.*, 1994).

Al igual que con los receptores α_2, hay considerables pruebas que demuestran que los receptores α_1 activan MAPK y otras cinasas, como la cinasa PI3, lo cual da pie a efectos importantes sobre el crecimiento de células y la proliferación de las mismas (Dorn y Brown, 1999; Gutkind, 1998). Por ejemplo, la estimulación prolongada de receptores α_1 favorece el crecimiento de miocitos cardíacos y de células de músculo liso vascular. El receptor α_{1A} es el elemento predominante que origina vasoconstricción en muchos lechos vasculares, incluidas las arterias siguientes: mamarias, mesentéricas, esplénica, hepática, epiploica, renales, pulmonares y coronaria epicárdica. También constituye el subtipo predominante en la vena cava y las venas safena y pulmonares (Michelotti *et al.*, 2001). Junto con el subtipo de receptor α_{1B} estimula el crecimiento y la estructuración del corazón. El subtipo de receptor α_{1B} es el que más abunda en el corazón, en tanto que el α_{1D} es el predominante que origina vasoconstricción en la aorta. Hay algunos datos que refuerzan la idea de que los receptores α_{1B} median comportamientos como la reacción a las novedades y la exploración y que intervienen en sensibilizaciones conductuales y en la vulnerabilidad a adicciones (*véase* cap. 23).

Localización de los receptores adrenérgicos. Los receptores α_2 y β_2 localizados al nivel presináptico satisfacen funciones importantes en la regulación y liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas simpáticas. Los receptores α_2 presinápticos pueden mediar también la inhibición de la liberación de neurotransmisores distintos de la noradrenalina en los sistemas nerviosos central y periférico. Los receptores tanto α_2 como β_2 se ubican también en sitios postsinápticos; por ejemplo, sobre muchos tipos de neuronas del encéfalo. En los tejidos periféricos, los receptores α_2 postsinápticos se encuentran en células de músculo liso vasculares y de otros tipos (en las que median

la contracción), adipocitos y muchos tipos de células epiteliales secretoras (intestinales, renales, endocrinas). Los receptores β_2 postsinápticos se pueden encontrar en miocardio (donde median la contracción) y también en células vasculares y de músculo liso de otros tipos (donde median la relajación). Los receptores tanto α_2 como β_2 se ubican en sitios relativamente remotos de las terminaciones nerviosas que liberan noradrenalina. Estos receptores extrasinápticos se encuentran, de manera característica, en las células de músculo liso vascular y en elementos sanguíneos (plaquetas y leucocitos), *y* se activan de manera preferente por acción de catecolaminas circulantes, en particular, la adrenalina.

En contraste, los receptores α_1 y β_1 parecen hallarse principalmente en la vecindad inmediata de las terminaciones nerviosas adrenérgicas en órganos blanco periféricos, colocados de manera estratégica para que se activen durante la estimulación de estos nervios. Estos receptores están también muy difundidos en el encéfalo del mamífero.

Aún no se han esclarecido por completo las distribuciones celulares de tres subtipos de receptores α_1 y tres α_2. Hibridación *in situ* de mRNA receptor y anticuerpos receptores específicos de subtipo indican que los receptores α_{2A} del encéfalo pueden ser tanto presinápticos como postsinápticos. Estos datos y otros estudios indican que este subtipo de receptor funciona como su autorreceptor presináptico en las neuronas noradrenérgicas centrales (Aantaa *et al.*, 1995, Lakhlani *et al.*, 1997). Al utilizar métodos similares se encontró que el mRNA de receptor α_{1A} es el mensaje de subtipo dominante expresado en el músculo liso prostático (Walden *et al.*, 1997).

Resistencia a las catecolaminas. Cuando las células y tejidos sensibles a las catecolaminas se exponen a agonistas adrenérgicos, se produce disminución progresiva de su capacidad para reaccionar a dichos compuestos. Este fenómeno, que se denomina de manera variable *resistencia, desensibilización* o *taquifilaxia*, puede limitar en grado importante la eficacia terapéutica y la duración de la acción de las catecolaminas y otros agentes (*véase* cap. 1). Aunque son frecuentes las descripciones de estos cambios adaptativos, no se han dilucidado por completo los mecanismos. Se han estudiado con mayor amplitud en células que sintetizan cAMP en respuesta a los agonistas de receptores β.

Muchos mecanismos participan en la desensibilización, incluidos fenómenos rápidos como la fosforilación del receptor por las cinasas de proteína G de dicho receptor (*G-protein receptor kinases*, GRK) y por la participación de cinasas "señalizadoras" como PKA y PKC, así como el secuestro del receptor y su desacoplamiento de las proteínas G. También surgen fenómenos más lentos como la endocitosis del receptor que disminuye el número de tales estructuras. En los últimos años han surgido conocimientos de los mecanismos que intervienen en la regulación de la desensibilización de GPCR (Perry y Lefkowitz, 2002; Lefkowitz *et al.*, 2002, Kohout y Lefkowitz, 2003). La regulación comentada es muy compleja y va más allá del modelo simplista de la fosforilación de GPCR por intervención de GRK, seguida por la unión con arrestina y el desacoplamiento de las proteínas G. Se sabe que las actividades de GRK son reguladas extensamente por innumerables interacciones con otras proteínas, mismas que también las modifican. La arrestina β, aceptada actualmente como una proteína de estructuración o "andamiaje", físicamente puede interrumpir el envío de señales a las proteínas G e intensificar todavía más la desensibilización por GPCR al trastocar las proteínas citosólicas al receptor (como la fosfodiesterasa y c-Src). Ellas a su vez pueden interrumpir el envío de señales desde su mismo origen, al degradar AMP cíclico o fosforilar GRK2 para intensificar su actividad con el receptor.

RELACIONES ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO Y ENDOCRINO

La teoría de la transmisión neurohumoral implica, por su propia designación, semejanzas por lo menos superficiales entre los sistemas nervioso y endocrino. No obstante, en la actualidad debe quedar claro que las semejanzas se extienden de manera mucho más profunda, sobre todo con respecto al sistema nervioso autónomo. En la regulación de la homeostasia, este sistema es el que hace posible la rápida adaptación a los cambios del ambiente total, tanto al nivel de las sinapsis ganglionares como al de las terminaciones posganglionares, mediante liberación de agentes químicos que actúan de manera transitoria en sus sitios inmediatos de descarga. En contraste, el sistema endocrino regula adaptaciones más generalizadas y lentas, al liberar en la circulación general hormonas que actúan en sitios distantes muy diseminados durante periodos que duran minutos, horas o días. Ambos sistemas tienen expresiones centrales de primera importancia en el hipotálamo, lugar donde se integran entre sí y con las influencias subcorticales, corticales y raquídeas. Puede decirse, por tanto, que la teoría neurohumoral brinda un concepto unitario del funcionamiento de los sistemas nervioso y endocrino, en el cual las diferencias se relacionan en gran medida con las distancias que recorren los mediadores liberados.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

Las secciones precedentes contienen múltiples referencias a las acciones de fármacos considerados, primordialmente, instrumentos para la "disección" y esclarecimiento de los mecanismos fisiológicos. En esta sección se presenta una clasificación de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso periférico y sus órganos efectores durante alguna etapa de la neurotransmisión. En los cuatro capítulos siguientes se describe la farmacología sistemática de los miembros importantes de cada una de estas clases.

Cada etapa de la neurotransmisión (figs. 6-2, 6-3 y 6-5) constituye un punto potencial de intervención terapéutica; así se ilustra en los esquemas de las terminaciones colinérgicas y adrenérgicas y sus sitios postsinápticos (figs. 6-3 y 6-5). En el cuadro 6-9, donde se enumeran los compuestos representativos que actúan por los mecanismos que se describirán a continuación, se resumen los fármacos que afectan los procesos participantes en cada etapa de la transmisión de las uniones tanto colinérgica como adrenérgica.

Interferencia en la síntesis o la actividad (descarga) del transmisor. ***Fármacos colinérgicos.*** El *hemicolinio* (HC-3), compuesto sintético, "bloquea" al sistema de trans-

Cuadro 6-9

Agentes representativos que actúan en las uniones neuroefectoras colinérgicas y adrenérgicas periféricas

MECANISMO DE ACCIÓN	SISTEMA	AGENTES	EFECTO
1. Interferencia en la síntesis del transmisor	Colinérgico	Inhibidores de la acetil-transferasa de colina	Agotamiento mínimo de ACh
	Adrenérgico	Metiltirosina α (inhibición de la hidroxilasa de tirosina)	Agotamiento de NE
2. Transformación metabólica por la misma vía que usa el precursor del transmisor	Adrenérgico	α-Metildopa	Desplazamiento de NE por α-metil-NE, agonista de α_2 similar a clonidina, que disminuye los estímulos simpáticos que salen del SNC
3. Bloqueo del sistema de transporte en la membrana de la terminación nerviosa	Colinérgico	Hemicolinio	Bloqueo de la captación de colina con disminución ulterior de ACh
	Adrenérgico	Cocaína, imipramina	Acumulación de NE en los receptores
4. Bloqueo del sistema de transporte en la vesícula de almacenamiento	Colinérgico	Vesamicol	Bloqueo del almacenamiento de ACh
	Adrenérgico	Reserpina	Destrucción de NE por MAO mitocóndrico y disminución desde las terminaciones adrenérgicas
5. Estimulación de la exocitosis o desplazamiento del transmisor de la terminación axónica	Colinérgico	Latrotoxinas	Efecto colinomimético seguido de otro anticolinérgico
	Adrenérgico	Anfetamina, tiramina	Adrenomimético
6. Evita la liberación del transmisor	Colinérgico	Toxina botulínica	Anticolinérgico
	Adrenérgico	Bretilio, guanadrel	Antiadrenérgico
7. "Remeda" al transmisor en sitios postsinápticos	Colinérgico		
	Muscarínico*	Metacolina, betanecol	Colinomimético
	Nicotínico†	Nicotina, epibatidina, citisina	Colinomimético
	Adrenérgico		
	α_1	Fenilefrina	Adrenomimético α_1 selectivo
	α_2	Clonidina	Adrenomimético periférico; disminución de los estímulos simpáticos que salen del SNC
	α_1, α_2	Oximetazolina	Adrenomimético α no selectivo
	β_1	Dobutamina	Estimulación cardíaca selectiva (también activa los receptores α_1)
	β_2	Terbutalina, albuterol, metaproterenol	Agonista selectivo de receptor β_2 (inhibición selectiva en la contracción del músculo de fibra lisa)
	β_1, β_2	Isoproterenol	Adrenomimético β no selectivo

(Continúa)

Cuadro 6-9

Agentes representativos que actúan en las uniones neuroefectoras colinérgicas y adrenérgicas periféricas (continuación)

MECANISMO DE ACCIÓN	SISTEMA	AGENTES	EFECTO
8. Bloqueo del receptor postsináptico	Colinérgico		
	Muscarínico*	Atropina	Bloqueo muscarínico
	Nicotínico (N_M)†	D-Tubocurarina, atracurio	Bloqueo neuromuscular
	Nicotínico (N_N)†	Trimetafán	Bloqueo ganglionar
	Adrenérgico		
	α_1, α_2	Fenoxibenzamina	Bloqueo de receptor α no selectivo (irreversible)
	α_1, α_2	Fentolamina	Bloqueo de receptor α no selectivo (reversible)
	α_1	Prazosina, terazosina, doxazosina	Bloqueo de receptor α_1 selectivo (reversible)
	α_2	Yohimbina	Bloqueo de receptor α_2 selectivo
	β_1, β_2	Propranolol	Bloqueo de receptor β no selectivo
	β_1	Metoprolol, atenolol	Bloqueo de receptor β_1 selectivo (corazón)
	β_2	—	Bloqueo de receptor β_2 selectivo (músculo de fibra lisa)
9. Inhibición de la degradación del transmisor por enzimas	Colinérgico	Inhibidores de AChE (edrofonio, neostigmina, piridostigmina)	Colinomimético (sitios muscarínicos)
			Bloqueo por despolarización (sitios nicotínicos)
	Adrenérgico	Inhibidores no selectivos de MAO (fenelzine, tranilcipromina)	Escaso efecto directo en NE o la respuesta simpática; potenciación de la tiramina
		Inhibidor selectivo de MAO-B (selegilina)	Complemento en la enfermedad de Parkinson
		Inhibidor periférico de COMT (entacapone)	Complemento en la enfermedad de Parkinson
		Inhibidor de COMT periférico y central (tolcapone)	

ABREVIATURAS: ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; COMT, catecol-*O*-metil transferasa; MAO, monoaminooxidasa; NE, norepinefrina (noradrenalina). *Existen como mínimo cinco subtipos de receptores muscarínicos. Los agonistas presentan escasa selectividad por los subtipos, en tanto que varios antagonistas tienen selectividad parcial por subtipos (*véase* cuadro 6-3). †Se han identificado dos subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina en músculos y otros subtipos de receptores neuronales (*véase* cuadro 6-2).

porte por medio del cual se acumula colina en las terminaciones de las fibras colinérgicas, con lo que limita la síntesis de la ACh disponible para la liberación. El *vesamicol* bloquea el transporte de ACh hacia el interior de las vesículas de almacenamiento, con lo que previene su liberación. Se habló ya del sitio sobre la terminación nerviosa presináptica donde la toxina botulínica inhibe la liberación de ACh; suele sobrevenir la muerte por parálisis respiratoria, a menos que los pacientes con insuficiencia respiratoria reciban ventilación artificial. La *toxina botulínica de tipo A* inyectada localmente se utiliza para tratar algunos trastornos oftalmológicos que se acompañan de espasmos de músculos extraoculares (como estrabismo y blefaroespasmo) (*véase* cap. 63) y para otros muchos usos no autorizados oficialmente, que van desde tratamiento de distonías y parálisis musculares (*véase* cap. 9) hasta el borramiento estético de arrugas en la cara (*véase* cap. 62).

Fármacos adrenérgicos. La *metiltirosina α (metirosina)* bloquea la síntesis de noradrenalina al inhibir la hidroxilasa de tirosina, enzima que cataliza la etapa limitante de la síntesis de catecolaminas. Este fármaco en ocasiones puede ser útil en el tratamiento de pacientes seleccionados con feocromocitoma. Por otra parte, la *metildopa*, inhibidor de la descarboxilasa de L-aminoácido, muestra, como la propia dopa, descarboxilación e hidroxilación sucesivas en su cadena lateral para formar el "falso neurotransmisor" putativo metilnoradrenalina *α*. En el capítulo 32 se comenta el uso de metildopa en el tratamiento de hipertensión. El *bretilio*, el *guanadrel* y la *guanetidina* previenen la liberación de noradrenalina por medio del impulso nervioso. Sin embargo, tales medicamentos pueden estimular de manera transitoria dicha descarga, por su propiedad de desplazar a esta amina desde sus sitios de almacenamiento.

Promoción de la liberación del transmisor.

Fármacos colinérgicos. La propiedad de los colinérgicos para promover la liberación de ACh es limitada, quizá porque éstos y otros agentes colinomiméticos son compuestos del amonio cuaternario y no cruzan con facilidad la membrana axoniana hacia la terminación nerviosa. Se sabe que las *latrotoxinas* provenientes del veneno de la araña viuda negra, y de peces *Synanceja*, favorecen la neuroexocitosis al unirse a receptores en la membrana neuronal.

Fármacos adrenérgicos. Se mencionaron ya diversos fármacos que favorecen la actividad de mediador adrenérgico. Predominará uno de dos efectos oponentes, de acuerdo a la velocidad y duración de la liberación de noradrenalina inducidas por fármacos desde las terminaciones adrenérgicas. Por tanto, tiramina, *efedrina*, *anfetamina* y compuestos relacionados producen una liberación breve relativamente rápida del transmisor y un efecto simpaticomimético. Por otra parte, la reserpina, al bloquear la captación vesicular de aminas por el transportador vesicular de monoaminas (*vesicular amine transporter*, VMAT 2), origina un agotamiento lento y prolongado del transmisor adrenérgico al nivel de las vesículas de almacenamiento adrenérgico, donde se metaboliza en gran medida por acción de la MAO intraneuronal. El agotamiento resultante del transmisor genera el equivalente del bloqueo adrenérgico. La reserpina produce también agotamiento de serotonina, dopamina, y tal vez de otras aminas no identificadas en los sitios centrales y periféricos, y muchos de sus efectos mayores pueden ser consecuencia del agotamiento de transmisores distintos de la noradrenalina.

Como ya se expuso, las deficiencias de la hidroxilasa de tirosina en seres humanos origina un trastorno neurológico (Carson y Robertson, 2002) que puede ser tratado por medio del precursor dopamínico *levodopa*, como complemento.

Se ha descrito un síndrome causado por la deficiencia congénita de DβH: el síndrome en cuestión se caracteriza por la ausencia de noradrenalina y adrenalina, altas concentraciones de dopamina, fibras aferentes barorreflejas e inervación colinérgicas intactas y concentraciones de actividad de DβH en plasma no detectables (Carson y Robertson, 2002). Las personas muestran intensa hipotensión ortostática, ptosis de los párpados y eyaculaciones retrógradas. Se ha señalado que la *dihidroxifenilserina* (*dihydroxyphenylserine*, L-DOPS) mejora la hipotensión postural en este trastorno infrecuente; esta modalidad terapéutica aprovecha con astucia la inespecificidad de la descarboxilasa de L-aminoácido aromático, que sintetiza noradrenalina directamente a partir de dicho fármaco en caso de no haber DβH (Man in't Veld *et al.*, 1988; Robertson *et al.*, 1991). A pesar de que se restaura la noradrenalina plasmática en humanos después de usar L-DOPS, no reaparecen los niveles de adrenalina y ello ha hecho que se piense que PNMT puede necesitar de la participación de DβH para las funciones apropiadas (Carson y Robertson, 2002).

Acciones agonistas y antagonistas en los receptores.

Fármacos colinérgicos. Los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos y del músculo estriado no son idénticos; reaccionan de manera diferente a algunas sustancias estimulantes y bloqueadoras, y sus estructuras pentaméricas contienen combinaciones distintas de subunidades homólogas (cuadro 6-2). El *dimetilfenilpiperazinio* (*dimethylphenylpiperazinium*, DMPP) y el *feniltrimetilamonio* (*phenyltrimethylammonium*, PTMA) muestran algo de selectividad para estimulación de las células ganglionares autónomas y de las placas terminales del músculo estriado, respectivamente. El *trimetafán* y el *hexametonio* son sustancias de bloqueo ganglionar relativamente selectivas competitivas y no competitivas. Aunque la tubocurarina bloquea con eficacia la transmisión, tanto al nivel de las placas motoras terminales como de los ganglios autónomos, predomina su acción sobre el primer sitio. La *succinilcolina*, sustancia despolarizante, produce bloqueo neuromuscular selectivo. La transmisión al nivel de los ganglios autónomos y de la médula suprarrenal se complica en mayor grado aun por la presencia de receptores muscarínicos, además de los receptores nicotínicos principales (*véase* cap. 9).

Diversas toxinas de los venenos de víboras manifiestan un alto grado de especificidad por el sistema nervioso colinérgico. Las neurotoxinas *α* de la familia Elapidae interactúan con el sitio de fijación del agonista sobre el receptor nicotínico. La *bungarotoxina α* es selectiva para el receptor muscular e interactúa con sólo algunos receptores neuronales, como los que contienen las subunidades α_7 a α_9. La bungarotoxina neuronal muestra márgenes más amplios de inhibición de los receptores

neuronales. Las toxinas de un segundo grupo, *fasciculinas,* inhiben la AChE. Las de un tercer grupo, *toxinas muscarínicas* (MT_1 a MT_4) son agonistas y antagonistas parciales para el receptor muscarínico. Los venenos de la familia de serpientes Viperidae y de los moluscos gastrópodos cazadores de peces también son toxinas relativamente selectivas para receptores nicotínicos.

En la actualidad, los receptores muscarínicos, que median los efectos de la ACh al nivel de las células efectoras autónomas, pueden clasificarse en cinco subclases. La atropina bloquea todas las reacciones muscarínicas a la ACh inyectada y a los fármacos colinomiméticos relacionados, ya sea excitadores, como sucede en el intestino, o inhibidores, como ocurre en el corazón. Los antagonistas muscarínicos de identificación más reciente, *pirenzepina* para M_1, *tripitramina* para M_2 y *darifenacina* para M_3, manifiestan selectividad como agentes de bloqueo muscarínico. Varios antagonistas muscarínicos muestran suficiente selectividad en la situación clínica para minimizar los efectos adversos molestos de los fármacos no selectivos en dosis terapéuticas (*véase* cap. 7).

Fármacos adrenérgicos. Gran número de compuestos sintéticos que guardan semejanza estructural con las catecolaminas naturales puede interactuar con los receptores adrenérgicos α y β y producir efectos simpaticomiméticos (*véase* cap. 10). La fenilefrina actúa de manera selectiva al nivel de los sitios receptores α_1, en tanto que la clonidina es un agonista adrenérgico α_2 selectivo. El isoproterenol manifiesta actividad agonista al nivel de los receptores tanto β_1 como β_2. Ocurre estimulación preferencial de los receptores β_1 cardíacos, después de la administración de *dobutamina*. La *terbutalina* es un ejemplo de fármacos que muestran una acción relativamente selectiva sobre los receptores β_2; ella genera broncodilatación eficaz con efectos mínimos en el corazón. Ya se mencionaron (*véase* cap. 10) los aspectos principales del bloqueo adrenérgico, incluso la selectividad de los diversos agentes de bloqueo respecto de los receptores α y β. En este caso también se ha logrado disociación parcial de los efectos de los receptores β_1 y β_2, como lo ejemplifica el bloqueador de los receptores β_1, *metoprolol* y *atenolol,* que antagonizan las acciones cardíacas de las catecolaminas, en tanto causa antagonismo un poco menor en los bronquiolos. *Prazosina* y *yohimbina* son representativas de los antagonistas α_1 y α_2, respectivamente, aunque la prazosina tiene afinidad relativamente alta en subtipos de receptores α_{2B} y α_{2C} en comparación con los receptores α_{2A}. Diversos fármacos importantes que promueven la liberación de noradrenalina o agotan a este transmisor se parecen, en sus efectos, a los activadores o bloqueadores de los receptores postsinápticos (p. ej., tiramina y reserpina, respectivamente).

Interferencia en la destrucción del transmisor. ***Fármacos colinérgicos.*** Los agentes anti-ChE (*véase* cap. 8) constituyen un grupo de compuestos, diverso desde el punto de vista químico, cuya acción primaria es la inhibición de la AChE, con acumulación consecuente de ACh endógena. La acumulación de ACh al nivel de la unión neuromuscular produce despolarización de las placas terminales y parálisis flácida. En los sitios efectores muscarínicos posganglionares, la reacción consiste en estimulación excesiva que da por resultado contracción y secreción, o inhibición mediada por hiperpolarización. Al nivel de los ganglios, se observan despolarización e incremento de la transmisión.

Fármacos adrenérgicos. La recaptación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas adrenérgicas *por* NET es, probablemente, el principal mecanismo de interrupción de su acción transmisora. La interferencia con este proceso es la base del efecto potenciador de la cocaína sobre las respuestas a los impulsos adrenérgicos y a las catecolaminas inyectadas. Se ha sugerido, además, que las acciones antidepresivas y algunos de los efectos adversos de la imipramina y fármacos relacionados se deben a una acción similar al nivel de las sinapsis adrenérgicas en el SNC (*véase* cap. 17).

El entacapone y el *tolcapone* son inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) del tipo nitrocatecol. El primero es un inhibidor de COMT con actividad periférica, en tanto que el segundo también inhibe la actividad de dicha transferasa en el encéfalo. Se ha demostrado que la inhibición de la transferasa en cuestión atenúa la toxicidad de la levodopa en las neuronas dopamínicas e intensifica la acción de esta última en el encéfalo en individuos con enfermedad de Parkinson (*véase* cap. 20). Por otra parte, los inhibidores no selectivos de MAO como tranilcipromina, potencian por igual los efectos de la tiramina y los de los neurotransmisores. Muchos de los inhibidores de MAO utilizados como antidepresivos inhiben MAO-A y MAO-B, pero también se cuenta con inhibidores selectivos de ambos subtipos de monoaminooxidasa. La selegilina es un inhibidor selectivo e irreversible de MAO-B que también se ha utilizado como complemento en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

OTROS NEUROTRANSMISORES AUTONÓMICOS

La mayor parte de las neuronas en los sistemas nerviosos central y periférico contienen varias sustancias que poseen actividad posible o demostrada en sitios postsinápticos importantes (*véase* cap. 12). En algunos casos, y en particular en estructuras periféricas, se ha podido demostrar que dentro de terminaciones nerviosas individuales están contenidas dos o más sustancias de ese tipo, y al ser estimulado el nervio son liberadas de modo simultáneo. La diferenciación anatómica de los componentes parasimpático y simpático del sistema nervioso autónomo y las acciones de la acetilcolina y la noradrenalina (los neurotransmisores primarios

correspondientes) siguen siendo los "elementos definidores" para estudiar la función del sistema autónomo, pero otros muchos mensajeros químicos como las purinas, los eicosanoides, el óxido nítrico y péptidos modulan o median respuestas que surgen después de la estimulación del sistema nervioso mencionado. Se han ampliado los conocimientos sobre la transmisión del sistema autónomo para incluir situaciones en que se liberan otras sustancias distintas de acetilcolina o noradrenalina y pueden actuar como cotransmisores, neuromoduladores o incluso como transmisores primarios.

Las pruebas a favor de la transmisión concomitante en el sistema nervioso autónomo suelen abarcar las siguientes consideraciones: 1) una parte de las reacciones a la estimulación de los nervios preganglionares o posganglionares, o a la estimulación de campo de las estructuras blanco, persisten en presencia de concentraciones de antagonistas muscarínicos o adrenérgicos que bloquean por completo a los agonistas respectivos; 2) la sustancia probable se puede identificar dentro de las fibras nerviosas que llegan a los tejidos blanco; 3) la sustancia se puede recuperar en el momento de microdiálisis o en la sangre venosa o el líquido de riego que se libera después de estimulación eléctrica; tal liberación suele quedar bloqueada por la tetrodotoxina, y 4) se imitan los efectos de la estimulación eléctrica al aplicar la sustancia, y se inhiben en presencia de antagonistas específicos. Cuando no se dispone de estos antagonistas, a menudo se recurre a anticuerpos neutralizantes o desensibilización selectiva producida por la exposición previa a la sustancia. Un método más reciente para atender este desafiante problema es el uso de ratones con deleción que no expresan el cotransmisor putativo.

Son varios los problemas que confunden la interpretación de estas pruebas. Resulta particularmente difícil establecer que las sustancias que satisfacen todos los criterios señalados se originan dentro del sistema nervioso autónomo. En algunos casos, es posible rastrear su origen hasta las fibras sensitivas o hasta neuronas intrínsecas, o hacia nervios que inervan los vasos sanguíneos. Además, puede ocurrir una sinergia notable entre la sustancia probable y los transmisores conocidos o no identificados (Lundberg, 1996). En ratones con deleción, los mecanismos compensadores o la redundancia de transmisor pueden ocultar incluso acciones bien definidas (Hökfelt *et al.*, 2000). Por último, debe reconocerse que el transmisor concomitante putativo puede tener una función primordialmente trófica para conservar la conectividad sináptica o para expresar un receptor particular.

Desde hace mucho se sabe que existen tanto ATP como ACh en las vesículas colinérgicas (Dowdall *et al.*, 1974) y que se encuentran tanto ATP, NPY, como catecolaminas dentro de los gránulos de almacenamiento en los nervios y en la médula suprarrenal (*véase* antes en este capítulo). El ATP se descarga junto con los transmisores, y ésta o sus metabolitos tienen una función de importancia en la transmisión sináptica en algunas circunstancias (*véase* más adelante en este capítulo). Hace menos tiempo se dirigió la atención hacia la lista creciente de péptidos que se encuentran en la médula suprarrenal, las fibras nerviosas o los ganglios del sistema nervioso autónomo, o en las estructuras que éste inerva. Esta lista incluye encefalinas, sustancia P y otras taquicininas, somatostatina, hormona liberadora de gonadotropina, colecistocinina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, galanina, péptido activador de ciclasa de adenililo hipofisario, VIP, cromogranina y neuropéptido Y (NPY) (Darlison y Richter, 1999; Lundberg, 1996; Bennett, 1997, Hökfelt *et al.*, 2000). Algunos de los receptores acoplados a proteína G, huérfanos, descubiertos en el transcurso de proyectos de establecimiento de la secuencia del genoma, quizás expresan receptores para péptidos u otros transmisores concomitantes aún no descubiertos. Son importantes las pruebas de la función transmisora de VIP y NPY en el sistema nervioso autónomo, por lo que la descripción ulterior se concentrará en estos péptidos. Aún despierta interés la posibilidad de que las anormalidades de la función de cotransmisores neuropéptidos, por ejemplo en la diabetes tipo 2, contribuyen a la patogenia de la enfermedad (Ahren, 2000).

Cotransmisión en el sistema nervioso autónomo. Son abundantes las pruebas de que ATP interviene de manera decisiva en los nervios simpáticos como cotransmisor junto con la noradrenalina (Stjärne, 1989; Westfall *et al.*, 1991, 2002; Silinsky *et al.*, 1998; Burnstock, 1999). Por ejemplo, el conducto deferente de los roedores cuenta con una densa inervación simpática cuya estimulación origina una respuesta mecánica bifásica que consiste inicialmente en una contracción rápida, seguida de otra sostenida. La fase primera de la respuesta es mediada por el ATP que actúa en los receptores P2X postsinápticos, en tanto que la segunda fase es mediada más bien por la noradrenalina, que actúa en los receptores α_1 (Sneddon y Westfall, 1984). Al parecer los cotransmisores son liberados desde los mismos tipos de nervios, porque el tratamiento previo a base de *6-hidroxidopamina*, agente que de manera específica destruye los nervios adrenérgicos, anula ambas fases de la contracción bifásica inducida por mecanismos neurógenos. Se ha supuesto que los nervios simpáticos almacenan ATP y noradrenalina en las mismas vesículas sinápticas y por consiguiente, los dos cotransmisores son liberados juntos (Stjärne, 1989); tal situación quizá no ocurra en la realidad y ATP y noradrenalina puedan ser liberados a partir de subgrupos independientes de vesículas y sometidos a regulación diferencial.

Si bien parte del metabolismo de ATP, después de ser liberado al interior de la unión neuroefectora, se realiza por acción de nucleotidasas de la membrana hacia ADP, AMP y adenosina (Gordon, 1986), la mayor parte del metabolismo acaece *por* la acción de nucleotidasas liberables. También hay pruebas de que ATP y sus metabolitos ejercen efectos moduladores presinápticos en la liberación de transmisores *a través* de los receptores P2 y los corres-

pondientes a la adenosina. Además de pruebas que demuestran que ATP es un cotransmisor junto con la noradrenalina, hay datos también de que pudiera tener la misma función junto con la acetilcolina en algunos nervios parasimpáticos posganglionares, por ejemplo, en la vejiga.

La familia NPY de péptidos está distribuida extensamente en los sistemas nerviosos central y periférico y posee tres miembros: NPY, polipéptido pancreático y péptido YY. Se ha demostrado que NPY está "colocalizado" y es "coliberado" junto con la noradrenalina y ATP en muchos nervios simpáticos del sistema periférico, en particular los que inervan vasos sanguíneos (*véase* Westfall, 2004). También hay pruebas convincentes de que NPY ejerce efectos moduladores presinápticos en la liberación y la síntesis del transmisor. Además, se han acumulado innumerables ejemplos de interacciones postsinápticas que son congruentes con la participación de un cotransmisor en lo que se refiere a NPY en diversas uniones neuroefectoras simpáticas. Por todo lo expuesto, parecería que NPY, junto con la noradrenalina y ATP es el tercer cotransmisor simpático. Las funciones de NPY incluyen: 1) efectos contráctiles postsinápticos directos; 2) potenciación de los efectos contráctiles de otros cotransmisores simpáticos, y 3) modulación inhibidora de la liberación de los tres cotransmisores simpáticos, inducida por estimulación nerviosa.

Los estudios con antagonistas selectivos de NPY-Y_1 han aportado datos de que el principal receptor postsináptico lo constituye el subtipo Y_1, si bien están presentes otros receptores en algunos sitios y pueden poseer acciones fisiológicas. Los estudios con antagonistas selectivos de NPY-Y_2 sugieren que el principal receptor presináptico pertenece al subtipo Y_2, en las zonas periféricas y en el sistema nervioso central. Una vez más, se cuenta con datos de la participación de otros receptores de tipo NPY, y este punto puede ser esclarecido en mayor detalle con los nuevos descubrimientos de antagonistas selectivos. NPY también puede actuar a nivel presináptico para inhibir la liberación de ACh, CGRP y sustancia P. En el SNC, NPY existe como cotransmisor con catecolaminas en algunas neuronas y con péptidos y mediadores en otras. Una acción sobresaliente de NPY es la inhibición a nivel presináptico de la liberación de diversos neurotransmisores, incluidas la noradrenalina, la dopamina, GABA, glutamato y serotonina y también inhibir o estimular diversas neurohormonas como la liberadora de gonadotropina, la vasopresina y la oxitocina. También se cuenta con pruebas de la estimulación de la liberación de noradrenalina y dopamina. NPY también actúa en los autorreceptores para inhibir su propia liberación. Puede utilizar varios mecanismos para producir sus efectos presinápticos, incluidos: inhibición de los canales de calcio, activación de los de potasio y tal vez regulación del complejo de liberación de vesículas en algún punto distal a la penetración de calcio. NPY también puede intervenir en algunas alteraciones fisiopatológicas. La obtención de agonistas y antagonistas selectivos de NPY seguramente ampliará los conocimientos sobre las acciones fisiológicas y fisiopatológicas del neuropéptido Y.

Los estudios iniciales de Hökfelt *et al.*, que demostraron la existencia de VIP y ACh en las neuronas autónomas periféricas, despertaron interés por la posibilidad de transmisión concomitante peptidérgica en el sistema nervioso autónomo. La investigación ulterior ha confirmado la relación frecuente de estas dos sustancias en las fibras autónomas, incluso las parasimpáticas que inervan músculo liso y glándulas exocrinas y neuronas simpáticas colinérgicas que inervan glándulas sudoríparas (Hökfelt *et al.*, 2000).

Se ha estudiado con mayor amplitud la función del VIP en la transmisión parasimpática para la regulación de la secreción salival. Las pruebas de cotransmisión incluyen descarga de VIP después de estimulación del nervio de la cuerda lingual, y bloqueo incompleto de la vasodilatación por la atropina cuando se incrementa la frecuencia de la estimulación; esta última observación puede indicar liberación independiente de ambas sustancias, lo cual es compatible con las pruebas histoquímicas de almacenamiento de ACh y VIP en poblaciones separadas de vesículas. Se ha descrito también sinergia entre ACh y VIP para estimular la vasodilatación y la secreción. El VIP parece intervenir en las reacciones parasimpáticas de la tráquea y del tubo digestivo; en este último puede facilitar la relajación de esfínteres.

Transmisión no adrenérgica y no colinérgica por las purinas. El músculo liso de muchos tejidos inervados por el sistema nervioso autónomo muestra potenciales de unión inhibidores después de la estimulación mediante electrodos de campo (Bennett, 1997). Como esas reacciones casi nunca disminuyen en presencia de antagonistas adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos, estas observaciones se han tomado como prueba de la existencia de transmisión no adrenérgica y no colinérgica (NANC) en el sistema nervioso autónomo.

Burnstock *et al.*, (1996) han recopilado gran número de pruebas acerca de la presencia de neurotransmisión purinérgica en tubo digestivo, vías genitourinarias y algunos vasos sanguíneos; el ATP ha satisfecho los criterios de neurotransmisor ya señalados. Sin embargo, en ciertas circunstancias, por lo menos, los axones sensitivos primarios pueden ser una fuente importante de ATP (Burnstock, 2000). Aunque se genera adenosina a partir del ATP liberado por las ectoenzimas, su función principal parece ser reguladora al producir inhibición de la retroalimentación de descarga del transmisor.

La adenosina se puede transportar desde el citoplasma celular para activar los receptores extracelulares sobre las células adyacentes. Contribuyen a su recambio rápido la captación eficaz por los transportadores celulares y su velocidad rápida de metabolismo hasta inosina o hasta nucleótidos de adenina. Se sabe que diversos inhibidores del transporte y el metabolismo de la adenosina influyen en las concentraciones extracelulares de adenosina y ATP (Sneddon *et al.*, 1999).

Los receptores purinérgicos que están en la superficie celular se pueden dividir en los de adenosina (P1) y los de ATP (receptores P2X y P2Y) (Fredholm *et al.*, 2000). Ambos tipos de receptores cuentan con varios subtipos. Las metilxantinas como la *cafeína* y la *teofilina* bloquean en forma preferente los receptores de adenosina (*véase* cap. 27). Se conocen cuatro receptores de adenosina (A_1, A_2A, A_2B y A_3) y muchos subtipos de receptores de P2X y P2Y en todo el cuerpo. Los receptores de adenosina y los de P2Y median sus respuestas *a través* de proteínas G, en tanto que los receptores P2X constituyen una subfamilia de conductos iónicos regulados por ligandos (Burnstock, 2000).

Regulación de las reacciones vasculares por los factores derivados del endotelio. Furchgott *et al.* demostraron que se requería endotelio intacto para que se produjera relajación vascular por reacción a la ACh (Furchgott, 1999). En la actualidad se sabe que dicha capa interior de los vasos sanguíneos regula los efectos autónomos y hormonales sobre la contractilidad de estos vasos. Por reacción a diversos agentes vasoactivos e incluso a estímulos físicos, las células endoteliales liberan un vasodilatador de vida breve denominado *factor relajador derivado del endotelio* (*endothelium-derived relaxing factor,* EDRF) que, según se sabe ahora, es óxido nítrico. Con menor frecuencia se liberan un factor hiperpolarizante derivado del endotelio (*endothelium-derived hyperpolarizing factor,* EDHF) y factor que produce contracción derivado del endotelio (*endothelium-derived contracting factor,* EDCF) de composiciones todavía no definidas (Vanhoutte, 1996). La formación de EDCF depende de la actividad de ciclooxigenasa.

Los productos de la inflamación y de la agregación plaquetaria, como serotonina, histamina, bradicinina, purinas y trombina, ejercen la totalidad o una parte de su acción al estimular la liberación de óxido nítrico. Son importantes los mecanismos de relajación dependientes de la célula endotelial en diversos lechos vasculares, entre ellos la circulación coronaria (Hobbs *et al.,* 1999). La activación de receptores específicos unidos a proteína G sobre las células endoteliales promueve la liberación de óxido nítrico. Esta sustancia se difunde con facilidad hacia el músculo liso subyacente, e induce relajación del músculo liso vascular al activar a la ciclasa de guanililo, que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate,* GMP) cíclico.

Los fármacos nitrovasodilatadores que se utilizan para disminuir la presión arterial o tratar la cardiopatía isquémica probablemente actúan por medio de conversión en óxido nítrico (NO) o liberación de este último (*véase* cap. 31). Se ha demostrado también que algunos nervios liberan óxido nítrico *(nitrérgicos)* que se distribuye en vasos sanguíneos y músculos de fibra lisa de las vías gastrointestinales. El óxido nítrico posee una acción inotrópica negativa en el corazón.

Las alteraciones en la liberación o la actividad de NO pueden afectar situaciones clínicas importantes como la ateroesclerosis (Hobbs *et al.,* 1999; Ignarro, 1999). Más aún, hay pruebas de que la hipotensión de la endotoxemia o la inducida por las citocinas se encuentra mediada, al menos en parte, por inducción de la liberación intensificada de óxido nítrico; por tanto, la liberación incrementada de óxido nítrico puede tener importancia patológica en el choque séptico. El óxido nítrico se sintetiza a partir de la L-arginina y del oxígeno molecular por acción de la *sintasa del óxido nítrico* (*nitric oxide synthase,* NOS). Son tres las formas conocidas de la enzima (Moncada *et al.,* 1997). Una forma (eNOS) es constitutiva, reside en la célula endotelial y libera óxido nítrico durante periodos breves por reacción a los incrementos del Ca^{2+} celular. Una segunda forma (nNOS) es la responsable de la síntesis de Ca^{2+}dependiente del NO neuronal. La tercera forma de sintasa de óxido nítrico (iNOS) es inducida después de la activación de células por citocinas y endotoxinas bacterianas. Una vez expresada la NOS unida a Ca^{2+} ajustado, es independiente de las fluctuaciones en $[Ca^{2+}]$, y sintetiza óxido nítrico durante periodos prolongados. Esta forma de liberación alta inducible es la causa de las manifestaciones tóxicas del óxido nítrico. Los glucocorticoides inhiben la expresión de las formas inducibles, pero no constitutivas, de la sintasa del óxido nítrico en las células endoteliales vasculares. Sin embargo, en la vasodilatación e hiperpolarización de la célula de músculo liso pueden participar también otros factores derivados del endotelio. Hay considerable interés en la posibilidad de que los inhibidores de la sintasa de óxido nítrico podrían generar beneficio terapéutico, por ejemplo en el choque séptico y en enfermedades neurodegenerativas (Hobbs *et al.,* 1999). Por el contrario, la liberación disminuida de óxido nítrico desde la capa de células endoteliales en coronarias ateroescleróticas puede contribuir al riesgo de infarto de miocardio.

Las respuestas contráctiles totales de las arterias cerebrales requieren también que el endotelio esté intacto. Hay una familia de péptidos, llamados *endotelinas,* que se almacenan en las células del endotelio vascular. Su descarga en el músculo liso promueve la contracción al estimular a los receptores de endotelina. Las endotelinas contribuyen a la conservación de la homeostasia vascular mediante su efecto *por medio* de múltiples receptores de endotelina (Sokolovsky, 1995) para revertir la reacción al óxido nítrico (Rubanyi y Polokoff, 1994). En sistemas celulares aislados algunas respuestas hacia las endotelinas vinculadas a proteínas G son casi irreversibles (Hilal-Dandan *et al.,* 1997).

BIBLIOGRAFÍA

Ahren, B. Autonomic regulation of islet hormone secretion: Implications for health and disease. *Diabetologia,* **2000,** *43*:393–410.

Altschuler, S.M., Bao, X.M., Bieger, D., Hopkins, D.A., and Miselis, R.R. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *J. Comp. Neurol*. **1989,** *283:*248−268.

Arner, P., and Hoffstedt, J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J. Intern. Med*., **1999,** *245*:667–672.

Carroll, J.M., Evinger, M.J., Goodman, H.M., and Joh, T.H. Differential and coordinate regulation of TH and PNMT mRNAs in chromaffin cell cultures by second messenger system activation and steroid treatment. *J. Mol. Neurosci*., **1991,** *3*:75–83.

Daubner, S.C., Lauriano, C., Haycock, J.W., and Fitzpatrick, P.F. Site-directed mutagenesis of serine 40 of rat tyrosine hydroxylase: Effects of dopamine and cAMP-dependent phosphorylation on enzyme activity. *J. Biol. Chem*., **1992,** *267*:12639–12646.

Della Rocca, G.J., van Biesen, T., Daaka, Y., *et al*. Ras-dependent mitogen-activated protein kinase activation by G protein–coupled receptors: Convergence of G_i- and G_q-mediated pathways on calcium/calmodulin, Pyk2, and Src kinase. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*: 19125–19132.

Dowdall, M.J., Boyne, A.F., and Whittaker, V.P. Adenosine triphosphate, a constituent of cholinergic synaptic vesicles. *Biochem. J.*, **1974,** *140*:1–12.

Emorine, L.J., Marullo, S., Briend-Sutren, M.M., *et al*. Molecular characterization of the human β_3-adrenergic receptor. *Science*, **1989,** *245*:1118–1121.

Fetscher, C., Fleichman, M., Schmidt, M., Krege, S., and Michel, M.C. M_3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol*. **2002,** *136*:641–643.

Granneman, J.G., Lahners, K.N., and Chaudhry, A. Characterization of the human β_3-adrenergic receptor gene. *Mol. Pharmacol.*, **1993,** *44*:264–270.

Hilal-Dandan, R., Villegas, S., Gonzalez, A., and Brunton, L. The quasi-irreversible nature of endothelin binding and G protein-linked signaling in cardiac myocytes. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **1997,** *281*:267–273.

Hille, B., Billiard, J., Babcock, D.F., Nguyen, T., and Koh, D.S. Stimulation of exocytosis without a calcium signal. *J. Physiol.*, **1999,** *520*:23–31.

Kable, J.W., Murrin, L.C., and Bylund, D.B. In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of α(2)-adrenergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000,** *293*:1–7.

Kennedy, B., Elayan, H., and Ziegler, M.G. Glucocorticoid elevation of mRNA encoding epinephrine-forming enzyme in lung. *Am. J. Physiol.*, **1993,** *265*:L117–120.

Kumer, S.C., and Vrana, K.E. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J. Neurochem.*, **1996,** *67*:443–462.

Lakhlani, P.P., MacMillan, L.B., Guo, T.Z., *et al*. Substitution of a mutant α_{2A}-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997,** *94*:9950–9955.

Lugardon, K., Raffner, R., Goumon, Y., *et al*. Antibacterial and antifungal activities of vasostatin-1, the N-terminal fragment of chromogranin A. *J. Biol. Chem.*, **2000,** *275*:10745–10753.

MacMillan, L.B., Hein, L., Smith, M.S., Piascik, M.T., and Limbird, L.E. Central hypotensive effects of the α_{2A}-adrenergic receptor subtype. *Science*, **1996,** *9*:801–803.

Moncada, S., Higgs, A., and Furchgott, R. International Union of Pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacol. Rev.*, **1997,** *49*:137–142.

Murthy, V.N., and Stevens, C.F. Synaptic vesicles retain their identity through the endocytic cycle. *Nature*, **1998,** *392*:497–501.

Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., *et al*. Crystal structure of rhodopsin: A G protein–coupled receptor. *Science*, **2000,** *289*:739–745.

Richman, J.G., and Regan, J.W. α_2-Adrenergic receptors increase cell migration and decrease F-actin labeling in rat aortic smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, **1998,** *274*:C654–662.

Salminen, O., Murphy, K.L., McIntosh, J.M., *et al*. Subunit composition and pharmacology of two classes of striatal presynaptic nicotinic acetylcholine receptors mediating dopamine release in mice. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:1526–1535.

Sneddon, P., and Westfall, D.P. Pharmacological evidence that adenosine triphosphate and noradrenaline are co-transmitters in the guinea-pig vas deferens. *J. Physiol.*, **1984,** *347*:561–580.

Sneddon, P., Westfall, T.D., Todorov, L.D., *et al*. Modulation of purinergic neurotransmission. *Prog. Brain Res.*, **1999,** *120*:11–20.

Tanoue, A., Koba, M., Miyawaki, S., *et al*. Role of the α_{1D}-adrenergic receptor in the development of salt-induced hypertension. *Hypertension*, **2002a,** *40*:101–106.

Tanoue, A., Koshimizu, T.A., and Tsujimoto, G. Transgenic studies of α_1-adrenergic receptor subtype function. *Life Sci.*, **2002b,** *71*:2207–2215.

Tanoue, A., Nasa, Y., Koshimizu, T., *et al*. The α_{1D}-adrenergic receptor directly regulates arterial blood pressure via vasoconstriction. *J. Clin. Invest.*, **2002c,** *109*:765–775.

Varoqui, H., and Erickson, J.D. Vesicular neurotransmitter transporters: Potential sites for the regulation of synaptic function. *Mol. Neurobiol.*, **1997,** *15*:165–191.

Viskupic, E., Kvetnansky, R., Sabban, E.L., *et al*. Increase in rat adrenal phenylethanolamine *N*-methyltransferase mRNA level caused by immobilization stress depends on intact pituitary-adrenocortical axis. *J. Neurochem.*, **1994,** *63*:808–814.

Walden, P.D., Durkin, M.M., Lepor, H., *et al*. Localization of mRNA and receptor binding sites for the α_{1A}-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J. Urol.*, **1997,** *157*:1032–1038.

Wang, Z. Shi, H., and Wang, H. Functional M_3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts. *Br. J. Pharmacol.*, **2004,** *142*:395–408.

Wevers, R.A., de Rijk-van Andel, J.F., Brautigam, C., *et al*. A review of biochemical and molecular genetic aspects of tyrosine hydroxylase deficiency including a novel mutation (291delC). *J. Inherit. Metab. Dis.*, **1999,** *22*:364–373.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Aantaa, R., Marjamaki, A., and Scheinin, M. Molecular pharmacology of α_2-adrenoceptor subtypes. *Ann. Med.*, **1995,** *27*:439–449.

Abell, C.W., and Kwan, S.W. Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **2001,** *65*:129–156.

Amara, S.G., and Kuhar, M.J. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1993,** *16*:73–93.

Andresen, M.C., and Kunze, D.L. Nucleus tractus solitarius: Gateway to neural circulatory control. *Annu. Rev. Physiol.*, **1994,** *56*:93–116.

Aunis, D. Exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla. *Int. Rev. Cytol.*, **1998,** *181*:213–320.

Axelrod, J. Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines. *Pharmacol. Rev.*, **1966,** *18*:95–113.

Baillie, G., and Houslay, M. Arrestin times for compartmentalized cAMP signalling and phosphodiesterase-4 enzymes. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **2005,** *17*:129–134.

Boehm, S., and Kubista, H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol. Rev.*, **2002,** *54*:43–99.

Bonner, T.I. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends Neurosci.*, **1989,** *12*:148–151.

Bowman, W.C., Prior, C., and Marshall, I.G. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990,** *604*:69–81.

Broadley, K.J. *Autonomic Pharmacology.* Taylor and Francis, London, **1996.**

Brownstein, M.J., and Hoffman, B.J. Neurotransmitter transporters. *Recent Prog. Horm. Res.*, **1994,** *49*:27–42.

Burnstock, G. Purinergic neurotransmission. *Semin. Neurosci.*, **1996,** *8*:171–257.

Burnstock, G. Purinergic cotransmission. *Brain Res. Bull.* **1999,** *50*:355–357.

Burnstock, G. P2X receptors in sensory neurons. *Br. J. Anaesth.*, **2000,** *84*:476–488.

Bylund, D.B. Subtypes of α_1- and α_2-adrenergic receptors. *FASEB J.*, **1992,** 6:832–839.

Carson, R.P., and Robertson, D. Genetic manipulation of noradrenergic neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002,** *301*:410–407.

Catterall, W.A. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol. Rev.*, **1992,** *72*:S15–48.

Catterall, W.A. From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, **2000,** *26*:13–25.

Caulfield, M.P., and Birdsall, N.J. International Union of Pharmacology: XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **1998,** *50*:279–290.

Changeux, J.P., and Edelstein, S.J. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, **1998,** *21*:959–980.

Chong, B.S., and Mersfelder, T.L. Entacapone. *Ann. Pharmacother.*, **2000,** *34*:1056–1065.

Cooke, H.J. "Enteric tears": Chloride secretion and its neural regulation. *News Physiol. Sci.*, **1998,** *13*:269–274.

Costa, M., Brookes, S.J., Steele, P.A., *et al*. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience*, **1996,** *75*:949–967.

Costa, M., Brookes, S.J., and Hennig, G.W. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, **2000,** *47*:15–19.

Darlison, M.G., and Richter, D. Multiple genes for neuropeptides and their receptors: Co-evolution and physiology. *Trends Neurosci.*, **1999,** *22*:81–88.

DeBiasi, M. Nicotinic mechanisms in the autonomic control of organ systems. *J. Neurobiol.*, **2002,** *53*:568–579.

Dhein, S., van Koppen, C.J., and Brodde, O.E. Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol. Res.*, **2001,** *44*:161–182.

Docherty, J.R. Subtypes of functional α_1- and α_2-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.*, **1998,** *361*:1–15.

Dooley, T.P. Cloning of the human phenol sulfotransferase gene family: Three genes implicated in the metabolism of catecholamines, thyroid hormones and drugs. *Chem. Biol. Interact.*, **1998,** *109*:29–41.

Dorn, G.W., and Brown, J.H. G_q signaling in cardiac adaptation and maladaptation. *Trends Cardiovasc. Med.*, **1999,** *9*:26–34.

Eccles, J.C. *The Physiology of Synapses*. Springer-Verlag, Berlin, **1964.**

Eccles, J.C. *The Understanding of the Brain*. McGraw-Hill, New York, **1973.**

Eiden, L.E. The cholinergic gene locus. *J. Neurochem.*, **1998,** *70*: 2227–2240.

Eisenhofer, G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol. Ther.*, **2001,** *91*:35–62.

Ferguson, S., and Blakely, R. The choline transporter resurfaces: New roles for synaptic vesicles? *Mol. Interv.*, **2004,** *4*:22–37.

Fredholm, B.B., Ijzerman, A.P., Jacobson, K.A., and Linden, J. Adenosine receptors. In, *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. **2000,** pp. 78–87.

Furchgott, R.F. Endothelium-derived relaxing factor: Discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci. Rep.*, **1999,** *19*:235– 251.

Galligan, J.J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2002,** *2*:623–629.

Gordon, J.L. Extracellular ATP: Effects, sources and fate. *Biochem. J.*, **1986,** *233*:309–319.

Gutkind, J.S. The pathways connecting G protein–coupled receptors to the nucleus through divergent mitogen-activated protein kinase cascades. *J. Biol. Chem.*, **1998,** *273*:1839–1842.

Hall, Z.W., and Sanes, J.R. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell*, **1993,** *72*:99–121.

Hall, R.A., and Lefkowitz, R.J. Regulation of G protein–coupled receptor signaling by scaffold proteins. *Circ. Res.*, **2002,** *91*:672−680.

Hein, L., and Schmitt, J.P. α_1-Adrenoceptors in the heart: Friend or foe? *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **2003,** *35*:1183−1185.

Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2d ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA, **1992.**

Hobbs, A.J., Higgs, A., and Moncada, S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1999,** *39*:191–220.

Hökfelt, T., Broberger, C., Xu, Z.Q., *et al*. Neuropeptides: An overview. *Neuropharmacology*, **2000,** *39*:1337–1356.

Horowitz, B., Ward, S.M., and Sanders, K.M. Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles. *Annu. Rev. Physiol.*, **1999,** *61*:19–43.

Hutchins, C. Three-dimensional models of the D1 and D2 dopamine receptors. *Endocr. J.*, **1994,** *2*:7–23.

Ignarro, L.J., Cirino, G., Casini, A., and Napoli, C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: An overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1999,** *34*:879–886.

Jahn, R., Lang, T., and Südhof, T. Membrane fusion. *Cell*, **2003,** *112*:519–533.

Karlin, A., and Akabas, M.H. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron*, **1995,** *15*:1231–1244.

Katz, B. *Nerve, Muscle, and Synapse*. McGraw-Hill, New York, **1966.**

Kawashima, K., and Fujii, T. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. *Pharmacol. Ther.*, **2000,** *86*:29−48.

Kohout, T.A., and Lefkowitz, R.J. Regulation of G protein–coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. *Mol. Pharmacol.*, **2003,** *63*:9−18.

Kunze, W.A.A., and Furness, J.B. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu. Rev. Physiol.*, **1999,** *61*:117–142.

Langer, S.Z. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: Present knowledge and future perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1997,** *18*:95–99.

Lefkowitz, R.J. G protein–coupled receptors: III. New roles for receptor kinases and β-arrestins in receptor signaling and desensitization. *J. Biol. Chem.*, **1998,** *273*:18677–18680.

Lefkowitz, R.J. The superfamily of heptahelical receptors. *Nature Cell Biol.*, **2000,** *2*:E133–136.

Lefkowitz, R.J., Pierce, K.L., and Luttrell, L.M. Dancing with different partners: protein kinase A phosphorylation of seven membrane-spanning receptors regulates their G protein–coupling specificity. *Mol. Pharmacol.*, **2002,** *62*:971−974.

Lindstom, J.M. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve*, **2000,** *23*:453−477.

Lloyd, G.K., and Williams, M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000,** *292*:461–467.

Luetje, C.W. Getting past the asterisk: The subunit composition of presynaptic nicotinic receptors that modulate striatal dopamine release. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:1333−1335.

Ma, Y.C., and Huang, X.Y. Novel signaling pathways through the β-adrenergic receptors. *Trends Cardiovasc. Med.*, **2002,** *12*:46−49.

MacDermott, A.B., Role, L.W., and Siegelbaum, S.A. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1999,** *22*:443–485.

Man in't Veld, A., Boomsma, F., Lenders, J., *et al*. Patients with congenital dopamine *β*-hydroxylase deficiency: A lesson in catecholamine physiology. *Am. J. Hypertens.*, **1988,** *1*:231–238.

Männistö, P.T., and Kaakkola, S. Catechol-*O*-methyltransferase (COMT): Biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol. Rev.* **1999,** *51*:593−628.

Masson, J., Sagne, C., Hamon, M., and Mestikawy, S.E. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, **1999,** *51*:439–464.

McDonald, T.F., Pelzer, S., Trautwein, W., and Pelzer, D.J. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiol. Rev.*, **1994,** *74*:365–507.

Meir, A., Ginsburg, S., Butkevich, A., *et al*. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release. *Physiol. Rev.*, **1999,** *79*:1019–1088.

Michelotti, G.A., Price, D.T., and Schwinn, D.A. α_1-Adrenergic receptor regulation: Basic science and clinical implications. *Pharmacol. Ther.*, **2000,** *88*:281–309.

Miller, R.J. Presynaptic receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1998,** *38*:201–227.

Nagatsu, T. Genes for human catecholamine-synthesizing enzymes. *Neurosci. Res.*, **1991,** *12*:315–345.

Numa, S., Noda, M., Takahashi, H., *et al*. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **1983,** *48*:57–69.

Perry, S.J., and Lefkowitz, R.J. Arresting developments in heptahelical receptor signaling and regulation. *Trends Cell Biol.*, **2002,** *12*: 130–138.

Philipp, M., and Hein, L. Adrenergic receptor knockout mice: Distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol. Ther.*, **2004,** *101*: 65–74.

Picciotto, M.R., Caldarone, B.J., Brunzell, D.H., *et al*. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice: Physiological and behavioral phenotypes and possible clinical implications. *Pharmacol. Ther.*, **2001**, *92*:89–108.

Robertson, D., Haile, V., Perry, S.E., *et al*. Dopamine *β*-hydroxylase deficiency: A genetic disorder of cardiovascular regulation. *Hypertension*, **1991,** *18*:1–8.

Robidoux, J., Martin, T.L., and Collins, S. *β*-Adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: A family affair. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44*:297−323.

Rubanyi, G.M., and Polokoff, M.A. Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.*, **1994,** *46*:325–415.

Sanes, J.R., and Lichtman, J.W. Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1999,** *22*:389–442.

Saper, C.B. The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2002,** *25*:433−469.

Saper, C.B. Pain as a visceral sensation. *Prog. Brain Res.*, **2000,** *122*:237−243.

Schiavo, G., Matteoli, M., and Montecucco, C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol. Rev.*, **2000,** *80*:717–766.

Schuldiner, S. A molecular glimpse of vesicular monoamine transporters. *J. Neurochem.*, **1994,** *62*:2067–2078.

Silinsky, E.M., von Kügelgen, I., Smith, A., and Westfall, D.P. Functions of extracellular nucleotides in peripheral and central neuronal tissues. In, *The P2 Nucleotide Receptors*. (Turner, J.T., Weisman, G.A. and Fedan, J.S., eds.) Humana Press, Totowa, NJ, **1998,** pp. 259–290.

Sneddon, P., Westfall, T.D., Todorov, L.D., *et al*. Modulation of purinergic neurotransmission. *Prog. Brain Res.*, **1999,** *120*:11–20.

Sokolovsky, M. Endothelin receptor subtypes and their role in transmembrane signaling mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, **1995,** *68*:435–471.

Soreq, H., and Seidman, S. Acetylcholinesterase: New roles for an old actor. *Nature Rev. Neurosci.*, **2001,** *2*:294−302.

Steinberg, S.F. α_1-Adrenergic receptor subtype function in cardiomyocytes: Lessons from genetic models in mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **2002,** *34*:1141−1145.

Stjärne, L. Basic mechanisms and local modulation of nerve impulse-induced secretion of neurotransmitters from individual sympathetic nerve varicosities. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **1989,** *112*: 1–137.

Starke, K. Presynaptic α-autoreceptors. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **1987,** *107*:73–146.

Starke, M.E., and Szurszewski, J.H. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology,* **1992,** *103*:1928–1949.

Strader, C.D., Fong, T.M., Tota, M.R., Underwood, D., and Dixon, R.A. Structure and function of G protein–coupled receptors. *Annu. Rev. Biochem.*, **1994,** *63*:101–132.

Stull, J.T., Bowman, B.F., Gallagher, P.J., *et al*. Myosin phosphorylation in smooth and skeletal muscles: Regulation and function. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1990,** *327*:107–126.

Taupenot, L., Harper, K.L., and O'Connor, D.T. The chromogranin–secretogranin family. *New Eng. J. Med.*, **2003,** *348*:1134–1149.

Taylor, P., Luo, Z.D., and Camp, S. The genes encoding the cholinesterases: Structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. In, *Cholinesterase and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini, E., ed.) London, Martin Dunitz, **2000,** pp. 63–80.

Tsien, R.W., Lipscombe, D., Madison, D.V., Bley, K.R., and Fox, A.P. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci.*, **1988,** *11*:431–438.

van Koppen, C.J., and Kaiser, B. Regulation of muscarinic acetylcholine signaling. *Pharmacol. Ther.*, **2003,** *98*:197–220.

Vanhoutte, P.M. Endothelium-dependent responses in congestive heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **1996,** *28*:2233–2240.

Volz, H.P., and Gleiter, C.H. Monoamine oxidase inhibitors: A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging,* **1998,** *13*:341–355.

von Euler, U.S. Synthesis, uptake and storage of catecholamines in adrenergic nerves: The effects of drugs. In, *Catecholamines: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Vol. 33. (Blaschko, H., and Muscholl, E., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **1972,** pp. 186–230.

Lagercrantz, H., and Wennmalm, A., (eds.) Academic Press, London, **1981,** pp. 3–12.

Wess, J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: Novel phenotypes and clinical implication. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44*:423–450.

Wessler, I., Kirkpatrick, J., and Racke, K. Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule widely distributed in biological systems: Expression and function in humans. *Pharmacol. Ther.*, **1998,** *77*:59−79.

Westfall, D.P., Dalziel, H.H., and Forsyth, K.M. ATP as neurotransmitter, cotransmitter and neuromodulator. In, *Adenosine and Adenine Nucleotides as Regulators of Cellular Function*. (Phillis, Ted, ed.) CRC Press, Boca Raton, FL, **1991,** pp. 295–305.

Westfall, D.P., Todorov, L.D., and Mihaylova-Todorova, S.T. ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002,** *303*:439−444.

Westfall, T.C. Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol. Rev.*, **1977,** *57*:659–728.

Westfall, T.C. Prejunctional effects of neuropeptide Y and its role as a cotransmitter. *Exp. Pharmacol.,* **2004,** *162*:138−183.

Weyer, C., Gautier, J.F., and Danforth, E. Development of β_3-adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab.*, **1999,** *25*:11–21.

Whittaker, V.P. (ed.). *The Cholinergic Synapse: Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 86. Springer-Verlag, Berlin, **1988.**

Wouters, J. Structural aspects of monoamine oxidase and its reversible inhibition. *Curr. Med. Chem.*, **1998,** *5*:137–162.

Wu, D., and Hersh, L.B. Choline acetyltransferase: Celebrating its fiftieth year. *J. Neurochem.*, **1994,** *62*:1653–1663.

Zhong, H., and Minneman, K.P. α_1-Adrenoceptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.*, **1999,** *375*:261–276.

Zigmond, R.E., Schwarzschild, M.A., and Rittenhouse, A.R. Acute regulation of tyrosine hydroxylase by nerve activity and by neurotransmitters via phosphorylation. *Annu. Rev. Neurosci.,* **1989,** *12*:415–461.

CAPÍTULO 7

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Joan Heller Brown y Palmer Taylor

ACETILCOLINA Y SU RECEPTOR MUSCARÍNICO

Los receptores muscarínicos acetilcolínicos en el sistema nervioso periférico se localizan predominantemente en células efectoras autonómicas inervadas por nervios parasimpáticos posganglionares. Los receptores mencionados también están en ganglios y en algunas células como las del endotelio de vasos sanguíneos, que reciben escasa o nula inervación colinérgica. En el sistema nervioso central (SNC), el hipocampo, la corteza y el tálamo son las zonas con mayor número de receptores muscarínicos.

La acetilcolina (*acetylcholine,* ACh), que es el neurotransmisor natural correspondiente a tales receptores, prácticamente no tiene aplicaciones terapéuticas sistémicas, porque sus actividades son difusas y es rápida su hidrólisis catalizada por la acetilcolinesterasa (*acetylcholinesterase,* AChE) y la butirilcolinesterasa plasmática. Los agonistas muscarínicos remedan los efectos de la acetilcolina en tales sitios. Dichos agonistas, en forma típica, son congéneres con acción más larga, de la acetilcolina, o de alcaloides naturales que presentan escasa selectividad por los subtipos de los receptores muscarínicos. Algunos de los agentes en cuestión estimulan a los receptores nicotínicos y a los muscarínicos por igual.

En el capítulo 6 se describen los mecanismos de acción de la ACh endógena al nivel de las membranas postsinápticas de las células efectoras, y las neuronas que corresponden a los cuatro tipos de sinapsis colinérgicas. A manera de recapitulación, estas sinapsis se encuentran en: 1) sitios efectores autónomos inervados por fibras parasimpáticas posganglionares (y un pequeño número de fibras simpáticas colinérgicas); 2) células ganglionares simpáticas y parasimpáticas de la médula suprarrenal inervadas por fibras autónomas preganglionares; 3) placas motoras terminales del músculo esquelético, inervadas por los nervios motores somáticos, y 4) ciertas sinapsis en la periferia y dentro del sistema nervioso central (SNC) (Krnjevíc, 2004), donde las acciones pueden ser presinápticas o postsinápticas. Cuando se administra ACh por vía sistémica, tiene la capacidad de actuar en todos estos sitios; sin embargo, como compuesto del amonio cuaternario, su penetración en el SNC es limitada, y la butirilcolinesterasa del plasma reduce las concentraciones de ACh que llegarían a las zonas de la periferia con el flujo sanguíneo.

Las acciones de la ACh y de fármacos relacionados en sitios efectores del sistema nervioso autónomo se denominan *muscarínicas,* con base en la observación original de que la muscarina actúa de manera selectiva en esos sitios y produce los mismos efectos cualitativos que la ACh. Por tanto, las acciones muscarínicas, o parasimpaticomiméticas, de los medicamentos que se consideran en este capítulo equivalen prácticamente a los efectos de los impulsos nerviosos parasimpáticos posganglionares que se resumen en el cuadro 6-1; las diferencias entre las acciones de los agonistas muscarínicos clásicos son cuantitativas en gran medida, con selectividad limitada por un sistema orgánico u otro. Los receptores muscarínicos se encuentran también en las células ganglionares autónomas y en la médula suprarrenal. La estimulación muscarínica de los ganglios y de la médula suprarrenal suele considerarse moduladora de la estimulación nicotínica. Todas las acciones de la ACh y sus congéneres en los receptores muscarínicos se pueden bloquear con *atropina*. Las acciones *nicotínicas* de los agonistas colinérgicos se refieren a su estimulación inicial, y a menudo a grandes dosis, y al bloqueo subsecuente de las células ganglionares autónomas, la médula suprarrenal y la unión neuromuscular, acciones que son comparables con las de la nicotina.

Propiedades y subtipos de los receptores muscarínicos

Los receptores muscarínicos se identificaron al principio en la periferia y en el SNC mediante análisis de las reacciones de células y tejidos. Los efectos diferenciales de dos agonistas muscarínicos, *betanecol* y McN-A-343, sobre el tono del esfínter esofágico inferior, hicieron que en un principio se designara a los receptores muscarínicos como M_1 (ganglionares) y M_2 (de las células efectoras) (Goyal y Rattan, 1978) (*véase* cap. 6). Las bases para la selectividad de estos agonistas son inciertas, y no se cuenta con pruebas firmes de que los agonistas distingan entre los subtipos de receptor muscarínico (Eglen *et al.*, 1996; Caulfield y Birdsall, 1998). Sin embargo, estudios subsecuentes de enlace de radioligandos mostraron en definitiva la existencia de más de

una población de sitios de unión a antagonista (Hammer *et al.*, 1980). En particular, se encontró que el antagonista muscarínico *pirenzepina* se fija con gran avidez a sitios de la corteza cerebral y de los ganglios simpáticos (M_1), pero que tenía menor afinidad por sitios en músculo cardíaco, músculo liso y diversas glándulas. Estos datos explican la propiedad de la pirenzepina para bloquear las reacciones inducidas por agonistas que son mediadas por receptores muscarínicos en los ganglios simpáticos y mientéricos, a concentraciones considerablemente inferiores a las requeridas para bloquear las reacciones que resultan de la estimulación directa de los receptores en diversos órganos efectores. Hoy se cuenta con antagonistas que permiten distinguir en mayor grado aun entre los diversos subtipos de receptores muscarínicos. Por ejemplo, la *tripitramina* muestra mayor selectividad por los receptores muscarínicos cardíacos M_2 en comparación con M_3, en tanto la *darifenacina* es relativamente selectiva para antagonizar receptores M_3 en comparación con M_2 glandulares y en el músculo liso (Caulfield y Birdsall, 1998; Birdsall *et al.*, 1998; Levine *et al.*, 1999).

La clonación de los cDNA que codifican a los receptores muscarínicos ha permitido identificar hasta ahora cinco productos génicos distintos (Bonner *et al.*, 1987), ahora designados M_1 a M_5 (*véase* cap. 6). Todos los subtipos de receptores muscarínicos conocidos interactúan con miembros de un grupo de proteínas heterodiméricas reguladoras de unión al nucleótido de guanina (proteínas G) que, a su vez, están enlazadas con diversos efectores celulares (*véase* cap. 1). Las regiones dentro del receptor, encargadas de la especificidad del acoplamiento con proteína G, han sido identificadas y definidas más bien por mutantes del receptor y quimeras formadas entre subtipos del receptor. En particular, una región en el extremo de la terminación carboxilo del tercer bucle intracelular del receptor, según expertos, participa en la especificidad del acoplamiento con la proteína G y muestra extensa homología con los receptores M_1, M_3, M_5, y con los receptores M_2 y M_4 (Wess, 1996; Caulfield, 1993; Caulfield y Birdsall, 1998). Las regiones conservadas del segundo bucle intracelular también confieren especificidad para el reconocimiento de la proteína G apropiada. La selectividad no es absoluta, pero la estimulación de los receptores M_1 o M_3 origina hidrólisis de polifosfoinositidos y movilización de calcio intracelular como consecuencia de la activación de la vía G_q-fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC) (*véase* cap. 6); dicho efecto a su vez origina muy diversos fenómenos mediados por el calcio, de manera directa o como consecuencia de la fosforilación de las proteínas "específicas". A diferencia de ello, los receptores muscarínicos M_2 y M_4 inhiben la adenilciclasa y regulan los canales de iones específicos (como sería intensificación de la conductancia de potasio en tejido de aurículas del corazón), por medio de subunidades liberadas de las proteínas G sensibles a la toxina de tos ferina (G_i y G_o), que son diferentes de las proteínas G utilizadas por los receptores M_1 y M_3 (*véase* cap. 1)

Los estudios que utilizan anticuerpos y ligandos específicos de subtipos de receptores muestran una localización precisa de los subtipos de receptores muscarínicos, por ejemplo, dentro de regiones encefálicas y en poblaciones diferentes de células de músculo de fibra lisa (Levey, 1993; Yasuda *et al.*, 1993; Eglen *et al.*, 1996; Caulfield y Birdsall, 1998). Los subtipos M_1 a M_5 han sido alterados por medio de la manipulación génica para crear alelos "silenciosos" para cada uno de los genes en cuestión (Hamilton *et al.*, 1997; Gomeza *et al.*, 1999; Matsui *et al.*, 2000; Yamada *et al.*, 2001a; Yamada *et al.*, 2001b; Wess, 2004). Todas las selecciones de los subtipos del receptor muscarínico dieron origen a ratones viables y fértiles. Los estudios que utilizaron dichos ratones indicaron que las convulsiones inducidas por *pilocarpina* son mediadas por M_1; los temblores inducidos por *oxotremorina*, por medio de los receptores M_2, la analgesia, por la participación de los receptores M_2 y M_4, y la hipotermia por el receptor M_2 y otros subtipos. El *carbacol* y la bradicardia inducida por mecanismos vagales se pierden en los ratones con "anulación" génica del receptor M_2, en tanto que dichos animales que no tienen el receptor M_3 muestran pérdida de la broncoconstricción colinérgica y la contracción de la vejiga (Fisher *et al.*, 2004; Wess, 2004). Para la anulación completa de la broncoconstricción, la salivación, la constricción pupilar y la contracción vesical, todas de tipo colinérgico, se necesita por lo común la eliminación (deleción) de más de un subtipo de receptor. La mínima alteración fenotípica que acompaña a la deleción de un solo subtipo de receptor sugiere redundancia funcional entre los subtipos de estas estructuras, en diversos tejidos.

Propiedades farmacológicas

Aparato cardiovascular. La acetilcolina ejerce cuatro efectos primarios en el aparato cardiovascular: vasodilatación, lentificación de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo), disminución en la velocidad de conducción de los tejidos especializados de los nudos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) (efecto dromotrópico negativo) y disminución de la fuerza de la contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo). El último efecto mencionado asume menor importancia en el miocardio ventricular que en el auricular. Algunas de las respuestas antes señaladas pueden ser "enmascaradas" por los barorreceptores y otros reflejos que disminuyen las respuestas directas a la acetilcolina.

Sólo en raras ocasiones se aplica por vía sistémica la acetilcolina, pero sus acciones en el corazón son importantes porque intervienen los impulsos vagales colinérgicos en las acciones de los glucósidos cardíacos, los agentes antiarrítmicos y otros fármacos más; la estimulación aferente de las vísceras durante las intervenciones quirúrgicas también estimula la liberación vagal de acetilcolina.

La inyección intravenosa de una dosis pequeña de ACh origina una disminución transitoria en la tensión arterial, a causa de la vasodilatación generalizada, que suele acompañarse de taquicardia refleja. Se necesita una dosis muchísimo mayor para desencadenar bradicardia o bloqueo de la conducción del nudo AV, por acción directa de la acetilcolina en el corazón. Si se inyectan grandes dosis de ACh después de administrar atropina se observa aumento de la tensión arterial, causada por estimulación directa de la médula suprarrenal y ganglios simpáticos con la consiguiente liberación de catecolaminas a la circulación, y a nivel de las terminaciones posganglionares simpáticos a nivel de las correspondientes neuronas efectoras.

La ACh produce dilatación en esencia en todos los lechos vasculares, incluso los de las vasculaturas pulmonar y coronaria. La vasodilatación de los lechos coronarios está mediada por liberación de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) y puede desencadenarse por reflejos barorreceptores o quimiorreceptores o por estimulación eléctrica directa del vago (Feigl, 1998). Sin embargo, ni el tono vasodilatador parasimpático ni el tono vasoconstrictor simpático desempeñan una función de primera importancia en la regulación del flujo sanguíneo coronario, en comparación con los efectos de la presión local de oxígeno y de factores metabólicos autorreguladores, como la adenosina (Berne y Levy, 1997).

La dilatación de los lechos vasculares por la acetilcolina exógena se debe a los receptores muscarínicos, predominantemente del subtipo M_3 (Bruning *et al.*, 1994; Eglen *et al.*, 1996; Caulfield y Birdsall, 1998), a pesar de que muchos de

los vasos sanguíneos al parecer no poseen inervación colinérgica. Los receptores muscarínicos encargados de la relajación están situados en las células endoteliales de los vasos; la ocupación de dichos receptores por el agonista activa la vía de G_q-PLC-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate,* IP_3) de las células endoteliales y con ello se activa la sintasa endotelial de óxido nítrico (*endothelial NO synthase,* eNOS) que depende de calcio y de calmodulina, y así se produce dicho óxido (factor relajante derivado de endotelio) (Moncada y Higgs, 1995) que se difunde a células vecinas de fibra lisa y las relaja (Furchgott, 1999; Ignarro *et al.*, 1999) (*véanse* caps. 1 y 6). La vasodilatación también puede surgir de manera indirecta por la inhibición de la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas adrenérgicas por acción de la acetilcolina. Si se lesiona el endotelio, como se observa en algunos cuadros fisiopatológicos, la acetilcolina estimula los receptores en las células de fibra lisa de vasos y origina vasoconstricción, al activar la vía G_q-PLC-IP_3. También hay pruebas de neurotransmisión basada en óxido nítrico (nitrérgica) en vasos periféricos (Toda y Okamura, 2003).

La estimulación colinérgica afecta la función del corazón de manera directa y al inhibir los efectos de la activación adrenérgica; esta última depende del nivel del "tono estimulatorio" simpático que llega al corazón y es consecuencia parcial de inhibición de la formación de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico y disminución en la actividad de canales de calcio de tipo L mediada por los receptores M_2 (Brodde y Michel, 1999). Se desconoce la participación funcional de los receptores M_3 en el corazón de ser humano (Willmy-Matthes *et al.*, 2003). La inhibición de la estimulación adrenérgica del corazón depende no sólo de la capacidad de la acetilcolina para modular o deprimir la respuesta del miocardio a las catecolaminas, sino también de su capacidad de inhibir la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas. Se conocen también receptores M_2 inhibidores que regulan la liberación de ACh en el corazón del humano (Oberhauser *et al.*, 2001). La inervación colinérgica del miocardio ventricular es menos abundante y las fibras parasimpáticas terminan en gran medida en tejido de conducción especializado, como las fibras de Purkinje, pero también en miocitos ventriculares (Kent *et al.*, 1976; Levy y Schwartz, 1994).

En el nudo SA cada impulso cardíaco normal se inicia por despolarización espontánea de las células del marcapaso (*véase* cap. 34). A un nivel crítico, que es el potencial umbral, esta despolarización inicia un potencial de acción. Éste se conduce a través de las fibras musculares auriculares hacia el nudo AV y, desde ahí, por el sistema de Purkinje hacia el músculo ventricular. La ACh disminuye la frecuencia cardíaca al reducir el ritmo de la despolarización diastólica espontánea (corriente del marcapaso) y al incrementar la corriente repolarizante K^+ al nivel del nudo SA; esta acción retrasa el logro del potencial umbral y los acontecimientos sucesivos en el ciclo cardíaco (DiFrancesco, 1993).

En el músculo auricular la acetilcolina disminuye la potencia de la contracción, fenómeno que se da en forma indirecta, en gran medida como resultado de disminución de la actividad de AMP cíclico y de los canales de calcio. Los efectos inhibidores directos aparecen con concentraciones mayores de ACh y son consecuencia de la activación de los canales de potasio regulados por proteína G, mediada por receptor M_2 (Wickman y Clapham, 1995). La velocidad de conducción de impulsos en la aurícula normal no se modifica o puede acelerarse en reacción a la acetilcolina. Este aumento se debe a la activación de canales adicionales del Na^+, posiblemente por reacción a la hiperpolarización inducida por la ACh. La combinación de estos factores es la base para que se perpetúen o exacerben los efectos de los impulsos vagales sobre el aleteo (flúter) auricular o la fibrilación que se originan como focos ectópicos. En contraste, primordialmente en el nudo AV, y en mucho menor grado en el sistema de conducción de Purkinje, la ACh retrasa la conducción e incrementa el periodo refractario. La disminución de la conducción nodal AV suele ser la causa del bloqueo cardíaco completo que puede observarse cuando se dan por vía general grandes cantidades de agonistas colinérgicos. Al incrementarse el tono vagal, como sucede cuando se administran glucósidos de la *digital,* el aumento del periodo refractario puede contribuir a reducir la frecuencia con que se transmiten los impulsos auriculares aberrantes hacia el ventrículo y, por tanto, disminuir la frecuencia ventricular durante el aleteo o la fibrilación auriculares.

En el ventrículo, la acetilcolina liberada por estimulación vagal o aplicada de manera directa ejerce también un efecto inotrópico negativo, aunque es menor que el observado en las aurículas. En los seres humanos y muchos mamíferos la inhibición se vuelve más patente cuando también se produce la estimulación adrenérgica o hay un tono simpático "basal" (Levy y Schwartz, 1994; Brodde y Michel, 1999; Lewis *et al.*, 2001). El automatismo de las fibras de Purkinje queda suprimido y aumenta el "nivel límite" o umbral para que surja la fibrilación ventricular (Kent y Epstein, 1976). Las terminaciones nerviosas simpáticas y vagales están muy juntas y se piensa que existen receptores muscarínicos en zonas presinápticas y también en las postsinápticas (Wellstein y Pitschner, 1988).

Tubo digestivo y vías urinarias. Aunque la estimulación de las aferencias vagales hacia el tubo digestivo aumenta el tono, la amplitud de la contracción y la actividad secretora del estómago y el intestino, esas reacciones no se observan de manera constante con la administración de ACh. El riego inadecuado y la hidrólisis rápida por la butirilcolinesterasa plasmática limitan el acceso de la ACh a los receptores muscarínicos. La inervación sacra parasimpática causa contracción del músculo pubovesical, aumento de la presión de micción, y peristaltismo en los uréteres, pero por razones similares estas reacciones no son evidentes con la ACh administrada.

Efectos diversos. En el capítulo 6 se comentan la influencia de la ACh y de la inervación parasimpática sobre diversos órganos y tejidos. La ACh y sus análogos estimulan la secreción por todas las glándulas que reciben inervación parasimpática, entre ellas las lagrimales, traqueo-

bronquiales, salivales, digestivas y sudoríparas exocrinas. Los efectos sobre el sistema respiratorio, además de incremento de la secreción traqueobronquial, comprenden broncoconstricción y estimulación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico. Cuando se instilan en los ojos, producen miosis (*véase* cap. 63).

Sinergismos y antagonismos. Las acciones muscarínicas de la ACh y de todos los fármacos de esta clase quedan bloqueadas de modo selectivo por la atropina, de manera primaria por ocupación competitiva de sitios receptores muscarínicos en las células efectoras del sistema nervioso autónomo, y de modo secundario en células ganglionares de este último sistema. El *hexametonio* y el *trimetafán* bloquean las acciones nicotínicas de la ACh y de sus derivados al nivel de los ganglios autónomos; la *tubocurarina d* y otros agentes de bloqueo competitivos antagonizan sus efectos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular del músculo esquelético (*véase* cap. 9).

ÉSTERES DE COLINA Y ALCALOIDES NATURALES COLINOMIMÉTICOS

Los agonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos se dividen en dos grupos: 1) acetilcolina y algunos ésteres colínicos sintéticos y 2) alcaloides colinomiméticos naturales (en particular pilocarpina, *muscarina* y *arecolina*) y sus congéneres sintéticos.

La *metacolina* (acetil-β-metilcolina) difiere de ACh principalmente porque su acción dura más y es selectiva. Su acción dura más porque el grupo metilo adicional intensifica su resistencia a la hidrólisis por las colinesterasas. Su selectividad se manifiesta por sus acciones nicotínicas leves y el predominio de las muscarínicas, y estas últimas se manifiestan en el aparato cardiovascular (cuadro 7-1).

El carbacol y el betanecol, ésteres de carbamoílo no sustituidos son totalmente resistentes a la hidrólisis por las colinesterasas; por esa razón, sus semividas son lo suficientemente largas para que terminen por distribuirse en zonas con poca corriente sanguínea. El betanecol posee predominantemente acciones muscarínicas y muestra alguna selectividad por la motilidad de vías gastrointestinales y de la vejiga. El carbacol conserva importante actividad nicotínica, particularmente en ganglios autonómicos. Es posible que sus acciones periféricas y ganglionares provengan, cuando menos en parte, de la liberación de acetilcolina endógena de las terminaciones de fibras colinérgicas.

Los tres alcaloides naturales principales de este grupo, pilocarpina, muscarina y arecolina, tienen los mismos sitios principales de acción que los ésteres de colina que se han descrito. La muscarina actúa casi exclusivamente al nivel de los sitios receptores muscarínicos, hecho al cual deben éstos su nombre. La arecolina actúa también al nivel de los receptores nicotínicos. La pilocarpina genera un efecto muscarínico dominante, pero produce reacciones cardiovasculares anómalas, y las glándulas sudoríparas son particularmente sensibles a este fármaco. Aunque estos alcaloides naturales tienen gran utilidad como agentes farmacológicos, su uso clínico actual se restringe en gran medida al uso de la pilocarpina como sialagogo y miótico (*véase* cap. 63).

Historia y fuentes. De los varios cientos de derivados sintéticos de la colina investigados, únicamente la metacolina, el carbacol y el betanecol han tenido aplicaciones clínicas. En la figura 7-1 se muestran las estructuras de dichos compuestos. Hunt y Taveau estudiaron la metacolina, el análogo metilo β de la ACh, desde 1911. El carbacol y el betanecol, su análogo metilo β, se sintetizaron e investigaron durante el decenio de 1930. La pilocarpina es el principal alcaloide obtenido de las hojas de arbustos sudamericanos del género *Pilocarpus.* Aunque desde hace mucho tiempo los nativos sabían que al mascar las hojas de las plantas del género *Pilocarpus* se producía salivación, al parecer fue un médico brasileño llamado Coutinhou quien efectuó los primeros experimentos en 1874. El alcaloide fue aislado en 1875, y poco después Weber describió las acciones de la pilocarpina sobre la pupila y las glándulas sudoríparas y salivales.

Se conocen desde tiempos remotos los efectos venenosos de algunas especies de hongos, pero sólo a partir de que Schmiedeberg aisló al alcaloide muscarina de *Amanita muscaria* en 1869 se investigaron de manera sistemática sus propiedades. La arecolina es el principal alcaloide de las

Cuadro 7-1

Algunas propiedades farmacológicas de los ésteres de colina y los alcaloides naturales

AGONISTA MUSCARÍNICO	SUSCEPTIBILIDAD A LAS COLINESTERASAS	ACTIVIDAD MUSCARÍNICA					ACTIVIDAD NICOTÍNICA
		Aparato cardiovascular	*Vías gastrointestinales*	*Vejiga*	*Ojo (acción tópica)*	*Antagonismo por parte de la atropina*	
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+
Carbacol	−	+	+++	+++	++	+	+++
Betanecol	−	±	+++	+++	++	+++	−
Muscarina	−	++	+++	+++	++	+++	−
Pilocarpina	−	+	+++	+++	++	+++	−

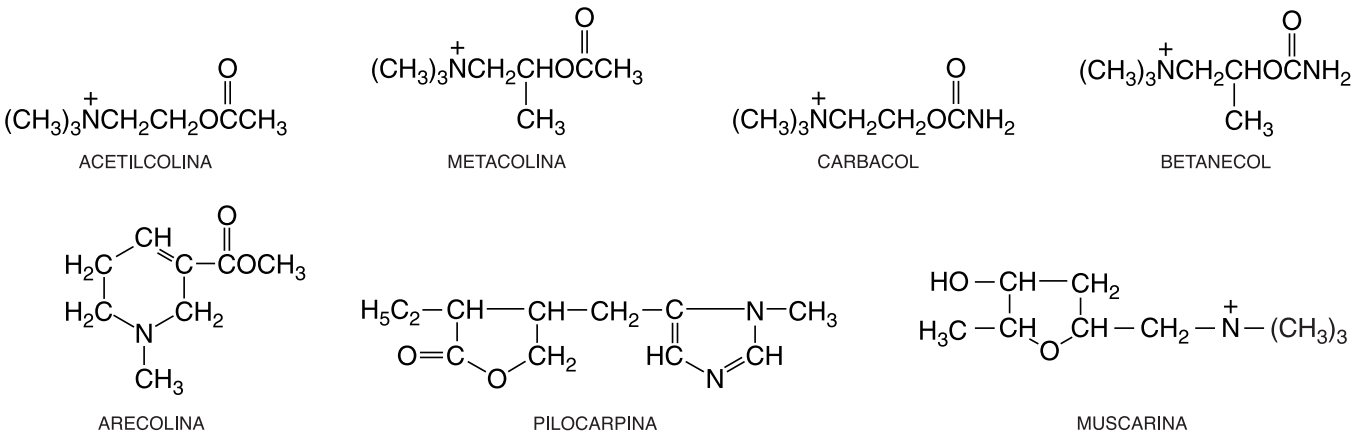


Figura 7-1. ***Fórmulas estructurales de la acetilcolina, los ésteres de colina y alcaloides naturales que estimulan a los receptores muscarínicos.***

nueces de areca o betel, semillas de *Areca catechu.* Desde la antigüedad, la nuez de betel roja ha sido consumida como euforético por los nativos del subcontinente indio y el archipiélago malayo, en una mezcla para mascar conocida como betel y compuesta por nuez, polvo de conchas de mariscos y hojas de *Piper betle*, especie trepadora de pimienta.

Relaciones entre estructura y actividad. Los alcaloides muscarínicos manifiestan diferencias notables, lo mismo que relaciones interesantes en su estructura en comparación con los ésteres cuaternarios de colina (fig. 7-1). La arecolina y la pilocarpina son aminas terciarias. La muscarina, un compuesto de amonio cuaternario, muestra absorción más limitada. El McN-A-343 es un agonista que se propuso originalmente para estimular a receptores M_1 con cierta selectividad. Al tiempo que se tiene la certeza de que el McN-A-343 puede estimular ganglios simpáticos y neuronas inhibidoras en el plexo mientérico, debe tenerse en cuenta que se trata de un efecto "funcional" más que específico de subtipo. Por consiguiente, no se conocen agonistas terapéuticamente útiles con especificidad real por M_1 u otro subtipo (Caulfield y Birdsall, 1998; Eglen *et al.*, 2001).

Propiedades farmacológicas

Tubo digestivo. Todos los agonistas muscarínicos tienen la capacidad para estimular al músculo liso del tubo digestivo, lo cual incrementa el tono y la motilidad; las dosis grandes causarán espasmo y tenesmo. El carbacol, el betanecol y la pilocarpina, en contraste con la metacolina, estimularán el tubo digestivo sin efectos cardiovasculares importantes.

Vías urinarias. Los ésteres de colina y la pilocarpina contraen el músculo pubovesical, incrementan la presión de micción, disminuyen la capacidad de la vejiga y aumentan el peristaltismo ureteral. Además, los músculos del trígono y del esfínter externo se relajan. La selectividad para la estimulación de la vejiga en comparación con la actividad cardiovascular es evidente con el betanecol. En animales con lesiones experimentales de la médula espinal, los agonistas muscarínicos favorecen la evacuación de la vejiga (Yoshimura *et al.*, 2000).

Glándulas exocrinas. Los ésteres de la colina y los alcaloides muscarínicos estimulan la secreción de glándulas que reciben inervación colinérgica parasimpática o simpática, incluso las lagrimales, salivales, digestivas, traqueobronquiales y sudoríparas. La pilocarpina en particular causa diaforesis notoria en seres humanos; pueden secretarse 2 a 3 L de sudor. La salivación también muestra aumento notorio. La pilocarpina por vía oral parece causar producción más continua de saliva. La muscarina y la arecolina también son diaforéticos potentes. Los efectos adversos pueden comprender hipo, salivación, náusea, vómito, debilidad y, a veces, colapso. Estos alcaloides también estimulan las glándulas lagrimales, gástricas, pancreáticas e intestinales, así como las células mucosas de las vías respiratorias.

Sistema respiratorio. Además de las secreciones traqueobronquiales, los agonistas muscarínicos estimulan el músculo liso bronquial. Los asmáticos muestran reacción con broncoconstricción intensa y reducción de la capacidad vital. Estas acciones constituyen la base de la prueba de inducción con metacolina que se usa para diagnosticar hiperreactividad de vías respiratorias.

Aparato cardiovascular. La administración de metacolina por vía intravenosa lenta y continua desencadena hipotensión y bradicardia del mismo modo en que lo hace la ACh, pero a 1/200 de la dosis. La muscarina, en dosis pequeñas, también conduce a decremento notorio de la presión arterial y lentificación de los latidos cardíacos o interrupción temporal de los mismos. En contraste, el carbacol y el betanecol por lo general sólo causan una disminución transitoria de la presión arterial en dosis que afectan el tubo digestivo y las vías urinarias. De igual modo, la pilocarpina únicamente produce un decremento breve de la presión arterial. Sin embargo, si esta inyección es precedida por una dosis apropiada de un bloqueante de receptores nicotínicos, la pilocarpina genera un incremento notable de la presión. La atropina previene las reacciones tanto vasodepresora como presora; este último efecto queda abolido también por las sustancias de bloqueo adrenérgico α; no se han explicado de manera cabal tales efectos de la pilocarpina, pero pueden originarse por estimulación ganglionar y suprarrenomedular.

Ojos. Los agonistas muscarínicos estimulan a los músculos esfínter de la pupila y ciliar cuando se aplican localmente en los ojos, lo cual produce constricción de la pupila y pérdida de la acomodación para la visión lejana.

Sistema nervioso central. La inyección intravenosa de dosis relativamente pequeñas de pilocarpina, muscarina y arecolina desencadena una estimulación cortical o una reacción de activación característica en el gato, semejante a la generada por la inyección de anticolinesterasas o estimulación eléctrica de la formación reticular del tallo encefálico. La reacción de excitación a todos estos fármacos se reduce o bloquea cuando se administran atropina y compuestos relacionados (Krnjević,

1974). Los ésteres de colina, al ser cuaternarios, no cruzan la barrera hematoencefálica.

Aplicaciones terapéuticas

La acetilcolina (MIOCHOL-E) se expende como producto oftálmico y quirúrgico auxiliar y para la generación rápida de miosis. El *cloruro de betanecol* (cloruro de carbamil-β-metilcolina; URECHOLINE, otros compuestos) se expende en comprimidos y en solución inyectable y se usa como estimulante del músculo de fibra lisa de vías gastrointestinales y en particular de la vejiga. El *clorhidrato de pilocarpina* (SALAGEN) se distribuye en dosis de 5 o 7.5 mg ingeribles para tratar la xerostomía o en la forma de soluciones oftálmicas (PILOCAR, otros compuestos) de potencia diversa. El *cloruro de metacolina* (cloruro de acetil-β-metilcolina; PROVOCHOLINE) puede administrarse para el diagnóstico de hiperreactividad bronquial. Su absorción e intensidad de respuesta impredecibles ha impedido que se le use como agente vasodilatador o vagomimético cardíaco. La *cevimelina* (EVOXAC) es un agonista muscarínico nuevo, en presentación oral, para utilizar en el tratamiento de la xerostomía.

Trastornos gastrointestinales. El betanecol puede ser útil en algunos casos de distensión abdominal posoperatoria, y de atonía y retención gástrica o gastroparesia. Se prefiere la vía oral. La dosificación ordinaria es de 10 a 20 mg tres o cuatro veces al día. El betanecol se proporciona por vía oral antes de cada comida principal en sujetos con retención completa; cuando la retención gástrica es completa y no pasa nada hacia duodeno, se requiere la vía subcutánea porque el fármaco no se absorbe de manera adecuada en estómago. Asimismo, se ha utilizado con buenos resultados el betanecol en algunos pacientes con megacolon congénito y con íleo adinámico causado por estados tóxicos. Los agentes procinéticos con actividad agonista colinérgica y antagonista de la dopamina *(metoclopramida)* o actividad agonista de la serotonina (*véase* cap. 37) han sustituido en gran parte al betanecol en el tratamiento de gastroparesia o de trastornos con reflujo esofágico.

Trastornos de la vejiga. El betanecol puede resultar útil para combatir la retención urinaria y el vaciamiento deficiente de la vejiga cuando no hay obstrucción orgánica, como en caso de retención urinaria posoperatoria y posparto, y en algunos de vejiga hipotónica, miógena o neurógena (Wein, 1991). Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α son auxiliares útiles para reducir la resistencia ofrecida a la salida de orina por el esfínter interno (*véase* cap. 10). El betanecol intensifica las contracciones del músculo detrusor después de lesión raquídea, cuando está intacto el reflejo vesical, y se han observado algunos beneficios en la parálisis sensitiva o motora parcial de la vejiga. Por tanto, puede evitarse el sondeo. En la retención aguda es posible administrar múltiples dosis de 2.5 mg de betanecol por vía subcutánea. El estómago debe estar vacío al momento de inyectar el fármaco. En los casos crónicos se proporcionan por vía oral 10 a 50 mg del medicamento dos a cuatro veces al día con las comidas, para evitar náusea y vómito, hasta que se inicie el vaciamiento voluntario o automático; a continuación, se suprime con lentitud la administración de betanecol.

Xerostomía. La pilocarpina se proporciona por vía oral a dosis de 5 a 10 mg en el tratamiento de la xerostomía que sobreviene tras la radioterapia de cabeza y cuello, y de la que ocurre en el síndrome de Sjögren (Wiseman y Faulds, 1995; Porter *et al.*, 2004). Este último es un trastorno autoinmunitario que afecta primordialmente a mujeres en donde están alteradas las secreciones, en particular la de las glándulas salivales y lagrimales (Anaya y Talal, 1999; Nusair y Rubinow, 1999). Se logra aumento de la secreción salival, facilidad para deglutir y mejoría subjetiva de la hidratación de la cavidad bucal, en tanto el parénquima salival conserve una función residual. Los efectos adversos son los característicos de la estimulación colinérgica y la sudación es la molestia más frecuente. El betanecol es un fármaco oral alternativo que, en opinión de algunos investigadores, produce menos diaforesis (Epstein *et al.*, 1994). La cevimelina (EVOXAC) es un agonista recién aprobado con actividad en receptores M_3 muscarínicos. Estos receptores se encuentran en los epitelios de las glándulas lagrimales y salivales. La cevimelina tiene una acción sialogógica de larga duración y puede generar menos efectos adversos que la pilocarpina (Anaya y Talal, 1999). También intensifican las secreciones de lagrimas en el síndrome de Sjögren (Ono *et al.*, 2004).

Uso oftalmológico. La pilocarpina también se utiliza para tratar el glaucoma, y en dicho cuadro se instila en el ojo, por lo común en la forma de soluciones de 0.5 a 4%. También se distribuye en el mercado un inserto ocular (OCUSERT PILO-20) que libera 20 μg de pilocarpina por hora, en un lapso de siete días, para controlar el incremento de la presión intraocular. Suele tolerarse mejor que las anticolinesterasas, y es el agente colinérgico estándar en el tratamiento inicial del glaucoma de ángulo abierto. Se produce reducción de la presión intraocular en plazo de unos cuantos minutos, y dura 4 a 8 h. En el capítulo 63 se explica la administración oftálmica de pilocarpina sola y en combinación con otros medicamentos. La acción miótica de la pilocarpina es útil para revertir crisis de glaucoma de ángulo estrecho y para superar la midriasis originada por la atropina; alternada con midriáticos, la pilocarpina se usa para disolver las adherencias entre iris y cristalino.

Sistema nervioso central (SNC). Los agonistas que muestran selectividad funcional para receptores M_1 y M_2 han sido objetivos de creación y perfeccionamiento por compañías farmacéuticas, y algunos han estado en estudios clínicos para uso en el tratamiento del deterioro intelectual vinculado con la enfermedad de Alzheimer. La ventaja potencial de esos antagonistas surgiría a partir de la estimulación de receptores M_1 postsinápticos en el SNC sin estimular al mismo tiempo a los receptores M_2 presinápticos que inhiben la liberación de ACh endógena. Sin embargo, la falta de eficacia en la mejoría de la función cognitiva ha disminuido el entusiasmo por este método (Eglen *et al.*, 1999).

Precauciones, toxicidad y contraindicaciones

Los agonistas muscarínicos se administran por vía subcutánea para lograr una reacción aguda, y por vía oral para tratar padecimientos más crónicos. Si sobreviene una reacción tóxica grave a estos fármacos, debe aplicarse *sulfato de atropina* (0.5 a 1.0 mg en adultos) por vía subcutánea o intravenosa. También es útil la *adrenalina* (0.3 a 1.0 mg por vía subcutánea o intramuscular) para suprimir las respuestas cardiovasculares o broncoconstrictoras graves.

Entre las contraindicaciones principales del uso de los ésteres de colina destacan asma, hipertiroidismo, insuficiencia coronaria y enfermedad ulcerosa péptica. El efecto broncoconstrictor tiende a desencadenar crisis asmáticas, y los pacientes hipertiroideos pueden desarrollar fibrilación auricular. La hipotensión inducida por estos compuestos tal vez reduzca intensamente el flujo sanguíneo coronario, sobre todo si está alterado de antemano. Otros posibles efectos adversos de los agonistas de la colina son bochornos, sudación, cólicos, eructo, sensación de opresión en la vejiga, dificultad para la acomodación visual, cefalalgia y salivación.

Toxicología

La intoxicación con pilocarpina, muscarina o arecolina se caracteriza sobre todo por intensificación de sus efectos parasimpaticomiméticos diversos y es similar a la producida por el consumo de hongos del género *Inocybe* (*véase* más adelante en este capítulo). El tratamiento consiste en administrar por vía parenteral atropina a dosis suficientes para que crucen la barrera hematoencefálica, y en aplicar medidas adecuadas para apoyar la respiración y circulación, y contrarrestar el edema pulmonar.

Intoxicación por hongos (micetismo). Se conoce desde hace siglos la intoxicación o envenenamiento por hongos. Se dice que el poeta griego

Eurípides (siglo v a. C.) perdió a su esposa y a tres hijos por esta causa. En años recientes se ha incrementado el número de casos de envenenamiento por hongos, como resultado del entusiasmo actual por el consumo de hongos silvestres. Diversas especies de hongos contienen muchas toxinas, y las especies de un mismo género pueden contener varias distintas.

Aunque la *Amanita muscaria* es el hongo del que se aisló la muscarina, su contenido del alcaloide es tan bajo (cerca de 0.003%) que no pueden atribuirse a la muscarina efectos tóxicos importantes. Se encuentran concentraciones mucho más grandes de muscarina en diversas especies de *Inocybe* y *Clitocybe.* Los síntomas de intoxicación atribuibles a la muscarina se desarrollan con rapidez, en plazo de 30 a 60 min después de la ingestión; éstos consisten en sialorrea, epífora, náusea, vómito, cefalalgia, trastornos visuales, cólicos, diarrea, broncoespasmo, taquicardia, hipotensión y choque. Estos efectos se bloquean eficazmente mediante tratamiento con atropina (1 a 2 mg por vía intramuscular cada 30 min) (Köppel, 1993; Goldfrank, 1998).

La intoxicación producida por *A. muscaria* y las especies relacionadas de *Amanita* se originan por las propiedades neurológicas y alucinógenas del muscimol, el ácido iboténico y otros derivados del isoxazol. Estos compuestos estimulan los receptores de aminoácidos excitadores e inhibidores. Los síntomas varían entre irritabilidad, inquietud, ataxia, alucinaciones y delirio, y somnolencia con sedación. El tratamiento es principalmente de sostén; están indicadas las benzodiazepinas cuando predomina la excitación, en tanto que la atropina suele exacerbar el delirio.

Los hongos de las especies de *Psilocybe* y *Panaeolus* contienen psilocibina y derivados relacionados de la triptamina. Éstos producen también alucinaciones de duración breve. Las especies de *Gyromitra* (solanos falsos) originan trastornos gastrointestinales y hepatotoxicosis retrasada. El principio tóxico es el acetaldehído de metilformilhidrazona, que se convierte en el cuerpo en hidrazinas reactivas. Aunque se han informado defunciones por insuficiencias hepática y renal, son mucho menos frecuentes que por el consumo de hongos que contienen amatoxina.

La forma más grave de micetismo es la causada por *Amanita phalloides,* otra especie de *Amanita,* y las especies de *Lepiota* y *Galerina* (Goldfrank, 1998). Estas especies constituyen casi 90% de todos los casos letales. Puede serlo la ingestión de apenas 50 g de *A. phalloides* (seta mortífera). Las toxinas principales son las amatoxinas (amanitina α y β), grupo de octapéptidos cíclicos que inhiben a la polimerasa II del RNA y, por tanto, bloquean la síntesis de mRNA. Esto origina muerte celular, que se manifiesta particularmente al nivel de mucosa gastrointestinal, hígado y riñón. Los síntomas iniciales, que a menudo pasan inadvertidos o, cuando los hay, se deben a otras toxinas, consisten en diarrea y cólicos. Se produce un periodo asintomático que dura hasta 24 h, seguido de funcionamientos deficientes hepático y renal. La muerte sobreviene en cuatro a siete días, a causa de insuficiencias renal y hepática (Goldfrank, 1998). El tratamiento es principalmente de sostén; como antídotos pueden ser eficaces *penicilina, ácido tióctico* y *silibinina,* pero las pruebas se basan ante todo en estudios anecdóticos (Köppel, 1993).

Como la gravedad de la toxicosis y las estrategias terapéuticas en la intoxicación por hongos dependen de la especie ingerida, debe lograrse la identificación de ésta. A menudo los síntomas se retrasan, por lo que el lavado gástrico y la administración de carbón activado resultan de valor limitado. Los centros regionales de control de intoxicaciones de Estados Unidos llevan un registro actualizado de la incidencia de estos problemas de salud en las diversas regiones, y brindan información sobre los procedimientos terapéuticos apropiados.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

La clase de fármacos a los que se ha llamado aquí antagonistas de los receptores muscarínicos incluye: 1) los alcaloides naturales, atropina y *escopolamina;* 2) derivados semisintéticos de estos alcaloides, que difieren de manera primaria de los compuestos originales en su biodegradación o en su duración de acción, y 3) congéneres sintéticos, algunos de los cuales muestran selectividad por subtipos particulares de receptores muscarínicos. Los fármacos dignos de mención entre los derivados sintéticos comprenden *homatropina* y *tropicamida,* que tienen duración de acción más breve que la atropina, y *metilatropina, ipratropio* y *tiotropio,* que son "cuaternarios" y no cruzan la barrera hematoencefálica ni atraviesan con facilidad las membranas. Los dos agentes recién mencionados se administran por inhalación en el tratamiento de la neumopatía obstructiva crónica, aunque no han sido aprobados para utilizar en el asma bronquial. El ipratropio tiene una indicación aprobada por la FDA para usar en la rinorrea perenne y vinculada con el resfriado común. Los derivados sintéticos que poseen selectividad parcial por receptores incluyen pirenzepina, que se utiliza en algunos países para tratar la enfermedad acidopéptica, y la *tolterodina,* la *oxibutinina* y otros productos más que se utilizan en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos impiden los efectos de la ACh al bloquear su fijación a los receptores colinérgicos muscarínicos al nivel de los sitios neuroefectores en músculo liso, músculo cardíaco y células glandulares, lo mismo que en ganglios periféricos y sistema nervioso central. En general, los antagonistas de los receptores muscarínicos producen poco bloqueo de los efectos de la ACh en los sitios receptores nicotínicos. Sin embargo, los análogos del amonio cuaternario de la atropina y los fármacos relacionados manifiestan, por lo general, un grado más alto de actividad bloqueadora nicotínica y, por tanto, es más probable que tiendan a interferir en la transmisión ganglionar o neuromuscular.

La transmisión colinérgica parece ser tanto muscarínica como nicotínica a niveles espinal, subcortical y cortical en encéfalo (*véase* cap. 12). A dosis altas o tóxicas, los efectos centrales de la atropina y los fármacos relacionados consisten por lo regular en la estimulación del SNC, seguida de depresión. Como los compuestos cuaternarios penetran mal por la barrera hematoencefálica, los antagonistas de este tipo ejercen poco o ningún efecto en el sistema nervioso central.

Las uniones neuroefectoras parasimpáticas en órganos diferentes muestran variación en su sensibilidad a los antagonistas de receptores muscarínicos (cuadro 7-2). Las dosis pequeñas de atropina deprimen las secreciones salival y bronquial, y la sudación. A dosis mayores se dilata la pupila, se inhibe la acomodación del cristalino para la visión de cerca y se bloquean los efectos vagales sobre el corazón, de modo que se incrementa la frecuencia cardíaca. Dosis mayores inhiben el control parasimpático de la vejiga urinaria y el tubo digestivo y, por tanto, bloquean la micción y disminuyen el tono, así como la motilidad del intestino. Se requieren dosis aun mayores para inhibir la motilidad gástrica y en particular la secreción. Por tanto, las dosis de atropina y de la mayor parte de los antagonistas de los receptores muscarínicos relacio-

Cuadro 7-2
Efectos de la atropina en relación con la dosis

DOSIS	EFECTOS
0.5 mg	Disminución leve de la frecuencia cardíaca; cierta sequedad bucal; inhibición de la sudación
1.0 mg	Sequedad bucal definida; sed; incremento de la frecuencia cardíaca, en ocasiones precedido de disminución; dilatación pupilar leve
2.0 mg	Frecuencia cardíaca rápida; palpitaciones; sequedad bucal notable; pupilas dilatadas; visión cercana un tanto borrosa
5.0 mg	Todos los síntomas mencionados, pero en grado notable; dificultad para hablar y deglutir; inquietud y fatiga; cefalalgia; piel seca y caliente; dificultad para orinar; reducción del peristaltismo intestinal
10.0 mg y más	Los síntomas mencionados, pero más notables aún; pulso rápido y débil; iris prácticamente obliterado; visión muy borrosa; piel enrojecida, caliente, seca y de tonalidad escarlata; ataxia, inquietud y excitación; alucinaciones y delirio; coma

nados que reducen el tono gastrointestinal y deprimen la secreción gástrica afectan también, casi de manera invariable, la secreción salival, la acomodación ocular, la micción y el tono gastrointestinal. Tal vez esta jerarquía de sensibilidades relativas no sea consecuencia de las diferencias en la afinidad de la atropina por los receptores muscarínicos en estos sitios, puesto que esta sustancia no manifiesta selectividad por distintos subtipos de receptores muscarínicos. Los aspectos determinantes más probables son el grado en que el tono parasimpático regula las funciones de los diversos órganos terminales, y la participación de las neuronas y los reflejos intramurales.

Las acciones de la mayor parte de los antagonistas de los receptores muscarínicos con que se cuenta en clínica difieren sólo en un sentido cuantitativo de los de la atropina, la cual más adelante se considera como prototipo del grupo. Ningún antagonista en la categoría selectiva para receptor, incluso la pirenzepina, es totalmente selectivo (es decir, tiene afinidad distintiva por un subtipo en relación con todos los otros subtipos de receptores). De hecho, la eficacia clínica de algunos fármacos quizá dependa del equilibrio de las acciones antagonistas sobre dos o más subtipos de receptores.

Historia. Los antagonistas de los receptores muscarínicos naturales, atropina y escopolamina, son los alcaloides de las plantas del grupo de la belladona (familia Solanaceae). Los antiguos hindúes conocían los preparados de la belladona y sus médicos los utilizaron durante muchos siglos. En tiempos del imperio romano y en la Edad Media, el mortífero arbusto de la belladona se usó a menudo para producir un envenenamiento de lenta evolución y origen indescifrable. Esto hizo que Linneo denominara a esta planta *Atropa belladonna,* en referencia a Atropos, la más antigua de las tres Parcas, cortadora del hilo de la vida. El nombre *belladona* deriva del uso supuesto de este preparado por las mujeres italianas para dilatarse las pupilas; se sabe que algunos fotógrafos de modas utilizan este mismo recurso hoy en día para aumentar el atractivo visual de sus modelos. La atropina *(d,l-hiosciamina)* también se encuentra en *Datura stramonium,* conocida también como chamico y estramonio, y hierba de Jamestown o de Jimson. La escopolamina *(l-hioscina)* se encuentra sobre todo en *Hyoscyamus niger* (beleño). En la India se quemaban la raíz y las hojas de la planta llamada estramonio *(Datura stramonium)* para tratar el asma mediante inhalación del humo. Los colonizadores ingleses observaron este ritual e introdujeron los alcaloides de la belladona en la medicina occidental a principios del siglo XIX.

El estudio preciso de las acciones de la belladona data del aislamiento de la atropina en forma pura por Mein, en 1831. En 1867, Bezold y Bloebaum demostraron que la atropina bloqueaba los efectos cardíacos de la estimulación vagal, y cinco años después Heidenhain encontró que prevenía la secreción salival producida por la estimulación de la cuerda del tímpano. Se han preparado muchos congéneres semisintéticos de los alcaloides de la belladona, y gran número de antagonistas sintéticos de los receptores muscarínicos, primordialmente con la finalidad de cambiar la actividad gastrointestinal o de la vejiga sin producir boca seca o dilatación pupilar.

Propiedades químicas. Atropina y escopolamina son ésteres formados por la combinación de un ácido aromático, el ácido trópico y bases orgánicas complejas, ya sean tropina (tropanol) o escopina. Esta última se distingue de la tropina sólo en que tiene un puente de oxígeno entre los átomos de carbono, designados con los números seis y siete (fig. 7-2). La homatropina es un compuesto semisintético producido por la combinación de la base tropina con ácido mandélico. Los derivados correspondientes del amonio cuaternario, modificados por la adición de un segundo grupo metilo al nitrógeno, son *nitrato de metilatropina, bromuro de metilescopolamina* y *metilbromuro de homatropina*. El ipratropio y el tiotropio también son análogos cuaternarios de la tropina esterificados con ácidos aromáticos sintéticos.

Relaciones entre estructura y actividad. El éster intacto de la tropina y el ácido trópico es esencial para la acción antimuscarínica porque ni el ácido libre ni la base manifiestan actividad antimuscarínica importante. La presencia de un grupo hidroxilo libre en la porción ácida del éster es otro aspecto importante para su actividad. Cuando éstos se administran por vía parenteral, los derivados del amonio cuaternario de la atropina y la escopolamina son, en general, más potentes que sus compuestos originarios tanto en la actividad de bloqueo de los receptores muscarínicos como ganglionares (nicotínicos). Los derivados cuaternarios, cuando se administran por vía oral, se absorben mal y de manera poco confiable.

Tanto el ácido trópico como el ácido mandélico tienen un átomo de carbono asimétrico (**C** en color azul en las fórmulas de la fig. 7-2). La escopolamina es *l*-hioscina y es mucho más activa que *d*-hioscina. La atropina presenta transformación racémica durante la extracción, y consiste en *d,l*-hiosciamina, pero su actividad antimuscarínica se debe casi por completo a la forma *l* de origen natural. Los derivados sintéticos muestran una amplia latitud de estructuras que replican desde el punto de vista espacial el ácido aromático y el nitrógeno con puentes de tropina.

Mecanismos de acción. La atropina y compuestos similares compiten con la acetilcolina y otros agonistas muscarínicos por un sitio de unión común en el receptor muscarínico. Con base en la posición del retinol en la estructura de la rodoxina de mamíferos (Palczewski *et al.*, 2000) el sitio de unión de antagonistas competitivos y de acetilcolina posiblemente

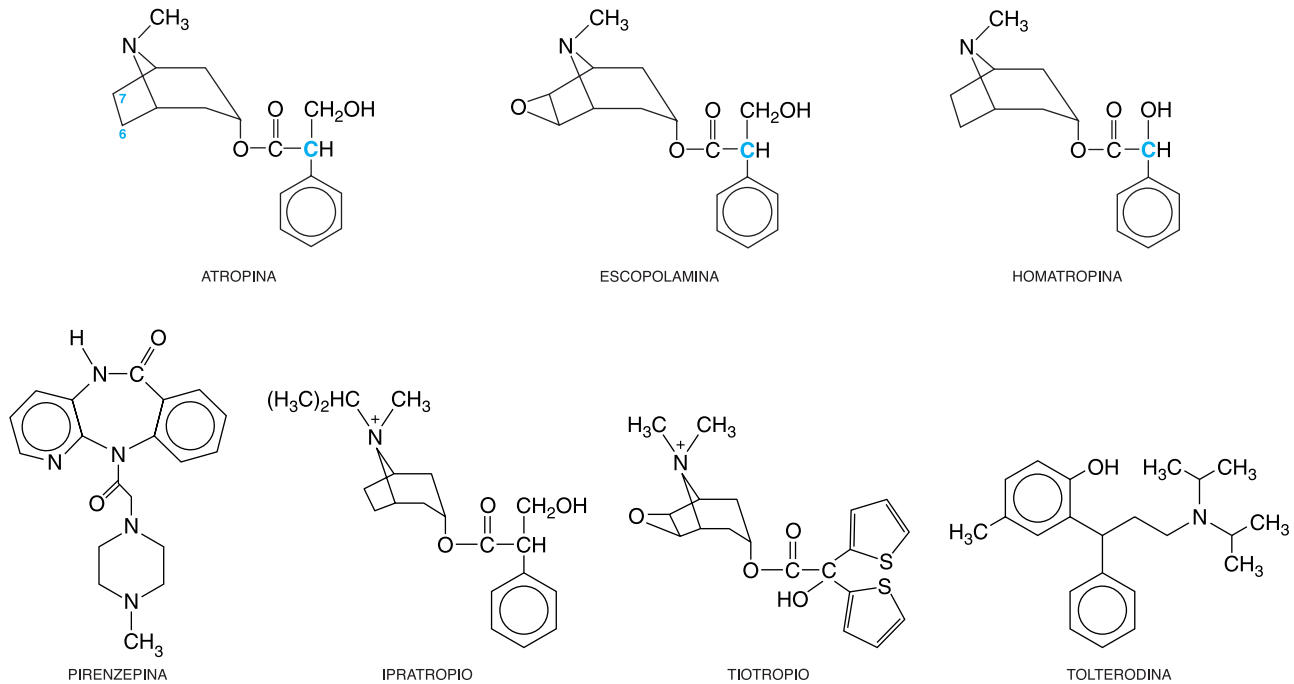


Figura 7-2. ***Fórmulas estructurales de los alcaloides de la belladona y de análogos semisintéticos y sintéticos.*** La **C** en color azul identifica un átomo de carbono asimétrico.

resida en una hendidura formada por varias de las siete hélices transmembrana presentes en el receptor. Se cree que una molécula de ácido aspártico que se encuentra en la porción *N*-terminal de la tercera espiral transmembranal de los cinco subtipos de receptor muscarínico forma un enlace fónico con el nitrógeno cuaternario catiónico en la acetilcolina, y el nitrógeno terciario o cuaternario de los antagonistas (Wess, 1996; Caulfield y Birdsall, 1998).

Como el antagonismo producido por la atropina es competitivo, se puede superar si se incrementa en cantidad suficiente la concentración de ACh al nivel de los sitios receptores del órgano efector. Los antagonistas de los receptores muscarínicos inhiben las reacciones a la estimulación nerviosa colinérgica posganglionar con menor facilidad que las reacciones inducidos por los ésteres de colina inyectados. La diferencia puede deberse a la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas colinérgicas, tan cerca de los receptores que logran acceso a concentraciones muy grandes del transmisor hacia los receptores en la unión neuroefectora.

Propiedades farmacológicas: alcaloides prototípicos atropina y escopolamina

La atropina y escopolamina difieren desde el punto de vista cuantitativo en sus acciones antimuscarínicas, sobre todo en su capacidad para afectar al SNC. La atropina carece casi de efecto perceptible sobre el SNC a las dosis que se aplican en clínica. En contraste, la escopolamina tiene efectos centrales muy notables a dosis terapéuticas bajas. La base de esta diferencia es, probablemente, la mayor penetración de la escopolamina a través de la barrera hematoencefálica. Como la atropina tiene efectos limitados sobre el SNC, se usa de preferencia a la escopolamina en la mayor parte de las aplicaciones terapéuticas.

Sistema nervioso central. A dosis terapéuticas (0.5 a 1 mg), la atropina produce sólo excitación vagal leve, como resultado de estimulación del bulbo raquídeo y de los centros cerebrales superiores. Con dosis tóxicas de atropina, se vuelve más notable la excitación central, y esto da por resultado inquietud, irritabilidad, desorientación, alucinaciones o delirio (*véase* más adelante en este capítulo la descripción del envenenamiento con atropina). Con dosis aún mayores, la estimulación va seguida de depresión, que culmina en colapso circulatorio e insuficiencia respiratoria después de un periodo de parálisis y coma.

A dosis terapéuticas la escopolamina genera, en condiciones normales, depresión del SNC que se manifiesta por somnolencia, amnesia, fatiga e incapacidad de ensoñación con reducción de la etapa de sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM). También produce euforia y, por tanto, es motivo de cierto abuso. Antes se buscaban los efectos depresivos y amnésicos cuando se administraba escopolamina como auxiliar de los anestésicos o en la medicación preanestésica. Sin embargo, en presencia de dolor intenso las mismas dosis de escopolamina originan a veces excitación, inquietud, alucinaciones o delirio. Estos efectos excitadores semejan a los de las dosis tóxicas de atropina. La escopolamina también es eficaz para prevenir el mal del via-

jero (mareo por movimiento o cinetosis). Esta acción se produce probablemente sobre la corteza o a nivel más periférico sobre el aparato vestibular.

Los alcaloides de la belladona y los antagonistas del receptor muscarínico relacionados se han utilizado desde hace mucho tiempo para tratar el parkinsonismo; pueden ser auxiliares eficaces en el tratamiento con *levodopa* (véase cap. 20). Los antagonistas de los receptores muscarínicos se utilizan también para tratar los síntomas extrapiramidales que suelen producirse como efecto adverso de la terapéutica con antipsicóticos (*véase* cap. 18). Ciertos antipsicóticos son antagonistas relativamente potentes de los receptores muscarínicos (Richelson, 1999) y éstos causan menos efectos adversos extrapiramidales.

Ganglios y nervios autónomos. La neurotransmisión colinérgica en los ganglios autónomos es mediada principalmente por activación de los receptores colinérgicos nicotínicos, lo cual da por resultado generación de potenciales de acción (*véanse* caps. 6 y 9). La ACh y otros agonistas colinérgicos producen también generación de potenciales postsinápticos excitadores lentos mediados por receptores de acetilcolina M_1 muscarínicos ganglionares. Esta reacción es en particular sensible a bloqueo por pirenzepina. Es difícil valorar el grado al cual la reacción excitadora lenta puede alterar la transmisión de impulsos a través de los diferentes ganglios simpáticos y parasimpáticos, pero los efectos de la pirenzepina sobre las reacciones de los órganos terminales sugieren una función reguladora fisiológica para el receptor ganglionar M_1 (Caulfield, 1993; Eglen *et al.*, 1996; Birdsall *et al.*, 1998; Caulfield y Birdsall, 1998).

La pirenzepina inhibe la secreción de ácido gástrico a dosis que tienen poco efecto sobre la salivación o la frecuencia cardíaca. Como los receptores muscarínicos de las células parietales no parecen tener gran afinidad por la pirenzepina, se ha postulado que el receptor M_1 encargado de los cambios en la secreción de ácido gástrico se ubica en los ganglios intramurales (Eglen *et al.*, 1996). Al parecer, el bloqueo de los receptores ganglionares (más que el de la unión neuroefectora) es un fenómeno subyacente a la capacidad de la pirenzepina para inhibir la relajación del esfínter esofágico inferior. De igual modo, el bloqueo de los ganglios parasimpáticos puede contribuir a la reacción a antagonistas muscarínicos en los pulmones y el corazón (Wellstein y Pitschner, 1988).

También hay receptores muscarínicos presinápticos en terminales de neuronas simpáticas y parasimpáticas. El bloqueo de estos receptores presinápticos que son de subtipo variable, por lo general aumenta la liberación de transmisor. Así, los bloqueadores muscarínicos no selectivos pueden aumentar la liberación de ACh, lo cual contrarresta en parte los efectos del bloqueo del receptor postsináptico.

Como los antagonistas de los receptores muscarínicos pueden alterar la actividad autónoma al nivel del ganglio y de la neurona posganglionar, es difícil predecir la reacción final de los órganos terminales al bloqueo de los receptores muscarínicos. Por tanto, aunque al parecer el bloqueo directo de los sitios neuroefectores revierte los efectos ordinarios en el sistema nervioso parasimpático, la inhibición concomitante de los receptores ganglionares o presinápticos puede producir respuestas paradójicas.

Ojo. Los antagonistas de receptores muscarínicos bloquean las respuestas colinérgicas en el esfínter pupilar del iris y el músculo ciliar que controla la curvatura del cristalino (*véase* cap. 63). Por tanto, dilatan la pupila (midriasis) y paralizan la acomodación (cicloplejía). La gran dilatación pupilar da por resultado fotofobia; el cristalino queda fijo para la visión de lejos y los objetos cercanos se ven borrosos o incluso más pequeños de lo que son. Queda abolida la constricción refleja pupilar normal a la luz o a la convergencia de los ojos. Estos defectos pueden producirse después de administración local o general de los alcaloides. Sin embargo, las dosis generales ordinarias de atropina (0.6 mg) tienen poco efecto ocular, a diferencia de las dosis iguales de escopolamina, que producen midriasis definida y pérdida de la acomodación. Tanto la atropina como la escopolamina aplicadas de manera local generan efectos oculares de duración considerable; quizá no se recuperen por completo la acomodación y los reflejos pupilares durante siete a 12 días. Por consiguiente, en la práctica oftalmológica se prefiere a otros antagonistas de receptores muscarínicos con acción más breve como midriáticos (*véase* cap. 63). Los agentes simpaticomiméticos también dilatan la pupila, aunque con conservación de la acomodación. La pilocarpina, los ésteres de colina, la *fisostigmina* (la solución oftálmica no se expende ya en Estados Unidos) y el *isofluorofato* (DFP) en concentraciones suficientes revierten de manera parcial o total los efectos de la atropina en los ojos.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos proporcionados por vía general tienen poco efecto sobre la presión intraocular, salvo en los pacientes predispuestos a glaucoma de ángulo estrecho, en quienes la presión puede incrementarse de manera peligrosa. El aumento de la presión ocurre cuando es estrecha la cámara anterior y el iris obstruye el flujo del humor acuoso. Los antagonistas muscarínicos pueden desencadenar un primer ataque en pacientes no identificados que muestran este trastorno relativamente raro. En sujetos con glaucoma de ángulo abierto pocas veces se observa un incremento repentino de la presión. Por lo común se pueden usar inocuamente los fármacos atropiniformes en este último trastorno, en particular si el sujeto recibe adecuadamente el agente miótico apropiado.

Aparato cardiovascular. ***Corazón.*** El efecto principal de la atropina en el corazón consiste en alterar la frecuencia cardíaca. Aunque la reacción dominante es taquicardia, el ritmo cardíaco suele disminuir de manera transitoria con dosis clínicas promedio (0.4 a 0.6 mg). La reducción de la frecuencia cardíaca, que casi nunca es notable (4 a 8 latidos por minuto [lpm]), no suele observarse después de inyección intravenosa rápida. No concurren cambios de la presión arterial o del gasto cardíaco. En alguna ocasión se consideró que este efecto inesperado se debía a estimulación vagal central; sin embargo, se observa también disminución de la frecuencia cardíaca con los antagonistas de los receptores muscarínicos que no entran con facilidad en el encéfalo. En estudios efectuados en seres humanos, se ha demostrado que la pirenzepina es equipotente con la atropina para disminuir la frecuencia cardíaca; su administración previa logra prevenir cualquier disminución ulterior generada por la atropina (Wellstein y Pitschner, 1988).

Las dosis mayores de atropina originan taquicardia progresivamente creciente, al bloquear los efectos vagales sobre los receptores M_2 del marcapaso nodal sinoauricular (SA). La frecuencia cardíaca en reposo aumenta en cerca de 35 a 40 lpm en varones jóvenes que reciben 2 mg de atropina por vía intramuscular; la atropina no trastorna la frecuencia cardíaca máxima (p. ej., por reacción al ejercicio). La influencia de la atropina es más notable en varones adultos jóvenes, en los cua-

les es considerable el tono vagal. En la lactancia y la senectud, las dosis incluso grandes de atropina quizá no incrementen la frecuencia cardíaca. La atropina genera a menudo arritmias cardíacas, pero sin síntomas cardiovasculares importantes.

La disminución de la frecuencia cardíaca es mayor con dosis bajas de escopolamina (0.1 o 0.2 mg) que con atropina. Con dosis más altas es posible observar cardioaceleración transitoria.

Las dosis adecuadas de atropina pueden abolir muchos tipos de enlentecimiento vagal cardíaco reflejo o asistolia (por ejemplo, por inhalación de vapores irritantes, estimulación del seno carotídeo, presión sobre los globos oculares, estimulación peritoneal o inyección de material de contraste durante cateterismo cardíaco). También previene o interrumpe de manera repentina la bradicardia o la asistolia causadas por ésteres de colina, inhibidores de la acetilcolinesterasa u otros fármacos parasimpaticomiméticos, lo mismo que el paro cardíaco por estimulación eléctrica del vago.

La eliminación de la influencia vagal sobre el corazón causada por la atropina tal vez facilite también la conducción auriculoventricular (AV). Este fármaco acorta, además, el periodo refractario funcional del nodo AV y puede aumentar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o aleteo auriculares. La atropina disminuye el grado del bloqueo en algunos casos de bloqueo cardíaco de segundo grado (p. ej., bloqueo AV de Wenckebach), en los cuales la actividad vagal es un factor causal (como sucede en caso de intoxicación por digital). En algunos pacientes con bloqueo cardíaco completo, la atropina suele incrementar la frecuencia idioventricular; en otros, ésta se estabiliza. La atropina y escopolamina mejoran el estado clínico de los pacientes que tienen infarto incipiente de miocardio, al aliviar la bradicardia sinusal o nodal grave o el bloqueo auriculoventricular.

Circulación. A dosis clínicas, la atropina contrarresta por completo la vasodilatación periférica y la disminución aguda de la presión arterial que producen los ésteres de colina; en contraste, cuando se proporciona de manera aislada, no es ni sobresaliente ni constante su efecto sobre los vasos sanguíneos y la presión arterial. Cabe esperar dicho resultado, porque muchos lechos vasculares no poseen notable inervación colinérgica. La presencia de fibras vasodilatadoras simpáticas colinérgicas que se distribuyen en los vasos que a su vez riegan el músculo de fibra estriada, no se ha corroborado con precisión en los humanos; al parecer no intervienen en la regulación normal del tono.

Las dosis tóxicas de atropina, y en ocasiones las terapéuticas, dilatan los vasos sanguíneos cutáneos, sobre todo en las superficies cutáneas proclives al enrojecimiento (bochornos por atropina). Esta quizá sea una reacción compensadora que permite que la radiación de calor supere el incremento de la temperatura inducido por la atropina que puede acompañar a la inhibición de la sudación.

Vías respiratorias. El sistema nervioso parasimpático desempeña una función de primer orden en la regulación del tono broncomotor. Un grupo diverso de estímulos genera incrementos reflejos de la actividad parasimpática que contribuye a la broncoconstricción. Las fibras vagales hacen sinapsis con los receptores nicotínicos y muscarínicos M_1 de los ganglios parasimpáticos ubicados en las vías respiratorias y los activan; las fibras posganglionares cortas liberan acetilcolina, que actúa sobre los receptores muscarínicos M_3 del músculo liso de las vías respiratorias. Las glándulas submucosas están inervadas también por las neuronas parasimpáticas y tienen receptores M_3 de manera predominante. Debido en gran parte a la introducción del ipratropio y tiotropio inhalados, ha resurgido el tratamiento anticolinérgico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma (Barnes y Hansel, 2004).

Los alcaloides de la belladona inhiben las secreciones de nariz, boca, faringe y bronquios y, por tanto, desecan las mucosas de las vías respiratorias. La acción mencionada es especialmente intensa si la secreción es excesiva y ello constituyó la base para utilizar la atropina y la escopolamina para evitar que anestésicos irritantes como el éter dietílico intensificaran la secreción bronquial. Entre los efectos adversos de la atropina en sujetos con enfermedad de vías respiratorias está la disminución de la secreción de moco y su eliminación por los cilios, que culmina en la aparición de tapones de dicha sustancia.

La inhibición por atropina de la broncoconstricción causada por histamina, bradicinina y los eicosanoides, probablemente expresa la participación de las vías eferentes parasimpáticas en los reflejos bronquiales desencadenados por estos compuestos. La capacidad para bloquear de manera indirecta los efectos broncoconstrictores de los mediadores inflamatorios que se liberan durante las crisis de asma constituye la base para el uso de agentes anticolinérgicos, junto con agonistas adrenérgicos β, en el tratamiento de esta enfermedad (*véase* cap. 27).

Tubo digestivo. El interés por las acciones de los antagonistas de los receptores muscarínicos en estómago e intestino culminó en su uso como antiespasmódicos en el control de trastornos gastrointestinales y de la úlcera péptica. Aunque la atropina puede abolir por completo los efectos de la ACh (y de otros fármacos parasimpaticomiméticos) sobre la motilidad y las secreciones del tubo digestivo, inhibe sólo de manera incompleta los efectos de los impulsos vagales. Esta diferencia es particularmente notable con respecto a los efectos de la atropina sobre la motilidad del intestino. La sinapsis intestinal está inervada por fibras vagales preganglionares, no sólo con fibras colinérgicas posganglionares, sino también con una redecilla de neuronas intramurales no colinérgicas. Estas neuronas, que constituyen el plexo entérico, recurren a una gran diversidad de neurotransmisores, entre ellos 5-hidroxitriptamina (5-HT), dopamina y péptidos. Como las dosis terapéuticas de atropina no bloquean las reacciones a las hormonas gastrointestinales o a los transmisores neurohumorales no colinérgicos, la liberación de estas sustancias desde las neuronas intramurales puede seguir produciendo cambios de la motilidad. Asimismo, aunque la actividad vagal regula la liberación de histamina y la secreción de ácido gástrico desencadenadas por la gastrina, las acciones de esta

última pueden ocurrir de manera independiente al tono vagal. Los antagonistas de receptores H_2 histamínicos y los inhibidores de bomba de protones han sustituido a los antagonistas muscarínicos no selectivos como inhibidores de la secreción de ácido en estómago (*véase* cap. 36).

Secreción. La *secreción salival* parece estar mediada por receptores M_3 y es muy sensible a la inhibición por los antagonistas de los receptores muscarínicos, que pueden abolir por completo la abundante secreción acuosa inducida de manera parasimpática. La boca se seca, y quizá se tornen difíciles la deglución y el habla. Los antagonistas de los receptores muscarínicos reducen en grado notable las secreciones gástricas durante las fases cefálicas y de ayuno. En contraste, sólo se inhibe en parte la fase intestinal de la secreción gástrica. No necesariamente se reduce la concentración de ácido, puesto que se bloquea la secreción de HCO_3^-, lo mismo que la de H^+. Las células gástricas que secretan mucina y enzimas proteolíticas se encuentran bajo una influencia vagal más directa que las células secretoras de ácido, y la atropina disminuye su función secretora.

Motilidad. Los nervios parasimpáticos intensifican el tono y la motilidad y relajan los esfínteres, y con ello facilitan el paso del contenido de las vías gastrointestinales. En sujetos normales y en individuos con enfermedades de dichas vías, los antagonistas muscarínicos originan efectos inhibidores duraderos en la actividad motora del estómago, el duodeno, el yeyuno, el íleon y el colon, que se caracterizan por disminución en el tono y en la amplitud y la frecuencia de contracciones peristálticas. Se necesitan dosis relativamente grandes para obtener dicha inhibición.

El intestino posee un sistema complejo de plexos nerviosos intramurales que regulan la motilidad, independientemente del control parasimpático; los impulsos vagales provenientes del bulbo modulan los efectos de dichos reflejos intrínsecos (*véase* cap. 6).

Otros tipos de músculo liso. ***Vías urinarias.*** Los antagonistas muscarínicos disminuyen el tono y la amplitud normales de las contracciones de uréter y vejiga y a menudo eliminan la intensificación del tono ureteral inducida por fármacos. Sin embargo, esta inhibición no se alcanza en ausencia de bloqueo de la salivación y el lagrimeo, y de visión borrosa. El control de la contracción de la vejiga al parecer está mediado por múltiples subtipos de receptores muscarínicos. Los receptores del subtipo M_2 quizá prevalecen más en vejiga, aunque estudios con antagonistas selectivos sugieren que los receptores M_3 median la contracción del músculo pubovesical. El receptor M_2 puede actuar para inhibir la relajación (mediada por receptores adrenérgicos β) de la vejiga, y quizá participe de manera primaria en las etapas de llenado para disminuir la incontinencia de urgencia (Hegde y Eglen, 1999; Chapple, 2000). Además, los receptores M_1 presinápticos parecen facilitar la liberación de ACh a partir de terminales nerviosas parasimpáticas (Somogyi y de Groat, 1999).

Vías biliares. La atropina ejerce una acción antiespasmódica leve sobre la vesícula biliar y los conductos biliares en el ser humano. Sin embargo, este efecto no suele bastar para superar o impedir el espasmo notable y el incremento de la presión de los conductos biliares que inducen los opioides. Los nitritos (*véase* cap. 31) son más eficaces que la atropina a este respecto.

Glándulas sudoríparas y temperatura. Las dosis pequeñas de atropina o escopolamina inhiben la actividad de las glándulas sudoríparas, y la piel se torna caliente y seca. La sudación puede deprimirse lo suficiente para que se incremente la temperatura corporal, pero sólo después de grandes dosis o a temperatura ambiental elevada.

Propiedades farmacológicas: ipratropio y tiotropio, derivados cuaternarios

El bromuro de ipratropio (ATROVENT, otros compuestos) es un compuesto de amonio cuaternario obtenido por la introducción de un grupo isopropilo en el átomo de nitrógeno de la atropina. En Europa se distribuye un agente similar, el *bromuro de oxitropio*, un derivado cuaternario *N*-etil-sustituido, de la escopolamina. El bromuro de tiotropio es el miembro de obtención reciente de esta familia, y propiedades broncoselectivas (SPIRIVA) con una duración de acción mayor. El ipratropio al parecer bloquea todos los subtipos de receptores muscarínicos y con ello bloquea la inhibición muscarínica presináptica de la liberación de acetilcolina, en tanto que el tiotropio posee moderada selectividad por los receptores M_1 y M_3. Dicho fármaco posee menor actividad por receptores M_2 y así lleva al mínimo su efecto presináptico en la liberación de acetilcolina.

El ipratropio por vía parenteral produce broncodilatación, taquicardia e inhibición de secreción similar a la de la atropina. Aunque son un poco más potentes que la atropina, el ipratropio y el tiotropio carecen de acción sobre el SNC, pero tienen mayores efectos inhibidores sobre la transmisión ganglionar. Una propiedad inesperada y de importancia terapéutica del ipratropio y el tiotropio, que queda de manifiesto en el momento de administración local o parenteral, es su efecto inhibidor mínimo sobre la eliminación mucociliar, en comparación con la atropina. De ahí que el uso de estas sustancias en pacientes con enfermedad de vías respiratorias minimice la acumulación de secreciones en las vías respiratorias inferiores que se presenta con la atropina.

Cuando se inhalan ipratropio y tiotropio, sus acciones se confinan casi por completo a la boca y las vías respiratorias. La boca seca es el único efecto adverso que se informa a menudo. Esta selectividad es resultado de la absorción muy ineficaz del fármaco desde los pulmones o el tubo digestivo. El grado de broncodilatación logrado por estos medicamentos parece manifestar el nivel del tono parasimpático, complementado por la activación refleja de las vías colinérgicas producida por diversos estímulos. En individuos normales, la inhalación de los fármacos puede generar una protección virtualmente completa contra la broncoconstricción que origina la inhalación subsecuente de sustancias como dióxido de azufre, ozono, o humo de cigarrillo. Sin embargo, quedan menos protegidos los pacientes con asma o hiperreactividad bronquial demostrable. Aunque estos fármacos reducen de modo notable la sensibilidad a la metacolina en sujetos asmáticos, se logra una inhibición más moderada de las reacciones a las cargas de histamina, bradicinina o prostaglandina $F_{2\alpha}$, y es poca la protección que ofrece contra la broncoconstricción inducida por serotonina o los leucotrienos.

El ipratropio y el tiotropio se utilizan predominantemente en clínica para tratar la neumopatía obstructiva crónica; son menos eficaces en muchos asmáticos (Barnes y Hansel, 2004; Gross, 2004). En Estados Unidos, la FDA ha aprobado el uso de ipratropio para tratar la rinorrea perenne y la vinculada con el resfriado. El uso terapéutico de los dos productos se expone con mayor detalle en el capítulo 27.

Absorción, biotransformación y excreción de antagonistas muscarínicos. Los alcaloides de la belladona y los derivados sintéticos y semisintéticos terciarios se absorben con rapidez en el tubo digestivo. Ingresan también a la circulación cuando se aplican de manera local en las superficies mucosas del cuerpo. Es limitada la absorción por la piel intacta, aunque en el caso de algunos agentes se produce absorción eficaz en la región posauricular, lo que permite la administración *vía* parche transdérmico. Es mínima la absorción general de los antagonistas receptores muscarínicos cuaternarios que se administran por inhalación. Los derivados de amonio cuaternarios de los alcaloides de la belladona también se absorben poco por vía oral y penetran con menor facilidad en la conjuntiva ocular. No hay efectos centrales porque estos fármacos no cruzan la barrera hematoencefálica. La atropina tiene una vida media cercana a 4 h; el metabolismo hepático se encarga de la eliminación de cerca de la mitad de la dosis, y la parte restante se excreta sin cambios por la orina.

El ipratropio se administra mediante aerosol o en una solución para inhalación, y el tiotropio, como un polvo seco. Al igual que con casi todos los fármacos administrados mediante inhalación, alrededor de 90% de la dosis se deglute. La mayor parte del fármaco deglutido aparece en heces. Después de inhalación, las reacciones máximas por lo general aparecen en el transcurso de 30 a 90 min. El tiotropio tiene el inicio de acción más lento. Los efectos del ipratropio duran 4 a 6 h, y los del tiotropio, 24 h. Este último es idóneo para dosificación una vez al día (Barnes y Hansel, 2004).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Estos antagonistas se han utilizado en gran variedad de situaciones clínicas, sobre todo para inhibir los efectos de la actividad del sistema nervioso parasimpático. La limitación principal del uso de los fármacos no selectivos suele ser el fracaso en lograr las reacciones terapéuticas deseadas sin efectos adversos concomitantes. Estos últimos no suelen ser graves, pero trastornan lo suficiente al paciente para disminuir su obediencia a la prescripción, en particular durante la administración a largo plazo. Se ha logrado selectividad mediante administración local, sea por medio de inhalación pulmonar o instilación en los ojos. La absorción y dilución sistémicas mínimas desde el sitio de acción minimizan los efectos sistémicos. Los antagonistas de receptores muscarínicos selectivos para subtipo se muestran más promisorios para tratamiento de síntomas clínicos específicos, pero pocos presentan selectividad absoluta.

Vías respiratorias. La atropina, alcaloides de la belladona relacionados y análogos sintéticos reducen la secreción de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores. Este efecto sobre la nasofaringe puede brindar cierto alivio sintomático a la rinitis aguda que conlleva coriza o fiebre del heno, aunque este tratamiento no afecta la evolución natural del trastorno. Es probable que la contribución de los antihistamínicos utilizados en las combinaciones "contra el resfriado" se deba, de manera primordial, a sus propiedades antimuscarínicas, salvo en los trastornos que tienen una base alérgica.

La administración por vía sistémica de alcaloides de la belladona o sus derivados para asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva reduce las secreciones bronquiales, sin embargo, ello puede ocasionar una disminución de su fluidez con el consiguiente espesamiento de las secreciones residuales. Este material viscoso es difícil de retirar del árbol respiratorio, y su presencia puede obstruir en grado peligroso el flujo de aire y predisponer a infección.

El bromuro de ipratropio y el tiotropio, administrados mediante inhalación, no generan efectos adversos en la depuración mucociliar, a diferencia de la atropina y otros antagonistas muscarínicos. Por tanto, se pueden explotar con seguridad sus propiedades anticolinérgicas al tratar la enfermedad reversible de las vías respiratorias. Estos fármacos a menudo se utilizan con inhalación de agonistas de receptores adrenérgicos β de acción prolongada, aunque hay pocas pruebas de sinergia verdadera. Los antagonistas muscarínicos son más eficaces en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en particular cuando el tono colinérgico es evidente. Los agonistas adrenérgicos β controlan mejor la exacerbación intermitente del asma (*véase* cap. 27).

Vías genitourinarias. Los trastornos por hiperactividad de la vejiga pueden ser tratados satisfactoriamente con antagonistas de receptores muscarínicos; entre ellos se incluyen sustitutivos sintéticos de la atropina como la tolterodina y el *cloruro de trospio* que disminuyen la presión intravesical, amplían la capacidad de la vejiga y aminoran la frecuencia de contracciones al antagonizar el control parasimpático de la vejiga. Ha surgido un interés renovado por los antagonistas muscarínicos como modalidad para tratar este trastorno cada vez más frecuente y también para combatir la enuresis en niños, en particular cuando la meta es el aumento progresivo en la capacidad de la vejiga. Los agentes también se utilizan para disminuir la poliaquiuria en la paraplejía espástica e incrementar la capacidad de la vejiga (Chapple, 2000; Goessl *et al.*, 2000).

En el caso de vejiga hiperactiva están indicados la oxibutinina (DITROPAN, otros compuestos) y su enantiómero más activo (*S*)-oxibutinina, la tolterodina (DETROL), el cloruro de trospio (SANCTURA), la darifenacina (ENABLEX), la *solifenacina* (VESICARE) y el *flavoxato* (URISPAS). Los efectos adversos como son xerostomía y xeroftalmía limitan la tolerancia a estos fármacos durante el uso duradero, y por ello es menor la aceptación por los pacientes. En un intento de superar tales limitaciones se distribuye la oxibutinina por un sistema transdérmico (OXITROL) que libera 3.9 mg/día, y se acompaña de una menor incidencia de efectos adversos en comparación con las presentaciones ingeribles de liberación inmediata o extendidas. La tolterodina (DETROL) es un potente antagonista muscarínico que muestra selectividad por la vejiga en modelos animales y en estudios en seres humanos. Su selectividad y mayor aceptación por los pacientes es un hecho sorprendente, porque algunos estudios

en receptores aislados no han indicado una selectividad peculiar por algún subtipo (Chapple, 2000; Abrams *et al.*, 1998; Abrams *et al.*, 1999). La inhibición del conjunto particular de receptores en la vejiga puede originar sinergia y eficacia clínica. La tolterodina es metabolizada por CYP2D6 hasta la formación del metabolito 5-hidroximetilo. Dicho metabolito posee actividad similar a la del fármaco original, y por ello las variaciones en los niveles de CYP2D6 no modifican la duración de acción del fármaco.

El trospio es una amina cuaternaria usada desde hace mucho en Europa y aprobada recientemente en Estados Unidos para tratar la vejiga hiperactiva. Según señalamientos posee la misma eficacia que la oxibutinina (*véase* más adelante en este capítulo), y es mayor su tolerabilidad. En fecha reciente se ha aprobado a la solifenacina para usar contra la vejiga hiperactiva, con una razón favorable de eficacia/efectos adversos (Chapple *et al.*, 2004). Se han obtenido algunos buenos resultados en la incontinencia de esfuerzo con la *duloxetina* (YENTREVE) que actúa a nivel central para influir en los niveles de serotonina y noradrenalina (Millard *et al.*, 2004).

La tripitramina y la darifenacina son antagonistas selectivos de los receptores muscarínicos M_2 y M_3 respectivamente. Pudieran tener alguna utilidad para bloquear la taquicardia colinérgica (M_2) y actividades de músculo de fibra lisa o secreciones epiteliales (M_3).

Tubo digestivo. Los antagonistas de los receptores muscarínicos solían ser los fármacos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica. Aunque estos compuestos pueden reducir la motilidad gástrica y la secreción de ácido por el estómago, las dosis antisecretoras producen efectos adversos intensos, como boca seca, pérdida de la acomodación visual, fotofobia y dificultad para orinar. Como consecuencia, es escasa la obediencia del paciente que recibe estos fármacos en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad acidopéptica durante tiempo prolongado.

La pirenzepina es un producto tricíclico cuya estructura es similar a la de *imipramina*. Muestra selectividad por receptores M_1 en comparación con M_2 y M_3 (Caulfield, 1993; Caulfield y Birdsall, 1998). Sin embargo, las afinidades de la pirenzepina por los receptores M_1 y M_4 son similares, de tal forma que no posee una selectividad total por M_1.

La *telenzepina* es un análogo de la pirenzepina, que posee mayor potencia y una selectividad similar por los receptores muscarínicos M_1. Los dos fármacos se utilizan para tratar la enfermedad acidopéptica en Europa, Japón y Canadá, pero no en Estados Unidos, al menos por hoy. Con dosis terapéuticas de pirenzepina, es relativamente pequeña la incidencia de xerostomía, visión borrosa y perturbaciones muscarínicas de tipo central. Los efectos en el sistema nervioso central no surgen, por la escasa penetración del fármaco en dicho sistema. Dada la selectividad relativa de la pirenzepina por los receptores M_1, constituye un fármaco mejor que la atropina.

La mayor parte de los estudios indican que la pirenzepina (100 a 150 mg/día) produce, aproximadamente, el mismo porcentaje de cicatrización de úlceras duodenales que los antagonistas de los receptores H_2 *cimetidina* o *ranitidina;* quizá también sea eficaz para prevenir la recurrencia de úlceras (Carmine y Brogden, 1985; Tryba y Cook, 1997). Los efectos adversos requieren que se interrumpa la administración del fármaco en menos de 1% de los pacientes. Los estudios en seres humanos han mostrado que la pirenzepina es más potente para inhibir la secreción de ácido gástrico que ocurre como resultado de los estímulos neurales en comparación con la inducida por los agonistas muscarínicos, lo cual se inclina a favor de la ubicación postulada de los receptores M_1 a niveles ganglionares. Por lo común se considera actualmente que los fármacos más indicados para aminorar la secreción ácida del estómago son los antagonistas de receptores H_2 y los inhibidores de la bomba de protones (*véase* cap. 36).

También se han utilizado en trastornos diversos en que se sabe o supone intervienen irritación intestinal y mayor tono (espasticidad) o motilidad de las vías gastrointestinales, los alcaloides de belladona (atropina, *tintura de belladona*, 1-hiosciamina [ANASPAZ, LEVSIN, y otros nombres] y la escopolamina) y combinaciones con sedantes (como *fenobarbital* [DONNATAL, y otros más] o *butabarbital* [BUTIBEL]), ansiolíticos (como el *clorodiazepóxido* [LIBRAX y otros más], o *ergotamina* [BELLAMINA]). Los alcaloides de belladona y sus sustitutivos sintéticos disminuyen el tono y la motilidad si se administran en las dosis máximas toleradas, y cabría esperar que fueran eficaces si el trastorno comprende simplemente exceso de la contracción de musculatura lisa, punto a menudo no probado. Los antagonistas con selectividad por M_3 pueden lograr mayor selectividad, pero los receptores de M_3 también ejercen una influencia dominante en la salivación, la secreción bronquiolar y la contracción y la motilidad de la vejiga. En el capítulo 38 se señalan otros agentes para tratar el síndrome de colon irritable y la diarrea que lo acompaña. La diarrea a veces aparece junto con cuadros irritativos del colon como disenterías leves y diverticulitis, y a veces mejora con productos atropiniformes. Sin embargo, es poca la mejoría en trastornos más graves como la disentería por *Salmonella*, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los alcaloides de belladona y los sustitutivos sintéticos son muy eficaces para aplacar la sialorrea, como la salivación farmacoinducida y la vinculada con la intoxicación por metales pesados y el parkinsonismo.

Aplicaciones en oftalmología. Se logran efectos limitados al ojo mediante administración local de antagonistas de los receptores muscarínicos para producir midriasis y cicloplejía. No se logra esta última sin midriasis y requiere concentraciones más altas o aplicación más prolongada de un compuesto determinado. Con frecuencia se necesita midriasis para el examen concienzudo de la retina y el disco óptico, lo mismo que para tratar la iridociclitis y la queratitis. Los midriáticos de la belladona se pueden combinar con mióticos para romper las adherencias entre iris y cristalino, o para prevenir su desarrollo. Quizá se requiera cicloplejía completa para tratar la iridociclitis y la coroiditis, lo mismo que para la medición precisa de los errores de refracción. Cuando se requiere cicloplejía completa, se prefieren sustancias como atropina o escopolamina, que son más eficaces, a fármacos como el *ciclopentolato* y la tropicamida.

El *bromhidrato de homatropina* (ISOPTO HOMATROPINA, y otros), un derivado semisintético en la atropina (fig. 7-2), el clorhidrato de *ciclopentolato* (CYCLOGIL, y otros) y la tropicamida (MIDRIACIL, y otros) son agentes utilizados en la práctica oftalmológica. Se les prefiere a la atropina o la escopolamina tópicas porque su acción es más breve. En el capítulo 63 se incluyen datos adicionales sobre las propiedades oftalmológicas y presentaciones de estos fármacos y otros más.

Aparato cardiovascular. Los efectos cardiovasculares de los antagonistas de los receptores muscarínicos tienen aplicación clínica limitada. Por lo general, estos compuestos se usan en las unidades de cuidados coronarios para intervenciones breves o en situaciones quirúrgicas.

La atropina puede ser considerada en la terapéutica inicial de pacientes con infarto agudo del miocardio cuyo tono vagal excesivo genera bradicardia sinusal o nodal. La bradicardia sinusal es la arritmia que más se observa durante el infarto agudo de miocardio, sobre todo el de las paredes inferior o posterior. La atropina previene el deterioro clínico ulterior en casos de tono vagal alto o de bloqueo AV, al restablecer la frecuencia cardíaca a un grado idóneo para conservar el estado hemodinámico suficiente y eliminar el bloqueo nodal AV. La posología debe ajustarse con mucho cuidado; las dosis demasiado bajas llegan a producir bradicardia paradójica (*véase* antes en este capítulo), en tanto que las excesivas generarían taquicardia que puede extender el infarto al incrementar el requerimiento miocárdico de oxígeno.

En ocasiones, la atropina resulta útil para reducir la bradicardia grave y el síncope que acompañan al reflejo hiperactivo del seno carotídeo. Tiene poco efecto sobre la mayor parte de los ritmos ventriculares. En algunos pacientes puede eliminar las contracciones ventriculares prematuras características de una frecuencia auricular muy baja. Reduce también el grado de bloqueo AV cuando el tono vagal incrementado es un factor de primer orden en el defecto de la conducción, como el bloqueo AV de segundo grado que origina a veces la digital.

Sistema nervioso central. Durante muchos años, los únicos fármacos útiles para el tratamiento del parkinsonismo eran los alcaloides de la belladona y, a continuación, los sustitutivos sintéticos de aminas terciarias. En la actualidad, la terapéutica preferida consiste en administrar levodopa o ésta junto con *carbidopa*, pero en algunos pacientes puede requerirse un tratamiento alternativo o concurrente con antagonistas de los receptores muscarínicos (*véase* cap. 20). Se ha demostrado que los fármacos con actividad central, como la benztropina, son eficaces para prevenir las distonías o los síntomas parkinsonianos en pacientes tratados con antipsicóticos (Arana *et al.*, 1988) (*véase* cap. 20).

Los alcaloides de la belladona se encuentran entre los primeros medicamentos que se utilizaron para prevenir cinetosis (mal del viajero). La escopolamina es el agente profiláctico más eficaz para tratar exposiciones breves (4 a 6 h) a movimiento intenso, y probablemente para exposiciones de hasta varios días. Todos los fármacos utilizados para combatir la cinetosis deben proporcionarse de manera profiláctica; son mucho menos eficaces después que aparece náusea o vómito. Un preparado para la administración transdérmica de escopolamina (TRANSDERM SCOP) ha resultado muy útil cuando se utiliza de manera profiláctica para prevenir el trastorno. El fármaco, incorporado en una unidad con múltiples capas de adhesivo, se aplica en la región mastoide retroauricular, zona en que la porción transdérmica es especialmente eficiente, y en un lapso de unas 72 h se liberan en promedio 0.5 mg de escopolamina. Es frecuente que haya xerostomía y también somnolencia y algunas personas muestran visión borrosa. La midriasis y la cicloplejía surgen a veces por la transferencia inadvertida del medicamento al ojo, llevado por las yemas de los dedos después de manipular el parche. Se han señalado raros episodios psicóticos pero graves. Cada vez es menor el empleo de la escopolamina para producir tranquilización y amnesia en diversas circunstancias, incluida la primera fase del parto, y su utilidad es cuestionable. La escopolamina, administrada sola en casos de dolor o ansiedad profunda puede inducir crisis de comportamiento incontrolable.

El *mesilato de benztropina* (COGENTIN y otros), el *biperiden* (ACINETON), la *prociclidina* (KEMADRIN), y el *clorhidrato de trihexifenidilo* (ARTANE y otros) son aminas terciarias que actúan como antagonistas de receptores muscarínicos (junto con el antihistamínico etanolamínico *difenhidramina* [BENADRYL y otros]) que penetran en el SNC y por ello pueden utilizarse cuando conviene emplear anticolinérgicos para combatir el parkinsonismo y los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos. En el capítulo 20 se hacen mayores comentarios de tales fármacos.

Aplicaciones en anestesia. El uso de anestésicos relativamente no irritantes para los bronquios ha eliminado casi por completo la necesidad de uso profiláctico de los antagonistas de los receptores muscarínicos. A menudo se utiliza atropina para prevenir los reflejos vagales inducidos por la manipulación quirúrgica de los órganos viscerales. Se proporciona atropina o glucopirrolato con *neostigmina* para contrarrestar los efectos parasimpaticomiméticos cuando este último fármaco se utiliza para anular la relajación muscular después de una intervención quirúrgica (*véase* cap. 9). En ocasiones, han aparecido arritmias cardíacas graves, quizá a causa de la bradicardia inicial generada por la atropina combinada con los efectos colinomiméticos de la neostigmina.

Intoxicación por anticolinesterasas. En el capítulo 8 se analiza el uso de la atropina a grandes dosis para tratar la intoxicación por insecticidas organofosforados anticolinesterásicos. La atropina se puede emplear también para antagonizar los efectos parasimpaticomiméticos de la *piridostigmina* u otras anticolinesterasas que se utilizan en la terapéutica de la miastenia grave. No interfiere con sus convenientes efectos al nivel de la unión neuromuscular esquelética, y tiene utilidad particular al principio del tratamiento, antes que se desarrolle tolerancia a los efectos muscarínicos colaterales.

Otros antagonistas muscarínicos.

Metescopolamina. El bromuro de metescopolamina (PAMINE) es un derivado amonio cuaternario de la escopolamina y no posee las acciones de esta última en el sistema nervioso central. Su empleo se ha circunscrito más bien a tratar enfermedades de vías gastrointestinales. Es menos potente que la atropina y poca su absorción; sin embargo, su acción es más duradera y la dosis ingerida corriente (2.5 mg) actúa durante 6 a 8 horas.

Metilbromuro de homatropina. El metilbromuro de homatropina es el derivado cuaternario de la homatropina. Su actividad antimuscarínica es menos potente que la de la atropina, pero su potencia es cuatro veces mayor como agente de bloqueo ganglionar. Se le expende en combinación con la *hidrocodona* como antitusígeno (HYCODAN) y se le ha utilizado para aliviar espasmos gastrointestinales y como complemento contra la enfermedad ulceropéptica.

Glucopirrolato. El *glucopirrolato* (ROBINUL, otros compuestos) se puede ingerir para inhibir la motilidad de vías gastrointestinales y también se le utiliza por vía parenteral para bloquear los efectos de la estimulación vagal durante la anestesia y la cirugía.

El *clorhidrato de diciclomina* (BENTYL y otros), el *clorhidrato de flavoxato* (URISPAS y otros), el *cloruro de oxibutinina* (DITROPAN y otros) y el *tartrato de tolterodina* (DETROL) son aminas terciarias y el *cloruro de trospio* (SANCTURA) es amina cuaternaria; todos se utilizan por sus propiedades antiespasmódicas. Los agentes en cuestión al parecer poseen algún efecto inespecífico directo y relajante en músculo de fibra lisa. En dosis terapéuticas pueden aparecer el espasmo de vías gastrointestinales o biliares, uréteres y útero.

Bromuro de mepenzolato. El *bromuro de mepenzolato* (CENTIL) es una amina cuaternaria con actividades periféricas semejantes a las de la atropina. Conviene utilizarla como terapia complementaria contra la enfermedad ulceropéptica y se le ha usado como antiespasmódico para aliviar trastornos de vías gastrointestinales.

Propantelina. El *bromuro de propantelina* (PRO-BANTHINE) es uno de los antagonistas de receptores muscarínicos no selectivos y sintéticos más utilizados. En altas dosis reproduce los síntomas del bloqueo ganglionar y en dosis tóxicas bloquea la unión neuromuscular de fibra estriada. Su duración de acción es similar a la de la atropina.

INTOXICACIÓN POR ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y OTROS FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTICOLINÉRGICAS

Una causa importante de intoxicaciones es la ingestión voluntaria y accidental de alcaloides naturales de la belladona. Muchos antagonistas de los receptores H_1 de la histamina, lo mismo que fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos tienen actividad de los receptores muscarínicos y, a posología suficiente, generan síndromes que incluyen datos de la intoxicación con atropina.

Entre los antidepresivos tricíclicos, *protriptilina* y *amitriptilina* son los antagonistas más potentes de los receptores muscarínicos, con una afinidad por éstos que es aproximadamente la décima parte de la informada en el caso de la atropina. Como estos fármacos se dan en dosis terapéuticas mucho más altas que la dosis eficaz de atropina, con frecuencia se observan, desde el punto de vista clínico, efectos antimuscarínicos (*véase* cap. 17). Además, la sobredosificación por intento suicida es un peligro para la población de pacientes que están recibiendo antidepresivos. Por fortuna, la mayor parte de los antidepresivos de aparición más reciente y los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina son mucho menos anticolinérgicos (Cusack *et al.*, 1994). En contraste, los antipsicóticos más nuevos, clasificados como "atípicos", y caracterizados por su baja propensión a inducir efectos adversos extrapiramidales, comprenden antagonistas potentes de los receptores muscarínicos. En particular, la *clozapina* se une a receptores muscarínicos en el encéfalo de seres humanos con sólo afinidad cinco veces más baja que la atropina; la *olanzapina* también es un potente antagonista de receptores muscarínicos (Richelson, 1999). Como consecuencia, la sequedad bucal es un notorio efecto secundario de estos fármacos. Un efecto adverso paradójico de la clozapina es el aumento de la salivación, posiblemente como resultado de las propiedades agonistas selectivas de este fármaco (Richelson, 1999).

Lactantes y niños pequeños son sensibles en particular a los efectos tóxicos de los antagonistas muscarínicos. De hecho, los casos de intoxicación en niños han sido resultado de instilación conjuntival de fármacos atropínicos para la refracción oftálmica y en busca de otros efectos oculares. Éstos se absorben por vía general desde la mucosa nasal después de haber atravesado el conducto nasolagrimal, o desde el tubo intestinal si se degluten. En la bibliografía pediátrica se informa con amplitud de casos de intoxicación o envenenamiento con los compuestos de *difenoxilato* y atropina (LOMOTIL, otros compuestos) que se usan para tratar la diarrea. Se ha registrado, del mismo modo, que los preparados transdérmicos de escopolamina que se utilizan para tratar la cinetosis originan psicosis tóxicas, sobre todo en niños y ancianos. Puede ocurrir intoxicación grave en niños que ingieren bayas o semillas que contienen alcaloides de la belladona. No es infrecuente en la actualidad encontrar casos de envenenamiento por haber ingerido o fumado hojas de estramonio o de higuera loca (chamico).

En el cuadro 7-2 se muestran las dosis de atropina por vía oral que producen reacciones indeseables o síntomas de dosificación excesiva. Estos síntomas son previsibles a partir de los órganos que reciben inervación parasimpática. En casos de intoxicación verdadera por atropina, el síndrome logra durar 48 h o más. La inyección del fármaco anticolinesterasa fisostigmina por vía intravenosa suele utilizarse para confirmación. Si con la fisostigmina no se obtiene la salivación, la sudación y la bradicardia y la hiperactividad intestinal esperadas, hay casi certidumbre de que el cuadro corresponde a intoxicación por atropina o agentes similares. La depresión y el colapso circulatorio sólo quedan de manifiesto en presencia de intoxicación grave; la presión arterial declina, pueden aparecer crisis convulsivas, la respiración se vuelve insuficiente y sobreviene peligro de muerte por insuficiencia respiratoria después de un periodo de parálisis y coma.

Deben iniciarse medidas para limitar la absorción intestinal sin retraso cuando el veneno se ingirió (*véase* cap. 64). En el tratamiento sintomático, la inyección intravenosa lenta de fisostigmina elimina con rapidez el delirio y el coma causados por las grandes dosis de atropina, pero conlleva cierto riesgo de sobredosis en presencia de intoxicación leve por atropina. Como la fisostigmina se metaboliza con rapidez, el paciente puede caer otra vez en coma en plazo de 1 a 2 h, por lo que quizá se requieran dosis repetidas (*véase* cap. 8). Si hay excitación notable y no se dispone de tratamiento más específico, una benzodiazepina es el fármaco más idóneo para sedación y para control de crisis convulsivas. No deben utilizarse fenotiazinas ni medicamentos con actividad antimuscarínica, porque su acción antimuscarínica tiene probabilidades de intensificar la toxicidad. Pueden requerirse apoyo de la respiración y control de la hipertermia. Las bolsas de hielo y las fricciones con alcohol ayudan a reducir la fiebre, sobre todo en niños.

RESUMEN CLÍNICO

El hecho de contar con cDNA que codifica cinco subtipos de receptores muscarínicos, ha facilitado la síntesis de agonistas y antagonistas con selectividad por subtipos. El procedimiento en cuestión ha generado mejores resultados en el caso de los antagonistas; incluso en tal situación ha sido difícil conseguir un alto grado de selectividad por el subtipo de receptores, que elimine los efectos adversos. Los antagonistas de receptores muscarínicos con selectividad por subtipos son promisorios en algunas situaciones terapéuticas, por ejemplo, el tratamiento de la incontinencia urinaria y el del síndrome de colon irritable. Su eficacia terapéutica puede mejorar si se "orientan" a subgrupos precisos de receptores que controlan las respuestas muscarínicas en un órgano terminal particular. La aplicación local por inhalación o instilación ocular ha ocasionado selectividad de algunos antagonistas escogidos, por un órgano en particular. La inhalación de antagonistas cuaternarios ha sido útil para tratar trastornos pulmonares, en particular la neumopatía obstructiva crónica.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams, P., Freeman, R., Anderstrom, C., and Mattiasson, A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than

oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br. J. Urol.*, **1998,** *81:*801–810.

Arana, G.W., Goff, D.C., Baldessarini, R.J., and Keepers, G.A. Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am. J. Psychiatry,* **1988,** *145:*993–996.

Bonner, T.I., Buckley, N.J., Young, A.C., and Brann, M.R. Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science,* **1987,** *237:*527–532.

Bruning, T.A., Hendriks, M.G., Chang, P.C., Kuypers, E.A., and van Zwieten, P.A. *In vivo* characterization of vasodilating muscarinic-receptor subtypes in humans. *Circ. Res.*, **1994,** *74:*912–919.

Chapple, R.R., Rechberger, T., Al-Shukri, S., *et al*. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU International*, **2004,** *93:*303–310.

Cusack, B., Nelson, A., and Richelson, E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl.),* **1994,** *114:*559–565.

Epstein, J.B., Burchell, J.L., Emerton, S., Le, N.D., and Silverman, S. Jr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **1994,** *77:*610–614.

Feigl, E.O. Neural control of coronary blood flow. *J. Vasc. Res.*, **1998,** *35:*85–92.

Fisher, J.T., Vincent, S.G., Gomeza, J., Yamada, M., and Wess, J. Loss of vagally mediated bradycardia and bronchoconstriction in mice lacking M_2 or M_3 muscarinic acetylcholine receptors. *FASEB J.*, **2004,** *18:*711–713.

Goessl, C., Sauter, T., Michael, T., *et al*. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology,* **2000,** *55:*414–418.

Gomeza, J., Shannon, H., Kostenis, E., *et al*. Pronounced pharmacologic deficits in M_2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999,** *96:*1692–1697.

Hamilton, S.E., Loose, M.D., Qi, M., *et al*. Disruption of the M_1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997,** *94:*13311–13316.

Hammer, R., Berrie, C.P., Birdsall, N.J., Burgen, A.S., and Hulme, E.C. Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature*, **1980,** *283:*90–92.

Kent, K.M., and Epstein, S.E. Neural basis for the genesis and control of arrhythmias associated with myocardial infarction. *Cardiology,* **1976,** *61:*61–74.

Levey, A.I. Immunological localization of m1–m5 muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. *Life Sci.*, **1993,** *52:*441–448.

Lewis, M.E., Al-Khalidi, A.H., Bonser, R.S., *et al*. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *J Physiol.*, **2001,** *534:*547–552.

Matsui, M., Motomura, D., Karasawa, H., *et al*. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M_3 subtype. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000,** *97:*9579–9584.

Millard, R.J., Moore, K., Rencken, R., Yalcin, I., and Bump, R.C. Duloxetine *vs.* placebo in the treatment of stress urinary incontinence: A four-continent randomized clinical trial. *BJU International,* **2004,** *93:*311–318.

Oberhauser, V., Schwertfeger, E., Rutz, T., Beyersdorf, F., and Rump, L.C. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age. *Circulation,* **2001,** *103:*1638–1643.

Ono, M., Takamura, E., Shinozaki, K., *et al*. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am. J. Ophthalmology,* **2004,** *138:*6–17.

Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., *et al*. Crystal structure of rhodopsin: A G protein–coupled receptor. *Science,* **2000,** *289:*739–745.

Porter, S.R., Scully, C., and Hegarty, A.M. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **2004,** *97:*28–46.

Richelson, E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J. Clin. Psychiatry,* **1999,** *10*(suppl):5–14.

Wellstein, A., and Pitschner, H.F. Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M_1- and M_2-cholinoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **1988,** *338:*19–27.

Willmy-Matthes, P., Leineweber, K., Wangemann, T., Silber, R.E., and Brodde, O.E. Existence of functional M_3-muscarinic receptors in the human heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **2003,** *368:*316–319.

Yamada, M., Lamping, K.G., Duttaroy, A., *et al*. Cholinergic dilation of cerebral blood vessels is abolished in M_5 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001b,** *98:*14096–14101.

Yamada, M., Miyakawa, T., Duttaroy, A., *et al*. Mice lacking the M_3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature,* **2001a,** *410:*207–212.

Yasuda, R.P., Ciesla, W., Flores, L.R., *et al*. Development of antisera selective for M_4 and M_5 muscarinic cholinergic receptors: distribution of M_4 and M_5 receptors in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, **1993,** *43:*149–157.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Abrams, P., Larsson, G., Chapple, C., and Wein, A.J. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *B.J.U. Int.*, **1999,** *83*(suppl 2):42–47.

Anaya, J.M., and Talal, N. Sjögren's syndrome comes of age. *Semin. Arthritis Rheum.*, **1999,** *28:*355–359.

Barnes, P.J., and Hansel, T.T. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet,* **2004,** *364:*985–996.

Berne, R.M., and Levy, M.N. In, *Cardiovascular Physiology,* 8th ed. Mosby, St. Louis, **2001.**

Birdsall, N.J.M., Buckley, N.J., Caulfield, M.P., *et al*. Muscarinic acetylcholine receptors. In, *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. IUPHAR Media, London, **1998,** pp. 36–45.

Brodde, O.E., and Michel, M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol. Rev.*, **1999,** *51:*651–690.

Carmine, A.A., and Brogden, R.N. Pirenzepine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs,* **1985,** *30:*85–126.

Caulfield, M.P., and Birdsall, N.J. International Union of Pharmacology, XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **1998,** *50:*279–290.

Caulfield, M.P. Muscarinic receptors—characterization, coupling and function. *Pharmacol. Ther.*, **1993,** *58:*319–379.

Chapple, C.R., Yamanishi, T., and Chess-Williams, R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology,* **2002,** *60:*82–89.

DiFrancesco, D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu. Rev. Physiol.*, **1993,** *55:*455–472.

Eglen, R.M., Choppin, A., and Watson, N. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2001,** *22:*409–414.

Eglen, R.M., Choppin, A., Dillon, M.P., and Hegde, S. Muscarinic receptor ligands and their therapeutic potential. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1999,** *3:*426–432.

Eglen, R.M., Hedge, S.S., and Watson, N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol. Rev.*, **1996,** *48:*531–565.

Furchgott, R.F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci. Rep.*, **1999,** *19:*235–251.

Goldfrank, L.R. Mushrooms: toxic and hallucinogenic. In, *Goldfrank's Toxicologic Emergencies,* 6th ed. (Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A., *et al*., eds.) Appleton & Lange, Stamford, CT, **1998,** pp. 1207–1220.

Goyal, R.K., and Rattan, S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology,* **1978,** *74:*598–619.

Gross, N.J. Tiotropium bromide. *Chest*, **2004,** *126:*1946–1953.

Hegde, S.S., and Eglen, R.M. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.,* **1999,** *64:*419–428.

Ignarro, L.J., Cirino, G., Casini, A., and Napoli, C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1999,** *34:*879–886.

Köppel, C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon*, **1993,** *31:*1513–1540.

Krnjevíc, K. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.*, **1974,** *54:*418–540.

Krnjevíc, K. Synaptic mechanisms modulated by acetylcholine in cerebral cortex. *Prog. Brain Res.*, **2004,** *145:*81–93.

Levine, R., Birdsall, N.M.J., and Nathanson, N.M., eds. Proceedings of the 8th International Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors. *Life Sci.*, **1999,** *64:*355–596.

Levy, M.N., and Schwartz, P.J., eds. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications.* Futura, Armonk, NY, **1994.**

Moncada, S., and Higgs, E.A. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J.*, **1995,** *9:*1319–1330.

Nusair, S., and Rubinow, A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.*, **1999,** *28:*360–367.

Somogyi, G.T., and de Groat, W.C. Function, signal transduction mechanisms and plasticity of presynaptic muscarinic receptors in the urinary bladder. *Life Sci.*, **1999,** *64:*411–418.

Toda, N., and Okamura, T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol. Rev.* **2003,** *55*: 271–324.

Tryba, M., and Cook, D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs*, **1997,** *54:*581–596.

Wein, A.J. Practical uropharmacology. *Urol. Clin. North Am.*, **1991,** *18:*269–281.

Wess, J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit. Rev. Neurobiol.*, **1996,** *10:*69–99.

Wess, J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44:*423–450.

Wickman, K., and Clapham, D.E. Ion channel regulation by G proteins. *Physiol. Rev.*, **1995,** *75:*868–885.

Wiseman, L.R., and Faulds, D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs*, **1995,** *49:*143–155.

Yoshimura, N., Smith, C.P., Chancellor, M.B., and de Groat, W.C. Pharmacologic and potential biologic interventions to restore bladder function after spinal cord injury. *Curr. Opin. Neurol.*, **2000,** *13:*677–681.

CAPÍTULO 8

ANTICOLINESTERASAS

Palmer Taylor

En el capítulo 6 se describe la función de la acetilcolinesterasa (*acetylcholinesterase,* AChE) para suprimir la acción de la acetilcolina (*acetylcholine,* ACh) en las uniones de diversas terminaciones nerviosas colinérgicas con sus órganos efectores o en los sitios postsinápticos. Los fármacos que inhiben a la AChE se denominan *anticolinesterasas* (anti-ChE). Hacen que se acumule ACh en la vecindad de terminales nerviosas colinérgicas y, por tanto, pueden producir efectos equivalentes a la estimulación excesiva de los receptores colinérgicos a lo largo de los sistemas nerviosos central y periférico. En vista de la distribución generalizada de las neuronas colinérgicas, no es de extrañar que los agentes anti-ChE hayan recibido, como grupo, aplicación extensa como agentes tóxicos, en la forma de insecticidas agrícolas y de "gases nerviosos" de la guerra química. De todas maneras, diversos compuestos pertenecientes a esta clase se utilizan mucho como sustancias terapéuticas; se han aprobado otros que cruzan la barrera hematoencefálica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o se encuentran en pruebas clínicas a este respecto.

Antes de la Segunda Guerra Mundial sólo se conocían en general los agentes anti-ChE "reversibles", cuyo prototipo es la *fisostigmina*. Poco antes de la Segunda Guerra Mundial, y durante la misma, Schrader, de I.G. Farbenindustrie, perfeccionó sobre todo una clase relativamente nueva de productos químicos muy tóxicos, los organofosfatos, primero como insecticidas agrícolas y más tarde como agentes potenciales de la guerra química. La toxicidad extrema de estos compuestos se debe a la inactivación "irreversible" de la AChE, lo cual da por resultado inhibición enzimática duradera. Como las acciones farmacológicas de ambas clases de sustancias anti-ChE son similares desde el punto de vista cualitativo, se tratarán aquí como grupo. En los capítulos 7 y 9 se describen interacciones de fármacos anti-ChE con otros medicamentos que actúan en sinapsis periféricas del sistema nervioso autónomo y en la unión neuromuscular.

Historia. La fisostigmina, llamada también *eserina,* es un alcaloide obtenido del Calabar o nuez de ordalía, semilla cruda desecada de *Physostigma venenosum,* Balfour, planta perenne que se encuentra en la parte tropical de África Occidental. El haba de Calabar, llamada también nuez de Esére o nuez de Etu Esére, era utilizada por las tribus nativas de África Occidental como "veneno de ordalía" en sus ritos de brujería. Jobst y Hesse aislaron en 1864 un alcaloide puro y lo denominaron fisostigmina. Laqueur fue el primero en dar aplicación terapéutica a este fármaco en 1877 para tratar el glaucoma, que es uno de sus usos actuales. Karczmar (1970) y Holmstedt (2000) han publicado revisiones interesantes acerca de la historia de la fisostigmina.

Como resultado de la investigación básica de Stedman *et al.*, para aclarar las bases químicas de la actividad de la fisostigmina, otros iniciaron investigaciones sistemáticas de una serie de ésteres aromáticos sustituidos de los ácidos alquilcarbámicos. La *neostigmina* fue incluida en la terapéutica en 1931 por su acción estimulante del tubo intestinal. Más tarde se informó su eficacia en el tratamiento sintomático de la miastenia grave.

Llama la atención que el primer informe sobre la síntesis de un potentísimo organofosforado anti-ChE, el *tetraetilpirofosfato* (*tetraethyl pyrophosphate*, TEPP) haya sido publicado por Clermont en 1854. Más notable aún es que el investigador viviera para informar del sabor del compuesto tras haberlo probado; bastan unas gotas para que sea letal. Las investigaciones modernas de los compuestos organofosforados datan de la publicación de 1932, de Lange y Krueger, acerca de la síntesis de los dimetilo y dietilfosforofluoridatos. Al parecer, resultó crucial la afirmación de los autores de que la inhalación de estos compuestos producía una sensación persistente de ahogamiento y visión borrosa, para que Schrader empezara a explorar la actividad insecticida de las sustancias de esta clase.

Tras la síntesis de casi 2 000 compuestos, Schrader definió los requisitos estructurales para la actividad insecticida (y, como se supo a continuación, para las anti-ChE) (*véase* más adelante en este capítulo; Gallo y Lawryk, 1991). Otro compuesto de esta serie inicial, el *paratión* (un fosfotionato) se convirtió más tarde en el insecticida más utilizado de esta clase. El *malatión,* que se utiliza mucho en la actualidad, contiene también el tionofósforo que se encuentra en el paratión. Antes de la Segunda Guerra Mundial y durante la misma, los esfuerzos del grupo de Schrader se dedicaron al perfeccionamiento de sustancias para la guerra química. El gobierno alemán guardó en secreto la síntesis de diversos compuestos de mucho mayor toxicidad que el paratión, como *sarín, somán* y *tabún.* Los investigadores de los países aliados siguieron también las direcciones establecidas por Lange y Krueger en la búsqueda de compuestos potencialmente tóxicos; el diisopropilfosforofluorhidrato (diisopropilfosfofluorato [*diisopropyl fluorophosphate,* DFP]), sintetizado por McCombie y Saunders, fue el más estudiado por los científicos ingleses y estadounidenses.

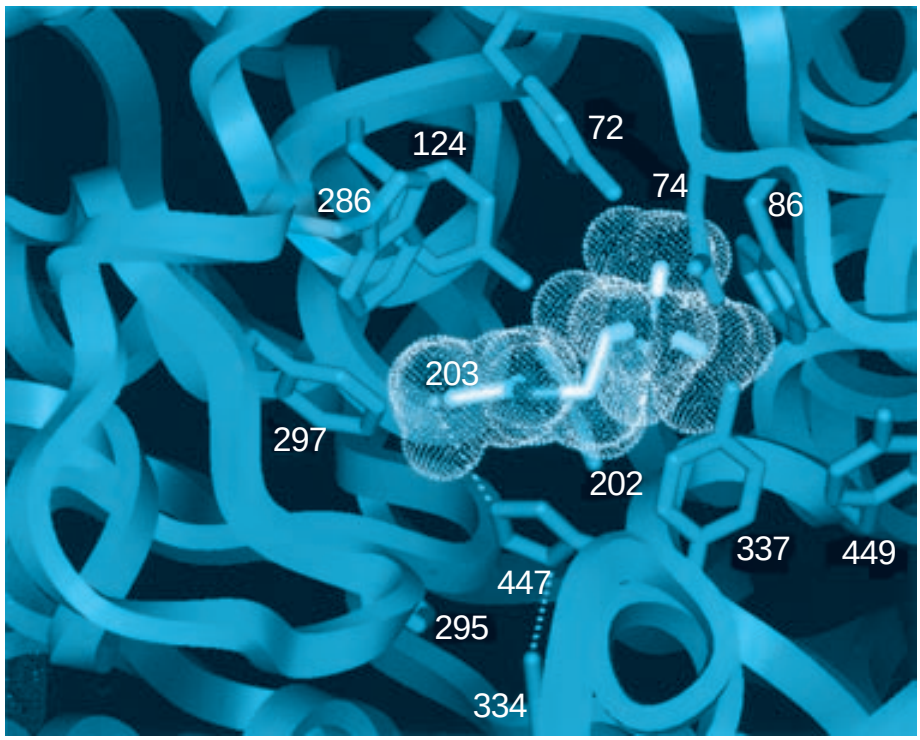


Figura 8-1. ***La garganta central activa de la acetilcolinesterasa del mamífero.*** La acetilcolina fija se ilustra con la estructura punteada que señala sus radios de van der Waals. Se muestra la estructura cristalina del centro activo de la esterasa de colina de ratón, la cual es idéntica a la acetilcolinesterasa humana (Bourne *et al.*, 1995). Se incluyen las cadenas laterales de: a) la tríada catalítica, Glu_{334}, His_{447}, Ser_{203} (los enlaces de hidrógeno se identifican por líneas interrumpidas); b) el saco de acilo, Fe_{295} y Fe_{297}; c) el subsitio de colina, Trp_{86}, Glu_{202} y Tir_{337}, y d) el sitio periférico, Trp_{286}, Tir_{72}, Tir_{124} y Asp_{74}. Se retiran además las tirosinas 337 y 449 del centro activo, pero es probable que contribuyan a la estabilización de ciertos ligandos. Tríada catalítica, subsitio de la colina y saco de acilo se ubican en la base de la garganta, en tanto que el sitio periférico se halla al nivel del labio de esta última. La garganta tiene una profundidad de 18 a 20 Å y con su base centrosimétrica en relación con la subunidad.

En el decenio de 1950 se sintetizó una serie de carbamatos aromáticos que se vio tenían un grado elevado de toxicidad selectiva contra los insectos y que eran agentes anti-ChE potentes (Ecobichon, 2000).

Estructura de la acetilcolinesterasa. La AChE existe en dos clases generales de formas moleculares: oligómeros homoméricos simples de subunidades catalíticas (es decir, monómeros, dímeros y tetrámeros) y vinculaciones heteroméricas de subunidades catalíticas con subunidades estructurales (Massoulie, 2000; Taylor *et al.*, 2000). Las formas homoméricas se encuentran como especies solubles en la célula, destinadas posiblemente a la exportación, o relacionadas con la forma exterior de la célula por medio de una secuencia de aminoácidos hidrófobos intrínseca o de un glucofosfolípido unido. Una forma heteróloga que se encuentra en su mayor parte en sinapsis neuronales, es un tetrámero de subunidades catalíticas enlazado con disulfuro a una subunidad enlazada a lípidos de 20 000 daltones. Al igual que la forma glucofosfolípida unida, se encuentra en la superficie externa de la membrana. La otra está constituida por tetrámeros de subunidades catalíticas, enlazados con disulfuro a cada una de tres bandas de una subunidad estructural del tipo de la colágena. Esta especie molecular, cuya masa molecular se aproxima a 10^6 daltones, se relaciona con la lámina basal de las áreas de unión del músculo estriado.

La clonación molecular indicó que un solo gen codifica la AChE de los vertebrados (Schumacher *et al.*, 1986; Taylor *et al.*, 2000). Sin embargo, se producen múltiples productos génicos del procesamiento alternativo de mRNA, que difieren únicamente en sus terminaciones carboxilo; no varía la porción del gen que codifica el centro catalítico de la enzima. Por consiguiente, cabe esperar que las especies de AChE individuales muestren idénticas especificidades de sustrato e inhibidores.

Un gen distinto, pero de estructura similar, codifica la butirilcolinesterasa, que se sintetiza en hígado y se encuentra primordialmente en el plasma (Lockridge *et al.*, 1987). Las esterasas de colina constituyen una superfamilia de proteínas cuyo diseño estructural es el pliegue hidrolasa α, β (Cygler *et al.*, 1993). La familia incluye diversas esterasas, otras hidrolasas que no se encuentran en el sistema nervioso y, curiosamente, proteínas sin actividad de hidrolasa, como tiroglobulina y miembros de las familias de la tactina y las familias de proteínas tactina y neuroligina (Taylor *et al.*, 2000).

La estructura tridimensional de la acetilcolinesterasa manifiesta un centro activo que es casi centrosimétrico en relación con cada subunidad, y que reside en la base de una garganta estrecha de cerca de 20 Å de profundidad (Sussman *et al.*, 1991; Bourne *et al.*, 1995). En la base de esta garganta se encuentran los residuos de la tríada catalítica: serina 203, histidina 447 y glutamato 334 en mamíferos (fig. 8-1). El mecanismo catalítico es similar al de otras hidrolasas, en las cuales el grupo hidroxilo de la serina se vuelve muy nucleófilo, por medio de un sistema de relevo de carga que abarca al grupo carboxilglutamato, al imidazol que hay en la histidina y al hidroxilo de la serina (fig. 8-2*A*).

Durante el ataque enzimático de acetilcolina, un éster con geometría trigonal, se forma un intermediario tetraédrico entre la enzima y el sustrato (fig. 8-2*A*), que entra en colapso hasta un conjugado enzimático acetilo con liberación concomitante de colina. El grupo acetilo es lábil

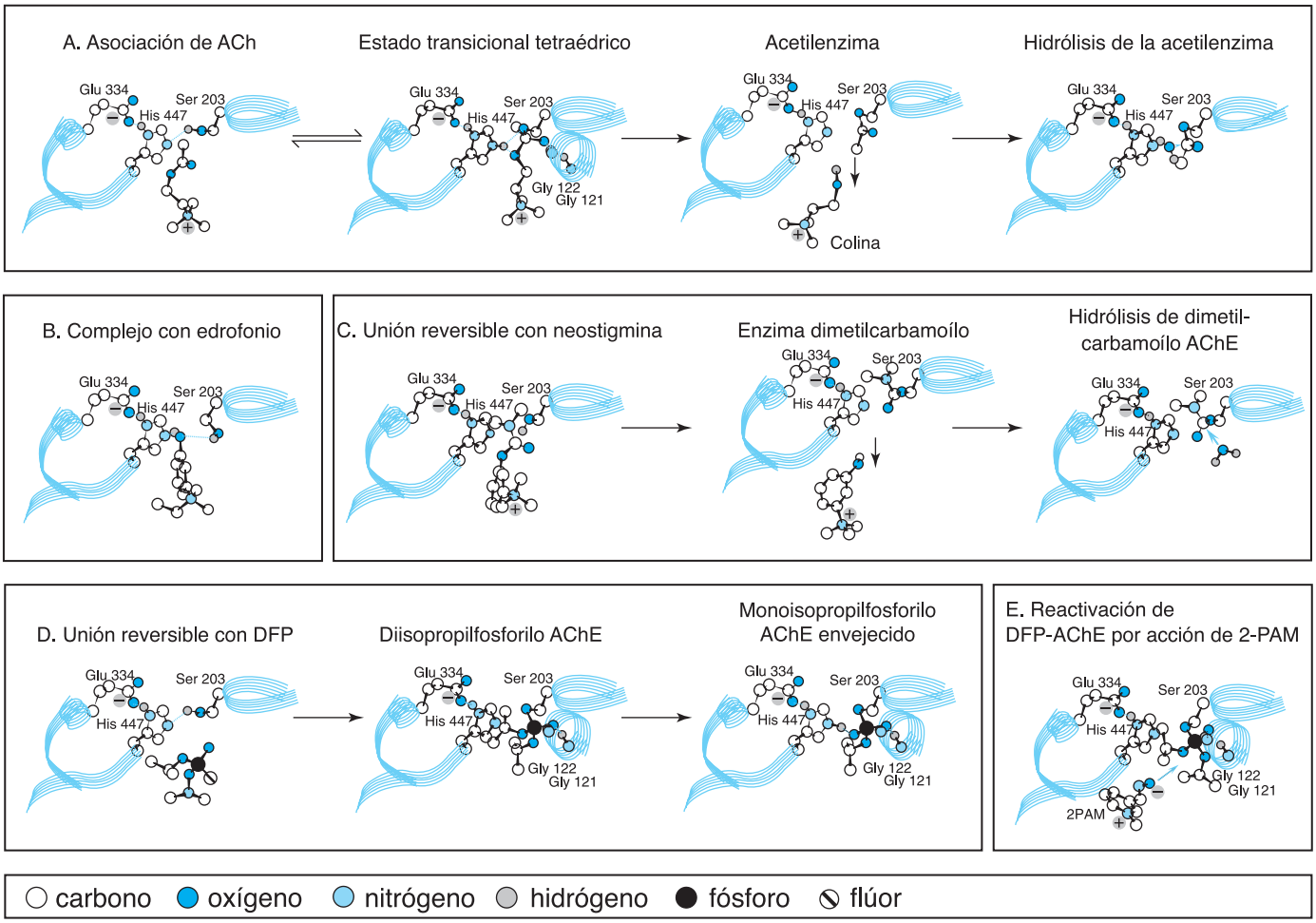


Figura 8-2. ***Fases que surgen en la hidrólisis de acetilcolina por acción de la acetilcolinesterasa y en la inhibición y la reactivación de la enzima.*** En estas imágenes se muestran solamente los tres residuos de la tríada catalítica señalada en la figura 8-1. Los vínculos y reacciones señalados son: ***A,*** Catálisis de acetilcolina (ACh): unión (asociación) con ACh; formación de un estado transicional tetraédrico; formación de la acetilenzima, con liberación de colina e hidrólisis rápida de la acetilenzima y vuelta al estado original. ***B,*** Unión reversible e inhibición por acción del edrofonio. ***C,*** Reacción de la neostigmina con AChE, y su inhibición: unión reversible de la neostigmina; formación de la enzima dimetilcarbamoílo e hidrólisis lenta de la misma. ***D,*** Reacción del diisopropilfluorofosfato (DFP) e inhibición de AChE: ligadura reversible de DFP, formación de la enzima diisopropilfosforilo, y formación de la enzima monoisopropilfosforilo envejecida. La hidrólisis del diisopropilo es muy lenta y no se incluye. La enzima monoisopropilfosforilo envejecida es virtualmente resistente a la hidrólisis y la reactivación. El estado transicional tetraédrico de la hidrólisis de ACh se asemeja a los conjugados formados por los inhibidores de fosfato tetraédrico y explica su potencia. Los hidrógenos ligados a amida forman Gly 121 y 122 y estabilizan los oxígenos carbonilo y fosforilo. ***E,*** La reactivación de la enzima diisopropilfosforilo por acción de la pralidoxima (2-PAM). Este último fármaco ataca el fósforo en la enzima fosforilada y formará una fosfooxima que regenerará la enzima activa. Las fases individuales de la reacción de fosforilación y la de oxima han sido conocidas gracias a la espectrometría de masas (Jennings *et al.*, 2004).

a la hidrólisis, y ésta da por resultado formación de acetato y enzima activa (Froede y Wilson, 1971; Rosenberry, 1975). La AChE es una de las enzimas más eficaces que se conocen y tiene capacidad para hidrolizar 6×10^5 moléculas de ACh por molécula de enzima por minuto; esto proporciona un tiempo de recambio de 150 microsegundos.

Mecanismo de acción de los inhibidores de la AChE.

En la figura 8-2 se indican los mecanismos de acción de los compuestos característicos de estas tres clases de sustancias anticolinesterásicas.

Tres dominios definidos sobre la acetilcolinesterasa constituyen sitios de fijación para ligandos inhibidores, y fundamentan las diferencias de especificidad entre la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa; el saco acilo del centro activo, el subsitio de la colina sobre el centro activo y el sitio aniónico periférico (Taylor y Radic', 1994; Reiner y Radic', 2000). Se fijan inhibidores reversibles, como *edrofonio* y *tacrina*, sobre el subsitio de colina en la vecindad del triptófano 86 y del glutamato 202 (Silman y Sussman, 2000) (fig. 8-2*B*). El *edrofonio* tiene acción breve, a causa de su estructura cuaternaria y la reversibilidad de su enlace al centro activo de la AChE. Otros inhibidores reversibles, como el *donepezilo*, se unen con mayor afinidad al centro activo.

Otros inhibidores reversibles, por ejemplo, el *propidio* y la toxina peptídica *fasciculina*, se fijan al sitio aniónico periférico sobre la acetilcolinesterasa. Este sitio reside en el labio de la garganta, y lo definen el triptófano 286 y las tirosinas 72 y 124 (fig. 8-1).

La AChE hidroliza los fármacos que tienen un enlace estérico carbamoílo, como fisostigmina y neostigmina, pero con mucha mayor lentitud que para hidrolizar a la ACh. Tanto la amina cuaternaria neostigmina como la amina terciaria fisostigmina se encuentran como cationes a pH fisiológico. Al servir como sustratos alternativos con orientación de fijación semejante a la de la acetilcolina (fig. 8-2*C*), el ataque del centro activo por la serina origina la enzima carbamoilada. La mitad carbamoílo reside en el saco acilo definido por las fenilalaninas 295 y 297. En contraste con la enzima acetilasa, las AChE metilcarbamoílica y dimetilcarbamoílica, son mucho más estables (semivida para la hidrólisis de la enzima dimetilcarbamoílica en 15 a 30 min). El secuestro de la enzima en su forma carbamoilada impide, por tanto, la hidrólisis de la ACh catalizada por la enzima durante periodos prolongados. *In vivo*, la duración de la inhibición de los agentes carbamoilantes es de 3 a 4 horas.

Los inhibidores organofosforados, como el diisopropilfosfofluorato (DFP), funcionan como verdaderos semisustratos, puesto que el resultante conjugado con las serinas del centro activo fosforilado o fosfonilado es extremadamente estable (fig. 8-2*D*). Los inhibidores organofosforados son de configuración tetraédrica, la cual es similar al estado de transición formado en la hidrólisis de los ésteres del carboxilo. Al igual que dichos ésteres, el oxígeno del fosforilo se fija dentro del agujero oxianiónico del centro activo. Si los grupos alquílicos de la enzima fosforilada son etilo o metilo, la regeneración espontánea de la enzima activa requerirá varias horas. Los grupos alquilos secundarios (como en el DFP) o terciarios propician en mayor grado aún la estabilidad de la enzima fosforilada, y no se observa regeneración importante de la enzima activa. De ahí que el retorno de la actividad de AChE dependa de la síntesis de nueva enzima. La estabilidad de la enzima fosforilada es fomentada aún más por "envejecimiento", que es resultado de la pérdida de uno de los grupos alquilo.

De lo anterior resulta evidente que los términos *reversible* e *irreversible*, según se aplican al éster del carbamoílo y a los agentes organofosforados anti-ChE, respectivamente, expresan sólo diferencias cuantitativas en las tasas de desacilación de la enzima acílica. La reacción covalente de ambas clases químicas con la enzima es esencialmente la misma que la de acetilcolina.

Acción en los órganos efectores. Los efectos farmacológicos característicos de los agentes anti-ChE se deben primordialmente a la prevención de la hidrólisis de la ACh por la AChE en sitios de transmisión colinérgica. Por tanto, se acumula transmisor, y se intensifica la reacción a la ACh que se libera a consecuencia de los impulsos colinérgicos o que se descarga de manera espontánea desde la terminación nerviosa. A esta acción se pueden atribuir prácticamente los efectos agudos de las dosis bajas de los agentes organofosforados. Por ejemplo, la miosis característica que ocurre después de la aplicación local de DFP al ojo no se observa después de desnervación posganglionar crónica de éste, porque no hay una fuente que descargue ACh endógena. Las consecuencias de las concentraciones incrementadas de ACh al nivel de las placas motoras terminales son exclusivas de estos sitios, y se describen a continuación.

Los compuestos anti-ChE de la amina terciaria y en particular del amonio cuaternario pueden tener acciones directas adicionales en sitios receptores colinérgicos. Por ejemplo, los efectos de la neostigmina sobre la médula espinal y la unión neuromuscular se basan en una combinación de su actividad anti-ChE y estimulación colinérgica directa.

Química y relaciones entre estructura y actividad. En ediciones anteriores de este libro se han revisado las relaciones entre estructura y actividad de los agentes anti-ChE. Se considerarán aquí sólo los compuestos que presentan interés terapéutico o toxicológico general.

Inhibidores no covalentes. En tanto los fármacos de esta clase interactúan por medio de vinculación reversible y no covalente con el sitio activo en la AChE, difieren en su biotransformación en el organismo y su afinidad por la enzima. El edrofonio, un fármaco cuaternario cuya actividad se limita a sinapsis del sistema nervioso periférico, tiene afinidad moderada por la AChE. Su volumen de distribución es limitado y la eliminación por los riñones es rápida, lo cual explica su duración de acción breve. En contraste, la tacrina y el donepezilo (fig. 8-3) tienen afinidad más alta por la AChE, son más hidrófobos, y cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica para inhibir la AChE en el sistema nervioso central (SNC). Su partición hacia lípido y sus afinidades más altas por la AChE explican sus duraciones de acción más prolongadas.

Inhibidores carbónicos "reversibles". En la figura 8-3 se ilustran los fármacos de esta clase que tienen interés terapéutico. Los estudios iniciales mostraron que la mitad esencial de la molécula de fisostigmina era el metilcarbamato de un fenol simple sustituido de manera básica. El derivado de amonio cuaternario llamado neostigmina es un compuesto de mayor estabilidad, y de igual o mayor potencia. La *piridostigmina* es un congénere cercano que se usa también para tratar la miastenia grave.

Puede producirse incremento de la potencia y de la duración de la acción anti-ChE a causa del enlace de dos mitades de amonio cuaternario. Un ejemplo de esta clase es el agente miótico *demecario*, que en esencia consiste en dos moléculas de neostigmina conectadas por una serie de 10 grupos metileno. El segundo grupo cuaternario confiere estabilidad adicional a la interacción, al enlazarse con una cadena lateral amino con carga negativa, Asp74, cerca del borde de la garganta. Los inhibidores carbamoilantes con gran liposolubilidad (como *rivastigmina*) que cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica y tienen una acción mucho más duradera, han sido aprobados o están en fase de estudio clínico en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Giacobini, 2000; Cummings 2004) (*véase* cap. 20).

Los insecticidas carbamato, *carbarilo* (SEVIN), *propoxur* (BAYGON) y *aldicarb* (TEMIK), los cuales son de uso común en productos para jardinería, inhiben la esterasa de colina (*choline esterase*, ChE) de forma idéntica a como lo hacen los otros inhibidores carbamoilantes. Los síntomas de intoxicación son muy similares a los de los organofosfatos (Baron, 1991; Ecobichon, 2000). El carbarilo tiene una toxicidad particularmente baja por absorción dérmica. Se utiliza en aplicación local en el control de los piojos de la cabeza en algunos países. No todos los carbamatos en las fórmulas para jardín son inhibidores de la esterasa de colina; los ditiocarbamatos son fungicidas.

Compuestos organofosforados. En el cuadro 8-1 se ofrece la fórmula general de los inhibidores de la esterasa de colina de esta clase. Es posible una gran variedad de sustitutivos: R_1 y R_2 pueden ser de los grupos alquilo, alcoxilo, ariloxilo, amido, mercaptano o de otros tipos, y X, el grupo de salida, una base conjugada para un ácido débil, se encuentra como grupo halu, cianuro, tiocianato, fenoxilo, tiofenoxilo, fosfato, tiocolino o carboxilato. *Véanse* Gallo y Lawryk (1991) que ofrecen una recopilación excelente de los compuestos organofosforados y su toxicidad.

El DFP produce inactivación irreversible de AChE y otras esterasas, por alquilfosforilación. Su gran solubilidad en lípidos, su peso molecular bajo y su volatilidad facilitan la inhalación, la absorción transdérmica y la penetración en el sistema nervioso central (SNC). Después de desulfuración, los insecticidas de uso corriente forman la enzima dimetoxi o dietoxifosforilo.

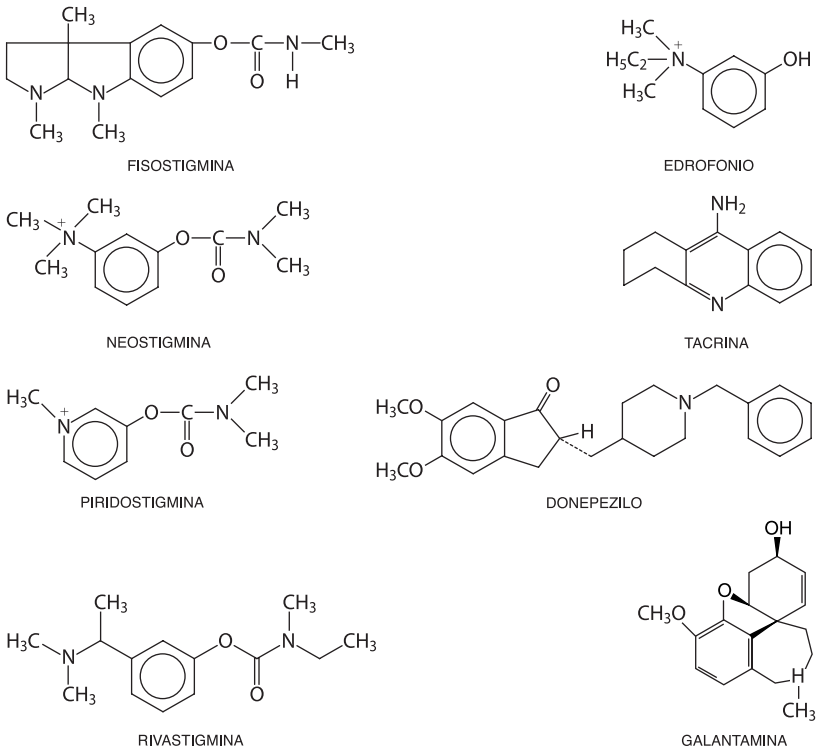


Figura 8-3. ***Anticolinesterasas "reversibles" representativas de las que se utilizan en clínica.***

Los "gases nerviosos" tabún, sarín y somán se encuentran entre los agentes tóxicos sintéticos más potentes conocidos; son letales para los animales de laboratorio a dosis mucho menor de 1 ng. Ha ocurrido uso insidioso de estas sustancias en guerras y en ataques terroristas (Nozaki y Aikawa, 1995).

Dada su poca volatilidad y su estabilidad en solución acuosa, se utilizan ampliamente el paratión y el *metilparatión* como insecticidas. Sus efectos tóxicos agudos y crónicos han limitado su empleo y han sido sustituidos por otros compuestos que pudieran ser menos dañinos, para emplear en el hogar y el jardín. Estos compuestos no son activos para inhibir *in vitro* a la AChE; el metabolito activo es el *paraoxón*. La sustitución del azufre por el oxígeno fosforilo se realiza predominantemente con intervención de CYP del hígado; dicha reacción también se observa en el insecto, de manera típica, con mayor eficiencia. Otros insecticidas que poseen la estructura fosforotioato se han usado ampliamente en el hogar, en jardinería y en agricultura. Éstos comprenden *diazinón* (SPECTRACIDE, otros compuestos) y *clorpirifos* (DURSBAN, LORSBAN). El clorpirifos a últimas fechas se ha colocado bajo uso restringido debido a pruebas de toxicidad crónica en animales recién nacidos. Por la misma razón, el diazinón se prohibió para utilización en interiores en Estados Unidos en 2001, y se retirará paulatinamente de todo uso en exteriores hacia 2005.

El malatión (CHEMATHION, MALA-SPRAY) también necesita de la sustitución del átomo de azufre por el oxígeno *in vivo*, lo cual le confiere resistencia a las especies de mamíferos; asimismo, dicho insecticida puede ser desintoxicado por hidrólisis de la unión de carboxiléster por acción de las carboxilesterasas plasmáticas, y la actividad de estas últimas constituye el elemento rector de la resistencia de la especie hacia el malatión. La reacción de eliminación es mucho más rápida en mamíferos y aves que en los insectos (Costa *et al.*, 1987). En los últimos años, el malatión se ha dispersado sobre regiones relativamente pobladas, para el control de la mosca mediterránea que destruyen huertos de cítricos, y de mosquitos que albergan virus dañinos transmisibles a seres humanos, como el virus de la encefalitis del Oeste del Nilo.

Se encuentran sólo pruebas de intoxicación aguda en los intentos de suicidio o de intoxicación deliberada (Bardin *et al.*, 1994). La dosis letal para el mamífero es de casi 1 g/kg. La exposición de la piel da por resultado la absorción general de una fracción pequeña (<10%). El malatión se usa para tratar la pediculosis (infestación por piojos).

De los compuestos organofosforados del amonio cuaternario (grupo E en el cuadro 8-1), sólo el *ecotiofato* tiene aplicación clínica en oftalmología. Por tener carga positiva, no es volátil y no penetra con facilidad por la piel.

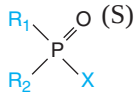
El *metrifonato* es un organofosfato de bajo peso molecular que se convierte de manera espontánea en el éster de fosforilo activo: *fosfato de dimetilo 2,2-diclorovinilo* ([*dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate*, DDVP], *diclorvos*). Tanto el metrifonato como el DDVP cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica para inhibir la AChE en el SNC. El metrifonato originalmente se creó para el tratamiento de esquistosomosis (*véase* cap. 41). La capacidad mencionada de inhibir AChE en el SNC y su escasa toxicidad publicada permitieron que se emprendiera un estudio en seres humanos para tratar la enfermedad de Alzheimer (Cummings *et al.*, 1999; Cummings, 2004); la baja incidencia de parálisis muscular estriada pudiera ser el factor que limite su aceptación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

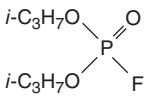
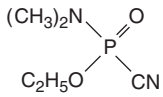
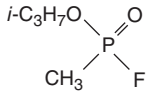
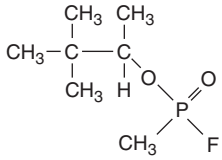
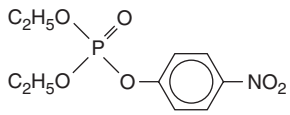
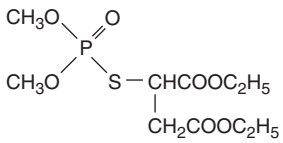
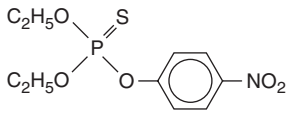
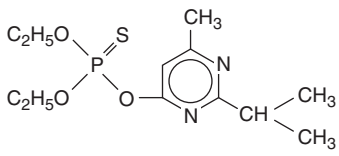
En general, las propiedades farmacológicas de los agentes anti-ChE resultarán evidentes si se conocen los sitios donde se libera ACh de manera fisiológica por acción de los impulsos nerviosos, por el grado de actividad de dichos impulsos y por las reacciones de los órganos efectores correspondientes a la ACh (*véase* cap. 6). Los agentes anti-ChE pueden produ-

Cuadro 8-1

Clasificación química de compuestos organofosforados representativos, de interés farmacológico o toxicológico particular

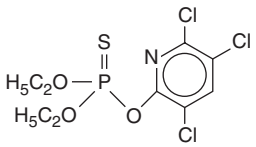
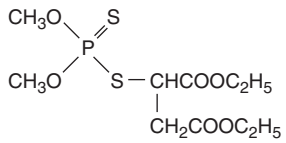
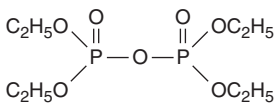
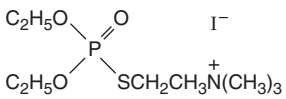
Fórmula general 

Grupo A, X = halógeno, cianuro o grupo residual de tiocianato; grupo B, X = alquiltio, ariltio, alcoxilo o grupo residual de ariloxilo; grupo C, tionofosfonados o compuestos tiofosfonados; grupo D, pirofosfatos y compuestos similares; grupo E, grupo residual del amonio cuaternario. R_1 puede ser un grupo alquilo (fosfonatos), alcoxilo (fosforatos) o alquilamino (fosforamidatos).

GRUPO	FÓRMULA ESTRUCTURAL	NOMBRES COMUNES, QUÍMICOS Y DE OTROS TIPOS	COMENTARIOS
A		DFP; isoflurofato; diisopropilfluorofosfato	Inactivador potente irreversible
		Tabún Etil-*N*-dimetilfosforamidocianidato	"Gas nervioso" de alta toxicidad
		Sarín (GB) Isopropilmetilfosfonofluoridato	"Gas nervioso" de alta toxicidad
		Somán (GD) Pinacolilmetilfosfonofluoridato	"Gas nervioso" de alta toxicidad
B		Paraoxón (MINTACOL), E 600 *O*,*O*-dietilo *O*-(4-nitrofenil)-fosfato	Metabolito activo del paratión
		Malaoxón *O*,*O*-dimetilo *S*-(1,2-dicarboxietil)-fosforotioato	Metabolito activo del malatión
C		Paratión *O*,*O*-dietilo *O*-(4-nitrofenil)-fosforotioato	Usado como insecticida agrícola, causa un gran número de casos de intoxicación accidental; discontinuado para el uso agrícola en 2003
		Diazinón, Dimpilato *O*,*O*-dietilo *O*-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil) fosforotioato	Insecticida de uso común en jardinería y agricultura. Ahora prohibido para uso en interiores, y retirado de todo uso en exteriores en 2005

(Continúa)

Cuadro 8-1
Clasificación química de compuestos organofosforados representativos, de interés farmacológico o toxicológico particular (continuación)

GRUPO	FÓRMULA ESTRUCTURAL	NOMBRES COMUNES, QUÍMICOS Y DE OTROS TIPOS	COMENTARIOS
		Clorpirifos *O,O*-dietilo *O*-(3,5,6-tricloro-2-piridil)-fosforotioato	Insecticida de uso restringido y limitado a situaciones no residenciales
		Malatión *O,O*-dimetilo *S*-(1,2-dicarbetoxietil) fosforoditionato	Insecticida muy utilizado, menos peligroso que el paratión u otros agentes, por su rápida supresión de efectos tóxicos en organismos superiores
D		TEPP Tetraetilpirofosfato	Uno de los primeros insecticidas
E		Ecotiofato (PHOSPHOLINE IODIDE), MI-217 Yoduro de dietoxifosfiniltiocolina	Derivado muy potente de la tiocolina, utilizado en el tratamiento del glaucoma; relativamente estable en solución acuosa

cir todos los efectos que siguen: 1) estimulación fundamentalmente indirecta de los receptores muscarínicos al nivel de los órganos efectores autónomos; 2) estimulación, seguida de depresión o parálisis, de todos los ganglios autónomos (vegetativos) y del músculo estriado (acciones nicotínicas), y 3) estimulación, con depresión subsecuente ocasional, de los sitios receptores colinérgicos en el SNC. Puede observarse la mayor parte de sus efectos después de dosis tóxicas o letales de agentes anti-ChE (*véase* más adelante en este capítulo). Sin embargo, con dosis más pequeñas, en particular las que se utilizan en terapéutica, tienen importancia diversos factores modificadores. En general, los compuestos que contienen un grupo de amonio cuaternario no penetran por las membranas celulares con facilidad; de ahí que las anti-ChE de esta categoría se absorban mal por el tubo digestivo o por la piel, y que las excluya del SNC la barrera hematoencefálica después de administrarse a dosis moderadas. Por otra parte, estos compuestos actúan de preferencia en las uniones neuromusculares del músculo estriado y ejercen una doble acción, como agentes anti-ChE y como agonistas directos. Tienen un efecto relativamente menor en los sitios efectores autónomos y a nivel ganglionar. En contraste, los compuestos más liposolubles se absorben por vía oral y generan efectos universales en los receptores colinérgicos tanto periféricos como centrales y pueden quedar secuestrados en lípidos durante periodos prolongados. Los agentes organofosforados liposolubles se absorben bien por la piel y las sustancias volátiles atraviesan con facilidad la membrana alveolar (Storm *et al.*, 2000).

La *atropina* bloquea las acciones de los compuestos anti-ChE sobre las células efectoras autónomas y en los sitios corticales y subcorticales del SNC, en los cuales los receptores son, sobre todo, del tipo muscarínico. De igual modo, bloquea algunas de las acciones excitadoras de los agentes anti-ChE en los ganglios autónomos, puesto que participan los receptores tanto nicotínicos como muscarínicos en la neurotransmisión ganglionar (*véase* cap. 9).

Los principales efectos de los agentes anti-ChE de importancia terapéutica se relacionan con el SNC, el ojo, el intestino y la unión neuromuscular del músculo estriado; la mayor parte de los demás efectos tiene interés toxicológico.

Ojo. Cuando se aplican localmente en la conjuntiva, los agentes anti-ChE producen hiperemia de la conjuntiva, constricción del músculo del esfínter de la pupila (miosis) y del músculo ciliar (bloqueo del reflejo de acomodación, con el resultante enfoque para la visión de cerca). La miosis se observa en unos cuantos minutos y posiblemente dure varias horas o incluso días. Aunque la pupila puede tener un tamaño "puntiforme", por lo general se contrae en mayor grado aun

cuando se exponga a la luz. El bloqueo de la acomodación es más transitorio y suele desaparecer después de terminar la miosis. Cuando está elevada, la presión intraocular logra disminuir como resultado de la facilitación del flujo de salida al humor acuoso (*véase* cap. 63).

Tubo digestivo. En seres humanos, la neostigmina acrecienta las contracciones gástricas e incrementa la secreción de ácido gástrico. Después de vagotomía bilateral, se reducen en gran medida sus efectos sobre la motilidad gástrica. La neostigmina estimula la porción inferior del esófago; en pacientes con acalasia notable y dilatación del esófago, el fármaco puede generar un incremento saludable del tono y el peristaltismo.

La neostigmina también incrementa la actividad motora de los intestinos delgado y grueso; lo hace en particular sobre el colon. La atonía producida por antagonistas de receptores muscarínicos o antes de intervención quirúrgica puede quedar superada, se incrementan la amplitud y frecuencia de las ondas propulsoras y, por tanto, se favorece el movimiento del contenido intestinal. El efecto global de los agentes anti-ChE sobre la motilidad intestinal constituye, tal vez, una combinación de acciones al nivel de las células ganglionares del plexo de Auerbach, y en las fibras de músculo liso, como resultado de la preservación de la ACh liberada por las fibras colinérgicas preganglionares y posganglionares, respectivamente (*véase* cap. 37).

Unión neuromuscular. La mayor parte de los efectos anti-ChE que ejercen los fármacos potentes en el músculo estriado se pueden explicar razonablemente con base en su inhibición de la AChE en las uniones neuromusculares. Sin embargo, se cuenta con buenas pruebas de una acción accesoria directa de la neostigmina y otros agentes anti-ChE del amonio cuaternario en el músculo estriado. Por ejemplo, la inyección intraarterial de neostigmina en un músculo con desnervación crónica, o en uno con el cual se ha inactivado la AChE mediante administración previa de DFP, evoca una contracción inmediata, a diferencia de la fisostigmina.

En estados normales, un solo impulso nervioso en una rama motora axoniana terminal libera la suficiente ACh para generar despolarización localizada (potencial de placa terminal) de una magnitud tal que inicia un potencial de acción muscular propagado. La ACh liberada se hidroliza con rapidez por acción de la AChE, de modo que la vida de la ACh libre dentro de la sinapsis (alrededor de 200 μs) es más breve que la desaparición del potencial de la placa terminal o del periodo refractario del músculo. Por tanto, cada impulso nervioso origina una sola onda de despolarización. Después de la inhibición de la AChE, el tiempo de residencia de la ACh en la sinapsis se incrementa, lo cual permite que el transmisor se fije de nuevo a receptores múltiples. La estimulación sucesiva mediante difusión al nivel de los receptores vecinos da por resultado prolongación del tiempo de desaparición del potencial de la placa terminal. Dejan de ser aislados los *cuantos* liberados por los impulsos nerviosos individuales. Esta acción anula la sincronía entre las despolarizaciones de la placa terminal y la aparición de los potenciales de acción. Por tanto, se observan excitación y fibrilación asincrónicas de las fibras musculares. Cuando es suficiente la inhibición de la AChE, predomina la despolarización de la placa terminal y sobreviene bloqueo a causa de despolarización (*véase* cap. 9). Cuando la ACh persiste en la sinapsis, también puede despolarizar la terminación axoniana, lo cual dará por resultado activación antidrómica de la motoneurona; este efecto contribuye a las fasciculaciones, que abarcan toda la unidad motora.

Los agentes anti-ChE revertirán el antagonismo causado por las sustancias bloqueantes neuromusculares competitivas (*véase* cap. 9). En estados normales, la neostigmina es ineficaz contra la parálisis del músculo estriado originada por la *succinilcolina*, puesto que este compuesto produce también bloqueo neuromuscular por despolarización, y la despolarización será fomentada por la neostigmina.

Acciones en otros sitios. Las glándulas secretoras inervadas por fibras colinérgicas posganglionares son las bronquiales, lagrimales, sudoríparas, salivales, gástricas (células G antrales y células parietales), intestinales y pancreáticas acinares. Las dosis bajas de agentes anti-ChE incrementan las reacciones secretoras a la estimulación nerviosa, y las altas generan, en realidad, un aumento de la tasa de secreción en reposo.

Las sustancias anti-ChE aumentan la contracción de las fibras del músculo liso de bronquiolos y uréteres, y estos últimos pueden manifestar actividad peristáltica incrementada.

Son complejos los efectos cardiovasculares de los agentes anti-ChE, puesto que presentan acciones tanto ganglionares como posganglionares mediadas por la ACh acumulada en corazón y los vasos sanguíneos, así como acciones en el SNC. El efecto predominante en corazón, por la acción periférica de la ACh acumulada, consiste en bradicardia, que a su vez ocasiona disminución del gasto cardíaco. Las dosis altas suelen reducir la presión arterial, a menudo a consecuencia de los efectos de los agentes anti-ChE en los centros vasomotores bulbares del sistema nervioso central.

Los agentes anti-ChE incrementan las influencias vagales en el corazón. Con ello se acorta el periodo refractario efectivo de las fibras del músculo auricular, y se alarga el periodo refractario y el tiempo de conducción de los nudos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV). Al nivel ganglionar, la ACh que se acumula al principio es excitadora en los receptores nicotínicos, pero a concentraciones altas sobreviene bloqueo ganglionar, resultante de despolarización persistente de la membrana celular. El efecto excitador de las células ganglionares parasimpáticas tendería a reforzar la disminución del gasto cardíaco, en tanto que la acción de la ACh en las células ganglionares simpáticas tendría el efecto contrario. La ACh produce también excitación, seguida de inhibición al nivel de los centros vasomotores bulbares y cardíacos. Todos estos efectos se complican más por la hipoxemia incrementada resultante de las acciones broncoconstrictora y secretora de la ACh en el sistema respiratorio; a su vez, la hipoxemia reforzaría tanto el tono simpático como la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal, inducida por la ACh. Por ello no es de extrañar que ocurra un incremento de la frecuencia cardíaca en caso de intoxicación grave con inhibidores de la esterasa de colina. La hipoxemia es, quizás, un factor de primera importancia en la depresión del SNC que surge después de administrar grandes dosis de agentes anti-ChE. Los efectos estimulantes sobre el SNC son antagoni-

zados por la atropina, aunque no tan completamente como los efectos muscarínicos al nivel de los sitios efectores autónomos periféricos.

Absorción, biotransformación y excreción. La fisostigmina se absorbe con facilidad por el tubo digestivo, los tejidos subcutáneos y las mucosas. La instilación conjuntival de soluciones del fármaco quizá genere efectos sistémicos si no se toman medidas (p. ej., presión sobre el canto interno) para prevenir su absorción por la mucosa nasal. Por vía parenteral, se destruye en gran medida en el cuerpo en 2 h, sobre todo por la acción hidrolítica efectuada por las esterasas plasmáticas; la excreción renal desempeña sólo una función de menor importancia en la eliminación.

Neostigmina y piridostigmina se absorben mal por la vía oral, de manera que se requieren dosis mucho mayores que por vía parenteral. En tanto la dosis parenteral eficaz de neostigmina es de 0.5 a 2 mg, la dosis oral equivalente puede ser de 15 a 30 mg o más. Las esterasas plasmáticas destruyen la neostigmina y piridostigmina, y el alcohol cuaternario y el compuesto original se excretan por la orina; la semivida del fármaco es sólo de 1 a 2 h (Cohan *et al.*, 1976).

Los agentes anti-ChE organofosforados que plantean el riesgo más alto de toxicidad son líquidos muy solubles en lípidos; muchos tienen grandes presiones de vapor. Los compuestos menos volátiles, que a menudo se usan como insecticidas agrícolas (p. ej., diazinón, malatión), por lo general se dispersan como aerosoles o como polvos adsorbidos en material inerte en partículas finas. De esa manera, los compuestos se absorben con rapidez a través de piel y mucosas después del contacto con humedad, por el pulmón después de inhalarse y mediante el tubo digestivo después de ingestión (Storm *et al.*, 2000).

Una vez absorbidos, la mayor parte de los compuestos organofosforados se excreta casi del todo por la orina como productos de hidrólisis. Las esterasas plasmáticas y hepáticas son la causa de la hidrólisis hasta los ácidos fosfóricos y fosfónicos correspondientes. Sin embargo, los CYP son los que convierten a los fosforotionatos inactivos que contienen un enlace fósforo-sulfuro (tiono), en fosforatos, con un enlace fósforo-oxígeno, lo cual da por resultado su activación. Estas oxidasas de función mixta desempeñan también una acción en la desactivación de algunos agentes organofosforados.

Los agentes organofosforados anti-ChE son hidrolizados por dos familias de enzimas: las carboxilesterasas y las paraoxonasas (A-esterasas). Ambos tipos están presentes en el plasma y el hígado y "captan" e hidrolizan un número importante de compuestos organofosforados al romper los enlaces fosfoéster, anhídrido, PF o PCN. Las paraoxonasas son enzimas de bajo peso molecular que necesitan calcio para su catálisis y cuyo sustrato natural no se ha identificado. Algunas de las isoenzimas están asociadas con lipoproteínas de alta densidad y además de su capacidad de hidrolizar organofosforados pueden controlar la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y con ello ejercer un efecto protector en la ateroesclerosis (Harel *et al.*, 2004; Mackness *et al.*, 2004). Se han identificado los polimorfismos genéticos que gobiernan la especificidad del sustrato de los organofosforados y la posible susceptibilidad a las ateroesclerosis (Costa *et al.*, 2003; Mackness *et al.*, 2004). Hay amplias variaciones de la actividad de paraoxonasa entre especies de animales. Los animales jóvenes tienen deficiencia de esterasas de carboxilo y paraoxonasas, lo cual puede explicar las toxicidades (relacionadas con la edad) observadas en animales recién nacidos, y que se sospecha constituyen el fundamento de la toxicidad en seres humanos (Padilla *et al.*, 2004).

Los compuestos organofosforados inhiben con carácter irreversible a las esterasas de carboxilo plasmática y hepática (aliesterasas) y butirilcolinesterasa plasmática (Lockridge y Masson, 2000); la capacidad depredadora de los organofosfatos puede ofrecer protección parcial contra inhibición de acetilcolinesterasa en el sistema nervioso. Las esterasas de carboxilo catalizan también la hidrólisis del malatión y otros compuestos organofosforados que contienen enlaces estéricos carboxilo, lo cual los vuelve menos activos o incluso inactivos. Como los organofosfatos inhiben a las esterasas de carboxilo, puede ocurrir intoxicación sinérgica por exposición a dos insecticidas organofosforados.

TOXICOLOGÍA

Los aspectos toxicológicos de los agentes anti-ChE son de interés práctico para el médico. Además de los múltiples casos de intoxicación accidental por uso y elaboración de compuestos organofosforados como insecticidas agrícolas (más de 40 se ha aprobado en Estados Unidos), estas sustancias se han utilizado en muchos casos con finalidades homicidas y suicidas, sobre todo por su accesibilidad. Los agentes organofosforados originan hasta 80% de los casos de hospitalización relacionados con plaguicidas. La Organización Mundial de la Salud cataloga la intoxicación por plaguicidas como un problema generalizado; la mayor parte de los envenenamientos se produce en países en desarrollo (Bardin *et al.*, 1994; Landrigan *et al.*, 2000). La exposición ocupacional ocurre más a menudo por las vías dérmica y pulmonar, en tanto que la intoxicación no ocupacional se debe más bien a ingestión.

En Estados Unidos la *Environmental Protection Agency* (EPA), en virtud de las valoraciones de riesgo revisadas y de la *Food Quality Protection Act* de 1996, ha restringido el uso de varios insecticidas organofosfato o los ha ido retirando paulatinamente de productos de consumo doméstico y en jardinería. Una preocupación primaria se relaciona con los niños, puesto que el sistema nervioso en desarrollo puede ser en particular sensible a algunos de estos compuestos. La *Office of Pesticide Programs* de la EPA proporciona revisiones continuas del estado de los plaguicidas organofosfato, sus revaloraciones de tolerancia, y revisiones de valoraciones de riesgo, en su página en Internet (www.epa.gov/pesticides/op/). Se buscan comentarios del público antes de tomar decisiones sobre revisiones.

Intoxicación aguda. Los efectos de la intoxicación aguda por agentes anti-ChE se manifiestan en forma de signos y síntomas muscarínicos y nicotínicos y, salvo en el caso de los compuestos de solubilidad extremadamente baja en lípidos, como signos que se pueden referir al SNC. Los efectos generales se manifiestan en cuestión de minutos después de la inhalación de vapores o aerosoles. En cambio, el inicio de los síntomas se retrasa después de la absorción gastrointestinal y percutánea. La duración de los efectos depende en gran medida de las propiedades del compuesto: de su solubilidad en lípidos, de si se

debe o no activar para formar el oxón, la estabilidad del enlace organofósforo-AChE, y si ha ocurrido o no "envejecimiento" de la enzima fosforilada.

Después de la exposición local a vapores o aerosoles, o luego de su inhalación, casi siempre aparecen en primer lugar los efectos oculares y respiratorios. Entre los primeros están miosis notable, dolor ocular, congestión conjuntival, visión disminuida, espasmo ciliar y dolor en las cejas. En caso de absorción por vía general, quizá no sea apreciable la miosis, a causa de la liberación simpática por reacción a la hipotensión. Además de rinorrea e hiperemia de las vías respiratorias superiores, los efectos en estas vías consisten en "opresión" del tórax y respiración sibilante, causadas por la combinación de broncoconstricción y aumento de las secreciones bronquiales. Ocurren síntomas gastrointestinales, con mayor prontitud después de la ingestión, que comprenden anorexia, náusea, vómito, cólico y diarrea. En caso de absorción percutánea de la forma líquida, las primeras manifestaciones suelen ser sudación local y fasciculación muscular en la vecindad inmediata; la intoxicación grave se manifiesta por salivación extrema, defecación y micción involuntarias, sudación, epífora, erección del pene, bradicardia e hipotensión.

Los efectos nicotínicos al nivel de las uniones neuromusculares del músculo estriado suelen ser fatiga y debilidad generalizada, fasciculaciones involuntarias, fasciculaciones diseminadas y, por último, debilidad y parálisis graves. La consecuencia más grave es la parálisis de los músculos respiratorios. Los ratones genoinactivados que carecen de AChE pueden sobrevivir si se les brinda auxilio muy intensivo y complejo y con una dieta especial, pero pueden presentar temblores incesantes y deficiencia de su crecimiento (Xie *et al.*, 2000). Los animales que en forma selectiva carecen de AChE en su músculo de fibra estriada pero que tienen una expresión normal o casi normal en el encéfalo y órganos inervados por el sistema nervioso autónomo, crecen en forma normal y pueden reproducirse, pero tienen temblores incesantes (Camp *et al.*, 2004). Los estudios en cuestión señalan que los sistemas colinérgicos pueden adaptarse parcialmente a la disminución de la capacidad hidrolítica de AChE, por largo tiempo.

El amplio espectro de los efectos de la inhibición aguda de AChE en el SNC consiste en confusión, ataxia, habla farfullante, pérdida de los reflejos, respiración de Cheyne-Stokes, convulsiones generalizadas, coma y parálisis respiratoria central. Las acciones en los centros vasomotores y cardiovasculares en el bulbo raquídeo producen hipotensión.

El tiempo para que sobrevenga la muerte después de una sola exposición aguda puede variar entre menos de 5 min y casi 24 h, según dosis, vía, agente y otros factores. La causa de la muerte es, primordialmente, insuficiencia respiratoria, que suele traer consigo un componente cardiovascular consecutivo. Las acciones periféricas muscarínicas, nicotínicas y centrales contribuyen al trastorno respiratorio. Los efectos consisten en laringoespasmo, broncoconstricción, aumento de las secreciones traqueobronquiales y salivales, trastorno del control voluntario del diafragma y de los músculos intercostales, y depresión respiratoria central. La presión arterial puede disminuir hasta valores alarmantemente bajos y se combina con irregularidades de la frecuencia cardíaca. En muchos casos estos efectos, que suelen ser resultado de hipoxemia, se suprimen mediante ventilación pulmonar asistida.

Los síntomas tardíos que aparecen después de uno a cuatro días, caracterizados por cifras sanguíneas bajas persistentes de esterasa de colina, y debilidad muscular intensa, se denominan *síndrome intermedio* (Marrs, 1993; De Bleecker *et al.*, 1992; Lotti, 2002). También puede quedar de manifiesto una neurotoxicidad tardía después de intoxicación grave (*véase* más adelante en este capítulo).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de intoxicación aguda intensa por anti-ChE se establece con facilidad a partir de los antecedentes de exposición y de los signos y síntomas característicos. En sujetos con sospecha de intoxicación aguda o crónica más leve, el diagnóstico se establece por lo general al detectar las actividades de ChE en los eritrocitos y el plasma (Storm *et al.*, 2000). Aunque estos valores varían sobremanera en la población normal, a menudo están bastante por debajo del margen normal antes que se pongan de manifiesto los síntomas.

La atropina, a dosificación suficiente (*véase* más adelante en este capítulo), antagoniza con eficacia los efectos al nivel de los sitios receptores muscarínicos, incluso las secreciones traqueobronquiales y salivales incrementadas, la broncoconstricción, la bradicardia y, en grado moderado, las acciones ganglionares periféricas y centrales. Se requieren dosis mayores para lograr concentraciones apreciables de atropina en el SNC. Esta sustancia carece virtualmente de efecto contra la alteración neuromuscular periférica. La última acción mencionada de los agentes anti-ChE, lo mismo que de otros efectos periféricos, se puede corregir con la administración de *pralidoxima* (2-PAM), reactivador de la esterasa de colina.

En caso de intoxicación moderada o grave con un agente anti-ChE organofosforado, la dosis de pralidoxima recomendada para el adulto es de 1 a 2 g, en solución intravenosa, administrada en plazo no menor de 5 min. La dosis podrá repetirse si la debilidad no se elimina o si reaparece después de 20 a 60 min. El tratamiento oportuno es muy importante para asegurar que esta oxima actúe sobre la AChE fosforilada, mientras esta última se pueda aún reactivar. Muchos de los alquilfosfatos son liposolubles en extremo, y si se han distribuido de manera extensa por la grasa corporal, la intoxicación persistirá y sobreviene recurrencia de los síntomas después del tratamiento inicial. Ante los efectos tóxicos intensos de los agentes liposolubles es necesario continuar la administración de atropina y pralidoxima una semana o más.

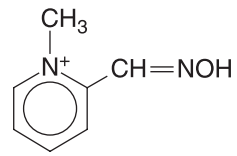
Son importantes, además, medidas generales de sostén, que incluyen: 1) interrumpir la exposición (retirar a la víctima del ambiente nocivo o aplicar una mascarilla antigas si persiste contaminada la atmósfera, además de quitarle y destruir la ropa contaminada, lavar a conciencia con agua la piel o mucosas contaminadas, o efectuar lavado gástrico); 2) conservar permeables las vías respiratorias, incluso con aspiración bronquial; 3) dar respiración artificial si se requiere; 4) administrar oxígeno; 5) aliviar las convulsiones persistentes con *diazepam* (5 a 10 mg por vía intravenosa), y 6) tratamiento del choque (Marrs, 1993; Bardin *et al.*, 1994).

Hay que administrar atropina a dosis suficientes para que cruce la barrera hematoencefálica. Después de la inyección inicial de 2 a 4 mg, por vía intravenosa si es posible, o bien por vía intramuscular, han de aplicarse 2 mg cada 5 a 10 min hasta que desaparezcan los síntomas muscarínicos que hubieran reaparecido, o hasta que surjan signos de intoxicación por atropina. Pueden requerirse más de 200 mg durante el primer día. A continuación ha de conservarse un grado leve de bloqueo con atropina, por todo el tiempo en que sean manifiestos los síntomas. Aunque los reactivadores de la AChE pueden ser de gran beneficio en el tratamiento de la intoxicación por agentes anti-ChE (*véase* más adelante en este capítulo), su uso debe considerarse un complemento de la administración de atropina.

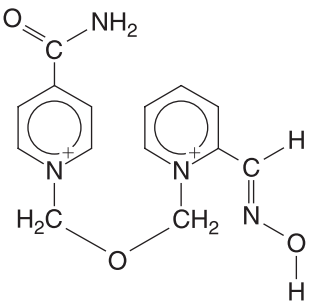
Reactivadores de la esterasa de colina. Aunque el sitio esteárico fosforilado de la AChE presenta regeneración hidrolítica con una rapidez baja o insignificante, Wilson observó que agentes nucleófilos como la hidroxilamina (NH_2OH), los ácidos hidroxámicos (RCONH—OH) y las oximas (RCH═NOH) reactivan a la enzima con mayor rapidez que la hidrólisis espontánea. Él dedujo que podría lograrse reactivación selectiva mediante un nucleófilo dirigido hacia el sitio, en el cual la interacción de un nitrógeno cuaternario con el subsitio negativo del centro activo colocaría al nucleófilo en contacto estrecho con el fósforo. Wilson y Ginsburg lograron esta finalidad en grado notable mediante metilcloruro de piridina-2-aldoxima (pralidoxima) (fig. 8-2*E*); la reactivación con este compuesto ocurre a una velocidad de un millón de

veces más que la que se produce con la hidroxilamina. La oxima se orienta en sentido proximal para efectuar un ataque nucleófilo sobre el fósforo; se forma una fosforiloxima, lo cual deja a la enzima regenerada.

Diversas oximas *bis*-cuaternarias son incluso más potentes como reactivadores para intoxicación por insecticida o por gas nervioso (*véase* más adelante en este capítulo); un ejemplo es el HI-6, que se utiliza en Europa como antídoto. Las estructuras de la pralidoxima y el HI-6 son las siguientes:



PRALIDOXIMA (2-PAM)



HI-6

La velocidad de reactivación de la AChE fosforilada por las oximas depende de su accesibilidad a la serina del centro activo (Wong *et al.*, 2000). Más aún, las AChE fosforiladas pueden presentar un proceso muy rápido de "envejecimiento", de modo que en plazo de minutos u horas se vuelven totalmente resistentes a los reactivadores. El "envejecimiento" se debe tal vez a la pérdida de un grupo alcoxilo, lo cual deja un monoalquilo o monoalcoxifosforil-AChE más estable (fig. 8-2*D* y *E*). Los compuestos organofosforados que contienen grupos alcoxilo terciarios son más proclives al "envejecimiento" que los congéneres secundarios o primarios. Las oximas no son eficaces para antagonizar los efectos tóxicos de los inhibidores de éster carbamoílo, de hidrólisis más rápida; la propia pralidoxima tiene escasa actividad anti-ChE y por ello no se recomienda usarla para tratar la sobredosificación por neostigmina o fisostigmina o la intoxicación por insecticidas carbamoilados como el carbarilo.

Farmacología, toxicología y eliminación. La acción reactivadora de las oximas *in vivo* es más notable al nivel de la unión neuromuscular del músculo estriado. Después de una dosis de un compuesto organofosforado que produce bloqueo total de la transmisión, la inyección intravenosa de una oxima puede restablecer la reacción a la estimulación del nervio motor en plazo de unos cuantos minutos. Son menos notables los efectos de antídoto al nivel de los sitios efectores autónomos, y el grupo de amonio cuaternario restringe la entrada al sistema nervioso central.

Dosis altas o la acumulación de las oximas pueden inhibir AChE y originar bloqueo neuromuscular, pero deben administrarse hasta que el médico tenga la seguridad de que se ha eliminado el organofosfato nocivo. Muchos organofosfatos muestran partición en lípidos y son liberados lentamente en la forma del compuesto activo.

En la actualidad los antídotos contra la exposición a organofosfatos que se distribuyen por guerra biológica o terrorismo incluyen atropina parental, una oxima (2-PAM o HI-6) o una benzodiazepina como anticonvulsivo. Está en fase de estudio como antídoto la butirilcolinesterasa humana administrada por vía parenteral para que "capte" el inhibidor en el plasma antes de que llegue a tejidos periféricos y centrales (Doctor, 2003). Dicho efecto de la butirilcolinesterasa es estequiométrico y no catalítico y por ello se necesitan grandes cantidades para que se logre.

Las oximas y sus metabolitos son excretados con facilidad por el riñón.

Neurotoxicosis tardía por compuestos organofosforados. Ciertos compuestos anti-ChE organofosforados que contienen flúor (p. ej., DFP, *mipafox*) tienen en común con los triarilfosfatos, cuyo ejemplo clásico es el *triortocresilfosfato* (*triorthocresylphosphate*, TOCP), la propiedad de inducir neurotoxicosis retrasada. Este síndrome recibió por primera vez atención generalizada después de la demostración de que el TOCP, un adulterante del jengibre de Jamaica, había causado un brote de miles de casos de parálisis que se produjeron en Estados Unidos durante la época de la Prohibición.

El cuadro clínico es el de una polineuropatía intensa que inicia por perturbaciones sensitivas leves, ataxia, debilidad, fatiga y calambres musculares, hiporreflexia tendinosa y dolor a la palpación. En casos graves la debilidad puede evolucionar hasta la parálisis flácida y consunción muscular. Se necesita el paso de algunos años para el restablecimiento, pero puede ser incompleto.

Los efectos tóxicos de dicha polineuropatía tardía inducida por organofosforados no depende de la inhibición de colinesterasas; en vez de ello, las lesiones están vinculadas con una esterasa diferente llamada *esterasa neurotóxica* (Johnson, 1993). La enzima en cuestión posee una especificidad de sustrato por ésteres hidrófobos, pero no se conoce su sustrato natural ni sus funciones (Glynn, 2000). También en animales de experimentación después de exposición duradera a los organofosforados se identifican miopatías que originan lesiones necróticas generalizadas y cambios en la citoestructura de la placa terminal (Dettbarn, 1984; De Bleecker *et al.*, 1992).

USOS TERAPÉUTICOS

El empleo actual de los agentes anti-AChE se ha circunscrito a cuatro cuadros en los tejidos periféricos: atonía de músculo de fibra lisa de vías intestinales y vejiga, glaucoma, miastenia grave y anulación de la parálisis inducida por los bloqueantes neuromusculares competitivos (*véase* cap. 9). Los inhibidores de la esterasa de colina de acción prolongada e hidrófobos son los únicos inhibidores con eficacia, aunque limitada, en el tratamiento de síntomas de demencia de la enfermedad de Alzheimer. La fisostigmina, cuya duración de acción es más breve, es útil en el tratamiento de intoxicación por atropina y por varios fármacos que generan efectos adversos anticolinérgicos (*véase* más adelante en este capítulo); está indicada también para tratar la ataxia de Friedreich y otras de tipo hereditario. El edrofonio se puede utilizar para suprimir crisis de taquicardia supraventricular paroxística.

Sustancias terapéuticas disponibles. Los compuestos que se describen aquí son los utilizados a menudo como medicamentos anti-ChE y como reactivadores de la esterasa de colina en Estados Unidos. En el capítulo 63 se analizan los preparados de uso puramente oftalmológico.

En el apartado sobre las aplicaciones terapéuticas de estos agentes (*véase* más adelante en este capítulo) se señalan las posologías ordinarias y las vías de administración.

El *salicilato de fisostigmina* (ANTILIRIUM) se encuentra en preparado inyectable. Se cuenta también con *pomada oftálmica de sulfato de fisostigmina* y *solución oftálmica de salicilato de fisostigmina.* Existe *bromuro de piridostigmina* para administración oral (MESTINON) o parenteral (REGONOL, MESTINON). El *bromuro de neostigmina* (PROSTIGMIN) se expende en un preparado para uso oral. El *metilsulfato de neostigmina* (PROSTIGMIN) se encuentra en el mercado en inyección parenteral. El *cloruro de ambenonio* (MYTELASE) es un preparado de administración oral. La *tacrina* (COGNEX), el donepezilo (ARICEPT), la *rivastigmina* (EXELON) y la *galantamina* (REMINYL) se han aprobado para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

El *cloruro de pralidoxima* (PROTOPAM CHLORIDE) es el único reactivador de la AChE con que se cuenta en la actualidad en Estados Unidos y se puede obtener en presentación parenteral. El HI-6 está disponible en varios países europeos y algunos del Cercano Oriente.

Íleo paralítico y atonía de la vejiga urinaria. En el tratamiento de ambos trastornos, el agente anti-ChE más eficaz es, en general, la neostigmina. Se recurre con los mismos fines a las sustancias parasimpaticomiméticas directas (*véase* cap. 7).

La neostigmina se utiliza en el alivio de la distensión abdominal y seudoobstrucción aguda del colon por diversas causas médicas y quirúrgicas (Ponec *et al.*, 1999). La dosis subcutánea ordinaria de metilsulfato de neostigmina en el íleo paralítico posoperatorio es de 0.5 mg, administrada según se requiera. La actividad peristáltica se inicia 10 a 30 min después de la administración parenteral, en tanto que se requieren 2 a 4 h después de la administración oral de bromuro de neostigmina (15 a 30 mg). Se necesita a veces facilitar la evacuación con una enema baja en cantidad escasa, o de gas con una sonda rectal.

Cuando se utiliza la neostigmina para tratar la atonía del músculo detrusor de la vejiga, cede la disuria posoperatoria y también se acorta el intervalo entre la operación y la micción espontánea. El fármaco se utiliza en dosis similares, y también en la misma forma como se haría para tratar el íleo paralítico. No debe usarse la neostigmina si hay obstrucción de intestinos o vejiga, peritonitis, si hay duda de la viabilidad de asas intestinales o si la disfunción intestinal es consecuencia de enteropatía inflamatoria.

Glaucoma y otras indicaciones oftalmológicas. El glaucoma es un complejo patológico que se caracteriza en particular por un aumento de la presión intraocular, la cual, si es alta y persistente, producirá lesión del disco óptico al nivel de la unión entre nervio óptico y retina; el resultado puede ser ceguera irreversible. De los tres tipos de glaucoma: primario, secundario y congénito, los agentes anti-ChE tendrán valor en el tratamiento del tipo primario, lo mismo que de algunas categorías del tipo secundario (p. ej., glaucoma afáquico, posoperatorio de excisión de cataratas); es infrecuente que el tipo congénito reaccione a cualquiera otra terapéutica que no sea la intervención quirúrgica. El glaucoma primario se subclasifica en tipos de ángulo cerrado (congestivo agudo) y ángulo abierto (crónico simple), según la configuración del ángulo de la cámara anterior en el cual ocurre la resorción del humor acuoso.

El glaucoma de ángulo cerrado es casi siempre una urgencia médica en la cual los fármacos resultan esenciales para controlar la crisis aguda, pero el tratamiento a largo plazo suele ser quirúrgico (p. ej., iridectomía periférica o completa). Por otra parte, el glaucoma de ángulo abierto es de inicio gradual e insidioso y no suele ser accesible a la mejoría quirúrgica; en los casos de este tipo, el control de la presión intraocular suele depender de tratamiento farmacológico sostenido.

Como los agonistas colinérgicos y los inhibidores de la esterasa de colina bloquean también la acomodación e inducen miopía, estos medicamentos producen visión lejana borrosa y pérdida de la visión transitorias en el margen cuando se instilan en los ojos. La alteración de la visión disminuye con la administración a largo plazo de los agonistas colinérgicos y fármacos anti-ChE. Sin embargo, otros medicamentos sin estos efectos secundarios, como los antagonistas de los receptores adrenérgicos β, análogos de prostaglandina, o inhibidores de la anhidrasa carbónica, se han convertido en los tratamientos por vía tópica primarios para glaucoma de ángulo abierto (Alward, 1998) (*véase* cap. 63), y los inhibidores de AChE se reservan para los trastornos crónicos cuando los pacientes adquieren resistencia a los agentes anteriores. El tratamiento por vía tópica con inhibidores de la esterasa de colina de acción prolongada, como ecotiofato, da lugar a síntomas característicos de inhibición sistémica de la esterasa de colina. El tratamiento del glaucoma avanzado con ecotiofato puede relacionarse con la producción de cataratas (Alward, 1998).

Los agentes anti-ChE se han utilizado en aplicación local para tratar diversos trastornos oftalmológicos de otros tipos, entre ellos esotropía de acomodación y miastenia grave confinada a los músculos extraoculares y palpebrales. El síndrome de Adie (o pupila tónica) es resultado de disyunción del cuerpo ciliar, tal vez a causa de degeneración de los nervios locales. Se informa que las concentraciones bajas de fisostigmina disminuyen la visión borrosa y el dolor que conlleva dicho trastorno. Administrados de manera alternativa con un fármaco midriático como la atropina, los agentes anti-ChE de acción breve han resultado útiles para romper las adherencias entre iris y cristalino o córnea (*véase* en el cap. 63 una descripción completa del uso de los agentes anti-ChE en el tratamiento oftalmológico).

Miastenia grave. Es una enfermedad neuromuscular que se caracteriza por debilidad y fatiga notable del músculo estriado (Drachman, 1994). En muchos sujetos ocurren exacerbaciones y remisiones parciales. Jolly observó las semejanzas entre los síntomas de miastenia grave y el envenenamiento por curare en animales, y sugirió que la fisostigmina podría tener valor terapéutico, la cual se sabía era antagonista de la acción del potente tóxico. Pasaron 40 años antes que su sugerencia se sujetara a investigación sistemática.

El defecto en la miastenia grave se encuentra en la transmisión sináptica al nivel de la unión neuromuscular. Las reacciones eléctricas y mecánicas se conservan bien cuando se estimula a 25 Hz un nervio motor de un sujeto normal. Existe un margen adecuado de seguridad para la conservación de la transmisión neuromuscular. Las reacciones iniciales en el paciente miasténico pueden ser normales pero disminuyen pronto, lo cual explica la dificultad para conservar la actividad muscular voluntaria durante algo más que periodos breves.

La importancia relativa de los defectos presinápticos y postsinápticos de la miastenia grave fue motivo de debates considerables, hasta que Patrick y Lindstrom demostraron que conejos inmunizados con el receptor nicotínico purificado de anguilas eléctricas desarrollaban con lentitud debilidad muscular y dificultad respiratoria, que recordaban los síntomas de la miastenia grave. Los conejos también presentaron respuestas decrecientes después de estimulación nerviosa repetitiva, mayor sensibilidad al curare y después de administrar agentes anti-AChE, mejoría sintomática y electrofisiológica de la transmisión neuromuscular. La miastenia grave alérgica y experimental difiere en algunos aspectos de la enfermedad natural, pero el modelo animal y sus resultados fueron el punto de partida para la investigación intensiva y dilucidar si la enfermedad natural representaba una respuesta autoinmunitaria contra el receptor de ACh. En el suero de 90% de individuos con la enfermedad se detectan anticuerpos antirreceptor, aunque el estado clínico de la persona no guarda una relación precisa con dicho título (Drachman *et al.*, 1982; Drachman, 1994; Lindstrom, 2000).

La impresión que surge es que la miastenia grave es causada por una respuesta autoinmunitaria predominantemente contra el receptor de acetilcolina en la placa terminal postsináptica. Los anticuerpos en cuestión disminuyen el número de receptores detectables, lo cual se advierte en

las evaluaciones que emplean ensayos de ligamentos de la neurotoxina α de serpiente (Fambrough *et al.*, 1973) o por mediciones electrofisiológicas de sensibilidad a la acetilcolina (Drachman, 1994). La reacción autoinmunitaria intensifica la degradación del receptor (Drachman *et al.*, 1982). En el espacio sináptico surgen complejos inmunitarios junto con extraordinarias anormalidades ultraestructurales, e intensifican la degradación del receptor. Los fenómenos mencionados al parecer son consecuencia de la lisis de los pliegues sinápticos en la placa terminal, mediada por complemento. Una enfermedad relacionada que también afecta la transmisión neuromuscular es el síndrome de Lambert-Eaton. En este caso, los anticuerpos están dirigidos contra los canales del Ca^{2+} que se requieren para la liberación presináptica de ACh (Lang *et al.*, 1998).

En un subgrupo de aproximadamente 10% de los pacientes que manifiestan síndrome miasténico, la debilidad muscular tiene una base congénita más que autoinmunitaria. La identificación de las bases bioquímicas y genéticas del trastorno congénito pone de manifiesto que en el receptor de acetilcolina ocurren mutaciones que afectan la fijación de ligando y la cinética de abertura de los canales (Engel *et al.*, 1998). Ocurren otras mutaciones, a manera de deficiencia en la forma de la acetilcolinesterasa que contiene la unidad de cola del tipo de la colágena (Ohno *et al.*, 2000). Como cabría esperar, en los pacientes miasténicos congénitos no se observa mejoría subjetiva después de la administración de agentes anti-ChE (*véase* más adelante en este capítulo).

Diagnóstico. Aunque el diagnóstico de miastenia grave autoinmunitaria se deduce a menudo de la historia clínica y de los signos y síntomas, suele ser un verdadero desafío el distinguirlo de ciertas enfermedades neurasténicas, infecciosas, endocrinas, congénitas, neoplásicas y neuromusculares degenerativas. Sin embargo, la miastenia grave es el único trastorno en el que se pueden mejorar en un grado impresionante las deficiencias mencionadas con medicación anti-ChE. La prueba del edrofonio en la valoración de la posible miastenia grave se efectúa mediante la inyección intravenosa rápida de 2 mg de *cloruro de edrofonio*, seguida 45 s después por 8 mg adicionales si la primera dosis carece de efecto; la reacción positiva consiste en mejoría breve de la fuerza, no aunada a fasciculación lingual (que ocurre por lo general en los pacientes no miasténicos).

La dosis excesiva de un agente anti-ChE da por resultado *crisis colinérgica.* El trastorno se caracteriza por debilidad, resultante de despolarización generalizada de la placa motora terminal; otros aspectos se deben a sobreestimulación de los receptores muscarínicos. La debilidad resultante del bloqueo de la despolarización puede semejarse a la debilidad miasténica, que se torna evidente cuando resulta insuficiente la medicación anti-ChE. La distinción es de una evidente importancia práctica, puesto que el primer tipo de caso se trata al interrumpir el fármaco, y el último con la administración del agente anti-ChE. Cuando se efectúa con cuidado la prueba del edrofonio, con limitación de la dosis a 2 mg y acceso inmediato a medios para la reanimación respiratoria, la disminución ulterior de la fuerza indica crisis colinérgica, en tanto que la mejoría significa debilidad miasténica. Debe administrarse de inmediato *sulfato de atropina,* a dosis de 0.4 a 0.6 mg o más, por vía intravenosa, si sobreviene una reacción muscarínica grave (para obtener detalles completos, *véanse* Osserman *et al.*, 1972; Drachman, 1994). En la actualidad se ha difundido el uso de la identificación de los anticuerpos antirreceptores en biopsias musculares o plasma para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento. Los fármacos anti-ChE de uso común en el tratamiento sintomático de la miastenia grave son piridostigmina, neostigmina y ambenonio. Todos pueden incrementar la reacción del músculo miasténico a los impulsos nerviosos repetitivos, primordialmente al preservar la ACh endógena. Después de la inhibición de AChE es probable que los receptores en un área transversal mayor de la placa terminal estén expuestos a concentraciones de acetilcolina que bastan para abrir conductos y generar un potencial de placa terminal postsináptico.

La dosis oral óptima de agente anti-ChE se puede calcular de manera empírica cuando se ha establecido el diagnóstico de miastenia grave. Se efectúan registros de referencia de la fuerza de prensión manual, capacidad vital, y diversos signos y síntomas que manifiestan la fuerza de diversos grupos musculares. El paciente recibe a continuación una dosis oral de piridostigmina (30 a 60 mg), neostigmina (7.5 a 15 mg), o ambenonio (2.5 a 5 mg). Se vigilan a intervalos frecuentes la mejoría de la fuerza muscular y cambios en otros signos y síntomas, hasta que sobrevenga el retorno al estado de referencia. Después de 1 h o más en este estado, se proporciona de nuevo el fármaco, con incremento de la dosis a una y media veces la cantidad inicial, y se repiten dichas observaciones. Se prosigue así, con aumentos crecientes de la mitad de la dosis inicial, hasta lograr la reacción óptima.

La duración de la acción de estos fármacos permite que el intervalo entre las dosis orales requeridas para conservar un grado razonablemente uniforme de potencia suele ser de 2 a 4 h para la neostigmina, de 3 a 6 h para la piridostigmina o de 3 a 8 h para el ambenonio. Sin embargo, la dosis necesaria puede variar de un día a otro, y suele requerirse incremento de la frecuencia o tamaño de las dosis en caso de estrés físico o emocional, infecciones intercurrentes y menstruación. Además, las exacerbaciones y remisiones impredecibles del estado miasténico pueden necesitar ajustes de la dosificación. Aunque todos los pacientes de miastenia grave deben ser tratados por un médico a intervalos regulares, es posible enseñar a la mayoría a modificar sus planes posológicos según sus necesidades cambiantes. La piridostigmina se surte en comprimidos de liberación sostenida que contienen en total 180 mg, de los cuales 60 mg se liberan de inmediato y 120 mg en el transcurso de varias horas; este preparado es de utilidad para conservar a los pacientes durante periodos de 6 a 8 h, pero debe limitarse el uso en el momento de acostarse a dormir. Por lo general es posible controlar los efectos muscarínicos cardiovasculares y gastrointestinales colaterales de los agentes anti-ChE, mediante atropina u otros fármacos anticolinérgicos (*véase* cap. 7). Sin embargo, estos compuestos encubren los efectos adversos de dosis excesivas de cualquier anticolinesterasa. En la mayoría de los pacientes acaba por desarrollarse tolerancia a los efectos muscarínicos, de modo que no es necesaria la medicación anticolinérgica. Diversos fármacos, entre ellos agentes curariformes y ciertos antibióticos y anestésicos generales, interfieren en la transmisión neuromuscular (*véase* cap. 9); su administración a pacientes de miastenia grave es peligrosa sin ajuste apropiado de la dosificación del agente anti-ChE y otras precauciones apropiadas.

Deben considerarse otras medidas terapéuticas como elementos esenciales en el tratamiento de esta enfermedad. Estudios controlados revelan que los corticosteroides favorecen la mejoría clínica en un alto porcentaje de pacientes. Sin embargo, cuando se prosigue con el tratamiento a base de esteroides durante periodos prolongados, aumenta mucho la incidencia de efectos colaterales (*véase* cap. 59). Se recurre a disminución gradual de las dosis de sostén y programas en días alternos de esteroides de acción breve, para volver mínimas estas complicaciones. El inicio del tratamiento con esteroides incrementó la debilidad muscular; sin embargo, será posible reducir las dosis de fármacos anti-ChE conforme el paciente mejore con la administración sostenida de esteroides (Drachman, 1994). En los casos más avanzados, han sido beneficiosas otras sustancias inmunosupresoras, como *azatioprina* y *ciclosporina* (*véase* cap. 52).

Debe considerarse la conveniencia de efectuar timectomía en caso de miastenia relacionada con un timoma, o cuando la enfermedad no se controle de manera adecuada con el uso de agentes anti-ChE y esteroides. Los riesgos y beneficios relativos del procedimiento quirúrgico, *en comparación* con el tratamiento a base de anti-ChE y corticosteroides, requieren valoración cuidadosa en cada caso. Como el timo contiene células mioides con receptores nicotínicos (Schluep *et al.*, 1987) y es predominante el número de pacientes con anomalías tímicas, quizás esta glándula sea la causa de la patogenia inicial. Es también el origen de las células T auxiliares autorreactivas. Sin embargo, no se requiere el timo para que se perpetúe el trastorno.

Como consecuencia de la causa autoinmunitaria supuesta de la miastenia grave, la plasmaféresis y la inmunoterapia han generado buenos resultados en sujetos que se han conservado inhabilitados a pesar de la timectomía y el tratamiento con esteroides y agentes anti-ChE (Drachman, 1994, 1996). La mejoría de la potencia muscular se correlaciona con la reducción de la cifra de anticuerpo dirigida contra el receptor nicotínico de acetilcolina.

Profilaxia de la intoxicación con inhibidores de la esterasa de colina. Los estudios en animales de experimentación han mostrado que el tratamiento previo con piridostigmina reduce la incapacidad y la mortalidad aunadas a la intoxicación con "agentes nerviosos", en particular para fármacos, como el somán, que muestran envejecimiento rápido. La primera administración a gran escala de piridostigmina en seres humanos se produjo en 1990, al anticipar el ataque con agentes nerviosos en la guerra del Golfo Pérsico. Con una dosificación oral de 30 mg cada 8 h, la incidencia de efectos adversos fue casi de 1%, pero menos de 0.1% de los sujetos tuvo reacciones suficientes para exigir la interrupción de la administración del fármaco en caso de acción militar (Keeler *et al.*, 1991). La vigilancia a largo plazo indica que los veteranos de la campaña del Golfo Pérsico que habían recibido piridostigmina mostraron una incidencia baja de un síndrome neurológico, ahora llamado el *síndrome de la guerra del Golfo Pérsico*. Se caracteriza por alteraciones de la cognición, ataxia, confusión, mioneuropatía, adenopatía, debilidad e incontinencia (Haley *et al.*, 1997; Institute of Medicine, 2003). En tanto algunos han indicado que la piridostigmina es el agente causal, la ausencia de neuropatías similares en pacientes con miastenia tratados con dicho fármaco hace que sea mucho más probable que una combinación de compuestos, incluso organofosfatos quemados y repelentes de insectos, además de la piridostigmina, contribuyeron a este síndrome persistente. También es difícil distinguir entre toxicidad química residual y estrés postraumático experimentado después de acción en combate. En Estados Unidos la FDA ha aprobado recientemente el uso de la piridostigmina como fármaco profiláctico contra el somán, organofosfato que rápidamente envejece después de inhibir las colinesterasas.

Intoxicación por anticolinérgicos. Además de atropina y otros compuestos muscarínicos, muchos fármacos, como las fenotiazinas, los antihistamínicos y los antidepresivos tricíclicos, tienen actividad anticolinérgica central y periférica. La fisostigmina es potencialmente útil para eliminar el síndrome anticolinérgico central producido por sobredosificación o una reacción insólita a estos fármacos (Nilsson, 1982). Se ha comprobado la eficacia de la fisostigmina al revertir los efectos anticolinérgicos de estos compuestos. Sin embargo, la fisostigmina no elimina otras acciones tóxicas de los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas (*véanse* caps. 17 y 18), los déficit de la conducción intraventricular y las arritmias ventriculares. Además, la fisostigmina puede desencadenar actividad convulsiva; de ahí que su pequeño efecto beneficioso potencial deba cotejarse contra este riesgo. La dosis intravenosa o intramuscular inicial de fisostigmina es de 2 mg, con administración de dosis adicionales, si se requiere. Esta amina terciaria cruza la barrera hematoencefálica, en contraste con los fármacos anti-AChE de tipo cuaternario. En el capítulo 9 se analiza el uso de los agentes anti-ChE para suprimir los efectos de las sustancias de bloqueo neuromuscular competitivos.

Enfermedad de Alzheimer. En pacientes con demencia progresiva del tipo de Alzheimer se ha observado una deficiencia de neuronas colinérgicas intactas, en particular las que se extienden desde áreas subcorticales como el núcleo basal de Meynert (Markesbery, 1998). Con un criterio semejante al que se aplica a las otras enfermedades degenerativas del SNC (*véase* cap. 20), se sometió a investigación el tratamiento para intensificar las concentraciones del neurotransmisor colinérgico en el sistema nervioso central (Mayeux y Sano, 1999). En 1993 la FDA aprobó la tacrina (tetrahidroaminoacridina) para uso en enfermedad de Alzheimer moderada, pero una incidencia alta de hepatotoxicidad y la necesidad de pruebas de función hepática frecuentes limitan la eficacia de este fármaco. Casi 30% de los pacientes que reciben dosis bajas de tacrina los tres primeros meses tiene valores de aminotransferasa de alanina tres veces mayores que lo normal; al interrumpir el fármaco, los valores de la función hepática se normalizan en 90% de los pacientes. Otros efectos colaterales son característicos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

En fecha más reciente, el donepezilo se aprobó para uso clínico. En dosis de 5 y 10 mg/día por vía oral, se observaron mejorías de la cognición y de la función clínica global durante los intervalos de 21 a 81 semanas estudiados (Dooley y Lamb, 2000). En estudios a largo plazo, el fármaco retrasó la progresión de los síntomas de la enfermedad durante periodos de hasta 55 semanas. Los efectos adversos son en gran parte atribuibles a estimulación colinérgica excesiva; se informan con mayor frecuencia náusea, diarrea y vómito. El fármaco se tolera bien en dosis única diaria. Por lo general se proporcionan dosis de 5 mg por la noche durante cuatro a seis semanas; si esta dosis se tolera bien, es posible aumentarla a 10 mg/día.

La rivastigmina, un inhibidor carbamoilante de acción prolongada, a últimas fechas se aprobó para uso en Estados Unidos y Europa. Aunque se han efectuado menos estudios con dicho compuesto, la eficacia, la tolerabilidad y los efectos secundarios son similares a los del donepezilo (Corey-Bloom *et al.*, 1998; Giacobini, 2000). La *eptastigmina*, también un inhibidor carbamoilante, se relacionó con efectos hematológicos adversos en dos estudios, lo cual dio por resultado suspensión de los estudios clínicos. La galantamina es otro inhibidor de la AChE aprobado a últimas fechas por la FDA. Tiene un perfil de efectos adversos similar al del donepezilo y la rivastigmina.

Las estrategias terapéuticas con nuevos compuestos se dirigen a maximizar la proporción entre inhibición de esterasas de colina central y periférica, y el uso de inhibidores de esterasa de colina junto con agonistas y antagonistas colinérgicos selectivos. El tratamiento combinado y otras estrategias terapéuticas se presentan en el capítulo 20.

BIBLIOGRAFÍA

Bourne, Y., Marchot, P., and Taylor, P. Acetylcholinesterase inhibition by fasciculin: crystal structure of the complex. *Cell*, **1995,** *83:*493–506.

Burkhart, C.G. Relationship of treatment resistant head lice to the safety and efficacy of pediculicides. *Mayo Clinic Proceedings*, **2004,** *79:*661–666.

Cohan, S.L., Pohlmann, J.L.W., Mikszewki, J., and O'Doherty, D.S. The pharmacokinetics of pyridostigmine. *Neurology,* **1976,** *26:*536–539.

Corey-Bloom, J., Anand, R., and Veach, J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J. Psychopharmacol.*, **1998,** *1*:55–65.

Costa, L.G., Cole, T.B., and Furlong, C.E. Polymorphisms of paroxonase and their significance in clinical toxicology of organophosphates. *J Toxicol Clin Toxicol*, **2003,** *41:*37–45.

Cummings, J.L., Cyrus, P.A., and Bieber, F. Metrifonate treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Neurology,* **1999,** *50:*1214–1221.

Cygler, M., Schrag, J., Sussman, J.L., *et al.* Relationship between sequence conservation and three dimensional structure in a large family of esterases, lipases and related proteins. *Protein Sci.,* **1993,** *2*:366–382.

Drachman, D.B., Adams, R.N., Josifek, L.F., and Self, S.G. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.*, **1982,** *307:*769–775.

Fambrough, D.M., Drachman, D.B., and Satyamurti, S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science*, **1973,** *182:*293–295.

Haley, R.W., Kurt, T.L., and Hom, J. Is there a Gulf War syndrome? *JAMA*, **1997,** *277:*215–222.

Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L., *et al.* Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol.,* **2004,** *11:*412–419.

Jennings, L.L., Malecki, M., Komives, E.A., and Taylor, P. Direct analysis of the kinetic profiles of organophosphate-acetylcholinesterase adducts by MALDI-TOF mass spectrometry. *Biochemistry,* **2003,** *42(37):*11083–11091.

Keeler, J.R., Hurst, C.G., and Dunn, M.A. Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. *JAMA,* **1991,** *266:* 693–695.

Lockridge, O., Bartels, C.F., Vaughan, T.A., *et al.* Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. *J. Biol. Chem.,* **1987,** *262:*549–557.

Lockridge, O., and Masson, P. Pesticides and susceptible populations: People with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicology,* **2000,** *21:*113–126.

Nilsson, E. Physostigmine treatment in various drug-induced intoxications. *Ann. Clin. Res.,* **1982,** *14:*165–172.

Nozaki, H., and Aikawa, N. Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet,* **1995,** *346:*1446–1447.

Padilla, S., Sung, H.-J., and Moser, V.C. Further assessment of an in vitro screen that may help identify organophosphate insecticides that are more acutely toxic to the young. *J. Toxicol. & Environ. Health,* **2004,** *67:*1477–1489.

Patrick, J., and Lindstrom, J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science,* **1973,** *180:*871–872.

Ponec, R.J., Saunders, M.D., and Kimmey, M.B. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudoobstruction. *N. Engl. J. Med.,* **1999,** *341:*137–141.

Schluep, M., Wilcox, N., Vincent, A., Dhoot, G.K., and Newson-Davis, J. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. *Ann. Neurol.,* **1987,** *22:*212–222.

Schumacher, M., Camp, S., Maulet, Y., *et al.* Primary structure of *Torpedo californica* acetylcholinesterase deduced from its cDNA sequence. *Nature,* **1986,** *319:*407–409.

Sussman, J.L., Harel, M., Frolow, F., *et al.* Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica:* a prototypic acetylcholine-binding protein. *Science,* **1991,** *253:*872–879.

Wong, L., Radic, Z., Bruggemann, R.J., *et al.* Mechanism of oxime reactivation of acetylcholinesterase analyzed by chirality and mutagenesis. *Biochemistry,* **2000,** *39:*5750–5757.

Xie, W., Stribley, J.A., Chatonnet, A., *et al.* Postnatal development delay and supersensitivity to organophosphate in gene-targeted mice lacking acetylcholinesterase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **2000,** *293:* 892–902.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Alward, W.L.M. Medical management of glaucoma. *N. Engl. J. Med.,* **1998,** *339:*1298–1307.

Bardin, P.G., van Eeden, S.F., Moolman, J.A., Foden, A.P., and Joubert, J.R. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch. Intern. Med.,* **1994,** *154:*1433–1441.

Baron, R.L. Carbamate insecticides. In, *Handbook of Pesticide Toxicology,* Vol. 3. (Hayes, W.J., Jr., and Laws, E.R., Jr., eds.) Academic Press, San Diego, CA, **1991,** pp. 1125–1190.

Camp, S., Zhang, L., Marquez, M., de la Torre, B., Long, J.M., Bucht, G., and Taylor, P. Acetylcholinesterase gene modification in transgenic animals: functional consequences of selected exon and regulatory region deletion. In: *Chemico-Biological Interactions,* **2005,** in press.

Costa, L.G., Galli, C.L., and Murphy, S.D. (eds.) *Toxicology of Pesticides: Experimental, Clinical, and Regulatory Perspectives. NATO Advanced Study Institute Series H,* Vol. 13. Springer-Verlag, Berlin, **1987.**

Cummings, J.L. Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.,* **2004,** *351:*56–67.

De Bleecker, J.L., De Reuck, J.L., and Willems, J.L. Neurological aspects of organophosphate poisoning. *Clin. Neurol. Neurosurg.,* **1992,** *94:*93–103.

Dettbarn, W.D. Pesticide induced muscle necrosis: mechanisms and prevention. *Fundam. Appl. Toxicol.,* **1984,** *4:*S18–S26.

Dooley, M., and Lamb, H.M. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging,* **2000,** *16:*199–226.

Doctor, B.P. Butyrylcholinesterase: its use for prophylaxis of organophosphate exposure. In, *Butyrylcholinesterase: Its Function and Inhibitors.* (E. Giacobini, ed.) Martin Dunitz, London, **2003,** pp. 163-177.

Drachman, D.B. Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.,* **1994,** *330:*1797–1810.

Drachman, D.B. Immunotherapy in neuromuscular disorders: current and future strategies. *Muscle Nerve,* **1996,** *19:*1239–1251.

Ecobichon, D.J. Carbamates. In, *Experimental and Clinical Neurotoxicology,* 2nd ed. (Spencer, P.S., and Schauburg, H.H., eds.) Oxford University Press, New York, **2000.**

Engel, A.G., Ohno, K., and Sine, S.M. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nature Reviews (Neuroscience),* **2003,** *4:*339–352.

Froede, H.C., and Wilson, I.B. Acetylcholinesterase. In, *The Enzymes,* Vol. 5. (Boyer, P.D., ed.) Academic Press, New York, **1971,** pp. 87–114.

Gallo, M.A., and Lawryk, N.J. Organic phosphorus pesticides. In, *Handbook of Pesticide Toxicology,* Vol. 2. (Hayes, W.J., Jr., and Laws, E.R., Jr., eds.) Academic Press, San Diego, CA, **1991,** pp. 917–1123.

Giacobini, E. Cholinesterase inhibitors: from the Calabar bean to Alzheimer's therapy. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors.* (Giacobini, E., ed.) Martin Dubitz, London, **2000,** pp. 181–227.

Glynn, P. Neural development and neurodegeneration: two faces of neuropathy target esterase. *Prog. Neurobiol.,* **2000,** *61:*61–74.

Holmstedt, B., Cholinesterase inhibitors: an introduction. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors.* (Giacobini, E., ed.) Martin Dunitz, London, **2000,** pp. 1–8.

Institute of Medicine (National Academy of Science-USA). *Gulf War and Health Volume 2,* National Academies Press, Washington, D.C., **2003,** 600 pp.

Johnson, M.K. Symposium introduction: retrospect and prospects for neuropathy target esterase (NTE) and the delayed polyneuropathy (OPIDP) induced by some organophosphorus esters. *Chem. Biol. Interact.,* **1993,** *87:*339–346.

Karczmar, A.G. History of the research with anticholinesterase agents. In, *Anticholinesterase Agents,* Vol. 1, *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics,* Sect. 13. (Karczmar, A.G., ed.) Pergamon Press, Oxford, **1970,** pp. 1–44.

Landrigan, P.J., Claudio, L., and McConnell, R. Pesticides. In, *Environmental Toxicants: Human Exposures and Their Health Effects.* (Lippman, M., ed.) Wiley, New York, **2000,** pp. 725–739.

Lang, B., Waterman, S., Pinto, A., *et al.* The role of autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* **1998,** *841:*596–605.

Lindstrom, J.M. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve,* **2000,** *23:*453–477.

Lotti, M. Low-level exposures to organophosphorus esters and peripheral nerve function. *Muscle Nerve,* **2002,** *25:*492–504.

Mackness, M., Durrington, P., and Mackness, B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.,* **2004,** *15:*399–404.

Markesbery, W.R. (ed.) *Neuropathology of Dementing Disorders.* Arnold, London, **1998.**

Marrs, T.C. Organophosphate poisoning. *Pharmacol. Ther.,* **1993,** *58:*51–66.

Massoulié, J. Molecular forms and anchoring of acetylcholinesterase. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors.* (Giacobini, E., ed.) Martin Dunitz, London, **2000,** pp. 81–103.

Mayeux, R., and Sano, M. Treatment of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.,* **1999,** *341:*1670–1679.

Ohno, K., Engle, A.G., Brengman, B.S., *et al.* The spectrum of mutations causing end plate acetylcholinesterase deficiency. *Ann. Neurol.,* **2000,** *47:*162–170.

Osserman, K.E., Foldes, F.F., and Genkins, G. Myasthenia gravis. In, *Neuromuscular Blocking and Stimulating Agents,* Vol. 11, *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics,* Sect. 14. (Cheymol, J., ed.) Pergamon Press, Oxford, **1972,** pp. 561–618.

Reiner, E., and Radic', Z. Mechanism of action of cholinesterase inhibitors. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors.* (Giacobini, E., ed.) Martin Dunitz, London, **2000,** pp. 103–120.

Rosenberry, T.L. Acetylcholinesterase. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.,* **1975,** *43:*103–218.

Silman, I., and Sussman, J.L. Structural studies on acetylcholinesterase. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors.* (Giacobini, E., ed.) Martin Dunitz, London, **2000,** pp. 9–26.

Storm, J.E., Rozman, K.K., and Doull, J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology,* **2000,** *150:*1–29.

Taylor, P., Luo, Z.D., and Camp, S. The genes encoding the cholinesterases: structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors.* (Giacobini, E., ed.) Martin Dunitz, London, **2000,** pp. 63–80.

Taylor, P., and Radic', Z. The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.,* **1994,** *34:*281–320.

CAPÍTULO 9

AGENTES QUE ACTÚAN EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR Y EN LOS GANGLIOS AUTÓNOMOS

Palmer Taylor

El receptor de acetilcolina (*acetylcholine,* ACh) nicotínico media la neurotransmisión en la unión neuromuscular y los ganglios periféricos del sistema nervioso autónomo; en el sistema nervioso central, controla en gran parte la liberación de neurotransmisores desde sitios presinápticos. El *receptor* recibe el nombre de *acetilcolínico nicotínico* porque es estimulado por la acetilcolina, un neurotransmisor y por la *nicotina,* un alcaloide. Existen diversos subtipos de receptores nicotínicos en la unión neuromuscular y los ganglios, y distinguen entre ellos varios agentes farmacológicos que actúan en estos receptores. Los agentes de bloqueo neuromuscular se distinguen según causen o no despolarización de la placa motora terminal, y por ello se les clasifica como agentes *competitivos (estabilizantes),* cuyo ejemplo clásico es el *curare,* o *despolarizantes,* como la *succinilcolina.* Los agentes despolarizantes y los competitivos se utilizan ampliamente para lograr relajación muscular durante la anestesia. Los ganglionares suelen actuar por estimulación o bloqueo de los receptores nicotínicos en la neurona posganglionar.

RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTÍNICO

En el capítulo 6 se expone el concepto del receptor de acetilcolina nicotínico, con el cual se combina la ACh para iniciar el potencial de la placa terminal (*end-plate potential,* EPP) en el músculo, o un potencial postsináptico excitador (*excitatory postsynaptic potential,* EPSP) en el nervio. Los estudios clásicos acerca de las acciones del curare y la nicotina volvieron a este el prototipo de los receptores farmacológicos hace cerca de un siglo. Al aprovechar estructuras especializadas que han evolucionado para mediar la neurotransmisión colinérgica o bloquearla, se han aislado y caracterizado receptores nicotínicos periféricos, y después centrales. Estos logros constituyen grandes pasos en la evolución de la farmacología molecular.

Los órganos eléctricos de las especies acuáticas de *Electrophorus,* en especial de *Torpedo,* constituyen fuentes ricas de receptores nicotínicos. Desde el punto de vista embrionario, el órgano eléctrico deriva del tejido mioide; sin embargo, a diferencia del músculo estriado, hasta 40% de la superficie de la membrana es excitable y contiene receptores colinérgicos. En el músculo estriado del vertebrado, las placas motoras terminales ocupan 0.1% o menos de la superficie celular. El descubrimiento de un antagonismo, al parecer irreversible, de la transmisión neuromuscular por parte de las toxinas α de los venenos de la víbora *Bungarus multicinctus,* o de las variedades de la cobra *Naja naja,* ofreció indicios convenientes para la identificación del receptor. Las toxinas α son péptidos de masa molecular aproximada de 7 000 daltones. Changeux *et al.,* en 1970 utilizaron toxinas marcadas con isótopos radiactivos para cuantificar *in vitro* el receptor colinérgico aislado (*véanse* Changeux y Edelstein, 1998). Las toxinas α tienen afinidades extremadamente altas y tasas lentas de disociación del receptor, pero su interacción es no covalente. *In situ* e *in vitro* su comportamiento es similar al que se esperaría de un antagonista de alta afinidad. Dado que la neurotransmisión colinérgica media la actividad motora en vertebrados y mamíferos marinos, muchas toxinas peptídicas, terpinoides y alcaloides que bloquean los receptores nicotínicos han evolucionado para mejorar la depredación o proteger a especies de plantas y de animales contra esta última (Taylor *et al.,* 2000).

La purificación del receptor de *Torpedo* culminó en el aislamiento de moléculas de DNA complementarias (*complementary DNA,* cDNA) que codifican cada una de sus subunidades. Estas cDNA, a su vez, han permitido la clonación de genes que codifican para las múltiples subunidades receptoras de las neuronas y del músculo del mamífero (Numa *et al.,* 1983). Al expresar de manera simultánea los genes que codifican a las subunidades individuales en los sistemas celulares en diversas permutaciones, y al medir la fijación y los sucesos electrofisiológicos que resultan de la activación por los agonistas, los investigadores han podido correlacionar las propiedades funcionales en detalle de la estructura primaria de los subtipos del receptor (Lindstrom, 2000; Karlin, 2002).

Estructura del receptor nicotínico. El receptor nicotínico del órgano eléctrico y del músculo estriado de los vertebrados es un pentámero compuesto por cuatro subunidades diferentes (α, β, γ y δ) en la proporción

estequiométrica de 2:1:1:1, respectivamente. En las placas musculares terminales maduras, la subunidad γ está sustituida por ε, una subunidad estrechamente relacionada. Las subunidades individuales son idénticas en cerca de 40% de sus secuencias de aminoácidos, lo cual sugiere que se originan de un gen primordial común.

El receptor nicotínico se ha convertido en el prototipo de otros canales iónicos pentaméricos accionados por ligando, que incluyen los receptores de los aminoácidos inhibidores (ácido aminobutírico γ y glicina) y algunos receptores de la serotonina (5-HT_3). La familia de canales de iones sensibles a ligando son pentámeros de subunidades homólogas; cada una tiene una masa molecular de 40 000 a 60 000 daltones. Los 210 residuos aminoterminales constituyen casi todo el dominio extracelular. Esto va seguido por cuatro dominios con extensión transmembranal (TM); la región entre el tercer y el cuarto dominios forma la mayor parte del componente citoplásmico (fig. 9-1).

Cada subunidad dentro del receptor nicotínico ACh posee una "cara" de exposición extracelular y otra intracelular en la membrana postsináptica. Las cinco subunidades están dispuestas alrededor del seudoeje de simetría, para circunscribir un conducto interno (Changeux y Edelstein, 1998; Karlin, 2000). El receptor es una molécula asimétrica (14 × 8 nm) de 250 000 daltones, y en la cara extracelular está la mayor parte del dominio que no abarca toda la membrana. En las zonas de unión (como la placa motora terminal en músculo de fibra estriada y la superficie ventral del órgano eléctrico), el receptor aparece en gran número (10 000/μm^2) en un orden regular de disposición. Tal orden de los receptores ha permitido la reconstrucción de la estructura molecular en el microscopio electrónico (fig. 9-2).

Se ha identificado en caracoles de agua dulce y salada una proteína que se une a ACh homóloga solamente en el dominio extracelular del receptor nicotínico, y se han definido su estructura y características farmacológicas (Brejc *et al.*, 2001). El ensamblado de la proteína corresponde a un pentámero homomérico y se une a los ligandos del receptor nicotínico con la selectividad esperada; su estructura cristalina indica una organización atómica "prevista" en el receptor nicotínico. Además, la fusión de la proteína que se liga a ACh y los segmentos transmembrana del receptor generan una proteína funcional que muestra el "control de compuerta" del conducto y sus cambios en el estado esperado del receptor (Bouzat *et al.*, 2004). Dicha proteína de unión actúa como un "sustitutivo" (subrogado) estructural y funcional de receptor y ha permitido conocer en detalle los factores que regulan la especificidad del ligando por el receptor nicotínico.

Los sitios de unión con el agonista están en las superficies de contacto de las subunidades, pero en el músculo solamente dos de las cinco superficies mencionadas ($\alpha\gamma$ y $\alpha\delta$) han evolucionado para ligarse a los ligandos. La ligadura de agonistas, antagonistas competitivos reversibles y la toxina α de elápide son mutuamente excluyentes y abarcan superficies "superpuestas" en el receptor. Ambas subunidades forman la superficie de unión o común de las subunidades, que contribuye a la especificidad hacia un ligando.

La medición de las conductancias de la membrana demuestra que las tasas de translocación de iones son lo bastante rápidas (5×10^7 iones/s) para requerir la translocación del ion a través de un canal abierto, más que por portadores rotatorios de iones. Además, ocurren cambios mediados por el agonista en la permeabilidad a los iones (de manera característica, un movimiento hacia adentro, primordialmente de Na^+ y de Ca^{2+} de manera consecutiva) a través de un canal de cationes intrínseco a la estructura del receptor. La segunda región con extensión transmembranal de cada una de las cinco subunidades forma el perímetro interno del canal. El sitio de unión al agonista está acoplado íntimamente a un conducto iónico; en el receptor muscular la unión simultánea de dos moléculas agonistas origina un rápido cambio de conformación que abre el conducto. La respuesta de unión y la de "control" del conducto muestran coordinación positiva. Los detalles acerca de la cinética de la abertura del canal han evolucionado desde técnicas de micropipeta que permiten distinguir los fenómenos de abertura y cierre individuales de una molécula receptora única (Sakmann, 1992).

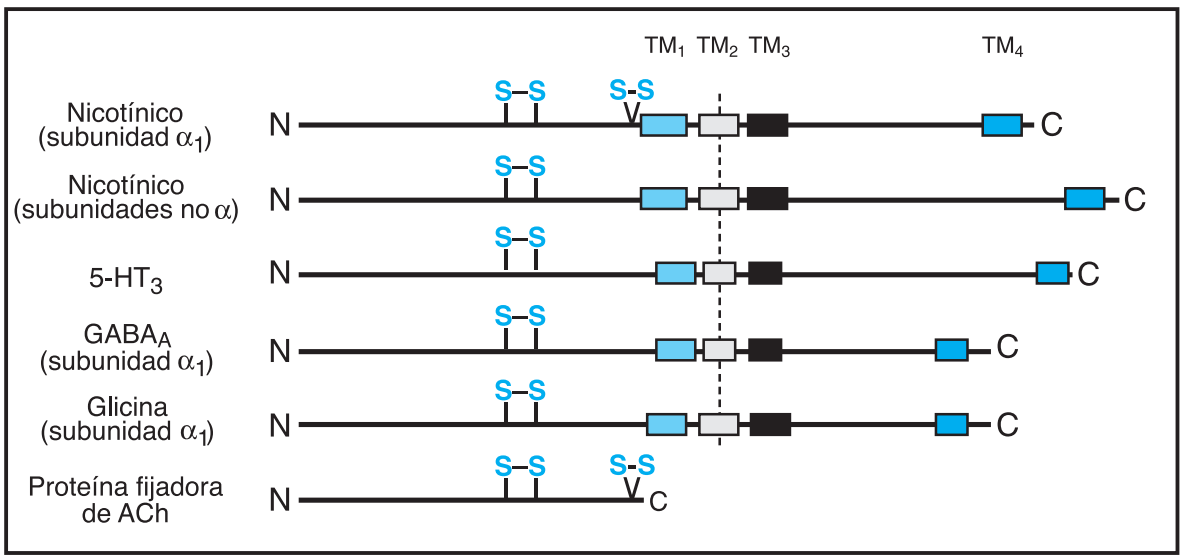


Figura 9-1. ***Organización en subunidades de los canales iónicos pentaméricos accionados por ligando y la proteína fijadora de ACh.*** En cada receptor se encuentra la región de terminación amino de cerca de 210 aminoácidos en la superficie extracelular. Le siguen cuatro regiones hidrófobas que abarcan la membrana (TM_1-TM_4), la cual deja a la pequeña terminación carboxilo sobre la superficie celular. La región TM_2 es helicoidal α, y las regiones TM_2 de cada subunidad del receptor pentamérico revisten al polo interno de receptor. Se encuentran dos enlaces disulfúricos en las posiciones 128-142 y 192-193 en la subunidad α del receptor nicotínico. El motivo 128-142 se conserva en la familia de receptores, en tanto que las cisternas vecinales en 192 y 193 distinguen a las subunidades α de las β, γ, δ y ε en el receptor nicotínico. ABREVIATURAS: GABA, ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid*); 5-HT_3, serotonina.

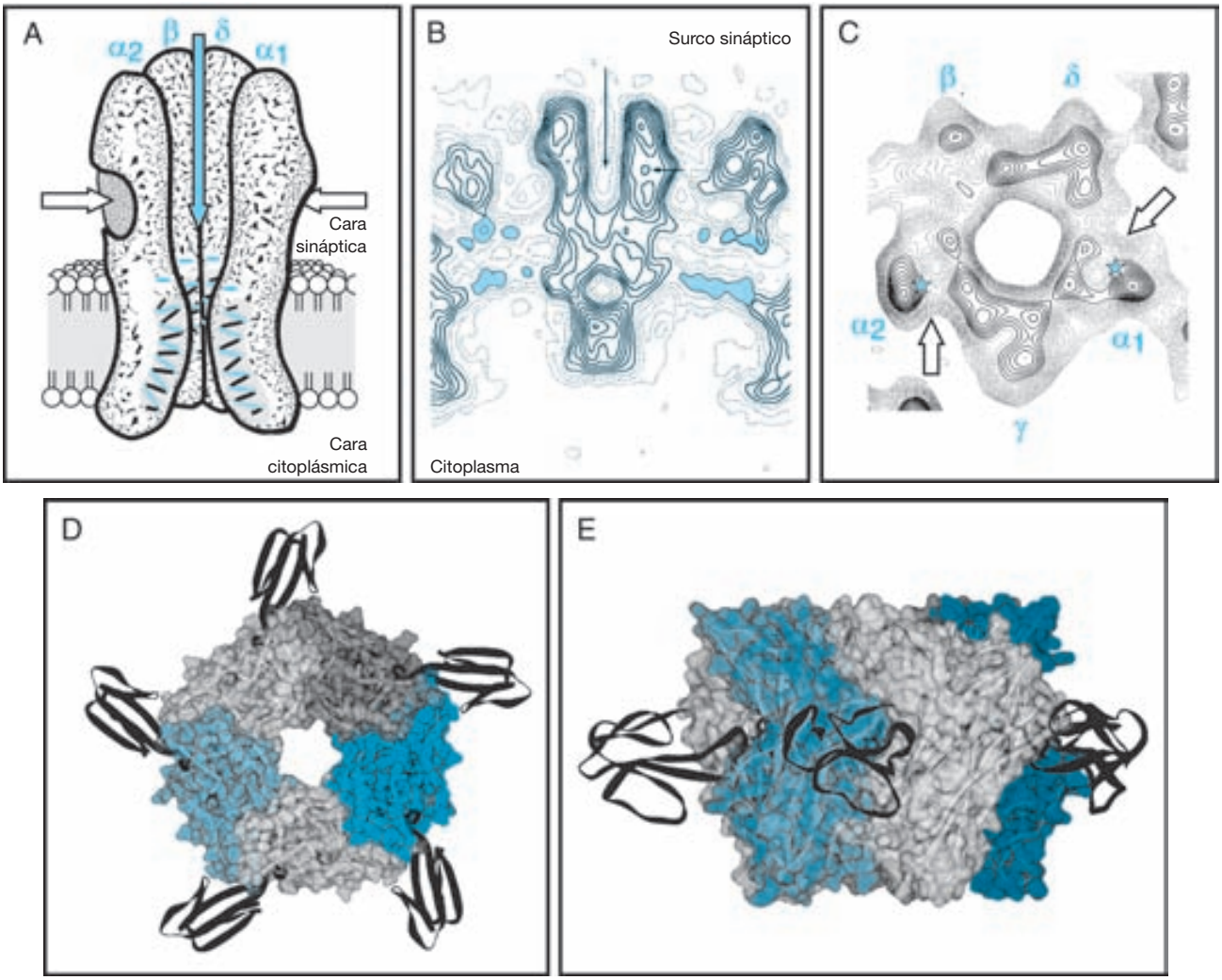


Figura 9-2. ***Estructura molecular del receptor de acetilcolina nicotínico. A,*** Vista longitudinal después de haberse retirado la subunidad γ. Las subunidades restantes, dos copias de α, una de β y una de δ, se ilustran alrededor de un canal interno con un vestíbulo exterior, y su constricción localizada en la profundidad de la región de la bicapa de membrana. Extensiones de las espirales α con estructuras ligeramente arqueadas forman el perímetro de canal y provienen de la región TM_2 de la secuencia lineal (*véase* fig. 9-1). Se encuentran sitios de fijación de la acetilcolina, indicados por las flechas, al nivel de las interfaces $\alpha\gamma$ y $\alpha\delta$ (no visibles). Los paneles ***B*** y ***C*** ponen de manifiesto datos en los cuales se basa la estructura. ***B,*** Vista longitudinal de la densidad electrónica de las moléculas receptoras empacadas en la membrana tubular. Las flechas indican la entrada de la superficie sináptica hacia el poro y el sitio agonista. La densidad adicional en la región citoplásmica por debajo del receptor se origina de una proteína de fijación unida al receptor. ***C,*** Vista de corte transversal de la imagen de densidad de electrón reconstruida; se tomó 30 Å por arriba del plano de la membrana. Se observa una seudosimetría de cinco pliegues. Las flechas indican la vía supuesta de entrada del ligando (ACh) hacia el sitio de fijación indicado por la estrella. Las subunidades α_1 y α_2 aquí son de secuencia idéntica; las designaciones numéricas señalan que se trata de dos copias de la subunidad α del pentámero. (*Véase* Unwin, 1993 y 2005.) La proteína ligadora de ACh (conjuntos ***D*** y ***E***) es homóloga al dominio extracelular del receptor nicotínico (*véase* fig. 9-1). Dicha proteína es un homopentámero que se liga a los ligandos de receptores nicotínicos con la selectividad prevista, y al fusionarse con las porciones TM del receptor genera un conducto funcional controlado por el ligando. En la vista superior (conjunto ***D***) y la lateral (conjunto ***E***) se advierte la estructura de la subunidad de la proteína ligadora de acetilcolina.

COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DEL RECEPTOR ACETILCOLÍNICO DE NEURONAS

Clonar la homología de secuencias permite identificar a los genes que codifican el receptor nicotínico de vertebrados. Existen también receptores nicotínicos neuronales que se encuentran en los ganglios y el sistema nervioso central (SNC), como pentámeros de subunidades compuestas por una, dos o más subunidades. Aunque en el músculo hay en abundancia, sólo una subunidad de la secuencia de tipo α (designada α1), junto con β, δ y γ o ε, en los tejidos neuronales se encuentran por lo menos ocho subtipos de α (desde α2 hasta α9) y tres de los que no son del tipo α (designados desde β2 hasta β4). Aunque no todas las permutaciones de subunidades α y β producen receptores funcionales, es grande la diversidad en la composición de las subunidades y excede la capacidad de los ligandos para distinguir entre los subtipos con base en su selectividad. Los datos de estudios de la abundancia de subunidades de receptor en las neuronas y los vínculos en el cerebro y la periferia han permitido a los investigadores identificar combinaciones de subunidades que confieren función. Por ejemplo, los subtipos α3/β4 y α3/β2 son prevalentes en ganglios periféricos, en tanto que el subtipo α4/β2 abunda en mayor grado en el encéfalo. Los subtipos α2 a α6 y β2 a β4 se "asocian" en la forma de pentámeros heteroméricos compuestos de dos o tres subtipos diferentes, en tanto que los subtipos α7 a α9 a menudo surgen como "combinaciones" o asociaciones homoméricas. La selectividad característica de los subtipos de receptores correspondientes a sodio y calcio sugiere que algunos subtipos pudieran tener funciones diferentes del envío de señales rápidas a través de la sinapsis.

AGENTES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Historia, fuentes y propiedades químicas. *Curare* es un término genérico para designar diversos venenos que los indígenas sudamericanos untaban a las puntas de sus flechas. El fármaco tiene una historia larga y romántica. Lo han utilizado durante siglos los indios de los ríos Amazonas y Orinoco, para inmovilizar y paralizar animales que serán usados para alimento; la muerte sobreviene por parálisis del músculo estriado. La composición del curare se mantuvo mucho tiempo en secreto y se confiaba sólo a los médicos brujos tribales. Poco después del descubrimiento del continente americano, sir Walter Raleigh y otros exploradores y botánicos se interesaron por el curare, y más tarde, en el siglo XVI, se enviaron a Europa muestras de los preparados nativos. Después del trabajo prístino del científico y explorador von Humboldt, en 1805, las fuentes botánicas del curare fueron tema de grandes investigaciones de campo. Los curares de la Amazonia Oriental derivaban de especies de *Strychnos*. Éstas y otras especies sudamericanas de este género examinadas contienen principalmente alcaloides de bloqueo neuromuscular cuaternarios, en tanto que casi todas las especies asiáticas, africanas y australianas los contienen terciarios, del tipo de la estricnina.

El curare fue el instrumento importantísimo que Claude Bernard usó para demostrar un sitio de acción del fármaco en terminaciones nerviosas de músculo o cerca de las mismas. Su aplicación clínica moderna data al parecer de 1932, año en que West utilizó fricciones muy purificadas en pacientes con tétanos y trastornos espásticos. El trabajo de Gill dio un gran impulso a la investigación acerca del curare; este investigador, después de un estudio prolongado y preciso de los métodos nativos de preparación del curare, llevó a Estados Unidos una cantidad suficiente del fármaco auténtico para permitir las investigaciones químicas y farmacológicas. La primera prueba con el curare para promover la relajación muscular en anestesia general fue informada por Griffith y Johnson en 1942. Detalles de la fascinante historia del curare, su nomenclatura y la identificación clínica de sus alcaloides se encuentran en ediciones previas de esta obra.

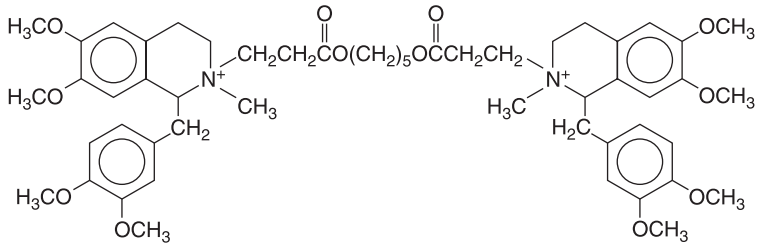
King estableció, en 1935, la estructura esencial de la *tubocurarina* (fig. 9-3). Hay un derivado sintético, la *metocurina* (llamada antes *dimetiltubocurarina*), que contiene tres grupos metilo adicionales, uno de los cuales vuelve cuaternario al segundo nitrógeno; los otros dos forman metiléteres al nivel de los grupos fenólicos hidroxílicos. En el ser humano, este compuesto posee dos a tres veces la potencia de la tubocurarina. Los más potentes de todos los alcaloides del curare son las toxiferinas, obtenidas de *Strychnos toxifera*. Un derivado semisintético, el *cloruro de alcuronio* (bicloruro de *N,N'*-dialilnortoxiferinio) se utilizó ampliamente en clínica en Europa y otros sitios. Las semillas de los árboles y los matorrales del género *Erythrina*, que abundan en las regiones tropicales y subtropicales, contienen eritroidinas, que poseen actividad similar a la del curare.

La *galamina* es uno de un grupo de sustitutivos sintéticos del curare descritos por Bovet *et al.*, en 1949. Estudios de estructura y actividad tempranos dieron lugar a la creación del grupo de sustancias del polimetileno *bis*trimetilamonio (llamados *compuestos del metonio*). Se constató que el agente era más potente al nivel de la unión neuromuscular cuando la cadena contenía 10 átomos de carbono (*decametonio* [C10]) (fig. 9-3). El miembro de la serie que contiene seis átomos de carbono en la cadena, el hexametonio (C6), resultó esencialmente falto de actividad de bloqueo neuromuscular, pero con eficacia particular como sustancia de bloqueo ganglionar (*véase* más adelante en este capítulo).

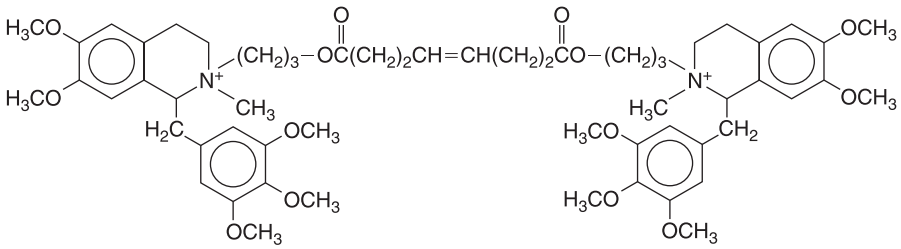
Clasificación y propiedades químicas de los agentes de bloqueo neuromuscular

En la actualidad sólo un agente despolarizante, la succinilcolina, es de aplicación clínica general, en tanto que se cuenta con diversos compuestos competitivos o no despolarizantes (fig. 9-3). La selección terapéutica debe orientarse a lograr un espectro farmacocinético compatible con la duración del procedimiento por efectuar, a la vez que se vuelven mínimos los efectos adversos cardiovasculares o de otro tipo (cuadro 9-1). Resultan útiles dos clasificaciones generales porque permiten distinguir los efectos colaterales y el comportamiento farmacocinético. Los primeros se relacionan con el tiempo de acción del fármaco, según el cual estos agentes se clasifican como de acciones prolongada, intermedia y breve. El bloqueo persistente y la dificultad para la reversión completa después de intervención quirúrgica con D-tubocurarina, metocurina, *pancuronio* y *doxacurio*, motivaron el desarrollo del *vecuronio* y el *atracurio*, compuestos de duración intermedia. A esto siguió la síntesis del agente de acción breve *mivacurio*. En muchos casos, los agentes de acción prolongada son los más potentes, por lo que se requiere su uso a concentracio-

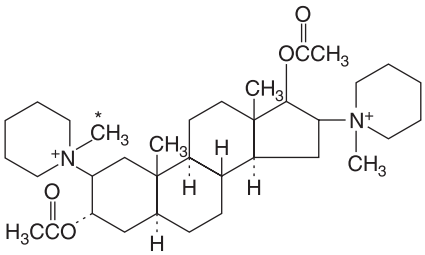
Agentes competitivos



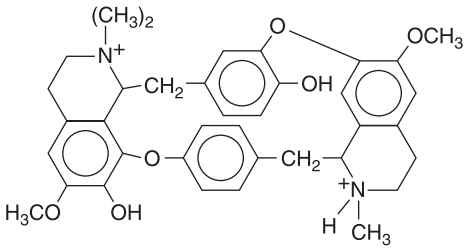
ATRACURIO



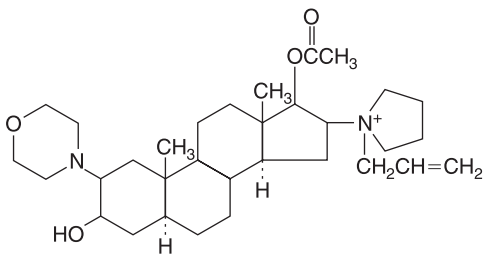
MIVACURIO



PANCURONIO

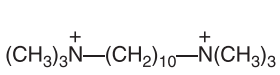


TUBOCURARINA

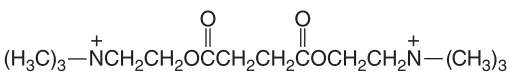


ROCURONIO

Agentes despolarizantes



DECAMETONIO



SUCCINILCOLINA

Figura 9-3. ***Fórmulas estructurales de los agentes de bloqueo neuromusculares principales.*** (*El grupo metilo no existe en el vecuronio.)

Cuadro 9-1
Clasificación de los compuestos de bloqueo neuromuscular

FÁRMACO	CLASE QUÍMICA	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	TIEMPO DE INICIO, MIN	DURACIÓN CLÍNICA, MIN	MODO DE ELIMINACIÓN
Succinilcolina (ANECTINE, otros)	Éster de dicolina	Duración ultrabreve; despolarizante	1-1.5	58	Hidrólisis por las esterasas de colina plasmáticas
D-Tubocurarina	Alcaloide natural (benzilisoquinolina cíclica)	Larga duración; competitivo	4-6	80-120	Eliminación renal; depuración hepática
Atracurio (TRACRIUM)	Benzilisoquinolina	Duración intermedia; competitivo	2-4	30-60	Desintegración de Hofmann; hidrólisis por las esterasas plasmáticas; eliminación renal
Doxacurio (NUROMAX)	Benzilisoquinolina	Larga duración; competitivo	4-6	90-120	Eliminación renal
Mivacurio (MIVACRON)	Benzilisoquinolina	Duración breve; competitivo	2-4	12-18	Hidrólisis por las esterasas de colina plasmáticas
Pancuronio (PAVULON)	Esteroide del amonio	Larga duración; competitivo	4-6	120-180	Eliminación renal
Pipecuronio (ARDUAN)	Esteroide del amonio	Larga duración; competitivo	2-4	80-100	Eliminación renal; metabolismo y depuración hepáticos
Rocuronio (ZEMURON)	Esteroide del amonio	Duración intermedia; competitivo	1-2	30-60	Metabolismo hepático
Vecuronio (NORCURON)	Esteroide del amonio	Duración intermedia; competitivo	2-4	60-90	Metabolismo y depuración hepáticos; eliminación renal

nes bajas. La necesidad de administrar estos compuestos a concentraciones reducidas retrasa el inicio de su actividad. El *rocuronio* es una sustancia de duración intermedia, pero de principio rápido y potencia baja. Su inicio rápido permite usarlo como alternativa para la succinilcolina con objeto de relajar los músculos laríngeos y maxilares, a fin de facilitar la intubación traqueal (Bevan, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

La segunda clasificación se basa en la naturaleza química de los compuestos, e incluye los alcaloides naturales o sus congéneres, los esteroides del amonio y las benzilisoquinolinas (cuadro 9-1). El alcaloide natural, D-tubocurarina, y el alcaloide semisintético, alcuronio, aunque de importancia histórica, pocas veces se utilizan. Además de su acción más breve, los agentes de creación más reciente manifiestan una frecuencia muy disminuida de efectos colaterales, entre los cuales cabe mencionar bloqueo ganglionar, bloqueo de las reacciones vagales y descarga de histamina. El esteroide del amonio prototípico, pancuronio, no produce virtualmente descarga de histamina; sin embargo, bloquea a los receptores muscarínicos y este antagonismo se manifiesta ante todo por bloqueo vagal y taquicardia. La taquicardia se ha suprimido con los nuevos esteroides del amonio vecuronio y rocuronio.

Las benzilisoquinolinas parecen carentes de acciones vagolítica y de bloqueo ganglionar, pero aun así manifiestan leve proclividad a la descarga de histamina. El peculiar metabolismo del compuesto prototípico, atracurio, y de sus congéneres más modernos mivacurio, confiere indicaciones especiales para el uso de estos compuestos. Por ejemplo, la desaparición del atracurio del cuerpo depende de la hidrólisis de la mitad estérica por acción de esterasas de colina plasmáticas, y por degradación espontánea o de Hofmann (segmentación de la porción *N*-alquilo en la benzilisoquinolina). De ahí que se disponga de dos vías para la degradación, ambas funcionales en la insuficiencia renal. El mivacurio es en extremo sensible a la catálisis por esterasa de colina, lo cual explica lo breve de su acción.

Relaciones de estructura y actividad. Algunas características estructurales diferencian a los agentes de bloqueo neuromuscular de tipo competitivo y a los de tipo despolarizante. Los primeros agentes (como tubocurarina, benzilisoquinolinas y amonioesteroides) son moléculas

relativamente grandes y rígidas, en tanto que los segundos (despolarizantes) como el *decametonio* (que no se distribuye ya en Estados Unidos) y la succinilcolina, por lo común tienen estructuras más flexibles que permiten rotaciones de las ligaduras libres (fig. 9-3). La distancia entre los grupos cuaternarios en los agentes despolarizantes flexibles varía hasta el límite de la distancia máxima de "enlaces" (1.45 nm para el decametonio), pero en forma típica la distancia de los bloqueadores competitivos rígidos es de 1.0 ± 0.1 nm. La L-tubocurarina es muchísimo menos potente que la D-tubocurarina quizá porque el isómero D posee todos los grupos hidrófilos localizados exclusivamente en una superficie.

Propiedades farmacológicas

Músculo estriado. Claude Bernard fue quien señaló con precisión, en el decenio de 1850, la localización de la acción paralítica del curare. Después se estableció mediante técnicas modernas (incluso fluorescencia y microscopia electrónica, aplicación microiontoforética de fármacos, análisis de parche-pinza de canales únicos y registro intracelular) que el sitio de acción de la D-tubocurarina y de otros bloqueadores competitivos era la placa motora terminal. Los antagonistas competitivos se combinan con el receptor nicotínico ACh al nivel de la membrana postsináptica y, de este modo, bloquea de manera competitiva la unión de la ACh. Cuando el medicamento se aplica directamente en la placa motora terminal de una fibra muscular aislada, esta célula muscular se vuelve insensible a los impulsos nerviosos motores y a la ACh aplicada de manera directa; sin embargo, la región de la placa terminal y el resto de la membrana de la fibra muscular conservan su sensibilidad normal a la despolarización por K^+, y la fibra muscular sigue reaccionando a la estimulación eléctrica directa.

Para analizar más a fondo la acción de los antagonistas al nivel de la unión neuromuscular es importante considerar, en primer lugar, ciertos detalles de la activación del receptor por la acetilcolina. En el capítulo 6 se explican las etapas que participan en la liberación de ACh por el potencial de acción nervioso, el desarrollo de potenciales de placa terminal en miniatura (*miniature end-plate potentials*, MEPP), la suma de los mismos para formar un potencial de placa terminal (EPP) postsináptica, el desencadenante del potencial de acción muscular y la contracción. La experimentación biofísica ha mostrado que el suceso fundamental desencadenado por la acetilcolina u otros agonistas es una abertura y cierre de "todo o nada" de los canales del receptor individuales, lo cual origina un pulso de onda cuadrada con una conductancia promedio de abertura del canal de 20 a 30 ps y una duración que se distribuye de manera exponencial durante un tiempo cercano a 1 ms. La *duración* de la abertura del canal depende mucho más de la naturaleza del agonista que de la magnitud de la conductancia del canal abierto (*véase* Sakmann, 1992).

Las concentraciones cada vez mayores del antagonista competitivo tubocurarina disminuyen en forma progresiva la amplitud de EPP excitatorios postsinápticos. La amplitud de dicho potencial puede disminuir a menos de 70% de su valor inicial, antes que sea suficiente para iniciar el potencial de acción muscular propagado; esto ofrece un factor de seguridad en la transmisión neuromuscular. El análisis del antagonismo de la tubocurarina sobre los sucesos de un solo canal pone de manifiesto que, como es de esperarse para un antagonista competitivo, reduce la frecuencia de los fenómenos que abren al canal, pero que no afecta la conductancia ni la duración de la abertura de un solo canal (Katz y Miledi, 1978). A concentraciones más altas, curare y otros antagonistas competitivos bloquearán de modo directo el canal, de manera que pierda competitividad ante los agonistas y dependa del potencial de membrana (Colquhoun *et al.*, 1979).

El proceso de desactivación del MEPP tiene la misma duración que la vida promedio de la abertura del canal (1 a 2 ms). Como los MEPP son consecuencia de la liberación espontánea de uno o más cuantos de ACh (alrededor de 10^5 moléculas), cada molécula de ACh que se libera en la sinapsis tiene sólo una oportunidad transitoria de activar al receptor, y no se fija de manera repetida y sucesiva a los receptores para activar canales múltiples antes de ser hidrolizada por la acetilcolinesterasa. La concentración de ACh (derivada de su descarga por el nervio) no fija en la sinapsis, disminuye con mayor rapidez que la desactivación del potencial de la placa terminal (o de la corriente).

Si se encuentran anticolinesterasas (*anticholinesterase*, anti-ChE), la EPP (o corriente de la placa terminal) se prolonga hasta 25 a 30 ms, lo cual indica refijación del transmisor a los receptores vecinos antes de su difusión desde la sinapsis. Por ello no es de extrañar que los agentes anti-ChE y la tubocurarina actúen en direcciones que se oponen, puesto que el incremento de la duración de la ACh retenida en la sinapsis debe favorecer la ocupación del receptor por el transmisor y desplazar a la tubocurarina.

Para activación se requiere la fijación simultánea por dos moléculas agonistas en las interfaces respectivas del receptor $\alpha\gamma$ y $\alpha\delta$ de la subunidad. La activación pone de manifiesto cooperación positiva y, por tanto, ocurre dentro de un margen estrecho de concentraciones (Sine y Claudio, 1991; Changeux y Edelstein, 1998). Aunque pueden fijarse dos moléculas antagonistas competitivas o de la toxina α de víbora a cada molécula receptora al nivel de los sitios agonistas, la fijación de una molécula de antagonista a cada receptor será suficiente para volverlo no funcional (Taylor *et al.*, 1983).

Las sustancias despolarizantes, como succinilcolina y decametonio, actúan por un mecanismo diferente. Su acción inicial consiste en despolarizar la membrana al abrir los canales de la misma manera que lo hace la ACh. Sin embargo, persisten durante mayor tiempo al nivel de la unión neuromuscular, sobre todo por su resistencia a la acetilcolinesterasa. Por tanto, la despolarización es de larga duración y da por resultado un periodo breve de excitación repetida, que puede desencadenar fasciculaciones musculares transitorias. La etapa inicial va seguida de bloqueo de la transmisión neuromuscular y parálisis flácida. Esto se debe a que la acetilcolina liberada se fija a los receptores de una placa terminal que está despolarizada de antemano. Es el *cambio* en el potencial de la placa terminal desencadenado por los incrementos transitorios de la ACh lo que desencadena los potenciales de acción. Una placa terminal despolarizada desde −80 hasta −55 mV por un bloqueador despolarizante resiste más despolarización por la acetilcolina. En el ser humano, los fármacos despolarizantes desencadenan una secuencia de excitación repetitiva (fasciculaciones) seguida de bloqueo de la transmisión y parálisis neuromuscular; sin embargo, incluso esta sucesión de acontecimientos está influida por factores como el anestésico utilizado de manera concurrente, el tipo de músculo y el ritmo de administración del fármaco. En el cuadro 9-2 se señalan las diferentes características de la despolarización y el bloqueo competitivo.

En otras especies de animales y a veces en seres humanos, el decametonio y la succinilcolina producen un bloqueo que tiene características singulares, algunas de las cuales se combinan con las de los

Cuadro 9-2

Comparación de los agentes de bloqueo competitivos (D-tubocuranina) y despolarizantes (decametonio)

	D-TUBOCURARINA	DECAMETONIO
Efecto de la D-tubocurarina administrada con anterioridad	Aditivo	Antagonista
Efecto del decametonio administrado con anterioridad	Sin efecto, o antagonista	Alguna taquifilaxia; pero puede ser aditivo
Efecto de las anticolinesterasas en el bloqueo	Inversión del bloqueo	No hay antagonismo
Efecto en la placa motora terminal	Umbral alto a la acetilcolina; no hay despolarización	Parcial, despolarización persistente
Efecto excitador inicial del músculo estriado	Ninguno	Fasciculaciones transitorias
Carácter de la reacción muscular a la estimulación tetánica indirecta durante el bloqueo *parcial*	Contracción mal sostenida	Contracción bien sostenida

FUENTE: Basado en datos de Paton y Zaimis, 1952; Zaimis, 1976.

fármacos despolarizantes y los competitivos; por ello este tipo de acción se ha denominado *mecanismo doble*. En estos casos, los agentes despolarizantes generan al principio las fasciculaciones y la potenciación características de la fasciculación máxima, a lo que sigue un pronto inicio del bloqueo muscular; este bloqueo es potenciado por los agentes anti-ChE. Sin embargo, una vez iniciado el bloqueo, habrá una reacción más sostenida a la estimulación tetánica del nervio motor, intensificación del bloqueo por la tubocurarina y reversión ordinaria por los agentes anti-ChE. La acción doble de los agentes de bloqueo despolarizantes se observa también en los registros intracelulares del potencial de membrana. Cuando el agonista se aplica de manera sostenida, la despolarización inicial va seguida de una repolarización gradual. La segunda fase, de repolarización, es similar a la desensibilización del receptor.

En situaciones clínicas, con cifras cada vez más altas de succinilcolina, y con el tiempo, el bloqueo puede convertirse lentamente de despolarizante en no despolarizante, etapas que se denominan *bloqueo de fases I* y *II* (Durant y Katz, 1982). El bloqueo neuromuscular producido por los fármacos despolarizantes en pacientes anestesiados parece depender, en parte, del agente anestésico; los hidrocarburos fluorados pueden incrementar aún más la predisposición de la placa motora terminal al bloqueo de no despolarización, después del uso prolongado de succinilcolina o decametonio (*véase* Fogdall y Miller, 1975). En el cuadro 9-3 se muestran las características del bloqueo fases I y II.

Durante la fase inicial de aplicación, los agentes despolarizantes producen abertura de los canales, que se pueden cuantificar mediante análisis estadístico de la fluctuación de los EPP musculares. La probabilidad de que se abra el conducto, vinculada con la unión del fármaco al receptor, es menor en el caso del decametonio que en el de la acetilcolina (Katz y Miledi, 1978) y también puede ser consecuencia del bloqueo del conducto receptor por parte del decametonio (Adams y Sakmann, 1978).

Aunque las fasciculaciones observadas pueden resultar también de estimulación de la terminación neuromotora presináptica por el agente despolarizante, lo que origina estimulación de la unidad motora de una

Cuadro 9-3

Reacciones clínicas y vigilancia del bloqueo neuromuscular fases I y II mediante administración de succinilcolina por vía intravenosa lenta

REACCIÓN	FASE I	FASE II
Potencial de membrana en la placa terminal	Despolarizada hasta −55 mV	Repolarización hacia −80 mV
Inicio	Inmediato	Transición lenta
Dependencia de la dosis	Más baja	Por lo general más alta o aparece después de administración prolongada por vía intravenosa lenta
Recuperación	Rápida	Más prolongada
Serie de cuatro y estimulación tetánica	Disminución nula	Disminuye*
Inhibición de acetilcolinesterasa	Aumenta	Revierte o antagoniza
Reacción muscular	Fasciculaciones → parálisis flácida	Parálisis flácida

*Aparece potenciación postetánica después de disminución.

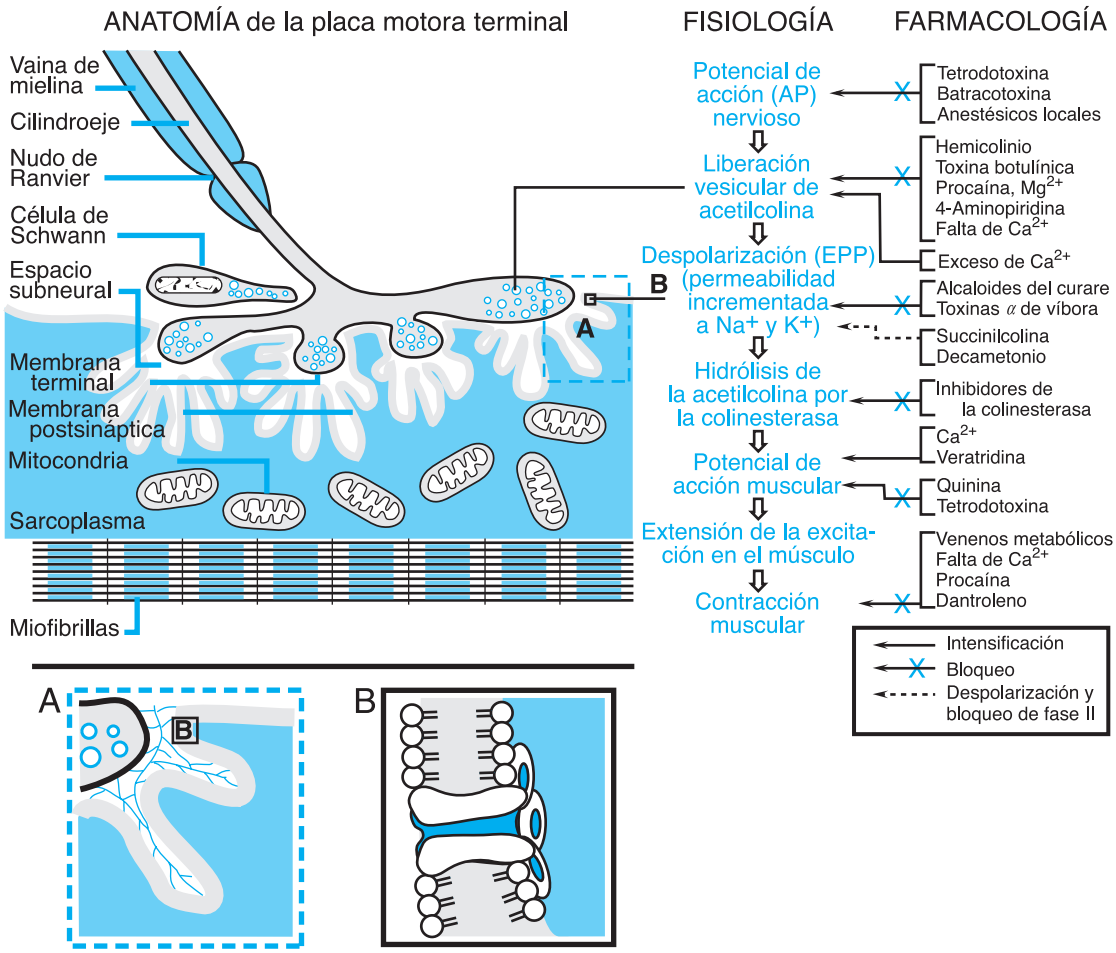


Figura 9-4. ***Sitios de acción de los compuestos al nivel de la unión neuromuscular y las estructuras adyacentes.*** En el capítulo 6 se describen con algunos detalles la anatomía de la placa motora terminal, que se ilustra a la izquierda, lo mismo que la secuencia de acontecimientos desde la liberación de acetilcolina (ACh) por el potencial de acción nervioso (*action potential*, AP) hasta la contracción de la fibra muscular, que se indica en la columna intermedia. A la derecha se ilustra la modificación de estos procesos por diversas sustancias; la flecha marcada con una X indica inhibición o bloqueo; la flecha sin marcar indica intensificación o activación. Los insertos son aumentos de las estructuras indicadas. La amplificación de mayor tamaño ilustra al receptor en la bicapa de la membrana postsináptica. En la figura 9-2 se ofrece una vista más detallada del receptor.

manera antidrómica, el sitio primario de acción de los agentes de bloqueo tanto competitivos como despolarizantes, es la membrana postsináptica. Las acciones presinápticas de los agentes competitivos pueden volverse importantes tras la estimulación repetitiva de alta frecuencia, porque pueden participar los receptores nicotínicos presinápticos en la movilización de la ACh para su liberación desde la terminación nerviosa (Bowman *et al.*, 1990; Van der Kloot y Molgo, 1994).

Muchos fármacos y toxinas impiden la transmisión neuromuscular por otros mecanismos, como interferencia con la síntesis o la liberación de ACh (Van der Kloot y Molgo, 1994; Ferguson y Blekely, 2004) (*véase* cap. 6), pero la mayor parte de estos compuestos no se utilizan en clínica con esta finalidad. Una excepción es la *toxina botulínica*, que se ha aplicado localmente en los músculos de la órbita para tratamiento de blefarospasmo y estrabismo, y se ha utilizado para controlar otros espasmos musculares y para facilitar la relajación de músculos faciales (*véanse* caps. 6 y 63). Esta toxina también se ha inyectado en el esfínter esofágico inferior para tratar acalasia (*véase* cap. 38). El *dantroleno* bloquea la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico y se usa para tratar la hipertermia maligna (*véase* más adelante en este capítulo). En la figura 9-4 se indican los sitios de acción y las interrelaciones de los diversos compuestos que se utilizan como instrumentos farmacológicos.

Secuencia y características de la parálisis. Cuando en el ser humano se inyecta una dosis apropiada de un bloqueador competitivo por vía intravenosa, la debilidad motora abre paso a la parálisis flácida total. Se relajan los músculos pequeños de movimientos rápidos, como los de los ojos, el maxilar inferior y la laringe, antes que los de extremidades y tronco. Por último, se paralizan los músculos intercostales y al final el diafragma, y se interrumpe enseguida la respiración. La recuperación de los músculos suele ocurrir en orden inverso al de la parálisis, por lo que de ordinario el diafragma es el primer músculo en recuperar su función (Feldman y Fauvel, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

Después de una dosis intravenosa única de 10 a 30 mg de succinilcolina ocurre fasciculación muscular, en particular sobre el tórax y el abdomen, de duración breve; en plazo de 1 min sobreviene relajación, que se vuelve máxima luego de 2 min, y suele desaparecer antes de 5 min. Casi siempre se produce apnea transitoria en el momento del efecto máximo.

La relajación muscular de mayor duración se logra mediante administración sostenida de solución intravenosa. Una vez interrumpida esta última, los efectos del fármaco suelen desaparecer con prontitud, a causa de su rápida hidrólisis catalizada por la butirilcolinesterasa de plasma e hígado. Quizá queden adoloridos los músculos después de la aplicación de succinilcolina. Se han utilizado dosis pequeñas de agentes de bloqueo competitivos para evitar las fasciculaciones y el dolor muscular que genera la succinilcolina. Sin embargo, se ha cuestionado este procedimiento porque incrementa la necesidad del fármaco despolarizante.

Durante la despolarización prolongada, las células musculares pueden perder cantidades importantes de K^+ y ganar Na^+, Cl^- y Ca^{2+}. En quienes se ha producido lesión extensa de los tejidos blandos, la salida de K^+ después de la administración sostenida de succinilcolina puede poner en peligro la vida. Más adelante en este mismo capítulo se señalarán las complicaciones de la hiperpotasiemia inducida por succinilcolina que ponen en peligro la vida, pero es importante insistir en que hay muchos trastornos en los cuales está contraindicada en absoluto la administración del fármaco, o en aquellos en que debe proporcionarse con gran precaución. El cambio en la naturaleza del bloqueo ocasionado por la succinilcolina (de la fase I a la fase II) constituye una complicación más de la administración a largo plazo.

Sistema nervioso central. La tubocurarina y otras sustancias cuaternarias de bloqueo neuromuscular carecen prácticamente de efectos centrales después de su administración intravenosa a dosis clínicas ordinarias, por su incapacidad para penetrar la barrera hematoencefálica. El experimento más decisivo efectuado para indagar si el curare afecta o no en grado importante las funciones centrales en las dosificaciones que se utilizan en clínica fue el de Smith *et al.* Smith (anestesiólogo) se hizo inyectar por vía intravenosa dos y media veces la cantidad de tubocurarina necesaria para paralizar todos los músculos estriados. Se conservó el intercambio respiratorio mediante respiración artificial. En ningún momento hubo pruebas de pérdida del conocimiento, embotamiento sensitivo, analgesia o trastorno de los sentidos especiales. A pesar de la respiración adecuada controlada de manera artificial, presentó "dificultad para respirar", y la acumulación de saliva no deglutida en la faringe le produjo sensación de asfixia; sin duda fue una experiencia desagradable. Se concluyó que la tubocurarina aplicada por vía intravenosa, incluso a grandes dosis, carece de efectos estimulantes, depresivos o analgésicos centrales de importancia, y que su única acción en la anestesia es el efecto paralítico periférico del músculo estriado.

Ganglios autónomos y sitios muscarínicos. Los agentes de bloqueo neuromuscular manifiestan potencias variables para producir bloqueo ganglionar. Del mismo modo que ocurre al nivel de la placa motora terminal, los agentes anti-ChE revierten o antagonizan el bloqueo ganglionar de la tubocurarina y otros fármacos estabilizadores.

Es probable que se produzca bloqueo parcial con las dosis de tubocurarina que se utilizan en clínica, al nivel tanto de los ganglios autónomos como de la médula suprarrenal, lo cual da por resultado disminución de la presión arterial y taquicardia. El pancuronio genera menor bloqueo ganglionar a las dosis clínicas ordinarias. El atracurio, vecuronio, doxacurio, *pipecuronio* (que ya no se comercializa en Estados Unidos), mivacurio y rocuronio son incluso más selectivos (Pollard, 1994; Savarese *et al.*, 2000). Por lo general se desea conservar las reacciones cardiovasculares reflejas durante la anestesia. Al parecer, el pancuronio ejerce su acción vagolítica por bloqueo de los receptores muscarínicos, lo cual da por resultado taquicardia.

De las sustancias despolarizantes, la succinilcolina rara vez origina efectos atribuibles al bloqueo ganglionar cuando se utiliza a dosis que producen relajación neuromuscular. Sin embargo, en ocasiones se observan efectos cardiovasculares, causados tal vez por la estimulación sucesiva de los ganglios vagales (que se manifiesta por bradicardia) y de los ganglios simpáticos (lo cual origina hipertensión y taquicardia).

Liberación de histamina. La tubocurarina produce ronchas características del tipo de las originadas por la histamina, cuando se inyecta por vía intracutánea o intraarterial al ser humano, y ciertas reacciones clínicas a la tubocurarina (broncoespasmo, hipotensión, secreción bronquial y salival en exceso) parecen deberse a la liberación de histamina. Succinilcolina, mivacurio, doxacurio y atracurio generan también descarga de histamina, pero en menor grado, a menos que se administren con rapidez. Esteroides de amonio, pancuronio, vecuronio, pipecuronio y rocuronio muestran una tendencia aún menor a liberar histamina después de su inyección intradérmica o general (Basta, 1992; Watkins, 1994). De manera característica, la descarga de histamina es un efecto directo del relajante muscular en el mastocito, más que en la anafilaxia mediada por IgE (Watkins, 1994).

Efectos potencialmente letales de los agentes de bloqueo neuromuscular. Los agentes despolarizantes pueden liberar K^+ con rapidez desde los sitios intracelulares; éste podría ser un factor en la producción de la apnea prolongada que se observa en los pacientes que reciben estos fármacos cuando se encuentran en desequilibrio electrolítico. La hiperpotasiemia inducida por la succinilcolina es una complicación del tratamiento que pone en peligro la vida. Por ejemplo, estas alteraciones en la distribución del K^+ revisten un interés particular en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que están recibiendo digital o diuréticos. Por el mismo motivo, se debe tener precaución con las sustancias de bloqueo despolarizante, o evitarlas definitivamente en los pacientes con traumatismos de tejidos blandos o quemaduras extensas. En muchos sujetos, está indicada una dosis más alta de un agente de bloqueo competitivo. Además, está contraindicada la administración de succinilcolina, o ésta debe aplicarse con gran precaución en individuos que presentan rabdomiólisis no traumática, desgarros oculares, lesiones de médula espinal con paraplejía o cuadriplejía o distrofias musculares. La succinilcolina ya no está indicada para niños de ocho años de edad o menos, a no ser que se requiera intubación o aseguramiento de vías respiratorias urgente. Se han informado hiperpotasiemia, rabdomiólisis y paro cardíaco. Una distrofia subclínica suele relacionarse con estas respuestas adversas (Savarese *et al.*, 2000). Los neonatos tienen

sensibilidad incrementada a los agentes de bloqueo neuromuscular competitivos.

Sinergismos y antagonismos. Ya antes se consideraron las interacciones entre los agentes de bloqueo neuromuscular competitivos y despolarizantes (cuadro 9-2). Desde el punto de vista clínico, estos fármacos tienen sus interacciones farmacológicas más importantes con algunos anestésicos generales, algunos antibióticos, los bloqueadores de la entrada de Ca^{2+} y los compuestos anticolinesterasa.

Como los agentes anti-ChE *neostigmina, piridostigmina* y *edrofonio* preservan la ACh endógena, y tienen acción directa en la unión neuromuscular, es posible usarlos para tratar la sobredosificación de agentes de bloqueo competitivos. Asimismo, al terminar el procedimiento quirúrgico muchos anestesiólogos recurren a la neostigmina o al edrofonio para revertir el bloqueo neuromuscular competitivo y disminuir su duración. La succinilcolina nunca ha de proporcionarse después de reversión de bloqueo competitivo con neostigmina; en estas circunstancias a menudo se alcanza un bloqueo prolongado e intenso. Se utiliza de manera concomitante un antagonista muscarínico *(atropina* o *glucopirrolato)* para prevenir la estimulación de los receptores muscarínicos y, así, evitar lentificación de la frecuencia cardíaca. Los agentes anti-ChE son sinergistas con los agentes de bloqueo despolarizantes, en particular en su fase inicial de acción. Como no eliminarán el bloqueo neuromuscular despolarizante y, de hecho, pueden intensificarlo, debe estar clara la distinción del tipo de agente de bloqueo neuromuscular.

Muchos anestésicos de inhalación (p. ej., *halotano, isoflurano* y *enflurano*) ejercen un efecto estabilizador en la membrana postsináptica y, por tanto, actúan en sinergia con las sustancias de bloqueo competitivas. Como consecuencia, cuando se utilicen otros fármacos de bloqueo para la relajación muscular como auxiliares de estos anestésicos, será necesario reducir sus dosis (*véase* Fogdall y Miller, 1975).

Los *antibióticos aminoglucósidos* producen bloqueo neuromuscular por inhibición de la liberación de ACh desde la terminación preganglionar (ya que compiten con el Ca^{2+}) y, en menor grado, por bloquear de manera no competitiva al receptor. Las sales de calcio antagonizan el bloqueo, pero los agentes anti-ChE lo hacen sólo de manera no sostenida (*véase* cap. 45). Los antibióticos del grupo de las *tetraciclinas* pueden originar también bloqueo neuromuscular, tal vez por quelación del Ca^{2+}. Otros antibióticos que ejercen efectos de bloqueo neuromuscular por medio de acciones tanto presinápticas como postsinápticas son *polimixina B, colistina, clindamicina* y *lincomicina* (*véase* Pollard, 1994). Los *bloqueadores del canal del* Ca^{2+} intensifican el bloqueo neuromuscular producido por los antagonistas tanto competitivos como despolarizantes. No está claro si esto se debe a disminución de la liberación de transmisor dependiente del Ca^{2+} desde la terminación nerviosa, o es una acción postsináptica. Cuando se administren sustancias de bloqueo neuromuscular a pacientes que reciben estos compuestos, será necesario efectuar ajustes a las dosis; si se retrasa la recuperación de la respiración espontánea, ésta podrá facilitarse mediante administración de sales de calcio.

Fármacos diversos que pueden tener interacciones importantes con los agentes de bloqueo neuromuscular competitivos o despolarizantes son *trimetafán* (que ya no se comercializa en Estados Unidos), *analgésicos opioides, procaína, lidocaína, quinidina, fenelzina, fenilhidantoína (difenilhidantoína), propranolol, sales de magnesio, corticosteroides, glucósidos de la digital, cloroquina, catecolaminas* y *diuréticos* (*véanse* Pollard, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

Toxicología. Entre las reacciones adversas importantes a los agentes de bloqueo neuromuscular están apnea prolongada, colapso cardiovascular, las resultantes de la liberación de histamina y, en raras ocasiones, anafilaxia. La falta de recuperación de la suficiencia respiratoria durante el periodo posoperatorio quizá no se deba siempre al fármaco. Suelen contribuir también obstrucción de vías respiratorias, disminución de la presión del dióxido de carbono arterial consecutiva a hiperventilación durante el procedimiento quirúrgico, o efecto depresor neuromuscular de las cantidades excesivas de neostigmina que se utilizan para revertir el efecto de los fármacos de bloqueo competitivo. Los factores que guardan relación directa incluyen alteraciones de la temperatura corporal; equilibrio electrolítico, en particular del K^+ (ya descrito antes en este capítulo); concentraciones plasmáticas bajas de butirilcolinesterasa, disminución de la esterasa de colina plasmática, con la subsecuente reducción de la tasa de destrucción de succinilcolina; miastenia grave latente o de enfermedad maligna, como un pequeño carcinoma pulmonar (síndrome miasténico de Eaton-Lambert); reducción del flujo sanguíneo hacia los músculos estriados, que produce eliminación retrasada de los fármacos bloqueadores y eliminación disminuida de los relajantes causada por reducción de la función renal. Es necesario tener mucho cuidado cuando se administran estos fármacos en pacientes deshidratados o muy graves.

Hipertermia maligna. Es un fenómeno que en potencia pone en peligro la vida, desencadenado por la administración de ciertos anestésicos y bloqueadores neuromusculares. Los datos clínicos comprenden contracturas, rigidez y producción de calor a partir del músculo estriado, lo cual origina hipertermia grave, metabolismo acelerado del músculo, acidosis metabólica y taquicardia. El fenómeno iniciador es la liberación no controlada de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico del músculo estriado. Aunque se ha informado que los anestésicos de hidrocarburo halogenados (halotano, isoflurano y *sevoflurano*) y la succinilcolina sola precipitan la respuesta, la mayor parte de los incidentes surge por la combinación de un bloqueador despolarizante y un anestésico. La sensibilidad a hipertermia maligna, un rasgo autosómico dominante, se relaciona con ciertas miopatías congénitas, como *enfermedad de núcleo central.* Sin embargo, en la mayoría de los afectados no hay signos clínicos visibles en ausencia de intervención anestésica.

El establecimiento de la sensibilidad se efectúa con una prueba de contractura *in vitro* en una biopsia en fresco de músculo estriado, en la cual se miden las contracturas en presencia de diversas concentraciones de halotano y cafeína. En más de la mitad de las familias se advierte un ligamiento entre el fenotipo medido por la prueba de contractura y una mutación del gen *(RyR-1)* que codifica el receptor de rianodina en el músculo de fibra estriada (RYR-1). Se han descrito más de 20 mutaciones en una región del gen que codifica para la

cara citoplásmica del receptor. Asimismo se han identificado otros loci en el canal de Ca^{2+} tipo L (receptor de dihidropiridina sensible a voltaje) y en otras proteínas o subunidades de canal relacionadas. El tamaño grande del *RyR-1* y la heterogeneidad genética del padecimiento han impedido crear una definición genotípica para hipertermia maligna (Hopkins, 2000; Jurkat-Rott *et al.*, 2000).

El tratamiento comprende la administración de *dantroleno* (DANTRIUM) por vía intravenosa, que bloquea la liberación de Ca^{2+} y las secuelas metabólicas. El dantroleno inhibe la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico del músculo estriado al limitar la capacidad del Ca^{2+} y de la calmodulina para activar al RYR-1 (Fruen *et al.*, 1997). El RYR-1 y el canal del Ca^{2+} tipo L están yuxtapuestos para relacionarse en una unión triádica formada entre el túbulo T y el retículo sarcoplásmico. El canal tipo L, con su localización tubular T sirve como el detector de voltaje que recibe la señal de activación despolarizante. El acoplamiento íntimo de las dos proteínas en la tríada, junto con muchas proteínas reguladoras en los dos organitos y *el* citoplasma circunvecino regulan la liberación de Ca^{2+} y la reacción al mismo (Lehmann-Horn y Jurkat-Rott, 1999).

El enfriamiento rápido, la inhalación de oxígeno al 100% y el control de la acidosis deben considerarse un tratamiento coadyuvante para hipertermia maligna. La mortalidad en decremento por hipertermia maligna se relaciona con el conocimiento del padecimiento por parte de los anestesiólogos y con la eficacia del dantroleno.

Los pacientes con enfermedad de núcleo central, llamada así debido a la presencia de núcleos miofibrilares observados en la biopsia de fibras de músculo con contracción lenta, muestran debilidad muscular durante la lactancia, y retraso del desarrollo motor. Estos individuos tienen sensibilidad alta a hipertermia maligna con la combinación de un anestésico y un bloqueador neuromuscular despolarizante. La enfermedad de núcleo central tiene cinco variedades alélicas de *RyR-1* en común con la hipertermia maligna. Los pacientes con otros síndromes o distonías musculares también muestran aumento de la frecuencia de contracturas e hipertermia durante anestesia. La succinilcolina en individuos sensibles de la misma manera induce *rigidez del músculo masetero*, que puede complicar la inserción del tubo endotraqueal y la atención de las vías respiratorias. Este padecimiento se ha correlacionado con una mutación en el gen que codifica para la subunidad α del canal de Na^{+} sensible a voltaje (Vita *et al.*, 1995). La rigidez del músculo masetero puede ser un signo temprano de hipertermia maligna si se continúa la combinación de anestésico (Hopkins, 2000).

Parálisis respiratoria. El tratamiento de la parálisis respiratoria que se origina en una reacción adversa a un medicamento de bloqueo neuromuscular, o en una sobredosis del mismo, debe consistir en respiración artificial a presión positiva con oxígeno, y conservación de la permeabilidad respiratoria hasta que se asegure la recuperación de la respiración normal. Con los agentes de bloqueo competitivo, esto se puede intensificar mediante administración de metilsulfato de neostigmina (0.5 a 2 mg por vía intravenosa) o de edrofonio (10 mg por vía intravenosa, que se repiten según se requiera) (Watkins, 1994).

Estrategias de intervención en otros efectos tóxicos. La neostigmina antagoniza con eficacia sólo la acción de bloqueo neuromuscular del músculo estriado que ejercen los agentes de bloqueo competitivo y puede agravar efectos adversos como hipotensión o induce broncoespasmo. En estas circunstancias, se administran *aminas simpaticomiméticas* para dar sostén a la presión arterial. Se proporciona atropina o glucopirrolato para contrarrestar la estimulación muscarínica. Los *antihistamínicos* son definitivamente beneficiosos para reducir las reacciones que ocurren tras la liberación de histamina, en particular si se proporcionan antes que la sustancia de bloqueo neuromuscular.

Absorción, biotransformación y excreción. Los agentes de bloqueo neuromuscular del grupo del amonio cuaternario se absorben muy mal y con gran irregularidad por el tubo digestivo. Este fenómeno está bien comprobado en indígenas sudamericanos que consumen sin sanción alguna la carne de animales que cazaron con flechas envenenadas con curare. Ocurre absorción considerable en los sitios intramusculares. Se logra un pronto inicio del efecto mediante administración intravenosa. Las sustancias más potentes deben proporcionarse, desde luego, en concentraciones más bajas, y los requerimientos de difusión lentifican su velocidad de inicio.

Cuando se administran bloqueadores competitivos de acción prolongada, como D-tubocurarina y pancuronio, el bloqueo puede disminuir luego de 30 min debido a redistribución del fármaco, aunque persisten bloqueo y concentraciones plasmáticas residuales del medicamento. Las dosis subsiguientes tienen redistribución disminuida. Los medicamentos de acción prolongada pueden acumularse con múltiples dosis.

Los esteroides de amonio contienen grupos éster que se hidrolizan en el hígado. De manera característica, los metabolitos tienen alrededor de 50% de la actividad del compuesto original, y contribuyen al perfil de relajación total. El hígado elimina con mayor rapidez los esteroides de amonio de duración de acción intermedia, como vecuronio y rocuronio (cuadro 9-1), que el pancuronio. El inicio más rápido de bloqueo neuromuscular con compuestos de duración intermedia proporciona argumentos a favor de la dosificación secuencial de estos medicamentos, en lugar de administrar una dosis única de un bloqueador neuromuscular de duración prolongada (Savarese *et al.*, 2000).

El atracurio se convierte en metabolitos menos activos por esterasas plasmáticas y por degradación espontánea. Estas vías alternativas del metabolismo son la causa de que el atracurio no manifieste un incremento en su semivida en los pacientes cuando está afectada la función renal. De ahí que se vuelva el compuesto más adecuado en estas condiciones (Hunter, 1994). El mivacurio manifiesta una sensibilidad in-

cluso mayor a la catálisis de la butirilcolinesterasa, lo cual le confiere la duración más breve entre los demás agentes de bloqueo no despolarizantes.

La duración extremadamente breve de la acción de la succinilcolina se debe también, en gran medida, a su hidrólisis rápida por la butirilcolinesterasa de hígado y plasma. Entre los pacientes ocasionales que manifiestan apnea prolongada después de la administración de succinilcolina o mivacurio, la mayoría tiene una esterasa de colina plasmática atípica o deficiencia de esta enzima, a causa de variaciones alélicas (Pantuck,1993; Primo-Parmo *et al.*, 1996), enfermedad hepática o renal, o un trastorno de la nutrición; sin embargo, en algunos es normal la actividad enzimática del plasma (Whittaker, 1986).

Aplicaciones terapéuticas

Los agentes de bloqueo neuromuscular tienen su principal aplicación clínica como coadyuvantes de la anestesia quirúrgica para lograr relajación del músculo estriado, sobre todo en la pared abdominal, de modo que se faciliten las manipulaciones operatorias. Bastará con un valor anestésico mucho más leve, gracias a que la relajación muscular ya no depende de la profundidad de la anestesia general. Por todo lo comentado, disminuye el peligro de depresión respiratoria y cardiovascular y se acorta el lapso de recuperación después de anestesia. A pesar de las consideraciones mencionadas, no se puede utilizar a los agentes de bloqueo neuromuscular como sustitutivos de la anestesia de profundidad inadecuada. Por lo demás, puede surgir el peligro de respuesta refleja a estímulos dolorosos y recordación consciente.

La relajación muscular tiene también utilidad en diversos procedimientos ortopédicos, como la corrección de luxaciones y la alineación de fracturas. A menudo se utilizan sustancias de bloqueo neuromuscular de acción breve para una intubación fácil con tubo endotraqueal, y se han utilizado para facilitar laringoscopia, broncoscopia y esofagoscopia en combinación con un anestésico general.

Los agentes de bloqueo neuromuscular se administran por vía parenteral, casi siempre intravenosa. Como son fármacos peligrosos en potencia, deben aplicarlos solamente anestesiólogos u otros clínicos que hayan recibido capacitación extensa en su uso, y cuando se tenga fácil acceso a medios para la reanimación respiratoria y cardiovascular. En textos de anestesiología puede encontrarse información detallada acerca de la posología y la vigilancia de la magnitud de la relajación muscular (Pollard, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

Medición del bloqueo neuromuscular en el ser humano. La valoración del bloqueo neuromuscular suele efectuarse mediante estimulación del nervio cubital. Las reacciones se vigilan a partir de los potenciales de acción compuestos o de la tensión muscular que aparece en el músculo aductor del pulgar. Las reacciones a los estímulos repetitivos o tetánicos son de utilidad máxima para valorar el bloqueo de la transmisión, puesto que las mediciones individuales de la tensión de fasciculación deben relacionarse con valores de referencia obtenidos antes de administrar los fármacos. Por tanto, son procedimientos de protocolo de estimulación preferidos el "tren de cuatro" y las reacciones de "doble liberación" o a la estimulación tetánica (Waud y Waud, 1972; Drenck *et al.*, 1989). Las velocidades de inicio de bloqueo y recuperación son más rápidas en la musculatura de las vías respiratorias (maxilar inferior, laringe y diafragma) que en el pulgar. Por ende, la intubación traqueal puede llevarse a cabo antes del inicio de bloqueo completo en el aductor del pulgar, en tanto la recuperación parcial de la función de este músculo permite que haya recuperación suficiente de la respiración para desintubación (Savarese *et al.*, 2000). Han de considerarse las diferencias en las velocidades de inicio del bloqueo, la recuperación de éste y la sensibilidad intrínseca entre el músculo estimulado y la observada en laringe, abdomen y diafragma.

Prevención de traumatismo durante el tratamiento de electrochoque. El tratamiento electroconvulsivo (*electroconvulsive therapy*, ECT) de los trastornos psiquiátricos se complica en ocasiones por traumatismo del paciente; las convulsiones inducidas pueden producir luxaciones o fracturas. Dado que el componente muscular de la convulsión no es esencial para el beneficio del procedimiento, se utilizan medicamentos de bloqueo neuromuscular y *tiopental*. La combinación del fármaco bloqueador, el agente anestésico y la depresión posictal suele dar por resultado depresión respiratoria o apnea temporal. Siempre deben tenerse a disposición un tubo endotraqueal y oxígeno. Ha de insertarse una vía aérea bucofaríngea tan pronto como se relajen los músculos de los maxilares (después de la crisis convulsiva), y se previene la aspiración de moco y saliva. Se utilizan con mayor frecuencia succinilcolina o mivacurio, por la brevedad de la relajación que generan. Puede aplicarse un manguito en una extremidad para prevenir los efectos del fármaco en la misma; la contracción del grupo de músculos protegidos es prueba de electrochoque eficaz. Los agentes mencionados se utilizan también en la pena capital por electrocución. Se bloquea la respuesta convulsiva, pero se han planteado objeciones éticas, porque se bloquea toda la función motora.

Control de espasmos musculares. Varios compuestos, muchos de los cuales tienen eficacia más bien limitada, se han utilizado para tratar espasticidad que afecta la neurona motora α, con el objeto de incrementar la capacidad funcional y aliviar molestias. Algunos medicamentos que actúan en el SNC en centros superiores o en la médula espinal se consideran en el capítulo 20. Éstos comprenden el *baclofén*, las *benzodiazepinas* y la *tizandina*. La toxina botulínica y el dantroleno tienen acción periférica.

La bacteria anaerobia *Clostridium botulinum* produce una familia de toxinas dirigidas a proteínas presinápticas y que bloquean la liberación de acetilcolina (ACh) (*véase* cap. 6). La *toxina botulínica A* (BOTOX), al bloquear la liberación de ACh, produce parálisis flácida del músculo estriado, y actividad disminuida de las sinapsis colinérgicas parasimpáticas y simpáticas. La inhibición dura varias semanas hasta tres a cuatro meses, y la restitución de la función exige la formación de nuevas raicillas de nervios. Puede aparecer inmunorresistencia con el uso continuo (Davis y Barnes, 2000). Aprobada originalmente para el tratamiento de estrabismo y blefaroespasmo, y para espasmos hemifaciales, la toxina botulínica ha recibido uso más amplio en la terapéutica de espasmos y distonías, como distonía espasmódica de aductor, distonía bucomandibular, distonía cervical, y espasmos relacionados con el esfínter esofágico inferior y con fisuras anales. Sus usos dermatológicos comprenden el tratamiento

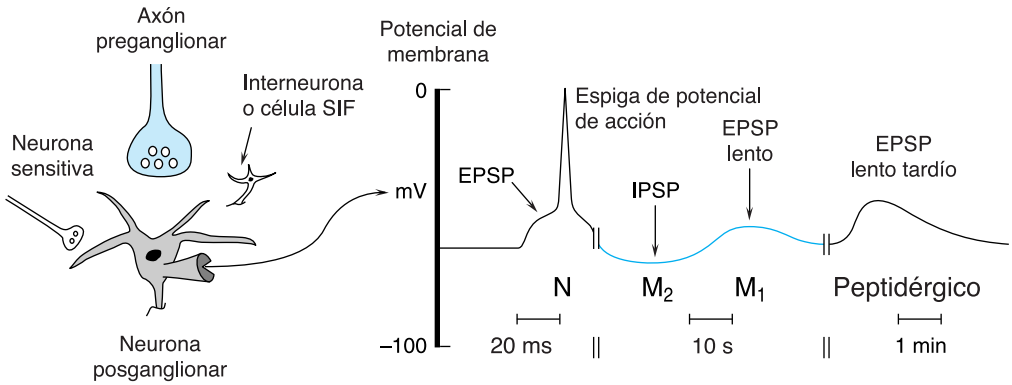


Figura 9-5. ***Células ganglionares del sistema nervioso autónomo y los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores (EPSP e IPSP) registrados a partir del cuerpo celular del nervio posganglionar luego de estimulación de la fibra nerviosa preganglionar.*** El EPSP inicial, si es de magnitud suficiente, desencadena una espiga de potencial de acción, que va seguida por un IPSP lento, un EPSP lento y un EPSP lento tardío. No en todos los ganglios se observan el IPSP y el EPSP lentos. Se cree que los fenómenos eléctricos subsiguientes no desencadenan espigas de manera directa, sino más bien aumentan o disminuyen la probabilidad de que un EPSP subsiguiente alcance un umbral para desencadenar una espiga. Otras interneuronas, como células que contienen catecolaminas, pequeñas, intensamente fluorescentes (SIF), y terminales axónicas de neuronas aferentes sensitivas, también liberan transmisores y se cree que influyen sobre los potenciales lentos de la neurona posganglionar. Diversos receptores colinérgicos, peptidérgicos, adrenérgicos y aminoácidos se encuentran en las dendritas y los somas de neuronas posganglionares y las interneuronas. La terminal preganglionar libera acetilcolina y péptidos; las interneuronas almacenan catecolaminas, aminoácidos y péptidos, y los liberan, y las terminales nerviosas aferentes sensitivas liberan péptidos. El EPSP inicial está mediado por receptores nicotínicos (N), el IPSP y EPSP lentos por receptores muscarínicos M_2 y M_1, y el EPSP lento tardío por varios tipos de receptores peptidérgicos, como se detalla en el texto. (Weight *et al.*, 1979; Jan y Jan, 1983; Elfvin *et al.*, 1993.)

de hiperhidrosis de las palmas y las axilas, resistente a remedios por vía tópica, así como iontoforéticos, y eliminación de las líneas faciales relacionadas con estimulación de nervios y actividad muscular excesivas. El tratamiento comprende inyecciones intramusculares o intradérmicas locales (Boni *et al.*, 2000). La aplicación de Botox también se ha tornado un método muy aceptado en cosmetología, en intentos de "ritidectomía" química. Su efecto es temporal.

Además de su uso en el tratamiento de una crisis aguda de hipertermia maligna (*véase* antes en este capítulo), el dantroleno también se ha explorado en la terapéutica de espasticidad e hiperreflexia. Con su acción periférica, causa debilidad generalizada. Como tal, su uso debe reservarse para pacientes no ambulatorios con espasticidad grave. Se ha informado hepatotoxicidad con el uso continuo, lo cual requiere pruebas de función hepática (Kita y Goodkin, 2000).

NEUROTRANSMISIÓN GANGLIONAR

Se ha reconocido desde hace mucho que la neurotransmisión por los ganglios autónomos es un proceso mucho más complejo que el descrito con base en un sistema simple de neurotransmisor y receptor, y los registros intracelulares muestran por lo menos cuatro cambios diferentes en el potencial que se puede desencadenar por estimulación del nervio preganglionar (Weight *et al.*, 1979) (fig. 9-5). El primer acontecimiento consiste en despolarización rápida de los sitios postsinápticos por la ACh. Los receptores son nicotínicos, y la vía es sensible a los agentes de bloqueo no clásicos, como el *hexametonio* y el trimetafán. La activación de esta vía primaria origina un potencial postsináptico excitador inicial (*excitatory postsynaptic potential*, EPSP). Esta despolarización rápida se debe primordialmente a una corriente de entrada de Na^+, y quizá de Ca^{2+}, a través de un tipo neuronal de canal receptor nicotínico. Se han identificado en los ganglios múltiples subunidades receptoras nicotínicas ($\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$, $\beta 4$) con abundancia de $\alpha 3$ y $\beta 2$.

Cuando el EPSP alcanza una amplitud de importancia crítica, se genera un potencial de acción en la neurona posganglionar. En los ganglios simpáticos de mamífero *in vivo* tal vez sea necesario que se activen sinapsis múltiples antes que sea eficaz la transmisión. En los ganglios no hay placas terminales separadas con localización focal de receptores; más bien, las dendritas y los cuerpos de células nerviosas contienen los receptores.

La aplicación iontoforética de ACh al ganglio da por resultado despolarización, con una latencia menor de 1 ms; ésta se disipa durante un periodo de 10 a 50 ms (Ascher *et al.*, 1979). Las mediciones de conductancia de un solo canal indican que son muy semejantes las características de los canales receptores nicotínicos de los ganglios y de la unión neuromuscular.

Los sucesos consecutivos a la despolarización inicial son insensibles al hexametonio y a otros antagonistas nicotínicos. Incluyen EPSP lento, EPSP lento tardío y potencial postsináptico inhibidor (*inhibitory postsynaptic potential*, IPSP). El EPSP lento es generado porque ACh actúa en los receptores muscarínicos, y es bloqueado por la atropina o los antagonistas que son selectivos para los receptores muscarínicos M_1 (*véase* cap. 7). El EPSP lento tiene una latencia más prolongada y una duración de 30 a 60 s. Por el contrario, el EPSP lento tardío dura varios minutos

y se inicia por la acción de péptidos liberados a partir de terminaciones nerviosas presinápticas o interneuronas en ganglios específicos (Dun, 1983). Los péptidos y la ACh se pueden liberar desde la misma terminación nerviosa, pero la estabilidad incrementada del péptido en el ganglio extiende su esfera de influencia hacia sitios postsinápticos que están más allá de la proximidad inmediata en la terminación nerviosa. Los EPSP lentos son resultado de disminución de la conductancia de K^+ (Weigth *et al.*, 1979). La conductancia del K^+ se ha denominado *corriente M* y regula la sensibilidad de la célula a los sucesos repetitivos de despolarización rápida (Adams *et al.*, 1982).

Al igual que el EPSP, el IPSP no se ve afectado por los bloqueadores de receptor nicotínico clásicos. Pruebas electrofisiológicas y morfológicas sugieren que las catecolaminas participan en la generación del IPSP. La *dopamina* y *noradrenalina* originan hiperpolarización de los ganglios, y los antagonistas del receptor adrenérgico α bloquean tanto el IPSP como la hiperpolarización inducida por las catecolaminas. Como en la mayor parte de los sistemas, el IPSP es sensible al bloqueo tanto por atropina como por antagonistas adrenérgicos α; la ACh que se libera al nivel de la terminación preganglionar puede actuar en la interneurona que contiene catecolamina para estimular la liberación de dopamina o noradrenalina; la catecolamina, a su vez, produce hiperpolarización (un IPSP) de la célula ganglionar. Al menos en algunos ganglios, el enlace muscarínico en el IPSP es mediado por receptores muscarínicos M_2 (*véase* cap. 7). Los datos de estudios histoquímicos indican que las células intensamente fluorescentes (*small, intensely fluorescent,* SIF) pequeñas que contienen dopamina o noradrenalina y las terminaciones de nervios adrenérgicos están presentes en los ganglios. No se han dilucidado los detalles del vínculo funcional entre las células SIF y el mecanismo electrógeno de IPSP (Prud'homme *et al.*, 1999; Slavikova *et al.*, 2003).

La importancia relativa de las vías secundarias e incluso la naturaleza de los transmisores moduladores parecen diferir entre ganglios individuales, y entre los parasimpáticos y los simpáticos. Mediante inmunofluorescencia, en los ganglios se han identificado diversos péptidos, entre ellos hormona liberadora de hormona luteinizante, sustancia P, angiotensina, péptido de la calcitonina relacionado con el gen, polipéptido intestinal vasoactivo, neuropéptido Y y encefalinas. Parecen localizarse en cuerpos celulares, fibras nerviosas o células SIF particulares; se liberan después de la estimulación nerviosa; se supone, además, que median al EPSP lento tardío (Elfvin *et al.*, 1993). Se sabe que modifican la transmisión ganglionar otras sustancias neurotransmisoras, como 5-hidroxitriptamina y ácido aminobutírico γ. No se han identificado detalles precisos de sus acciones reguladoras, pero parecen relacionarse de manera más estrecha con el EPSP lento tardío y con la inhibición de la corriente M en diversos ganglios. Debe insistirse en que los acontecimientos sinápticos secundarios sólo modulan al EPSP inicial. Los agentes de bloqueo ganglionar ordinarios inhiben por completo la transmisión ganglionar; no puede decirse lo mismo de los antagonistas muscarínicos o de los agonistas adrenérgicos α (Volle, 1980).

Los fármacos que estimulan a los sitios receptores colinérgicos en los ganglios autónomos se pueden agrupar en dos categorías principales. El primer grupo está constituido por fármacos con especificidad nicotínica, entre ellos la propia nicotina. Sus efectos excitadores de los ganglios se inician con rapidez, se bloquean por medio de antagonistas de receptor nicotínico e imitan al EPSP inicial. El segundo grupo está compuesto por sustancias como *muscarina, McN-A-343* y *metacolina.* Sus efectos de excitación sobre los ganglios son de inicio tardío, se ven bloqueados por fármacos del tipo de la atropina e imitan al EPSP lento.

Los agentes de bloqueo ganglionar que actúan al nivel del receptor nicotínico, pueden clasificarse en dos grupos. El primero incluye los fármacos que estimulan inicialmente a los ganglios por una acción del tipo de la ACh y, a continuación, los bloquean a causa de despolarización persistente (p. ej., nicotina); la aplicación prolongada de nicotina da por resultado desensibilización del sitio receptor y bloqueo sostenido (Volle, 1980). El bloqueo de los ganglios autónomos producido por el segundo grupo de fármacos bloqueadores, de los cuales se pueden considerar prototipos el hexametonio el y trimetafán, no abarca estimulación ganglionar previa ni cambios en los potenciales ganglionares. Estos agentes trastornan la transmisión al competir con la ACh por los sitios receptores nicotínicos ganglionares, o bien, al bloquear el canal. El trimetafán actúa por competencia con la ACh, de manera análoga al mecanismo de acción del curare al nivel de la unión neuromuscular. El hexametonio parece bloquear al canal después de que se abre. Esta acción acorta la duración del flujo de corriente porque el canal abierto queda ocluido o se cierra (Gurney y Rang, 1984). Independientemente del mecanismo, el EPSP inicial se bloquea y se inhibe la transmisión ganglionar.

FÁRMACOS ESTIMULANTES GANGLIONARES

Historia. Dos alcaloides naturales, nicotina y *lobelina,* manifiestan sus acciones periféricas en forma de estimulación de los ganglios autónomos. En 1828, Posselt y Reiman aislaron por primera vez la nicotina (fig. 9-6) de las hojas del tabaco *Nicotiana tabacum,* y Orfila inició los primeros estudios farmacológicos del alcaloide en 1843. Langley y Dickinson impregnaron el ganglio cervical superior del conejo con nicotina y demostraron que su sitio de acción era el ganglio, más que la fibra nerviosa preganglionar o posganglionar. La lobelina, a partir de *Lobelia inflata,* tiene muchas de las mismas acciones que la nicotina, pero es menos potente.

Hay también diversos compuestos sintéticos que generan efectos relevantes al nivel de los sitios receptores ganglionares. En la última mitad del siglo XIX, y a principios del XX, se exploraron con considerable detalle las acciones de los compuestos cuyos nombres terminan en "onio", de los cuales el prototipo más sencillo es el *tetrametilamonio* (TMA).

Nicotina

La nicotina tiene importancia médica considerable por su toxicidad, su presencia en el tabaco y su proclividad a producir dependencia en quienes consumen este último. En el capítulo 23 se analizan los efectos a largo plazo de la nicotina y los efectos adversos del consumo crónico de tabaco.

La nicotina es uno de los pocos alcaloides líquidos naturales. Es una base incolora volátil (pK_a = 8.5) que se vuelve de color pardo y adquiere su olor característico al exponerse al aire.

Acciones farmacológicas. Los cambios complejos, y en muchos casos impredecibles, que se producen en el cuerpo después de la administración de nicotina, no se deben sólo a sus efectos en diversos sitios neuroefectores y quimiosensibles, sino también al hecho de que el alcaloide puede estimular y desensibilizar a los receptores. La reacción final de cualquier sistema expresa la suma de los efectos estimulantes e inhibidores de la nicotina. Por ejemplo, la sustancia puede incrementar la frecuencia cardíaca por excitación de los ganglios cardíacos simpá-

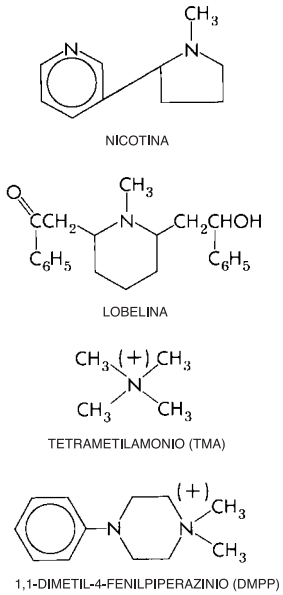


Figura 9-6. ***Estimulantes ganglionares.***

ticos o parálisis de los parasimpáticos, y quizá reduzca la frecuencia cardíaca al paralizar a los ganglios cardíacos simpáticos o estimular a los parasimpáticos. Es más, los efectos de este medicamento en los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos y en los centros cerebrales influyen en la frecuencia cardíaca, como lo hacen también los reflejos cardiovasculares compensadores resultantes de los cambios en la presión arterial causados por la nicotina. Por último, esta sustancia desencadena una liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal, y esta hormona incrementa la frecuencia cardíaca y aumenta la presión arterial.

Sistema nervioso periférico. La acción principal de la nicotina consiste al principio en estimular de manera transitoria a todos los ganglios autónomos, para luego deprimirlos de manera más persistente. Las dosis pequeñas de nicotina estimulan de modo directo las células ganglionares y facilitan la transmisión de impulsos. Cuando se aplican dosis mayores de la sustancia, la estimulación inicial va seguida con gran prontitud por bloqueo de la transmisión. Mientras la estimulación de las células ganglionares coincide con su despolarización, la depresión de la transmisión mediante dosis adecuadas de nicotina se genera tanto durante la despolarización como después que ha pasado ésta. La nicotina ejerce también una acción bifásica en la médula suprarrenal; las dosis pequeñas desencadenan liberación de catecolaminas y las dosis de mayor tamaño impiden su liberación ante la estimulación nerviosa esplácnica.

Los efectos de la nicotina en la unión neuromuscular son similares a los que se generan en los ganglios. Sin embargo, con excepción del músculo desnervado de aves y mamíferos, la fase estimulante queda oculta en gran medida por la parálisis de desarrollo rápido. En la última etapa, la nicotina produce también bloqueo neuromuscular, por desensibilización de los receptores.

Se sabe que, al igual que la ACh, la nicotina estimula diversos receptores sensitivos. Entre ellos están los mecanorreceptores que reaccionan al estiramiento o a la presión de la piel, el mesenterio, la lengua, el pulmón y el estómago, los receptores de los cuerpos carotídeos, los receptores térmicos de piel y lengua, y los receptores del dolor. La administración previa de hexametonio impide la estimulación de los receptores sensitivos por la nicotina, pero tiene muy poco o ningún efecto en la activación de los receptores sensitivos por los estímulos fisiológicos.

Sistema nervioso central. La nicotina estimula de manera notable al sistema nervioso central (SNC). Las dosis bajas originan analgesia débil; con dosis más altas son temblores evidentes que dan pie a crisis convulsivas en presencia de dosis tóxicas. La excitación de la respiración es un efecto notable de la nicotina; aunque las grandes dosis tienen acción directa en el bulbo raquídeo, las pequeñas incrementan la respiración de manera refleja, por excitación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos. A la estimulación del SNC con dosis grandes sigue la depresión y sobreviene la muerte por insuficiencia respiratoria, a causa tanto de parálisis central como de bloqueo periférico de los músculos respiratorios.

La nicotina induce vómito por acciones tanto central como periférica. El componente central de la reacción de vómito obedece a la estimulación de la zona desencadenante quimiorreceptora emética en el área postrema del bulbo raquídeo. Además, la nicotina activa los nervios aferentes vagales y espinales que forman la inervación sensitiva de las vías reflejas que participan en el acto de vomitar. Estudios en centros superiores aislados del encéfalo y la médula espinal revelan que los sitios primarios de acción de la nicotina en el SNC son de preunión, lo cual produce liberación de otros transmisores. Como consecuencia, las acciones estimulantes y de placer-recompensa de la nicotina parecen depender de liberación de aminoácidos excitadores, dopamina y otras aminas biógenas a partir de diversos centros del sistema nervioso central (MacDermott *et al.*, 1999). La liberación de aminoácidos excitatorios podría explicar gran parte del efecto estimulante de la nicotina.

La exposición prolongada a nicotina en varios sistemas causa incremento de la densidad de receptores nicotínicos o del número de los mismos (Di Chiara *et al.*, 2000; Stitzel *et al.*, 2000). En tanto aún no se entienden los detalles del mecanismo, la respuesta quizá sea compensadora a la desensibilización de la función de receptor por la nicotina.

Aparato cardiovascular. Cuando se administra por vía intravenosa en el perro, la nicotina produce, de manera característica, un incremento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Esta última es una reacción más sostenida. En general, las reacciones cardiovasculares a la nicotina se deben a estimulación de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal, junto con liberación de catecolaminas a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas. También contribuye a la reacción simpaticomimética a la nicotina la activación de los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos, lo cual da por resultado de manera refleja vasoconstricción, taquicardia y aumento de la presión arterial.

Tubo digestivo. La activación combinada de los ganglios parasimpáticos y de las terminaciones nerviosas colinérgicas por nicotina da por resultado incremento del tono y la actividad motora del intestino. Se observan náusea, vómito y, en ocasiones, diarrea después de la absorción general de la nicotina en un individuo que no ha sido expuesto a la misma con anterioridad.

Glándulas exocrinas. La nicotina genera estimulación inicial de las secreciones salivales y bronquiales, seguida de inhibición.

Absorción, biotransformación y excreción. La nicotina se absorbe con facilidad en las vías respiratorias, la mucosa bucal y la piel. Han ocurrido intoxicaciones graves por absorción percutánea. Por ser una base relativamente fuerte, su absorción en el estómago es limitada y la absorción intestinal es mucho más eficaz. La nicotina del tabaco de mascar tiene un efecto más prolongado porque se absorbe con mayor lentitud que la inhalada. Un cigarrillo promedio contiene 6 a 11 mg de nicotina, y libera cerca de 1 a 3 mg de ésta por vía general en el fumador; la biodisponibilidad se puede incrementar hasta el triple, según la intensidad de la aspiración y la técnica del fumador (Henningfield, 1995; Benowitz, 1998). La nicotina está disponible en varias formas de dosificación para ayudar a lograr abstinencia del consumo de tabaco. La eficacia depende de manera primaria de evitar un síndrome de supresión o abstinencia. La nicotina puede administrarse por vía oral, como una goma de mascar (*nicotina polacrilex;* NICORETTE), parche transdérmico (NICODERM, HABITROL, otros), un aerosol nasal (NICOTROL NS), e inhalador

de vapor (NICOTROL INHALER). Los dos primeros son los que se utilizan más y el objetivo es obtener una concentración plasmática sostenida de nicotina más baja que las cifras en sangre venosa después de fumar. Las concentraciones en sangre arterial inmediatamente después de la inhalación pueden ser hasta 10 veces más altas que las venosas. La eficacia de las formas de dosificación mencionadas en la producción de abstinencia del tabaquismo aumenta cuando se enlazan con asesoramiento y terapia de motivación (Henningfield, 1995; Fant *et al.*, 1999; Benowitz, 1999) (*véase* cap. 23).

En el cuerpo, alrededor de 80 a 90% de la nicotina muestra cambios, principalmente en hígado pero también en riñón y pulmón. La cotinina es el metabolito principal, y se encuentran en menores cantidades nicotina-l'-*N*-óxido y 3-hidroxicotinina y metabolitos conjugados (Benowitz, 1998). El espectro de los metabolitos y la tasa de metabolismo parecen semejantes en el fumador y en el no fumador. La semivida de la nicotina después de inhalación o administración parenteral es de cerca de 2 h. Tanto nicotina como sus metabolitos se eliminan con rapidez por el riñón. La rapidez de excreción de nicotina por la orina disminuye cuando ésta es alcalina. La nicotina también se excreta por la leche de mujeres que amamantan y que fuman; la leche de las fumadoras inveteradas puede contener 0.5 mg/litro.

Intoxicación aguda con nicotina. Puede ocurrir envenenamiento con nicotina como consecuencia de ingestión accidental de insecticidas en aerosol que contienen nicotina, lo mismo que en niños que ingieren productos del tabaco. La dosis agudamente letal de nicotina para el adulto es, quizá, de unos 60 mg de la base. El tabaco de fumar suele contener 1 a 2% de nicotina. Al parecer, la absorción gástrica del tóxico a partir del tabaco que se ingiere se retrasa a causa del vaciamiento gástrico lento, de modo que el vómito causado por el efecto central de la fracción que se absorbe al principio puede eliminar gran parte del tabaco que quede en el tubo digestivo.

Los síntomas de una intoxicación intensa aguda por nicotina son inmediatos: consisten en náusea, sialorrea, dolor abdominal, vómito, diarrea, sudación fría, cefalalgia, mareos, trastornos de la audición y la visión, confusión mental y debilidad notable. Sobrevienen desmayo y postración; la presión arterial disminuye, la respiración es difícil, el pulso es débil, rápido e irregular, y el colapso puede ir seguido de convulsiones terminales. La muerte puede sobrevenir en plazo de minutos, a causa de insuficiencia respiratoria.

Tratamiento. Se debe inducir vómito o hacer lavado gástrico. Hay que evitar las soluciones alcalinas. A continuación se hace pasar una papilla de carbón activado a través de la sonda y se deja en el estómago. Quizá se requieran asistencia respiratoria y tratamiento del choque.

Otros estimulantes ganglionares

La estimulación de los ganglios por el tetrametilamonio (TMA) o por el *yoduro* de *1,1-dimetil-4-fenilpiperazinio* (*1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium*, DMPP) difiere de la ocasionada por la nicotina en que la inicial no va seguida de una acción de bloqueo dominante. El DMPP es unas tres veces más potente y un poco más selectivo para ganglio que la nicotina. Aunque las sustancias parasimpaticomiméticas pueden estimular también a los ganglios, sus efectos suelen quedar ocultos por la estimulación de otros sitios neuroefectores. El McN-A-343 constituye una excepción a lo anterior; en algunos tejidos su acción primaria parece ocurrir al nivel de los receptores muscarínicos M_1 de los ganglios.

FÁRMACOS DE BLOQUEO GANGLIONAR

En la figura 9-7 se ilustra la diversidad química de los compuestos que bloquean a los ganglios autónomos sin producir estimulación previa.

Historia y relaciones entre estructura y actividad. Aunque Marshall señaló por primera vez la acción "nicotínica paralizante" del *tetraetilamonio* (TEA) en los ganglios en 1913, esta sustancia estuvo soslayada

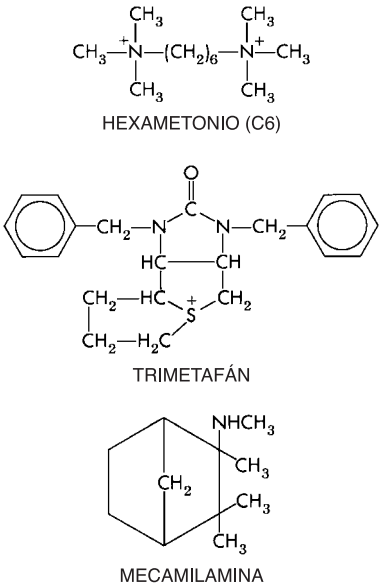


Figura 9-7. ***Agentes de bloqueo ganglionar.***

durante mucho tiempo hasta que Acheson y Moe publicaron sus análisis definitivos acerca de los efectos del ion en el aparato cardiovascular y los ganglios autónomos. Barlow e Ing y Paton y Zaimis crearon y estudiaron de manera independiente las sales del amonio *bis*-cuaternario. El fármaco de bloqueo ganglionar prototípico de esta serie, el hexametonio (C6), presenta un puente de seis grupos metileno entre los dos átomos de nitrógeno cuaternario (fig. 9-7). El hexametonio tiene una actividad mínima de bloqueo neuromuscular y muscarínico.

Los trietilsulfonios, al igual que los iones de amonio cuaternarios y *bis*-cuaternarios poseen acciones de bloqueo ganglionar. Estos conocimientos hicieron que se perfeccionaran agentes de bloqueo ganglionar del sulfonio, como el trimetafán (fig. 9-7). Las aminas secundarias de la *mecamilamina* se introdujeron en el tratamiento para hipertensión a mediados del decenio de 1950.

Propiedades farmacológicas. Casi todas las alteraciones fisiológicas observadas después de administrar agentes de bloqueo ganglionar se pueden anticipar con precisión razonable, mediante análisis cuidadoso de la figura 6-1 y si se conoce qué división del sistema nervioso autónomo ejerce el control dominante de los diversos órganos (cuadro 9-4). Por ejemplo, el bloqueo de los ganglios simpáticos interrumpe el control adrenérgico de las arteriolas y da por resultado vasodilatación, flujo sanguíneo periférico mejorado en algunos lechos vasculares y disminución de la presión arterial.

El bloqueo ganglionar generalizado puede producir también atonía de la vejiga y del tubo digestivo, cicloplejía, xerostomía, disminución de la respiración y, al abolir las vías reflejas circulatorias, hipotensión postural. Estos cambios manifiestan los aspectos generalmente adversos del bloqueo ganglionar, que limitan mucho la eficacia terapéutica de los compuestos de esta clase.

Aparato cardiovascular. El tono simpático existente es el factor crítico para evaluar el grado en que el bloqueo ganglionar disminuye la tensión arterial; sobre tal base, dicha tensión puede disminuir sólo en nivel mínimo en la persona normotensa en decúbito, pero puede disminuir en grado extraordinario en el sujeto sentado o de pie. La hipotensión postural constituyó una limitación importante en las personas ambulatorias que recibieron agentes de bloqueo ganglionar.

Los cambios de la frecuencia cardíaca consecutivos al bloqueo ganglionar dependen en gran medida del tono vagal existente. En el ser humano, la hipotensión suele acompañarse de taquicardia leve, signo

Cuadro 9-4

Predominio ordinario del tono simpático o parasimpático en diversos sitios efectores, con efectos subsecuentes en el bloqueo ganglionar autónomo

SITIO	TONO PREDOMINANTE	EFECTO DEL BLOQUEO GANGLIONAR
Arteriolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatación; aumento del flujo sanguíneo periférico; hipotensión
Venas	Simpático (adrenérgico)	Dilatación; acumulación periférica de sangre; disminución del retorno venoso; reducción del gasto cardíaco
Corazón	Parasimpático (colinérgico)	Taquicardia
Iris	Parasimpático (colinérgico)	Midriasis
Músculo ciliar	Parasimpático (colinérgico)	Cicloplejía (enfoque para la visión de lejos)
Tubo digestivo	Parasimpático (colinérgico)	Reducción del tono y la motilidad; estreñimiento; disminución de las secreciones gástricas y pancreáticas
Vejiga urinaria	Parasimpático (colinérgico)	Retención urinaria
Glándulas salivales	Parasimpático (colinérgico)	Xerostomía
Glándulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anhidrosis
Aparato genital	Simpático y parasimpático	Estimulación disminuida

que indica bloqueo ganglionar bastante completo. Sin embargo, puede ocurrir disminución si la frecuencia cardíaca es alta al principio.

El gasto cardíaco se reduce en muchos casos por acción de los fármacos de bloqueo ganglionar en pacientes con función cardíaca normal, como consecuencia de disminución del retorno venoso, resultante de dilatación venosa y acumulación periférica de sangre. En los individuos que tienen insuficiencia cardíaca, el bloqueo ganglionar genera en muchos casos aumento del gasto cardíaco a causa de reducción de la resistencia periférica. En los sujetos hipertensos disminuyen gasto cardíaco, volumen por contracción y trabajo del ventrículo izquierdo.

Aunque hay decremento de la resistencia vascular general total en los pacientes que reciben agentes de bloqueo ganglionar, las alteraciones en el flujo sanguíneo y la resistencia vascular de cada lecho vascular son variables. La reducción del flujo sanguíneo cerebral es pequeña, excepto cuando la presión arterial general media disminuya a menos de 50 a 60 mmHg. No se altera el flujo sanguíneo hacia el músculo estriado, pero lo hace el esplácnico y el renal después de la administración de un agente de bloqueo ganglionar.

Absorción, biotransformación y excreción. La absorción de compuestos del amonio cuaternario y del sulfonio desde el tubo intestinal es incompleta e impredecible. Esto se debe tanto a la capacidad limitada de estas sustancias ionizadas para penetrar por la membrana celular como a depresión de los movimientos de propulsión del intestino delgado y de vaciamiento gástrico. Aunque la absorción de la mecamilamina es menos errática, hay peligro de que la actividad intestinal reducida origine íleo paralítico evidente.

Después de la absorción, las sustancias de bloqueo del amonio cuaternario y del sulfonio se confinan sobre todo al espacio extracelular y se excretan principalmente sin cambios por el riñón. La mecamilamina se concentra en el hígado y se elimina con lentitud por el riñón sin cambios.

Reacciones adversas y graves. Entre las reacciones adversas leves que se observan están trastornos visuales, boca seca, congestión conjuntival, tenesmo urinario, disminución de la potencia sexual, escalofríos subjetivos, estreñimiento moderado, diarrea ocasional, malestar abdominal, anorexia, pirosis, náusea, eructos y sabor amargo, y signos y síntomas de síncope, ocasionados por la hipotensión postural. Las reacciones más graves consisten en hipotensión notable, estreñimiento, síncope, íleo paralítico, retención urinaria y cicloplejía.

Aplicaciones terapéuticas. De los agentes de bloqueo ganglionar que han surgido en la escena terapéutica se dispone solamente de la mecamilamina (INVERSINE) en Estados Unidos. Los agentes de esa categoría han sido sustituidos por otros mejores para tratar la hipertensión crónica (*véase* cap. 32). También se cuenta con otros fármacos para combatir las crisis hipertensivas agudas.

La aplicación terapéutica de los agentes de bloqueo ganglionar en la producción de hipotensión controlada (disminución de la tensión arterial durante la cirugía para llevar al mínimo la hemorragia en el campo operatorio, disminuir la pérdida hemática en diversas técnicas ortopédicas y facilitar las operaciones en vasos [Fukusaki *et al.*, 1999]) ha sido sustituida en gran medida por el empleo de *nitroprusiato* o sedantes depresores.

BIBLIOGRAFÍA

Adams, P.R., and Sakmann, B. Decamethonium both opens and blocks endplate channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1978,** *75*:2994–2998.

Adams, P.R., Brown, D.A., and Constanti, A. Pharmacological inhibition of the M-current. *J. Physiol.*, **1982,** *332*:223–262.

Ascher, P., Large, W.A., and Rang, H.P. Studies on the mechanism of action of acetylcholine antagonists on rat parasympathetic ganglion cells. *J. Physiol.*, **1979,** *295*:139–170.

Bouzat, C., Gumilar, F., Spitzmaul, G., *et al*. Coupling of agonist binding to channel gating in an ACh-binding protein linked to an ion channel. *Nature*, **2004,** *430*:896–900.

Brejc, K., van Dijk, W.J., Klaassen, R.V., *et al*. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinc receptors. *Nature*, **2001,** *411*:269–276.

Colquhoun, D., Dreyer, F., and Sheridan, R.E. The actions of tubocurarine at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol*., **1979,** *293*:247–284.

Drenck, N.E., Ueda, N., Olsen, N.V., *et al*. Manual evaluation of residual curarization using double-burst stimulation: A comparison with train-of-four. *Anesthesiology*, **1989,** *70*:578–581.

Fogdall, R.P., and Miller, R.D. Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with D-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man. *Anesthesiology*, **1975,** *42*:173–178.

Fruen, B.R., Mickelson, J.R., and Louis, C.F. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*:26965–26971.

Fukusaki, M., Miyako, M., Hara, T., et al. Effects of controlled hypotension with sevoflurane anesthesia on hepatic function of surgical patients. *Eur. J. Anaesthesiol*., **1999,** *16*:111–116.

Gurney, A.M., and Rang, H.P. The channel-blocking action of methonium compounds on rat submandibular ganglion cells. *Br. J. Pharmacol*., **1984,** *82*:623–642.

Jan, Y.N., and Jan, L.Y. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of action at a distance in autonomic ganglia. *Trends Neurosci*., **1983,** *6*:320–325.

Katz, B., and Miledi, R. A re-examination of curare action at the motor end plate. *Proc. R. Soc. Lond. [Biol.]*, **1978,** *203*:119–133.

Pantuck, E.J. Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth. Analg.*, **1993,** *77*:380–386.

Primo-Parmo, S.L., Bartels, C.F., Wiersema, B., et al. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (*BCHE*) gene. *Am. J. Hum. Genet*., **1996,** *58*:52–64.

Prud'homme, M., Houdeau, E., Serghini, R., Tillet, Y., Schemann, M., and Rousseau, J. Small intensely fluorescent cells of the rat paracervical ganglion. *Brain Res.*, **1999,** *821*:141–149.

Sine, S.M., and Claudio, T. γ- and δ-subunits regulate the affinity and cooperativity of ligand binding to the acetylcholine receptor. *J. Biol. Chem.*, **1991,** *266*:19369–19377.

Slavikova, J., Kuncova, J., Reischig, J., and Dvorakova, M. Catecholaminergic neurons in the rat intrinsic cardiac nervous system. *Neurochem. Res.*, **2003,** *28*:593–598.

Unwin, N. Nicotinic acetylcholine receptor at 9 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, **1993,** *229*:1101–1124.

Unwin, N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. *J. Mol. Biol*., **2005,** *346*:967–989.

Vita, G.M., Olckers, A., Jedlicka, A.E., et al. Masseter muscle rigidity associated with glycine 1306-to-alanine mutation in the adult muscle sodium channel α-subunit gene. *Anesthesiology*, **1995,** *82*:1097–1103.

Waud, B.E., and Waud, D.R. The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology*, **1972,** *37*:413–416.

MONOGRAFÍAS Y REVISIONES

Basta, S.J. Modulation of histamine release by neuromolecular blocking drugs. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, **1992,** *5*:512–566.

Benowitz, N.L. In, *Nicotine Safety and Toxicity*. (Benowitz, N.L., ed.) Oxford University Press, New York, **1998,** pp. 3–28.

Benowitz, N.L. Nicotine addiction. *Primary Care*, **1999,** *26*:611–653.

Bevan, D.R. Newer neuromuscular blocking agents. *Pharmacol. Toxicol.*, **1994,** *74*:3–9.

Boni, R., Kryden, O.P., and Burg, G. Revival of the use of botulinum toxin: Application in dermatology. *Dermatology*, **2000,** *200*:287–291.

Bowman, W.C., Prior, C., and Marshall, I.G. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann. N.Y. Acad. Sci*., **1990,** *604*:69–81.

Changeux, J.P., and Edelstein, S.J. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, **1998,** *21*:959–980.

Davis, E., and Barnes, M.P. Botulinum toxin and spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **2000,** *68*:141–147.

Di Chiara, G. Behavioral pharmacology and neurobiology of nicotine reward and dependence. In, *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., and Gotti, C., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **2000,** pp. 603–750.

Durant, N.N., and Katz, R.L. Suxamethonium. *Br. J. Anaesth*., **1982,** *54*:195–208.

Elfvin, L.G., Lindh, B., and Hokfelt, T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Annu. Rev. Neurosci*., **1993,** *16*:471–507.

Engel, A., Ohno, K., and Sine, S. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nat. Rev. Neurosci*., **2003,** *4*:339–352.

Fant, R.V., Owen, L.L., and Henningfield, J.E. Nicotine replacement therapy. *Primary Care*, **1999,** *26*:633–652.

Feldman, S.A., and Fauvel, N. Onset of neuromuscular block. In, *Applied Neuromuscular Pharmacology*. (Pollard, B.J., ed.) Oxford University Press, Oxford, England, **1994,** pp. 69–84.

Ferguson, S., and Blakely, R. The choline transporter resurfaces: New roles for synaptic vesicles? *Mol. Interv.*, **2004,** *4*:22–37.

Henningfield, J.E. Nicotine medications for smoking cessation. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *333*:1196–1203.

Hopkins, P.M. Malignant hyperthermia: Advances in clinical management and diagnosis. *Br. J. Anaesth*., **2000,** *85*:118–128.

Hunter, J.M. Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl*., **1994,** *102*:2–5.

Jurkat-Rott, K., McCarthy, T., and Lehmann-Horn, F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve*, **2000,** *23*:4–17.

Karlin, A. Emerging structures of nicotinic acetylcholine receptors. *Nature Rev. Neurosci*., **2002,** *3*:102–114.

Kita, M., and Goodkin, D.E. Drugs used to treat spasticity. *Drugs*, **2000,** *59*:487–495.

Lehmann-Horn, F., and Jurkat-Rott, K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol. Rev.*, **1999,** *79*:1317–1372.

Lindstrom, J.M. The structures of neuronal nicotinic receptors. In, *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., Gotti, C., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **2000,** pp. 101–162.

MacDermott, A.B., Role, L.W., and Siegelbaum, S.A. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1999,** *22*:443–485.

Numa, S., Noda, M., Takahashi, H., *et al*. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **1983,** *48*:57–69.

Pollard, B.J. Interactions involving relaxants. In, *Applied Neuromuscular Pharmacology*. (Pollard, B.J., ed.) Oxford University Press, Oxford, England, **1994,** pp. 202–248.

Sakmann, B. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. *Science*, **1992,** *256*:503–512.

Savarese, J.J., Caldwell, J.E., Lein, C.A., and Miller, R.D. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In, *Anesthesia*, 5th ed. (Miller, R.D., ed.) Churchill-Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 412–490.

Stitzel, J.A., Leonard, S.S., and Collins, A.C. Genetic regulation of nicotine-related behaviors and brain nicotinic receptors. In, *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., and Gotti, C., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **2000,** pp. 563–586.

Taylor, P., Brown, R.D., and Johnson, D.A. The linkage between ligand occupation and response of the nicotinic acetylcholine receptor. In, *Current Topics in Membranes and Transport*, vol. 18. (Kleinzeller, A., and Martin, B.R., eds.) Academic Press, New York, **1983,** pp. 407–444.

Taylor, P., Osaka, H., Molles, B., Keller, S.H., and Malany, S. Contributions of studies of the nicotinic receptor from muscle to defining structural and functional properties of ligand-gated ion channels. In, *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., and Gotti, C., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **2000,** pp. 79–100.

Van der Kloot, W., and Molgo, J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. *Physiol. Rev.*, **1994,** *74*:899–991.

Volle, R.L. Nicotinic ganglion-stimulating agents. In, *Pharmacology of Ganglionic Transmission*. (Kharkevich, D.A., ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1980,** pp. 281–312.

Watkins, J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: Frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, **1994,** *102*:6–10.

Whittaker, M. Cholinesterase. In, *Monographs in Human Genetics*, vol. 11. (Beckman, L., ed.) S. Karger, Basel, **1986,** p. 231.

CAPÍTULO 10

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS

Thomas C. Westfall y David P. Westfall

I. Catecolaminas y fármacos simpaticomiméticos

En su mayor parte, los efectos de las catecolaminas y de los simpaticomiméticos se pueden clasificar en siete tipos amplios: 1) acción excitadora periférica en algunos tipos de músculo liso, como el de vasos sanguíneos que riegan piel, riñón y mucosas, y en las células glandulares, como las de glándulas salivales y sudoríparas; 2) acción inhibidora periférica sobre otros tipos de músculo liso, como el de la pared intestinal, el del árbol bronquial y el de los vasos sanguíneos que riegan al músculo estriado; 3) acción excitadora cardíaca, que se encarga del incremento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón; 4) acciones metabólicas, como aumento en la tasa de glucogenólisis en hígado y músculo, y liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo; 5) acciones endocrinas, como regulación (aumento o disminución) de las secreciones de insulina, renina y hormonas hipofisarias; 6) acciones sobre el sistema nervioso central (SNC), como estimulación respiratoria y, en el caso de algunos fármacos, aumento del estado de vigilia y de la actividad psicomotora y reducción del apetito, y por último, 7) acciones presinápticas que dan por resultado inhibición o facilitación de la descarga de neurotransmisores como noradrenalina y acetilcolina. Desde el punto de vista fisiológico, la acción inhibidora es más importante que la excitadora. En los cuadros 6-1 y 6-8 se resumen muchas de estas acciones y los receptores que las median. No todos los simpaticomiméticos manifiestan en el mismo grado cada uno de los tipos de acción mencionados. Sin embargo, muchas de las diferencias en sus efectos son sólo cuantitativas, y serían innecesariamente repetitivas las descripciones de los efectos de cada compuesto. Por tanto, se describen en detalle las propiedades farmacológicas de estos fármacos como clase, con respecto al agente prototípico, *adrenalina*.

La apreciación de las propiedades farmacológicas de las sustancias que se describen en este capítulo depende, en grado crítico, de los conocimientos acerca de la clasificación, distribución y mecanismo de acción de los diversos subtipos de receptores adrenérgicos (α, β) (*véanse* fig. 10-1 y cap. 6).

CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

La clasificación de las catecolaminas y de los fármacos simpaticomiméticos incluye a todos los de acciones directa, indirecta o mixta (fig. 10-2). Los simpaticomiméticos de acción directa ejercen su actividad de manera directa en uno o más de los receptores adrenérgicos; también puede mostrar extraordinaria selectividad por un tipo específico de receptor (como el caso de la *fenilefrina* por el receptor α_1, y la *terbutalina* por el receptor β_2) o poseer mínima o nula selectividad y actuar en varios tipos de receptores (como sería el caso de la adrenalina que actúa en los receptores α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3; la *noradrenalina* por los receptores α_1, α_2 y β_1). Los fármacos de acción indirecta mejoran la disponibilidad de la noradrenalina o la adrenalina para estimular a los receptores adrenérgicos, objetivo que se logra en varias formas: 1) al liberar o desplazar a la noradrenalina de las varicosidades de nervios simpáticos; 2) al bloquear el transporte de la noradrenalina al interior de las neuronas simpáticas (como el caso de la cocaína), o 3) al bloquear las enzimas metabolizantes como la monoaminooxidasa (MAO) (p. ej., *pargilina*) o la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (como el *entacapone*). Se conocen como simpaticomiméticos de acción mixta a aquellos que de manera indirecta liberan noradrenalina y que en forma directa activan los receptores (como la *efedrina* o la *dopamina*).

En la figura 10-2 se incluyen los fármacos prototípicos de los mecanismos comentados. La clasificación anterior es cómoda, pero quizá exista un "continuo" de actividad desde los productos que tienen predominantemente acción directa, a los que la tienen de manera indirecta. De esta manera, la clasificación anterior es relativa y no absoluta.

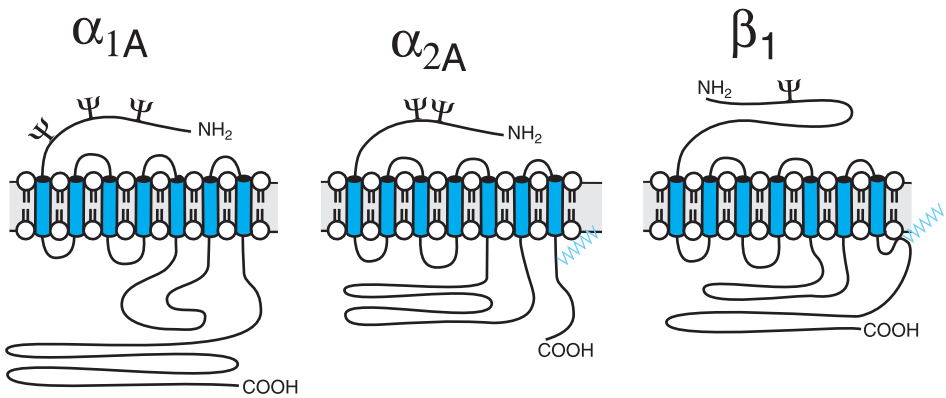


Figura 10-1. ***Subtipos de receptores adrenérgicos.*** Todos los receptores adrenérgicos son receptores acoplados con proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) mediante una estructuración hepta en la membrana. Se muestra un representante de cada tipo y cada uno de ellos está dividido en tres subtipos: $\alpha_{1A,\ 1B\ y\ 1D}$, $\alpha_{2A,\ 2B\ y\ 2C}$ y $\beta_{1,\ 2\ y\ 3}$. Los subtipos de receptores β se acoplan a la estimulación de la actividad de la adenililciclasa; en forma semejante, todos los subtipos de receptor adrenérgico α_2 ejercen sus efectos en los mismos sistemas efectores (es decir, inhibición de la adenililciclasa, activación de los conductos de potasio operados por receptor e inhibición de los conductos de calcio). A diferencia de ello hay datos de que distintas subpoblaciones de receptores adrenérgicos α_1 se acoplan a sistemas efectores distintos y la vía G_q-fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC)-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3) constituye un efector mayor. La ψ denota un sitio para la *N*-glucosilación. ⩘⩘⩘ indica un sitio para la tioacetilación.

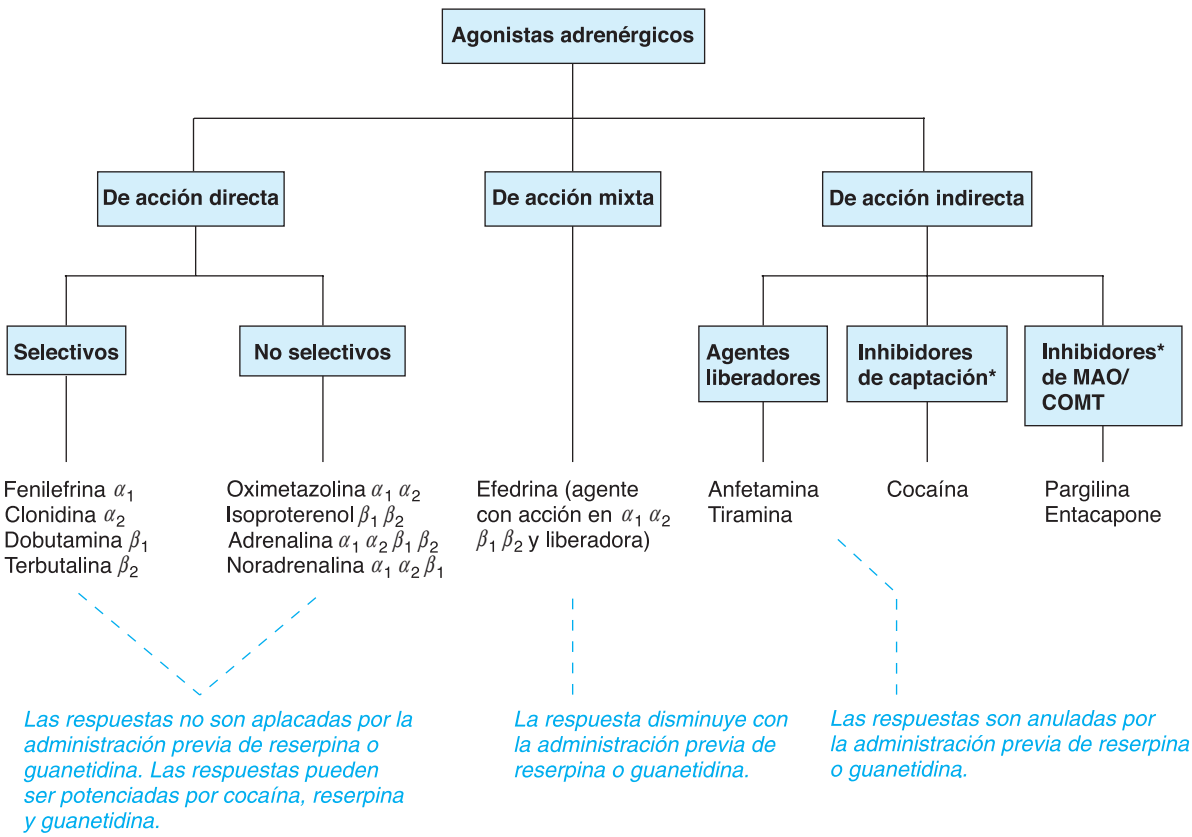


Figura 10-2. ***Clasificación de los agonistas de receptores adrenérgicos (aminas simpaticomiméticas) o fármacos que producen efectos similares a los simpaticomiméticos.*** En cada categoría se incluye un producto prototípico. *En realidad no son fármacos con acción simpática pero producen efectos similares a los simpaticomiméticos.

Una característica de los simpaticomiméticos de acción directa es que sus respuestas no disminuyen con la administración previa de fármacos como *reserpina* o *guanetidina*, que agotan la reserva de noradrenalina de las neuronas simpáticas. Una vez que se agota el transmisor, las acciones de los simpaticomiméticos de acción directa en realidad pueden aumentar, porque la pérdida del neurotransmisor induce cambios compensatorios que "plusregulan" (aumentan) el número de receptores o intensifican la vía de envío de señales. A diferencia de ello, la administración previa de reserpina o guanetidina anula las respuestas de los simpaticomiméticos de acción indirecta (como *anfetamina* o *tiramina*). El signo característico de los fármacos de acción mixta es que sus efectos disminuyen, pero no desaparecen con la administración previa de reserpina o guanetidina.

Las acciones de la noradrenalina son más intensas en el caso de los receptores α y β_1 que con los receptores β_2, y por ello muchas sustancias no catecolamínicas que liberan adrenalina ejercen predominantemente efectos mediados por receptor α y cardíacos. Sin embargo, algunos productos no catecolamínicos que ejercen efectos directos e indirectos sobre los receptores adrenérgicos poseen notable actividad en β_2 y se utilizan en seres humanos para obtener tales efectos. Sobre tal base, la efedrina, a pesar de que depende de la liberación de la noradrenalina para que se produzcan algunos de sus efectos, alivia el broncoespasmo por su actividad de los receptores β_2 en el músculo de fibra lisa de bronquios, efecto que no se observa con la noradrenalina. Además, algunas sustancias no catecolamínicas (como la fenilefrina) actúan de manera predominante y directa en las células "destinatarias" o específicas. Por tal motivo, es imposible anticipar con exactitud los efectos de los fármacos no catecolamínicos, si se usa como base solamente su capacidad de originar liberación de noradrenalina.

Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad de las aminas simpaticomiméticas. La *feniletilamina* β (cuadro 10-1) se puede considerar como el compuesto originario de las aminas simpaticomiméticas y consiste en un anillo de benceno y una cadena lateral de etilamina. La estructura permite que se efectúen sustituciones en el anillo aromático, los átomos de carbono α y β, y el grupo aminoterminal, para producir diversos compuestos con actividad simpaticomimética. Noradrenalina, adrenalina, dopamina, *isoproterenol* y algunos otros compuestos tienen grupos hidroxilo sustitutivos en las posiciones 3 y 4 del anillo de benceno. Como el *o*-dihidroxibenceno se llama también *catecol*, las aminas simpaticomiméticas con estas sustituciones hidroxílicas en el anillo aromático se denominan *catecolaminas*.

Son muchos los simpaticomiméticos de acción directa que influyen en los receptores α y β, pero entre los diversos medicamentos las tasas de actividad varían en un espectro continuo desde actividad α predominante (fenilefrina) hasta actividad β predominante (isoproterenol). A pesar de la multiplicidad de los sitios de acción de las aminas simpaticomiméticas, es posible efectuar diversas generalizaciones (cuadro 10-1).

Separación del anillo aromático y el grupo amino. Con mucho, la mayor actividad simpaticomimética se produce cuando dos átomos de carbono separan al anillo del grupo amino. Esta regla se aplica, con pocas excepciones, a todos los tipos de acción.

Sustitución en el grupo amino. Los efectos de la sustitución amino son más notables en las acciones de las catecolaminas sobre los receptores α y β. El incremento en el tamaño del sustitutivo alquilo incrementa la actividad del receptor β (p. ej., isoproterenol). En general, la noradrenalina tiene una actividad β_2 bastante débil; ésta se incrementa en gran medida en la adrenalina por la adición de un grupo metilo. Una excepción notable es la fenilefrina, que tiene un sustitutivo *N*-metilo pero es un agonista selectivo α. Los compuestos selectivos β_2 requieren un gran sustitutivo amino, pero dependen de otras sustituciones para definir su selectividad por los receptores adrenérgicos β_2 más que por los β_1. En general, cuanto más pequeña es la sustitución en el grupo amino, tanto mayor es la selectividad por la actividad α, aunque la *N*-metilación incrementa la potencia de las aminas primarias. Por tanto, la actividad α es máxima en el caso de la adrenalina, menor en el caso de la noradrenalina y casi nula en el del isoproterenol.

Sustitución del núcleo aromático. Las actividades α y β máximas dependen de la presencia de grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4. Cuando faltan uno o ambos grupos, sin ninguna otra sustitución aromática, se reduce la potencia global. La fenilefrina es, por tanto, menos potente que la adrenalina al nivel de los receptores tanto α como β, y carece casi por completo de actividad β_2. Los estudios del receptor adrenérgico β sugieren que los grupos hidroxilo sobre los residuos de serina 204 y 207 forman, tal vez, enlaces de hidrógeno con los grupos catecolhidroxilo en las posiciones 3 y 4, respectivamente (Strader *et al.*, 1989). Se tiene además la impresión de que el aspartato 113 es un punto de interacción electrostática con el grupo amino sobre el ligando. Como las serinas se encuentran en la quinta región de amplitud de membrana y el aspartato en la tercera (*véase* cap. 6), es probable que las catecolaminas se fijen en paralelo al plano de la membrana, con formación de un puente entre las dos amplitudes de membrana. Sin embargo, los modelos que contienen receptores de dopamina sugieren posibilidades distintas (Hutchins, 1994).

Los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 confieren al receptor β_2 selectividad por los compuestos con grandes sustitutivos amino. Así, *metaproterenol*, terbutalina y compuestos similares relajan la musculatura bronquial en los pacientes asmáticos, pero generan una estimulación cardíaca menos directa que los agentes no selectivos. La reacción a sustancias que no son catecolaminas depende, en parte, de su capacidad para liberar noradrenalina desde sus sitios de almacenamiento. Estos compuestos producen, por tanto, efectos mediados principalmente por receptores α y β_1, puesto que la noradrenalina es un agonista β_2 débil. Las feniletilaminas que carecen de grupos hidroxilo sobre el anillo y el grupo hidroxilo β en la cadena lateral actúan casi sólo por producción de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas.

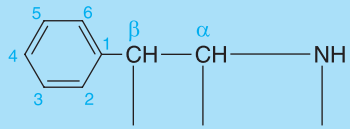
Como la sustitución de grupos polares sobre la estructura de la feniletilamina vuelve menos lipófilos a los compuestos resultantes, los compuestos no sustituidos, o sustituidos por alquilo, cruzan la barrera hematoencefálica con mayor facilidad y tienen actividad más central. Por consiguiente, efedrina, anfetamina y *metanfetamina* manifiestan actividad considerable sobre el sistema nervioso central. Además, como se señaló, la ausencia de grupos hidroxilo polares da por resultado pérdida de la actividad simpaticomimética directa.

La acción de las catecolaminas es apenas breve y resultan ineficaces cuando se administran por vía oral porque se inactivan con rapidez en la mucosa intestinal y en el hígado antes de alcanzar la circulación general (*véase* cap. 6). Los compuestos con uno o dos sustitutivos hidroxilo no son influidos por la transferasa de catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), y se intensifica su eficacia por vía oral y la duración de su actividad.

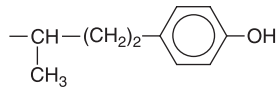
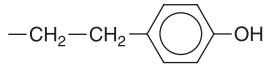
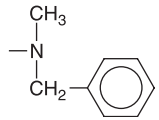
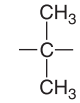
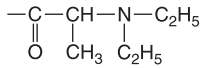
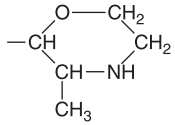
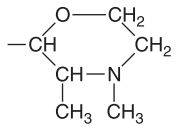
Grupos distintos a los hidroxilos se han incluido como sustitutivos en el anillo aromático. En general, al nivel de los receptores α se reduce la potencia y es mínima la actividad sobre los receptores β; los compuestos pueden bloquear incluso a los receptores β. Por ejemplo, la *metoxamina*, que tiene sustitutivos metoxílicos en las posiciones 2 y 5, posee actividad estimulante α muy selectiva y, en grandes dosis, bloquea a los receptores β. El *albuterol*, agonista selectivo β_2, tiene un sustitutivo en la posición 3 y es una excepción importante a la regla ge-

Cuadro 10-1

Estructuras químicas y aplicaciones clínicas principales de los fármacos simpaticomiméticos importantes[†]



					APLICACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES							
					Receptor α				*Receptor β*			
					A	N	P	V	B	C	U	SNC, 0
Feniletilamina		H	H	H								
Adrenalina	3-OH,4-OH	OH	H	CH_3	A		P	V	B	C		
Noradrenalina	3-OH,4-OH	OH	H	H			P					
Dopamina	3-OH,4-OH	H	H	H			P					
Dobutamina	3-OH,4-OH	H	H	1*						C		
Colterol	3-OH,4-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B			
Etilnoradrenalina	3-OH,4-OH	OH	CH_2CH_3	H					B			
Isoproterenol	3-OH,4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$					B	C		
Isoetarina	3-OH,4-OH	OH	CH_2CH_3	$CH(CH_3)_2$					B			
Metaproterenol	3-OH,5-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$					B			
Terbutalina	3-OH,5-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		U	
Metaraminol	3-OH	OH	CH_3	H			P					
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH_3		N	P					
Tiramina	4-OH	H	H	H								
Hidroxianfetamina	4-OH	H	CH_3	H								
Ritodrina	4-OH	OH	CH_3	2*							U	
Prenalterol	4-OH	OH‡	H	$-CH(CH_3)_2$						C		
Metoxamina	$2\text{-}OCH_3,5\text{-}OCH_3$	OH	CH_3	H			P					
Albuterol	$3\text{-}CH_2OH,4\text{-}OH$	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		U	
Anfetamina		H	CH_3	H								SNC, 0
Metanfetamina		H	CH_3	CH_3								SNC, 0
Benzfetamina		H	CH_3	3*								0
Efedrina		OH	CH_3	CH		N	P		B	C		
Fenilpropanolamina		OH	CH_3	H		N						0
Mefentermina		H	4*	CH_3		N	P					
Fentermina		H	4*	H								0
Propilhexedrina	5*	H	CH_3	CH_3		N						
Dietilpropión			6*									0
Fenmetrazina			7*									0
Fendimetrazina			8*									0

1	2	3	4
			
5	**6**	**7**	**8**
			

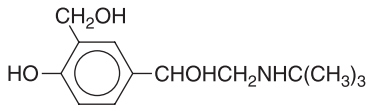
Actividad α
A, reacciones alérgicas (incluye acción *β*)
N, descongestión nasal
P, acción presora (puede incluir acción *β*)
V, otros tipos de vasoconstricción local (p. ej., en la anestesia local)

Actividad β
B, broncodilatadora
C, cardíaca
U, uterina

SNC, sistema nervioso central
0, efecto anorético

*Los números que llevan asterisco se refieren a los sustitutivos numerados en las filas de abajo del cuadro; el sustitutivo 3 reemplaza al átomo de N, el 5 sustituye al anillo fenilo, y los sustitutivos 6, 7 y 8 están insertados directamente en el anillo fenilo, y sustituyen a la cadena lateral etilamino. †Las letras *α* y *β* en la fórmula prototípica se refieren a las posiciones de los átomos de C en la cadena lateral etilamina. ‡El prenalterol tiene un radical —OCH_2— entre el anillo aromático y el átomo de carbono designado con la letra *β* en la fórmula prototípica.

neral de actividad baja sobre los receptores β. La estructura del albuterol es la siguiente:



ALBUTEROL

Sustitución sobre el átomo de carbono α. Esta sustitución bloquea la oxidación por la monoaminooxidasa (MAO) y prolonga en gran medida lo que dura la acción de las no catecolaminas porque su degradación depende, en gran medida, de la acción de la MAO. Por tanto, la duración del efecto de fármacos como efedrina o anfetamina se mide en horas, más que en minutos. Asimismo, los compuestos con un sustitutivo metílico α persisten en la terminación nerviosa, y es más probable que descarguen noradrenalina desde los sitios de almacenamiento de ésta. Fármacos como el *metaraminol* manifiestan un grado mayor de actividad simpaticomimética indirecta.

Sustitución en el átomo de carbono β. La inclusión de un grupo hidroxilo como sustitutivo en el carbono β por lo general disminuye las acciones del agente en el SNC, sobre todo porque reduce la solubilidad en lípidos. Sin embargo, esta sustitución incrementa en gran medida la actividad agonista al nivel de los receptores tanto α como β. Aunque la efedrina es menos potente que la metanfetamina como estimulante central, es más poderosa para dilatar los bronquiolos e incrementar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Isomerismo óptico. La sustitución en los carbonos α o β produce isómeros ópticos. La sustitución levorrotatoria en el carbono β confiere una actividad periférica mayor, de modo que la *l*-adrenalina y la *l*-noradrenalina naturales tienen una potencia al menos 10 veces mayor que la de sus *d*-isómeros no naturales. La sustitución dextrorrotatoria en el carbono α suele dar por resultado un compuesto más potente. La *d*-anfetamina es más potente que la *l*-anfetamina en su actividad central, pero no en su actividad periférica.

Bases fisiológicas de la función del receptor adrenérgico.

Un factor importante en la reacción de cualquier célula u órgano a las aminas simpaticomiméticas es la densidad y la proporción de receptores adrenérgicos α y β que contienen. Por ejemplo, la noradrenalina muestra una capacidad relativamente pequeña para incrementar el flujo de aire bronquial, puesto que los receptores en el músculo liso de los bronquios son principalmente del subtipo β_2. En contraste, el isoproterenol y la adrenalina son broncodilatadores potentes. Los vasos sanguíneos cutáneos, desde el punto de vista fisiológico, expresan casi de manera exclusiva receptores α; por tanto, noradrenalina y adrenalina producen constricción de estos vasos, en tanto que el isoproterenol tiene poco efecto en ellos. El músculo liso de los vasos sanguíneos que riegan al músculo estriado tiene receptores tanto β_2 como α; la activación de los receptores β_2 produce vasodilatación, y la estimulación de los receptores α, constricción de estos vasos. En ellos, la concentración umbral para la activación de los receptores β_2 por la adrenalina es menor que en los receptores α, pero cuando ambos tipos de receptores se activan a concentraciones altas de adrenalina, predomina la reacción de los receptores α. Las concentraciones fisiológicas de adrenalina generan vasodilatación de manera primordial.

La reacción final de un órgano blanco a las aminas simpaticomiméticas depende no sólo de los efectos directos de los compuestos, sino también de los ajustes homeostáticos reflejos del organismo. Uno de los efectos más sobresalientes de muchas aminas simpaticomiméticas es el incremento de la presión arterial producido por estimulación de los receptores α adrenérgicos vasculares. Esta estimulación desencadena reflejos compensadores mediados por el sistema barorreceptor aórtico carotídeo. Como consecuencia, disminuye el tono simpático y se incrementa el tono vagal; cada una de estas reacciones disminuye la frecuencia cardíaca. Por lo contrario, cuando un fármaco (p. ej., un agonista de β_2) disminuye la tensión arterial media a nivel de los mecanorreceptores del seno carotídeo y del cayado aórtico, el reflejo barorreceptor actúa para restaurar la tensión, al disminuir los impulsos parasimpáticos de salida (vagales) desde el SNC al corazón, y al incrementar los impulsos simpáticos de salida al corazón y los vasos. El efecto en el reflejo barorreceptor también adquiere importancia especial en el caso de fármacos con escasa capacidad para activar de manera directa los receptores β. En el caso de enfermedades como la ateroesclerosis, que pueden mermar los mecanismos de barorreceptores, se pueden amplificar los efectos de los fármacos simpaticomiméticos (Chapleau *et al.*, 1995).

Concepto del falso transmisor. Las aminas de acción indirecta se captan en las terminaciones nerviosas adrenérgicas y en las vesículas de almacenamiento, sitios donde restituyen a la noradrenalina en el complejo de almacenamiento. Las feniletilaminas que carecen de grupo hidroxilo β se retienen mal en estos sitios, pero las feniletilaminas hidroxiladas β son compuestos que se hidroxilan a continuación en la vesícula sináptica por acción de la hidroxilasa β de la dopamina, y se retienen en dicha vesícula durante periodos relativamente prolongados. Estas sustancias pueden generar disminución persistente del contenido de noradrenalina en sitios donde es crítica la función. Al parecer cuando se estimula el nervio se libera por exocitosis el contenido de un número relativamente constante de vesículas sinápticas. Si estas vesículas contienen feniletilaminas, que son mucho menos potentes que la noradrenalina, disminuirá la activación de los receptores adrenérgicos α y β postsinápticos.

Esta hipótesis, llamada *concepto del falso transmisor*, es una posible explicación de algunos de los efectos de los inhibidores de la MAO. En situaciones normales, las feniletilaminas se sintetizan en el tubo digestivo, por acción de la descarboxilasa de tirosina bacteriana. La tiramina formada de esta manera suele desaminarse de manera oxidativa en el tubo digestivo y el hígado, y la amina no llega a la circulación general en concentraciones importantes. Sin embargo, cuando se administra un inhibidor de la MAO, la tiramina se puede absorber de manera sistemática por vía general y transportarse hacia las terminaciones nerviosas adrenérgicas, sitios en los que se impide de nuevo su catabolismo, a causa de la inhibición de la MAO a este nivel; por tanto, se β-hidroxila en octopamina y de esa forma se almacena en las vesículas. Como consecuencia, la noradrenalina se desplaza de manera gradual, y la estimulación de la terminación nerviosa da por resultado descarga de una cantidad relativamente pequeña de noradrenalina, junto con una fracción de la octopamina. Esta última amina tiene una capacidad relativamente pequeña para activar a los receptores adrenérgicos α o adrenérgicos β. Por tanto, la administración prolongada de inhibidores de la MAO produce un trastorno funcional paralelo de la transmisión simpática.

A pesar de este trastorno funcional, los pacientes que han recibido inhibidores de la MAO pueden mostrar crisis hipertensivas graves si ingieren queso, cerveza o vino rojo. Éstos y los alimentos relacionados,

que se producen por fermentación, contienen una gran cantidad de tiramina y, en menor grado, de otras feniletilaminas. Cuando se inhiben las MAO gastrointestinal y hepática, la gran cantidad de tiramina que se ingiere se absorbe con rapidez y llega a la circulación general a concentración alta. Ocurre a veces una descarga masiva y precipitada de noradrenalina, con hipertensión consecutiva, que puede ser de gravedad suficiente para producir infarto de miocardio o accidente apoplético. En el capítulo 17 se comentan las propiedades de los diversos inhibidores de la MAO (reversibles o irreversibles; selectivos o no selectivos en MAO-A y MAO-B).

CATECOLAMINAS ENDÓGENAS

Adrenalina

La adrenalina (epinefrina) es un estimulante poderoso de los receptores tanto adrenérgicos α y β, por lo cual son complejos sus efectos en los órganos blanco. Después de la inyección de adrenalina, se observa la mayor parte de las reacciones que se señalan en el cuadro 6-1, aunque la manifestación de sudación, piloerección y midriasis depende del estado fisiológico del sujeto. Destacan en particular los efectos en corazón y músculo liso vascular y de otras clases.

Presión arterial. La adrenalina es uno de los vasopresores más potentes que se conocen. Si se administra con rapidez una dosis farmacológica por vía intravenosa, desencadenará un efecto característico en la presión arterial, que se incrementa con rapidez hasta un máximo que es proporcional a la dosis. El aumento de la presión sistólica es mayor que el de la diastólica, de modo que la presión de pulso se incrementa. A medida que la respuesta se desvanece, la presión media puede disminuir por debajo de lo normal antes de regresar a las cifras control.

El mecanismo de incremento de la presión arterial causado por la adrenalina es triple: 1) estimulación miocárdica directa, que incrementa la fuerza de la contracción ventricular (acción inotrópica positiva); 2) aumento de la frecuencia cardíaca (acción cronotrópica positiva), y 3) vasoconstricción de muchos lechos vasculares, sobre todo de los vasos precapilares de resistencia de piel, mucosas y riñón, junto con constricción notable de las venas. La frecuencia del pulso, al principio aumentada, puede disminuir en grado notable al nivel del incremento de la presión arterial mediante descarga vagal compensadora. Dosis pequeñas de adrenalina (0.1 μg/kg) pueden hacer que disminuya la presión arterial. El efecto depresor de las dosis pequeñas y la reacción bifásica con dosis mayores se deben a mayor sensibilidad de los receptores β_2 vasodilatadores a la adrenalina, que de los receptores α constrictores.

Los efectos son un tanto distintos cuando el fármaco se administra por venoclisis lenta o en inyección subcutánea. La absorción de adrenalina después de la inyección es lenta, a causa de su acción vasoconstrictora local; los efectos de dosis de hasta 0.5 a 1.5 mg se pueden duplicar mediante administración por venoclisis a un ritmo de 10 a 30 μg/min. Hay incremento moderado de la presión sistólica por aumento de la fuerza contráctil del corazón y del gasto cardíaco (fig. 10-3). Disminuye la resistencia periférica por una acción dominante en los receptores β_2 de los vasos en el músculo estriado, sitio en el que se fomenta el flujo sanguíneo; como consecuencia, suele disminuir la presión arterial diastólica. Dado que la presión arterial media no se incrementa en gran medida, como regla, los reflejos barorreceptores compensadores no antagonizan en grado apreciable las acciones cardíacas directas. Frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, volumen por contracción y trabajo del ventrículo izquierdo por latido se incrementan como resultado de estimulación cardíaca directa y aumento del retorno venoso hacia el corazón, que se

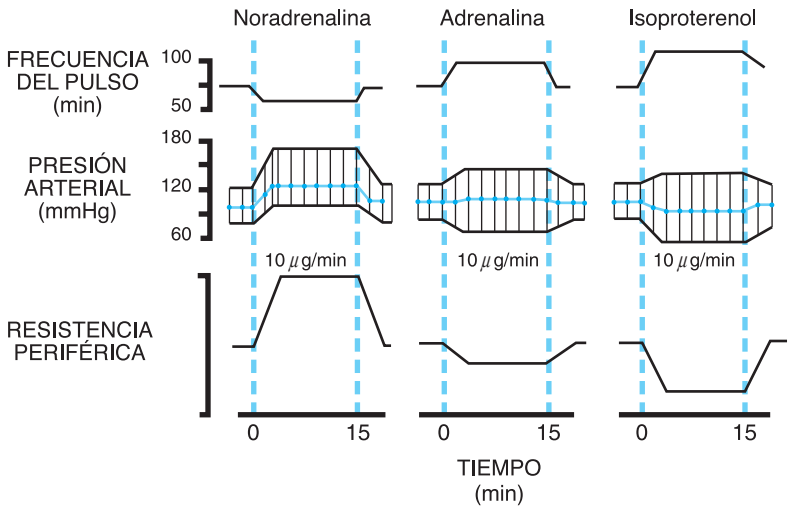


Figura 10-3. ***Efectos de la administración intravenosa de soluciones de noradrenalina, adrenalina o isoproterenol en el ser humano.*** (Modificado con autorización de Allwood *et al.*, 1963.)

manifiesta en un incremento de la presión auricular derecha. A tasas levemente mayores de administración intravenosa, quizá no ocurran cambios o, si acaso, habrá uno leve en la resistencia periférica y la presión diastólica, según dosis y tasa resultante de reacciones α en relación con las reacciones β en los diversos lechos vasculares; pueden entrar en juego también reflejos compensadores. En el cuadro 10-2 y en la figura 10-3 se comparan los detalles de los efectos de la administración de solución intravenosa de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol en el ser humano.

Efectos vasculares. La acción vascular principal de la adrenalina se genera en las arteriolas más pequeñas y en los esfínteres precapilares, aunque reaccionan también al fármaco las venas y grandes arterias. Responden de manera diferente diversos lechos vasculares, lo cual da por resultado redistribución importante del flujo sanguíneo.

La adrenalina inyectada disminuye en grado notable el flujo sanguíneo cutáneo, con constricción de los vasos precapilares y pequeñas vénulas. La vasoconstricción cutánea explica la disminución notable del flujo sanguíneo en manos y pies. La "poscongestión" de las mucosas después de la vasoconstricción al aplicar adrenalina local se debe, probablemente, a los cambios de la reactividad vascular resultantes de hipoxia tisular (hística) más que de actividad de los receptores β del fármaco en los vasos de las mucosas.

En el ser humano, las dosis terapéuticas incrementan el flujo sanguíneo al músculo estriado. Esto se debe, en parte, a una acción vasodilatadora poderosa en los receptores β_2, que sólo se contrarresta de forma parcial por una acción vasoconstrictora en los receptores α que se encuentran también en el lecho vascular. Si se administra un antagonista del receptor adrenérgico α, será más pronunciada la vasodilatación en el músculo, disminuirá la resistencia periférica total, y sucederá lo mismo con la presión arterial media (inversión de la adrenalina). Después de utilizar un antagonista del receptor adrenérgico β no selectivo, sólo sobreviene vasoconstricción y la administración de adrenalina conlleva un efecto presor considerable.

El efecto de la adrenalina en la circulación cerebral se relaciona con la presión arterial sistémica. A las dosis terapéuticas ordinarias, el fármaco carece de mínima acción constrictora importante en las arteriolas cerebrales. Es una ventaja fisiológica que la circulación cerebral no entre en constricción en respuesta a activación del sistema nervioso simpático por estímulos que generan estrés. De hecho, los mecanismos autorreguladores tienden a limitar el incremento del flujo sanguíneo cerebral producido por el aumento de la presión arterial.

Las dosis de adrenalina que tienen poco efecto en la presión arterial media incrementan de manera sostenida la resistencia vascular renal y reducen el flujo sanguíneo renal hasta 40%. Todos los segmentos del lecho vascular renal contribuyen al aumento de la resistencia. Como la filtración glomerular sólo se altera en un grado leve y variable, la fracción de filtración se incrementa de manera sostenida. Disminuye la excreción de Na^+, K^+ y Cl^-; puede aumentar, disminuir o quedar sin cambio el volumen urinario. Las capacidades de resorción y excreción tubular máximas persisten sin cambios. Aumenta la secreción de renina a causa de una acción directa de la adrenalina en los receptores β_1 en el aparato yuxtaglomerular.

Cuadro 10-2

*Comparación de los efectos de la administración de solución intravenosa de adrenalina y noradrenalina en el ser humano**

EFECTOS	ADRENALINA	NORADRENALINA
Cardíacos		
Frecuencia cardíaca	+	−†
Volumen por contracción	++	++
Gasto cardíaco	+++	0,−
Arritmias	++++	++++
Flujo sanguíneo coronario	++	++
Presión arterial		
Arterial sistólica	+++	+++
Arterial media	+	++
Arterial diastólica	+,0,−	++
Pulmonar media	++	++
Circulación periférica		
Resistencia periférica total	−	++
Flujo sanguíneo cerebral	+	0,−
Flujo sanguíneo muscular	+++	0,−
Flujo sanguíneo cutáneo	—	—
Flujo sanguíneo renal	−	−
Flujo sanguíneo esplácnico	+++	0,+
Efectos metabólicos		
Consumo de oxígeno	++	0,+
Glucosa sanguínea	+++	0,+
Ácido láctico sanguíneo	+++	0,+
Reacción eosinopénica	+	0
Sistema nervioso central		
Respiración	+	+
Sensaciones subjetivas	+	+

*0.1 a 0.4 μg/kg/min. *Abreviaturas:* +, aumento; 0, sin cambio; −, disminución; †, después de la atropina, +. FUENTE: Goldenberg *et al*., 1950.

Las presiones pulmonares arterial y venosa se incrementan. Aunque se produce vasoconstricción pulmonar directa, es dudoso que la redistribución de sangre desde la circulación general hacia la pulmonar, a causa de constricción de la musculatura más poderosa de las grandes venas generales, desempeñe una función importante en el incremento de la presión pulmonar. Las concentraciones muy altas de adrenalina pueden generar edema pulmonar precipitado por aumento de la presión de filtración capilar pulmonar y, posiblemente, por capilares que presentan "fugas".

La adrenalina, lo mismo que la estimulación simpática cardíaca, en situaciones fisiológicas incrementa el flujo sanguíneo coronario. Este aumento se produce incluso con dosis que no incrementan la presión arterial aórtica y es resultado de dos factores. El primero es el aumento de la duración relativa de la diástole a frecuencias cardíacas más altas

(*véase* más adelante en este capítulo); esto queda superado en parte por la disminución del flujo sanguíneo durante la sístole, a causa de la contracción más forzada del miocardio circundante y del aumento de la compresión mecánica de los vasos coronarios. El flujo incrementado durante la diástole aumenta en mayor medida aun si se eleva la presión aórtica con adrenalina y, como consecuencia, puede aumentar el flujo coronario total. El segundo factor es un efecto dilatador metabólico, resultante del incremento de la fuerza de contracción y del consumo miocárdico de oxígeno, por los efectos directos de la adrenalina en los miocitos cardíacos. Esta vasodilatación es mediada en parte por la adenosina que se libera desde los miocitos cardíacos, lo cual tiende a superar al efecto vasoconstrictor directo de la adrenalina resultante de la activación de los receptores α en los vasos coronarios.

Efectos cardíacos. La adrenalina es un estimulante cardíaco poderoso. Tiene acción directa en los receptores β_1 predominantes del miocardio y de las células del marcapasos y los tejidos de conducción; se encuentran también receptores β_2, β_3 y α en el corazón, aunque existen diferencias considerables entre las especies. En últimas fechas se ha enfocado muchísimo interés en la participación de los receptores β_1 y β_2 en el corazón de seres humanos, especialmente en aquellos con insuficiencia cardíaca. Aumenta la frecuencia cardíaca y a menudo se trastorna el ritmo. La sístole cardíaca es más breve y poderosa, se fomenta el gasto cardíaco y aumentan en grado notable el trabajo del corazón y su consumo de oxígeno. Disminuye la eficacia cardíaca (trabajo efectuado en relación con el consumo de oxígeno). Las reacciones directas a la adrenalina incluyen incrementos de la fuerza contráctil, aumento más rápido de la tensión isométrica, mayor rapidez de relajación, menor tiempo para alcanzar la tensión máxima, mayor excitabilidad, frecuencia más alta en el latido espontáneo, e inducción de automatismo en las regiones especializadas del corazón.

Al acelerar el ritmo cardíaco, la adrenalina acorta de manera preferencial la sístole, de modo que no suele reducirse la duración de la diástole. De hecho, la activación de los receptores β incrementa la rapidez de relajación del músculo ventricular. La adrenalina aumenta la frecuencia cardíaca al apresurar la despolarización lenta de las células sinoauriculares (SA) que ocurre durante la diástole, es decir, durante la fase 4 del potencial de acción (*véase* cap. 34). Como consecuencia, el potencial transmembrana de las células del marcapasos se incrementa con mayor rapidez hasta el nivel umbral al cual se inicia el potencial de acción. Se incrementan también la amplitud del potencial de acción y la tasa máxima de despolarización (fase 0). Suele presentarse un cambio en la localización del marcapasos dentro del nudo SA, a causa de activación de células latentes del marcapasos. En las fibras de Purkinje la adrenalina acelera, además, la despolarización diastólica, y puede producir activación de células latentes del marcapasos. Estos cambios no se producen en las fibras de músculo auricular y ventricular, en las que la adrenalina tiene poco efecto en el potencial de membrana estable de fase 4 después de la repolarización. Si se administran grandes dosis de adrenalina, habrá extrasístoles ventriculares que pueden anunciar arritmias ventriculares más graves. Esto casi nunca se observa con las dosis ordinarias en el ser humano, pero la descarga de adrenalina endógena cuando el corazón se ha sensibilizado a esta acción de la misma por algunos anestésicos o por isquemia miocárdica, puede precipitar extrasístoles ventriculares, taquicardia o incluso fibrilación. No está claro el mecanismo de inducción de estas arritmias cardíacas.

Algunos efectos de la adrenalina en los tejidos cardíacos son en gran medida consecutivos al incremento de la frecuencia cardíaca, y son pequeños o no sostenidos cuando se conserva constante esta frecuencia. Por ejemplo, será pequeño el efecto de la adrenalina en la repolarización del músculo auricular, las fibras de Purkinje o el músculo ventricular, si se conserva sin cambios la frecuencia cardíaca. Cuando ésta aumenta, la duración del potencial de acción se acorta de manera sostenida y disminuye de forma correspondiente el periodo refractario.

La conducción a través del sistema de Purkinje depende del nivel del potencial de la membrana en el momento de la excitación. La reducción excesiva de este potencial origina trastornos de la conducción, que varían desde conducción lenta hasta bloqueo completo. La adrenalina suele incrementar el potencial de la membrana y mejora la conducción por las fibras de Purkinje, que se han despolarizado de manera excesiva.

En condiciones normales, este fármaco acorta el periodo refractario del nudo auriculoventricular (AV) humano mediante efectos directos sobre el corazón, aunque pueden prolongarlo de manera indirecta las dosis que vuelven lento el ritmo cardíaco por medio de descarga vagal refleja. La adrenalina disminuye también el grado de bloqueo AV ocasionado por enfermedad, efectos de fármacos o estimulación vagal. Tienden a producirse arritmias supraventriculares a causa de la combinación de adrenalina y estimulación colinérgica. La depresión de la frecuencia sinusal y de la conducción AV por la descarga vagal contribuye, probablemente, a las arritmias ventriculares inducidas por la adrenalina, puesto que confieren cierta protección los diversos fármacos que bloquean el efecto vagal. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β, como propranolol, antagonizan eficazmente la acción de la adrenalina para intensificar el automatismo cardíaco y su acción en la producción de arritmias. Sin embargo, existen receptores α_1 en la mayor parte de las regiones cardíacas, y su activación prolonga el periodo refractario y refuerza las contracciones miocárdicas.

Se han observado arritmias cardíacas después de la administración intravenosa inadvertida de dosis subcutáneas convencionales de adrenalina. Pueden surgir contracciones ventriculares prematuras, seguidas de taquicardia ventricular multifocal o de fibrilación ventricular. También hay peligro de que ocurra edema pulmonar.

La adrenalina disminuye la amplitud de la onda T del electrocardiograma (ECG) en personas normales. En animales que reciben dosis relativamente mayores se observan efectos adicionales en la onda T y el segmento S-T. Después de disminuir en amplitud, la onda T se puede volver bifásica, y el segmento S-T desviarse hacia arriba o abajo de la línea isoeléctrica. Estos cambios en el segmento S-T son semejantes a los observados en los pacientes con angina de pecho durante las crisis de dolor espontáneas o inducidas por la adrenalina. Por ello, estos cambios eléctricos se han atribuido a isquemia miocárdica. Además, al igual que las otras catecolaminas, la adrenalina puede causar muerte celular miocárdica, en particular después de su administración en solución intravenosa. La toxicidad aguda se relaciona con necrosis en bandas y con otros cambios patológicos. A últimas fechas el interés se ha enfocado en la posibilidad de que la estimulación simpática prolongada del corazón, como en la miocardiopatía congestiva, pueda fomentar la apoptosis de cardiomiocitos.

Efectos en músculo liso. Los efectos de la adrenalina en el músculo liso de diferentes órganos y sistemas dependen del tipo de receptor adrenérgico en cada tipo de músculo (*véase* cuadro 6-1). Los efectos sobre el músculo liso vascular tienen gran importancia fisiológica, en tanto aquellos sobre el músculo liso gastrointestinal son relativamente menores. En general, la adrenalina relaja al músculo liso gastrointestinal. Este efecto se debe a la activación de los receptores tanto adrenérgicos α como adrenérgicos β. Se reducen tono intestinal y frecuencia y amplitud de las con-

tracciones espontáneas. El estómago suele relajarse y se contraen los esfínteres pilórico e ileocecal, pero estos efectos dependen del tono preexistente del músculo. Si el tono es alto antes de la administración, la adrenalina producirá relajación del mismo; si es bajo, lo contraerá.

Las reacciones del músculo uterino a la adrenalina varían con la especie, la fase del ciclo sexual, el estado de gestación y la dosis administrada. Esta hormona contrae las tiras de músculo liso del útero humano gestante o no gestante *in vitro*, por interacción con los receptores α. Sin embargo, difieren los efectos de la adrenalina en el útero humano *in situ*. Durante el último mes del embarazo, y en el momento del parto, la adrenalina inhibe el tono y las contracciones del útero. Se han usado agonistas selectivos β_2, como *ritodrina* o terbutalina, para retrasar el trabajo de parto prematuro, aunque su eficacia es limitada. Los efectos de estos fármacos y otros sobre el útero se comentan más adelante en este capítulo.

La adrenalina relaja al músculo detrusor de la vejiga como resultado de activación de los receptores β, y contrae los músculos del trígono y del esfínter a causa de su actividad agonista α. Esto puede dar por resultado pujo urinario y contribuir a la retención de orina en la vejiga. La activación de la contracción del músculo liso en la próstata fomenta la retención urinaria.

Efectos respiratorios. La adrenalina afecta la respiración, primordialmente por relajación del músculo bronquial. Ejerce una acción broncodilatadora potente, que se vuelve más evidente cuando el músculo bronquial se contrae a causa de enfermedad, como sucede en el asma bronquial; o en respuesta a fármacos o diversos autacoides. En estas situaciones, la adrenalina tiene un efecto terapéutico notorio como antagonista fisiológico de sustancias que originan broncoconstricción.

Los efectos beneficiosos de la adrenalina en el asma se pueden originar también por inhibición de la descarga de mediadores inflamatorios desde los mastocitos inducida por antígenos, y en menor grado por disminución de las secreciones bronquiales y la congestión dentro de la mucosa. La inhibición de la secreción del mastocito es mediada por receptores adrenérgicos β_2, en tanto que los efectos en la mucosa lo son por los receptores α; sin embargo, otros medicamentos, como los glucocorticoides y los antagonistas del leucotrieno, tienen efectos antiinflamatorios mucho más profundos en presencia de asma (*véase* cap. 27).

Efectos en el sistema nervioso central. Dada la incapacidad de este compuesto bastante polar para entrar en el sistema nervioso central (SNC), a dosis terapéuticas la adrenalina no es un estimulante poderoso del mismo. Aunque puede producir inquietud, aprensión, cefalalgia y temblor en muchas personas, estos efectos podrían ser, en parte, consecutivos a los efectos que tienen en el aparato cardiovascular, los músculos estriados y el metabolismo intermediario; esto es, tales fenómenos pueden resultar de manifestaciones somáticas de ansiedad. Algunos otros simpaticomiméticos cruzan con mayor facilidad la barrera hematoencefálica.

Efectos metabólicos. La adrenalina tiene diversas influencias importantes en los procesos metabólicos. Incrementa las concentraciones de glucosa y lactato en sangre por medio de los mecanismos descritos en el capítulo 6. Se inhibe la secreción de insulina por medio de una interacción con los receptores α_2 y se intensifica por activación de los receptores β_2; el efecto predominante observado con la adrenalina es de inhibición. Se intensifica la secreción de glucagon por una acción en los receptores β de las células α de los islotes pancreáticos. La adrenalina disminuye también la captación de glucosa por los tejidos periféricos, en parte al menos por sus efectos en la secreción de insulina, pero también posiblemente debido a efectos directos sobre el músculo estriado. Es infrecuente que sobrevenga glucosuria. En la mayor parte de los tejidos y en casi todas las especies, el efecto de la adrenalina de estimular la glucogenólisis abarca a los receptores β (*véase* cap. 6).

La adrenalina aumenta la concentración de ácidos grasos libres en la sangre al estimular a los receptores β de los adipocitos. El resultado es activación de la lipasa de los triglicéridos, que acelera el desdoblamiento de éstos para formar ácidos grasos libres y glicerol. La acción calorígena de la adrenalina (incremento del metabolismo) se manifiesta en el ser humano por un aumento de 20 a 30% del consumo de oxígeno después de administrar las dosis ordinarias. Este efecto se debe principalmente a incremento del desdoblamiento de los triglicéridos en el tejido adiposo pardo, que produce un aumento en el sustrato oxidable (*véase* cap. 6).

Efectos diversos. La adrenalina reduce el volumen plasmático circulante a causa de pérdida de líquido libre de proteínas hacia el espacio extracelular y, por tanto, incrementa las concentraciones eritrocíticas y plasmáticas de proteínas. Sin embargo, las dosis ordinarias de esta hormona no alteran en grado importante el volumen plasmático o el volumen de eritrocitos concentrados en situaciones normales, aunque se informa que estas dosis ejercen efectos variables en choque, hemorragia, hipotensión y anestesia. La adrenalina aumenta con rapidez el número de polimorfonucleares en la circulación, probablemente debido a desmarginación de estas células mediada por receptores β. La adrenalina acelera la coagulación de la sangre en animales de laboratorio y en seres humanos, y favorece la fibrinólisis.

Los efectos de la adrenalina en las glándulas secretoras no son notables; en la mayor parte de las glándulas suele inhibirse la secreción, en parte por reducción del flujo sanguíneo producida por la vasoconstricción. Estimula la producción de lágrimas y una secreción mucosa escasa en las glándulas salivales. La sudación y la actividad pilomotora son mínimas después de la aplicación sistémica de adrenalina, pero se producen después de la inyección intradérmica de soluciones muy diluidas de adrenalina o noradrenalina. Los antagonistas de los receptores α inhiben estos efectos.

Se observa con facilidad midriasis durante la estimulación simpática fisiológica, pero no cuando se instila adrenalina en el saco conjuntival del ojo normal. Sin embargo, la presión intraocular suele disminuir desde los niveles normales y en caso de glaucoma de ángulo amplio o abierto; no está claro el mecanismo de este efecto, pero es probable que refleje reducción de la producción de humor acuoso a causa de vasoconstricción, como un incremento de la salida del mismo (*véase* cap. 63).

Aunque la adrenalina no excita de manera directa al músculo estriado, facilita la transmisión neuromuscular, sobre todo la que ocurre después de estimulación rápida prolongada de los nervios motores. En evidente contraste con los efectos de la activación de los receptores α

al nivel de las terminaciones nerviosas presinápticas en el sistema nervioso autónomo (receptores α_2), la estimulación de los receptores α genera un incremento más rápido de la descarga de transmisor desde la neurona motora somática, quizá por un aumento de la entrada de Ca^{2+}. Estas respuestas probablemente están mediadas por receptores α_1. Tales acciones pueden explicar en parte la capacidad de la adrenalina (administrada por vía intraarterial) para producir un incremento breve del poder motor de la extremidad inyectada en pacientes con miastenia grave.

En las fibras musculares blancas, la adrenalina tiene también el efecto directo de generar contracción rápida para prolongar el estado activo, con lo cual aumenta la tensión máxima. De mayor importancia fisiológica y clínica es la capacidad de esta hormona y de los agonistas selectivos β_2 para aumentar el temblor fisiológico, al menos en parte debido a incremento de la descarga de husos musculares mediada por receptores β.

La adrenalina favorece una disminución del K^+ plasmático debido en gran parte a estimulación de la captación de K^+ hacia las células, en particular el músculo estriado, debido a activación de receptores β_2. Esto se relaciona con decremento de la excreción renal de K^+. Estos receptores se han explotado en el tratamiento de la parálisis periódica familiar hiperpotasiémica, que se caracteriza por parálisis flácida episódica, hiperpotasiemia y despolarización del músculo estriado. El agonista selectivo β_2 albuterol al parecer tiene la posibilidad para aminorar el deterioro de la capacidad del músculo para acumular K^+ y retenerlo.

La administración de dosis grandes o repetitivas de adrenalina u otras aminas simpaticomiméticas a animales de experimentación daña las paredes de arterias y el miocardio e incluso induce necrosis en dicha víscera, idéntica a la del infarto. No está claro aún el mecanismo de esta lesión, pero los antagonistas de los receptores α y β y los bloqueadores del canal del Ca^{2+}, pueden brindar protección sustancial contra la lesión. Se producen lesiones semejantes en muchos pacientes con feocromocitoma, o después de la administración prolongada de noradrenalina.

Absorción, biotransformación y excreción. Como se indicó, la adrenalina no es eficaz en administración oral, porque se conjuga y oxida con rapidez en la mucosa del tubo digestivo y en hígado. En los tejidos subcutáneos, la absorción ocurre con relativa lentitud a consecuencia de la vasoconstricción local y la velocidad puede disminuir más por hipotensión sistémica, por ejemplo en un paciente con choque. La absorción es más rápida después de inyección por vía intramuscular. En urgencias, en algunos pacientes quizá sea necesario administrar adrenalina por vía intravenosa. Cuando se nebulizan e inhalan soluciones relativamente concentradas (1%), las acciones del fármaco se restringen en gran medida a las vías respiratorias; sin embargo, pueden ocurrir reacciones generales, como arritmias, en particular si se proporcionan cantidades mayores.

La adrenalina se inactiva con rapidez en el cuerpo. El hígado, rico en las dos enzimas encargadas de destruir a la adrenalina circulante (catecol-*O*-metiltransferasa [COMT] y monoaminooxidasa [MAO]), tiene importancia particular a este respecto (*véanse* fig. 6-6 y cuadro 6-5). Aunque sólo aparecen cantidades pequeñas en la orina de las personas normales, la de los pacientes con feocromocitoma contiene cantidades relativamente grandes de adrenalina, noradrenalina y sus metabolitos.

Se cuenta con adrenalina en diversas presentaciones que tienen indicaciones clínicas y vías de administración diferentes, en presentación inyectable (por lo general subcutánea, pero a veces intravenosa), para inhalación o para aplicación local. Es importante hacer referencia a diversos aspectos prácticos. En primer lugar, la adrenalina es inestable en solución alcalina y, cuando se expone al aire o a la luz, se vuelve de color rosa por oxidación hasta adrenocromo y, a continuación, parda por formación de polímeros. Se cuenta con adrenalina inyectable en soluciones de 1 mg/ml (1:1 000), 0.1 mg/ml (1:10 000) y 0.5 mg/ml (1:2 000). La dosis subcutánea ordinaria para el adulto varía entre 0.3 y 0.5 mg. La vía intravenosa se usa con precaución si resulta indispensable un efecto inmediato y digno de confianza. Si la solución se aplica por vía intravenosa, debe estar lo bastante diluida e inyectarse con gran lentitud. La dosis casi nunca llega a ser de 0.25 mg, salvo en caso de paro cardíaco, en el cual se pueden requerir dosis mayores. Las suspensiones de adrenalina se utilizan para retrasar la absorción subcutánea, y nunca se inyectarán por vía intravenosa. *Además, se cuenta con una presentación al 1% (10 mg/ml; 1:100) para administración por inhalación; se tendrán todas las precauciones para no confundir esta solución de 1:100 con la que se proporciona a 1:1 000, destinada a la administración parenteral, ya que puede ser letal la inyección inadvertida de la solución más concentrada.*

Toxicidad, efectos adversos y contraindicaciones. La adrenalina puede generar algunas reacciones muy molestas como inquietud, cefalalgia pulsátil, temblor y palpitaciones. Estos efectos desaparecen pronto con el reposo, un ambiente tranquilo, el decúbito y la tranquilización.

Reacciones de mayor gravedad son hemorragia cerebral y arritmias cardíacas. El uso de grandes dosis o la inyección intravenosa rápida accidental de adrenalina pueden culminar en hemorragia cerebral, a causa de incremento agudo de la presión arterial. Quizá se presenten arritmias ventriculares después de la administración de adrenalina. Esta hormona tiende a inducir dolor anginoso en los sujetos con arteriopatía coronaria.

El uso de adrenalina suele estar contraindicado en los individuos que reciben fármacos de bloqueo no selectivo de los receptores adrenérgicos β, puesto que sus acciones sin oposición en los receptores adrenérgicos α_1 vasculares pueden originar hipertensión grave y hemorragia cerebral.

Aplicaciones terapéuticas. Las aplicaciones clínicas de la adrenalina se basan en sus acciones en vasos sanguíneos, corazón y músculo bronquial. En el pasado, las aplicaciones más frecuentes consistían en aliviar la insuficiencia respiratoria por broncoespasmo; sin embargo, ahora se prefieren los agonistas selectivos β_2. Un uso importante es proporcionar alivio rápido de reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia, a fármacos y otros alergenos. Asimismo, la adrenalina puede utilizarse para prolongar la acción de anestésicos locales, probablemente al disminuir el flujo sanguíneo local (*véase* cap. 14). Sus efectos en el corazón pueden ser de utilidad para restaurar el ritmo cardíaco en los pacientes con paro por diversas causas.

Se usa también como agente hemostático local en superficies sangrantes, como las de la boca o en úlceras pépticas hemorrágicas durante endoscopia de estómago y duodeno. Puede ocurrir absorción sistémica del medicamento con aplicación dentaria. Además, la inhalación de adrenalina puede ser útil en el tratamiento de crup después de intubación e infeccioso. Más adelante en este capítulo se señalan las aplicaciones terapéuticas de la adrenalina, en relación con otros fármacos simpaticomiméticos.

Noradrenalina

Esta sustancia (levarterenol, *l*-noradrenalina, *l*-β-[3,4-dihidroxifenil]-α-aminoetanol) es el principal mediador químico liberado por los nervios adrenérgicos posganglionares de los mamíferos. Difiere de la adrenalina sólo en que carece del sustitutivo metilo en el grupo amino (cuadro 10-1). La noradrenalina constituye 10 a 20% del contenido de catecolaminas de la médula suprarrenal humana, y hasta 97% en algunos feocromocitomas, pero quizá no exprese la enzima transferasa de feniletanolamina-*N*-metilo. En el capítulo 6 se expone la historia de su descubrimiento y su función como mediador neurohumoral.

Propiedades farmacológicas. Se han comparado con amplitud *in vivo* e *in vitro* las acciones farmacológicas de noradrenalina y adrenalina (cuadro 10-2). Ambos fármacos son agonistas directos en las células efectoras, y sus acciones difieren sobre todo en su eficacia para estimular a los receptores α y β_2. En esencia, son equipotentes para estimular a los receptores β_1. La noradrenalina es un agonista potente al nivel de los receptores α y tiene relativamente poca acción en los receptores β_2; sin embargo, es un tanto menos potente que la adrenalina en los receptores α de casi todos los órganos.

Efectos cardiovasculares. En la figura 10-3 se ilustran los efectos cardiovasculares de la administración de noradrenalina por venoclisis a un ritmo de 10 μg/min en el ser humano. Se incrementan las presiones sistólica y diastólica y, por lo general, la presión diferencial. El gasto cardíaco persiste sin cambios o está disminuido, y se incrementa la resistencia periférica total. La actividad vagal refleja compensadora disminuye la frecuencia cardíaca, con lo que supera la acción cardioaceleradora directa, y se incrementa el volumen por contracción. La resistencia vascular periférica aumenta en la mayor parte de los lechos vasculares, y se reduce el flujo sanguíneo hacia riñón. La noradrenalina genera constricción de los vasos sanguíneos mesentéricos y reduce los flujos sanguíneos esplácnico y hepático. Aumenta en grado importante el flujo coronario, debido a dilatación coronaria inducida de manera indirecta, como sucede con la adrenalina, y a presión arterial alta. Aunque la noradrenalina, en términos generales, es un deficiente agonista de receptores β_2, puede intensificar de modo directo la corriente sanguínea por coronarias al estimular a los receptores mencionados, en dichos vasos (Sun *et al.*, 2002). No se ha definido la importancia fisiológica del dato comentado. Los individuos con la angina variante de Prinzmetal pueden ser excesivamente sensibles a los efectos vasoconstrictores adrenérgicos α de la noradrenalina.

A diferencia de la adrenalina, las dosis pequeñas de noradrenalina no causan vasodilatación ni disminuyen la presión arterial, puesto que los vasos sanguíneos del músculo estriado entran en constricción más que en dilatación; por tanto, los agentes de bloqueo del receptor adrenérgico α abolen los efectos presores, pero no producen inversión importante, es decir, hipotensión.

Otros efectos. En el ser humano no hay otras reacciones relevantes a la noradrenalina. El fármaco causa hiperglucemia y otros efectos metabólicos semejantes a los de la adrenalina, pero se observan sólo cuando se dan grandes dosis; es decir, la noradrenalina no es una "hormona" tan eficaz como la adrenalina. La inyección intradérmica de dosis adecuadas produce una diaforesis que la atropina no bloquea.

Absorción, biotransformación y excreción. La noradrenalina, al igual que la adrenalina, es ineficaz administrada por vía oral, y se absorbe mal en los sitios de inyección subcutánea. La inactivan con rapidez en el cuerpo las mismas enzimas que metilan y desaminan por oxidación a la adrenalina (*véase* antes en este capítulo). En situaciones normales, se encuentran cantidades pequeñas en la orina. La tasa de excreción puede incrementarse en gran medida en los pacientes con feocromocitoma.

Toxicidad, efectos adversos y precauciones. Los efectos indeseables de la noradrenalina son semejantes a los de la adrenalina, aunque de manera característica hay mayor aumento de la presión arterial con noradrenalina. Las dosis excesivas pueden causar hipertensión grave, de modo que durante la administración de este fármaco por vía sistémica regularmente está indicada la vigilancia cuidadosa de la presión arterial.

Debe tenerse cuidado de que no ocurran necrosis y esfacelo en el sitio de inyección intravenosa, a causa de extravasación del fármaco. La administración debe efectuarse en la parte alta de la extremidad, de preferencia a través de una cánula de plástico larga que se extienda en sentido central. Haya o no extravasación de la noradrenalina, en los sitios de venoclisis es posible aliviar el trastorno de la circulación mediante infiltración de la región con *fentolamina*, antagonista del receptor α. La presión arterial debe medirse a menudo durante la administración, en particular durante el ajuste del ritmo de ésta. El flujo sanguíneo reducido hacia órganos como los riñones y los intestinos es un peligro constante cuando se utiliza noradrenalina.

Aplicaciones y utilidad terapéuticas. La noradrenalina (LEVOPHED, otros) tiene un valor terapéutico limitado. Más adelante en este mismo capítulo se comentará su uso y el de otras aminas simpaticomiméticas en el choque. Para tratar la presión arterial baja, la dosis se calcula de conformidad con la reacción presora deseada.

Dopamina

Esta sustancia (3,4-dihidroxifeniletilamina) (cuadro 10-1) es el precursor metabólico inmediato de noradrenalina y adrenalina; es un neurotransmisor central de importancia particular en la regulación del movimiento (*véanse* caps. 12, 18 y 20), y posee propiedades farmacológicas intrínsecas importantes. En la periferia, se le sintetiza en células epiteliales del túbulo proximal, y según expertos, ejerce efectos diuréticos y natriuréticos locales. La dopamina sirve de sustrato para MAO y COMT y por ello no es eficaz si se le ingiere. La clasificación de los receptores dopamínicos se incluye en los capítulos 12 y 20.

Propiedades farmacológicas. ***Efectos cardiovasculares.*** Entre los receptores cuya afinidad por la dopamina difiere, hay varios que median los efectos cardiovasculares de ésta.

En concentraciones bajas, la interacción primaria de la dopamina ocurre con los receptores dopaminérgicos D_1, en especial en los lechos renal, mesentérico y coronario. Al activar la ciclasa de adenilo y elevar las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), la estimulación del receptor D_1 produce vasodilatación (Missale *et al.,* 1998). La administración intravenosa de soluciones con dosis bajas de dopamina ocasiona incremento de la filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la excreción de Na^+. La activación de los receptores D_1 en las células de túbulos renales disminuye el transporte de sodio por un mecanismo que depende y también que no depende de cAMP. La mayor producción de cAMP en las células tubulares proximales y la porción medular de la rama ascendente gruesa del asa de Henle inhibe el intercambiador de sodio e hidrógeno y la bomba de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase,* ATPasa) de sodio y potasio. Las acciones de la dopamina en túbulos renales que originan natriuresis pueden intensificarse por el incremento de la corriente sanguínea por riñones y por el aumento pequeño en la filtración glomerular que surge después de su administración. El incremento resultante de la presión hidrostática en los capilares peritubulares y la disminución de la presión oncótica pueden contribuir a que disminuya la resorción de sodio por parte de las células tubulares proximales. Como consecuencia, la dopamina tiene utilidad especial farmacológica en el tratamiento de estados de gasto cardíaco bajo que conllevan función renal alterada, como insuficiencia cardíaca congestiva grave.

A concentraciones un tanto más altas, la dopamina ejerce un efecto inotrópico positivo en el miocardio, ya que actúa en los receptores adrenérgicos β_1. La dopamina genera también liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo cual contribuye a sus efectos en el corazón. La taquicardia es menos acentuada durante la administración de solución de dopamina que con la de isoproterenol (*véase* más adelante en este capítulo). La dopamina suele incrementar la presión arterial sistólica y la presión diferencial y carece de efecto en la presión diastólica o, en todo caso, la aumenta sólo un poco. La resistencia periférica total suele persistir sin cambios cuando se proporcionan dosis bajas o intermedias de dopamina, al parecer por la capacidad de ésta para reducir la resistencia arterial regional en algunos lechos vasculares, como el mesentérico y el renal, a la vez que origina sólo incrementos menores en otros lechos vasculares. A concentraciones altas, la dopamina activa a los receptores α_1 vasculares, lo cual da lugar a vasoconstricción más general.

Otros efectos. Aunque existen receptores específicos de la dopamina en el SNC, la dopamina inyectada suele carecer de efectos centrales porque no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica.

Precauciones, reacciones adversas y contraindicaciones.

Antes de administrar dopamina a pacientes en estado de choque, debe suprimirse la hipovolemia mediante transfusión de sangre entera, plasma u otro líquido apropiado. Los efectos adversos causados por sobredosificación se atribuyen, en general, a la actividad simpaticomimética excesiva (aunque ésta puede ser también una reacción al choque que empeora). A veces se observan náusea, vómito, taquicardia, dolor anginoso, arritmias, cefalalgia, hipertensión y vasoconstricción periférica durante la administración intravenosa de soluciones de dopamina. La extravasación de grandes cantidades de dopamina en el sitio de venoclisis puede producir necrosis isquémica y esfacelo. Raramente ha ocurrido gangrena de los dedos de manos o pies después de la aplicación prolongada del fármaco.

Ha de evitarse el uso de dopamina o usarse a una posología mucho más reducida (la décima parte o menos) si el paciente ha recibido un inhibidor de la MAO. Se requerirá también ajuste cuidadoso de la dosificación en el sujeto que recibe antidepresivos tricíclicos.

Aplicaciones terapéuticas.

La dopamina (INTROPIN, otros) se utiliza en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva grave, sobre todo en pacientes con oliguria y con resistencia vascular periférica baja o normal. El fármaco también logra mejorar parámetros fisiológicos en el tratamiento de choques cardiógeno y séptico. En tanto la dopamina puede mejorar de manera aguda la función cardíaca y renal en pacientes muy graves con cardiopatía o insuficiencia renal crónica, hay relativamente pocas pruebas que apoyen cambios a largo plazo del resultado clínico (Marik e Iglesias, 1999). Más adelante se expone el tratamiento del choque.

El clorhidrato de dopamina se administra sólo por vía intravenosa. Se inicia con un ritmo de goteo de 2 a 5 μg/kg/min, que luego se incrementa gradualmente hasta 20 a 50 μg/kg/min o más, según lo requiera la situación clínica. Durante la administración, los pacientes requerirán valoración clínica de la función miocárdica, el riego de órganos vitales como el encéfalo y la producción de orina. La mayoría de los pacientes debe recibir cuidados intensivos, con vigilancia de las presiones arterial y venosa y del electrocardiograma (ECG). La reducción del flujo de orina, taquicardia y la presencia de arritmias pueden ser indicaciones para retrasar o interrumpir la administración intravenosa. El tiempo de acción de la dopamina es breve; de ahí que se pueda usar el ritmo de administración para controlar la intensidad del efecto.

Productos similares incluyen *fenoldopam* y *dopexamina.* El primero (CORLOPAM), derivado benzazepínico, es un vasodilatador de acción rápida que se utiliza para controlar la hipertensión grave (como sería la hipertensión maligna con daño de órgano terminal) en personas que permanecerán en un hospital menos de 48 h. El fenoldopam es agonista de los receptores dopamínicos periféricos D_1 y muestra moderada afinidad por los receptores adrenérgicos α_2; no posee afinidad importante por los receptores D_2 ni por los receptores adrenérgicos α_1 o β. El fenoldopam es una mezcla racémica; su isómero R es el componente activo; dilata muy diversos vasos, incluidas las arterias coronarias, arteriolas aferentes y eferentes de los riñones, y arterias mesentéricas (Murphy *et al.,* 2001).

Se absorbe menos de 6% de la dosis ingerida, por la formación extensa de conjugados con sulfato, metilo y glucurónido en el primer paso. La semivida de eliminación del fenoldopam en goteo intravenoso que se cuantifica a partir de la disminución de la concentración plasmática en sujetos hipertensos una vez que se interrumpe el goteo que dura 2 h, es de 10 min. Entre los efectos adversos están los vinculados con la vasodilatación e incluyen cefalea, hiperemia facial, mareo y taquicardia o bradicardia.

La dopexamina (DOPACARD) es un análogo sintético similar a la dopamina, con actividad intrínseca a nivel de los receptores dopamínicos

D_1 y D_2 y también de los receptores β_2; pudiera tener otros efectos como la inhibición de la captación de catecolaminas (Fitton y Benfield, 1990). Al parecer posee acciones hemodinámicas favorables en individuos en insuficiencia congestiva cardíaca grave, sepsis y choque. En personas con bajo gasto cardíaco el goteo endovenoso de dopexamina incrementa significativamente el volumen sistólico, con disminución de la resistencia vascular sistémica. Surgen a veces taquicardia e hipotensión pero sólo con velocidades de goteo muy rápidas. En la actualidad no se expende la dopexamina en Estados Unidos.

AGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Los agonistas de los receptores mencionados se han utilizado en muchas situaciones clínicas, pero su principal uso actualmente reside en el tratamiento de la broncoconstricción en asmáticos (obstrucción reversible de vías respiratorias) o en la neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD). Empleos poco frecuentes incluyen el tratamiento del parto pretérmino, el de bloqueo cardíaco completo en casos de choque y el tratamiento a corto plazo de la descompensación cardíaca después de operaciones o en personas en insuficiencia cardíaca congestiva o con infarto del miocardio.

La adrenalina se utilizó por primera vez como broncodilatador a principios del siglo XX, y la efedrina ingresó en la medicina occidental en 1924, aunque se había usado en China durante miles de años. El siguiente adelanto importante fue la aparición, en el decenio de 1940, del isoproterenol, agonista selectivo de los receptores β; esto brindó un fármaco contra el asma que carecía de actividad adrenérgica α. El perfeccionamiento reciente de agonistas selectivos β_2 ha dado por resultado fármacos con características incluso más valiosas, entre ellas biodisponibilidad oral suficiente, falta de actividad adrenérgica α y disminución de la posibilidad de efectos cardiovasculares adversos.

Los agonistas de receptores β se pueden usar para estimular la frecuencia y la fuerza de la contracción cardíaca. El efecto cronotrópico es de utilidad en el tratamiento urgente de trastornos del ritmo cardíaco, como taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)*, bradicardia o bloqueo (*véase* cap. 34), en tanto que el efecto inotrópico resulta útil cuando es conveniente incrementar la contractilidad miocárdica. Más adelante en este mismo capítulo se analizan las diversas aplicaciones terapéuticas de los agonistas de receptores β.

Isoproterenol

Este compuesto (isopropilarterenol, isopropilnoradrenalina, isoprenalina, isopropilnoradrenalina, *d,l*-β-[3,4-dihidroxifenil]-α-isopropilaminoetanol) (cuadro 10-1) es un agonista adrenérgico β no selectivo potente, con afinidad muy baja por los receptores adrenérgicos α. Como consecuencia, el isoproterenol genera efectos poderosos en todos los receptores β y carece casi de acción en los receptores α.

Acciones farmacológicas. En la figura 10-3 se ilustran los efectos cardiovasculares principales del isoproterenol (en comparación con adrenalina y noradrenalina). La administración de soluciones intravenosas de isoproterenol disminuye la resistencia vascular periférica, primordialmente en el músculo estriado, pero también en los lechos vasculares renal y mesentérico. Disminuye la presión diastólica. La presión arterial sistólica puede conservarse sin cambios o incrementarse, aunque de manera característica reduce la presión arterial media. El gasto cardíaco aumenta a causa de los efectos inotrópico y cronotrópico positivos del fármaco en caso de reducción de la resistencia vascular periférica. Los efectos cardíacos del isoproterenol pueden originar palpitaciones, bradicardia sinusal y arritmias más graves; las grandes dosis causan necrosis miocárdica en animales.

El isoproterenol relaja casi todas las variedades de músculo liso cuando su tono es alto, pero esta acción es más pronunciada en los músculos lisos bronquial y gastrointestinal. Previene la broncoconstricción, o la alivia. Su efecto en caso de asma quizá se deba en parte a una acción adicional que inhibe la liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación inducida por antígenos; los estimulantes selectivos del receptor β_2 comparten esta acción.

Absorción, biotransformación y excreción. El isoproterenol se absorbe con facilidad cuando se administra por vía parenteral o en forma de aerosol. Se metaboliza ante todo en hígado y otros tejidos por acción de la COMT. Es un sustrato relativamente malo para la MAO, y no lo captan las neuronas simpáticas en el grado que lo hacen con la adrenalina y la noradrenalina. Por tanto, la duración de la acción del isoproterenol puede ser más prolongada que la de la adrenalina pero, aun así, sigue siendo breve.

Toxicidad y efectos adversos. Son frecuentes palpitaciones, taquicardia, cefalalgia y bochornos. Pueden ocurrir isquemia cardíaca y arritmias, sobre todo en pacientes con arteriopatía coronaria de base.

Aplicaciones terapéuticas. El isoproterenol (ISUPREL, otros) se usa en casos de urgencia para estimular la frecuencia cardíaca en pacientes con bradicardia o bloqueo cardíaco, sobre todo si se prevé la instalación de un marcapasos, o en casos de taquicardia ventricular polimorfa. En trastornos como asma y choque, el isoproterenol ha sido sustituido en gran medida por otros simpaticomiméticos (*véase* más adelante en este capítulo y cap. 27).

Dobutamina

Ésta es similar a la dopamina desde el punto de vista estructural, pero posee un sustitutivo aromático voluminoso en el grupo amino (cuadro 10-1). Los efectos farmacológicos de la dobutamina se deben a interacciones directas con receptores adrenérgicos α y β; sus acciones no parecen resultar de descarga de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas, ni se ejercen *por medio* de receptores dopaminérgicos. Aunque en un principio se consideró que la dobutamina era un agonista adrenérgico β_1 relativamente selectivo, está claro ahora que sus efectos farmacológicos son complejos. Posee un centro de asimetría; las dos formas enantioméricas se encuentran en la mezcla racémica que se utiliza en clíni-

ca. El isómero (−) de la dobutamina es un agonista potente de los receptores α_1 y genera reacciones presoras notables. En contraste, la dobutamina (+) es un antagonista potente del receptor adrenérgico α_1 y puede bloquear los efectos de la dobutamina (−). Las acciones de estos dos isómeros son mediadas *por* receptores adrenérgicos β. El isómero (+) es casi 10 veces más potente como agonista de los receptores adrenérgicos β que el isómero (−). Ambos isómeros parecen ser agonistas completos.

Efectos cardiovasculares. Los efectos cardiovasculares de la dobutamina racémica constituyen una composición de las distintas propiedades farmacológicas de los estereoisómeros (−) y (+). En el corazón, la dobutamina tiene efectos inotrópicos relativamente más intensos que los cronotrópicos, a diferencia del isoproterenol. La selectividad útil mencionada, aunque no se le conoce en detalle, puede surgir porque relativamente no cambia la resistencia periférica. Como otra posibilidad, pueden contribuir al efecto inotrópico los receptores α_1 cardíacos. A dosis inotrópicas equivalentes, la dobutamina intensifica el automatismo del nudo sinusal en menor grado que el isoproterenol; sin embargo, el fomento de la conducción auriculoventricular e intraventricular es semejante con ambos fármacos.

En animales, la administración de dobutamina a un ritmo de 2.5 a 15 μg/kg/min incrementa la contractilidad y el gasto cardíacos. No se ve afectada en gran medida la resistencia periférica total. La constancia relativa de la resistencia periférica manifiesta, al parecer, un contraequilibrio de la vasoconstricción mediada por el receptor adrenérgico α_1 y la mediada por el receptor β_2 (Ruffolo, 1987). La frecuencia cardíaca se incrementa sólo en grado moderado cuando el ritmo de administración de dobutamina se conserva en menos de 20 μg/kg/min. Después de utilizar agentes de bloqueo adrenérgico β, la administración de dobutamina en solución intravenosa no incrementa el gasto cardíaco, pero sí la resistencia periférica total, lo cual confirma que la dobutamina tiene efectos directos moderados en los receptores α de los vasos sanguíneos.

Efectos adversos. En algunos pacientes, la presión arterial y la frecuencia cardíaca se incrementan en grado importante durante la administración de dobutamina; esto puede requerir que se reduzca el ritmo de suministro. Las personas con antecedentes de hipertensión pueden estar en el peor peligro de desarrollar una reacción presora excesiva. Como la dobutamina facilita la conducción auriculoventricular, los pacientes con fibrilación auricular se encuentran en riesgo de un aumento notable de las tasas de reacción ventricular; quizá se necesite digoxina u otras medidas para prevenir que ocurra lo anterior. Algunos sujetos generan actividad ventricular ectópica. Como sucede con cualquier agente inotrópico, la dobutamina puede aumentar el tamaño del infarto de miocardio al incrementar la demanda miocárdica de oxígeno. Ha de ponderarse este riesgo contra el estado clínico global del paciente. No está clara la eficacia de la dobutamina durante un periodo mayor de unos cuantos días; hay pruebas de que se desarrolla tolerancia.

Aplicaciones terapéuticas. La dobutamina (DOBUTREX, otros) está indicada en el tratamiento a corto plazo de la descompensación cardíaca que puede ocurrir después de operaciones del corazón o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto agudo de miocardio. Incrementa el gasto cardíaco y el volumen por contracción en estos sujetos, por lo general sin aumentar en un grado notable la frecuencia cardíaca. Los trastornos de la presión arterial o de la resistencia periférica suelen ser menores, aunque algunos individuos presentan incrementos notables de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca. Aún son inciertas las pruebas clínicas de eficacia a largo plazo. Una solución de dobutamina administrada en combinación con ecocardiografía resulta útil en la valoración no penetrante de los pacientes que presentan arteriopatía coronaria (Madu *et al.*, 1994). Forzar el funcionamiento del corazón con dobutamina puede revelar anomalías cardíacas en pacientes bien seleccionados.

La dobutamina posee una semivida de casi 2 min; los metabolitos principales son conjugados de este fármaco y de 3-*O*-metildobutamina. El efecto comienza pronto, por lo que no se requiere dosis de carga, y casi siempre se logran concentraciones de equilibrio dinámico antes de 10 min de iniciada la administración intravenosa. El ritmo de aplicación requerido para incrementar el gasto cardíaco suele ser de 2.5 a 10 μg/kg/min, aunque en algunas ocasiones se requieren ritmos de administración más rápidos. La tasa y la duración de la aplicación por venoclisis dependen de las reacciones clínica y hemodinámica del paciente.

Agonistas adrenérgicos selectivos β_2

Algunos de los efectos adversos principales de los agonistas adrenérgicos β en el tratamiento del asma se deben a estimulación de los receptores adrenérgicos β_1 del corazón. Por tanto, se han ideado fármacos con afinidad preferente por los receptores β_2 sobre los β_1, si bien esta selectividad no es absoluta y se pierde en concentraciones altas de estos fármacos.

Una segunda estrategia que ha incrementado la utilidad de diversos agonistas selectivos β_2 en el tratamiento del asma ha sido la modificación estructural que favorece tasas más bajas de metabolismo y aumento de la biodisponibilidad por vía oral (en comparación con las catecolaminas). Las modificaciones han consistido en colocar grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo, o en sustituir con otra mitad el grupo hidroxilo en la posición 3. Esto ha dado por resultado fármacos como metaproterenol, terbutalina y albuterol, que no son sustratos para la COMT. Los sustitutivos voluminosos en el grupo amino de las catecolaminas contribuyen a la potencia de los receptores adrenérgicos β, con reducción de la actividad de los adrenérgicos α y disminución del metabolismo por acción de la MAO. Una última estrategia para fomentar la activación diferencial de los receptores β_2 pulmonares es la administración de pequeñas dosis del fármaco en forma de aerosol. Este criterio genera, de manera característica, activación eficaz de los receptores β_2 en los bronquios, pero concentraciones generales muy bajas del fármaco. Como consecuencia, es menor el peligro de activar a los receptores β_1 cardíacos o de estimular a los receptores β_2 del músculo estriado, lo cual puede ocasionar temblor y, por tanto, limitar el tratamiento por vía oral.

La administración de agonistas adrenérgicos β mediante aerosol (*véase* cap. 27) origina de manera característica una reacción terapéutica muy rápida, por lo general en plazo de minutos, aunque la acción de algunos agonistas, como el *salmeterol*, se inicia de manera retrasada (*véase* más adelante en este capítulo). Si bien la inyección subcutánea pronto genera también broncodilatación, se puede retrasar durante varias horas el efecto máximo del fármaco administrado por vía oral. El tratamiento con aerosoles depende de la descarga del fármaco en el interior de las vías respiratorias distales, lo cual depende a su vez del tamaño de las partículas del aerosol y de variables respiratorias como flujo inspiratorio, volumen de ventilación pulmonar, tiempo de conten-

ción del aliento y diámetro de las vías respiratorias. Sólo alrededor de 10% de toda la dosis inhalada entra en realidad a los pulmones; gran parte del resto se deglute y puede absorberse en última instancia. El tratamiento eficaz a base de aerosoles requiere que cada paciente domine la técnica de administración. Muchos sujetos, en particular niños y ancianos, no aplican técnicas óptimas, a menudo por instrucciones inadecuadas o incoordinación. En estos enfermos, los dispositivos espaciadores pueden aumentar la eficacia del tratamiento por inhalación (*véase* cap. 27).

En el tratamiento del asma se utilizan agonistas adrenérgicos β para activar a los receptores pulmonares que relajan el músculo liso bronquial y disminuyen la resistencia de las vías respiratorias. Aunque tal acción parece ser un efecto terapéutico de primer orden de estos fármacos en los pacientes asmáticos, las pruebas con que se cuenta sugieren que los agonistas de receptores β pueden suprimir también la descarga de leucotrienos e histamina desde los mastocitos del tejido pulmonar, fomentar la función mucociliar, disminuir la permeabilidad microvascular y, tal vez, inhibir a la fosfolipasa A_2 (Seale, 1988). Queda aún por establecer la importancia relativa de estas acciones en el tratamiento del asma del ser humano. Sin embargo, cada vez está más claro que las inflamaciones de las vías respiratorias tienen una influencia directa en la hiperreactividad de estas vías; por tanto, quizá sea de primordial importancia el uso de antiinflamatorios, como los esteroides inhalados (*véase* cap. 27). En el capítulo 27 se analiza el uso de los agonistas adrenérgicos β en el tratamiento del asma.

Metaproterenol. El metaproterenol (llamado *orciprenalina* en Europa) pertenece, junto con la terbutalina y el *fenoterol*, a la clase estructural de broncodilatadores del resorcinol que tienen grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo (más que en las posiciones 3 y 4, como los catecoles) (cuadro 10-1). Por tanto, el metaproterenol es resistente a la metilación por la COMT y una fracción importante (40%) se absorbe de forma activa después de la administración oral. Se excreta primordialmente como conjugados del ácido glucurónico. El metaproterenol ha sido considerado como producto con selectividad β_2, aunque tal vez sea menos selectivo que el albuterol o la terbutalina y con mayor facilidad origine estimulación del corazón.

Los efectos surgen en término de minutos de la inhalación, y persisten durante horas. Después de ingerido, la acción comienza con mayor lentitud, pero el efecto dura 3 a 4 h. El metaproterenol (ALUPENT, y otros más) se utiliza para el tratamiento a largo plazo de enfermedades obstructivas de vías respiratorias, asma y para combatir el broncoespasmo agudo (*véase* cap. 27). Sus efectos adversos son semejantes a los de los broncodilatadores simpaticomiméticos de acciones breve e intermedia.

Terbutalina. La terbutalina es un broncodilatador selectivo β_2. Contiene un anillo resorcinol y, por tanto, no es buen sustrato para la metilación de la COMT; es eficaz por vía oral o cutánea, o por inhalación.

Los efectos se producen con rapidez después de inhalación o administración parenteral; en el primer caso, su acción puede persistir durante 3 a 6 h. El inicio del efecto quizá se retrase 1 o 2 h tras la administración oral. La terbutalina (BRETHINE, otros) se usa en el tratamiento a largo plazo de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y en el broncoespasmo agudo; es más, se cuenta con preparados para aplicación parenteral en caso de tratamiento de urgencia del estado asmático (*véase* cap. 27).

Albuterol. El albuterol (VENTOLIN, PROVENTIL, otros productos) es un agonista adrenérgico selectivo β_2, con propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas semejantes a las de la terbutalina. Se da en inhalación o por vía oral para el alivio sintomático del broncoespasmo.

Inhalado, produce broncodilatación importante en plazo de 15 min, y sus efectos son demostrables hasta por 3 o 4 h. Los efectos cardiovasculares del albuterol son considerablemente más débiles que los del isoproterenol cuando se dan por inhalación dosis equivalentes a las que producen broncodilatación. El albuterol oral posee la capacidad de retrasar el parto pretérmino. Son infrecuentes pero a veces se observan efectos adversos en SNC y aparato respiratorio.

Isoetarina. Esta sustancia fue el primer fármaco con selectividad β_2 de uso general para tratar la obstrucción de vías respiratorias. Sin embargo, su grado de selectividad por los receptores adrenérgicos β_2 tal vez no se aproxime al de algunos de los otros fármacos. Aunque resistente al metabolismo producido por la MAO, es una catecolamina y, por tanto, buen sustrato para la COMT (cuadro 10-1). Por consiguiente, se usa sólo en inhalación en el tratamiento de las crisis agudas de broncoconstricción.

Pirbuterol. Es un agonista β_2 relativamente selectivo. Desde el punto de vista estructural es idéntico al albuterol, salvo por la sustitución del anillo de benceno por uno de piridina. Se cuenta con acetato de pirbuterol (MAXAIR) en el tratamiento por inhalación; por lo común se proporciona cada 4 a 6 horas.

Bitolterol. Este compuesto (TORNALATE) es un agonista β_2 nuevo, en el cual los grupos hidroxilo de la mitad catecol se encuentran protegidos por esterificación con 4-metilbenzoato. Las esterasas del pulmón y otros tejidos lo hidrolizan hasta su forma activa, colterol o terbutilnoradrenalina (cuadro 10-1). Los resultados de estudios efectuados en animales sugieren que estas esterasas se hallan en concentración más alta en el pulmón que en otros tejidos, como el cardíaco. La duración del efecto del bitolterol después de inhalarse varía entre 3 y 6 horas.

Fenoterol. El fenoterol (BEROTEC) es un agonista selectivo β_2 de los receptores adrenérgicos. Por inhalación inicia su actividad pronto y su efecto se conserva de manera característica durante 4 a 6 h. No se dispone del fenoterol en Estados Unidos. Hay controversias respecto de la posible relación entre el uso de fenoterol y aumento de las muertes por asma en Nueva Zelanda (Pearce *et al.*, 1995; Suissa y Ernst, 1997).

Formoterol. Esta sustancia (FORADIL) es un agonista selectivo β_2 de los receptores adrenérgicos de acción prolongada. Produce broncodilatación importante a los pocos minutos de inhalar una dosis terapéutica, una acción que puede persistir hasta por 12 h (Faulds *et al.*, 1991). Es fuertemente lipófilo y muestra gran afinidad por los receptores β_2. Su principal ventaja en relación con muchos de los demás agonistas con selectividad β_2, es que su acción dura largo tiempo, situación que puede ser particularmente ventajosa en alteraciones como el asma nocturna. La acción sostenida del formoterol proviene de su inserción en la bicapa lipídica de la membrana plasmática, a partir de la cual difunde poco a poco para lograr la estimulación duradera de los receptores β_2 (Nelson, 1995). En Estados Unidos ha sido aprobado por la FDA para tratar el asma, el broncoespasmo, para la profilaxia del broncoespasmo inducido por ejercicio y contra la neumopatía obstructiva crónica (COPD). Se

le puede utilizar junto con agonistas β_2 de acción breve, con glucocorticoides (inhalados o por vía sistémica) y con teofilina (Goldsmith y Keating, 2004).

Procaterol. El *procaterol* (MASCACIN, otros productos) es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_2. Su acción se inicia pronto y se sostiene durante cerca de 5 h. No se encuentra en el mercado estadounidense.

Salmeterol. El fármaco en cuestión (SEREVENT) es un agonista selectivo de receptores β_2 con una acción duradera (más de 12 h); tiene, como mínimo, una selectividad 50 veces mayor por receptores β_2 que el albuterol. Brinda alivio sintomático y mejora la función pulmonar y la calidad de vida en personas con COPD; en ellas tiene la misma eficacia que el antagonista colinérgico *ipratropio* y es más eficaz que la *teofilina* ingerida. Muestra efectos aditivos cuando se le combina con el ipratropio inhalado o la teofilina oral. A semejanza del formoterol, es fuertemente lipófila y muestra acción duradera y sostenida; en el caso del salmeterol dicha acción larga refleja la unión a un sitio específico dentro del receptor β_2, que explica su activación prolongada. También posee actividad antiinflamatoria. El salmeterol es metabolizado por acción de CYP3A4 a la forma de α-hidroxi-salmeterol que es eliminado predominantemente por las heces. El comienzo de acción del fármaco inhalado es relativamente lento, y por ello no es adecuado como fármaco único en las recaídas agudas del broncoespasmo, a pesar del tratamiento. El salmeterol o el formoterol son los agentes más indicados contra el asma nocturna en individuos en quienes persisten los síntomas a pesar del uso de antiinflamatorios y otras formas de tratamiento corriente.

A semejanza del formoterol, el salmeterol suele ser tolerado satisfactoriamente, pero tiene la capacidad de acelerar la frecuencia cardíaca y aumentar la concentración de glucosa plasmática, producir temblores y disminuir la concentración de potasio plasmático por sus efectos en los receptores β_2 extrapulmonares. No debe utilizarse más de dos veces al día (mañana y noche) ni para tratar síntomas agudos de asma que deben ser combatidos con un agonista β_2 de acción corta (como el albuterol) cuando aparecen las recaídas a pesar del empleo de salmeterol dos veces al día (Redington, 2001).

Ritodrina. Este medicamento es un agonista adrenérgico β_2 selectivo que se creó de manera específica para usarse como relajante uterino. No obstante, sus propiedades farmacológicas son muy similares a las de otros fármacos de este grupo.

Por vía oral, la ritodrina se absorbe con rapidez pero de manera incompleta (30%), y 90% del fármaco se excreta en la orina como conjugados inactivos; después de aplicación intravenosa, la ritodrina se excreta sin cambios en proporción de casi 50%. Las propiedades farmacocinéticas de la ritodrina son complejas, y no se han definido en su totalidad, especialmente en embarazadas.

Aplicaciones terapéuticas. La ritodrina puede administrarse por vía intravenosa a pacientes seleccionadas para detener el trabajo de parto prematuro; este compuesto y los fármacos relacionados pueden retrasar el parto. Sin embargo, quizá los agonistas selectivos β_2 no ofrezcan beneficios de importancia clínica en cuanto a evitar la mortalidad perinatal, y tal vez incluso incrementen la materna. Dadas las mejorías modernas del cuidado de prematuros, es posible que los estudios clínicos existentes no hayan tenido suficiente potencia estadística para demostrar efectos clínicos leves pero en potencia importantes. En un estudio multicéntrico en que se compararon la *nifedipina* y la ritodrina para tratar el parto pretérmino, la primera se acompañó de un lapso más largo en que se logró detener el parto, menores efectos adversos en la gestante y un número menor de admisiones del neonato en la unidad de cuidados intensivos (Papatsonis *et al.*, 1997).

Efectos adversos de los agonistas selectivos β_2. Los principales efectos adversos de los agonistas adrenérgicos β son resultado de activación de los receptores adrenérgicos β. Los pacientes con cardiopatía de base están en peligro particular de presentar reacciones importantes. Sin embargo, es posible disminuir la probabilidad de estos efectos adversos en los pacientes con enfermedad pulmonar si el fármaco se da por inhalación en vez de darse por vía oral o parenteral.

El temblor es un efecto adverso relativamente común de los agonistas adrenérgicos selectivos β_2. Por lo general se desarrolla tolerancia a este efecto; no está claro si la tolerancia manifiesta desensibilización de los receptores β_2 del músculo estriado o adaptación dentro del SNC. Este efecto adverso se puede volver mínimo si el tratamiento por vía oral se inicia con una dosis baja del fármaco, y ésta se incrementa de manera progresiva conforme se desarrolla tolerancia al temblor. El tratamiento con estos medicamentos puede verse limitado por sensaciones de inquietud, aprensión y ansiedad, sobre todo después de la administración por vía oral o parenteral.

La taquicardia es un efecto adverso creciente de los agonistas adrenérgicos β administrados por vía general. Ocurre estimulación de la frecuencia cardíaca primordialmente *a través de* los receptores β_1. No está claro en qué grado el incremento de la frecuencia cardíaca se debe también a la activación de los receptores cardíacos β_2, o a efectos reflejos que se originan en la vasodilatación periférica mediada por el receptor β_2. Sin embargo, durante una crisis asmática grave, la frecuencia cardíaca puede en realidad disminuir durante el tratamiento con un agonista adrenérgico β, al parecer por mejoría de la función pulmonar, con reducción consecutiva de la estimulación simpática cardíaca endógena. En pacientes no cardiópatas, los agonistas β rara vez producen arritmias importantes o isquemia miocárdica; sin embargo, se encuentran en peligro mayor los pacientes con arteriopatía coronaria de base o arritmias preexistentes. Aumenta también el riesgo de efectos cardiovasculares adversos en los sujetos que reciben inhibidores de la MAO. En términos generales, deben transcurrir como mínimo dos semanas entre el uso de los inhibidores de MAO y la administración de agonistas de receptores β_2 u otros simpaticomiméticos.

La presión arterial de oxígeno puede disminuir cuando se inicia el tratamiento en pacientes con exacerbación aguda del asma. Esto suele deberse a dilatación vascular pulmonar inducida por los fármacos, lo cual da por resultado aumento de la desigualdad entre ventilación y riego. Este efecto suele ser pequeño y transitorio. Se administrará oxígeno complementario si es necesario. Se ha informado edema pulmonar grave en mujeres que reciben ritodrina o terbutalina en caso de trabajo de parto prematuro.

Los resultados de diversos estudios epidemiológicos sugieren una posible relación adversa entre el uso prolongado de los agonistas adrenérgicos β y la muerte o el peligro grave de ésta, a causa de asma (Suissa *et al.*, 1994). Aunque es difícil interpretar con precisión estos resultados, los estudios mencionados han planteado interrogantes sobre la función de los agonistas adrenérgicos β para tratar el asma crónica. Se ha estudiado con amplitud la tolerancia a los efectos de los agonistas adrenérgicos β, tanto *in vitro* como *in vivo* (*véase* cap. 6). La administración general prolongada de agonistas adrenérgicos β genera regulación decreciente de los receptores β en algunos tejidos y disminución de las reacciones farmacológicas. Sin embargo, parece probable que la tolerancia a los efectos pulmonares de estos fármacos no sea un problema clínico mayor en la mayoría de los asmáticos que no exceden las dosi-

ficaciones recomendadas de agonistas adrenérgicos β durante periodos prolongados.

Hay pruebas de que el uso regular de agonistas selectivos β_2 puede producir incremento de la hiperreactividad bronquial y deterioro en el control de la enfermedad (Hancox *et al.*, 1999). Aún no se sabe en qué medida esta relación adversa puede resultar incluso más desfavorable en el caso de agonistas β de acción prolongada o dosis excesivas de medicación (Beasley *et al.*, 1999). Sin embargo, cuando se requiera el uso regular de estos fármacos durante periodos prolongados, debe considerarse con seriedad proporcionar tratamiento adicional o alternativo, como corticoesteroides por inhalación.

Las grandes dosis de agonistas adrenérgicos β generan necrosis miocárdica en animales de laboratorio. Cuando se dan por vía parenteral, estos fármacos pueden incrementar también las concentraciones de glucosa, lactato y ácidos grasos libres en plasma, y disminuir la de K^+. La reducción de la concentración de este último ion puede tener importancia especial en los pacientes cardiópatas, en particular los que toman *digoxina* y diuréticos. En algunos pacientes diabéticos la hiperglucemia empeora cuando se utilizan estos fármacos, por lo que quizá se requieran dosis mayores de insulina. Todos estos efectos adversos son bastante menos probables cuando se aplica el tratamiento por inhalación que cuando éste es parenteral u oral.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS SELECTIVOS α_1

Los efectos clínicos principales de diversos simpaticomiméticos se deben a activación de los receptores adrenérgicos α en el músculo liso vascular. Como resultado, se incrementa la resistencia vascular periférica y se conserva o aumenta la presión arterial. Aunque es limitada la utilidad clínica de estos compuestos, pueden tenerla para tratar a algunos pacientes con hipotensión o choque. Fenilefrina y metoxamina (discontinuada en Estados Unidos) son vasoconstrictores de acción directa y son activadores selectivos de los receptores α_1. *Mefentermina* y metaraminol actúan de maneras tanto directa como indirecta. La *midodrina* es un profármaco transformado después de su ingestión en desglimidodrina, que es un agonista de receptores α_1 de acción directa.

Fenilefrina

La fenilefrina es un agonista selectivo α_1; activa a los receptores adrenérgicos β sólo en concentraciones mucho más altas. Desde el punto de vista químico, difiere de la adrenalina sólo en carecer de un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de benceno (cuadro 10-1). Los efectos farmacológicos de la fenilefrina son semejantes a los de la metoxamina. El fármaco produce vasoconstricción arterial notable durante la administración intravenosa. La fenilefrina (NEO-SYNEPHRINE, otros productos) se usa también como descongestionante nasal y como midriático en diversas presentaciones nasales y oftálmicas (*véase* su farmacología ocular en el cap. 63).

Mefentermina

La mefentermina (cuadro 10-1) es un fármaco simpaticomimético que actúa de maneras tanto directa como indirecta; tiene muchas semejanzas con la efedrina (*véase* más adelante en este capítulo). Después de inyección intramuscular, su acción se inicia pronto (en plazo de 5 a 15 min) y sus efectos pueden durar varias horas. Dado que este agente descarga noradrenalina, intensifica la contracción cardíaca y suele hacer lo mismo con el gasto cardíaco y las presiones sistólica y diastólica. Los cambios de la frecuencia cardíaca son variables y dependen del grado del tono vagal. Los efectos adversos se relacionan con estimulación del SNC, incremento excesivo de la presión arterial, y arritmias. Se usa mefentermina (*sulfato de mefentermina*; WYAMINE SULFATE) para prevenir la hipotensión que suele concurrir con la anestesia raquídea.

Metaraminol

Este medicamento (ARAMINE) (cuadro 10-1) es simpaticomimético con efectos directos importantes en los receptores adrenérgicos α vasculares. El metaraminol es también un compuesto de acción indirecta que estimula la descarga de noradrenalina. Este fármaco se ha usado para tratar los estados hipotensivos o para aliviar las crisis de taquicardia auricular paroxística, en particular las relacionadas con hipotensión (*véanse* en el cap. 34 los tratamientos preferibles de esta arritmia).

Midodrina

Es una sustancia agonista adrenérgica α_1 (PROAMATINE) eficaz por vía oral. Es un profármaco; su actividad se debe a su conversión en un metabolito activo, desglimidodrina, que alcanza concentraciones máximas alrededor de 1 h después de una dosis de midodrina. La semivida de la desglimidodrina es de unas 3 h. Como consecuencia, la duración de acción es de aproximadamente 4 a 6 h. Los aumentos de la presión arterial inducidos por midodrina se relacionan con contracción del músculo liso tanto arterial como venoso. Esto plantea ventajas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia del sistema nervioso autónomo e hipotensión postural (McClellan *et al.*, 1998). Una complicación frecuente en estos individuos es la hipertensión en posición supina. Esto puede minimizarse al evitar las dosis antes de acostarse, y al elevar la cabecera de la cama. El uso muy cauto de un antihipertensor de acción breve al acostarse puede resultar útil en algunos enfermos. La dosificación clásica, que se alcanza por medio de posología cuidadosa ante las respuestas de la presión arterial, varía entre 2.5 y 10 mg tres veces al día.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS SELECTIVOS α_2

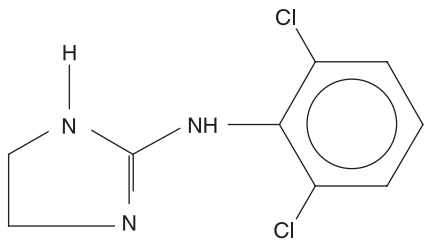
Los agonistas adrenérgicos selectivos del receptor α_2 se utilizan primordialmente para tratar la hipertensión general. Su eficacia como antihipertensores es un tanto sorprendente, puesto que muchos vasos sanguíneos contienen receptores α_2 postsinápticos que promueven la vasoconstricción (*véase* cap. 6). De hecho, la *clonidina*, prototipo de agonista α_2, se desarrolló inicialmente como descongestionante nasal vasoconstrictor. Su capacidad para disminuir la presión arterial

se debe a activación de los receptores adrenérgicos α_2 en los centros de control cardiovascular del SNC; dicha activación suprime la emisión de actividad del sistema nervioso simpático desde el encéfalo.

Además, los agonistas α_2 disminuyen la presión intraocular al aminorar la producción de humor acuoso; según señalamientos originales, tal acción fue atribuida a la clonidina y sugirió la posibilidad de utilizar los agonistas de receptores α_2 para tratar la hipertensión ocular del glaucoma. Por desgracia, la clonidina disminuía la tensión arterial incluso si se aplicaba directamente en el ojo (Alward, 1998). Se han obtenido dos derivados de ella que son la *apraclonidina* y la *brimonidina*, que conservan la capacidad de disminuir la presión intraocular y que ejercen escaso o nulo efecto en la tensión arterial sistémica.

Clonidina

Se observó que la clonidina, una imidazolina sintetizada a principios del decenio de 1960, producía vasoconstricción mediada por receptores adrenérgicos α. Durante las pruebas clínicas del fármaco como descongestionante nasal local se encontró que producía hipotensión, sedación y bradicardia. La fórmula estructural de la clonidina es la siguiente:



CLONIDINA

Efectos farmacológicos. Los principales efectos farmacológicos de la clonidina consisten en cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, aunque el fármaco tiene otras acciones importantes. La administración intravenosa de clonidina produce un incremento agudo de la presión arterial, al parecer por activación de los receptores α_2 postsinápticos del músculo liso vascular. La afinidad de la clonidina por estos receptores es alta, aunque el medicamento es un agonista parcial con eficacia relativamente baja en estos sitios. La reacción hipertensiva que ocurre después de la administración parenteral de clonidina no suele observarse cuando se utiliza la vía oral. Sin embargo, después de su aplicación intravenosa la vasoconstricción transitoria que produce va seguida de una reacción de hipotensión más prolongada, que resulta de disminución de la emisión de impulsos simpáticos desde el SNC. No se ha podido dilucidar el mecanismo preciso por el cual la clonidina disminuye la presión arterial. El efecto parece deberse, por lo menos en parte, a activación de los receptores α_2 en la parte baja del tallo encefálico. Esta acción central se ha demostrado tras la administración de cantidades pequeñas del fármaco en solución en las arterias vertebrales, o después de inyección directa en la cisterna magna.

Subsisten dudas en cuanto a si la acción simpaticoinhibidora de la clonidina es producto únicamente de su agonismo por receptores α_2 o si parte de sus acciones o todas ellas son mediadas por receptores imidazolínicos. Estos últimos incluyen tres subtipos (I_1, I_2 e I_3) distribuidos ampliamente en el cuerpo, incluso en el SNC. La clonidina, por ser una imidazolina, se liga a dichos receptores imidazolínicos además de su unión descrita en detalle, a los receptores α_2. Dos imidazolinas antihipertensivas nuevas que son la *rilmenidina* y la *moxonidina* tienen perfiles de acción semejantes a los de la clonidina, y ello sugiere que intervienen en los receptores I_1. Sin embargo el hecho de que no surja el efecto antihipertensor de la clonidina en ratones "genoinactivados" que no poseían receptores α_{2A}, refuerza la participación decisiva de dichos receptores y la regulación de la tensión arterial (MacMillan *et al.*, 1996; Zhu *et al.*, 1999). Otros investigadores plantean que si bien la acción de la clonidina puede ser mediada por los receptores α_2, el receptor I_1 es el que media los efectos de la moxonidina y de la filmenidina. Por último, el receptor α_2 y los receptores imidazolínicos pueden por "colaboración" regular el tono vasomotor y de manera conjunta mediar las acciones hipotensoras de fármacos con acción en el sistema nervioso central, que muestra la afinidad por ambos tipos de receptores.

La clonidina disminuye las descargas de las fibras preganglionares simpáticas del nervio esplácnico, lo mismo que de las fibras posganglionares de los nervios cardíacos. Estos efectos quedan bloqueados por antagonistas selectivos α_2, como la *yohimbina*. La clonidina estimula también la emisión de impulsos parasimpáticos, lo cual puede contribuir a la disminución de la frecuencia cardíaca y, como consecuencia, al incremento del tono vagal, lo mismo que a los impulsos simpáticos disminuidos. Además, algunos de los efectos antihipertensores de la clonidina pueden ser mediados por la activación de los receptores α_2 presinápticos que suprime la liberación de noradrenalina, trifosfato de adenosina (ATP) y neuropéptido Y (NPY) de los nervios simpáticos posganglionares. La clonidina disminuye la concentración plasmática de noradrenalina y aminora su excreción por la orina.

Absorción, biotransformación y excreción. La clonidina se absorbe bien por vía oral, con biodisponibilidad de casi 100%. La concentración plasmática máxima y el efecto hipotensivo máximo se observan 1 a 3 h después de administrar una dosis oral. La semivida del fármaco varía entre 6 y 24 h, con un promedio de unas 12 h. Casi 50% de la dosis administrada se puede recuperar sin cambios en la orina, y la vida media del fármaco puede incrementarse en caso de insuficiencia renal. Hay una buena relación entre las concentraciones plasmáticas de la clonidina y sus efectos farmacológicos. El parche de liberación transdérmica permite la administración sostenida de clonidina como sustitutivo del tratamiento por vía oral. El fármaco se libera a una velocidad más o menos constante durante una semana; se requieren tres a cuatro días para alcanzar concentraciones de equilibrio dinámico en plasma. Cuando se retira el parche, las concentraciones plasmáticas se conservan estables durante cerca de 8 h, y a continuación disminuyen de manera gradual en un periodo de varios días; esta disminución conlleva un incremento de la presión arterial.

Efectos adversos. Los principales efectos adversos de la clonidina son boca seca y sedación. Estas reacciones ocurren en 50% de los pacientes por lo menos, y tal vez requieran que se interrumpa la administración del fármaco. Sin embargo, pueden disminuir de intensidad después de varias semanas de tratamiento. Es también posible la disfunción sexual. Se observa bradicardia notable en algunos pacientes. Estos y algunos de los otros efectos adversos de la clonidina se relacionan a menudo con la dosis, y su incidencia puede ser menor cuando se utiliza la vía transdérmica, puesto que es posible lograr eficacia antihipertensiva a la vez que

se evitan las concentraciones máximas relativamente altas que se producen después de la administración oral del fármaco. Entre 15 y 20% de los pacientes genera dermatitis de contacto cuando se utiliza clonidina mediante el sistema transdérmico. Ocurren reacciones de abstinencia después de la interrupción repentina del tratamiento a largo plazo con clonidina en algunos pacientes hipertensos.

Aplicaciones terapéuticas. La aplicación terapéutica principal de la clonidina (CATAPRES, otros) es el tratamiento de la hipertensión (*véase* cap. 32). La clonidina tiene también eficacia manifiesta para tratar otros trastornos. La estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 en el tubo digestivo puede incrementar la absorción de cloruro de sodio y líquidos e inhibir la secreción de bicarbonato. Esto puede explicar el porqué se ha observado que la clonidina mejora la diarrea en algunos pacientes diabéticos con neuropatía autonómica. La clonidina es también útil al tratar y preparar a las personas farmacodependientes para la abstinencia de narcóticos, alcohol y tabaco (*véase* cap. 23). La clonidina puede ayudar a mejorar parte de la actividad nerviosa simpática adversa que conlleva la abstinencia de estas sustancias, lo mismo que a disminuir el deseo vehemente por obtenerlas. Aún falta establecer los beneficios a largo plazo de la clonidina en estos casos y en los trastornos neuropsiquiátricos. La clonidina puede ser de utilidad en algunos pacientes que son objeto de anestesia, porque logra disminuir la necesidad del anestésico e incrementar la estabilidad hemodinámica (Hayashi y Maze, 1993; *véase* cap. 13). Otros beneficios potenciales de la clonidina y fármacos similares como la *dexmedetomidina* (PRECEDEX; un agonista relativamente selectivo de los receptores α_2 con propiedades sedantes) en la anestesia incluyen la sedación y la ansiólisis preoperatoria, acción secante de secreciones, y analgesia. La administración transdérmica de clonidina (CATAPRES-TTS) puede ser útil para disminuir la incidencia de "bochornos" en menopáusicas.

Se ha recurrido a la administración aguda de clonidina en el diagnóstico diferencial de pacientes con hipertensión y en quienes se sospecha feocromocitoma. En sujetos con hipertensión primaria se suprimen en grado importante las concentraciones plasmáticas de noradrenalina después de administrar una sola dosis de clonidina; esta reacción no se observa en muchos sujetos con feocromocitoma. Se ha aprovechado la capacidad de la clonidina para activar los receptores α_2 postsinápticos en el músculo liso vascular en un número limitado de pacientes con insuficiencia del sistema nervioso autónomo tan grave que carecen de las reacciones simpáticas reflejas que se desencadenarían al ponerse de pie; por tanto, es notable la hipotensión postural. Como el efecto central de la clonidina en la presión arterial carece de importancia en estos sujetos, el fármaco puede incrementar esta presión y reducir los síntomas de hipotensión postural. Entre otros usos de la clonidina, fuera de las especificaciones corrientes, están su empleo contra la fibrilación auricular, en el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, retraso en el crecimiento general de los niños, en la nefrotoxicidad vinculada con la *ciclosporina*, en el síndrome de Tourette, la hiperhidrosis, manías, neuralgia posherpética, psicosis, síndrome de "acatisia", colitis ulcerosa y reacciones inflamatorias inducidas por alergia en sujetos con asma extrínseca.

Apraclonidina

La apraclonidina (IOPIDINE) es un agonista de receptor α_2 relativamente selectivo que se utiliza en forma tópica para disminuir la presión intraocular. Puede disminuir esta última, si ha aumentado o es normal, se acompañe de glaucoma o no. La disminución de la presión intraocular surge con efectos mínimos o nulos en parámetros cardiovasculares sistémicos; por tal razón, la apraclonidina es más útil que la clonidina en aplicaciones oftalmológicas. Al parecer no cruza la barrera hematoencefálica. El mecanismo de acción de dicho fármaco se vincula con la disminución en la formación del humor acuoso, por un mecanismo mediado por el receptor α_2.

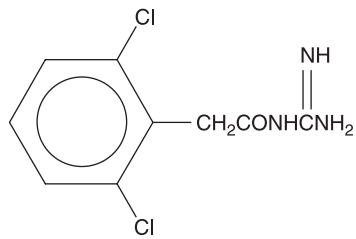
La utilidad clínica de la apraclonidina se advierte con mayor nitidez como complemento a breve plazo en la terapia del glaucoma, en sujetos cuya presión intraocular no es controlada satisfactoriamente con otros fármacos como los antagonistas de receptor β, parasimpaticomiméticos o inhibidores de la anhidrasa carbónica. El fármaco también se usa para controlar y evitar los incrementos en la presión intraocular que se observan en sujetos después de trabeculoplastia o iridotomía por láser (*véase* cap. 63).

Brimonidina

La brimonidina (ALPHAGAN) es otro derivado clonidínico que se aplica en forma local en el ojo para disminuir la presión intraocular en sujetos con hipertensión de ese tipo o glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista selectivo de α_2 que disminuye la presión del interior del ojo al aminorar la producción de humor acuoso e incrementar su volumen de salida (*véase* cap. 63). La eficacia de este fármaco para el objetivo mencionado es semejante a la del *timolol*, antagonista del receptor β. A diferencia de la apraclonidina, la brimonidina puede cruzar la barrera hematoencefálica y originar hipotensión y sedación, aunque dichos efectos en SNC son mínimos en comparación con los de la clonidina. Como sucede con los agonistas del receptor α_2, hay que utilizar la brimonidina con cautela en personas con enfermedad cardiovascular.

Guanfacina

Es un derivado de la fenilacetilguanidina. Su fórmula estructural es la siguiente:

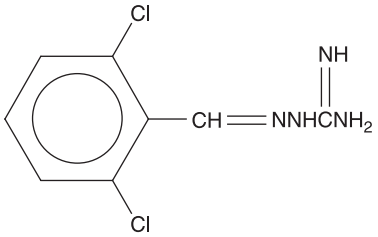


GUANFACINA

La guanfacina (TENEX) es un agonista adrenérgico α_2 más selectivo por los receptores α_2 que la clonidina. Al igual que ésta, disminuye la presión arterial al activar a los receptores del tallo encefálico, con supresión resultante de la actividad simpática. El fármaco se absorbe bien por vía oral y tiene un gran volumen de distribución (4 a 6 L/kg). Cerca de 50% de la guanfacina aparece sin cambios en la orina; el resto se metaboliza. La semivida varía entre 12 y 24 h. La guanfacina y la clonidina parecen tener eficacia semejante en el tratamiento de la hipertensión. Los efectos adversos son similares con ambos fármacos, aunque se ha sugerido que algunos de estos efectos pueden ser más leves y ocurrir con menos frecuencia si se administra guanfacina (Sorkin y Heel, 1986). Puede haber síndrome de abstinencia después de la interrupción repentina de su administración, pero parece ser menos frecuente y más leve que el síndrome de abstinencia de clonidina. Al parecer, parte de esta diferencia se relaciona con la semivida más larga de la guanfacina.

Guanabenz

Éste y la guanfacina están sumamente relacionados desde los puntos de vista químico y farmacológico. La fórmula estructural del guanabenz es la siguiente:



GUANABENZ

El guanabenz (WYTENSIN, otros) es un agonista α_2 de acción central que disminuye la presión arterial por un mecanismo semejante al de clonidina y al de guanfacina. Tiene una semivida de 4 a 6 h y se metaboliza en grado extenso en hígado. Pueden requerirse ajustes de la dosis en pacientes con cirrosis hepática. Los efectos adversos del guanabenz (p. ej., boca seca y sedación) son semejantes a los que se observan con la clonidina.

Metildopa

Este medicamento (α-metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un antihipertensor de acción central. Se metaboliza en metilnoradrenalina α en el encéfalo, y se cree que activa a los receptores adrenérgicos α_2 centrales y disminuye la presión arterial de forma similar a como lo hace la clonidina. En el capítulo 32 se analiza en detalle la metildopa.

Tizanidina

Es un relajante muscular (ZANAFLEX, otros) que se utiliza para el tratamiento de espasticidad relacionada con trastornos cerebrales y raquídeos. También es un agonista de los receptores α_2 con algunas propiedades similares a las de la clonidina (Wagstaff y Bryson, 1997).

AGONISTAS SIMPATICOMIMÉTICOS DIVERSOS

Anfetamina

La anfetamina, fenilisopropilamina β racémica (*véase* cuadro 10-1), tiene acciones estimulantes poderosas en el SNC, además de las acciones α y β periféricas comunes a los fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta. A diferencia de la adrenalina, resulta eficaz después de administración oral y sus efectos duran varias horas.

Reacciones cardiovasculares. Administrada por vía oral, la anfetamina aumenta las presiones arteriales tanto sistólica como diastólica. En muchos casos, disminuye la frecuencia cardíaca de manera refleja; con grandes dosis hay peligro de arritmias cardíacas. No se fomenta el gasto cardíaco con las dosis terapéuticas, ni cambia mucho el flujo sanguíneo cerebral. El *l*-isómero es levemente más potente que el *d*-isómero en sus acciones cardiovasculares.

Otros tipos de músculo liso. En general, el músculo liso reacciona a la anfetamina como lo hace a las otras aminas simpaticomiméticas. El efecto contráctil del esfínter de la vejiga urinaria es particularmente notable, y por este motivo la anfetamina se ha usado para tratar la enuresis y la incontinencia. En ocasiones produce dolor y dificultad para orinar. Son impredecibles los efectos gastrointestinales de la anfetamina. Si es pronunciada la actividad intestinal, la anfetamina puede originar relajación y retraso del desplazamiento del contenido del intestino; si éste se encuentra ya relajado, suele ocurrir el efecto contrario. La reacción del útero humano a este fármaco varía, pero suele producirse un incremento del tono del mismo.

Sistema nervioso central. La anfetamina es una de las aminas simpaticomiméticas más potentes para estimular al SNC. Estimula el centro respiratorio bulbar, disminuye el grado de depresión central causado por diversos fármacos y produce otros signos de estimulación del sistema nervioso central. Se cree que estos efectos se deben a estimulación cortical y, posiblemente, del sistema activador reticular. En contraste, este medicamento puede "embotar" la descarga convulsiva máxima del electrochoque y prolongar el periodo subsecuente de depresión. Para desencadenar los efectos excitadores del SNC, el *d*-isómero *(dextroanfetamina)* tiene tres a cuatro veces la potencia del *l*-isómero.

Los efectos psicológicos dependen de la dosis y del estado mental y la personalidad del individuo. Los resultados principales de una dosis oral de 10 a 30 mg consisten en estado total de vigilia, gran estado de alerta y disminución de la sensación de fatiga, mejoría del estado de ánimo con aumento de la iniciativa, la confianza en uno mismo y la habilidad para concentrarse, a menudo júbilo y euforia, e incremento de las actividades motoras y del lenguaje. Mejora la ejecución de las tareas mentales simples pero, aunque se puede lograr un trabajo más amplio, quizá se incremente el número de errores. El rendimiento físico en deportistas, por ejemplo, mejora, y en muchos casos se abusa de este fármaco con la finalidad mencionada. Estos efectos no son invariables y pueden revertirse a causa de la sobredosificación o el uso repetido. La utilización de grandes dosis va seguida casi siempre de depresión y fatiga. Muchos individuos que reciben anfetamina presentan cefalalgia, palpitaciones, mareos, trastornos vasomotores, agitación, confusión, disforia, aprensión, delirio o fatiga (*véase* cap. 23).

Fatiga y sueño. La prevención y supresión de la fatiga por la anfetamina se han estudiado con amplitud en el laboratorio, en estudios de campo de personal militar y deportistas. En general, la duración del rendimiento suficiente se prolonga antes que aparezca fatiga, y los efectos de ésta se eliminan al menos en parte. La mejoría más notable parece ocurrir cuando se ha reducido el rendimiento a causa de fatiga y falta de sueño. Esta mejoría puede deberse en parte a alteraciones de las actitudes desfavorables hacia la tarea por realizar. Sin embargo, la anfetamina reduce la frecuencia de los lapsos de atención que trastornan el rendimiento después de privación prolongada del sueño y, por tanto, mejora la ejecución de tareas que requieren atención sostenida. Se puede posponer la necesidad de dormir, pero no evitar el sueño por tiempo indefinido. Cuando se interrumpe la administración del fármaco después de uso prolongado, el sueño puede tardar hasta dos meses en normalizarse.

Analgesia. La anfetamina y algunas otras aminas simpaticomiméticas tienen un efecto analgésico pequeño, pero no lo bastante pronunciado para que tengan utilidad terapéutica. Sin embargo, la anfetamina puede intensificar la analgesia causada por opiáceos.

Respiración. La anfetamina estimula al centro respiratorio, ya que aumenta evitar el ritmo y la profundidad de las respiraciones. En seres humanos normales, las dosis ordinarias del fármaco no aumentan de manera apreciable la frecuencia respiratoria ni el volumen respiratorio por minuto. De todas maneras, cuando los fármacos de acción central han deprimido la respiración, la anfetamina puede estimularla.

Depresión del apetito. Se han usado anfetamina y medicamentos similares en el tratamiento de la obesidad, aunque la conveniencia de esta aplicación se ha puesto en gran duda. La pérdida de peso en seres humanos obesos tratados con anfetamina se debe casi por completo a reducción de la ingestión de alimentos, y sólo en pequeña medida al in-

cremento del metabolismo. El sitio de acción es, con toda probabilidad, el centro hipotalámico lateral del hambre; la inyección de anfetamina en esta región suprime la ingestión de alimentos, pero no lo hace la inyección en el centro ventromedial de la saciedad. Los mecanismos neuroquímicos de acción son inciertos, pero pueden consistir en aumento de la descarga de noradrenalina, dopamina o ambas (Samanin y Garattini, 1993). En seres humanos pronto se desarrolla tolerancia a la supresión del apetito. De ahí que no suela observarse reducción sostenida de peso en los individuos obesos que no se sujetan a restricción dietética (Bray, 1993).

Mecanismos de acción en el sistema nervioso central. Todos o casi todos los efectos de la anfetamina en el SNC parecen producirse por descarga de aminas biógenas desde sus sitios de almacenamiento en las terminaciones nerviosas. Al parecer, la descarga de noradrenalina desde las neuronas noradrenérgicas centrales media el efecto de estimulación del estado de alerta de la anfetamina, lo mismo que su efecto anorexígeno, y por lo menos un componente de su acción estimulante del funcionamiento locomotor. En animales de experimentación, estos efectos se pueden prevenir mediante tratamiento con metiltirosina α, inhibidor de la hidroxilasa de tirosina y, por tanto, de la síntesis de catecolaminas. Es probable que algunos aspectos de la actividad de locomoción y del comportamiento estereotípico inducidos por la anfetamina sean consecuencia de la descarga de dopamina desde las terminaciones nerviosas dopaminérgicas, en particular el neoestriado. Se requieren dosis más altas para producir estos efectos del comportamiento, y esto se correlaciona con las concentraciones más altas de la anfetamina que se requieren para liberar dopamina desde rebanadas de encéfalo o sinaptosomas *in vitro*. Con dosis aún más altas de anfetamina sobrevienen trastornos de la percepción y comportamiento psicótico evidente. Estos efectos pueden deberse a descarga de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) a partir de las neuronas triptaminérgicas y de dopamina en el sistema mesolímbico. Además, la anfetamina puede ejercer efectos directos en los receptores centrales de la 5-HT (*véase* cap. 11).

Toxicidad y efectos adversos. Los efectos tóxicos agudos de la anfetamina suelen ser extensiones de sus acciones terapéuticas y, como regla, son resultado de sobredosificación. Los efectos en el sistema nervioso central consisten a menudo en inquietud, mareos, temblor, reflejos hiperactivos, locuacidad, estado de tensión, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y, en ocasiones, euforia. Sobrevienen también confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones paranoides, estados de pánico y tendencias suicidas u homicidas, sobre todo en pacientes con trastornos mentales. Sin embargo, estos efectos psicóticos se pueden desencadenar en cualquier individuo si éste ingiere cantidades suficientes de anfetamina durante un periodo prolongado. La estimulación central suele ir seguida de fatiga y depresión. Los efectos cardiovasculares son frecuentes y consisten en cefalalgia, escalofríos, palidez o rubefacción cutánea, palpitaciones, arritmias cardíacas, dolor anginoso, hipertensión o hipotensión y colapso circulatorio. Sobreviene sudación excesiva. Los síntomas relacionados con el tubo digestivo son boca seca, sabor metálico, anorexia, náusea, vómito, diarrea y retortijones. La intoxicación letal suele terminar en convulsiones y coma, y los datos patológicos principales son las hemorragias cerebrales.

La dosis tóxica de anfetamina varía ampliamente. En ocasiones sobrevienen manifestaciones de toxicidad a manera de fenómeno idiosincrásico después de ingerir 2 mg nada más, pero son infrecuentes con dosis menores de 15 mg. Han ocurrido reacciones graves con 30 mg, aunque las dosis de 400 a 500 mg no son invariablemente letales. Se pueden tolerar dosis mayores después del consumo crónico del fármaco.

El tratamiento de la intoxicación aguda por anfetaminas puede incluir acidificación de la orina mediante administración de cloruro de amonio, el cual fomenta la tasa de eliminación. Tal vez se requieran sedantes contra los síntomas del SNC. La hipertensión grave suele requerir administración de *nitroprusiato sódico* o de un antagonista adrenérgico α.

La intoxicación crónica con esta sustancia produce síntomas semejantes a los de la sobredosificación aguda, pero son más frecuentes los trastornos mentales. La pérdida de peso puede ser notable. El efecto adverso grave más frecuente consiste en reacción psicótica con alucinaciones vívidas y delirios paranoides, que se confunde en muchos casos con esquizofrenia. La recuperación suele ser rápida después de suprimir la administración de esta sustancia, pero en ocasiones el trastorno se vuelve crónico. En estas personas, la anfetamina quizás actúe como factor precipitante que apresura el inicio de esquizofrenia incipiente.

Debe desalentarse el abuso de anfetamina como medio para superar la somnolencia y para obtener energía y viveza mental crecientes. El fármaco se usará sólo bajo vigilancia médica. Las anfetaminas son medicamentos del grupo II sujetos a regulaciones federales. Las contraindicaciones y las precauciones adicionales para el uso de la anfetamina son, en general, semejantes a las descritas en el caso de la adrenalina. Su utilización no se aconseja en pacientes con anorexia, insomnio, astenia, personalidad psicopática o antecedentes de tendencia homicida o suicida.

Dependencia y tolerancia. En muchos casos sobreviene dependencia psicológica cuando se consume a largo plazo anfetamina o dextroanfetamina, según se describe en el capítulo 23. Casi invariablemente se desarrolla tolerancia al efecto anorexígeno de las anfetaminas, y en muchos casos se observa también la necesidad de incrementar las dosis para conservar la mejoría del talante en los pacientes psiquiátricos. La tolerancia es sobresaliente en los individuos dependientes del fármaco, y se ha informado la ingestión diaria de 1.7 g sin efectos adversos manifiestos. No es invariable el desarrollo de tolerancia, y los casos de narcolepsia se han tratado durante años sin que se requiera un incremento de la dosis eficaz al principio.

Aplicaciones terapéuticas. Anfetamina y dextroanfetamina se utilizan principalmente por sus efectos en el sistema nervioso central. Es preferible la dextroanfetamina (DEXEDRINE, otros), que tiene mayor acción en el SNC y menor efecto periférico, a la anfetamina; se administra para tratar obesidad (si bien de manera restringida por el riesgo de adicción), narcolepsia y trastornos de hiperactividad con déficit de la atención; estas aplicaciones se analizan más adelante en este capítulo.

Metanfetamina

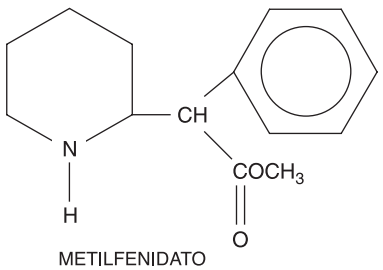
Ésta (DESOXYN) se relaciona de manera estrecha, desde el punto de vista químico, con la anfetamina y la efedrina (cuadro 10-1). En el encéfalo, la metanfetamina libera dopaminas biógenas e inhibe la acción de los transportadores monoamínicos neuronales y vesiculares y también monoaminooxidasa.

Las dosis pequeñas tienen efectos estimulantes centrales destacados, sin acciones periféricas de importancia; dosis un poco mayores producen incremento sostenido de las presiones arteriales sistólica y diastólica, sobre todo por estimulación cardíaca. Aumenta el gasto cardíaco, aunque puede disminuir de manera refleja la frecuencia cardíaca. La

constricción venosa causa incremento de la presión venosa periférica. Estos factores tienden a aumentar el retorno venoso y, por tanto, el gasto cardíaco. Se incrementa la presión arterial pulmonar, al parecer por elevación del gasto cardíaco. La metanfetamina es un fármaco de la clase II sujeto a regulaciones federales y tiene potencial alto de abuso (*véase* cap. 23). Se le utiliza ampliamente como un fármaco accesible "de abuso" y su consumo constituye un fenómeno muy difundido. Es frecuente en Estados Unidos que innumerables laboratorios clandestinos la produzcan ilegalmente. Se le utiliza más bien por sus efectos en sistema nervioso central, que son más intensos que los de la anfetamina y se acompañan de acciones periféricas menos notables. Más adelante se descibe su empleo.

Metilfenidato

Es un derivado de la piperidina, guarda relación estructural con la anfetamina y tiene la fórmula que sigue:



METILFENIDATO

El metilfenidato (RITALIN, otros) es un estimulante leve del SNC, con efectos más notables en las actividades mentales que en las motoras. Sin embargo, las grandes dosis producen signos de estimulación generalizada del SNC que pueden culminar en convulsiones. Sus propiedades farmacológicas son, en esencia, las mismas que las de las anfetaminas. También comparte la posibilidad de abuso de las anfetaminas y se le incluye como sustancia controlada en el plan II de Estados Unidos. Es eficaz en el tratamiento de la narcolepsia y en el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, como será descrito más adelante.

El metilfenidato se absorbe con facilidad después de administración oral, y alcanza concentraciones máximas en el plasma en cerca de 2 h. El medicamento es un racemato; su enantiómero más potente (+) tiene semivida de unas 6 h, y el menos potente (–), de alrededor de 4 h. Las concentraciones en el encéfalo exceden las plasmáticas. El principal metabolito urinario es un producto desesterificado, el ácido ritalínico, que explica 80% de la dosis. El uso de metilfenidato está contraindicado en pacientes con glaucoma.

Dexmetilfenidato

El compuesto mencionado (FOCALIN) es un *d*-treoenantiómero del metilfenidato racémico. En Estados Unidos la FDA ha aprobado su uso para tratar el trastorno de déficit de atención/hiperactividad y está dentro del plan II de productos controlados.

Pemolina

La *pemolina* (CYLERT y otros más) tiene estructura diferente a la del metilfenidato, pero origina cambios similares en la función del SNC, con mínimos efectos en el aparato cardiovascular. Está dentro del plan IV de productos controlados en Estados Unidos y se le utiliza para tratar el trastorno de déficit de atención/hiperactividad. Se le puede administrar una vez al día, porque su semivida es larga. Para lograr mejoría clínica se necesita el transcurso de tres a cuatro semanas de tratamiento. El uso de pemolina se ha vinculado con insuficiencia hepática grave.

Efedrina

Este fármaco es un agonista tanto adrenérgico α como adrenérgico β; además, intensifica la descarga de noradrenalina desde las neuronas simpáticas. Contiene dos átomos de carbono asimétricos (cuadro 10-1); sólo se utilizan en clínica *l*-efedrina y efedrina racémica.

Acciones farmacológicas. La efedrina no contiene la mitad catecol y es eficaz por vía oral. Este medicamento estimula la frecuencia y el gasto cardíacos y aumenta de manera variable la resistencia vascular periférica; por tanto, suele aumentar la presión arterial. La estimulación de los receptores adrenérgicos α de las células de músculo liso en la base de la vejiga puede incrementar la resistencia a la salida de orina. La activación de los receptores adrenérgicos β en los pulmones fomenta la broncodilatación. La efedrina es un estimulante potente del SNC. Después de administración oral, los efectos pueden persistir durante varias horas. Se elimina inalterado en la orina principalmente, con una semivida de 3 a 6 horas.

Aplicaciones terapéuticas y toxicidad. La efedrina solía usarse para tratar las crisis de Stokes-Adams con bloqueo cardíaco completo, y como estimulante del sistema nervioso central en narcolepsia y estados depresivos. Ha sido sustituida por modos distintos del tratamiento en cada uno de estos trastornos. Además, se ha reducido mucho su utilización broncodilatadora en pacientes asmáticos gracias al perfeccionamiento de los agonistas selectivos β_2. La efedrina se ha utilizado para promover la continencia urinaria, aunque no está clara su eficacia. De hecho el fármaco puede generar retención urinaria, sobre todo en varones que tienen hiperplasia prostática benigna. La efedrina se ha utilizado también para tratar la hipotensión que puede ocurrir durante la anestesia raquídea.

Entre los efectos adversos de la efedrina se encuentra el riesgo de hipertensión, sobre todo después de administración parenteral o con dosificación por vía oral mayor que la recomendada. Un efecto adverso frecuente en el SNC es el insomnio. Puede ocurrir taquifilaxia con la administración repetitiva. Han surgido preocupaciones respecto de la seguridad de la efedrina. Las dosis habituales o las mayores que las recomendadas suelen generar efectos adversos importantes en individuos sensibles, y despertar preocupación especial en sujetos con enfermedad cardiovascular de base que podría pasar inadvertida. Causa en potencia mayor preocupación que en todo el mundo se utilizan grandes cantidades de preparaciones herbales que contienen efedrina (ma huang, *ephedra*). Puede haber considerable variabilidad del contenido de efedrina en estas preparaciones, lo cual llega a conducir a consumo inadvertido de dosis mayores de esta sustancia y sus isómeros que las habituales. Ante tal situación la FDA prohibió a partir de abril de 2004 la venta de suplementos alimentarios que contuvieran efedra.

Otros agentes simpaticomiméticos

Algunos simpaticomiméticos se utilizan predominantemente como vasoconstrictores para aplicación local en la mucosa nasal o el ojo. En el

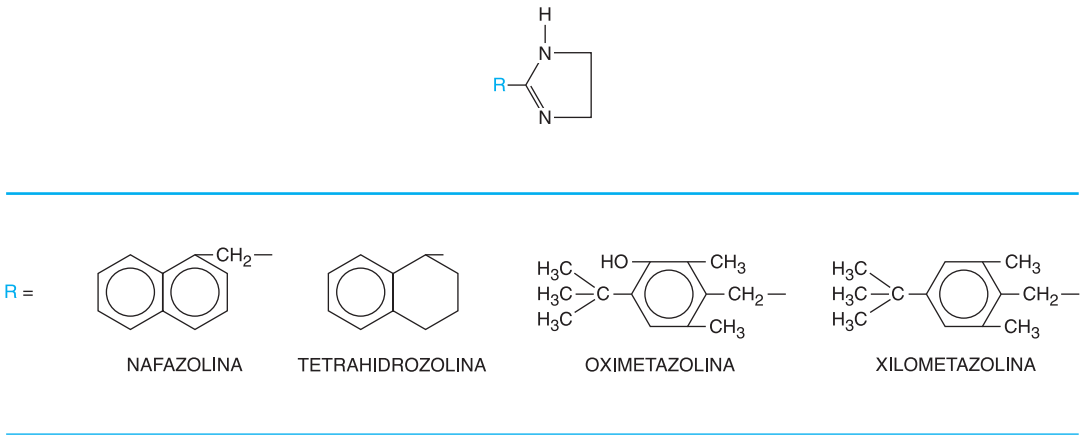


Figura 10-4. ***Estructuras químicas de los derivados de la imidazolina.***

cuadro 10-1 y la figura 10-4 se incluyen las estructuras de *propilhexedrina* (BENZEDREX, y otros más), *nafazolina* (PRIVINE, NAPHCON y otros más), *oximetazolina* (AFRIN, OCUCLEAR, y otros más) y *xilometazolina* (OTRIVIN, y otros más). La *etilnoradrenalina* (BRONKEPHRINE) (cuadro 10-1) es un agonista de receptores β que se utiliza como broncodilatador. También posee actividad agonista de receptor α y su efecto puede originar vasoconstricción local y con ello aplacar la congestión bronquial.

La fenilefrina (*véase* antes en este capítulo), *seudoefedrina* (SUDAFED, otros productos) (estereoisómero de la efedrina) y la *fenilpropanolamina*, son los fármacos simpaticomiméticos de mayor uso por vía oral para el alivio de la congestión nasal. El clorhidrato de seudoefedrina está disponible en presentaciones sólidas y líquidas y no se requiere una prescripción. El clorhidrato de fenilpropanolamina comparte las propiedades farmacológicas de la efedrina y su potencia es casi igual, salvo que produce menos estimulación del SNC. El fármaco se puede obtener sin prescripción en comprimidos y cápsulas. Además, diversas mezclas patentadas que se ofrecen para el tratamiento oral de la congestión nasal y sinusal contienen una de estas aminas simpaticomiméticas, por lo general en combinación con un antagonista de los receptores histamínicos H_1. Adicionalmente, la fenilpropanolamina suprime el apetito por mecanismos posiblemente diferentes de los de las anfetaminas. La preocupación por la posibilidad de que la fenilpropanolamina agrave el peligro de un accidente cerebral hemorrágico hizo que en Estados Unidos la FDA en el año 2000 hiciera un señalamiento público respecto a dicho riesgo. En respuesta a tal señalamiento muchos fabricantes voluntariamente dejaron de distribuir productos que contenían fenilpropanolamina, en dicho país, y la FDA está en la fase de invalidar la aprobación para la fabricación del fármaco.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS SIMPATICOMIMÉTICOS

La diversidad de funciones biológicas que regula el sistema nervioso simpático y los buenos resultados que han acompañado a los intentos de obtener productos terapéuticos que influyan selectivamente en los receptores adrenérgicos, han dado como resultado la síntesis de una clase de fármacos con muy diversos usos terapéuticos importantes.

Choque. El choque es un síndrome clínico que se caracteriza por riego insuficiente de los tejidos; suele aunarse a hipotensión y, por último, a insuficiencia de los sistemas orgánicos (Hollenberg *et al.*, 1999). El choque es un trastorno de la descarga de oxígeno y nutrimentos hacia los órganos del cuerpo que implica un riesgo inmediato para la vida. Entre las causas de choque están hipovolemia (por deshidratación o pérdida de sangre), insuficiencia cardíaca (infarto de miocardio extenso, arritmias graves o defectos mecánicos del corazón; p. ej., defecto del tabique interventricular), obstrucción a la salida de sangre del corazón (por embolia pulmonar, taponamiento pericárdico o disección aórtica) y disfunción circulatoria periférica (sepsis o anafilaxia). Las investigaciones recientes sobre el choque se han orientado a la mayor permeabilidad de la mucosa de vías gastrointestinales (GI) a las proteasas pancreáticas y la participación de tales enzimas degradativas en la inflamación microvascular y la insuficiencia de múltiples órganos (Scmid-Schonbein y Hugli, 2005). El tratamiento del choque consiste en esfuerzos específicos para eliminar la patogenia de base, lo mismo que medidas inespecíficas cuya finalidad es suprimir las anormalidades hemodinámicas. Independientemente de las causas, la disminución concomitante de la presión arterial tiene como resultado general activación notable del sistema nervioso simpático. Esto, a su vez, produce vasoconstricción periférica y aumento de la tasa y fuerza de la contracción cardíaca. Durante las etapas iniciales del choque, estos mecanismos pueden conservar la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral, aunque este último puede disminuir hacia riñones, piel y otros órganos, lo que dará como resultado trastorno de la producción de orina y acidosis metabólica (Ruffolo, 1992).

El tratamiento inicial del choque consiste en medidas básicas de sostén vital. Es esencial conservar el volumen sanguíneo, lo cual a menudo requiere vigilancia de los aspectos hemodinámicos. Debe iniciarse de inmediato el tratamiento específico (p. ej., antibióticos para los pacientes en choque séptico). Si estas medidas no dan por resultado una reacción terapéutica adecuada, quizá sea necesario recurrir a fármacos vasoactivos en un esfuerzo por mejorar las anomalías de la presión arterial y del flujo sanguíneo. Este tratamiento se basa, por lo general de manera empírica, en la reacción a las mediciones hemodinámicas. Muchos de estos criterios farmacológicos, que al parecer son razonables desde el punto de vista clínico, tienen eficacia incierta. Se pueden usar agonistas adrenérgicos con objeto de incrementar la contractilidad miocárdica y modificar la resistencia vascular periférica. En general, los agonistas adrenérgicos β incrementan la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción, los adrenérgicos α aumentan la resistencia vascular periférica, y la dopamina promueve la dilatación de los lechos vasculares renal y esplácnico, además de activar a los receptores adrenérgicos β y adrenérgicos α (Breslow y Ligier, 1991).

El choque cardiógeno por infarto de miocardio tiene mal pronóstico; el tratamiento persigue mejorar el flujo sanguíneo periférico. El tratamiento definitivo, como el cateterismo cardíaco urgente después de revascularización quirúrgica o angioplastia, puede tener mucha importancia. Los dispositivos mecánicos para asistencia del ventrículo izquierdo también pueden ser importantes en la conservación del gasto cardíaco y del riego coronario en pacientes muy graves. En caso de gasto cardíaco afectado de manera grave, la presión arterial decreciente genera emisión intensa de impulsos simpáticos y vasoconstricción. Esto puede disminuir aún más el gasto cardíaco al bombear sangre el corazón dañado contra una resistencia periférica más alta. La intervención médica se planifica para volver óptima la presión de llenado del corazón (precarga), la contractilidad miocárdica y la resistencia periférica (poscarga). La precarga se puede aumentar mediante administración de líquidos intravenosos; o reducirse con fármacos como diuréticos y nitratos. Se han usado diversas aminas simpaticomiméticas para incrementar la fuerza de la contracción cardíaca. Algunos de estos medicamentos tienen desventajas; el isoproterenol es un agente cronotrópico poderoso y puede aumentar en gran medida el requerimiento miocárdico de oxígeno; la noradrenalina intensifica la vasoconstricción periférica; por último, la adrenalina incrementó la frecuencia cardíaca y puede predisponer al corazón a arritmias peligrosas. La dopamina es un agente inotrópico eficaz que origina menor aumento de la frecuencia cardíaca que el isoproterenol. Fomenta también la dilatación arterial renal; esto puede ser de utilidad para preservar la función renal. Cuando se administra a dosis altas (mayores de 10 a 20 μg/kg/min), la dopamina activa los receptores adrenérgicos α y produce vasoconstricción periférica y renal. La dobutamina tiene acciones farmacológicas complejas mediadas por sus estereoisómeros; los efectos clínicos del fármaco consisten en incrementar la contractilidad miocárdica con poco aumento de la frecuencia cardíaca o de la resistencia periférica.

En algunos pacientes en estado de choque, la hipotensión es tan grave que se requieren vasoconstrictores para conservar la presión arterial suficiente para el riego del SNC (Kulka y Tryba, 1993). Con esta finalidad se han usado agonistas adrenérgicos α como noradrenalina, fenilefrina, metaraminol, mefentermina y metoxamina. Este criterio puede ser una ventaja en pacientes hipotensos por alteración del sistema nervioso simpático (p. ej., después de anestesia o lesión raquídea). Sin embargo, en los pacientes con otras formas de choque, como el cardiógeno, la vasoconstricción refleja suele ser intensa, y los agonistas adrenérgicos α pueden afectar en mayor grado aún el flujo sanguíneo hacia órganos como riñones e intestino, lo mismo que incrementar de manera adversa el trabajo del corazón. De hecho, vasodilatadores como el *nitroprusiato* tienden en mayor grado a mejorar el flujo sanguíneo y a disminuir el trabajo cardíaco en estos pacientes al reducir la poscarga, si se puede conservar una presión arterial mínimamente adecuada.

En caso de choque séptico, las anomalías hemodinámicas son complejas y no han podido dilucidarse del todo. La mayor parte de los pacientes en choque séptico tiene al principio una resistencia vascular periférica baja o apenas normal, al parecer por los efectos excesivos del óxido nítrico producido de manera endógena, lo mismo que gasto cardíaco normal o incrementado. Si el síndrome progresa, sobrevendrán depresión del miocardio, aumento de la resistencia periférica y trastornos de la oxigenación hística (tisular). El tratamiento primario del choque séptico consiste en administrar antibióticos. Los datos sobre el valor comparativo de los diversos agentes adrenérgicos en el tratamiento del choque séptico son limitados. La terapéutica con medicamentos como dopamina o dobutamina se basa en la vigilancia hemodinámica, con individualización de las medidas terapéuticas según el estado clínico global del paciente.

Hipotensión. Los fármacos que tienen actividad adrenérgica α predominante sirven para aumentar la presión arterial en pacientes que tienen disminución de la resistencia periférica en situaciones como anestesia raquídea o intoxicación con medicaciones antihipertensivas. Sin embargo, por sí misma la hipotensión no es una indicación para el tratamiento con estos compuestos, a menos que haya riego inadecuado de órganos como encéfalo, corazón o riñón. Más aún, la restitución de líquidos o sangre puede ser más apropiada que la farmacoterapia para muchos individuos hipotensos. En los sujetos con anestesia raquídea que interrumpe la activación simpática del corazón, las inyecciones de efedrina incrementan la frecuencia cardíaca lo mismo que la resistencia vascular periférica; puede ocurrir taquifilaxia con las inyecciones repetitivas, lo cual requerirá el uso de un fármaco de acción directa.

Los pacientes con hipotensión ortostática (disminución excesiva de la presión arterial al estar de pie) constituyen un desafío farmacológico en muchos casos. Este trastorno tiene diversas causas, entre ellas el síndrome de Shy-Drager y la insuficiencia idiopática del sistema nervioso autónomo. Hay varios métodos terapéuticos, incluso maniobras físicas y diversos fármacos (*fludrocortisona*, inhibidores de la síntesis de prostaglandina, análogos de la somatostatina, *cafeína*, análogos de la vasopresina y antagonistas de la dopamina). Se han utilizado varios simpaticomiméticos para tratar este trastorno. Los fármacos ideales aumentarían de modo notorio la constricción venosa y producirían relativamente poca constricción arterial, de modo que se evitaría hipotensión en posición supina. No se dispone de un fármaco de ese tipo. Los medicamentos que se utilizan en este trastorno para activar a los receptores α_1 comprenden medicamentos de acción tanto directa como indirecta. La midodrina es promisoria en el tratamiento de este desafiante trastorno.

Hipertensión. Los agonistas adrenérgicos α_2 de acción central, como clonidina, son eficaces para tratar la hipertensión. En el capítulo 32 se analiza el tratamiento farmacológico de la hipertensión.

Arritmias cardíacas. El tratamiento farmacológico puede facilitar la reanimación cardiopulmonar en pacientes con paro cardíaco a causa de fibrilación ventricular, disociación electromecánica o asistolia. La adrenalina es un agente terapéutico importante en los pacientes con paro cardíaco; adrenalina y otros agonistas adrenérgicos α incrementan la presión diastólica y mejoran el flujo sanguíneo coronario. Los agonistas adrenérgicos α ayudan también a preservar el flujo sanguíneo cerebral durante la reanimación. Los vasos sanguíneos cerebrales son relativamente insensibles a los efectos vasoconstrictores de las catecolaminas y se incrementa a este nivel la presión de riego. Por tanto, durante el masaje cardíaco externo, la adrenalina facilita la distribución del gasto cardíaco limitado hacia las circulaciones encefálica y coronaria. Aunque se ha considerado que los efectos adrenérgicos β de la adrenalina en el corazón vuelven más sensible la fibrilación ventricular a la conversión mediante contrachoque eléctrico, las pruebas en modelos animales no han confirmado esta hipótesis. No se ha aclarado la dosis óptima de adrenalina para los pacientes en paro cardíaco. Una vez restaurado el ritmo cardíaco quizá sea necesario tratar las arritmias, la hipotensión o el choque.

En pacientes con taquicardia supraventricular paroxística, en particular la que conlleva hipotensión leve, la administración intravenosa cuidadosa de un agonista adrenérgico α, como fenilefrina o metoxamina, para aumentar la presión arterial a cerca de 160 mmHg, puede suprimir la arritmia al incrementar el tono vagal. Sin embargo, este método de tratamiento ha sido sustituido en gran medida por fármacos como los bloqueadores del canal del Ca^{2+} con efectos clínicos importantes en el nudo auriculoventricular (AV), antagonistas adrenérgicos β, *adenosina* y cardioversión eléctrica (*véase* cap. 34). Se pueden utilizar agonistas adrenérgicos β (p. ej., isoproterenol), como coadyuvantes, o para ganar tiempo, con atropina en pacientes con bradicardia notable que presentan trastorno hemodinámico; si se requiere tratamiento a largo plazo, la medida terapéutica preferida suele ser la colocación de marcapasos cardíaco.

Insuficiencia cardíaca congestiva. La estimulación simpática de los receptores adrenérgicos β del corazón es un mecanismo compensador de gran importancia para conservar la función cardíaca en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva (Francis y Cohn, 1986). Las reacciones mediadas por receptores β se embotan en el corazón humano en insuficiencia. En tanto los agonistas β pueden aumentar el gasto cardíaco en situaciones urgentes agudas, como el choque, el tratamiento a largo plazo con dichos fármacos como inotrópicos es ineficaz. De hecho, ha aumentado el interés por el uso de antagonistas de los receptores β en la terapéutica de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (*véase* cap. 33).

Efectos vasculares locales de los agonistas adrenérgicos α. La adrenalina se utiliza en muchos procedimientos quirúrgicos de nariz, garganta y laringe, para enjutar la mucosa y mejorar la visibilidad al limitar la hemorragia. La inyección simultánea de adrenalina con anestésicos locales retrasa la absorción del anestésico e incrementa la duración de la anestesia (*véase* cap. 14). La inyección de agonistas adrenérgicos α en el pene puede ser útil para eliminar el priapismo, que podría complicar el uso de antagonistas adrenérgicos α o inhibidores PDE5 (como el sildenafilo) en el tratamiento de la disfunción eréctil. Tanto fenilefrina como oximetazolina son vasoconstrictores eficaces cuando se aplican de manera local durante operaciones de los senos paranasales.

Descongestión nasal. Los agonistas adrenérgicos α se utilizan ampliamente como descongestionantes nasales en pacientes con rinitis alérgica o vasomotora, lo mismo que en casos de rinitis aguda en sujetos con infección de vías respiratorias superiores. Estos fármacos parecen disminuir la resistencia al flujo del aire al reducir el volumen de la mucosa nasal; esto puede deberse a activación de los receptores adrenérgicos α en los vasos de capacitancia venosa de los tejidos nasales que tienen características eréctiles. Los receptores que median este efecto parecen ser adrenérgicos α_1. Resulta interesante que los receptores α_2 pueden mediar la contracción de las arteriolas que riegan la mucosa nasal. La constricción intensa de estos vasos puede generar lesión estructural de la mucosa. Una limitación importante del tratamiento con descongestionantes nasales es la pérdida de eficacia de éstos y la hiperemia de "rebote" con empeoramiento de los síntomas, fenómenos frecuentes con el uso a largo plazo o cuando se interrumpe la administración del fármaco. Aunque los mecanismos no están claros, entre las posibilidades están desensibilización de los receptores y lesión de la mucosa. Los agonistas que son selectivos para los receptores α_1 pueden inducir con menos probabilidad lesión de la mucosa (DeBernardis *et al.*, 1987).

Para la descongestión se administran agonistas adrenérgicos α por vía oral o local. La efedrina oral produce, en muchos casos, efectos adversos en el SNC. La seudoefedrina es un estereoisómero de la efedrina que, aunque menos potente que ésta, genera también taquicardia, aumento de la presión arterial y estimulación del SNC. Los descongestionantes simpaticomiméticos deben usarse con gran precaución en pacientes con hipertensión y en varones que tienen tumefacción de la próstata, y están contraindicados en quienes están tomando un inhibidor de la MAO. Se cuenta con diversos compuestos (*véase* antes en este capítulo) para aplicación local en pacientes con rinitis. Los descongestionantes locales tienen utilidad particular en caso de rinitis aguda, por su sitio de acción más selectivo, pero los pacientes tienden a excederse en su utilización y, como consecuencia, a presentar congestión de rebote. Los descongestionantes orales tienen mucha menor proclividad a generar congestión de rebote, pero entrañan un riesgo mayor de inducir efectos generales adversos. De hecho, los pacientes con hipertensión no controlada o cardiopatía de origen isquémico por lo general deben evitar con sumo cuidado la ingestión de productos que se expenden sin receta, o de preparaciones herbales, que contienen simpaticomiméticos.

Asma. En el capítulo 27 se comenta el uso de agonistas adrenérgicos β para el tratamiento del asma.

Reacciones alérgicas. La adrenalina es el fármaco preferido para eliminar las manifestaciones de las reacciones agudas y graves de hipersensibilidad (p. ej., por alimentos, picaduras de abeja o por fármacos). La inyección subcutánea de adrenalina alivia pronto el prurito, las ronchas y la tumefacción de labios, párpados y lengua. En algunos enfermos puede requerirse administración cuidadosa de adrenalina por vía intravenosa para asegurar efectos farmacológicos expeditos. Esta medida terapéutica puede salvar la vida cuando el edema de la glotis pone en peligro la permeabilidad de las vías respiratorias, o cuando hay hipotensión o choque en pacientes con anafilaxia. Además de sus efectos cardiovasculares, la adrenalina parece activar a los receptores adrenérgicos β que suprimen la descarga de mediadores como histamina o leucotrienos desde los mastocitos. Aunque en muchos casos se administran glucocorticoides y antihistamínicos a pacientes con reacciones graves de hipersensibilidad, la adrenalina sigue siendo la piedra angular del tratamiento.

Aplicaciones en oftalmología. En el capítulo 63 se analizan las aplicaciones en oftalmología diagnósticas y terapéuticas de las diversas aminas simpaticomiméticas.

Narcolepsia. La narcolepsia se caracteriza por hipersomnio, incluso crisis de sueño que suelen ocurrir de manera repentina en condiciones que normalmente no lo favorecen. Algunos pacientes reaccionan al tratamiento con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO; o bien, pueden ser útiles los estimulantes del SNC como anfetamina, dextroanfetamina o metanfetamina (Mitler *et al.*, 1993). El *modafinilo* (PROVIGIL), un estimulante del SNC, puede resultar beneficioso en la narcolepsia (Fry, 1998). En Estados Unidos es una sustancia controlada de clase IV. No está claro su mecanismo de acción en la narcolepsia y tal vez no comprenda receptores adrenérgicos. El tratamiento con anfetamina se complica a causa del riesgo de abuso y la probabilidad de que aparezca tolerancia. Puede haber también depresión, irritabilidad y paranoia. Las anfetaminas pueden trastornar el sueño nocturno, lo cual incrementa la dificultad para evitar las crisis diurnas de sueño en estos sujetos.

La narcolepsia en sujetos escogidos es causada por mutaciones en los neuropéptidos de orexina afines (llamados también hipocretinas) expresados en el hipotálamo lateral y en sus receptores acoplados a la proteína G (Mignot, 2004). Las mutaciones mencionadas no están presentes en muchas de las personas con narcolepsia, pero hay disminución extraordinaria en los niveles de orexina en líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual sugiere que las señales de la deficiencia de dicho producto pudieran intervenir en la etiopatogenia. El vínculo de estos neuropéptidos y sus receptores acoplados con proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) afines, con la narcolepsia, constituye un objetivo atractivo para obtener nuevas farmacoterapias contra esta enfermedad.

Reducción de peso. La obesidad es consecuencia de un equilibrio calórico positivo. De manera óptima, se logra pérdida de peso mediante un aumento gradual del gasto de energía a partir del ejercicio en combinación con dieta para disminuir la ingestión calórica. Sin embargo, este criterio lógico tiene una tasa relativamente baja de buenos resultados. Por tanto, se han creado otras formas de tratamiento, entre ellas intervenciones quirúrgicas o medicaciones, en un esfuerzo por incrementar la probabilidad de lograr y conservar la pérdida de peso. Se observó que la anfetamina producía pérdida de peso en los primeros estudios de pacientes con narcolepsia y se utilizó a continuación para tratar la obesidad. El fármaco promueve la pérdida de peso por supresión del apetito, más que por incremento del gasto de energía. Entre otros medicamentos anorexígenos están metanfetamina, dextroanfetamina, *fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, mazindol,* fenilpropanolamina y *sibutramina* (un fármaco con propiedades adrenérgicas y serotoninérgicas mixtas). En estudios doble ciego controlados a corto plazo (hasta de 20 semanas), se demostró que los fármacos del

tipo de la anfetamina eran más eficaces que el placebo para promover la pérdida de peso; la velocidad de pérdida del mismo se incrementa de manera característica en cerca de 250 g por semana con estos medicamentos. La eficacia entre uno y otro compuestos difiere poco. Sin embargo, no se ha demostrado pérdida de peso a largo plazo, a menos que estos fármacos se ingieran de manera sostenida (Bray, 1993). Además, no se han resuelto aún otros aspectos importantes, entre ellos la selección de pacientes que podrían beneficiarse con estos fármacos, la decisión de si los compuestos deben proporcionarse de forma sostenida o intermitente, y cuál es la duración del tratamiento. Los efectos adversos de éste incluyen el peligro de abuso del fármaco y el hábito que causa, empeoramiento grave de la hipertensión (aunque en algunos pacientes la presión arterial puede bajar en realidad, al parecer por la pérdida de peso), trastornos del sueño, palpitaciones y boca seca. Estos medicamentos pueden ser eficaces como auxiliares del tratamiento de los sujetos obesos. Sin embargo, las pruebas disponibles no se inclinan a favor del uso aislado de estos fármacos en ausencia de un programa más amplio que otorgue la importancia debida al ejercicio y a la modificación de la dieta. Se observó que los agonistas del receptor β_3 poseían efectos antiobesidad y antidiabéticos extraordinarios en roedores. Sin embargo, las compañías farmacéuticas no han podido crear agonistas de dichos receptores para tratar a esas dos enfermedades en los humanos, quizá porque entre estos últimos y los roedores existen diferencias importantes en los receptores mencionados. Al clonar el receptor β_3 humano seguramente se crearán compuestos con efectos metabólicos favorables. El empleo de los agonistas de tal receptor en el tratamiento de la obesidad constituye una aplicación posible en lo futuro (Robidoux *et al.*, 2004; Fernandez-Lopez *et al.*, 2002).

Trastorno de hiperactividad con déficit de atención. El trastorno de hiperactividad con déficit de atención (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD), que suele ponerse por primera vez de manifiesto durante la infancia, se caracteriza por actividad motora excesiva, dificultad para conservar la atención e impulsividad. Los niños con este trastorno tienen a menudo problemas de desempeño escolar, alteraciones en las relaciones interpersonales y excitabilidad. Una característica importante es el fracaso académico. En un número considerable de los niños con este síndrome, dichas características persisten hasta la edad adulta aunque de forma modificada. En algunos pacientes resulta útil la terapia del comportamiento. Las catecolaminas pueden ayudar en el control de la atención al nivel de la corteza cerebral. Para tratar este trastorno se han utilizado diversos fármacos estimulantes, que están indicados particularmente en los casos de moderados a graves. Se ha demostrado que la dextroanfetamina es más eficaz que el placebo. El metilfenidato es eficaz en niños con ADHD y constituye el fármaco de uso más frecuente (Swanson y Volkow, 2003). Se puede comenzar el tratamiento con una dosis de 5 mg de metilfenidato en la mañana y a la hora de la comida, la cual se aumenta poco a poco en un lapso de semanas, según la respuesta que valoren los padres, los maestros y el clínico. En términos generales, la dosis diaria total no debe exceder de 60 mg; dada la acción breve del fármaco, casi todos los niños necesitan dos o tres dosis diariamente. El momento de administración se ajusta individualmente con arreglo a la rapidez con que comienza, y la duración de la acción. El metilfenidato, la dextroanfetamina y la anfetamina probablemente posean eficacia similar en ADHD y son los medicamentos preferidos contra tal problema (Elia *et al.*, 1999). La pemolina al parecer es menos eficaz, a pesar de que, a semejanza de los preparados de liberación sostenida del metilfenidato (RITALIN SR, CONCERTA, METADATE) y de anfetaminas (ADDERAL XR), puede utilizarse una vez al día en niños y adultos. Entre los posibles efectos adversos de los fármacos en cuestión están insomnio, dolor abdominal, anorexia y pérdida ponderal que puede acompañarse de supresión del crecimiento en niños. Los síntomas de menor cuantía pueden ser transitorios o mejorar con el ajuste de la dosis o la administración del medicamento con los alimentos. Otros de los fármacos que se han utilizado incluyen los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y la clonidina (Fox y Rieder, 1993).

II. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Son muchos los tipos de fármacos que interfieren en la función del sistema nervioso simpático y, por tanto, con efectos profundos *en* la fisiología de los órganos inervados por esta rama del sistema nervioso. Varios de estos medicamentos son importantes en medicina clínica, sobre todo para tratar las enfermedades cardiovasculares. En el capítulo 32 se comentan los que disminuyen la cantidad de noradrenalina liberada por estimulación nerviosa simpática, lo mismo que los que inhiben esta actividad al suprimir la generación de tales impulsos en el encéfalo.

El resto del capítulo se ocupará de exponer lo referente a fármacos llamados *antagonistas* de receptores adrenérgicos que inhiben la interacción de noradrenalina, adrenalina y otros productos simpaticomiméticos, con los receptores α y β (*véase* fig. 10-5). Casi todos los agentes mencionados son antagonistas competitivos; una excepción importante es la *fenoxibenzamina*, antagonista irreversible que se liga en forma covalente con los receptores α. Hay diferencias estructurales importantes entre los diversos tipos de receptores adrenérgicos (*véase* cap. 6). Como se han perfeccionado compuestos que tienen diferentes afinidades por los diversos receptores, es posible interferir de manera selectiva en las reacciones resultantes de la estimulación del sistema nervioso simpático. Por ejemplo, los antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_1 inhiben la mayor parte de las acciones de la adrenalina y la noradrenalina en el corazón, a la vez que tienen menos efecto en los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso bronquial, y ninguno en las respuestas mediadas por los receptores adrenérgicos α_1 o α_2. Resulta esencial conocer en detalle al sistema nervioso autónomo, lo mismo que los sitios de acción de los fármacos que actúan en los receptores adrenérgicos, para comprender las propiedades farmacológicas y las aplicaciones terapéuticas de los importantes medicamentos de esta clase. En el capítulo 6 se proporciona información adicional. Por su peculiar actividad en el SNC, en el capítulo 18 se consideran los fármacos que bloquean a los receptores dopaminérgicos.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α

Los receptores adrenérgicos α median muchos de los efectos importantes de las catecolaminas endógenas. Las reacciones de relevancia clínica particular incluyen contracción del músculo liso arterial y venoso, mediada por los receptores

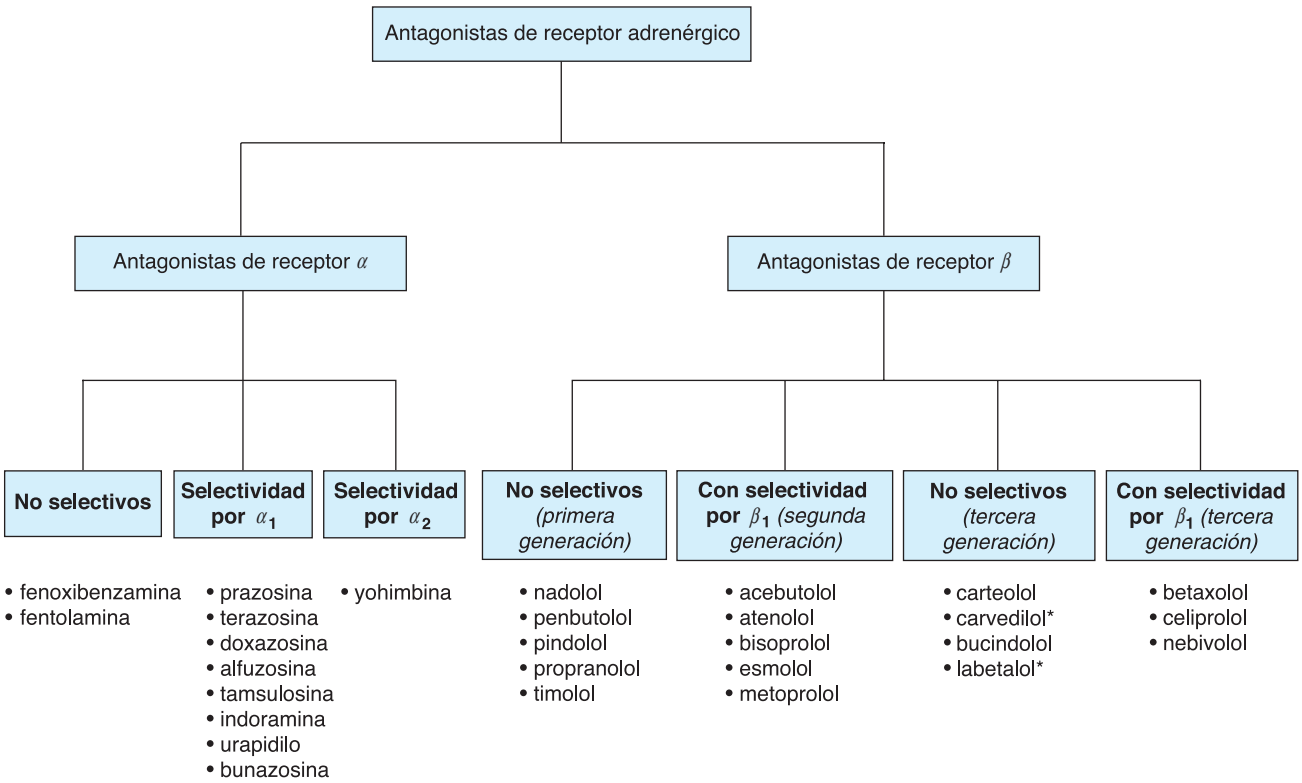


Figura 10-5. ***Clasificación de antagonistas de receptores adrenérgicos.*** Los fármacos con un (*) también bloquean los receptores α_1.

α_1. Los receptores adrenérgicos α_2 participan en la supresión de la emisión de impulsos simpáticos, el incremento del tono vagal, la facilitación de la agregación plaquetaria, la inhibición de la descarga de noradrenalina y acetilcolina desde las terminaciones nerviosas, y la regulación de los efectos metabólicos. Estos efectos incluyen supresión de la secreción de insulina e inhibición de la lipólisis. Los receptores α_2 median también la contracción de algunas arterias y venas.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α tienen un espectro amplio de especificidades farmacológicas (cuadro 10-3) y son heterogéneos desde el punto de vista químico (fig. 10-6). Algunos de estos fármacos poseen afinidades notablemente diferentes por los receptores α_1 y α_2. Por ejemplo, la *prazosina* es mucho más potente para bloquear a los receptores α_1 que a los α_2 (y se denomina selectivo α_1), en tanto que la yohimbina es selectiva α_2; la *fentolamina* tiene afinidades similares por ambos subtipos de receptores. En fecha más reciente, han quedado disponibles fármacos que discriminan entre los diversos subtipos de un receptor particular; por ejemplo, la *tamsulosina* tiene potencia mayor en receptores α_{1A} que en los α_{1B}.

Propiedades químicas. En la figura 10-6 se ilustran las fórmulas estructurales de diversos antagonistas adrenérgicos α. Desde el punto de vista estructural, estos fármacos se pueden clasificar en diversos grupos importantes: agentes de alquilación de la haloetilamina β, análogos de la imidazolina, quinazolinas del piperazinilo y derivados del indol. En el cuadro 10-3 se resumen las propiedades farmacológicas de los fármacos de estos tres grupos.

Propiedades farmacológicas

Aparato cardiovascular. Algunos de los efectos más importantes de los antagonistas adrenérgicos α que se observan en clínica se ejercen en el aparato cardiovascular. Participan acciones, tanto en el SNC como al nivel de la periferia, cuyos resultados dependen del estado cardiovascular del paciente y del momento en que se administre el fármaco, lo mismo que de la selectividad relativa del compuesto por los receptores α_1 o α_2.

Antagonistas de los receptores α_1. El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 inhibe la vasoconstricción inducida por las catecolaminas endógenas; puede ocurrir vasodilatación tanto en los vasos de resistencia arteriolar como en las venas. El resultado es una disminución de la presión arterial a causa de reducción de la resistencia periférica. La magnitud de estos efectos depende de la actividad en el sistema nervioso simpático en el momento en que se administra el antagonista y, por tanto, es menor en el sujeto en decúbito que en la posición erecta, y es notable en particular si hay hipovolemia. Con la mayor parte de los antagonistas adrenérgicos α, la disminución de la presión arterial recibe oposición de los reflejos barorreceptores que producen incremento de la frecuencia y el gasto cardíacos, lo mismo que retención de líquidos. Estos reflejos se intensifican si el antagonista bloquea también a los receptores α_2 en las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas, lo cual aumenta la liberación de noradrenalina y la estimulación de los receptores β_1 postsinápticos

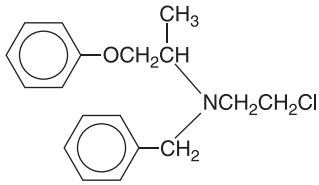
Cuadro 10-3

*Información comparativa respecto a los antagonistas del receptor adrenérgico α**

	HALOALQUILAMINAS	IMIDAZOLINAS	QUINASOLINAS
Prototipo	Fenoxibenzamina (DIBENZILINA) (PBZ)	Fentolamina (REGITINE)	Prazosina (MINIPRESS)
Otros		Tolazolina (PRISCOLINE)	Terazocina (HYTRIN) Doxazocina (CARDURA) Trimazocina (CARDOVAR) Alfuzocina (UROXATRAL)
Antagonismo	Irreversible	Competitiva	Competitivo
Selectividad	α_1 con moderada selectividad por α_2	Falta de selectividad, entre α_1 y α_2	Selectividad por α_1; no diferencia entre los subtipos de α_1
Efectos hemodinámicos	Disminución de PVR y tensión arterial Es notable la venodilatación Estimulación cardíaca (los reflejos cardiovasculares y la mayor liberación de NE por antagonismo de α_2)	Similar a PBZ	Disminución de PVR y tensión arterial Las venas son menos susceptibles que las arterias; por consiguiente es un problema menos grave la hipotensión postural La estimulación cardíaca es menor (no aumenta la liberación de NE por selectividad α_1)
Acciones distintas del bloqueo α	Moderado antagonismo de ACh, 5-HT e histamina Bloqueo de la captación neuronal y extraneuronal	Colinomimético, adrenomimético; acciones histaminiformes Antagonismo de 5-HT	Con dosis altas moderada acción vasodilatadora directa posiblemente por inhibición de PDE
Vías de administración	Vías intravenosa y oral; después de ingestión la absorción es incompleta e irregular	Similar a PBZ	Vía oral
Reacciones adversas	Hipotensión postural, taquicardia, miosis, congestión nasal, falta de eyaculación	Igual que PBZ y además perturbaciones de vías GI por acciones colinomiméticas e histaminiformes	Moderada hipotensión postural, especialmente con la primera dosis; en forma global representa un problema menor que con PBZ o fentolamina
Usos terapéuticos	Situaciones de exceso de catecolaminas (como feocromocitoma) Enfermedad vascular periférica	Igual que PBZ	Hipertensión primaria Hipertrofia prostática benigna

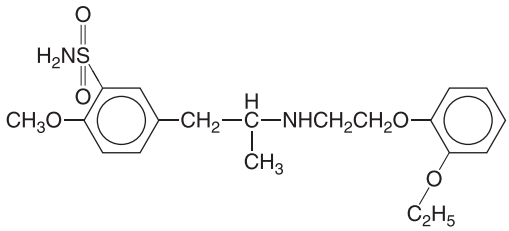
*Con permiso de Westfall, 2004. *Abreviaturas:* ACh, acetilcolina *(acetylcholine);* 5-HT, 5-hidroxitriptamina; PBZ, fenoxibenzamina *(phenoxybenzamine);* NE, noradrenalina *(norepinephrine);* PVR, resistencia vascular periférica *(peripheral vascular resistance)*.

Agente alquilante



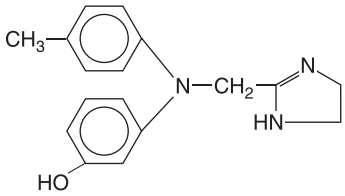
FENOXIBENZAMINA

Bencensulfonamida

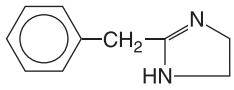


TAMSULOSINA

Imidazolinas

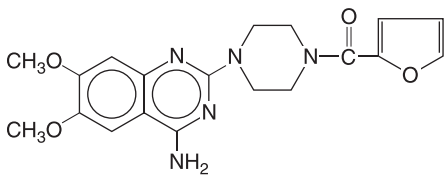


FENTOLAMINA

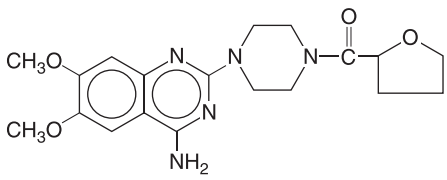


TOLAZOLINA

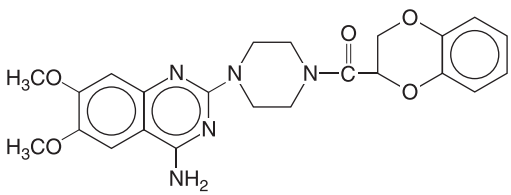
Piperazinilquinazolinas



PRAZOSINA

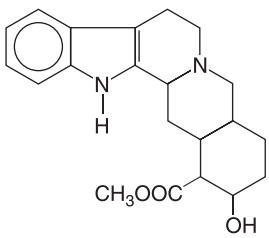


TERAZOSINA

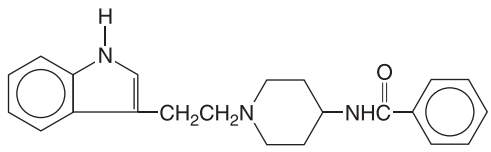


DOXAZOSINA

Indoles



YOHIMBINA



INDORAMINA

Figura 10-6. ***Fórmulas estructurales de algunos antagonistas de los receptores adrenérgicos α.***

en el corazón y las células yuxtaglomerulares (Starke *et al.*, 1989) (*véase* cap. 6). Aunque la estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 en el corazón puede generar aumento de la fuerza de contracción, es incierta la importancia del bloqueo a este nivel en el ser humano.

El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 inhibe también la vasoconstricción y el aumento de la presión arterial que genera la administración de una amina simpaticomimética. El tipo de los efectos dependerá del agonista adrenérgico que se administre: se pueden suprimir por completo las reacciones presoras a la fenilefrina; las correspondientes a la noradrenalina sólo se bloquean de manera incompleta por estimulación residual de los receptores β_1 cardíacos; por último, las reacciones presoras a la adrenalina se pueden transformar en efectos vasodepresores a causa de estimulación residual de los receptores β_2 en los vasos, con vasodilatación resultante.

Antagonistas adrenérgicos α_2. Los receptores adrenérgicos α_2 tienen una función importante en la regulación de la actividad del sistema nervioso simpático a niveles tanto periférico como central. Como se mencionó, la activación de los receptores α_2 presinápticos inhibe la descarga de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas. La activación de los receptores α_2 en la región pontobulbar del SNC inhibe la actividad del sistema nervioso simpático y origina disminución de la presión arterial; estos receptores constituyen un sitio de acción de fármacos como la clonidina. El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 con antagonistas selectivos como yohimbina, en consecuencia, puede incrementar los impulsos simpáticos y potenciar la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas, lo cual da lugar a activación de los receptores α_1 y β_1 en el corazón y los vasos periféricos, con incremento consecuente de la presión arterial. Los antagonistas que bloquean también a los receptores α_1 originan efectos semejantes en los impulsos simpáticos y la descarga de noradrenalina, pero se previene el incremento neto de la presión arterial por inhibición de la vasoconstricción.

Aunque ciertos lechos vasculares contienen receptores adrenérgicos α_2 que promueven la contracción del músculo liso, se piensa que las catecolaminas circulantes estimulan de manera preferente a estos receptores, en tanto que la noradrenalina descargada por las fibras nerviosas simpáticas activa a los receptores α_1. En otros lechos vasculares, los receptores α_2 promueven la vasodilatación al estimular la descarga de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) desde las células endoteliales. Es incierta la actividad fisiológica de los receptores adrenérgicos α_2 vasculares en la regulación del flujo sanguíneo dentro de los diversos lechos vasculares. Los receptores α_2 contribuyen a la contracción del músculo liso en la vena safena de seres humanos, en tanto los receptores α_1 son más notorios en las venas dorsales de las manos. Los efectos de los antagonistas de los receptores α_2 en el aparato cardiovascular se encuentran dominados por acciones en el SNC y en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Otras acciones de los antagonistas de receptores adrenérgicos. Las catecolaminas incrementan la producción de glucosa por el hígado; en los humanos dicho efecto es mediado predominantemente por los receptores β, aunque pueden contribuir los receptores α (Rosen *et al.*, 1983). Por lo comentado, los antagonistas del receptor α pueden disminuir la liberación de glucosa. Los receptores del subtipo α_{2A} facilitan la agregación de plaquetas; no se ha dilucidado el efecto del bloqueo de los receptores α_2 plaquetarios *in vivo*. La activación de los receptores α_2 en los islotes pancreáticos suprime la secreción de insulina; por lo contrario, el bloqueo de tales receptores en dicha glándula puede facilitar la liberación de esa hormona (*véase* cap. 60). Los antagonistas del receptor α disminuyen el tono de músculo de fibra lisa en la próstata y el cuello de la vejiga, y con ello disminuyen la resistencia a la expulsión de orina en la hipertrofia prostática benigna (*véase* más adelante en este capítulo).

Fenoxibenzamina y haloalquilaminas relacionadas

La fenoxibenzamina es una haloalquilamina que bloquea los receptores adrenérgicos α_1 y adrenérgicos α_2 con carácter irreversible. Aunque puede tener leve selectividad por los primeros, no está claro que este hecho tenga importancia en el ser humano.

Propiedades químicas. Los fármacos de bloqueo adrenérgico del grupo de la haloalquilamina están estrechamente relacionados, desde el punto de vista químico, con las mostazas nitrogenadas; como sucede con las últimas, la amina terciaria entra en ciclo con la pérdida de cloro, para formar un ion etileniminio o aziridinio reactivo (*véase* cap. 51). La configuración molecular directamente generadora del bloqueo es, tal vez, un ion carbonio muy reactivo formado al segmentarse el anillo de tres miembros. Se piensa que la mitad de la arilalquilamina de la molécula es la causa de la especificidad relativa de la acción de estos compuestos, ya que el intermediario reactivo probablemente reacciona a los grupos sulfhidrilo, amino y carboxilo de muchas proteínas. Por estas reacciones químicas, la fenoxibenzamina se conjuga de manera covalente con los receptores adrenérgicos α. Por tanto, el bloqueo del receptor es irreversible y es probable que la restauración de la capacidad de reacción celular a los agonistas adrenérgicos α requiera la síntesis de nuevos receptores.

Propiedades farmacológicas. Los efectos principales de la fenoxibenzamina son resultado del bloqueo de los receptores adrenérgicos α en el músculo liso. La fenoxibenzamina produce disminución progresiva de la resistencia periférica y aumento del gasto cardíaco, que se debe en parte a la estimulación nerviosa simpática refleja. Se puede intensificar la taquicardia al aumentar la descarga de noradrenalina (a causa de bloqueo α_2) e inactivación disminuida de la amina por inhibición de los mecanismos de captación neuronales y extraneuronales (*véase* más adelante en este capítulo y cap. 6). Se alteran las reacciones presoras a las catecolaminas exógenas. De hecho, las reacciones hipotensivas a la adrenalina se deben a vasodilatación mediada por los receptores adrenérgicos β que no tiene oposición. Aunque la fenoxibenzamina tiene un efecto relativamente pequeño en la presión arterial en posición supina en sujetos normotensos, ocurre una disminución notable de aquélla al ponerse estos de pie, a causa del antagonismo de la vasoconstricción compensadora. Además, se trastorna la capacidad para reaccionar a la hipovolemia y a la vasodilatación inducida por anestésicos.

La fenoxibenzamina inhibe la captación de catecolaminas, tanto en las terminaciones nerviosas adrenérgicas como en los tejidos extraneuronales. Además del bloqueo de los receptores adrenérgicos α, las haloalquilaminas β sustitutivas inhiben con carácter irreversible las reacciones a la 5-hidroxitriptamina (5HT), la histamina y la acetilcolina (ACh). Sin embargo, se requieren dosis un poco más altas de fenoxibenzamina para ejercer estos efectos que para producir el bloqueo de los receptores α. Puede encontrarse una descripción más detallada en ediciones previas de esta obra.

No se han dilucidado aún del todo las propiedades farmacocinéticas de la fenoxibenzamina. Su semivida es, probablemente, menor de 24 h. Sin embargo, como el fármaco inactiva con carácter irreversible a los receptores adrenérgicos α, la duración de su efecto dependerá no sólo de la presencia del fármaco sino de la tasa de síntesis de receptores adrenérgicos α. Quizá se requieran muchos días antes que se normalice el número de receptores adrenérgicos α funcionales en la superficie de las células blanco. Es posible que las reacciones máximas "embotadas" a las catecolaminas no sean tan persistentes, puesto que existe el llamado ahorro de receptores α_1 en el músculo liso vascular.

Aplicaciones terapéuticas. Una aplicación de primera importancia de la fenoxibenzamina (DIBENZYLINE) es el tratamiento de los feocromocitomas; tumores de la médula suprarrenal y de las neuronas simpáticas que secretan enormes cantidades de catecolaminas hacia la circulación. El resultado frecuente es hipertensión, que puede ocurrir en crisis y ser grave. La mayor parte de los feocromocitomas se trata por medios quirúrgicos; sin embargo, en muchos casos se administra fenoxibenzamina para tratar al paciente en preparación para el procedimiento quirúrgico. El fármaco controla las crisis de hipertensión grave y vuelve mínimos otros efectos adversos de las catecolaminas, como contracción del volumen plasmático y lesión del miocardio. Un criterio conservador consiste en iniciar el tratamiento con fenoxibenzamina (10 mg dos veces al día) una a tres semanas antes de la operación. La dosis se incrementa cada tercer día hasta que se logra el efecto deseado en la presión arterial. El tratamiento puede verse limitado por hipotensión postural; otro efecto adverso frecuente es la congestión nasal. La dosis diaria total de fenoxibenzamina en pacientes con feocromocitoma es de 40 a 120 mg, repartidos en dos a tres tomas durante el día. Tal vez se requiera tratamiento prolongado con fenoxibenzamina en los sujetos que tienen feocromocitoma inoperable o maligno. En algunos pacientes, en particular los que presentan enfermedad maligna, un coadyuvante útil puede ser la administración de *metirosina* (Perry *et al.*, 1990). Se trata de un inhibidor competitivo de la hidroxilasa de tirosina, enzima limitante del ritmo en la síntesis de catecolaminas (*véase* cap. 6). Se utilizan también antagonistas de receptores adrenérgicos β para tratar al feocromocitoma, pero sólo después de la administración de un antagonista de los receptores α (*véase* más adelante en este capítulo).

A pesar de que el uso en ese caso no correspondía a las especificaciones del fabricante, la fenoxibenzamina fue el primer antagonista de receptor α utilizado en medicina contra la hiperplasia prostática benigna (*benign prostatic hyperplasia*, BPH); el bloqueo de los receptores adrenérgicos α en músculo de fibra lisa de la próstata y la base de la vejiga puede aplacar los síntomas obstructivos y la nicturia. Los resultados fueron promisorios pero surgieron notables efectos adversos y como consecuencia no se utilizó dicho fármaco para tratar la hiperplasia prostática mencionada. Se han preferido contra dicho trastorno antagonistas del receptor α como la *doxazosina* y la *terazosina* (*véase* más adelante en este capítulo). La fenoxibenzamina se ha utilizado fuera de las indicaciones establecidas, para controlar las manifestaciones de la hiperreflexia autonómica en individuos con sección de la médula espinal.

Toxicidad y efectos adversos. El efecto adverso principal de la fenoxibenzamina es la hipotensión postural, en muchos casos aunada a taquicardia refleja y otras arritmias. La hipotensión puede ser especialmente grave en pacientes hipovolémicos o quienes presentan situaciones que fomentan la vasodilatación (administración de vasodilatadores, ejercicio, ingestión de alcohol o de grandes cantidades de alimentos). Puede ocurrir inhibición reversible de la eyaculación y aspermia después del orgasmo, a causa de trastorno de la contracción del músculo liso del conducto deferente y los conductos eyaculadores. La fenoxibenzamina tiene actividad mutágena según la prueba de Ames, y la administración repetida de este fármaco en animales de experimentación produce sarcomas peritoneales y tumores pulmonares. No se ha dilucidado la importancia clínica de estas observaciones.

Fentolamina y tolazolina

La fentolamina, una imidazolina, es un antagonista adrenérgico α competitivo con afinidades semejantes por los receptores α_1 y α_2. Sus efectos en el sistema cardiovascular son muy semejantes a los que ejerce la fenoxibenzamina.

La fenoxibenzamina y la fentolamina han tenido gran trascendencia para definir la importancia de los receptores α en la regulación cardiovascular. A veces se les conoce como los bloqueadores α "clásicos" para diferenciarlos de los compuestos de obtención más reciente como la prazosina y sus derivados. La fentolamina también bloquea los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y origina liberación de histamina desde las células cebadas; la fentolamina bloquea también los conductos de K^+ (McPherson, 1993). La *tolazolina* es un compuesto similar pero menos potente y no se le distribuye en Estados Unidos. Tolazolina y fentolamina estimulan al músculo de fibra lisa de vías gastrointestinales (GI), efecto que es antagonizado por la *atropina* y también intensifican la secreción de ácido por estómago. La tolazolina estimula la secreción de glándulas salivales, lagrimales y también sudoríparas.

No se conocen las propiedades farmacocinéticas de la fentolamina, aunque el fármaco se metaboliza en grado extenso.

Aplicaciones terapéuticas. La fentolamina (REGITINE) se usa por plazos cortos para el control de la hipertensión en pacientes con feocromocitoma. La administración rápida de solución intravenosa puede producir hipotensión grave, por lo que este fármaco debe aplicarse con precaución. Tal vez sea útil también para aliviar la seudoobstrucción del intestino en pacientes con feocromocitoma; este trastorno quizá resulte de los efectos inhibidores de las catecolaminas en el músculo liso intestinal. Se ha usado la fentolamina de manera local para prevenir necrosis dérmica después de la extravasación inadvertida de un agonista adrenérgico α. El fármaco llega a ser eficaz también para tratar las crisis hipertensivas ocasionadas por la abstinencia repentina de la clonidina, o que logran sobrevenir por la ingestión de alimentos que contienen tiramina durante el uso de inhibidores no selectivos de la monoaminooxidasa (MAO). Aunque la activación excesiva de los receptores adrenérgicos α es importante en la ocurrencia de hipertensión grave en estos casos, hay poca información sobre la seguridad y eficacia de la fentolamina en comparación con estas características de otros antihipertensores para tratar a estos pacientes. Se ha propuesto la inyección intracavernosa directa de fentolamina (en combinación con *papaverina*) en el tratamiento de la disfunción sexual masculina, si bien se desconoce la eficacia de este tratamiento a largo plazo. La inyección intracavernosa de fentolamina puede generar hipotensión ortostática y priapismo; es posible lograr reversión farmacológica de las erecciones inducidas por el fármaco mediante un agonista adrenérgico α como fenilefrina. Las inyecciones intrapenianas repetitivas pueden producir reacciones fibróticas. La fentolamina administrada por vías vestibular (bucal) u oral puede tener eficacia en algunos varones con disfunción sexual (Becker *et al.*, 1998).

Toxicidad y efectos adversos. La hipotensión es el efecto adverso principal de la fentolamina. Además, la estimulación cardíaca refleja puede producir taquicardia alarmante, arritmias cardíacas y fenómenos cardíacos isquémicos, entre ellos infarto de miocardio. La estimulación del tubo digestivo puede originar dolor abdominal, náusea y exacerbación de la úlcera péptica. La fentolamina debe usarse con precaución particular en sujetos con arteriopatía coronaria o con antecedentes de úlcera péptica.

Prazosina y fármacos relacionados

La prazosina, prototipo de una familia de agentes que contienen un núcleo de piperazinilquinazolina, es un antagonista del receptor α_1, potente y selectivo. Dada su mayor selectividad por el receptor mencionado, la clase quinazolínica de antagonistas del receptor α tiene mayor utilidad clínica y ha sustituido en gran medida a los haloalquilamínicos (como la fenoxibenzamina) y los antagonistas de receptores α imidazolínicos (como la fentolamina) poco selectivos. La afinidad de la prazosina por los receptores adrenérgicos α_1 es unas 100 veces mayor que la que posee por los α_2. El fármaco mencionado tiene potencia similar, con los subtipos α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. Como dato interesante cabe decir que también es un inhibidor relativamente potente de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos y originalmente se les sintetizó con tal finalidad. Las propiedades farmacológicas de la prazosina han sido definidas en forma amplia y se la utiliza a menudo para tratar la hipertensión (*véase* cap. 32).

Propiedades farmacológicas. ***Prazosina.*** Los principales efectos de la prazosina son consecuencia del bloqueo que ejerce en los receptores α_1 en arteriolas y venas; tal propiedad hace que disminuya la resistencia vascular periférica y el retorno venoso al corazón. A diferencia de otros vasodilatadores, la prazosina por lo común no acelera la frecuencia cardíaca. Tiene poco o ningún efecto de bloqueo en el receptor α_2 a las concentraciones que se logran en clínica; es probable que no promueva la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas en el corazón; además, disminuye la precarga cardíaca y, por tanto, tiende poco a incrementar al gasto y la frecuencia cardíacas, a diferencia de vasodilatadores como la hidralazina, que tienen efectos dilatadores mínimos en las venas. Aunque la combinación de precarga reducida y bloqueo selectivo de los receptores α_1 podría bastar para explicar la ausencia relativa de taquicardia refleja, la prazosina actúa también en el SNC para suprimir la emisión de impulsos simpáticos. La prazosina parece deprimir la función barorrefleja en pacientes hipertensos. Ésta y fármacos relacionados en esta clase tienden a generar efectos pequeños pero favorables sobre los lípidos séricos en seres humanos; disminuyen las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y los triglicéridos, en tanto aumentan las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL). La prazosina y los fármacos relacionados pueden tener efectos sobre el crecimiento de células no relacionado con antagonismo de los receptores α_1 (Yang *et al.*, 1997; Hu *et al.*, 1998).

La prazosina (MINIPRESS, otros) se absorbe bien después de administración oral y su biodisponibilidad es de 50 a 70%. Por lo general se alcanzan concentraciones máximas en el plasma 1 a 3 h después de administrar una dosis oral. Se fija con firmeza a las proteínas plasmáticas (primordialmente glucoproteína α_1) y sólo 5% se encuentra libre en la circulación; las enfermedades que modifican las concentraciones de esta proteína (p. ej., trastornos inflamatorios) pueden cambiar la fracción libre. La prazosina se metaboliza de manera extensa en hígado y por riñón se excreta poca cantidad sin cambios. Su semivida plasmática es de 2 a 3 h (puede prolongarse hasta 6 a 8 h en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva). La duración de acción del fármaco de manera característica es de 7 a 10 h en el tratamiento de hipertensión.

La dosis inicial debe ser de 1 mg, por lo general a la hora de acostarse, de modo que el paciente se conserve en decúbito durante varias horas por lo menos para reducir el riesgo de reacciones de síncope que podrían ocurrir después de la primera dosis. El tratamiento se inicia con 1 mg dos o tres veces al día, y la dosis se define de manera creciente según la presión arterial. Por lo general, se observa un efecto máximo con una dosis diaria total de 20 mg en pacientes con hipertensión. En el tratamiento de hiperplasia prostática benigna (*benign prostatic hyperplasia*, BPH), de manera característica se utilizan dosis de 1 a 5 mg dos veces al día. El requerimiento de dosificación dos veces al día para la prazosina es una desventaja en comparación con los antagonistas más nuevos de los receptores α_1.

Terazosina. La terazosina (HYTRIN, otros) es un análogo estructural próximo de la prazosina (Kyncl, 1993; Wilde *et al.*, 1993). Es menos potente que éste, pero conserva una alta especificidad por los receptores α_1; la terazosina no discrimina entre receptores α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. La distinción principal entre ambos fármacos se encuentra en sus propiedades farmacocinéticas.

La terazosina es más soluble en agua que la prazosina y su biodisponibilidad es alta (>90%). La semivida de la terazosina se aproxima a 12 h, y su acción logra extenderse más allá de 18 h. Como consecuencia, suele tomarse una vez al día para tratar hipertensión y BPH en la mayoría de los pacientes. Se ha encontrado que la terazosina es más eficaz que la finasterida en el tratamiento de BPH (Lepor *et al.*, 1996). Un aspecto interesante de la acción de la terazosina y la doxazosina en el tratamiento de problemas de la zona baja de vías urinarias en varones con BPH es la inducción de apoptosis en células de músculo liso de la próstata; tal fenómeno pudiera aminorar los síntomas que surgen con BPH crónica al limitar la proliferación celular. El efecto apoptótico de los dos fármacos al parecer se vincula con una fracción quinazolínica y no con un antagonismo de receptor α_1; la tamsulosina, un antagonista no quinazolínico de receptor α_1, no produce la apoptosis comentada (Kyprianou, 2003). Sólo alrededor de 10% de la terazosina se excreta sin cambios en la orina. Se recomienda una primera dosis inicial de 1 mg. Las dosis se definen en dirección ascendente, según sea la reacción terapéutica. Pueden requerirse dosis de 10 mg/día para obtener efecto máximo en la hipertrofia prostática benigna.

Doxazosina. La doxazosina (CARDURA, otros) es otro análogo estructural de la prazosina. También es un agonista altamente selectivo de los receptores adrenérgicos α_1, aunque no selectivo entre los subtipos de receptor α_1, pero

difiere en su perfil farmacológico (Babamoto y Hirokawa, 1992).

La semivida de la doxazosina es de aproximadamente 20 h y su acción puede extenderse hasta por 36 h. La biodisponibilidad y la extensión del metabolismo de doxazosina y prazosina son semejantes. La mayor parte de los metabolitos de la doxazosina se eliminan por el excremento; sus efectos hemodinámicos se parecen a los de la prazosina. Debe administrarse al principio a una dosis de 1 mg en el tratamiento de hipertensión o BPH. En forma semejante a lo observado con la terazosina, posee efectos beneficiosos en el tratamiento a largo plazo de BPH, y ello se vincula con la apoptosis, que es independiente del antagonismo del receptor α_1.

Alfuzosina. La *alfuzosina* (UROXATRAL) es un antagonista de los receptores α_1 basado en quinozolina, con afinidad muy parecida en todos los subtipos de receptor α_1 (Foglar *et al.*, 1995; Kenny *et al.*, 1996). Se ha utilizado de manera extensa en el tratamiento de hiperplasia prostática benigna. Su biodisponibilidad es de alrededor de 64%; tiene una semivida de 3 a 5 h. La dosis recomendada es de una tableta de 10 mg de liberación extendida todos los días, ingerida en la misma comida diariamente.

Tamsulosina. La tamsulosina (FLOMAX), una benzenosulfonamida, es un antagonista de los receptores α_1 con cierta selectividad por subtipos de receptores α_{1A} (y α_{1D}) en comparación con α_{1B} (Kenny *et al.*, 1996). Esta selectividad puede favorecer el bloqueo de los receptores α_{1A} en la próstata. La tamsulosina es eficaz en el tratamiento de BPH, con poco efecto sobre la presión arterial (Wilde y McTavish, 1996; Beduschi *et al.*, 1998); se absorbe bien y tiene una semivida de 5 a 10 h; se metaboliza de manera extensa por los CYP. Puede administrarse a una dosis inicial de 0.4 mg; una dosis de 0.8 mg finalmente resultará más eficaz en algunos individuos. La eyaculación anormal es un efecto adverso de la tamsulosina.

Efectos adversos. Un posible efecto adverso grave de la prazosina y sus congéneres es el llamado efecto de primera dosis; en ocasiones se observan hipotensión postural notable y síncope 30 a 90 min luego de tomar la dosis inicial.

También han ocurrido crisis de síncope con el incremento rápido de la posología, o cuando se añade un segundo antihipertensor al programa del paciente que está tomando una gran dosis. No están claros los mecanismos causales de estas reacciones hipotensivas intensificadas o del desarrollo de tolerancia a dichos efectos. Puede contribuir una acción en el SNC que reduce la emisión de impulsos simpáticos (*véase* antes en este capítulo). El riesgo del fenómeno de primera dosis se vuelve mínimo al limitar la dosis inicial (p. ej., 1 mg a la hora de acostarse), con incremento gradual de la dosificación y adición cuidadosa de otros fármacos antihipertensores.

Como la hipotensión ortostática puede ser un problema, durante el tratamiento prolongado con prazosina o sus congéneres, resulta esencial verificar la presión arterial tanto en posición erguida como en decúbito. No es frecuente que la aparición de efectos adversos inespecíficos, como cefalalgia, "mareos" y astenia limite el tratamiento con prazosina. La molestia inespecífica de "mareo" por lo general no se debe a hipotensión ortostática. Aunque no bien comprobados, los efectos adversos de los análogos estructurales de este fármaco parecen ser semejantes a los del compuesto original. No se espera que la tamsulosina, 0.4 mg/día, tenga efectos sobre la presión arterial, aunque puede haber alteraciones de la eyaculación.

Aplicaciones terapéuticas. Se han utilizado prazosina y sus congéneres con buenos resultados para tratar la hipertensión general primaria (*véase* cap. 32). Se ha centrado interés considerable en la utilización de los antagonistas adrenérgicos α_1 para tratar la hipertensión, en vista de la tendencia de estos compuestos a mejorar en vez de empeorar los espectros de lípidos y el metabolismo de glucosa e insulina en pacientes con hipertensión que están en peligro de enfermedad ateroesclerótica (Grimm, 1991). Además, las catecolaminas son estimulantes poderosos de la hipertrofia del músculo liso vascular que actúa por *vía* de los receptores α_1 (Okazaki *et al.*, 1994). No se sabe en qué grado estos efectos de los antagonistas α_1 tienen importancia clínica para disminuir el riesgo de ateroesclerosis.

Otros usos más de los agonistas α, que se describirán adelante, incluyen los destinados a tratar la insuficiencia congestiva cardíaca y los problemas de las vías urinarias bajas que son consecuencia de hipertrofia prostática benigna.

Insuficiencia cardíaca congestiva. Se han usado antagonistas adrenérgicos α para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, como se ha hecho con otros vasodilatadores. Los efectos de la prazosina a corto plazo en estos pacientes se deben a dilatación tanto de arterias como de venas, lo cual origina reducción de la precarga y de la poscarga, hecho que incrementa el gasto cardíaco y reduce la congestión pulmonar. En contraposición a los resultados obtenidos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o de una combinación de *hidralazina* y un nitrato orgánico, no se ha observado que la prazosina prolongue la vida de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca congestiva (Cohn *et al.*, 1986).

Hiperplasia prostática benigna (BPH). La BPH origina obstrucción uretral sintomática en un porcentaje importante de ancianos, con lo cual el chorro de la orina es débil, surge polaquiuria y nicturia. Los síntomas comentados son consecuencia de una combinación de la presión mecánica en la uretra, por el incremento en la masa de músculo de fibra lisa y el incremento en el tono de dicho músculo en la próstata y el cuello de la vejiga (Kyprianou, 2003) mediado por el receptor α_1. Los receptores α_1 del músculo trígono de la vejiga y la uretra contribuyen a la resistencia al flujo de orina hacia el exterior. La prazosina reduce esta resistencia en algunos pacientes con vaciamiento vesical alterado a causa de obstrucción prostática o descentralización parasimpática por lesión raquídea (Kirby *et al.*, 1987; Andersson, 1988). La eficacia de los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 en el tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna, y la importancia de los mismos, se ha demostrado en múltiples estudios clínicos controlados. La extirpación transuretral de la próstata ha sido el tratamiento quirúrgico aceptado para síntomas de obstrucción urinaria en varones con BPH; sin embargo, hay algunas complicaciones graves potenciales (p. ej., riesgo de impotencia), y la mejoría tal vez no sea permanente. También se dispone de otros procedimientos que conllevan menos penetración corporal. El tratamiento médico ha consistido en administrar antagonistas adrenérgicos α durante muchos años. Se aprobaron para esta indicación la finasterida (PROPECIA) y *dutasterida* (AVODART), fármacos que inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (*véase* cap. 58) y que pueden reducir el volumen de la próstata en algunos pacientes. De cualquier modo, su eficacia general parece menor que la de los antagonistas de los receptores α_1 (Lepor *et al.*, 1996). Los antagonistas adrenérgicos selectivos α_1 tienen eficacia en la hiperplasia prostática benigna, por su efecto de relajación del músculo liso en el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática. Los fármacos de esta clase mejoran

pronto el flujo urinario, en tanto que las acciones de la finasterida se retrasan de manera característica durante meses. Datos de estudios recientes indican que la combinación de doxazosina y finasterida disminuye el peligro de una evolución clínica global de la hipertrofia prostática en grado mucho más significativo que el uso de uno y otro fármacos por separado (McConnell *et al.*, 2003). Se han estudiado en forma amplia productos como prazosina, terazosina, doxazosina, tamsulosina y alfuzosina y se les ha utilizado de manera extensa en individuos con hiperplasia prostática benigna (Cooper *et al.*, 1999). Con excepción de la tamsulosina, al parecer es semejante la eficacia comparativa de cada producto especialmente en comparación con los efectos adversos relativos como hipotensión postural, aunque son escasas las comparaciones directas. La tamsulosina en dosis recomendadas de 0.4 mg/día, probablemente cause menor hipotensión ortostática que los demás fármacos. Hay cada vez más pruebas de que el subtipo predominante de receptor α_1 expresado en la próstata humana es el α_{1A} (Forray *et al.*, 1994; Ruffulo y Hieble, 1999). Los datos que se obtengan en esta área servirán de base para la selección de los antagonistas del receptor α con especificidad por el subtipo importante de receptor α_1. Sin embargo, persiste la posibilidad de que algunos de los síntomas de BPH provengan de receptores α_1 en otros sitios como vejiga, médula espinal o encéfalo.

Otros trastornos. Aunque las pruebas anecdóticas han sugerido que la prazosina podría ser útil en el tratamiento de los pacientes con angina variante (angina de Prinzmetal) a causa de vasoespasmo coronario, no ha podido demostrarse un beneficio claro en pruebas pequeñas controladas. En algunos estudios se indica que la prazosina disminuye la incidencia de vasoespasmo de los dedos en los pacientes con enfermedad de Raynaud; sin embargo, no se ha identificado su eficacia relativa en comparación con otros vasodilatadores (p. ej., bloqueadores de los canales del Ca^{2+}). La prazosina puede ofrecer algunos beneficios a los pacientes que tienen otros trastornos vasoespásticos (Spittell y Spittell, 1992). Este fármaco disminuye las arritmias ventriculares inducidas por la ligadura de la arteria coronaria o la repercusión en los animales de laboratorio; no se ha dilucidado su potencial terapéutico en el ser humano. La prazosina podría ser útil también en el tratamiento de sujetos con insuficiencia valvular mitral o aórtica, al parecer porque reduce la poscarga.

Otros antagonistas de receptores adrenérgicos α

Alcaloides del cornezuelo de centeno. Se trata de los primeros compuestos de bloqueo adrenérgico que se descubrieron y su farmacología general se describió en los estudios clásicos de Dale. Estos alcaloides del cornezuelo manifiestan una variedad compleja de propiedades farmacológicas. En grados variables, los agentes mencionados actúan como agonistas o antagonistas parciales a nivel de receptores α, receptores dopamínicos y de serotonina. Más datos sobre los alcaloides del cornezuelo se incluyen en el capítulo 11 y en las ediciones anteriores de este texto.

Indoramina. Es un antagonista competitivo, selectivo, de los receptores α_1 que se ha usado para tratar la hipertensión. Su administración pone también de manifiesto un antagonismo competitivo de los receptores de histamina H_1 y de 5-HT. Como antagonista selectivo α_1, la indoramina disminuye la presión arterial con taquicardia mínima. El fármaco reduce también la incidencia de crisis del fenómeno de Raynaud.

La biodisponibilidad de la indoramina es, por lo general, menor de 30% (con variabilidad considerable) y presenta metabolismo extenso de primer paso. Se excreta poca cantidad del fármaco sin cambios en la orina y pueden ser biológicamente activos algunos de sus metabolitos. La semieliminación es de casi 5 h. Parte de los efectos adversos de la indoramina son sedación, boca seca e insuficiencia de la eyaculación. Aunque la indoramina es un antihipertensor eficaz, muestra una farmacocinética compleja y carece de un sitio bien definido en la terapéutica actual. No se encuentra aún en el mercado estadounidense.

Ketanserina. Aunque creada como antagonista de los receptores de 5-HT, bloquea también los receptores adrenérgicos α_1. Este fármaco se describe con mayor amplitud en el capítulo 11.

Urapidilo. Es un antagonista adrenérgico selectivo α_1 novedoso que tiene estructura química diferente a la de la prazosina y los compuestos relacionados. El bloqueo de los receptores α_1 periféricos es la causa primordial de la hipotensión que produce este compuesto, aunque tiene también acciones en el SNC. El fármaco se metaboliza con amplitud y tiene una semivida de 3 h. Aún no se ha establecido con firmeza la función del urapidilo en el tratamiento de la hipertensión. No está aprobado para aplicación clínica en Estados Unidos.

Bunazosina. El producto en cuestión es un antagonista con selectividad α_1 de la clase quinazolínica, que disminuye la tensión arterial en hipertensos (Harder y Thurmann, 1994). Es un producto que no se distribuye aún en Estados Unidos.

Yohimbina. Este medicamento (YOCON) es un antagonista competitivo selectivo de los receptores adrenérgicos α_2. El compuesto es un alcaloide de la indolalquilamina y se encuentra en la corteza del árbol *Pausinystalia yohimbe* y en la raíz de *Rauwolfia;* su estructura es similar a la de la reserpina. La yohimbina entra con facilidad en el SNC donde incrementa la presión arterial y la frecuencia cardíaca; fomenta también la actividad motora y produce temblores. Estas acciones son opuestas a las de la clonidina, que es un agonista α_2 (Grossman *et al.*, 1993). La yohimbina es también un antagonista de la 5-HT. Antes se utilizó ampliamente para tratar la disfunción sexual masculina. Aunque nunca se demostró con claridad su eficacia, se ha renovado el interés por su uso en el tratamiento de este trastorno. El fármaco fomenta la actividad sexual en la rata macho y podría beneficiar a algunos pacientes con disfunción eréctil psicógena (Reid *et al.*, 1987). Sin embargo, se ha demostrado concluyentemente la eficacia de inhibidores de PDE5 *(sildenafilo, vardenafilo* y *tadalafilo)* y *apomorfina* en el tratamiento de la disfunción eréctil, con productos ingeribles. Algunos estudios pequeños sugieren que la yohimbina también puede ser útil en la neuropatía diabética y en el tratamiento de la hipotensión postural.

Neurolépticos. Los compuestos naturales sintéticos de otras clases químicas, creados primordialmente porque son antagonistas de los receptores D_2 de la dopamina, manifiestan también actividad de bloqueo adrenérgico α. La *clorpromazina, haloperidol* y otros neurolépticos de los tipos de la fenotiazina y de la butirofenona producen bloqueo importante de receptores α tanto en animales de laboratorio como en seres humanos.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Los antagonistas competitivos de los receptores adrenérgicos β, o bloqueadores β, han recibido una enorme atención clínica por su eficacia para tratar la hipertensión, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca congestiva y algunas arritmias.

Historia. La hipótesis de Ahlquist de que los efectos de las catecolaminas eran mediados por activación de receptores adrenérgicos α y adrenérgicos β distintos brindó el ímpetu inicial para la síntesis y valoración farmacológica de los compuestos de bloqueo adrenérgico β (*véase* cap. 6). El primer agente selectivo de esta clase fue el *dicloroisoproterenol*. Sin embargo, este compuesto es un agonista parcial, una propiedad que se consideró impedía su aplicación clínica segura. James Black *et al.* emprendieron a finales del decenio de 1950 un programa para crear otros fármacos de esta clase. Aunque la utilidad de su primer antagonista, el *pronetalol*, se vio limitada por la producción de tumores tímicos en el ratón, pronto apareció el *propranolol*.

Propiedades químicas. Las fórmulas estructurales de algunos antagonistas del receptor β de empleo general se incluyen en la figura 10-7. Las semejanzas estructurales entre agonistas y antagonistas que actúan en los receptores mencionados son mayores que las que privan entre los agonistas y antagonistas de receptores α. La sustitución del grupo isopropilo u otra fracción voluminosa del nitrógeno amínico facilita la interacción con los receptores β. Se advierte una tolerancia muy amplia, por la naturaleza de la fracción aromática en los antagonistas de receptores β no selectivos; sin embargo, es mucho más limitada la tolerancia estructural de los antagonistas selectivos de β_1.

Revisión general. El propranolol es un antagonista de receptor β competitivo que ha seguido siendo el prototipo con el cual se comparan otros productos de iguales características. Es posible diferenciar algunos antagonistas β más, por las propiedades siguientes: afinidad relativa por los receptores β_1 y β_2, actividad simpaticomimética intrínseca, bloqueo de receptores α, diferencias en la liposolubilidad, capacidad de inducir vasodilatación, y propiedades farmacocinéticas. Algunas de estas características intrínsecas y diferenciadoras poseen importancia clínica porque permiten orientar la selección apropiada del antagonista de receptor β para un paciente individual.

El propranolol tiene igual afinidad por los receptores β_1 y β_2; por lo tanto, es un antagonista adrenérgico β no selectivo. Compuestos como *metoprolol, atenolol, acebutolol, bisoprolol* y *esmolol* tienen cierta afinidad mayor por los receptores β_1 que por los receptores β_2; éstos son ejemplos de antagonistas selectivos β_1, aunque la selectividad no es absoluta. El propranolol es un antagonista puro y carece de capacidad para activar los receptores adrenérgicos β. Diversos bloqueadores β (p. ej., *pindolol* y acebutolol) activan a los receptores β, en parte en ausencia de catecolaminas; sin embargo, las actividades intrínsecas de estos fármacos son menores que las de un agonista completo como el isoproterenol. Se dice que estos agonistas parciales tienen actividad simpaticomimética intrínseca. Una actividad simpaticomimética importante sería contraproducente con respecto a la reacción deseada de un antagonista adrenérgico β; sin embargo, la actividad residual leve podría, por ejemplo, prevenir la bradicardia profunda o el inotropismo negativo en un corazón en reposo. Empero, no está clara la ventaja clínica potencial de esta propiedad, y puede ser una desventaja en el contexto de prevención secundaria de infarto de miocardio (*véase* más adelante en este capítulo).

Además, se ha encontrado que otros antagonistas de los receptores β tienen la propiedad del denominado agonismo inverso (*véase* cap. 1). Estos fármacos pueden disminuir la activación basal de emisión de señales de receptores β al desviar hacia el estado inactivado el equilibrio de receptores que tienen actividad espontánea (Chidiac *et al.*, 1994). Algunos antagonistas del receptor β también poseen actividad estabilizante de membrana o anestésica local, similar a la de lidocaína, que no depende del bloqueo β; los fármacos en cuestión incluyen propranolol, acebutolol y *carvedilol*. El pindolol, metoprolol, *betaxolol* y *labetalol* poseen leves efectos de estabilización de membrana. Muchos de los antagonistas del receptor β no bloquean los receptores adrenérgicos α, pero el labetalol, el carvedilol y el *bucindolol* son ejemplos de fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos α_1 y β. Además del carvedilol, el labetalol y el bucindolol, otros muchos antagonistas del receptor β poseen propiedades vasodilatadoras por mecanismos que serán expuestos más adelante. Incluyen *celiprolol, nebivolol, nipradilol, carteolol*, betaxolol, *bopindolol* y *bevantolol* (Toda, 2003).

Propiedades farmacológicas

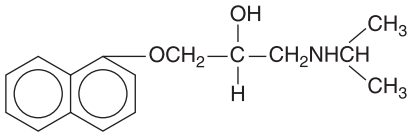
Como en el caso de los agentes de bloqueo adrenérgico α, las propiedades farmacológicas de los antagonistas adrenérgicos β se pueden explicar en gran medida a partir de los conocimientos de las reacciones desencadenadas por los receptores en los diversos tejidos y la actividad de los nervios simpáticos que los inervan (*véase* cuadro 6-1). Por ejemplo, el bloqueo de los receptores β tiene poco efecto en el corazón normal del individuo que está en reposo, pero ejerce efectos profundos cuando domina el control simpático del corazón, como sucede durante la realización del ejercicio o el estrés.

En este capítulo se han clasificado los antagonistas de receptores adrenérgicos β de subtipo no selectivo ("primera generación"), con selectividad por β_1 ("segunda generación") y que no son selectivos de un subtipo o lo son con *acciones cardiovasculares adicionales* ("tercera generación"). Estos últimos tienen propiedades adicionales en aparato cardiovascular (en particular vasodilatación) que al parecer no tiene relación alguna con el bloqueo β. En el cuadro 10-4 se incluyen las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas importantes de los antagonistas del receptor β.

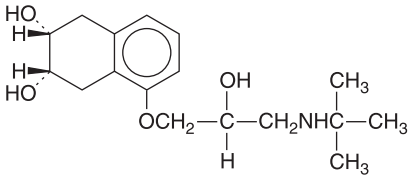
Aparato cardiovascular. Los principales efectos terapéuticos de los antagonistas adrenérgicos β se ejercen en el aparato cardiovascular. Es importante distinguir entre estos efectos en los sujetos normales y los que ocurren en los individuos con enfermedad cardiovascular, como hipertensión o isquemia miocárdica.

Puesto que las catecolaminas tienen acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas, los antagonistas adrenérgicos β disminuyen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Este efecto es moderado en un grado correspondiente cuando es baja la estimulación tónica de los receptores β.

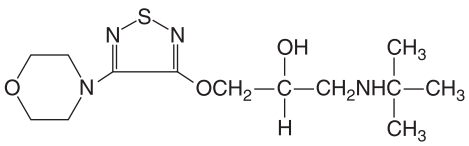
Antagonistas no selectivos



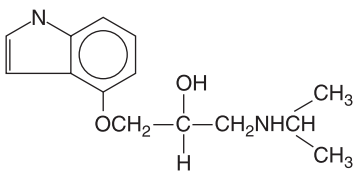
PROPRANOLOL



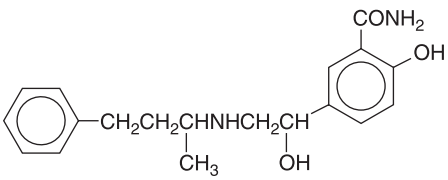
NADOLOL



TIMOLOL

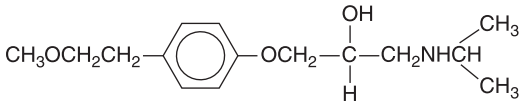


PINDOLOL

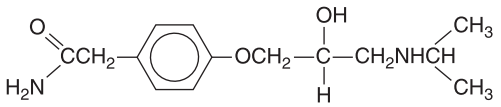


LABETALOL

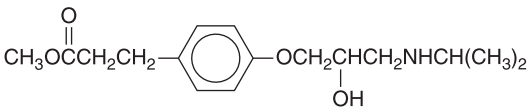
Antagonistas selectivos β_1



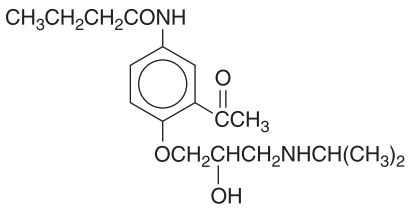
METOPROLOL



ATENOLOL



ESMOLOL



ACEBUTOLOL

Figura 10-7. ***Fórmulas estructurales de algunos antagonistas de los receptores adrenérgicos β.***

Sin embargo, cuando se activa el sistema nervioso simpático, como sucede durante el ejercicio y el estrés, los antagonistas adrenérgicos β atenúan el incremento esperado de la frecuencia cardíaca. La administración a corto plazo de antagonistas adrenérgicos β, como propranolol, disminuye el gasto cardíaco; la resistencia periférica aumenta en proporción a fin de conservar la presión arterial como un resultado del bloqueo de receptores β_2 vasculares y reflejos compensadores, como aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, lo cual da pie a activación de receptores adrenérgicos α vasculares. Aun así, con el uso a largo plazo de antagonistas adrenérgicos β, la resistencia periférica total vuelve a valores iniciales (Mimran y Ducailar, 1988) o disminuye en pacientes con hipertensión (Man in't Veld *et al.*, 1988). Con antagonistas de los receptores β que también son agonistas de los receptores α_1, como labetalol, carvedilol y bucindolol, el gasto cardíaco se conserva con una disminución mayor de la resistencia periférica. Lo anterior también se observa con los antagonistas del receptor β que son vasodilatadores directos.

Cuadro 10-4

Propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de los agentes de bloqueo del receptor β

FÁRMACO	ACTIVIDAD ESTABILIZANTE DE MEMBRANA	ACTIVIDAD AGONISTA INTRÍNSECA	LIPOSOLUBILIDAD	MAGNITUD DE LA ABSORCIÓN (%)	BIODISPONIBILIDAD DESPUÉS DE INGESTIÓN (%)	SEMIVIDA PLASMÁTICA (horas)	UNIÓN A PROTEÍNA (%)
Primera generación de bloqueadores β clásicos no selectivos							
Nadolol	0	0	Pequeña	30	30-50	20-24	30
Penbutolol	0	+	Grande	Aproximadamente 100	Casi 100	Casi 5	80-98
Pindolol	+	+++	Pequeña	>95	Casi 100	3-4	40
Propranolol	++	0	Grande	<90	30	3-5	90
Timolol	0	0	Pequeña a moderada	90	75	4	<10
Segunda generación de bloqueadores β selectivos β_1							
Acebutolol	+	+	Pequeña	90	20-60	3-4	26
Atenolol	0	0	Pequeña	90	50-60	6-7	6-16
Bisoprolol	0	0	Pequeña	≤90	80	9-12	Alrededor de 30
Esmolol	0	0	Pequeña	NA	NA	0.15	55
Metoprolol	+*	0	Moderada	Casi 100	40-50	3-7	12
Tercera generación de bloqueadores β no selectivos, con acciones adicionales							
Carteolol	0	++	Pequeña	85	85	6	23-30
Carvedilol	++	0	Moderada	>90	Casi 30	7-10	98
Labetalol	+	+	Pequeña	>90	Casi 33	3-4	Casi 50
Tercera generación: bloqueadores β selectivos β_1 con acciones adicionales							
Betaxolol	+	0	Moderada	>90	Casi 80	15	50
Celiprolol	0	+	Pequeña	Alrededor de 74	30-70	5	4-5

*Detectable sólo en dosis mucho mayores de las necesarias para bloqueo β.

Los antagonistas del receptor β ejercen efectos significativos en el ritmo y el automatismo cardíacos. A pesar de que se pensó que dichos efectos provenían exclusivamente del bloqueo de los receptores β_1, es posible que los receptores β_2 también regulen la frecuencia cardíaca en humanos (Brodde y Michel, 1999; Altschuld y Billman, 2000). También se ha identificado a los receptores β_3 en tejido miocárdico normal en algunas especies, entre ellas los seres humanos (Moniotte *et al.*, 2001). A diferencia de los receptores β_1 y β_2, los β_3 están vinculados con G_i, y su estimulación inhibe la contracción y la relajación del miocardio. No se ha definido la acción fisiológica de los receptores β_3 (Morimoto *et al.*, 2004). Los antagonistas del receptor β disminuyen la frecuencia sinusal, la velocidad espontánea de despolarización de marcapasos ectópicos, lentifican la conducción de las aurículas y el nudo AV, y prolongan el periodo refractario funcional del nudo auriculoventricular.

Aunque las concentraciones altas de muchos bloqueadores β ejercen efectos del tipo de los de la quinidina (actividad estabilizadora de la membrana), es dudoso que éstos sean importantes con las dosis ordinarias de estos compuestos. Sin embargo, podrían tener importancia cuando ocurre sobredosificación. Cabe señalar que se cuenta con algunas pruebas sugerentes de que el *d*-propranolol puede suprimir las arritmias ventriculares de manera independiente del bloqueo de los receptores β (Murray *et al.*, 1990).

Los efectos cardiovasculares de los agonistas adrenérgicos β son más evidentes durante el ejercicio dinámico. En presencia de bloqueo de los receptores β se atenúan los incrementos de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica inducidos por el ejercicio. Sin embargo, el aumento del gasto cardíaco así inducido se ve menos afectado, gracias a un aumento del volumen por contracción (Shephard, 1982). Los efectos de los antagonistas adrenérgicos β durante el ejercicio son análogos en cierto grado a los cambios que se producen con el envejecimiento normal. En ancianos sanos, los incrementos de la frecuencia cardíaca inducidos por las catecolaminas son menores que en personas jóvenes. Sin embargo, el aumento del gasto cardíaco en los ancianos puede preservarse mediante un incremento del volumen por contracción durante el ejercicio. Los bloqueadores β tienden a disminuir la capacidad de trabajo, como se ha visto por sus efectos en el esfuerzo físico intenso y constante a corto plazo o más prolongado (Kaiser *et al.*, 1986). Los agentes selectivos β_1 pueden alterar en menor grado el rendimiento durante el ejercicio que los antagonistas no selectivos. El bloqueo de los receptores β_2 tiende a embotar el incremento del flujo sanguíneo hacia el músculo estriado activo durante ejercicio submáximo (Van Baak, 1988). El bloqueo de los receptores β puede atenuar, además, la activación del metabolismo de la glucosa y la lipólisis que inducen las catecolaminas.

El flujo sanguíneo arterial coronario se incrementa durante el ejercicio o el estrés para satisfacer los requerimientos metabólicos del corazón. Al aumentar frecuencia cardíaca, contractilidad y presión sistólica, las catecolaminas incrementan la demanda miocárdica de oxígeno. Sin embargo, en los pacientes con arteriopatía coronaria, el estrechamiento fijo de estos vasos atenúa el incremento esperado del flujo, lo cual origina isquemia miocárdica. Los antagonistas adrenérgicos β disminuyen los efectos de las catecolaminas en los aspectos determinantes del consumo miocárdico de oxígeno. Empero, estos compuestos pueden mostrar tendencia a incrementar la necesidad de oxígeno por aumento de la presión diastólica terminal y el periodo de expulsión sistólico. Por lo general, el efecto neto consiste en mejoría de la relación entre la provisión y la demanda cardíaca de oxígeno; suele mejorar la tolerancia al ejercicio en los pacientes anginosos, cuya condición para éste se ve limitada por la aparición de dolor precordial (*véase* cap. 31).

Actividad como antihipertensores. Los antagonistas adrenérgicos β por lo general no producen reducción de la presión arterial en pacientes con presión arterial normal. Sin embargo, estos fármacos disminuyen la presión arterial en sujetos hipertensos. A pesar de su uso generalizado, no se han dilucidado los mecanismos antes de este efecto clínico importante. La liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular recibe el estímulo del sistema nervioso simpático *por* los receptores β_1, y los antagonistas adrenérgicos β bloquean este efecto (*véase* cap. 30). Empero, no es tan clara la relación entre este fenómeno y la disminución de la presión arterial. Algunos investigadores han observado que el efecto antihipertensivo del propranolol es más notable en los pacientes con concentraciones altas de renina en plasma que en aquellos con concentraciones bajas o normales. Sin embargo, los antagonistas de los receptores β son eficaces incluso en individuos con renina plasmática baja y el pindolol es un agente antihipertensor eficaz que tiene poco o ningún efecto en la actividad plasmática de renina.

Los receptores adrenérgicos β presinápticos aumentan la liberación de noradrenalina desde las neuronas simpáticas, pero no está clara la importancia de la liberación disminuida de noradrenalina para los efectos antihipertensivos de los antagonistas adrenérgicos β. Aunque no cabría esperar que los bloqueadores β redujeran la contractilidad del músculo liso vascular, la administración duradera de estos compuestos a pacientes hipertensos acaba por producir disminución de la resistencia vascular periférica (Man in't Veld *et al.*, 1988). No se ha identificado el mecanismo de tan importante efecto, pero esta reducción retrasada de la resistencia vascular periférica ante un decremento persistente del gasto cardíaco parece explicar gran parte de los efectos antihipertensivos de estos fármacos. A pesar de que se ha planteado la hipótesis de que las acciones de los bloqueadores β en el sistema nervioso central también pueden contribuir a sus efectos antihipertensores, son pocas las pruebas que apoyan tal posibilidad y los fármacos que apenas penetran la barrera hematoencefálica son agentes eficaces con esa propiedad.

Algunos antagonistas del receptor β originan vasodilatación periférica y se ha planteado que, como mínimo, seis de sus propiedades contribuyen a tal efecto que incluyen: producción de óxido nítrico, activación de receptores β_2, bloqueo de receptores α_1, bloqueo de la penetración de calcio, abertura de conductos de potasio y actividad antioxidante. La posibilidad de que los antagonistas vasodilatadores de receptor β actúen por medio de uno de los mecanismos o por varios, se muestra en el cuadro 10-5 y la figura 10-8. Tales mecanismos al parecer contribuyen a los efectos antihipertensores, al intensificar la hipotensión, incrementar el flujo sanguíneo periférico y disminuir la poscarga. Se ha observado también que dos de los agentes en cuestión (celiprolol y nebivolol) originan vasodilatación y con ello disminuyen la precarga. Nebivolol según se informa, activa los receptores β_3 endoteliales, principalmente a la producción de NO y dilatación de los microvasos coronarios humanos (Dessy *et al.* 2005).

Se necesitan más investigaciones en humanos, pero los agentes mencionados pueden acompañarse de una menor incidencia de broncoespasmo, trastornos del metabolismo de lípidos, impotencia, disminución del flujo sanguíneo regional, mayor resistencia vascular y síntomas de abstinencia. La menor incidencia de los efectos adversos en cuestión sería particularmente beneficiosa en individuos que tienen resistencia a la insulina y diabetes mellitus, además de la hipertensión (Toda, 2003). No se ha dilucidado la importancia clínica que para los humanos tienen algunas de las diferencias relativamente sutiles en las propiedades farmacológicas de tales compuestos. El interés particular se ha orientado a pacientes de insuficiencia cardíaca congestiva o arteriopatía periférica oclusiva.

El propranolol y otros antagonistas adrenérgicos β no selectivos inhiben la vasodilatación causada por el isoproterenol y aumentan la reacción presora a la adrenalina. Esto tiene importancia particular en los pacientes con feocromocitoma, en quienes deben usarse antagonistas adrenérgicos β sólo después de haberse establecido el bloqueo adrenérgico α adecuado. Lo anterior evita la vasoconstricción descompensada mediada por los receptores α que causa la adrenalina secretada por el tumor.

Cuadro 10-5

Tercera generación de antagonistas del receptor β con acciones cardiovasculares adicionales: mecanismos propuestos que contribuyen a la vasodilatación

PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO	AGONISMO DEL RECEPTOR β_2	ANTAGONISMO DEL RECEPTOR α_1	BLOQUEO DE LA PENETRACIÓN DE CALCIO	ABERTURA DE CONDUCTOS DE POTASIO	ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE
Celiprolol*	Celiprolol*	Carvedilol	Carvedilol	Tilisolol*	Carvedilol
Nebivolol*	Carteolol	Bucindolol*	Betaxolol		
Carteolol	Bopindolol*	Bevantolol*	Bevantolol*		
Bopindolol*		Nipradilol*			
Nipradilol*		Labetalol			

*No se le distribuye aún en Estados Unidos y muchos de estos productos están en fase de investigación.

Aparato respiratorio. Los antagonistas adrenérgicos β no selectivos como el propranolol bloquean los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso bronquial. Esto logra tener poco efecto en la función pulmonar en los individuos normales. Sin embargo, en los pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica este bloqueo puede producir broncoconstricción que pone en peligro la vida. Aunque los antagonistas selectivos β_1 o los antagonistas con actividad simpaticomimética intrínseca tienden a incrementar en menor grado que el propranolol la resistencia de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos, son fármacos que deben usarse sólo con gran precaución, si acaso se utilizan, en los pacientes con enfermedades broncoespásticas. Algunos fármacos, como el celiprolol, con selectividad por el receptor β_1, y agonismo parcial en el β_2, parecen promisorios, aunque es limitada la experiencia clínica con ellos (Pujet *et al.*, 1992).

Efectos metabólicos. Los antagonistas adrenérgicos β modifican el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Las catecolaminas promueven la glucogenólisis y movilizan a la glucosa por reacción a la hipoglucemia. Los bloqueadores β no selectivos pueden retardar la recuperación de la hipoglucemia en la diabetes mellitus de tipo 1 (insulinodependiente), pero pocas veces en la de tipo 2. Además de bloquear la glucogenólisis, los antagonistas del receptor β interfieren en los efectos contrarreguladores de las catecolaminas secretadas durante la hipoglucemia, al disminuir la percepción de

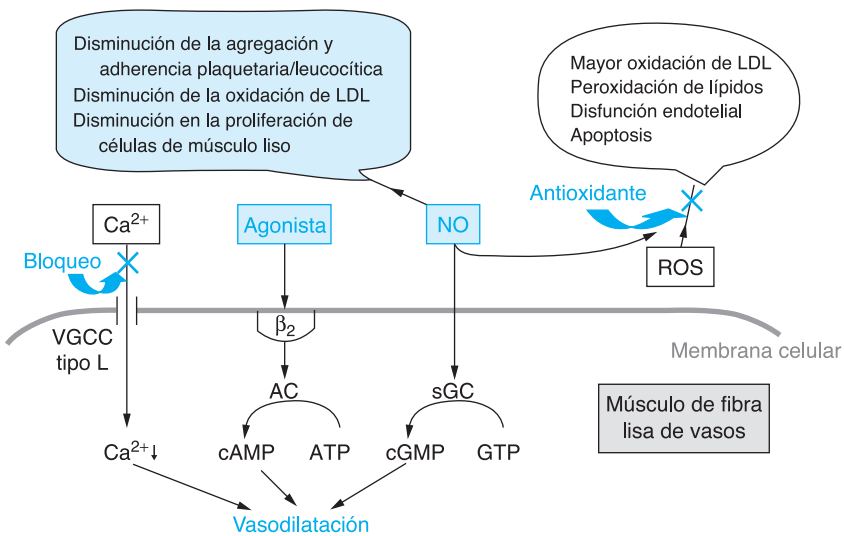


Figura 10-8. ***Mecanismos en que se basan las acciones de los bloqueadores β vasodilatadores en los vasos sanguíneos.*** ROS, especies de oxígeno reactivas *(reactive oxygen species);* sGC, guanililciclasa soluble *(soluble guanylyl cyclase);* AC, adenililciclasa; VGCC, conducto de calcio regulado por voltaje *(voltage gated* Ca^{2+} *chanel);* cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; GTP, trifosfato de guanosina; NO, óxido nítrico. (Con autorización de Toda, 2003.)

síntomas como temblor, taquicardia y nerviosismo. Por todo lo comentado, habrá que tener gran cuidado si se usan los antagonistas de receptores adrenérgicos β en personas con diabetes lábil y reacciones hipoglucémicas frecuentes. En caso de estar indicado algún producto de ese tipo, se preferirá un antagonista que sea selectivo β_1, porque con ellos hay menor posibilidad de que se prolongue o retrase la recuperación del sujeto con hipoglucemia (Dunne *et al.*, 2001; DiBari *et al.*, 2003).

Los receptores β median la activación de la lipasa hormonosensible en adipocitos, de modo que se liberan a la circulación ácidos grasos libres (*véase* cap. 6); dicho flujo mayor de tales ácidos constituye una fuente importante de energía para el músculo en ejercicio. Los antagonistas del receptor β aplacan la liberación de ácidos grasos libres, desde los adipocitos. Los antagonistas no selectivos β siempre disminuyen el nivel de HDL/colesterol, incrementan el de LDL/colesterol y también el de los triglicéridos. A diferencia de ello, los antagonistas con selectividad por β_1 incluidos celiprolol, carteolol, nebivolol, carvedilol y bevantolol, según señalamientos, mejoran el perfil de lípidos séricos en sujetos dislipidémicos. Fármacos como el propranolol y el atenolol incrementan los niveles de triglicéridos, pero el celiprolol, el carvedilol y el carteolol administrados por largo tiempo disminuyen el nivel de tales compuestos en plasma (Toda, 2003).

A diferencia de los clásicos bloqueadores β que disminuyen la sensibilidad a la insulina, los antagonistas vasodilatadores de receptor β (como el celiprolol, el nipradilol, el carteolol, el carvedilol y el *dilevalol*) incrementan la sensibilidad a dicha hormona en individuos con resistencia a ella. Junto con los efectos cardioprotectores, la mejoría en la sensibilidad a la insulina por acción de los antagonistas de receptores β y propiedades vasodilatadoras pueden, en forma parcial, "equilibrar" el peligro de empeorar las anormalidades de lípidos que surgen con la diabetes. Si se pretende usar los bloqueadores β, se prefieren los antagonistas con selectividad por receptor β_1 o con propiedades vasodilatadoras. Además, se necesita a veces utilizar los antagonistas del receptor mencionado, en combinación con otros fármacos (como inhibidores de reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutarilo [HMG-CoA]) para aplacar los efectos metabólicos adversos (Dunne *et al.*, 2001).

Los agonistas adrenérgicos β disminuyen la concentración plasmática de K^+ al promover la captación del ion, de manera predominante hacia el interior del músculo estriado. En reposo, la administración intravenosa de solución de adrenalina disminuye la concentración plasmática de K^+. El incremento notable en la concentración de adrenalina que se produce en caso de estrés (como infarto del miocardio) puede generar hipopotasiemia, que predispondría a las arritmias cardíacas. Un antagonista experimental, ICI 118551, que tiene gran afinidad por los receptores β_2 y β_3 adrenérgicos, bloquea el efecto hipopotasiémico de la adrenalina. El ejercicio incrementa la salida de K^+ desde el músculo estriado. Las catecolaminas tienden a amortiguar el incremento del K^+ al aumentar su entrada en el músculo. Los agentes de bloqueo β anulan este efecto amortiguador.

Otros efectos. Los antagonistas adrenérgicos β suprimen el temblor inducido por las catecolaminas. Bloquean también la inhibición de la desgranulación del mastocito por las catecolaminas.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β NO SELECTIVOS DE SUBTIPO

Propranolol

En vista de la amplia experiencia con el propranolol (INDERAL, otros), se ha convertido en un fármaco útil como prototipo (cuadro 10-4). El propranolol interactúa con igual afinidad con los receptores β_1 y β_2, carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea a los receptores adrenérgicos α.

Absorción, biotransformación y excreción. El propranolol es muy lipófilo y se absorbe casi por completo por vía oral. Sin embargo, gran parte del fármaco se metaboliza en el hígado durante su primer paso por la circulación porta; en promedio, sólo llega a la circulación general una proporción de 25% aproximadamente. Además, existe una gran variación entre los individuos en la depuración presistémica del propranolol por el hígado; esto contribuye a la enorme variabilidad de las concentraciones plasmáticas (aproximadamente 20 veces) después de la administración oral del fármaco y contribuye a la gran variedad de dosis desde el punto de vista de eficacia clínica.

Una desventaja clínica del propranolol es que con el tiempo puede requerirse aumento de la dosis en múltiples pasos. El grado de extracción hepática del propranolol disminuye al incrementar la dosis. Se puede aumentar la biodisponibilidad de este medicamento mediante ingestión concomitante de alimentos así como durante la administración prolongada del fármaco.

El propranolol tiene un gran volumen de distribución (4 L/kg) y entra con facilidad al SNC. Casi 90% del fármaco en la circulación se encuentra fijo a proteínas plasmáticas. Se metaboliza de manera extensa y la mayor parte de los metabolitos aparecen en la orina. Un producto del metabolismo hepático es el 4-hidroxipropranolol, que tiene alguna actividad antagonista adrenérgica β.

El análisis de la distribución del propranolol, su depuración por el hígado y su actividad se ven complicadas por la estereoespecificidad de estos procesos (Walle *et al.*, 1988). Los enantiómeros (−) del propranolol y otros bloqueadores β son las formas activas del fármaco. Este enantiómero del propranolol parece depurarse con mayor lentitud desde el cuerpo que el enantiómero inactivo. La depuración del propranolol puede variar con el flujo sanguíneo hepático, en caso de enfermedad del hígado, y durante la administración de otros fármacos que afectan al metabolismo hepático. Se ha encontrado muy poca aplicación a la vigilancia de las concentraciones plasmáticas de propranolol, puesto que los puntos clínicos terminales (reducción de la presión arterial y la frecuencia cardíaca) se detectan con gran facilidad. Son complejas las relaciones entre las concentraciones plasmáticas de propranolol y sus efectos farmacodinámicos; por ejemplo, a pesar de su corta semivida en plasma (cerca de 4 h), su efecto antihipertensor es de duración suficiente para permitir su administración dos veces al día. Parte del enantiómero (−) del propranolol y otros bloqueadores β se capta en las terminaciones nerviosas simpáticas y se descarga cuando se produce estimulación nerviosa simpática (Walle *et al.*, 1988).

Se ha creado una presentación de propranolol de liberación sostenida (INDERAL LA) para conservar las concentraciones terapéuticas del propranolol en el plasma durante un periodo de 24 h. La supresión de la taquicardia inducida por el ejercicio se conserva durante todo el intervalo entre dosis y puede mejorarse la obediencia del paciente a la prescripción.

Aplicaciones terapéuticas. En el tratamiento de la hipertensión y la angina, la dosis oral inicial de propranolol suele ser de 40 a 80 mg/día. La dosis podrá definirse a continuación en sentido creciente, hasta que se obtenga la reacción óptima. Para el tratamiento de la angina, la dosis se puede incrementar a intervalos de menos de una semana, según la

reacción clínica observada. En caso de hipertensión, quizá no aparezca durante varias semanas la reacción completa. De manera característica, las dosis son menores de 320 mg/día. Si el propranolol se toma dos veces al día contra la hipertensión, debe medirse la presión arterial justamente antes de proporcionar la dosis para garantizar que la duración del efecto sea lo bastante prolongada. Se puede valorar la suficiencia del bloqueo adrenérgico β si se mide la supresión de la taquicardia inducida por el ejercicio. El propranolol se ha utilizado también para combatir las arritmias/taquicardias supraventriculares, arritmias/taquicardias ventriculares, las contracciones ventriculares prematuras, las taquiarritmias inducidas por digitálicos, el infarto del miocardio, feocromocitoma y la profilaxia de la migraña. Se le ha usado asimismo para algunas indicaciones que caen fuera de las propuestas por el fabricante e incluyen temblores parkinsonianos (en este caso sólo el producto de liberación sostenida), la acatisia inducida por los antipsicóticos, la hemorragia de varices en la hipertensión porta y el trastorno de ansiedad generalizado (cuadro 10-6). El propranolol se puede administrar por vía intravenosa en el tratamiento de arritmias que ponen en peligro la vida, o de pacientes sujetos a un procedimiento anestésico. En estas circunstancias, la dosis ordinaria es de 1 a 3 mg, que se aplica con lentitud (menos de 1 mg/min), con vigilancia cuidadosa y frecuente de la presión arterial, el electrocardiograma (ECG) y el funcionamiento cardíaco. Si no se obtiene la reacción esperada, podrá darse una segunda dosis después de varios minutos. Si la bradicardia es excesiva, se administra atropina para incrementar la frecuencia cardíaca. Se inicia el cambio al tratamiento por vía oral a la brevedad posible.

Nadolol

El *nadolol* (CORGARD, otros) es un antagonista de acción prolongada con igual afinidad por los receptores adrenérgicos β_1 y β_2. Está desprovisto de actividad tanto estabilizante de la membrana como simpaticomimética intrínseca. Una característica peculiar del nadolol es su semivida relativamente larga, de 12 a 24 h. Se puede utilizar para combatir la hipertensión y la angina de pecho. Entre los empleos fuera de los indicados están la prevención de la migraña, temblores parkinsonianos y hemorragia por varices en la hipertensión porta.

Absorción, biotransformación y excreción. El nadolol es muy soluble en agua y se absorbe de manera incompleta en el intestino; su biodisponibilidad es de casi 35%. La variabilidad entre individuos es menor que en el caso del propranolol. La solubilidad baja del nadolol en el tejido graso puede dar por resultado menores concentraciones del fármaco en el encéfalo, en comparación con lo que ocurre con los antagonistas adrenérgicos β más liposolubles. Aunque muchas veces se ha sugerido que la incidencia de efectos adversos en el SNC es menor con los antagonistas adrenérgicos β hidrófilos, son limitados los datos de pruebas con grupo testigo a favor de esta afirmación. El nadolol no se metaboliza de manera extensa y se excreta en gran medida intacto por la orina. La semivida del fármaco en el plasma es de casi 20 h; como consecuencia, por lo general se administra una sola vez al día. Se puede acumular en los pacientes con insuficiencia renal, por lo que la dosificación se reducirá en estos individuos.

Timolol

El timolol (BLOCADREN y otros más) es un potente antagonista del receptor β que no muestra selectividad por algún subtipo. No posee actividad simpaticomimética o de estabilización de membrana, intrínseca. Se le ha utilizado para combatir la hipertensión, la insuficiencia congestiva cardíaca, para evitar la migraña y se ha usado ampliamente para tratar el glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión intraocular.

Absorción, biotransformación y excreción. El timolol se absorbe satisfactoriamente en las vías gastrointestinales. Es metabolizado de manera externa por medio de CYP2D6 en el hígado y experimenta metabolismo de primer paso. Solamente una cantidad pequeña del fármaco original aparece en la orina. La semivida en plasma es de unas 4 h. Como dato interesante, la presentación oftálmica del timolol (TIMOPTIC y otros más) que se utiliza para tratar el glaucoma, puede absorberse en forma extensa a nivel general (*véase* cap. 63); pueden surgir efectos adversos en personas susceptibles como los asmáticos o quienes tienen insuficiencia cardíaca congestiva. La administración sistémica de *cimetidina* junto con la aplicación tópica del timolol oftálmico intensifica el grado de bloqueo β, con lo cual disminuye la frecuencia cardíaca en reposo, la presión intraocular y la tolerancia al ejercicio (Ishii *et al.*, 2000).

Pindolol

El pindolol (VISKEN y otros más), es un antagonista sin selectividad por subtipos del receptor β, con actividad simpaticomimética intrínseca. Posee poca actividad estabilizante de la membrana y escasa liposolubilidad.

Aunque se cuenta sólo con datos limitados, los bloqueadores β con actividad agonista parcial leve pueden generar reducciones más pequeñas de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo. De ahí que se prefieran estos fármacos como antihipertensores en individuos con disminución de la reserva cardíaca o proclividad a la bradicardia. De todas maneras, no se ha demostrado de manera firme la importancia clínica del agonismo parcial en pruebas con grupo testigo, pero puede tenerla en ciertos pacientes (Fitzgerald, 1993). Los compuestos del tipo del pindolol bloquean los incrementos de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco inducidos por el ejercicio.

Absorción, biotransformación y excreción. El pindolol se absorbe casi por completo por la vía oral y tiene una biodisponibilidad moderadamente alta. Estas propiedades tienden a volver mínima la variación entre individuos en las concentraciones plasmáticas del fármaco que se logran después de su administración oral. Casi 50% del pindolol se metaboliza por último en hígado. Los metabolitos principales son derivados hidroxilados que a continuación se conjugan con glucuronato o sulfato antes de su excreción renal. El resto del fármaco se elimina sin cambios por la orina. La semivida plasmática del pindolol es de casi 4 h; su depuración se reduce en pacientes con insuficiencia renal.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS SELECTIVOS β_1

Metoprolol

El metoprolol (LOPRESSOR, otros) es un antagonista adrenérgico selectivo β_1 carente de actividad simpaticomimética intrínseca y actividad estabilizadora de la membrana.

Cuadro 10-6

Resumen de agonistas y antagonistas adrenérgicos

CLASE	FÁRMACOS	ACCIONES FARMACOLÓGICAS SOBRESALIENTES	PRINCIPALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Agonistas no selectivos de acción directa	Adrenalina (α_1, α_2, β_1, β_2, β_3)	Aceleración de la frecuencia cardíaca Intensificación de la tensión arterial Incremento de la contractilidad Disminución leve de PVR Incremento del gasto cardíaco Vasoconstricción (vísceras) Vasodilatación (músculo estriado) Incremento del nivel de glucosa y ácido láctico en sangre	Glaucoma de ángulo abierto Junto con anestésicos locales para prolongar su acción Choque anafiláctico Bloqueo cardíaco completo o paro cardíaco Broncodilatador en asma	Palpitaciones Arritmias cardíacas Hemorragia cerebral Cefalea Temblor Inquietud	No se administra por vía oral Puede salvar la vida en la anafilaxia o el paro cardíaco
	Noradrenalina (α_1, α_2, β_1, $>> \beta_2$)	Incremento de la tensión sistólica y la diastólica Vasoconstricción Incremento en PVR Aceleración directa de la frecuencia cardíaca y mayor contracción Lentificación refleja de la frecuencia cardíaca	Hipotensión	Similares a los de la adrenalina Hipertensión	No se absorbe después de ingestión
Agonistas de receptor β					
No selectivos ($\beta_1 + \beta_2$)	Isoproterenol	Administración IV Disminución de PVR Incremento en el gasto cardíaco Taquiarritmias Broncodilatación	Broncodilatador en asma Bloqueo cardíaco completo o paro cardíaco Choque	Palpitaciones Taquicardia Cefalea Hiperemia cutánea Isquemia cardíaca en sujetos con CAD	Se administra por inhalación en el asma

(Continúa)

Cuadro 10-6

Resumen de agonistas y antagonistas adrenérgicos (continuación)

CLASE	FÁRMACOS	ACCIONES FARMACOLÓGICAS SOBRESALIENTES	PRINCIPALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Selectivos β_1	Dobutamina	Incremento de la contractilidad Moderada aceleración de la frecuencia cardíaca Incremento en la conducción AV	Tratamiento breve de la descompensación cardíaca después de operaciones o sujetos con CHF o MI	Incremento en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca	Usar con cautela en sujetos con hipertensión o arritmias cardíacas Utilizar solamente por vía IV
Selectivos β_2 (acción intermedia)	Albuterol Bitolterol Fenoterol Isoetarina Metaproterenol Procaterol Terbutalina Ritodrina	Relajación de músculo de fibra lisa en bronquios Relajación de músculo de fibra lisa en útero Activación de otros receptores β_2 después de administración sistémica	Broncodilatadores en el tratamiento del asma y de COPD Fármacos de acción breve/intermedia contra el broncoespasmo agudo Ritodrina, para cohibir el parto prematuro	Temblor de músculo de fibra estriada Taquicardia y otros efectos cardíacos que surgen después de administración sistémica (frecuencia mucho menor si se usa la inhalación)	Usar con cautela en sujetos con enfermedad CV (disminuye con la inhalación) Mínimos efectos adversos
(Larga acción)	Formaterol Salmeterol		El producto más indicado para profilaxia por su larga acción		Se prefiere a los productos de larga acción para profilaxia
Agonistas de receptor α					
Selectivos α_1	Metoxamina Fenilefrina Mefentermina Metaraminol Midodrina	Vasoconstricción	Congestión nasal (uso tópico) Hipotensión postural	Hipertensión Bradicardia refleja Xerostomía, sedación, hipertensión de rebote con interrupción repentina de su uso	La mefentermina y el metaraminol también actúan de manera indirecta para liberar NE La midodrina es un profármaco que se transforma *in vivo* en un compuesto activo

Selectivos α_2	Clonidina Apraclonidina Guanfacina Guanabenz Brimonidina Metildopa α	Disminución del flujo simpático desde el encéfalo a la periferia, con la cual disminuye PVR y la tensión arterial Disminución de la liberación de transmisores simpáticos provocada por estímulos nerviosos Menor producción de humor acuoso	Complemento para tratar el choque Hipertensión Para disminuir la respuesta simpática a la abstinencia de narcóticos, alcohol y tabaco Glaucoma		La apraclonidina y la brimonidina se utilizan en aplicación tópica contra el glaucoma y la hipertensión ocular La metildopa es transformada en SNC a metilo αNE, un agonista α_2 eficaz
De acción indirecta	Anfetamina Metanfetamina Metilfenidato (libera en tejidos periféricos NE; libera NE, DA, 5-HT en tejidos centrales)	Estimulación de SNC Incremento de la tensión arterial Estimulación del miocardio	Tratamiento de ADHD Narcolepsia Obesidad (rara vez)	Inquietud Temblor Insomnio Ansiedad Taquicardia Hipertensión Arritmias cardíacas	Medicamentos del apartado II (controlados) Surge notable tolerancia Su empleo a largo plazo origina dependencia Puede originar un accidente cerebral hemorrágico en personas con alguna enfermedad primaria El empleo a largo plazo puede originar esquizofrenia paranoide
De acción mixta	Dopamina (α_1, α_2, β_1, D_1; libera NE)	Vasodilatación (lechos coronario, renal y mesentérico) Mayor filtración glomerular y natriuresis Aceleración de la frecuencia cardíaca y mayor contractilidad Incremento de la tensión sistólica	Choque cardiógeno Insuficiencia cardíaca congestiva Tratamiento de insuficiencia renal aguda	Las dosis altas originan vasoconstricción	Importante por su capacidad de conservar la corriente sanguínea por riñones Se administra por vía IV
	Efedrina (α_1, α_2, β_1, β_2; libera NE)	Semejante a la adrenalina, pero de mayor duración Estimulación de SNC	Broncodilatador para tratar asma Congestión nasal Tratamiento de hipotensión y choque	Inquietud Temblor Insomnio Ansiedad Taquicardia Hipertensión	Se administran por todas las vías No se utiliza a menudo

(Continúa)

281

Cuadro 10-6

Resumen de agonistas y antagonistas adrenérgicos (continuación)

CLASE	FÁRMACOS	ACCIONES FARMACOLÓGICAS SOBRESALIENTES	PRINCIPALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Bloqueadores α					
No selectivos (clásicos bloqueadores α)	Fenoxibenzamina Fentolamina Tolazolina	Disminución de PVR y tensión arterial Venodilatación	Tratamiento del exceso de catecolaminas (como en el feocromocitoma)	Hipotensión postural Ausencia de eyaculación	Estimulación cardíaca por el desencadenamiento de reflejos y por la mayor liberación de NE, gracias al bloqueo de receptores α_2
Selectivos α_1	Prazosina Terazosina Doxazosina Trimazosina Alfuzosina Tamsulosina	Disminución de PVR y tensión arterial Relajación de músculo de fibra lisa en cuello de la vejiga y próstata	Hipertensión primaria Incremento de la corriente de orina en BPH	Hipotensión postural cuando se emprende el tratamiento	La fenoxibenzamina produce un bloqueo duradero de receptor α y en altas dosis bloquea la captación de aminas por neuronas y tejido extraneuronal La prazosina y quinazolidinas similares muestran selectividad por los receptores α_1 pero no por otros subtipos de α_1 La tamsulosina muestra moderada selectividad por receptores α_{1A}
Bloqueadores β					
No selectivos (primera generación)	Nadolol Penbutolol Pindolol Propranolol Timolol	Lentificación de la frecuencia cardíaca Disminución de la contractilidad Disminución del gasto cardíaco Conducción lenta en la aurícula y nudo AV Mayor periodo refractario, nudo AV Broncoconstricción Prolongación de la hipoglucemia Disminución de FFA en plasma	Angina de pecho Hipertensión Arritmias cardíacas CHF Feocromocitoma Glaucoma Miocardiopatía obstructiva hipertrófica Hipertiroidismo Profilaxia de la migraña	Bradicardia Efecto inotrópico negativo Disminución del gasto cardíaco Bradiarritmias Disminución en la conducción AV Broncoconstricción Fatiga	Los efectos farmacológicos dependen en gran medida del grado de tono simpaticosuprarrenal Broncoconstricción (aspecto importante en asmáticos y personas con COPD) Hipoglucemia (aspecto importante en hipoglucémicos y en diabéticos)

No selectivos (primera generación) (*continuación*)		Disminución en HDL/colesterol Incremento en LDL/colesterol y triglicéridos Hipocaliemia	Síntomas agudos de pánico Abuso y abstinencia de estupefacientes Hemorragia de varices en hipertensión porta	Alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas) Prolongación de la hipoglucemia Disfunción sexual en varones Interacciones medicamentosas	Efecto de estabilización de membrana (solamente propranolol, acebutolol, carvedilol y betaxolol) ISA (intenso en el caso del pindolol; débil, con el penbutolol, carteolol, labetalol y betaxolol)
Selectivos β_1 (segunda generación)	Acebutolol Atenolol Bisoprolol Esmolol Metoprolol				
No selectivos (tercera generación) vasodilatadores	Carteolol Carvedilol Bucindolol Labetalol	(Efecto de estabilización de membrana) (ISA) (Vasodilatación)			Surge vasodilatación con la tercera generación de fármacos; múltiples mecanismos (antagonismo de α_1; agonismo de β_2; liberación de NO; bloqueo de conductos de calcio y abertura de conductos de potasio; otras acciones)
Selectivos β_1 (tercera generación) vasodilatadores	Betaxolol Celiprolol Nebivolol				

ADHD, trastorno de hiperactividad con déficit de atención *(attention-deficit/hyperactivity disorder);* AV, auriculoventricular; BPH, hipertrofia prostática benigna *(benign prostatic hypertrophy);* CAD, arteriopatía coronaria *(coronary artery disease);* CHF, insuficiencia cardíaca congestiva *(congestive heart failure);* COPD, neumopatía obstructiva primaria *(chronic obstructive pulmonary disease);* CV, cardiovascular; DA, dopamina; D_1, receptor dopamínico de subtipo 1; FFA, ácidos grasos libres *(free fatty acids);* 5-HT, serotonina; ISA, actividad simpaticomimética intrínseca *(intrinsic sympathomimetic activity);* MI, infarto del miocardio *(myocardial infarction);* NE, noradrenalina *(norepinefrina);* NO, óxido nítrico *(nitric oxide);* PVR, resistencia vascular periférica *(peripheral vascular resistance)*.

Absorción, biotransformación y excreción. El metoprolol se absorbe casi por completo por vía oral, pero su biodisponibilidad es relativamente baja (casi de 40%) a causa del metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas del fármaco varían con amplitud (hasta 17 veces), quizá por diferencias de origen genético en la velocidad de metabolismo. El metoprolol es metabolizado sobremanera, predominantemente, en el hígado por la enzima CYP2D6, y sólo 10% del fármaco administrado se recupera en forma original en la orina. La semivida del metoprolol es de 3 a 4 h, pero puede aumentar a 7 a 8 h en personas en que es inadecuado el metabolismo por parte de CYP2D6; se ha señalado en fecha reciente que los sujetos con tal defecto metabólico tienen un peligro cinco veces mayor de presentar efectos adversos durante el uso de metoprolol que los pacientes que no tienen tal deficiencia metabólica (Wuttke *et al.*, 2002). Se cuenta con un producto de liberación extendida (TOPROL, XL) para administrar una vez al día.

Aplicaciones terapéuticas. La dosis inicial ordinaria para el tratamiento de la hipertensión es de 100 mg/día. El fármaco es eficaz, en ocasiones, cuando se administra una vez al día, aunque a menudo se usa repartido en dos dosis. La posología se puede incrementar a intervalos semanales hasta que se logra una reducción óptima de la presión arterial. Si se toma sólo una vez al día, es importante confirmar que se controle la presión arterial durante todo el periodo de 24 h. En general se utiliza repartido en dos dosis para el tratamiento de la angina estable. Para el tratamiento inicial de sujetos con infarto agudo del miocardio se cuenta con una presentación intravenosa del tartrato de metoprolol. Tan pronto lo permite la situación clínica, se cambiará a la administración por la boca. El metoprolol por lo común está contraindicado para tratar el infarto agudo en sujetos con frecuencias cardíacas menores de 45 latidos por minuto (lpm); bloqueo mayor del de primer grado (intervalo PR $\geq$0.24 s), tensión sistólica $<$100 mmHg e insuficiencia cardíaca moderada o grave. También se ha corroborado la eficacia del metoprolol en la insuficiencia cardíaca crónica. En estudios con asignación aleatoria se ha vinculado con una disminución notable en las cifras de mortalidad de todas las causas y la hospitalización en el caso de insuficiencia cardíaca que empeora, y una disminución modesta en la hospitalización por todas las causas (MERIT-HF Study Group, 1999; Prakash y Markham, 2000).

Atenolol

Este fármaco (TENORMIN, otros) es un antagonista selectivo β_1 sin actividad simpaticomimética intrínseca (Wadworth *et al.*, 1991). El atenolol es muy hidrófilo y parece penetrar en el SNC sólo en un grado limitado. Su semivida es un poco más larga que la del metoprolol.

Absorción, biotransformación y excreción. El atenolol se absorbe de manera incompleta (casi 50%), pero la mayor parte de la fracción absorbida llega a la circulación general. Las concentraciones plasmáticas de atenolol muestran una variación relativamente pequeña; las concentraciones máximas en los diferentes pacientes varían sólo dentro de un orden del cuádruple. El medicamento se excreta principalmente sin cambios por la orina y su semieliminación es de 5 a 8 h. Se acumula en pacientes con insuficiencia renal, por lo que la posología debe ajustarse en aquellos con una depuración de creatinina menor de 35 ml/minuto.

Aplicaciones terapéuticas. La dosis inicial de atenolol en el tratamiento de la hipertensión suele ser de 50 mg/día, administrados en una sola toma. Si no se observa una reacción terapéutica adecuada en plazo de algunas semanas, la dosis diaria se puede incrementar a 100 mg; es poco probable que dosis más altas produzcan un efecto antihipertensor mayor. En ancianos con hipertensión sistólica aislada se ha demostrado la eficacia del atenolol combinado con un diurético.

Esmolol

Esta sustancia (BREVIBLOC, otros) es un antagonista selectivo β_1 de acción muy breve. Tiene poca o tal vez ninguna actividad simpaticomimética intrínseca y carece de acciones de estabilización de membrana. El esmolol, administrado por vía intravenosa, resulta útil cuando se desea producir un bloqueo β de duración breve o tratar a pacientes graves en quienes los efectos adversos como bradicardia, insuficiencia cardíaca o hipotensión pueden requerir la interrupción rápida de su administración.

Absorción, biotransformación y excreción. El esmolol tiene una semivida de casi 8 min y un volumen manifiesto de distribución de casi 2 L/kg. El medicamento contiene un enlace estérico y se hidroliza con rapidez por acción de las esterasas de los eritrocitos. La semivida del metabolito del ácido carboxílico del esmolol es mucho más larga (4 h) y se acumula durante su administración prolongada en solución intravenosa. Sin embargo, este metabolito tiene muy poca potencia como antagonista adrenérgico β (1/500 de la potencia del esmolol); se excreta por orina.

El bloqueo adrenérgico β producido por el esmolol se inicia, y cesa, con gran rapidez; ocurren efectos hemodinámicos máximos en el transcurso de 6 a 10 min después de la administración de una dosis de saturación, y el bloqueo β se atenúa en grado importante en plazo de 20 min después de interrumpir la administración intravenosa. El esmolol puede tener efectos hipotensivos notorios en sujetos normales, aunque no está claro el mecanismo.

Como el esmolol se usa en situaciones urgentes en las que se justifica el inicio inmediato del bloqueo de los receptores adrenérgicos β, de manera característica se administra una dosis de saturación, seguida de administración continua de solución intravenosa. Si no se observa un efecto terapéutico adecuado en plazo de 5 min, se repite la dosis de saturación, seguida de administración de sostén a un ritmo más rápido. Este proceso, que incluye tasas progresivamente mayores de administración, puede requerir repetición hasta que se llegue al punto final deseado (es decir, disminución de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial).

Acebutolol

Este compuesto (SECTRAL, otros) es un antagonista adrenérgico selectivo β_1, con alguna actividad simpaticomimética intrínseca y actividad estabilizadora de membrana.

Absorción, biotransformación y excreción. El acebutolol se absorbe bien, pero se metaboliza de manera extensa hasta convertirse en un metabolito activo, diacetolol, que explica la mayor parte de la actividad de este compuesto. De manera característica, la semivida del acebutolol es de casi 3 h, pero la del diacetolol es de 8 a 12 h; se excreta por la orina.

Aplicaciones terapéuticas. La dosis inicial de acebutolol en la hipertensión suele ser de 400 mg/día; se puede dar en una sola dosis, pero quizá se requiera repartirlo en dos dosis para el control adecuado de la presión arterial. Suelen lograrse reacciones óptimas con dosis de 400 a

800 mg/día (límites de 200 a 1 200 mg). El fármaco debe administrarse dos veces al día para el tratamiento de las arritmias ventriculares.

Bisoprolol

El fármaco mencionado (ZEBETA) es un antagonista altamente selectivo por el receptor β_1, y que no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni de estabilización de la membrana (McGavin y Keating, 2002). En Estados Unidos se ha aprobado su uso para tratar la hipertensión y se le ha estudiado en investigaciones con asignación aleatoria, doblemente anónimas y multicéntricas en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y diuréticos en personas con insuficiencia cardíaca crónica, moderada o grave (Simon *et al.*, 2003). La mortalidad de todas las causas fue significativamente menor con el bisoprolol que con el placebo.

En términos generales, el fármaco es bien tolerado y entre sus efectos adversos se incluyen mareos, bradicardia, hipotensión y fatiga. El producto se absorbe satisfactoriamente después de ingerido y su biodisponibilidad es de alrededor de 90%. Se le elimina por excreción desde los riñones (50%) y metabolismo en el hígado hasta la formación de metabolitos farmacológicamente inactivos (50%). El bisoprolol tiene una semivida plasmática de 11 a 17 h y se le puede considerar como una opción corriente cuando se escoge a un bloqueador β para combinarlo con inhibidores de ACE y diuréticos en personas con insuficiencia cardíaca crónica estable, moderada o grave o para combatir la hipertensión (McGavin y Keating, 2002; Owen, 2002; Simon *et al.*, 2003).

Antagonistas del receptor β con otros efectos cardiovasculares (bloqueadores β de la "tercera generación")

Además de los clásicos antagonistas de receptores adrenérgicos con selectividad por β_1 y los que no tienen selectividad por subtipos, se cuenta también con una serie de fármacos con acciones vasodilatadoras; sus efectos los producen por diversos mecanismos que incluyen bloqueo de receptores adrenérgicos α_1 (labetalol, carvedilol, bucindolol, bevantolol, nipradilol), mayor producción de óxido nítrico (celiprolol, nebivolol, carteolol, bopindolol y nipradolol), propiedades de agonista de β_2 (celiprolol, carteolol y bopindolol), bloqueo de la penetración del ion calcio (carvedilol, betaxolol y bevantolol), abertura de conductos de potasio *(tilisolol)* o acción antioxidante (carvedilol) (Toda, 2003). Las acciones mencionadas se resumen en el cuadro 10-5 y la figura 10-8. Muchos de los antagonistas de la tercera generación aún no se distribuyen en Estados Unidos, pero han sido sometidos a estudios en seres humanos y se les expende en otros países.

Labetalol

Éste (NORMODYNE, TRANDATE, otros) es representativo de una clase de medicamentos que actúan como antagonistas competitivos al nivel de los receptores tanto adrenérgicos α_1 como β. El labetalol tiene dos centros ópticos y la presentación usada en clínica contiene cantidades iguales de los cuatro diastereómeros. Las propiedades farmacológicas de este compuesto son complejas porque cada isómero tiene actividades relativamente diferentes. Las propiedades de la mezcla incluyen bloqueo selectivo de los receptores adrenérgicos α_1 (en comparación con el subtipo α_2), bloqueo de los receptores β_1 y β_2, actividad agonista parcial al nivel de los receptores β_2, e inhibición de la captación neuronal de noradrenalina (efecto del tipo del de la cocaína) (*véase* cap. 6). La potencia de la mezcla de bloqueo adrenérgico β es cinco a 10 veces la del bloqueo adrenérgico α_1.

Los efectos farmacológicos del labetalol resultaron más evidentes desde que se separaron y sujetaron a prueba de manera individual los cuatro isómeros. El isómero *R,R* es casi cuatro veces más potente como antagonista adrenérgico β que el labetalol racémico y constituye gran parte del bloqueo β producido por la mezcla de isómeros, aunque ya no se está investigando como un fármaco separado (dilevalol). Como antagonista α_1, este isómero tiene una potencia menor de 20% en comparación con la mezcla racémica. El isómero *R,S* está casi totalmente desprovisto de efectos tanto adrenérgicos α como β. El isómero *S,R* carece casi por completo de actividad de bloqueo adrenérgico β, pero aun así es cinco veces más potente como bloqueador α_1 que el labetalol racémico. El isómero *S,S* está desprovisto de actividad de bloqueo β y tiene una potencia semejante a la del labetalol racémico como antagonista de los receptores α_1. El isómero *R,R* tiene alguna actividad simpaticomimética intrínseca al nivel de los receptores β_2; esto puede contribuir a la vasodilatación. El labetalol logra tener también cierta capacidad vasodilatadora directa.

Las acciones del labetalol en los receptores tanto adrenérgicos α_1 como β contribuyen a la disminución de la presión arterial que se observa en los pacientes hipertensos. El bloqueo del receptor α_1 produce relajación del músculo liso arterial y vasodilatación, en particular en la posición erecta. El bloqueo β_1 también contribuye a la disminución de la presión arterial, en parte al bloquear la estimulación simpática refleja del corazón. Además, quizás auxilie en la vasodilatación la actividad simpaticomimética intrínseca del labetalol al nivel de los receptores β_2.

El labetalol se encuentra en presentación oral para el tratamiento de la hipertensión crónica y en una intravenosa para utilizarse en urgencias antihipertensivas. Se ha relacionado con lesión hepática en un número limitado de pacientes (Clark *et al.*, 1990).

Absorción, biotransformación y excreción. Aunque el labetalol se absorbe por completo en el intestino, muestra depuración extensa de primer paso; su biodisponibilidad es de sólo 20 a 40% y muy variable. La ingestión de alimentos puede incrementar su biodisponibilidad. El fármaco se metaboliza con rapidez y de manera extensa en hígado, por biotransformación oxidativa y glucuronidación; se encuentra muy poco fármaco sin cambios en orina. La tasa de metabolismo del labetalol es sensible a los cambios del flujo sanguíneo hepático. La semivida del medicamento es de casi 8 h; la del isómero *R,R* del labetalol (dilevalol) es de casi 15 h. El labetalol brinda un ejemplo interesante y desafiante de modelaciones farmacocinética y farmacodinámica aplicadas a un fármaco que es una mezcla racémica de isómeros con cinética y acciones farmacológicas diferentes (Donnelly y Macphee, 1991).

Carvedilol

El carvedilol (COREG) es un antagonista del receptor β; pertenece a la tercera generación y cuenta con un perfil farmaco-

lógico peculiar. Bloquea los receptores β_1, β_2 y α_1 en forma semejante a como lo hace el labetalol, pero posee también efectos antioxidante y antiproliferativo. Tiene actividad de estabilización de la membrana pero no tiene una actividad simpaticomimética intrínseca. Produce vasodilatación. Se ha pensado que otras propiedades (como sus efectos antioxidante y antiproliferativo) contribuyen a los efectos beneficiosos que surgen cuando se trata la insuficiencia cardíaca congestiva. El carvedilol no incrementa el número de receptores β y no se acompaña de niveles altos de actividad de agonista inverso (Keating y Jarvis, 2003; Cheng *et al.*, 2001).

El carvedilol ha sido estudiado en innumerables investigaciones aleatorizadas doblemente anónimas que incluyen: U.S. Carvedilol Heart Failure Trials Program, Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) (Poole-Wilson *et al.*, 2003), Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival (COPERNICUS) y el estudio Carvedilol Post Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN) (Cleland, 2003). Los datos obtenidos en todos ellos demostraron que el carvedilol mejora la función ventricular y disminuye la mortalidad y la morbilidad en individuos en insuficiencia cardíaca congestiva leve o grave. Algunos expertos recomiendan usarlo como la opción corriente del tratamiento en tales situaciones. Además, combinado con fármacos de uso corriente disminuye la mortalidad y aplaca el infarto del miocardio. En personas con insuficiencia cardíaca crónica el carvedilol aplaca el impulso simpático del corazón, pero no se sabe si durante largo tiempo se conserva la dilatación mediada por el receptor α_1.

Absorción, biotransformación y excreción. El carvedilol se absorbe rápidamente después de su ingestión y en cuestión de 1 o 2 h alcanza concentraciones máximas en plasma. Es muy lipófilo, por lo que se distribuye ampliamente en tejidos extravasculares. Su unión a proteínas es mayor de 95% y es metabolizado en forma extensa en el hígado, de manera predominante por las enzimas CYP2D6 y CYP2C9. Su semivida es de 7 a 10 h. El metabolismo de primer paso estereoselectivo origina la eliminación más rápida del S(−)-carvedilol que de la forma R(+). En ancianos hipertensos no se observaron cambios significativos en la farmacocinética del producto y tampoco fue necesario cambiar la dosis en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave (Cleland, 2003; Keating y Jarvis, 2003).

Bucindolol

El bucindolol (SANDONORM) es un antagonista no selectivo de receptor β, de la tercera generación, que posee moderada propiedad de bloqueo del receptor α_1 y también propiedades de agonista β_2 y β_3. Al parecer ejerce efecto vasodilatador *gracias a* su acción antagonística β_2 y también por mecanismos auxiliares, aunque se desconocen en detalle tales actividades (Andreka *et al.*, 2002; Maack *et al.*, 2000).

El bucindolol intensifica la fracción de expulsión sistólica de ventrículo izquierdo y disminuye la resistencia periférica y con ello la poscarga. Incrementa el nivel de HDL/colesterol plasmático, pero no modifica el de triglicéridos en plasma. A diferencia de otros antagonistas del receptor β utilizados en grandes investigaciones multicéntricas (como el carvedilol), el bucindolol no se acompaña de prolongación de la supervivencia de los enfermos, en comparación con placebo (The β-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators, 2001 [BEST]). No se han dilucidado las razones de que no genere beneficio en las cifras de mortalidad, según el estudio BEST, pero el bucindolol posee actividad simpaticomimética intrínseca que pudiera ser nociva en el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca (Andreka *et al.*, 2002). No se le distribuye actualmente en Estados Unidos.

Celiprolol

El producto en cuestión (SELECTOR) es un antagonista del receptor β cardioselectivo y de la tercera generación. Tiene escasa liposolubilidad y una acción vasodilatadora y broncodilatadora débil que se atribuye a su actividad por agonista β_2 parcialmente selectiva, y quizá efectos relajantes similares a los de la papaverina en músculo de fibra lisa (incluido el de los bronquios). Según señalamientos, posee actividad inhibidora en receptores α_2 adrenérgicos periféricos y estimula la liberación de óxido nítrico. Hay datos de que posee actividad simpaticomimética intrínseca en el receptor β_2. Carece de actividad estabilizadora de membrana. Muestra débiles propiedades antagonistas de α_2, aunque no se les considera clínicamente importantes con las dosis terapéuticas (Toda, 2003).

El fármaco lentifica la frecuencia cardíaca y disminuye la tensión arterial y puede incrementar el periodo refractario funcional del nudo auriculoventricular. La biodisponibilidad después de ingerido varía de 30 a 70% y en cuestión de 2 a 4 h se advierten los niveles máximos en plasma. En gran medida no es metabolizado y se le excreta en su forma original sin cambios, por la orina y las heces. No experimenta metabolismo de primer paso y el mecanismo predominante de excreción es por los riñones. El celiprolol es un producto inocuo y eficaz para tratar la hipertensión y la angina (Witchitz *et al.*, 2000; Felix *et al.*, 2001).

Nebivolol

El nebivolol posee un perfil hemodinámico diferente de los clásicos antagonistas de receptor β como atenolol, propranolol y pindolol. Disminuye en forma importante e inmediata la tensión arterial sin deprimir la función de ventrículo izquierdo, y aminora la resistencia vascular sistémica; este último fenómeno depende de su efecto vasorrelajante directo mediado, cuando menos en parte, por óxido nítrico (Ignarro *et al.*, 2002). El nebivolol al parecer es el antagonista de receptor β_1 más selectivo con que se cuenta para uso en humanos y carece de actividad simpaticomimética intrínseca, de actividad agonista inversa y de bloqueo de receptor α_1 (de Groot *et al.*, 2004; Brixius *et al.*, 2001). No altera la capacidad de ejercicio de sujetos sanos, pero inhibe difosfato de adenosina (ADP) y la agregación plaquetaria inducida por colágeno.

El nebivolol es un racemato que contiene a partes iguales, enantiómeros *d* y *l*. El *d*-isómero es el componente activo de bloqueo β, en tanto que el *l*-isómero es el encargado de la liberación de óxido nítrico. El nebivolol es eficaz para combatir la hipertensión y la insuficiencia cardíaca diastólica y dilata los microvasos coronarios humanos vía

los receptores β_3 mediante la activación de la producción de NO endotelial (Dessy *et al.*, 2005) (Czuriga *et al.*, 2003; Rosei *et al.*, 2003; Nodari *et al.*, 2003). Se ha enviado a la FDA una Solicitud de Fármaco Nuevo para utilizar nebivolol en el tratamiento de la hipertensión.

Otros antagonistas de receptor β

Se han sintetizado y valorado en diverso grado otros antagonistas del receptor β. El *oxprenolol* (no se distribuye ya en Estados Unidos) y el *penbutolol* (LEVATOL), son bloqueadores β que no tienen selectividad por subtipos de receptores, y que poseen actividad simpaticomimética intrínseca. El *medroxalol* es un bloqueador β no selectivo con una actividad de bloqueo del receptor α_1 (Rosendorff, 1993). El *levobunolol* (BETAGAN LIQUIFILM y otros más) es un antagonista β que no muestra selectividad por subtipos y que se le utiliza en forma tópica para tratar glaucoma (Brooks y Gillies, 1992). El betaxolol (BETOPTIC), antagonista con selectividad por β_1, se distribuye en la forma de preparado oftálmico contra el glaucoma y una presentación ingerible, contra la hipertensión sistémica. Es mucho menos posible que el betaxolol induzca broncoespasmo, en comparación con los preparados oftálmicos del timolol y el nevobunolol, bloqueador β no selectivos. En forma semejante, hay menor posibilidad de que la aplicación oftálmica del carteolol (OCUPRESS) ejerza efectos sistémicos, en comparación con el timolol, tal vez por su actividad simpaticomimética intrínseca; a pesar de todo se necesita la vigilancia cauta. Otro antagonista β no selectivo es el *sotalol* (BETAPACE, BETAPACE AF y otros más), que no tiene acciones de estabilización de membrana. Sin embargo, tiene propiedades antiarrítmicas, independientes de su capacidad de bloquear los receptores adrenérgicos β (Fitton y Sorkin, 1993) (*véase* cap. 34). La *propafenona* (RYTHMOL) es un agente de bloqueo de conductos de calcio y es también un antagonista de receptor adrenérgico β.

EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES

Los efectos adversos más frecuentes de los antagonistas adrenérgicos β son consecuencias farmacológicas del bloqueo de los receptores β; son infrecuentes las reacciones adversas graves no relacionadas con el bloqueo de los receptores β.

Aparato cardiovascular. El sistema nervioso simpático brinda apoyo extraordinario a la función cardíaca en muchos sujetos con trastornos miocárdicos, razón por la cual los antagonistas de receptor β a veces inducen insuficiencia congestiva cardíaca en personas susceptibles. Por tanto, el bloqueo adrenérgico β puede generar o exacerbar la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, infarto agudo de miocardio o cardiomegalia. No se sabe si los antagonistas adrenérgicos β que poseen actividad simpaticomimética intrínseca o propiedades vasodilatadoras periféricas son más seguros en estos casos. Sin embargo, ahora hay pruebas convincentes de que la administración prolongada de antagonistas adrenérgicos β es eficaz para prolongar la vida en el tratamiento de insuficiencia cardíaca en pacientes seleccionados (*véase* más adelante en este capítulo y cap. 33).

La bradicardia es una reacción normal al bloqueo adrenérgico β; sin embargo, en pacientes con defectos parciales o completos de la conducción auriculoventricular, los antagonistas adrenérgicos β pueden producir bradiarritmias que ponen en peligro la vida. Se requiere precaución particular en sujetos que están tomando otros fármacos, como *verapamilo* o diversos antiarrítmicos que pueden trastornar la función nodulosinusal o la conducción auriculoventricular.

Algunos pacientes se quejan de extremidades frías mientras toman antagonistas adrenérgicos β. Pueden empeorar los síntomas de enfermedad vascular periférica, aunque es infrecuente que suceda así, o puede desarrollarse el fenómeno de Raynaud. El riesgo de empeoramiento de la claudicación intermitente quizás es muy pequeño con esta clase de medicamentos, y los beneficios clínicos de los antagonistas adrenérgicos β en personas con vasculopatía periférica que coexiste con arteriopatía coronaria pueden ser muy importantes.

La interrupción repentina de la administración de antagonistas adrenérgicos β después de tratamiento prolongado puede agravar la angina e incrementar el riesgo de muerte repentina. No está claro el mecanismo de base, pero es bien sabido que se produce incremento de la sensibilidad a los agonistas adrenérgicos β en quienes han sido objeto de tratamiento prolongado con algunos antagonistas adrenérgicos β después de interrumpir de repente el bloqueador. Por ejemplo, en quienes reciben los antagonistas β se embotan las reacciones cronotrópicas al isoproterenol; sin embargo, la interrupción repentina de este compuesto da como resultado una sensibilidad al isoproterenol mayor que lo normal. Este aumento de la sensibilidad resulta evidente varios días después de interrumpir la administración de propranolol y puede persistir durante una semana por lo menos. Dicho incremento de la sensibilidad es posible atenuarlo mediante disminución progresiva de la dosis del bloqueador β durante varias semanas, antes de interrumpirlo por completo. Se ha observado también hipersensibilidad al isoproterenol después de la interrupción repentina del metoprolol, pero no del pindolol. Esta mayor capacidad de respuesta β puede ser consecuencia de la plusregulación (incremento del número) de receptores β. El número de tales receptores en los linfocitos circulantes aumenta en personas que han recibido propranolol por largo tiempo; el pindolol ejerce el efecto contrario. No se cuenta con estrategias óptimas para interrumpir el uso de los bloqueadores β, pero es prudente disminuir poco a poco la dosis y restringir el ejercicio en dicho lapso.

Función pulmonar. Un efecto adverso muy importante de los antagonistas adrenérgicos β es el causado por el bloqueo de los receptores β_2 en el músculo liso bronquial. Estos receptores tienen importancia particular para promover la broncodilatación en pacientes con enfermedad broncoespástica, y los bloqueadores β pueden causar un incremento de la resistencia de las vías respiratorias que pone en peligro la vida de estos pacientes. Los fármacos con selectividad por los receptores β_1, y los que tienen actividad simpaticomimética intrínseca al nivel de los receptores β_2, quizá tiendan

menos a inducir broncoespasmo. Dado que es moderada la selectividad de los bloqueadores β actuales por los receptores adrenérgicos β_1, estos medicamentos deben evitarse en todo lo posible en asmáticos. Sin embargo, en algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la ventaja potencial del uso de antagonistas de receptores β después de infarto de miocardio puede superar el riesgo de empeoramiento de la función pulmonar (Gottlieb *et al.*, 1998).

Sistema nervioso central. Los efectos adversos de los antagonistas adrenérgicos β relacionados con el SNC pueden incluir fatiga, trastornos del sueño (incluso insomnio y pesadillas) y depresión. La relación propuesta previamente entre estos fármacos y depresión (Thiessen *et al.*, 1990) quizá no quede corroborada por estudios clínicos más recientes (Gerstman *et al.*, 1996; Ried *et al.*, 1998). Se ha puesto interés en las relaciones entre la incidencia de efectos adversos de los antagonistas de receptores adrenérgicos β y sus características lipófilas; sin embargo, no ha podido establecerse una correlación clara.

Metabolismo. Como se señaló antes, el bloqueo adrenérgico β puede impedir el reconocimiento de la hipoglucemia por parte del paciente, así como retrasar la recuperación de la hipoglucemia inducida por insulina. Los antagonistas adrenérgicos β deben usarse con gran precaución en los diabéticos proclives a reacciones hipoglucémicas; en ellos suelen ser preferibles los agentes selectivos β_1. Los beneficios de los antagonistas de los receptores β en presencia de diabetes tipo 1 con infarto de miocardio quizá superen el riesgo en pacientes seleccionados (Gottlieb *et al.*, 1998).

Efectos diversos. No se ha definido la incidencia de disfunción sexual en varones hipertensos bajo tratamiento con antagonistas adrenérgicos β; aunque está aumentando la experiencia en el uso de los antagonistas adrenérgicos β durante el embarazo, todavía es limitada la información sobre su seguridad durante la gestación.

Sobredosificación. Las manifestaciones de intoxicación por antagonistas adrenérgicos β dependen de las propiedades del fármaco ingerido, en particular su selectividad β_1, su actividad simpaticomimética intrínseca y sus propiedades estabilizadoras de membrana (Frishman, 1983). Manifestaciones comunes de sobredosificación son hipotensión, bradicardia, tiempos largos de conducción AV y complejos QRS ensanchados. Pueden ocurrir convulsiones, depresión o ambas cosas. Es infrecuente la hipoglucemia, y poco habitual el broncoespasmo, en ausencia de enfermedad pulmonar. La bradicardia importante debe tratarse al principio con atropina, pero en muchos casos se requiere un marcapasos cardíaco. Pueden necesitarse grandes dosis de isoproterenol o de un agonista adrenérgico α para tratar la hipotensión. El glucagon tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en corazón, que son independientes de las interacciones con los receptores adrenérgicos β, y el medicamento ha tenido utilidad en algunos pacientes.

Interacciones farmacológicas. Se han observado interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas entre los compuestos de bloqueo adrenérgico β y otros fármacos. Sales de aluminio, *colestiramina* y *colestipol* pueden disminuir la absorción de los bloqueadores β. Fármacos como *difenilhidantoína*, *rifampina* y *fenobarbital*, lo mismo que el tabaquismo, inducen enzimas de biotransformación hepáticas y pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los antagonistas adrenérgicos β que se metabolizan de manera amplia (p. ej., propranolol). La cimetidina y la hidralazina pueden incrementar la biodisponibilidad de los compuestos como el propranolol y el metoprolol, al alterar el flujo sanguíneo hepático. Los antagonistas adrenérgicos β pueden trastornar también la depuración de *lidocaína*.

Otras interacciones farmacológicas tienen explicaciones farmacodinámicas. Por ejemplo, antagonistas adrenérgicos β y bloqueadores de los canales del Ca^{2+} tienen efectos aditivos en el sistema de conducción cardíaca. Con frecuencia se intenta lograr efectos aditivos entre los bloqueadores β y otros antihipertensores para modificar la presión arterial. Sin embargo, la *indometacina* y otros antiinflamatorios no esteroides pueden oponerse a los efectos antihipertensivos de los antagonistas adrenérgicos β (*véase* cap. 26).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Enfermedades cardiovasculares

Los antagonistas adrenérgicos β se utilizan ampliamente para tratar la hipertensión (*véase* cap. 32), la angina y los síndromes coronarios agudos (*véase* cap. 31), así como la insuficiencia cardíaca congestiva (*véase* cap. 33). En muchos sujetos se utilizan también para tratar las arritmias supraventriculares y ventriculares (*véase* cap. 34).

Infarto de miocardio. Se ha dedicado gran atención a la utilización de los antagonistas adrenérgicos β para tratar el infarto agudo de miocardio y prevenir las recurrencias en pacientes que sobreviven a un primer ataque. Muchos estudios han mostrado que los antagonistas adrenérgicos β administrados durante las fases tempranas de infarto agudo de miocardio, y continuados a largo plazo, pueden disminuir la mortalidad hacia alrededor de 25% (Freemantle *et al.*, 1999). Se desconoce el mecanismo preciso, pero los efectos favorables de los antagonistas adrenérgicos β quizá se deriven de decremento del requerimiento miocárdico de oxígeno, redistribución del flujo sanguíneo miocárdico y acciones antiarrítmicas. Probablemente se obtiene mucho menos beneficio cuando los antagonistas de receptores β se proporcionan durante sólo un periodo breve. En estudios de prevención secundaria, los datos más extensos, favorables, de estudios clínicos, están disponibles para el propranolol, metoprolol y timolol. A pesar de estos beneficios, muchos pacientes con infarto de miocardio no reciben un antagonista de receptores β.

Insuficiencia cardíaca congestiva. Una observación clínica frecuente es que la administración aguda de antagonistas adrenérgicos β puede empeorar de modo notorio la insuficiencia cardíaca congestiva, o incluso precipitarla, en pacientes compensados que presentan múltiples formas de cardiopatía, como miocardiopatía de origen isquémico o congestiva. Como consecuencia, la hipótesis de que los antagonistas adrenérgicos β podrían ser eficaces en el tratamiento a largo plazo de insuficiencia cardíaca originalmente pareció contraintuitiva a muchos médicos. Sin embargo, las respuestas simpáticas reflejas a la insuficiencia pueden "sobrecargar"

al corazón con deficiente función y exacerbar la evolución de la enfermedad, y pudiera ser beneficioso bloquear tales respuestas. Los datos de diversos estudios clínicos aleatorizados y con diseño adecuado en que participaron innumerables pacientes, han demostrado que algunos antagonistas del receptor β son muy eficaces en sujetos con todos los grados de la insuficiencia cardíaca que es consecuencia de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo. Tales medicamentos mejoran la función del miocardio, la calidad de vida y la longevidad. Desde el punto de vista de la historia de los avances en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, despierta interés cómo una clase de fármaco ha pasado de estar por completo contraindicada a ser casi el estándar del cuidado moderno en muchas circunstancias.

Se han realizado grandes estudios con el uso de carvedilol, bisoprolol, metoprolol, *xamoterol*, bucindolol, betaxol, nebivolol y *talinolol* (Cleland, 2003). Se ha demostrado que carvedilol, metoprolol y bisoprolol disminuyen el índice de mortalidad en grandes cohortes de personas en insuficiencia cardíaca crónica estable, sea cual sea su intensidad (Bolger y Al-Nasser, 2003; Cleland, 2003). Con el empleo inicial de los bloqueadores β para tratar la insuficiencia cardíaca, los efectos del comienzo suelen ser neutros o incluso adversos. Los beneficios se acumulan poco a poco en un lapso de semanas a meses, aunque los que origina el carvedilol, bloqueador β vasodilatador de la tercera generación, pueden manifestarse en término de días en personas con insuficiencia cardíaca profunda. También disminuye el índice de hospitalización en los pacientes, junto con una disminución de la mortalidad, un número menor de muertes repentinas y las causadas por la insuficiencia cardíaca progresiva. Los beneficios mencionados incluyen a sujetos con asma y con diabetes mellitus (Dunne *et al.*, 2001; Self *et al.*, 2003; Cruickshank, 2002; Salpeter, 2003). Los individuos con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca también se benefician del bloqueo β (Kühlkamp *et al.*, 2002). Por otra parte, los insuficientes cardíacos con fibrilación auricular tienen una mayor mortalidad, y el beneficio que generan los bloqueadores β quizá no sea similar a los que se manifiestan en el ritmo sinusal (Fung *et al.*, 2003). El bloqueo β por largo tiempo disminuye el volumen del corazón, la hipertrofia del miocardio y la presión de llenado, y mejora la fracción de expulsión (es decir, remodelamiento ventricular). Los antagonistas del receptor β modifican la mortalidad incluso antes de que surjan los efectos beneficiosos en la función ventricular, tal vez porque evitan las arritmias o porque disminuyen problemas vasculares agudos.

Algunos sujetos no toleran los bloqueadores β. Por fortuna, están en marcha investigaciones que identificarán las características comunes que definen a dicha población para no usar en ellos los fármacos mencionados (Bolger y Al-Nasser, 2003). Ante la posibilidad real de que el empeoramiento de función cardíaca se torne agudo, solamente clínicos expertos en la atención de sujetos en insuficiencia congestiva cardíaca deben emprender el uso de los antagonistas de receptores β. Como cabría anticipar, aspectos importantes para el empleo seguro de dichos medicamentos en individuos en insuficiencia congestiva son comenzar con dosis pequeñísimas de los fármacos y aumentarlas lentamente en un lapso largo, según la respuesta de cada enfermo.

No se sabe si se necesita bloquear solamente al receptor adrenérgico β_1 o si para tratar la insuficiencia cardíaca sería más conveniente usar agentes no selectivos. El bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 intensifica la vasoconstricción periférica y la broncoconstricción y por ello ejerce un efecto nocivo. Por otra parte, el bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 pudiera generar ventajas por proteger más eficazmente a los miocitos del corazón del exceso de catecolaminas y de la hipopotasiemia. Algunos autores plantean que con antagonistas β no selectivos que bloqueen los receptores β_1 y β_2 y que también posean acciones de vasodilatación periférica (bloqueadores β de la tercera generación), se puede obtener mayor beneficio en el miocardio, en el metabolismo y la hemodinámica (Cleland, 2003) (*véase* cap. 33). Algunos expertos han recomendado considerar a los bloqueadores β como parte del tratamiento corriente en todos los individuos en insuficiencia cardíaca leve o moderada (Goldstein, 2002; Maggioni *et al.*, 2003).

Señales a los receptores adrenérgicos β en la insuficiencia cardíaca y su tratamiento. No se han dilucidado los mecanismos celulares o subcelulares que originan los efectos beneficiosos de los bloqueadores β. La actividad del sistema nervioso simpático aumenta en personas en insuficiencia congestiva cardíaca (Bristow *et al.*, 1985). La administración de agonistas β en goteo endovenoso genera resultados tóxicos al corazón en algunos modelos de animales. Asimismo, la hiperexpresión de los receptores β en ratones transgénicos origina miocardiopatía (Engelhardt *et al.*, 1999). En el miocardio de personas en insuficiencia cardíaca y en diversos modelos animales se observan diversos cambios en las señales que recibe el receptor β (Post *et al.*, 1999). Siempre se han identificado en la insuficiencia cardíaca un menor número de los receptores β_1 y disminución de su función, y ello ha originado el aplacamiento de la estimulación de las respuestas inotrópicas positivas mediadas por el receptor β en el corazón insuficiente. Los cambios en cuestión pudieran depender en parte de una mayor expresión de la cinasa-1 del receptor adrenérgico β ([*β adrenergic receptor kinase-1, β*ARK-1], GRK2) (Lefkowitz *et al.*, 2000) (*véase* cap. 6).

Ha despertado interés posible el hecho de que la expresión del receptor β_2 persista relativamente en el entorno de la insuficiencia cardíaca. Los receptores β_1 y β_2 activan la adenililciclasa *por medio* de G_s pero hay datos que sugieren que los receptores β_2 también estimulan G_i lo cual pudiera aminorar las respuestas contráctiles y activar otras vías efectoras "corriente abajo" de G_i (Lefkowitz *et al.*, 2000). La hiperexpresión de los receptores adrenérgicos β_2 en el corazón de ratones se acompaña de intensificación de la fuerza del corazón sin la aparición de miocardiopatía (Liggett *et al.*, 2000). La estimulación de los receptores adrenérgicos β_3 inhibe la contracción y la relajación (Gauthier *et al.*, 2000). A diferencia de los receptores β_1 y β_2, el número de los receptores β_3 aumenta en la insuficiencia cardíaca (Moniotte *et al.*, 2001), situación que ha permitido el planteamiento de la hipótesis de que en la insuficiencia cardíaca congestiva grave, a medida que se tornan menos reactivas las vías de los receptores β_1 y β_2 *por medio* de G_s, los efectos inhibidores de la vía del receptor β_3 pueden contribuir a los efectos nocivos de la estimulación simpática en la insuficiencia mencionada (Morimoto *et al.*, 2004). En consecuencia, el bloqueo de los receptores β_3 por antagonistas del receptor β (como el carvedilol) podría mejorar la tolerancia inmediata y el beneficio de los antagonistas de receptores β_1 y β_2 (Moniotte *et al.*, 2001; Morimoto *et al.*, 2004).

Todavía no se sabe cómo es que los antagonistas del receptor β disminuyen la mortalidad en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva. Quizá no sorprenda, dado que el mecanismo por el cual disminuye la tensión arterial en hipertensos tampoco se ha podido dilucidar a pesar de años de investigación (*véase* cap. 32). Lo anterior tiene una importancia que rebasa la puramente académica; el conocimiento más detallado de las vías que intervienen podría culminar en la selección de los fármacos más adecuados con que se cuenta, y también en la síntesis de compuestos nuevos con propiedades especialmente deseables. Las posibles diferencias entre la función de receptores β_1, β_2 y β_3 en la insuficiencia cardíaca es un ejemplo de la complejidad de las consecuencias de la farmacología adrenérgica en este síndrome. Investigaciones recientes señalan múltiples estados de afinidad del receptor β_1, en lo que respecta al acoplamiento citoespecífico de los subtipos de receptor β a las vías de "señalización" diferentes de AMP cíclico-adenililcicla-

sa-G_s, y de propiedades alteradas del receptor en lo que respecta a los receptores β_2 y β_3 correspondientes a heterooligómeros (Rozec *et al.*, 2003; Breit *et al.*, 2004). Los datos en cuestión sugieren oportunidades para obtener un antagonista β más "particularizado" con fines de uso en la terapia futura.

Se ha propuesto que diversos mecanismos participan en los efectos beneficiosos de los antagonistas de los receptores adrenérgicos β en la insuficiencia cardíaca. Dado que los efectos excesivos de las catecolaminas pueden ser tóxicos para el corazón, en especial *por* activación de receptores β_1, la inhibición de la vía puede ayudar a preservar la función miocárdica. Asimismo, el antagonismo de receptores β en el corazón quizás atenúe el remodelado cardíaco que en circunstancias ordinarias podría tener efectos nocivos sobre la función de dicho órgano. Es interesante que la activación de receptores β logra favorecer la muerte de células miocárdicas *por* apoptosis (Singh *et al.*, 2000). Además, las propiedades de ciertos antagonistas de los receptores β que se deben a otras propiedades no relacionadas de estos fármacos pueden tener importancia potencial. Por ejemplo, quizá sean importantes las reducciones de la poscarga mediadas por fármacos como el carvedilol. No está clara la importancia potencial de la participación de las propiedades antagonísticas α_1 y antioxidantes del carvedilol en sus efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca (Ma *et al.*, 1996).

Uso de antagonistas β en otras enfermedades cardiovasculares. Los antagonistas adrenérgicos β, en particular el propranolol, se utilizan para tratar la miocardiopatía obstructiva hipertrófica. El propranolol sirve para aliviar la angina, las palpitaciones y el síncope en pacientes con este trastorno. Su eficacia se relaciona, probablemente, con alivio parcial del gradiente parcial a lo largo de la vía de salida. Los bloqueadores β pueden atenuar también la miocardiopatía inducida por catecolaminas en feocromocitoma.

Los bloqueadores β se utilizan con frecuencia en el tratamiento médico del aneurisma aórtico disecante agudo; su utilidad se debe a la reducción de la fuerza de la contracción miocárdica y a la tasa de desarrollo de esta fuerza. El nitroprusiato es una alternativa, pero cuando se proporciona en ausencia de bloqueo adrenérgico β produce taquicardia indeseable. Los pacientes con síndrome de Marfan pueden generar de manera progresiva dilatación de la aorta, que suele dar por resultado disección e insuficiencia aórticas, causas principales de acortamiento de la esperanza de vida en estos pacientes. Hay pruebas que sugieren que el tratamiento crónico con propranolol puede ser eficaz para retrasar el avance de la dilatación aórtica y de sus complicaciones en pacientes con síndrome de Marfan (Shores *et al.*, 1994).

Glaucoma

Los antagonistas del receptor β son muy útiles en el tratamiento del glaucoma crónico de ángulo abierto. Se cuenta en la actualidad con seis productos: carteolol (OCUPRESS, otros compuestos), betaxolol (BETAOPTIC, y otros), levobunolol (BETAGAN, otros compuestos), *metipranolol* (OPTIPRANOLOL, otros compuestos), timolol (TIMOPTIC, otros compuestos) y *levobetaxolol* (BETAXON). El timolol, el levobunolol, el carteolol y el metipranolol no son selectivos, en tanto que muestran selectividad por β_1, betaxolol y levobetaxolol. Ninguno de los agentes mencionados posee en grado importante actividades de estabilización de la membrana o simpaticomiméticas intrínsecas. Los bloqueadores β por vía tópica tienen escaso o nulo efecto en el diámetro de la pupila o en la acomodación y no generan visión borrosa ni nictalopía, que suelen surgir con los mióticos. Tales agentes disminuyen la producción de humor acuoso, lo que al parecer es el mecanismo de su eficacia clínica.

Los fármacos por lo común se aplican en la forma de gotas oftálmicas y su comienzo de acción dura unos 30 min; su actividad dura 12 a 24 h. Los bloqueadores β tópicos por lo común son tolerados de manera satisfactoria, pero la absorción sistémica puede originar efectos cardiovasculares y pulmonares en pacientes susceptibles. Por las razones comentadas se les utilizará con gran cautela en sujetos con glaucoma, expuestos al peligro de mostrar efectos sistémicos adversos a los antagonistas de receptor β (como las personas con asma bronquial, COPD grave o las que tienen bradiarritmias). En el capítulo 63 se expone en mayor detalle el empleo de los bloqueadores β tópicos para tratar el glaucoma. En fecha reciente se ha observado que tres bloqueadores β (betaxolol, metipranolol y timolol) brindan protección a las neuronas retinianas, situación al parecer vinculada con su capacidad de aplacar la penetración de calcio y sodio en la neurona (Wood *et al.*, 2003). El betaxolol es el antiglaucomatoso más eficaz para disminuir la penetración de los dos iones mencionados. Se ha pensado que los bloqueadores β pueden aminorar la apoptosis de neuronas ganglionares en el glaucoma y que el levobetaxolol pudiera ser un neuroprotector más importante que el timolol, por su capacidad mayor de bloquear la penetración de ambos iones (Osborne *et al.*, 2004).

Otras aplicaciones

Muchos de los signos y síntomas de hipertiroidismo hacen recordar las manifestaciones del aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. De hecho, el exceso de hormona tiroidea incrementa la expresión de los receptores adrenérgicos β en algunos tipos de células. Los antagonistas adrenérgicos β controlan muchos de los signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo y son auxiliares útiles en el tratamiento definitivo. Además, el propranolol inhibe la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina, efecto que puede ser independiente del bloqueo del receptor β. Sin embargo, se aconseja precaución cuando se traten pacientes con agrandamiento del corazón, puesto que la administración de bloqueadores adrenérgicos β puede precipitar en ellos insuficiencia cardíaca congestiva (*véase* una descripción más amplia del tratamiento del hipertiroidismo en el cap. 56).

Propranolol, timolol y metoprolol son eficaces en la profilaxia de la jaqueca o migraña (Tfelt-Hansen, 1986); no se ha dilucidado el mecanismo de tal efecto y estos fármacos carecen de utilidad para tratar las crisis agudas de migraña.

El propranolol y otros bloqueadores β son eficaces para controlar las crisis agudas de pánico en individuos que deben actuar en público o enfrentar otras situaciones que producen ansiedad. Por tanto, la administración profiláctica del fármaco tranquiliza a los oradores y puede mejorar la calidad de ejecución de los músicos. Se reducen taquicardia, temblores musculares y otros signos de aumento de la actividad simpática. El propranolol puede ser también útil para tratar el temblor esencial.

Los bloqueadores β pueden tener cierta utilidad en el tratamiento de pacientes sujetos a abstinencia de alcohol, o en aquellos con acatisia. El propranolol y el nadolol son eficaces en la prevención primaria de hemorragia de varices en personas con hipertensión porta causada por cirrosis del hígado (Villanueva *et al.*, 1996; Bosch, 1998). El *mononitrato de isosorbida* puede aumentar la disminución de la presión porta que se observa en algunos pacientes tratados con antagonistas de receptores β. Estos fármacos también pueden resultar beneficiosos para disminuir el riesgo de hemorragia recurrente de varices.

Selección del antagonista adrenérgico β apropiado

Los diversos antagonistas adrenérgicos β que se utilizan en el tratamiento de la hipertensión y la angina parecen tener eficacias semejantes. La selección del fármaco más apropiado para un paciente determinado debe basarse en las diferencias farmacocinéticas y farmacológicas entre los compuestos disponibles, así como su costo y su relación con los problemas médicos concomitantes. En el caso de algunas enfermedades (p. ej., infarto de miocardio, migraña, cirrosis con varices, insuficiencia cardíaca congestiva), no debe suponerse que todos los miembros de esta clase de fármacos sean indistintos o "intercambiables"; debe seleccionarse el más apropiado entre los que tengan eficacia comprobada para la enfermedad. Se prefieren los antagonistas selectivos β_1 para sujetos con broncoespasmo, diabetes, enfermedad vascular periférica o fenómeno de Raynaud. Aunque no se ha establecido con claridad alguna ventaja clínica de los antagonistas adrenérgicos β con actividad simpaticomimética intrínseca, estos medicamentos podrían ser preferibles en pacientes con bradicardia. Además, los antagonistas β de la tercera generación que bloquean los receptores β_1, estimulan los receptores β_2, intensifican la producción de óxido nítrico, bloquean la penetración de calcio, abren los conductos de potasio o poseen propiedades antioxidantes, pueden aportar ventajas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

Allwood, M.J., Cobbold, A.F., and Ginsberg, J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline, and dopamine. *Br. Med. Bull.*, **1963,** *19:*132–136.

Andreka, P., Aiyar, N., Olson, L.C., *et al*. Bucinolol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Circulation*, **2002,** *105:*2429–2434.

Becker, A.J., Stief, C.G., Machtens, S., *et al*. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J. Urol.*, **1998,** *159:*1214–1216.

Breit, A., Lagace, M., and Bouvier, M. Hetero-oligomerization between β_2 and β_3 receptors generates a β-adrenergic signaling unit with distinct funtional properties. *J. Biol. Chem*., **2004,** *279*:28756–28765.

Brixius, K., Bundkirchen, A., Bölck, B., Mehlhorn, U., and Schwinger, R.H. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br. J. Pharmacol*., **2001,** *133:*1330–1338.

Chapleau, M.W., Cunningham, J.T., Sullivan, M.J., Wachtel, R.E., and Abboud, F.M. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex. *Hypertension*, **1995,** *26:*341–347.

Chidiac, P., Hebert, T.E., Valiquette, M., Dennis, M., and Bouvier, M. Inverse agonist activity of β-adrenergic antagonists. *Mol. Pharmacol*., **1994,** *45:*490–499.

Clark, J.A., Zimmerman, H.J., and Tanner, L.A. Labetalol hepatotoxicity. *Ann. Intern. Med*., **1990,** *113:*210–213.

Cohn, J.N., Archibald, D.G., Ziesche, S., *et al*. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med*., **1986,** *314:* 1547–1552.

Czuriga, I., Riecansky, I., Bodnar, J., *et al*. for the NEBIS investigators, NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective β-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS). *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **2003,** *17*:257–263.

DeBernardis, J.F., Winn, M., Kerkman, D.J., *et al*. A new nasal decongestant, A-57219: a comparison with oxymetazoline. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1987,** *39:*760–763.

Dessy, C., Saliez, J., Ghisdal, P., *et al*. Endothelial β_3-adrenoceptors mediate NO-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response on the third-generation β-blocker nebivolol. *Circulation*, **2005,** 112:1198-1205.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., and Lohse, M.J. Progressive hypertrophy and heart failure in β_1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999,** *96:*7059–7064.

Felix, S.B., Stangl, V., Kieback, A., *et al*. Acute hemodynamic effects of β-blockers in patients with severe congestive heart failure: Comparison of celiprolol and esmolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **2001,** *38:*666–671.

Foglar, R., Shibata, K., Horie, K., Hirasawa, A., and Tsujimoto, G. Use of recombinant β_1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur. J. Pharmacol.*, **1995,** *288:*201–207.

Forray, C., Bard, J.A., Wetzel, J.M., *et al*. The α_1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human α 1c subtype. *Mol. Pharmacol.*, **1994,** *45:*703–708.

Gottlieb, S.S., McCarter, R.J., and Vogel, R.A. Effect of β-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*489–497.

de Groot, A.A., Mathy, M.J., van Zwieten, P.A., and Peters, S.L. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **2004,** *43:*148–153.

Grossman, E., Rosenthal, T., Peleg, E., Holmes, C., and Goldstein, D.S. Oral yohimbine increases blood pressure and sympathetic nervous outflow in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1993,** *22:*22–26.

Hancox, R.J., Aldridge, R.E., Cowan, J.O., *et al*. Tolerance to β-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.*, **1999,** *14:*283–287.

Harder, S., and Thurmann, P. Concentration/effect relationship of bunazosin, a selective α_1-adrenoceptor antagonist in hypertensive patients after single and multiple oral doses. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **1994,** *32:*38–43.

Hu, Z.W., Shi, X.Y., and Hoffman, B.B. Doxazosin inhibits proliferation and migration of human vascular smooth-muscle cells independent of α_1-adrenergic receptor antagonism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1998,** *31:*833–839.

Ignarro, L.J., Byrns, R.E., Trinh, K. Sisodia, M., and Buga, G.M. Nebivolol: a selective β_1 adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric-oxide and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide*, **2002,** *7:*75–82.

Ishii, Y., Nakamura, K., Tsutsumi, K., *et al*. Drug interaction between cimetidine and timolol ophthalmic solution: effect on heart rate and intraocular pressure in healthy Japanese volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **2000,** *40:*193–199.

Kaiser, P., Tesch, P.A., Frisk-Holmberg, M., Juhlin-Dannfelt, A., and Kaijser, L. Effect of β_1-selective and nonselective β-blockade on work capacity and muscle metabolism. *Clin. Physiol.*, **1986,** *6:*197–207.

Kenny, B.A., Miller, A.M., Williamson, I.J., *et al*. Evaluation of the pharmacological selectivity profile of α_1 adrenoceptor antagonists at prostatic α_1 adrenoceptors: binding, functional and in vivo studies. *Br. J. Pharmacol.*, **1996,** *118:*871–878.

Kirby, R.S., Coppinger, S.W., Corcoran, M.O., *et al*. Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. A placebo-controlled study. *Br. J. Urol.*, **1987,** *60:*136–142.

Lepor, H., Williford, W.O., Barry, M.J., *et al*. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *335:*533–539.

Liggett, S.B., Tepe, N.M., Lorenz, J.N., *et al*. Early and delayed consequences of β_2-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation*, **2000,** *101:*1707–1714.

Ma, X.L., Yue, T.L., Lopez, B.L., *et al*. Carvedilol, a new β adrenoreceptor blocker and free radical scavenger, attenuates myocardial ischemia–reperfusion injury in hypercholesterolemic rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996,** *277:*128–136.

Maack, C., Cremers, B., Flesch, M., *et al*. Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium. *Br. J. Pharmacol.*, **2000,** *130:*1131–1139.

MacMillan, L.B., Hein, L., Smith, M.S., Piascik, M.T., and Limbird, L.E. Central hypotensive effects of the α_{2A}-adrenergic receptor subtype. *Science*, **1996,** *273:*801–803.

Maggioni, A.P., Sinagra, G., Opasich, C., *et al*. β Blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice investigators. Treatment of chronic heart failure with β adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: The BRING-UP experience. *Heart*, **2003,** *89:*299–305.

Marik, P.E., and Iglesias, J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am. J. Med.*, **1999,** *107:*387–390.

MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, **1999,** *353:*2001–2007.

Mignot, E. Sleep, sleep disorders, and hypocretin (orexin). *Sleep Med.*, **2004,** *5:*S2–S8.

Moniotte, S., Kobzik, L., Feron O., *et al*. Upregulation of β_3-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*, **2001,** *103:*1649–1655.

Morimoto, A., Hasegawa, H., Cheng, H-J., Little, W.C., and Cheng, C.P. Endogenous β_3-adrenoceptor activation contributes to left ventricular and cardiomyocyte dysfunction in heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **2004,** *286:*H2425–H2433.

Murray, K.T., Reilly, C., Koshakji, R.P., *et al*. Suppression of ventricular arrhythmias in man by *d*-propranolol independent of β-adrenergic receptor blockade. *J. Clin. Invest.*, **1990,** *85:*836–842.

Nodari, S., Metra, M., Dei Cas, L. β-Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and atrial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur. J. Heart Failure*, **2003,** *5:*621–627.

Okazaki, M., Hu, Z-W., Fujinaga, M., and Hoffman, B.B. α_1 Adrenergic receptor-induced c-*fos* gene expression in rat aorta and cultured vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, **1994,** *94:*210–218.

Osborne, N.N., Wood, J.P., Chidlow, G., *et al*. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res. Bull.*, **2004,** *62:*525–528.

Papatsonis, D.N., van Geijn, H.P., *et al*. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet. Gynecol.*, **1997,** *90:*230–234.

Pearce, N., Beasley, R., Crane, J., Burgess, C., and Jackson, R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*, **1995,** *345:*41–44.

Perry, R.R., Keiser, H.R., Norton, J.A., *et al*. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann. Surg.*, **1990,** *212:*621–628.

Pujet, J.C., Dubreuil, C., Fleury, B., Provendier, O., and Abella, M.L. Effects of celiprolol, a cardioselective β-blocker, on respiratory function in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.*, **1992,** *5:*196–200.

Reid, K., Surridge, D.H., Morales, A., *et al*. Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. *Lancet*, **1987,** *2:*421–423.

Rosei, E.A., Rizzoni, D., Comini, S., and Boari, G., Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: A randomized, multicentre, double blind study. *Blood Press. Suppl.*, **2003,** *1:*30–35.

Rosen, S.G., Clutter, W.E., Shah, S.D., *et al*. Direct α-adrenergic stimulation of hepatic glucose production in human subjects. *Am. J. Physiol.*, **1983,** *245:*E616–E626.

Rozec, B., Noireaud, J., Trochu, J., and Gauthier, C. Place of β_3-adrenoceptors among other β-adrenoceptor sub-types in the regulation of the cardiovascular system. *Arch. Mal Coeur Vaiss.*, **2003,** *96*: 905–913.

Shmid-Schonbein, G., and Hugli, T. A new hypothesis for microvascular inflammation in shock and multiorgan failure: self-digestion by pancreatic enzymes. *Microcirc.*, **2005,** *12:*71–82.

Shores, J., Berger, K.R., Murphy, E.A., and Pyeritz, R.E. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *330:*1335–1341.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., Lechat, P., and Jaillon, P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroups analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur. Heart J.*, **2003,** *24:*552–559.

Spittell, J.A. Jr., and Spittell, P.C. Chronic pernio: another cause of blue toes. *Int. Angiol.*, **1992,** *11:*46–50.

Strader, C.D., Candelore, M.R., Hill, W.S., Sigal, I.S., and Dixon, R.A. Identification of two serine residues involved in agonist activation of the β-adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.*, **1989,** *264:*13572–13578.

Suissa, S., and Ernst, P. Optical illusions from visual data analysis: example of the New Zealand asthma mortality epidemic. *J. Clin. Epidemiol.*, **1997,** *50:*1079–1088.

Suissa, S., Ernst, P., Boivin, J.F., *et al*. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β-agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, **1994,** *149:*604–610.

Sun, D., Huang, A., Mital, S., *et al*. Norepinephrine elicits β_2-receptor-mediated dilation of isolated human coronary arterioles. *Circulation*, **2002,** *106:*550–555.

The β-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the β-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *344:*1659–1667.

Thiessen, B.Q., Wallace, S.M., Blackburn, J.L., Wilson, T.W., and Bergman, U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to β-blocker therapy. *Arch. Intern. Med.*, **1990,** *150:*2286–2290.

Villanueva, C., Balanzo, J., Novella, M.T., *et al*. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *334:*1624–1629.

Witchitz, S., Cohen-Solal, A., Dartois, N., *et al*. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective β blocker with β-2 agonist vasodilator properties. The CELICARD Group. *Am. J. Cardiol.*, **2000,** *85:*1467–1471.

Wood, J.P., Schmidt, K.G., Melena, J., *et al*. The β-adrenoceptor antagonists metipranolol and timolol are retinal neuroprotectants: comparison with betaxolol. *Exp. Eye Res.*, **2003,** *76:*505–516.

Wuttke, H., Rau, T., Heide, R., *et al*. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2002,** *72:*429–437.

Yang, G., Timme, T.L., Park, S.H., *et al*. Transforming growth factor β1 transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. *Prostate*, **1997,** *33:*157–163.

Zhu, Q.-M., Lesnick, J.D., Jasper, J.R., *et al*. Cardiovascular effects of rilmedidine, moxonidine and clonidine in conscious wild-type and D79N α_{2A}-adrenoreceptor transgenic mice. *Br. J. Pharmacol.*, **1999,** *126:*1522–1530.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Altschuld, R.A., and Billman, G.E. β_2-Adrenoceptors and ventricular fibrillation. *Pharmacol. Ther.*, **2000,** *88:*1–14.

Alward, W.L. Medical management of glaucoma. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*1298–1307.

Andersson, K.E. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs*, **1988,** *35:*477–494.

Babamoto, K.S., and Hirokawa, W.T. Doxazosin: a new α_1-adrenergic antagonist. *Clin. Pharm.*, **1992,** *11:*415–427.

Beasley, R., Pearce, N., Crane, J., and Burgess, C. α-Agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1999,** *104:*S18–S30.

Beduschi, M.C., Beduschi, R., and Oesterling, J.E. α-Blockade therapy for benign prostatic hyperplasia: from a nonselective to a more selective α_{1A}-adrenergic antagonist. *Urology*, **1998,** *51:*861–872.

Bolger, A.P., and Al-Nasser, F. β-Blockers for chronic heart failure: surviving longer but feeling better? *Int. J. Cardiol.*, **2003,** *92:*1–8.

Bosch, J. Medical treatment of portal hypertension. *Digestion*, **1998,** *59:*547–555.

Bray, G.A. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, **1993,** *119:*707–713.

Breslow, M.J., and Ligier, B. Hyperadrenergic states. *Crit. Care Med.*, **1991,** *19:*1566–1579.

Bristow, M.R., Kantrowitz, N.E., Ginsburg, R., and Fowler, M.B. β-Adrenergic functions in heart muscle disease and heart failure. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **1985,** *17*(suppl 2):41–52.

Brodde, O.E., and Michel, M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol. Rev.*, **1999,** *51:*651–690.

Brooks, A.M., and Gillies, W.E. Ocular β-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. *Drugs Aging*, **1992,** *2:*208–221.

Cheng, J., Kamiya, K., and Kodama, I. Carvedilol: Molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc. Drug Rev.*, **2001,** *19:*152–171.

Cleland, J.G. β-Blockers for heart failure: why, which, when, and where. *Med. Clin. North Am.*, **2003,** *87:*339–371.

Cooper, K.L., McKiernan, J.M., and Kaplan, S.A. α-Adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, **1999,** *57:*9–17.

Cruickshank, J.M. β-Blockers and diabetes. The bad guys come good. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **2002,** *16:*457–470.

DiBari, M., Marchionni, N., and Pahor, M. β-blockers after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus: time to reassess. *Drugs Aging*, **2003,** *20:*13–22.

Donnelly, R., and Macphee, G.J. Clinical pharmacokinetics and kinetic-dynamic relationships of dilevalol and labetalol. *Clin. Pharmacokinet.*, **1991,** *21:*95–109.

Dunne, F., Kendall, M.J., and Martin, U. β-Blockers in the management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Is there a role? *Drugs*, **2001,** *61:*428–435.

Elia, J., Ambrosini, P.J., and Rapoport, J.L. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *340:*780–788.

Faulds, D., Hollingshead, L.M., and Goa, K.L. Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs*, **1991,** *42:*115–137.

Fernandez-Lopez, J.A., Remesar, X., Foz, M., and Alemany, M. Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs*, **2002,** *62:*915–944.

Fitton, A., and Benfield, P. Dopexamine hydrochloride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs*, **1990,** *39:*308–330.

Fitton, A., and Sorkin, E.M. Sotalol. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs*, **1993,** *46:*678–719.

Fitzgerald, J.D. Do partial agonist β-blockers have improved clinical utility? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **1993,** *7:*303–310.

Fox, A.M., and Rieder, M.J. Risks and benefits of drugs used in the management of the hyperactive child. *Drug Saf.*, **1993,** *9:*38–50.

Francis, G.S., and Cohn, J.N. The autonomic nervous system in congestive heart failure. *Annu. Rev. Med.*, **1986,** *37:*235–247.

Freemantle, N., Cleland, J., Young, P., Mason, J., and Harrison, J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, **1999,** *318:*1730–1737.

Frishman, W.H. Pindolol: a new β-adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. *N. Engl. J. Med.*, **1983,** *308:*940–944.

Fry, J.M. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*, **1998,** *50*(2 suppl 1):S43–S48.

Fung, J.W., Yu, C.M., Kum, L.C., Yip, G.W., and Sanderson, J.E. Role of β-blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiol. Rev.*, **2003,** *7:*236–242.

Gauthier, C., Langin, D., and Balligand, J.L. β_3 adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2000,** *21:*426–431.

Gerstman, B.B., Jolson, H.M., Bauer, M., *et al*. The incidence of depression in new users of β-blockers and selected antihypertensives. *J. Clin. Epidemiol.*, **1996,** *49:*809–815.

Goldenberg, M., Aranow, H., Jr., Smith, A.A., and Faber, M. Pheochromocytoma and essential hypertensive vascular disease. *Arch. Intern. Med.*, **1950,** *86:*823–836.

Goldsmith, D.R., and Keating, G.M. Budesonide/fomoterol: A review of its use in asthma. *Drugs*, **2004,** *64:*1597–1618.

Goldstein, S. Benefits of β-blocker therapy for heart failure. *Arch. Int. Med.*, **2002,** *162:*641–648.

Grimm, R.H., Jr. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am. Heart J.*, **1991,** *122:*910–918.

Hayashi, Y., and Maze, M. α_2 Adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **1993,** *71:*108–118.

Hollenberg, S.M., Kavinsky, C.J., and Parrillo, J.E. Cardiogenic shock. *Ann. Intern. Med.*, **1999,** *131:*47–59.

Hutchins, C. Three-dimensional models of the D1 and D2 dopamine receptors. *Endocr. J.*, **1994,** *2:*7–23.

Keating, G.M., and Jarvis, B. Carvedilol: A review of its use in chronic heart failure. *Drugs*, **2003,** *63:*1697–1741.

Kühlkamp, V., Bosch, R., Mewis, C., and Seipel, L. Use of β-blockers in atrial fibrillation. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **2002,** *2:*37–42.

Kulka, P.J., and Tryba, M. Inotropic support of the critically ill patient. A review of the agents. *Drugs*, **1993,** *45:*654–667.

Kyncl, J.J. Pharmacology of terazosin: an α_1-selective blocker. *J. Clin. Pharmacol.*, **1993,** *33:*878–883.

Kyprianou, N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis. Clinical significance. *J. Urol.*, **2003,** *169:*1520–1525.

Lefkowitz, R.J., Rockman, H.A., and Koch, W.J. Catecholamines, cardiac β-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation*, **2000,** *101:*1634–1637.

McClellan, K.J., Wiseman, L.R., and Wilde, M.I. Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging*, **1998,** *12:*76–86.

McConnell, J.D., Roehrborn, C.G., Bautista, O.M., *et al*. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*2387–2398.

McGavin, J.K., and Keating, G.M. Bisoprolol. A review of its use in chronic heart failure. *Drugs*, **2002,** *62:*2677–2696.

McPherson, G.A. Current trends in the study of potassium channel openers. *Gen. Pharmacol.*, **1993,** *24:*275–281.

Madu, E.C., Ahmar, W., Arthur, J., and Fraker, T.D., Jr. Clinical utility of digital dobutamine stress echocardiography in the noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Arch. Intern. Med.*, **1994,** *154:*1065–1072.

Man in't Veld, A.J., Van den Meiracker, A.H., and Schalekamp, M.A. Do β blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am. J. Hypertens.*, **1988,** *1:*91–96.

Mimran, A., and Ducailar, G. Systemic and regional haemodynamic profile of diuretics and α- and β-blockers. A review comparing acute and chronic effects. *Drugs*, **1988,** *35*(suppl 6):60–69.

Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., and Caron, M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, **1998,** *78:*189–225.

Mitler, M.M., Erman, M., and Hajdukovic, R. The treatment of excessive somnolence with stimulant drugs. *Sleep*, **1993,** *16:*203–206.

Murphy, M.B., Murray, C., and Shorten, G.D. Fenoldopam: a selective peripheral dopamine receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *345:*1548–1557.

Nelson, H.S. β-Adrenergic bronchodilators. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *333:*499–506.

Owen, A. Optimising the use of β-blockers in older patients with heart failure. *Drugs Aging*, **2002,** *19:*671–684.

Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., *et al*. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, **2003,** *362:*7–13.

Post, S.R., Hammond, H.K., and Insel, P.A. β-Adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1999,** *39:*343–360.

Prakash, A., and Markham, A. Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs*, **2000,** *60:*647–678.

Redington, A.E. Step one for asthma treatment: β_2-agonists or inhaled corticosteroids? *Drugs*, **2001,** *61:*1231–1238.

Ried, L.D., McFarland, B.H., Johnson, R.E., and Brody, K.K. β-Blockers and depression: the more the murkier? *Ann. Pharmacother.*, **1998,** *32:*699–708.

Robidoux, J., Martin, T.L., and Collins, S. β-Adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44:*297–323.

Rosendorff, C. β-Blocking agents with vasodilator activity. *J. Hypertens. Suppl.*, **1993,** *11:*S37–S40.

Ruffolo, R.R., Jr. Fundamentals of receptor theory: basics for shock research. *Circ. Shock*, **1992,** *37:*176–184.

Ruffolo, R.R., Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am. J. Med. Sci.*, **1987,** *294:*244–248.

Ruffolo, R.R., Jr., and Hieble, J.P. Adrenoceptor pharmacology: urogenital applications. *Eur. Urol.*, **1999,** *36*(suppl 1):17–22.

Salpeter, S.R. Cardioselective β blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an evidence-based approach to standard of care. *Respir. Med.*, **2003,** *24:*564–572.

Samanin, R., and Garattini, S. Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs. *Pharmacol. Toxicol.*, **1993,** *73:*63–68.

Seale, J.P. Whither β-adrenoceptor agonists in the treatment of asthma? *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1988,** *263:*367–377.

Self, T., Soberman, J.E., Bubla, J.M., and Chafen, C.C. Cardioselective β-blockers in patients with asthma and concomitant heart failure or history of myocardial infarction: when do benefits outweigh risks? *J. Asthma*, **2003,** *40:*839–845.

Shephard, R.J. *Physiology and Biochemistry of Exercise*. Praeger, New York, **1982,** pp. 228–229.

Singh, K., Communal, C., Sawyer, D.B., and Colucci, W.S. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc. Res.*, **2000,** *45:*713–719.

Sorkin, E.M., and Heel, R.C. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs*, **1986,** *31:*301–336.

Starke, K., Gothert, M., and Kilbinger, H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol. Rev.*, **1989,** *69:*864–989.

Swanson, J.M., and Volkow, N.D. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **2003,** *27:*615–621.

Tfelt-Hansen, P. Efficacy of β-blockers in migraine. A critical review. *Cephalalgia*, **1986,** *6*(suppl 5):15–24.

Toda, N. Vasodilating β-adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol. Ther.*, **2003,** *100:*215–234.

Van Baak, M.A. β-Adrenoceptor blockade and exercise. An update. *Sports Med.*, **1988,** *5:*209–225.

Wadworth, A.N., Murdoch, D., and Brogden, R.N. Atenolol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs*, **1991,** *42:*468–510.

Wagstaff, A.J., and Bryson, H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs*, **1997,** *53:*435–452.

Walle, T., Webb, J.G., Bagwell, E.E., *et al*. Stereoselective delivery and actions of β receptor antagonists. *Biochem*. *Pharmacol*., **1988,** *37:*115–124.

Westfall, D.P. Adrenoceptor antagonists. In (Craig, C.R., and Stitzel, R.E., eds.) *Modern Pharmacology.* Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, **2004,** pp. 109–120.

Wilde, M.I., and McTavish, D. Tamsulosin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, **1996,** *52:*883–898.

Wilde, M.I., Fitton, A., and Sorkin, E.M. Terazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*, **1993,** *3:*258–277.

CAPÍTULO 11

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA)

Elaine Sanders-Bush y Steven E. Mayer

La 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) se ha reconocido por más de 50 años como efector en diversos tipos de músculo liso y, a continuación, como medicamento que fomenta la agregación plaquetaria y como neurotransmisor del sistema nervioso central (SNC). La 5-HT se encuentra en grandes concentraciones en las células enterocromafines de todo el tubo digestivo, las plaquetas y regiones específicas del SNC. Se ha dicho que la 5-HT interviene en la regulación de diversos fenómenos fisiológicos y en sus disfunciones, pero no se han identificado los sitios y mecanismos exactos de acción. Por medio de análisis farmacológico y clonación de cDNA se han definido 14 subtipos del receptor 5-HT. El hecho de contar con receptores clonados ha permitido sintetizar fármacos con selectividad por subtipos y dilucidar acciones de 5-HT a nivel molecular. Como dato interesante, se han logrado objetivos terapéuticos con fármacos que actúan en forma selectiva en uno o más de los subtipos de los receptores de 5-hidroxitriptamina.

Historia. En el decenio de 1930, Erspamer empezó a estudiar la distribución de las células enterocromafines que se coloreaban con un reactivo para los indoles. Las concentraciones más altas se encontraron en la mucosa del tubo digestivo, seguida de las plaquetas y el SNC. Page *et al.* fueron los primeros en aislar y caracterizar desde el punto de vista químico a una sustancia vasoconstrictora liberada por las plaquetas en la sangre coagulada. Esta sustancia se denominó *serotonina* y se mostró que es idéntica al indol aislado por Erspamer. El descubrimiento de las vías biosintética y desintegradora y el interés clínico por los efectos presores de la 5-HT dieron origen a la hipótesis de que los síntomas de los pacientes con tumores de las células enterocromafines intestinales (síndrome carcinoide) son resultado de producción anormalmente alta de 5-HT. Pueden excretarse varios cientos de miligramos de 5-HT y sus metabolitos en plazo de 24 h en sujetos con tumores carcinoides. Los efectos manifiestos de la 5-HT generada en exceso en el tumor carcinoide maligno indican las acciones de esta sustancia. Por ejemplo, estos pacientes pueden manifestar comportamientos psicóticos semejantes a los originados por la dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD). Se identificaron diversas sustancias alucinógenas naturales del tipo de la triptamina en animales y plantas, lo cual sugiere que estas sustancias o sus congéneres pueden formarse *in vivo* y que podrían explicar el comportamiento anormal de los pacientes con neoplasia carcinoide. A mediados del decenio de 1950 se planteó la posibilidad de que la 5-HT fuera un neurotransmisor en SNC de mamíferos. Si se desean más detalles del descubrimiento y los efectos de dicho neurotransmisor, conviene consultar el trabajo de Sjoerdsma y Palfreyman, 1990.

Fuentes y propiedades químicas. La 5-HT, 3-(*β*-aminoetilo)-5-hidroxiindol, se encuentra distribuida con amplitud en los reinos animal y vegetal (*véanse* las estructuras químicas en la fig. 11-1). Se encuentra en vertebrados, tunicados, moluscos, artrópodos y celenterados, y en frutas y semillas. Se le halla también en venenos, entre ellos los de la ortiga ordinaria y los de avispas y escorpiones. Diversos congéneres sintéticos o naturales de la 5-HT manifiestan grados variables de actividades farmacológicas periférica y central. Muchas de las indolaminas *N* y *O*-metiladas, como la *N*,*N*-dimetiltriptamina, poseen actividad alucinógena. Como estos compuestos alteran el comportamiento y podrían sintetizarse *por vías* metabólicas identificadas, se han considerado desde hace tiempo como posibles sustancias psicoticomiméticas endógenas, con capacidad para causar algunos comportamientos psicóticos. Otra sustancia en relación estrecha con la 5-HT, la *melatonina* (5-metoxi-*N*-acetiltriptamina) se forma por acetilación *N* y mediación *O* secuenciales (fig. 11-2). La melatonina es la indolamina principal de la glándula pineal (epífisis), en la cual su síntesis se encuentra bajo el control de factores externos, entre ellos la luz ambiental. La melatonina también induce aclaramiento de la pigmentación de las células cutáneas y suprime las funciones ováricas. Puede influir también en los ritmos biológicos y parece promisoria en el tratamiento de trastornos temporales de estos ritmos biológicos normales del cuerpo consecutivos a viajes aéreos a gran velocidad a través de varios meridianos terrestres (*jet lag*, o diferencia de horarios) y otros trastornos del sueño (Cajochen *et al.*, 2003).

Síntesis y metabolismo. La 5-HT se sintetiza por una vía de dos etapas a partir del aminoácido esencial *triptófano* (fig. 11-2). El encéfalo capta activamente al triptófano por medio de un portador que también transporta a otros grandes aminoácidos naturales y de cadena ramificada. Las concentraciones de triptófano en el encéfalo se ven influidas no sólo por su concentración plasmática, sino también por las concentraciones plasmáticas de otros aminoácidos que compiten por el portador de captación encefálica. La *hidroxilasa del triptófano*, oxidasa de función mixta que requiere oxígeno molecular y factor de pteridina reducido para entrar en actividad, es la enzima limitante de la tasa en esta vía. Se ha hecho clonación de una segunda isoforma encefaloespecífica de

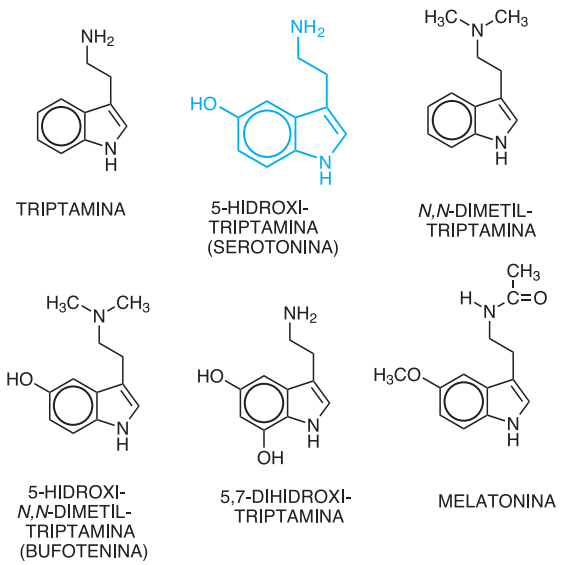


Figura 11-1. ***Estructuras de indolalquilaminas representativas.***

la hidroxilasa de triptófano (Walther *et al.*, 2003); a pesar de que su distribución difiere extraordinariamente de la de la enzima clásica, no se sabe si ello se traduce en diferencias en su función y su regulación. A diferencia de la hidroxilasa de tiramina, la hidroxilasa del triptófano no se encuentra regulada por inhibición del producto terminal, aunque la regulación por fosforilación es común a ambas enzimas. La hidroxilasa del triptófano cerebral no se encuentra saturada con sustrato; por tanto, la cantidad de triptófano existente en el encéfalo influye en la síntesis de 5-hidroxitriptamina.

La enzima que convierte al L-5-hidroxitriptófano en 5-HT, la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, está ampliamente distribuida y tiene gran especificidad de sustrato. Un prolongado debate respecto a si la descarboxilasa de L-5-hidroxitriptófano y la descarboxilasa de L-dopa eran o no enzimas idénticas, se esclareció cuando la clonación del cDNA confirmó que un solo producto génico descarboxila a ambos aminoácidos. El 5-hidroxitriptófano no se identifica en el encéfalo, porque el aminoácido se descarboxila con rapidez. El producto sintetizado, 5-HT, se almacena en gránulos secretorios gracias a un transportador vesicular; 5-HT almacenado es liberado por exocitosis desde neuronas serotoninérgicas. En el sistema nervioso la acción de 5-HT liberado es anulada por la captación neuronal mediada por un transportador específico. El transportador de 5-HT se encuentra localizado en la membrana exterior de las terminaciones axonianas serotoninérgicas (sitio en el que interrumpe la acción de la 5-HT al nivel de la sinapsis) y en la membrana exterior de las plaquetas (sitio en el que capta a la 5-HT de la sangre). Este sistema de captación es la única vía por la que las plaquetas adquieren la 5-HT, puesto que no cuenta con las enzimas requeridas para la síntesis de ésta. Hace poco se clonó el transportador de la 5-HT, lo mismo que otros transportadores de monoaminas (*véanse* caps. 2 y 12). La secuencia de aminoácidos deducida y la topología pronosticada de la membrana colocan a los transportadores de aminas en una familia distinta de las proteínas de transporte que concentran a las aminas en sitios de almacenamiento intracelular. Más aún, el transportador vesicular es un portador de aminas inespecífico, en tanto que el transportador de 5-HT y los otros transportadores de aminas son muy específicos. Ni los procedimientos farmacológicos ni la clonación del cDNA aportan pruebas a favor de la existencia de transportadores múltiples de 5-HT. En estudios recientes se ha encontrado que el transportador de 5-HT está regulado mediante fosforilación con internamiento subsiguiente (Ramamoorthy y Blakely, 1999), lo cual proporciona un mecanismo inesperado para la regulación dinámica de la transmisión serotoninérgica.

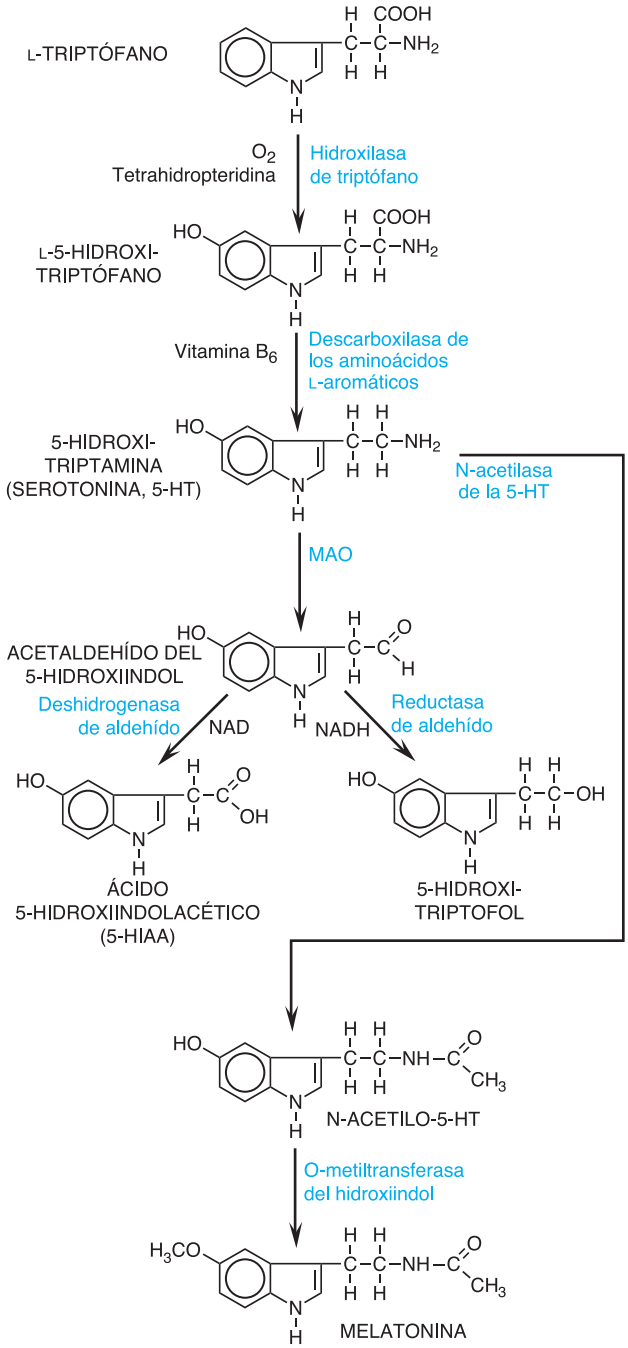


Figura 11-2. ***Síntesis e inactivación de la serotonina.*** Las enzimas sintéticas se muestran en letras *azules* y los cofactores en letras negras minúsculas. NAD, dinucleótido de nicotina y adenina *(nicotine adenine dinucleotide);* NADH, NAD en su forma reducida.

La vía metabólica principal de la 5-HT abarca a la monoaminooxidasa (MAO), con formación de un acetaldehído intermedio; el aldehído formado se convierte en ácido 5-hidroxiindolacético (*5-hydroxyindole acetic acid*, 5-HIAA) por acción de una enzima omnipresente, la deshidrogenasa del aldehído (fig. 11-2). En estados normales es insignificante una vía alternativa, la reducción del acetaldehído hasta un alcohol, 5-hidroxitriptofol. El 5-HIAA se transporta de manera activa hacia el exterior del encéfalo por un proceso sensible al inhibidor inespecífico del transporte, llamado probenecid. Como el 5-HIAA constituye casi

100% del metabolismo de la 5-HT en el cerebro, la velocidad de recambio de la 5-HT encefálica se calcula mediante medición de la velocidad de incremento del 5-HIAA después de la administración de probenecid. El 5-HIAA del encéfalo y de los sitios periféricos de almacenamiento y metabolismo de la 5-HT se excreta en la orina junto con pequeñas cantidades del 5-hidroxitriptofolsulfato o de conjugados glucuronados. La excreción urinaria ordinaria de 5-HIAA por un adulto normal es de 2 a 10 mg/día. Los pacientes con carcinoide maligno excretan cantidades mayores, esto es una prueba diagnóstica confiable para la enfermedad. La ingestión de alcohol etílico da por resultado incremento de la concentración de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (*nicotinamide adenine dinucleotide,* NADH), que desvía al 5-hidroxiindolacetaldehído desde la vía oxidativa hacia la vía reductiva (fig. 11-2). Este fenómeno tiende a incrementar la excreción de 5-hidroxitriptofol y reduce, en correspondencia, la excreción del ácido 5-hidroxiindolacético.

Al principio se distinguieron dos isoformas de la monoaminooxidasa (MAO-A y B) con base en las especificidades de sustrato e inhibidor. Ambas isoformas se clonaron, y las propiedades de las enzimas clonadas resultaron compatibles con los márgenes farmacológicos establecidos con anterioridad (Shih, 1991; *véanse* caps. 10 y 17). La MAO-A metaboliza de manera preferencial a la 5-HT y a la noradrenalina; la *clorgilina* es un inhibidor específico de esta enzima. La MAO-B manifiesta preferencia por la feniletilamina β y la benzilamina como sustratos; la *selegilina* en dosis bajas es un inhibidor selectivo de la MAO-B. Ambas isoformas metabolizan con igual eficacia a dopamina y triptamina. Las neuronas contienen ambas isoformas de la MAO, localizadas ante todo en la membrana exterior de las mitocondrias. La MAO-B es la isoforma principal en las plaquetas, que contienen grandes cantidades de 5-hidroxitriptamina.

Se han sugerido otras vías menores de metabolismo de la 5-HT, como la sulfatación y la *O* o *N*-metilación. Esta última reacción podría formar una sustancia psicotrópica endógena, la 5-hidroxi *N,N*-dimetiltriptamina (*bufotenina;* fig. 11-1). Sin embargo, son alucinógenos mucho más activos otras indolaminas metiladas, como *N,N*-dimetiltriptamina y 5-metoxi-*N,N*-dimetiltriptamina, y es más probable que se trate de compuestos psicoticomiméticos endógenos.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA SEROTONINA

Receptores múltiples de la 5-HT

Con base en estudios tempranos sobre las acciones de los 5-HT en tejidos periféricos, los investigadores plantearon la hipótesis de que las múltiples acciones de dicho neurotransmisor entrañaban la interacción con múltiples subtipos del receptor de 5-HT. Estudios extensos de identificación farmacológica y la clonación de cDNA del receptor han confirmado dicha hipótesis (para una revisión más extensa, *consultar* Barnes y Sharp, 1999). Los múltiples subtipos del receptor 5-HT clonados comprenden la mayor familia de receptores de neurotransmisores conocida. Los subtipos del receptor de 5-HT se expresan en perfiles precisos pero a menudo "traslapados" (Palacios *et al.*, 1990) y se acoplan a diferentes mecanismos de envío de señales transmembrana (cuadro 11-1). En la actualidad se conocen cuatro familias de receptor de 5-HT con funciones definidas: 5-HT_1 a 5-HT_4. Las familias de receptores de 5-HT_1, 5-HT_2 y 5-HT_{4-7} son miembros de la superfamilia de receptores acoplados con proteína G (*G protein-coupled receptors,* GPCR) (*véase* cap. 1). Por otra parte, el receptor de 5-HT_3 es un conducto iónico controlado por ligando que regula la penetración y la salida del sodio y potasio y tiene una topología de membrana similar a la del receptor colinérgico nicotínico (*véase* cap. 9).

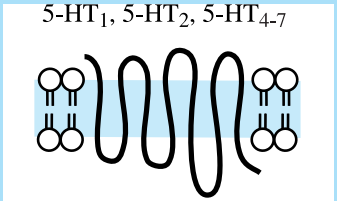
Historia de los subtipos de receptores de la 5-HT. En un estudio precursor de Gaddum y Picarelli (1957) se propuso la existencia de dos subtipos de receptor de la 5-HT, que fueron denominados *receptores M* y *D.* Se pensaba que los receptores M estaban localizados sobre las terminaciones nerviosas parasimpáticas, y que controlaban la liberación de acetilcolina, en tanto que los receptores D se consideraban localizados en el músculo liso. Aunque los resultados de estudios subsecuentes, tanto en la periferia como en el encéfalo, resultaron compatibles con el criterio de múltiples subtipos de receptores de la 5-HT, los estudios de fijación de radioligandos, efectuados por Peroutka y Snyder (1979), brindaron las primeras pruebas definitivas de dos sitios definidos de reconocimiento de la 5-HT. Los receptores 5-HT_1 tenían gran afinidad por la [^{3}H]-5-HT, en tanto que los receptores 5-HT_2 manifestaron una afinidad baja por la [^{3}H]-5-HT, y alta por la [^{3}H]-espiperona. En seguida se recurrió a la gran afinidad por la 5-HT como criterio primordial para clasificar al subtipo de receptor como miembro de la familia de receptores 5-HT_1. Este plan y esta clasificación resultaron inválidos; por ejemplo, un receptor expresado en el plexo coroideo se denominó receptor 5-HT_{1C} porque era el tercer receptor en el que se demostraba gran afinidad por la 5-HT. Sin embargo, con base en sus propiedades farmacológicas, la función de segundo mensajero y la secuencia de aminoácidos deducida, el receptor 5-HT_{1C} pertenecía evidentemente a la familia de receptores 5-HT_2, y se ha designado en fecha reciente como receptor 5-HT_{2C}. El programa de clasificación actual, de aceptación general (Hoyer *et al.*, 1994), propone siete subfamilias de receptores de la 5-HT (cuadro 11-1), aunque es probable que se requieran modificaciones ulteriores a este plan. Se cuenta con pruebas convincentes de que el receptor 5-$HT_{1D\beta}$ es el homólogo humano del receptor 5-HT_{1B} caracterizado en un principio, y donado de manera subsecuente a partir del encéfalo de roedores. La designación actual de las especies de homólogos de la misma proteína receptora es motivo de confusión, y debe resolverse. Aunque las secuencias de aminoácidos del receptor 5-HT_{1B} de la rata y el receptor HT_{1D} de ser humano manifiestan una homología mayor de 95%, estos dos receptores tienen propiedades farmacológicas diferentes. En órdenes de magnitud, el receptor 5-HT_{1B} de la rata muestra afinidad por los antagonistas adrenérgicos β (p. ej., pindolol y propranolol), una afinidad dos a tres veces mayor a la del receptor 5-HT_{1D} humano. Esta diferencia parece deberse a un solo aminoácido en la séptima región de amplitud transmembrana, en el cual la treonina presente en el receptor 5-HT_{1D} de ser humano está sustituida por una asparagina en el receptor 5-HT_{1B} del roedor.

Receptores 5-HT_1. Los cinco miembros de la subfamilia de receptores 5-HT_1 están acoplados de manera negativa con ciclasa de adenililo. Por lo menos un subtipo de receptor 5-HT_1, la 5-HT_{1A}, activa también a un canal de K^+, operado por receptor e inhibe a un canal de Ca^{2+}, de compuerta de voltaje, propiedad común a todos los receptores acoplados con la familia de proteínas G, G_i/G_o, sensibles a la toxina de la tos ferina. El receptor 5-HT_{1A} se encuentra en los núcleos del rafe del tallo encefálico, sitio en el que funciona como un inhibidor, autorreceptor somatodendrítico sobre los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas (fig. 11-3).

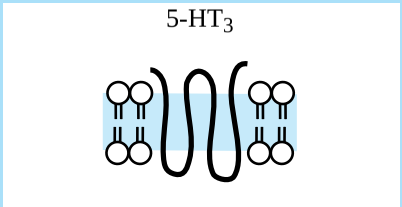
Cuadro 11-1

Subtipos de receptores de serotonina

FAMILIAS ESTRUCTURALES



Receptor acoplado a proteína G



Canal de iones de compuerta de 5-HT

SUBTIPO	ESTRUCTURA GÉNICA	SEÑAL DE TRANSDUCCIÓN	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	AGONISTA SELECTIVO	ANTAGONISTA SELECTIVO
5-HT_{1A}	Sin intrones	Inhibición de la AC	Núcleos del rafe Hipocampo	Autorreceptor	8-OH-DPAT	WAY 100135
5-HT_{1B}*	Sin intrones	Inhibición de la AC	Subículo Sustancia negra	Autorreceptor	—	—
5-HT_{1D}	Sin intrones	Inhibición de la AC	Vasos sanguíneos craneales	Vasoconstricción	Sumatriptán	—
5-HT_{1E}	Sin intrones	Inhibición de la AC	Corteza Cuerpo estriado	—	—	—
5-HT_{1F}†	Sin intrones	Inhibición de la AC	Encéfalo y periferia	—	—	—
5-HT_{2A} (receptor D)	Intrones	Activación de la PLC	Plaquetas Músculo liso Corteza cerebral	Agregación de plaquetas Contracción Excitación neuronal	α-Metil-5-HT, DOI	Ketanserina LY53857 MDL 100,907
5-HT_{2B}	Intrones	Activación de la PLC	Fondo gástrico	Contracción	α-Metil-5-HT, DOI	LY53857
5-HT_{2C}	Intrones	Activación de la PLC	Plexo coroideo	—	α-Metil-5-HT, DOI	LY53857 Mesulergina
5-HT_{3} (receptor M)	Intrones	Canal de iones operado por el ligando	Nervios periféricos Área postrema	Excitación neuronal	2-Metil-5-HT	Ondansetrón Tropisetrón
5-HT_{4}	Intrones	Activación de la AC	Hipocampo Tubo digestivo	Excitación neuronal	Renzaprida	GR 113808
5-HT_{5A}	Intrones	Inhibición de la AC	Hipocampo	Se ignora	—	—
5-HT_{5B}	Intrones	Se ignora			—	—
5-HT_{6}	Intrones	Activación de la AC	Cuerpo estriado	Se ignora	—	—
5-HT_{7}	Intrones	Activación de la AC	Hipotálamo Intestino	Se ignora	—	—

*Llamado también 5-$HT_{1D\beta}$. †Llamado también 5-$HT_{1E\beta}$. ABREVIATURAS: AC, ciclasa de adenililo *(adenylyl cyclase);* PLC, fosfolipasa C *(phospholipase C);* 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-(2-*N*,*N*-dipropilamino)-tetralina; DOI, 1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenilo)isopropilamina.

Otro subtipo, el receptor 5-HT_{1D} (y su homólogo en ratas, 5-HT_{1B}), funciona como autorreceptor sobre las terminaciones axonianas e inhibe la liberación de 5-HT. Los receptores 5-HT_{ID}, que se expresan de manera abundante en la sustancia negra y en los ganglios basales, pueden regular la velocidad de activación de las células que contienen dopamina, y la liberación de ésta al nivel de las terminaciones axonianas.

Receptores 5-HT_2. Los tres subtipos de receptores 5-HT_2 están enlazados con la fosfolipasa C, con generación de dos segundos mensajeros, *diacilglicerol* (que activa a la cinasa de proteína C) y *trifosfato de inositol* (que descarga las reservas intracelulares de Ca^{2+}). Los subtipos de receptores 5-HT_2 se acoplan con las proteínas G insensibles a la toxina de la tos ferina, como G_q y G_{11}. Los receptores 5-HT_{2A} están distribuidos con amplitud por el SNC, primordialmente en las zonas de las terminaciones serotoninérgicas. Se encuentran altas densidades de receptores 5-HT_{2A} en corteza prefrontal, claustro y plaquetas. Estos receptores en el tubo digestivo se consideran correspondientes al subtipo D del receptor de 5-HT descrito por Gaddum y Picarelli. Los receptores 5-HT_{2B} se describieron en un principio en el fondo gástrico. La expresión del mRNA del receptor 5-HT_{2B} está muy restringida en el SNC. Los receptores 5-HT_{2C} tienen una gran densidad en el plexo coroideo, tejido epitelial que es el sitio primario de producción de líquido cefalorraquídeo. Se ha dicho que el receptor de 5-HT_{2C} interviene en el comportamiento alimentario y la susceptibilidad a mostrar convulsiones (Tecott *et al.*, 1995). El receptor del neurotransmisor mencionado es regulado por la "edición" de RNA, un hecho postranscriptivo que modifica la expresión del código genético a nivel de RNA (Burns *et al.*, 1997). Cabe predecir la existencia de múltiples isoformas del receptor, con alteraciones incluso en tres aminoácidos dentro del segundo bucle intracelular y tales isoformas editadas o modificadas tienen diversas eficiencias en el acoplamiento a proteína G modificada (Sanders-Bush *et al.*, 2003).

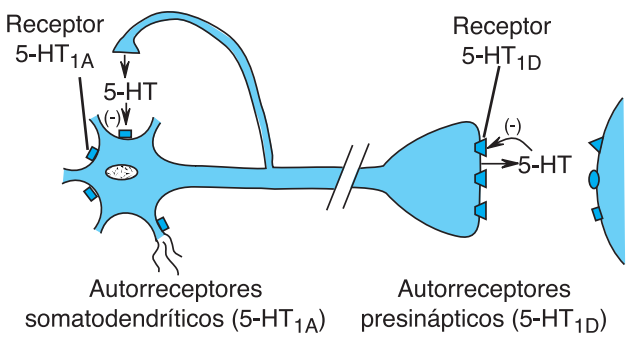


Figura 11-3. ***Dos clases de autorreceptores de la 5-HT, con localizaciones diferenciales.*** Los autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos disminuyen la rapidez de activación (estimulación) de las células del rafe cuando las activa la 5-HT liberada desde las colaterales axonianas de la misma neurona, o de las neuronas adyacentes. El subtipo de receptor del autorreceptor presináptico de las terminaciones axonianas del encéfalo anterior tiene propiedades farmacológicas distintas y se ha clasificado como 5-HT_{1D} (en el ser humano) o 5-HT_{1B} (en los roedores). Este receptor regula la liberación de 5-HT. Se indican también los receptores 5-HT_1 postsinápticos.

Receptores 5-HT_3. El receptor 5-HT_3 es particular, pues es el único receptor de monoaminas neurotransmisoras que se sabe funciona como canal de iones operado por ligandos. El receptor 5-HT_3 corresponde al receptor M de Gaddum y Picarelli. La activación de los receptores 5-HT_3 desencadena una despolarización rápidamente desensibilizante mediada por las compuertas de cationes. Estos receptores están situados sobre terminaciones parasimpáticas en el tubo digestivo, e incluyen las vías nerviosas aferentes vagales y esplácnicas. En el SNC se encuentran receptores 5-HT_3 con gran densidad en el núcleo del haz solitario y en el área postrema. Los receptores 5-HT_3 tanto del tubo digestivo como del SNC participan en la reacción emética y brindan una base anatómica para la propiedad antiemética de los antagonistas de los receptores 5-HT_3. La mayor parte de los canales de calcio operados por ligando está compuesta por subunidades múltiples; sin embargo, la subunidad de receptor 5-HT_3 donada, original, es capaz de formar canales funcionales sensibles a cationes cuando se expresan en oocitos de *Xenopus* o en células cultivadas (Maricq *et al.*, 1991). No obstante, extensas pruebas farmacológicas y fisiológicas obtenidas en tejidos y en animales intactos sugieren con claridad la existencia de múltiples componentes de los receptores 5-HT_3. A últimas fechas se han identificado variedades empalmadas del receptor 5-HT_3, lo cual tal vez explica la diversidad funcional observada.

Receptores 5-HT_4. Estos receptores se encuentran distribuidos por todo el cuerpo. En el sistema nervioso central (SNC) se hallan sobre las neuronas de los cuerpos cuadrigéminos anteriores y posteriores, así como en el hipocampo. En el tubo digestivo, los receptores 5-HT_4 se localizan en neuronas (p. ej., plexo mientérico), lo mismo que en el músculo liso y las células secretoras. Se cree que el receptor 5-HT_4 estimula la secreción en el tubo digestivo y facilita el reflejo peristáltico en el mismo. Estos receptores activan a la ciclasa de adenililo, lo cual incrementa las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) (Hegde y Eglen, 1996). Este último efecto quizá explique la utilidad de las benzamidas procinéticas en trastornos gastrointestinales (*véase* cap. 37).

Otros receptores 5-HT clonados. Otros dos receptores clonados, receptores 5-HT_6 y 5-HT_7, están enlazados con activación de la ciclasa de adenililo. Se han encontrado múltiples variedades empalmadas del receptor 5-HT_7, aunque no están claras las distinciones funcionales. La falta de agonistas y antagonistas selectivos ha frustrado estudios definitivos de la función de los receptores 5-HT_6 y 5-HT_7. Pruebas circunstanciales sugieren que los receptores 5-HT_7 tienen una función en la relajación del músculo liso tanto en el intestino como en la vasculatura. El fármaco antipsicótico atípico clozapina tiene alta afinidad por los receptores 5-HT_6 y 5-HT_7. Queda por determinar si esta propiedad se re-

laciona o no con la eficacia más amplia de la clozapina en comparación con la de los antipsicóticos convencionales. La clozapina parece ser eficaz en muchos pacientes que no muestran respuesta a los antipsicóticos convencionales (*véase* cap. 18). Se han clonado dos subtipos de receptor 5-HT_5; aunque a últimas fechas se ha hallado que el receptor 5-HT_{5A} inhibe a la ciclasa de adenililo, todavía no se ha descrito acoplamiento funcional del receptor 5-HT_{2B} clonado.

Sitios de acción de la 5-HT

Células enterocromafines. Estas células, identificadas desde el punto de vista histológico, se ubican en la mucosa del tubo digestivo, con mayor densidad en duodeno. A partir del triptófano, estas células sintetizan 5-HT y la almacenan junto con otros autacoides, como el péptido vasodilatador sustancia P y otras cininas. La liberación basal de 5-HT intestinal se incrementa por estiramiento mecánico, como el causado por los alimentos o por la administración de solución salina hipertónica, lo mismo que por la estimulación vagal eferente. La 5-HT tiene, tal vez, la función adicional de estimular la motilidad *por medio de* la redecilla mientérica de neuronas localizada entre las capas de músculo liso (Gershon, 2003; *véase* también cap. 37). La secreción muy incrementada de 5-HT y otros autacoides en el carcinoide maligno produce una diversidad de anomalías cardiovasculares, gastrointestinales y del SNC. Asimismo, la síntesis de grandes cantidades de 5-HT por los tumores carcinoides puede dar por resultado deficiencias de triptófano y niacina (pelagra).

Plaquetas. Las plaquetas difieren de los demás elementos figurados de la sangre en que expresan mecanismos para la captación, el almacenamiento y la descarga endocitótica de 5-HT. Ésta no se sintetiza en las plaquetas, sino que es captada de la circulación y almacenada en gránulos secretores por medio de transporte activo, de modo semejante a la captación y al almacenamiento de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas (*véanse* caps. 6 y 12). Por tanto, el transporte dependiente del Na^{2+} a través de la membrana superficial de las plaquetas va seguido de captación en gránulos centrales densos *por medio de* un gradiente electroquímico generado por una trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de translocación del H^+. Las plaquetas pueden conservar un gradiente de 5-HT hasta de 1 000:1 con concentración interna de 0.6 M en las vesículas centrales densas de almacenamiento. La medición de la velocidad de captación de 5-HT dependiente del Na^+ por las plaquetas ofrece una prueba sensible de los inhibidores de la captación de 5-hidroxitriptamina.

Entre las principales funciones de las plaquetas están adherencia, agregación y formación de un trombo para obturar orificios en el endotelio; por el contrario, para que las plaquetas actúen es de máxima importancia que dicha capa tenga integridad funcional. La interrelación local compleja de múltiples factores que incluyen 5-HT, regula la trombosis y la hemostasia (*véanse* caps. 25 y 54). Cuando las plaquetas se ponen en contacto con el endotelio lesionado liberan sustancias que estimulan su agregación y como fenómeno secundario liberan 5-HT (fig. 11-4). Este último se liga a los receptores plaquetarios de 5-HT_{2A} y desencadena una débil respuesta de agregación que se intensifica extraordinariamente en presencia del colágeno. Si el vaso sanguíneo se lesiona hasta una profundidad en que queden al descubierto las fibras de músculo liso, 5-HT ejercerá un efecto vasoconstrictor directo que contribuirá a la hemostasia, intensificada por los autacoides de liberación local (tromboxano A_2, cininas y péptidos vasoactivos). Por lo contrario, 5-HT puede estimular la producción de óxido nítrico y antagonizar su propia acción vasoconstrictora, así como la vasoconstricción originada por otros agentes de liberación local.

Aparato cardiovascular. La reacción clásica de los vasos sanguíneos a la 5-HT consiste en contracción, en particular al nivel de los vasos esplácnicos, renales, pulmonares y cerebrales. Esta reacción se produce también en el músculo liso bronquial. La 5-HT induce, además, diversas reacciones del corazón que resultan de activación de subtipos del receptor 5-HT, estimulación o inhibición de la actividad autónoma o predominio de las reacciones reflejas a la 5-HT (Saxena y Villalón, 1990). Por tanto, la 5-HT tiene acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas en el corazón que pueden quedar "embotadas" por la estimulación simultánea de nervios aferentes de los barorreceptores y los quimiorreceptores. Un efecto en las terminaciones del nervio vago desencadena el reflejo de Bezold-Jarisch, con producción de bradicardia e hipotensión extremas. La reacción local de los vasos sanguíneos arteriales a la 5-HT puede ser también inhibidora, resultado de la descarga de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) y prostaglandinas y bloqueo de la liberación de noradrenalina desde los nervios simpáticos. Por otra parte, la 5-HT amplifica la acción constrictora local de la adrenalina, la angiotensina II y la histamina, lo cual refuerza la reacción hemostática a 5-hidroxitriptamina.

Tubo digestivo. Al parecer, las células enterocromafines de la mucosa del tubo digestivo son los sitios de síntesis y de la mayor parte del almacenamiento de 5-HT en el cuerpo y son la fuente de la 5-HT circulante. La 5-HT liberada por estas células entra en la sangre de la vena porta y se metaboliza a continuación en el hígado por acción de la MAO-A. El endotelio de los capilares pulmonares retira con rapidez a la 5-HT, que escapa de la oxidación en el hígado, y a continuación es inactivada por la MAO. La liberación por estimulación mecánica o vagal actúa también al nivel local para regular la función del tubo digestivo. La motilidad del músculo liso gástrico e intestinal puede intensificarse o inhibirse *a través de*, por lo menos, seis subtipos de receptor de 5-HT (cuadro 11-2). La reacción estimuladora ocurre al nivel de las terminaciones nerviosas en el músculo intestinal, longitudinal y circular (5-HT_4), al nivel de las células postsinápticas de los ganglios intestinales (5-HT_3 y 5-HT_{1P}), y

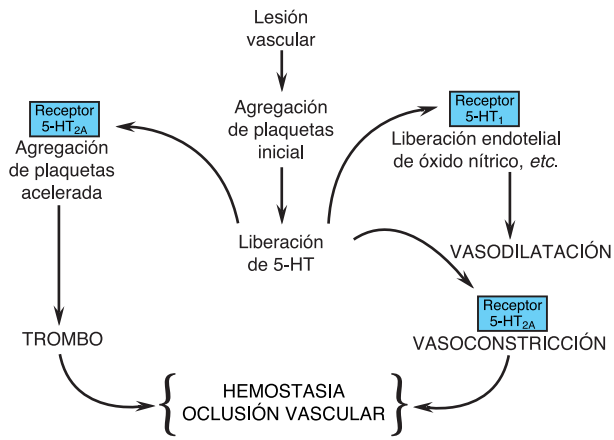


Figura 11-4. ***Representación esquemática de las influencias locales de la 5-HT de las plaquetas.*** La agregación desencadena la liberación de 5-HT almacenada en las plaquetas. Las acciones locales de la 5-HT incluyen retroalimentación sobre las plaquetas (cambios de forma y aceleración del agrupamiento), mediadas por interacción con los receptores 5-HT_{2A} de plaquetas, estimulación de la producción de NO mediada por receptores tipo de los 5-HT_1 sobre el endotelio vascular, y contracción del músculo liso vascular mediada por receptores 5-HT_{2A}. Estas influencias actúan coordinadas con otros muchos mediadores (que no se ilustran) para promover la formación de trombo y la hemostasia. Consúltese el capítulo 54 respecto a detalles de la adherencia y agregación de las plaquetas y los factores que contribuyen a la formación de trombos y a la coagulación de la sangre.

Cuadro 11-2

Algunas acciones de la 5-HT en el tubo digestivo

SITIO	REACCIÓN	RECEPTOR
Células enterocromafines	Liberación de 5-HT	5-HT_3
	Inhibición de la liberación de 5-HT	5-HT_4
Células ganglionares intestinales (presinápticas)	Liberación de ACh	5-HT_4
	Inhibición de la liberación de ACh	5-HT_{1P}, 5-HT_{1A}
Células ganglionares intestinales (postsinápticas)	Despolarización rápida	5-HT_3
	Despolarización lenta	5-HT_{1P}
Músculo liso intestinal	Contracción	5-HT_{2A}
Músculo liso del fondo gástrico	Contracción	5-HT_{2B}
Músculo liso del esófago	Contracción	5-HT_4

ABREVIATURA: ACh, acetilcolina *(acetylcholine)*.

por efectos directos de la 5-HT en las células musculares (5-HT_{2A} en el intestino y 5-HT_{2B} en el fondo gástrico). En el esófago, la 5-HT que actúa al nivel de los receptores 5-HT_4 produce relajación o contracción, según la especie. Los abundantes receptores 5-HT_3 en las neuronas vagales y otras de tipo aferente, y en las células enterocromafines, desempeñan una función de primer orden en la emesis (*véase* cap. 37). Se han descrito terminaciones serotoninérgicas en el plexo mientérico. Hay liberación de 5-HT intestinal en respuesta a la acetilcolina, la estimulación de los nervios noradrenérgicos, los incrementos de la presión intraluminal y el pH disminuido (Gershon, 2003), lo cual desencadena la contracción peristáltica.

Sistema nervioso central. La 5-HT influye en una gran variedad de funciones cerebrales, entre ellas sueño, función cognitiva, percepción sensitiva, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, apetito, comportamiento sexual y secreción de hormonas. Se expresan en el encéfalo todos los receptores de 5-HT donados, en muchos casos en dominios superpuestos. Aunque no se han definido las formas de expresión de los receptores de 5-HT en los diversos tipos de neuronas, es probable que en algunas de ellas se expresen múltiples subtipos de receptores de 5-HT con acciones semejantes u opuestas, lo cual ocasiona la enorme diversidad de efectos.

Los principales cuerpos celulares de las neuronas de la 5-HT se localizan en los núcleos del rafe del tallo encefálico, y se proyectan por todo el cerebro y la médula espinal (*véase* cap. 12). Además de liberarse a nivel de sinapsis definidas, las pruebas con que se cuenta sugieren que se produce también liberación de serotonina en los sitios de tumefacción axoniana, denominados *varicosidades*, que no forman contactos sinápticos definidos (Descarries *et al.*, 1990). La 5-HT liberada en las varicosidades no sinápticas parece difundirse hacia blancos exteriores, más que actuar en objetivos sinápticos definidos. Esta liberación no sináptica con influencia generalizada subsecuente de la 5-HT es compatible con la hipótesis sostenida desde hace tiempo, de que la 5-HT actúa como neuromodulador lo mismo que como neurotransmisor (*véase* cap. 12).

Las terminaciones nerviosas serotoninérgicas contienen todas las proteínas necesarias para la síntesis de 5-HT a partir del L-triptófano (fig. 11-2). La 5-HT recién formada se acumula con rapidez en las vesículas sinápticas, sitios en los que la protege la MAO. La que se descarga por flujo de impulsos nerviosos se reacumula en la terminación presináptica gracias a la acción de un portador dependiente del Na^+, el transportador de 5-HT. La recaptación presináptica es un mecanismo muy eficaz para suprimir la acción de la 5-HT liberada por el flujo de impulsos nerviosos. La MAO localizada en los elementos postsinápticos y las células circundantes inactiva con rapidez a la 5-HT que escapa de la recaptación.

Electrofisiología. Las consecuencias fisiológicas de la liberación de 5-HT varían con la región del encéfalo y el elemento neuronal participante, lo mismo que con la población de subtipos de receptores de la 5-HT expresados (Aghajanian y Sanders-Bush, 2002). La 5-HT tiene acciones excitadoras e inhibidoras directas (cuadro 11-3), que pueden ocurrir en la misma preparación pero con esquemas temporales diferentes. Por ejemplo, en las neuronas del hipocampo, la 5-HT desencadena hiperpolarización mediada por receptores 5-HT_{1A}, a lo que sigue una despolarización lenta mediada por receptores 5-hidroxitriptamina tipo 4 (5-HT_4).

La hiperpolarización y la reducción de la resistencia a los estímulos recibidos inducidas por el receptor 5-HT_{1A} son resultado de aumento de la conductancia de K^+. Estos efectos iónicos, bloqueados por la toxina de la tos ferina, son independientes del cAMP, lo cual sugiere que los receptores 5-HT_{1A} se acoplan directamente *por medio de* proteínas G del tipo G_i o G_o, a los canales del K^+ operados por el receptor (Andrade *et al.*, 1986). Los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos de las células del rafe desencadenan también hiperpolarización dependiente del K^+. La proteína G que participa es sensible a la toxina de la tos ferina, pero la corriente de K^+ parece ser distinta de la que se desencadena al nivel de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos del hipocampo. No se ha dilucidado el mecanismo preciso de señalización (transducción de señales) que participa en la inhibición de la liberación de 5-HT por el autorreceptor 5-HT_{1D}, aunque la inhibición de los canales del calcio sensibles a voltaje probablemente contribuye al mecanismo.

Cuadro 11-3

Efectos electrofisiológicos de los receptores de 5-HT

SUBTIPO	REACCIÓN
$5\text{-HT}_{1A,B}$	Incremento de la conductancia de K^+
	Hiperpolarización
5-HT_{2A}	Disminución de la conductancia de K^+
	Despolarización lenta
5-HT_3	Compuerta de Na^+ y K^+
	Despolarización rápida
5-HT_4	Disminución de la conductancia de K^+
	Despolarización lenta

La despolarización lenta inducida por la activación de los receptores 5-HT_{2A} en zonas como la corteza prefrontal, el núcleo accumbens y el núcleo motor facial incluye disminución de la conductancia de K^+. Un segundo mecanismo diferente, que incluye corrientes de membrana activadas por el Ca^{2+}, intensifica la excitabilidad neuronal y potencia la reacción a las señales excitadoras, como el glutamato. No se ha definido la función de la cascada de seriales de la hidrólisis del fosfoinosítido en estas acciones fisiológicas de los receptores 5-HT_{2A}. Al parecer, en regiones donde coexisten receptores 5-HT_1 y 5-HT_{2A}, el efecto de la 5-HT manifiesta una combinación de las dos reacciones oponentes, con hiperpolarización relevante mediada por el receptor 5-HT_1, y despolarización oponente mediada por el receptor HT_{2A}. La hiperpolarización se intensifica cuando quedan bloqueados los receptores 5-HT_{2A}. En muchas áreas corticales, los receptores 5-HT_{2A} están localizados en interneuronas GABAérgicas y en células piramidales. La activación de interneuronas aumenta la liberación de GABA (ácido aminobutírico *γ[γ-aminobutyric acid]*), que lentifica de manera consecutiva la velocidad de activación de células piramidales. Así, hay potencial para que el receptor 5-HT_{2A} regule de manera diferencial células piramidales corticales, dependiendo de las células blanco específicas (interneuronas *en contraposición* con células piramidales). Se ha demostrado que los receptores 5-HT_{2C} deprimen la corriente de K^+ en los oocitos de *Xenopus* que expresan al mRNA receptor clonado; no se ha identificado de manera definitiva una acción similar en el encéfalo. El receptor 5-HT_4, acoplado con activación de la ciclasa de adenililo, desencadena también una despolarización neuronal lenta mediada por disminución de la conductancia de K^+. No está claro por qué dos familias de receptores de la 5-HT distintas, enlazadas con vías de señalización diferentes, son hábiles para desencadenar una acción neurofisiológica común. Hay aún otro receptor, el 5-HT_{1P} que desencadena despolarización lenta. Éste, que se acopla con la activación de la ciclasa de adenililo, se encuentra restringido al sistema nervioso intestinal y tiene un margen farmacológico único (Gershon, 2003).

La despolarización rápida desencadenada por los receptores 5-HT_3 expresa acción de compuerta directa de un canal de iones intrínseco a la propia estructura del receptor. La corriente del interior inducida por el receptor 5-HT_3 posee las características de un canal selectivo de cationes operado por el ligando. La despolarización de la membrana es mediada por incrementos simultáneos de la conductancia de Na^+ y K^+. Los análisis de parchado y pinzado confirmaron que el receptor 5-HT_3 funciona como un complejo de canal iónico y de receptor equivalente al receptor colinérgico nicotínico. Los receptores 5-HT_3 se han identificado en el SNC y en los ganglios simpáticos, en nervios parasimpáticos y simpáticos aferentes primarios, en neuronas intestinales y en líneas clonales de células derivadas de las neuronas, como las células NG108-15. Las propiedades farmacológicas de los receptores 5-HT_3, que son diferentes de las de otros receptores de la 5-HT, sugieren que tal vez existen muchos subtipos de receptores 5-HT_3 y que pueden corresponder a diferentes combinaciones de subunidades (*véase* cap. 12).

Comportamiento. Son diversas en extremo las alteraciones del comportamiento desencadenadas por los fármacos que interactúan con los receptores de 5-HT. Muchos modelos animales de comportamiento creados para la valoración de las propiedades agonistas y antagonistas de los fármacos dependen de reacciones motoras o reflejas aberrantes, como los reflejos de sobresalto, la abducción de las extremidades caudales, las fasciculaciones de la cabeza y otros comportamientos estereotípicos. Los paradigmas de comportamiento operante, como la discriminación de fármacos, brindan modelos de activación de receptores específicos de la 5-HT que resultan útiles para evaluar las acciones de los medicamentos activos sobre el SNC, entre ellos los compuestos que interactúan con la 5-HT. Por ejemplo, las investigaciones del mecanismo de acción de los alucinógenos se han basado, en gran medida, en la discriminación farmacológica (como se describe más adelante en este capítulo). La descripción que sigue se concentra en modelos animales que pueden relacionarse con trastornos patológicos en el ser humano, y no se intentará abarcar el abundante material publicado relativo a la 5-HT y el comportamiento. *Consúltense:* Lucki, 1998; Bonasera y Tecott, 2000 y Swerdlow *et al.*, 2000, respecto a una revisión excelente del tema.

Ciclo de dormir (sueño) y vigilia. El control del ciclo mencionado es uno de los primeros comportamientos en los que se identificó la participación de 5-HT. Después de las investigaciones originales en gatos (*consultar* Jouvet, 1999 para una revisión) muchos estudios demostraron que la disminución de 5-HT por medio de *p*-clorofenilalanina, inhibidor de la hidroxilasa de triptófano desencadenaba el insomnio que era anulado por el precursor de 5-HT, 5-hidroxitriptófano. A la inversa, el tratamiento con L-triptófano o con agonistas no selectivos de la 5-HT aceleraba el inicio del sueño y prolongaba su duración. Se informó que los antagonistas de la 5-HT incrementan y también disminuyen el sueño de ondas lentas, lo cual quizá manifieste interacción o funciones oponentes de los subtipos de receptores de 5-HT. Un dato que se informa con relativa constancia en seres humanos, lo mismo que en animales de laboratorio, es el aumento del sueño de ondas lentas después de la administración de un antagonista selectivo del receptor 5-$HT_{2A/2C}$ como la ritanserina.

Agresividad e impulsividad. Resultados de estudios efectuados en animales de laboratorio y en seres humanos sugieren que la 5-HT tiene una función crítica en la agresividad y la impulsividad. En diversos estudios realizados en sujetos humanos se informa una correlación entre el 5-HIAA del líquido cefalorraquídeo e impulsividad violenta y agresión. Como ejemplo, el 5-HIAA bajo se relaciona con actos suicidas violentos, pero no con ideación suicida en sí. En relación con los muchos efectos de la 5-HT, los estudios farmacológicos del comportamiento agresivo en animales de laboratorio no han sido definitivos, aunque se sugiere una función de esta sustancia efectora. En dos estudios genéticos se reforzó y amplificó este criterio. El receptor de 5-HT_{1B} fue el primero de los receptores de 5-HT cuya función se investigó en ratones genoinactivados. Los ratones de ese tipo que no poseían dicho receptor, mostraron agresión extrema (Saudou *et al.*, 1994), lo cual sugirió la participación de los receptores de 5-HT_{1B} en el desarrollo de vías neuronales importantes en la agresión o participación directa en la mediación del comportamiento agresivo. En un estudio genético en seres humanos se identificó una mutación de punto en el gen que codifica para la MAO-A, lo cual se relacionó con agresividad extrema y retraso mental (Brunner *et al.*, 1993), y esto se ha confirmado en ratones mutantes que carecen de MAO-A (Cases *et al.*, 1995). Dichos estudios genéticos agregan crédito a la propuesta de que las anormalidades de la 5-HT se correlacionan con comportamientos agresivos.

Ansiedad y depresión. Los efectos de fármacos activos sobre la 5-HT, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), en trastornos por ansiedad y depresivos sugieren fuertemente un efecto de la 5-HT en la mediación neuroquímica de estos trastornos. Empero, los medicamentos relacionados con la 5-HT que tienen efectos clínicos en la ansiedad y la depresión, generan efectos variados en modelos clásicos de estos trastornos en animales, dependiendo de factores como el paradigma experimental, así como la especie de animales y la cepa de los mismos. Por ejemplo, el ansiolítico eficaz *buspirona* (BUSPAR; *véase* cap. 17), un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, no reduce la ansiedad en paradigmas de evitación con método clásico que fueron decisivos en la creación de benzodiazepinas ansiolíticas. Sin embargo, la buspirona y otros agonistas de los receptores 5-HT_{1A} son eficaces en otras pruebas de comportamiento en animales utilizadas para predecir efectos ansiolíticos. Además, estudios recientes en ratones con deleción del receptor 5-HT_{1A} sugieren una participación de este receptor en la ansiedad y, posiblemente, la depresión. En estudios en animales de laboratorio y en seres humanos se ha demostrado que los agonistas de ciertos receptores de 5-HT, entre ellos receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (p. ej., *m*-clorfenilpiperazina [m-*chlorophenylpiperazine*, mCPP]), tienen propiedades que generan ansiedad. De modo similar, estos receptores han quedado comprendidos en los modelos de depresión en animales, como la inutilidad aprendida.

Un impresionante dato en seres humanos con depresión es la reversión repentina de los efectos antidepresores de fármacos, como SSRI,

mediante manipulaciones que disminuyen con rapidez la cantidad de 5-HT en el encéfalo. Estos métodos comprenden administración de *p*-clorfenilalanina o una bebida sin triptófano que contiene grandes cantidades de aminoácidos neutros (Delgado *et al.*, 1990). Curiosamente, no se ha mostrado que esta clase de agotamiento de la 5-HT empeore la depresión o la induzca en sujetos no deprimidos, lo cual sugiere que se requiere la presencia continua de 5-HT para conservar los efectos de estos fármacos. Este dato clínico agrega crédito a datos neuroquímicos un poco menos convincentes que sugieren una participación para la 5-HT en la patogenia de la depresión.

Modificación farmacológica de la cantidad de 5-hidroxitriptamina en los tejidos

Las estrategias experimentales para valorar la función de la 5-HT dependen de técnicas que modifican las concentraciones en tejidos de esta sustancia o que bloquean a sus receptores. Hasta hace poco, el plan utilizado con mayor frecuencia era la modificación de las concentraciones de 5-HT endógena, porque no se conocían bien los efectos de los antagonistas de esta hormona.

La hidroxilasa del triptófano, enzima limitante del ritmo en la síntesis de 5-HT, es un sitio vulnerable. La dieta baja en triptófano reduce la concentración de 5-HT cerebral; a la inversa, la ingestión de una dosis de saturación de triptófano incrementa las concentraciones de 5-HT en el encéfalo. Es más, la administración de un inhibidor de dicha enzima produce agotamiento profundo de la 5-HT. El inhibidor selectivo de esta enzima que más se utiliza es la *p*-clorfenilalanina, cuya acción es irreversible, y agota intensamente y por mucho tiempo las concentraciones de 5-HT, sin cambios en las cifras de catecolaminas.

La *p*-cloranfetamina y otras anfetaminas halogenadas promueven la liberación de 5-HT desde las plaquetas y las neuronas. La liberación rápida de 5-HT va seguida de agotamiento prolongado y selectivo de ésta en el encéfalo. Las anfetaminas halogenadas son instrumentos experimentales valiosos, y dos de ellos, la *fenfluramina* y *dexfenfluramina*, se usaron en clínica para reducir el apetito. Estos fármacos se eliminaron del mercado estadounidense en 1998 después que se emitieron informes de toxicidad cardíaca relacionada con su uso. El mecanismo de acción de este tipo de sustancias es motivo de controversia. La reducción profunda de las concentraciones de 5-HT en el encéfalo dura semanas, y conlleva una pérdida equivalente de proteínas que se localizan de manera selectiva en las neuronas con 5-HT (transportador de 5-HT e hidroxilasa del triptófano), lo cual sugiere que las anfetaminas halogenadas tienen acción neurotóxica. A pesar de sus déficit bioquímicos de larga duración, los signos neuroanatómicos de muerte neuronal no son fácilmente manifiestos. Los compuestos de otra clase, derivados de la triptamina de sustitución anular como la 5,7-dihidroxitriptamina (*véase* la fig. 11-1), producen degeneración inequívoca de las neuronas que contienen 5-HT. En los animales adultos la 5,7-dihidroxitriptamina destruye de manera selectiva las terminales axonianas serotoninérgicas; los cuerpos celulares intactos restantes permiten la regeneración final de estas terminaciones. En animales neonatos la degeneración es permanente, porque la 5,7-dihidroxitriptamina destruye los cuerpos celulares serotoninérgicos, lo mismo que sus terminaciones axonianas.

Otro mecanismo muy específico para alterar la disponibilidad sináptica de 5-HT es la inhibición de la reacumulación presináptica de la hormona que activa las neuronas. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como *fluoxetina* (PROZAC), potencian la acción de la 5-HT liberada por la actividad neuronal. Cuando se coadministran con L-5-hidroxitriptófano, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina desencadenan una activación profunda de las reacciones serotoninérgicas. Estos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina constituyen un grupo de los agentes terapéuticos más modernos y utilizados con mayor frecuencia para tratar la depresión endógena (*véase* cap. 17). La *sibutramina* (MERIDIA), un inhibidor de la recaptación de 5-HT, noradrenalina y dopamina, se utiliza como un supresor del apetito en el tratamiento de obesidad. El fármaco se convierte en dos metabolitos activos que probablemente explican sus efectos terapéuticos. No está claro cuál neurotransmisor es la causa primaria de los efectos de la sibutramina en obesos.

Los tratamientos no selectivos que alteran las concentraciones de 5-HT incluyen inhibidores de la MAO y reserpina. Los primeros bloquean la vía principal de degradación y, por tanto, incrementan las concentraciones de 5-HT, en tanto que el tratamiento con reserpina activa las reservas intraneuronales con agotamiento subsecuente de la serotonina. Estos tratamientos alteran en grado profundo las concentraciones de 5-HT de todo el cuerpo. Sin embargo, como ocurren cambios equivalentes en las cifras de catecolaminas, la reserpina e inhibidores de la MAO tienen utilidad limitada como instrumentos de investigación. Ambas han resultado útiles en algún momento para tratar enfermedades mentales: la reserpina como fármaco antipsicótico (*véase* cap. 18) y los inhibidores de la MAO como antidepresivos (*véase* cap. 17).

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE 5-HT

Agonistas de los receptores de 5-HT

Los agonistas del receptor de 5-HT de acción directa tienen estructuras químicas bastante diferentes, lo mismo que propiedades farmacológicas diversas (cuadro 11-4). No sorprende esta diversidad, ante el número de subtipos de receptores de la 5-HT. Los agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1A} han ayudado a aclarar la función de este receptor en el encéfalo, y han dado por resultado una nueva clase de medicamentos contra la ansiedad que incluyen buspirona, *gepirona* e *ipsapirona* (*véase* cap. 17). Los agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1D}, como *sumatriptán*, tienen propiedades únicas que dan por resultado constricción de los vasos sanguíneos intracraneales. El sumatriptán fue el primero en una serie de nuevos agonistas de receptores de serotonina disponibles para tratamiento de crisis agudas de migraña (*véase* más adelante

Cuadro 11-4

Fármacos serotoninérgicos: acciones primarias y aplicaciones clínicas

RECEPTOR	ACCIÓN	EJEMPLOS DE FÁRMACOS	TRASTORNO CLÍNICO
5-HT_{1A}	Agonista parcial	Buspirona, ipsaperona	Ansiedad, depresión
5-HT_{1D}	Agonista	Sumatriptán	Migraña
5-$HT_{2A/2C}$	Antagonista	Metisergida, trazodona, risperidona, ketanserina	Migraña, depresión, esquizofrenia
5-HT_3	Antagonista	Ondansetrón	Emesis inducida por quimioterapia
5-HT_4	Agonista	Cisaprida	Trastornos gastrointestinales
Transportador de 5-HT	Inhibidor	Fluoxetina, sertralina	Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobia social, trastorno de estrés postraumático

en este capítulo). Otros fármacos de ese tipo ahora aprobados por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento agudo de migraña comprenden *zolmitriptán* (ZOMIG), *naratriptán* (AMERGE) *y rizatriptán* (MAXALT), todos los cuales son selectivos para receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{1B}. Se han creado varios agonistas selectivos de los receptores 5-HT_4, o están bajo investigación para el tratamiento de los trastornos del tubo digestivo (*véase* cap. 37). Estas clases de agonistas selectivos del receptor de la 5-HT se describen con mayor detalle en los capítulos directamente relacionados con el tratamiento de las patologías importantes.

Agonistas de los receptores de 5-HT y migraña. La cefalalgia migrañosa afecta 10 a 20% de la población, y produce una morbilidad que se calcula genera la pérdida de alrededor de 64 millones de días laborables por año en Estados Unidos. Aunque la migraña es un síndrome neurológico específico, hay una amplia variedad de manifestaciones. Los principales tipos de migraña son: sin aura (migraña común); con aura (migraña clásica), que incluye subclases con aura clásica, con aura prolongada y migraña sin cefalalgia, y con aura de inicio agudo, así como varios otros tipos más raros. Las auras también pueden aparecer sin una cefalalgia subsiguiente. El aura premonitoria puede preceder hasta por 24 h al inicio del dolor, y suele acompañarse de fotofobia, hiperacusia, poliuria y diarrea, así como de alteraciones del estado de ánimo y del apetito. Una crisis de migraña puede durar horas o días, e ir seguida por intervalos prolongados libres de dolor. La frecuencia de las crisis de migraña es en extremo variable, pero por lo general hay una a dos al año, hasta una a cuatro al mes.

El tratamiento de las cefalalgias clasificadas como migraña se complica por la variabilidad de las reacciones entre pacientes individuales y dentro de los mismos, y por la falta de un fundamento experimental firme de la fisiopatología del síndrome. La eficacia de los fármacos contra migraña varía con la ausencia o la presencia del aura, la duración de la cefalalgia, su gravedad e intensidad, y factores ambientales y genéticos todavía no identificados (Deleu *et al.*, 1998). Una característica fisiopatológica más bien vaga e inconstante de la migraña es la depresión en diseminación de los impulsos neurales desde un punto focal de vasoconstricción, seguida por vasodilatación. Sin embargo, es poco probable que la vasoconstricción seguida por vasodilatación (depresión en diseminación) o la vasodilatación sola explique el edema local y la hipersensibilidad focal que suelen observarse en personas con migraña.

De acuerdo con la hipótesis de que la 5-HT es un mediador clave en la patogenia de la migraña, los agonistas de los receptores de 5-HT se han convertido en la piedra angular de la terapéutica aguda de las cefalalgias migrañosas. Esta hipótesis se basa en pruebas obtenidas en experimentos de laboratorio y en las siguientes pruebas obtenidas en seres humanos: 1) las concentraciones de 5-HT en el plasma y las plaquetas varían con las diferentes fases de la crisis migrañosa; 2) las concentraciones de 5-HT y sus metabolitos en la orina están altas durante casi todas las crisis de migraña, y 3) la migraña puede precipitarse por compuestos como la reserpina y la fenfluramina que liberan aminas biógenas, incluso serotonina, desde sitios de almacenamiento intracelular. Los nuevos tratamientos para evitar las migrañas como la toxina botulínica y antiepilépticos de síntesis reciente poseen mecanismos peculiares y particulares de acción quizás en relación con 5-HT (Ashkenazi y Silberstein, 2004).

Agonistas de los receptores 5-HT_1: los triptanos. La introducción del sumatriptán (IMITREX), zolmitriptán (ZOMIG), *naratriptán* (AMERGE) y rizatriptán (MAXALT y MAXALT-MLT) en el tratamiento de la migraña ha conducido a progreso importante en la investigación preclínica y clínica sobre migraña. Los efectos farmacológicos selectivos de estas sustancias, denominadas *triptanos*, en receptores 5-HT_1 han conducido a nueva información acerca de la fisiopatología de la migraña. En el ámbito clínico, los medicamentos son eficaces contra migraña aguda. Su utilidad para disminuir la náusea y el vómito propios del padecimiento, más que para exacerbarlos, constituyen un avance importante en su terapéutica.

Historia. El sumatriptán surgió del primer método basado en experimentos para identificar un tratamiento nuevo para migraña y para perfeccionarlo. En 1972, Humphrey *et al.* iniciaron un proyecto a largo plazo dirigido a identificar nuevos fármacos terapéuticos en el tratamiento de la migraña (Humphrey *et al.*, 1990). El objetivo de este proyecto

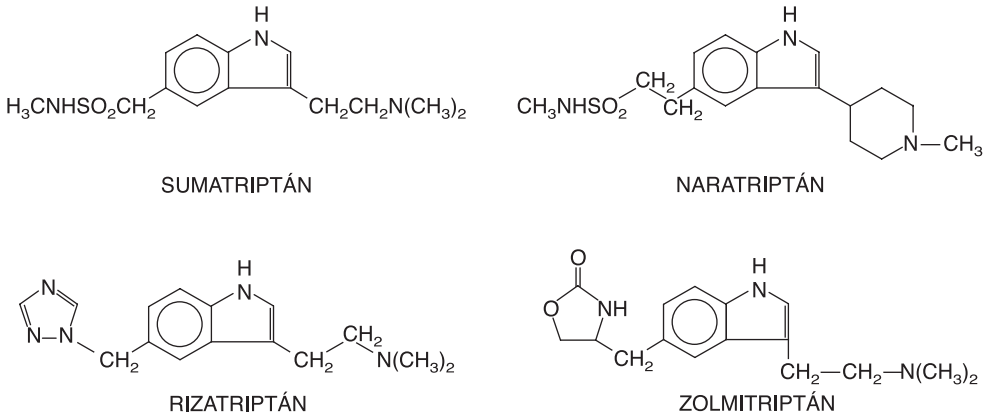


Figura 11-5. ***Estructuras de los triptanos (agonistas selectivos de los receptores 5-HT$_1$).***

fue crear vasoconstrictores selectivos de la circulación extracraneal con base en las teorías de la causa de la migraña prevalecientes a principios del decenio de 1970. Humphrey *et al.* se enfocaron en la identificación de receptores de 5-HT en la vasculatura carotídea con base en las pruebas de que la eficacia de los fármacos contra migraña tradicionales, como la ergotamina, se derivaba de su capacidad para inducir vasoconstricción de las anastomosis arteriovenosas carotídeas, probablemente *por medio de* sus efectos sobre receptores de 5-HT. La síntesis de muchos análogos de la triptamina nuevos fue seguida por el establecimiento de sus acciones sobre preparaciones vasculares *in vitro* y en animales intactos. El sumatriptán, sintetizado por vez primera en 1984, contrajo con potencia la vena safena aislada de perros, un vaso que se creía contenía al nuevo receptor de 5-HT localizado en la circulación carotídea. En 1992 se comenzó la distribución comercial del sumatriptán para empleo en humanos en Estados Unidos y desde esa fecha se aprobó el uso de otros triptanos para la misma población clínica (Gladstone y Gawel, 2003).

Propiedades químicas. Los triptanos son derivados del indol, con sustitutivos en las posiciones 3 y 5. Sus estructuras se presentan en la figura 11-5.

Propiedades farmacológicas. En contraste con los alcaloides del cornezuelo de centeno (*véase* más adelante en este capítulo), los efectos farmacológicos de los triptanos parecen limitarse a la familia de receptores 5-HT$_1$, lo cual proporciona pruebas de que esta subclase de receptor tiene importancia en el alivio agudo de una crisis de migraña. Los triptanos son fármacos mucho más selectivos que los alcaloides del cornezuelo de centeno por cuanto interactúan con potencia con receptores 5-HT$_{1D}$ y 5-HT$_{1B}$, y tienen afinidad baja o nula por otros subtipos de receptores de 5-HT. Los triptanos son en esencia inactivos en receptores adrenérgicos α_1 y adrenérgicos α_2 y β, de dopamina, colinérgicos muscarínicos y de benzodiazepina. Las dosis eficaces en clínica de los triptanos y de los alcaloides del cornezuelo de centeno no se correlacionan bien con su afinidad por receptores 5-HT$_{1A}$ o 5-HT$_{1E}$, pero se correlacionan bien con sus afinidades por receptores tanto 5-HT$_{1B}$ como 5-HT$_{1D}$. Así, los datos actuales son congruentes con la hipótesis de que los receptores 5-HT$_{1B}$, o 5-HT$_{1D}$, o ambos, son los sitios receptores que tienen más probabilidades de estar comprendidos en el mecanismo de acción de los fármacos contra migraña aguda.

Mecanismo de acción. Se han propuesto dos hipótesis para explicar la eficacia de los agonistas de los receptores 5-HT$_{1B/1D}$ en la migraña. Una hipótesis indica que estos receptores pueden causar constricción de vasos intracraneales, incluso anastomosis arteriovenosas. Según un modelo fisiopatológico notorio de la migraña, fenómenos todavía desconocidos conducen a la dilatación anormal de anastomosis arteriovenosas carotídeas en la cabeza. Se ha informado que estas anastomosis, localizadas principalmente en la piel craneal y los oídos, "producen derivación" de hasta 80% de flujo sanguíneo arterial carotídeo; desvían sangre desde los lechos capilares, lo cual produce isquemia e hipoxia cerebrales. Con base en este modelo, un fármaco eficaz contra migraña cerraría las derivaciones y restituiría el flujo de sangre hacia el cerebro. De hecho, la ergotamina, la dihidroergotamina y el sumatriptán comparten la capacidad para producir este efecto vascular con especificidad farmacológica que expresa los efectos de estos medicamentos sobre los subtipos de receptores 5-HT$_{1B}$ y 5-hidroxitriptamina tipo 1D (5-HT$_{1D}$).

Una hipótesis alterna respecto de la importancia de uno o más receptores 5-HT$_1$ en la fisiopatología de la migraña se relaciona con la observación de que los receptores tanto 5-HT$_{1B}$ como 5-HT$_{1D}$ sirven como autorreceptores presinápticos, que regulan la liberación de neurotransmisor a partir de terminales neuronales (fig. 11-3). Los agonistas 5-HT$_1$ pueden bloquear la liberación de neuropéptidos proinflamatorios al nivel de la terminal nerviosa en el espacio perivascular. De hecho, la ergotamina, la dihidroergotamina y el sumatriptán pueden bloquear la extravasación neurógena de plasma en la duramadre que sigue a la despolarización de axones perivasculares después de inyección de capsaicina o de estimulación eléctrica unilateral del nervio trigémino (Moskowitz, 1992). La habilidad de los agonistas potentes de los receptores 5-HT$_1$ para inhibir la liberación de neurotransmisores endógenos en el espacio perivascular podría explicar su eficacia en el tratamiento agudo de la migraña.

Absorción, biotransformación y excreción. Cuando se administra por vía subcutánea, el sumatriptán alcanza su concentración máxima en unos 12 min. Después de administración por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el transcurso de 1 a 2 h. La biodisponibilidad luego de administración por vía subcutánea es de alrededor de 97%, y después de administrarse por vía oral o en aerosol nasal, de sólo 14 a 17%. La semivida de eliminación es de aproximadamente 1 a 2 h. El sumatriptán se metaboliza de manera predominante por la MAO-A, y sus metabolitos se excretan en la orina.

Después de la administración por vía oral, el zolmitriptán alcanza su concentración plasmática máxima 1.5 a 2 h, con biodisponibilidad de aproximadamente 40%. El zolmitriptán se convierte en un metabolito *N*-desmetilo activo, que tiene afinidad varias veces más alta por receptores 5-HT$_{1B}$ y 5-HT$_{1D}$

que el fármaco original. Tanto el metabolito como el medicamento original presentan una semivida de 2 a 3 horas.

El naratriptán, administrado por vía oral, alcanza su concentración plasmática máxima en 2 a 3 h, y tiene una biodisponibilidad absoluta de alrededor de 70%. Es el triptano con acción más prolongada, con una semivida de unas 6 h. Cincuenta por ciento de una dosis de naratriptán se excreta sin cambios en la orina, y alrededor de 30% se excreta como productos de oxidación del citocromo P450.

El rizatriptán por vía oral en tabletas tiene una disponibilidad absoluta de alrededor de 45%, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en el transcurso de 1 a 1.5 h. Una forma de dosificación por vía oral, con desintegración, tiene una velocidad de absorción un poco más lenta, y proporciona concentraciones plasmáticas máximas del fármaco 1.6 a 2.5 h después de la administración. La principal vía del metabolismo del rizatriptán es *por medio de* desaminación oxidativa mediante la monoaminooxidasa A.

La unión de los triptanos a proteínas plasmáticas varía desde 14% (sumatriptán, rizatriptán) hasta 30% (naratriptán).

Efectos adversos y contraindicaciones. La administración de agonistas 5-HT_1 se ha relacionado con fenómenos cardíacos raros pero graves, entre ellos vasoespasmo coronario, isquemia miocárdica transitoria, arritmias auriculares y ventriculares, e infarto de miocardio. Gran parte de esos fenómenos ha ocurrido en pacientes con factores de riesgo para arteriopatía coronaria. Con todo, en general, sólo se observan efectos adversos menores con los triptanos en el tratamiento agudo de migraña. Hasta 83% de los pacientes experimenta al menos un efecto secundario después de inyección de sumatriptán por vía subcutánea. Luego de inyección por vía subcutánea, la mayoría de los pacientes informa dolor, escozor o ardor leve y transitorio en el sitio de inyección. El efecto adverso más frecuente del sumatriptán en aerosol nasal es un sabor amargo. Los triptanos administrados por vía oral pueden causar parestesias; astenia y fatiga; rubor; sensaciones de presión, estrechez o dolor en el tórax, el cuello y la mandíbula; somnolencia; mareos; náusea, y sudación.

Los triptanos están contraindicados en personas con antecedente de arteriopatía coronaria de origen isquémico o vasoespástico, enfermedad cerebrovascular o vascular periférica, u otras enfermedades cardiovasculares importantes. Los triptanos pueden ocasionar un incremento inmediato aunque pequeño en la tensión arterial y por ello están también contraindicados en sujetos con hipertensión no controlada. El naratriptán está contraindicado en pacientes con deterioro renal o hepático grave. El rizatriptán debe utilizarse con precaución en sujetos con enfermedad renal o hepática, pero no está contraindicado en esos individuos. El sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán están contraindicados en personas que estén tomando inhibidores de la monoaminooxidasa.

Uso en el tratamiento de migraña. Los triptanos son eficaces en la terapéutica aguda de migraña (con aura o sin ella), pero no están proyectados para uso en su profilaxia. El tratamiento con estos fármacos debe empezar tan pronto como sea posible después del inicio de una crisis de migraña. Las formas de dosificación por vía oral de los triptanos son las de uso más conveniente, pero pueden no ser prácticas en sujetos que estén experimentando náusea y vómito con la crisis migrañosa. Alrededor de 70% de los individuos informa alivio importante de la cefalalgia a partir de una dosis de 6 mg de sumatriptán por vía subcutánea. Esta dosis puede repetirse una vez en el transcurso de 24 h si la primera dosis no alivia la cefalalgia. También se dispone de una presentación por vía oral y un aerosol nasal de sumatriptán. El inicio de acción es tan temprano como 15 min con el aerosol nasal; la dosis recomendada por vía oral es de 25 a 100 mg, que puede repetirse después de 2 h, hasta una dosis total de 200 mg en el transcurso de 24 h. Cuando se administra en aerosol nasal, se recomiendan 5 a 20 mg. La dosis puede repetirse después de 2 h, hasta una dosis máxima de 40 mg en el transcurso de 24 h. El zolmitriptán se administra por vía oral, en una dosis de 1.25 a 2.5 mg, que puede repetirse luego de 2 h, hasta una dosis máxima de 10 mg en el transcurso de 24 h, si persiste la crisis de migraña. El naratriptán se proporciona por vía oral en una dosis de 1 a 2.5 mg, que no debe repetirse sino hasta 4 h después de la dosis previa. La dosis máxima en el transcurso de 24 h no ha de exceder 5 mg. La posología recomendada de rizatriptán por vía oral es de 5 a 10 mg. Es posible repetir la dosis luego de 2 h, hasta una dosis máxima de 30 mg en el transcurso de 24 h. No se ha establecido la seguridad de tratar con triptanos más de tres o cuatro cefalalgias en un periodo de 30 días. No deben utilizarse los triptanos con algún derivado del cornezuelo (o en términos de 24 h de haberlo empleado) y se les utilizará en combinación con otro producto o en término de 24 h de haberlo administrado (*véase* más adelante en este capítulo).

Cornezuelo y alcaloides del cornezuelo. Desde hace más de 2 000 años se sabe de la impresionante capacidad abortiva del cornezuelo si lo ingiere la embarazada. Sus principios activos se aislaron y definieron químicamente en los comienzos del siglo xx. Dilucidar los constituyentes de tal producto y sus acciones complejas constituyó un capítulo importante en la evolución de la farmacología moderna, a pesar de que la gran complejidad de sus acciones ha limitado sus usos terapéuticos (cuadro 11-5). Los efectos farmacológicos de los alcaloides del cornezuelo de centeno son variados y complejos; sin embargo, los efectos dependen en general de sus acciones como agonistas o antagonistas parciales en receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos (*véase* también cap. 10). La gama de efectos depende del fármaco, la dosificación, la especie, el tejido, el estado fisiológico y endocrino, y de las condiciones experimentales.

Historia. La ergotamina es el extracto del cornezuelo de centeno, un hongo *(Claviceps purpurea)* que crece sobre diversas gramíneas. Con la contaminación de los granos comestibles por un hongo parásito venenoso, la muerte cundió durante siglos. Ya en el año 600 a.C., una tablilla asiria apuntaba la existencia de una "pústula nociva en la espiga del cereal". En la Edad Media aparecieron por primera vez descripciones del envenenamiento por cornezuelo de centeno. Se registraron epidemias extrañas en las que el síntoma característico era gangrena de pies, piernas, manos y brazos. En los casos graves, los tejidos se secaban y ennegrecían, y los miembros momificados se desprendían sin hemorragia. Se decía que los miembros eran consumidos por el fuego sagrado y se ennegrecían como carbón con insoportable sensación de quemadura.

Cuadro 11-5

Efectos farmacológicos de los principales alcaloides del cornezuelo de centeno

COMPUESTO	*Efectos farmacológicos*		
	INTERACCIONES CON LOS RECEPTORES TRIPTAMINÉRGICOS	INTERACCIONES CON LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	INTERACCIONES CON LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α
Ergotamina	Agonista parcial en algunos vasos sanguíneos; antagonista no selectivo en diversos músculos lisos; agonista y antagonista deficiente en el sistema nervioso central (SNC)	No tiene efectos notables en las estructuras centrales o periféricas; gran potencia emética	Agonista y antagonista parcial en los vasos sanguíneos y diversos tipos de músculo liso; principalmente antagonista en el sistema nervioso central
Dihidroergotamina	Agonista y antagonista parcial en unos cuantos tipos de músculo liso	Antagonista no selectivo en los ganglios simpáticos; potencia emética baja	Agonista parcial; antagonista en los vasos sanguíneos, en diversos tipos de músculo liso y en los sistemas nerviosos periférico y central
Bromocriptina	Sólo se han notificado unas cuantas acciones antagonistas débiles	Agonista y antagonista parcial en el SNC; agonista supuesto para inhibir la secreción de prolactina; potencia emética menor que la de la ergotamina	Carece de efectos agonistas; antagonista un poco menos potente que la dihidroergotamina
Ergonovina, metilergonovina	Agonistas parciales en los vasos sanguíneos umbilicales y placentarios humanos; antagonistas selectivos y bastante potentes en diversas clases de músculos lisos; agonistas y antagonistas parciales en algunas áreas del SNC	Antagonistas débiles en algunos vasos sanguíneos; agonistas y antagonistas parciales en diversas áreas del SNC; menos potentes que la bromocriptina para producir emesis o inhibir la secreción de prolactina	Agonistas parciales en los vasos sanguíneos (en menor grado que la ergotamina); poca acción antagonista
Metisergida	Agonista parcial en ciertos vasos sanguíneos y áreas del SNC; antagonista selectivo muy potente en muchos tejidos y áreas del SNC	Pocas pruebas de actividad agonista o antagonista; carece de actividad emética	Poca o ninguna acción agonista o antagonista

La enfermedad se denominó entonces fuego sagrado, o fuego de San Antonio, en honor al beato en cuyo santuario se buscaba la curación. Es probable que el alivio experimentado tras las peregrinaciones al santuario de San Antonio fuera real, ya que los enfermos recibían una dieta libre del grano contaminado durante su permanencia en el lugar. Los síntomas de intoxicación por cornezuelo de centeno no quedaban restringidos a las extremidades. Era frecuente que la intoxicación por este hongo se complicara con aborto. Además, el cornezuelo de centeno se conocía como hierba medicinal de utilidad en obstetricia antes que se le identificara como causa del fuego de San Antonio.

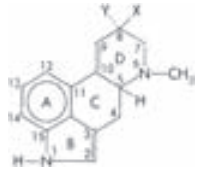
Propiedades químicas. Todos los alcaloides del cornezuelo de centeno pueden considerarse derivados del compuesto tetracíclico 6-metilergolina (cuadro 11-6). Los alcaloides naturales contienen un sustitutivo en la configuración beta de la posición 8 y un doble enlace en el anillo D. Los alcaloides naturales de interés terapéutico son derivados amídicos del ácido *d*-lisérgico. Se obtuvo en 1920 el primer alcaloide puro del cornezuelo de centeno, la ergotamina, seguido por el aislamiento de la ergonovina en 1932. Se han preparado muchos derivados semisintéticos de los alcaloides del cornezuelo de centeno por medio de hidrogenación catalítica de los alcaloides naturales, por ejemplo, dihidroergotamina. Otro derivado sintético, la *bromocriptina* (2-bromo-α-ergocriptina), se utiliza para controlar la secreción de prolactina (*véase* cap. 55). Esta propiedad se deriva del efecto del fármaco como agonista de la dopamina. Otros productos de esta serie comprenden dietilamida del ácido lisérgico (LSD), una potente droga alucinógena, y la metisergida, un antagonista de la serotonina. Estos fármacos se describen más adelante en este capítulo.

Absorción, biodistribución y excreción. La administración de ergotamina por vía oral por sí misma por lo común origina concentraciones pequeñas o indetectables de dicho fármaco a nivel sistémico porque es muy extenso su metabolismo de "primer paso". La biodisponibilidad

Cuadro 11-6

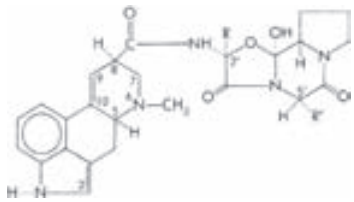
Alcaloides del cornezuelo de centeno naturales y semisintéticos

A. ALCALOIDES AMÍNICOS Y SUS CONGÉNERES



Alcaloide	X	Y
Ácido *d*-lisérgico	—COOH	—H
Ácido *d*-isolisérgico	—H	—COOH
Dietilamida del ácido *d*-lisérgico (LSD)	—C(=O)—N(C_2H_5)$_2$	—H
Ergonovina (ergometrina)	—C(=O)—NH—CH(CH_2OH)—CH_3	—H
Metilergonovina	—C(=O)—NH—CH(CH_2CH_3)—CH_2OH	—H
Metisergida*	—C(=O)—NH—CH(CH_2CH_3)—CH_2OH	—H
Lisurida	—H	—NH—C(=O)—N(C_2H_5)$_2$
Lisergol	—CH_2OH	—H
Lergotrila†,‡	—CH_2CN	—H
Metergolina*,†	—CH_2—NH—C(=O)—O—CH_2—fenilo	—H

B. ALCALOIDES AMINOÁCIDOS



Alcaloides§	R(2′)	R′(5′)
Ergotamina	—CH_3	—CH_2—fenilo
Ergosina	—CH_3	—$CH_2CH(CH_3)_2$
Ergostina	—CH_2CH_3	—CH_2—fenilo
Grupo de la ergotoxina:		
Ergocornina	—$CH(CH_3)_2$	—$CH(CH_3)_2$
Ergocristina	—$CH(CH_3)_2$	—CH_2—fenilo
Ergocriptina *α*	—$CH(CH_3)_2$	—$CH_2CH(CH_3)_2$
Ergocriptina *β*	—$CH(CH_3)_2$	—$CHCH_2CH_3$ (CH_3)
Bromocriptina¶	—$CH(CH_3)_2$	—$CH_2CH(CH_3)_2$

*Contiene un sustitutivo metilo al nivel de N1. †Contiene átomos de hidrógeno en C9 y C10. ‡Contiene un átomo de cloro en C2. §Los derivados dihidro contienen átomos de hidrógeno en C9 y C10. ¶Contiene un átomo de bromo en C2.

después de administración sublingual quizá sea menor de 1% y por ello no es adecuada para finalidades terapéuticas. La biodisponibilidad después de administración de supositorios es mayor. La ergotamina se metaboliza en el hígado por vías en gran parte no definidas y por la bilis se excretan 90% de sus metabolitos. En la orina y las heces se identifican sólo cantidades mínimas del fármaco no metabolizado. A pesar de una semivida plasmática de unas 2 h, la ergotamina origina vasoconstricción que dura 24 h o más. La dihidroergotamina se elimina con mayor rapidez que la ergotamina, quizá por la presteza con la que es eliminada por el hígado.

La ergonovina y la metilergonovina se absorben con rapidez luego de administración por vía oral, y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en el transcurso de 60 a 90 min, que son más de 10 veces las que se logran con una dosis equivalente de ergotamina. Puede observarse un efecto uterotónico en el transcurso de 10 min después de administración de 0.2 mg de ergonovina por vía oral a mujeres posparto. A juzgar por la duración de acción relativa, la ergonovina se metaboliza, o se elimina, o ambas, con mayor rapidez que la ergotamina. La semivida de la metilergonovina en el plasma varía de 0.5 a 2 horas.

Empleo en el tratamiento de la migraña. Los múltiples efectos farmacológicos de los alcaloides del cornezuelo de centeno han complicado la identificación de su mecanismo preciso de acción en el tratamiento inmediato de la migraña. Con base en el mecanismo de acción del sumatriptán y otros agonistas del receptor de 5-$HT_{1B/1D}$ (*véase* antes en este capítulo) es posible que las acciones de los alcaloides del cornezuelo a nivel de los receptores antes mencionados medien sus efectos antimigrañosos *(inmediatos)*. La metisergida, derivado del cornezuelo que actúa más a menudo como *antagonista* del receptor de 5-HT, se ha utilizado para evitar las cefaleas migrañosas. Sus características se exponen más adelante en la sección de antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina.

El uso de alcaloides del cornezuelo de centeno para migraña debe restringirse a individuos que tienen migraña moderada frecuente, o crisis de migraña graves y poco frecuentes. Al igual que con otros fármacos utilizados para eliminar una crisis, es necesario recomendar a los pacientes que tomen las preparaciones del cornezuelo de centeno tan pronto como sea posible después del inicio de una cefalalgia. La absorción gastrointestinal de los alcaloides del cornezuelo de centeno es errática, lo cual tal vez explica la gran variación de la respuesta del paciente a estos fármacos. Como consecuencia, las preparaciones disponibles en la actualidad en Estados Unidos comprenden tabletas de *tartrato de ergotamina* (ERGOMAR) para administración por vía sublingual, así como un aerosol nasal y una solución para inyección de *mesilato de dihidroergotamina* (MIGRANAL y D.H.E. 45, respectivamente). La dosis recomendada de tartrato de ergotamina es de 2 mg por vía sublingual, que puede repetirse a intervalos de 30 min si es necesario, hasta una dosis total de 6 mg en el transcurso de 24 h, o 10 mg por semana. El mesilato de dihidroergotamina puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. La dosis recomendada es de 1 mg, que puede repetirse luego de 1 h si es necesario, hasta una dosis total de 2 mg (por vía intravenosa) o 3 mg (por vía subcutánea o intramuscular) en el transcurso de 24 h, o 6 mg en una semana. La dosis de mesilato de dihidroergotamina en aerosol nasal es de 0.5 mg (una pulverización) en cada orificio nasal, que se repite después de 15 min, para una dosis total de 2 mg (cuatro

pulverizaciones). No se ha establecido la seguridad de más de 3 mg en el transcurso de 24 h, o 4 mg en el de siete días.

Efectos adversos y contraindicaciones. En alrededor de 10% de los pacientes aparecen náusea y vómito, debidos a un efecto directo sobre los centros del vómito en el SNC, luego de administración de ergotamina por vía oral, y en alrededor de un número dos veces mayor después de aplicación por vía parenteral. Este efecto adverso es problemático, puesto que la náusea, y a veces el vómito, forman parte de los síntomas de una cefalalgia migrañosa. Suele haber debilidad en las piernas y pueden aparecer dolores musculares, a veces intensos, en las extremidades. El entumecimiento y el hormigueo en los dedos de las manos y de los pies son otros recordatorios del ergotismo que puede causar este alcaloide. También se han notado molestias y dolor precordiales que sugieren angina de pecho, así como taquicardia o bradicardia transitoria, probablemente como resultado de vasoespasmo coronario inducido por ergotamina. Pueden ocurrir edema y escozor localizados en un paciente hipertenso ocasional, pero por lo general no exigen interrupción del tratamiento con ergotamina. En caso de intoxicación aguda o crónica (ergotismo), el tratamiento consta de suspensión completa del fármaco lesivo y medidas sintomáticas. Estas últimas comprenden intentos por mantener circulación adecuada por medio de fármacos como anticoagulantes, dextrano de bajo peso molecular y vasodilatadores potentes, como nitroprusiato de sodio por vía intravenosa. La dihidroergotamina tiene menor potencia que la ergotamina como emético, y como vasoconstrictor y oxitócico.

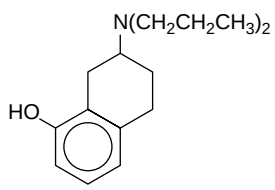
Los alcaloides del cornezuelo de centeno están contraindicados durante la gestación o en mujeres en riesgo de embarazarse, porque pueden causar sufrimiento fetal y aborto; también están contraindicados en pacientes con vasculopatía periférica, cardiopatía coronaria, hipertensión, alteraciones de la función hepática o renal, y sepsis. No deben tomarse en el transcurso de 24 h luego del uso de triptanos y no se utilizarán junto con otros medicamentos vasoconstrictores.

Uso de alcaloides del cornezuelo de centeno en hemorragia posparto. Todos los alcaloides del cornezuelo de centeno naturales aumentan de modo notorio la actividad motora del útero. Después de administración de dosis pequeñas, las contracciones aumentan de fuerza o frecuencia, o ambas, pero van seguidas por un grado normal de relajación. A medida que se aumenta la dosis, las contracciones se hacen más enérgicas y prolongadas, hay aumento notorio del tono en reposo, y puede aparecer contractura sostenida. Aunque esta característica impide su uso para inducción del trabajo de parto o facilitación del mismo, es bastante compatible con su administración después del parto o de aborto, para controlar hemorragia y mantener la contracción uterina. El útero grávido es muy sensible, y pueden proporcionarse dosis pequeñas de alcaloides del cornezuelo de centeno durante el posparto inmediato para obtener una respuesta uterina notoria, por lo general sin efectos adversos importantes. En la práctica obstétrica actual, dichos alcaloides se utilizan de manera primaria para prevenir hemorragia posparto. Aunque todos los alcaloides naturales del cornezuelo de centeno tienen cualitativamente el mismo efecto sobre el útero, la *ergonovina* es la más activa, y es también menos tóxica que la ergotamina. Por estas razones, la ergonovina, y su derivado semisintético, *metilergonovina*, han reemplazado a otras preparaciones del cornezuelo de centeno como fármacos para estimular el útero en obstetricia.

Dietilamida del ácido D-lisérgico (LSD). De los muchos fármacos que son agonistas no selectivos de la 5-HT, LSD es el más sobresaliente. Este derivado del cornezuelo de centeno altera en grado profundo el comportamiento humano y desencadena alteraciones de la percepción, como una distorsión sensitiva (en especial visual y auditiva), y alucinaciones aun a dosis de sólo 1 μg/kg. Los potentes efectos de alteración del estado mental que produce LSD explican su abuso por el ser humano (*véase* cap. 23), lo mismo que la fascinación de los científicos con el mecanismo de acción de esta droga. En el cuadro 11-6 se muestra su estructura química.

La LSD fue sintetizada en 1943 por Albert Hoffman, investigador que descubrió sus peculiares propiedades al ingerirla de manera accidental. Su precursor químico, el ácido lisérgico, se encuentra en estado natural en un hongo que crece sobre el trigo y el centeno, pero que carece de efectos alucinógenos. La LSD contiene una mitad indolalquilamina embebida dentro de su estructura, y los primeros investigadores postularon que interactuaría con los receptores de la 5-HT. Extensos estudios han demostrado que la LSD interactúa con los receptores cerebrales de la 5-HT como agonista/agonista parcial. La LSD imita a los autorreceptores 5-HT y 5-HT_{1A} en los cuerpos de las células del rafe, y produce disminución notable de la rapidez de activación de las neuronas serotoninérgicas. En el rafe, LSD y 5-HT son equieficaces; sin embargo, en las zonas de proyecciones axonianas serotoninérgicas (como los centros de relevo visual), la primera es mucho menos eficaz que la 5-HT. Las teorías actuales se orientan a la capacidad de alucinógenos como LSD para estimular la liberación de glutamato en las terminaciones talamocorticales, con lo que se produce una disociación entre los centros de relevo sensitivo y la producción de estímulos que vienen de la corteza (Aghajanian y Marek, 1999). En estudios de distinción de fármacos, un modelo de comportamiento animal que se consideró manifestaba los efectos subjetivos de drogas diversas, los efectos de estímulo discriminatorio de la LSD y otros alucinógenos se encuentran mediados por la activación de los receptores 5-HT_{2A} (Glennon, 1990). En congruencia con estos resultados de estudios del comportamiento, los análisis de la hidrólisis del fosfoinosítido enlazada con los receptores ponen de manifiesto que la LSD y otros medicamentos alucinógenos actúan como agonistas parciales o completos al nivel de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Una pregunta importante no respondida es si la propiedad agonista de los alucinógenos en receptores 5-HT_{2C} contribuye o no a las alteraciones del comportamiento. Además, la LSD muestra una potente interacción con otros receptores de la 5-HT, entre ellos algunos receptores de donación reciente, cuyas funciones no se han establecido aún. Por otra parte, los derivados alucinógenos de la fenetilamina, como 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenilo)-2-aminopropano, son agonistas selectivos de los receptores 5-$HT_{2A/2C}$. Los signos promisorios de progreso en el conocimiento de las acciones de los alucinógenos es el resultado de las investigaciones clínicas sobre estas sustancias. En la actualidad es posible someter a prueba en seres humanos las hipótesis desarrolladas en modelos animales. Por ejemplo, estudios de imágenes por tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography,* PET) (Vollenweider *et al.*, 1997) revelaron que la administración del alucinógeno psilocibina imita el modelo de activación cerebral que se encuentra en pacientes con esquizofrenia que experimentan alucinaciones. Congruente con los resultados de estudios en animales, esta acción de la psilocibina queda bloqueada mediante tratamiento previo con antagonistas de 5-$HT_{2A/2C}$ (*véase* una revisión en Vollenweider y Geyer, 2001).

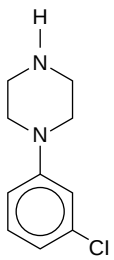
8-Hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina (8-OH-DPAT). Este agonista del receptor 5-HT_{1A} selectivo prototípico es un instrumento experimental valioso. A continuación se ilustra su estructura:



8-OH-DPAT

La 8-OH-DPAT no interactúa con otros miembros de la subfamilia de los receptores 5-HT_1 o con los receptores 5-HT_2, 5-HT_3 o 5-HT_4. Reduce la velocidad de activación de las células del rafe al activar a los autorreceptores 5-HT_{1A}, e inhibe la activación neuronal en los campos de las terminaciones (p. ej., hipocampo) por interacción directa con los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos. Los miembros de una serie de arilpiperazinas de cadena larga, como buspirona, gepirona e ipsapirona, son agonistas selectivos parciales al nivel de los receptores 5-HT_{1A}. Otras arilpiperazinas estrechamente relacionadas actúan como antagonistas de los receptores 5-HT_{1A}. La buspirona, primer fármaco de esta serie disponible en clínica, ha sido eficaz en el tratamiento de la ansiedad (*véase* cap. 17). Se ha postulado que las propiedades sedantes de las benzodiazepinas, que carecen de buspirona, pueden explicar por qué los pacientes generalmente las prefieren para aliviar la ansiedad. Se están creando otras arilpiperazinas para el tratamiento de la depresión, lo mismo que de la ansiedad.

***m*-Clorfenilpiperazina (mCPP).** Las acciones *in vivo* de la mCPP manifiestan de manera primordial la activación de los receptores 5-HT_{1B}, 5-$HT_{2A/2C}$ o ambos, aunque este compuesto no es selectivo de subtipo en los estudios de fijación de radioligandos *in vitro*. La mCPP (estructura siguiente) es un metabolito activo del fármaco antidepresor *trazodona* (DESYREL).



mCPP

La mCPP se ha utilizado con amplitud para investigar la función de la 5-HT cerebral en el ser humano. El fármaco altera diversos aspectos neuroendocrinos y desencadena unos efectos profundos en el comportamiento, con ansiedad como síntoma más destacado (Murphy, 1990). La mCPP incrementa la secreción de cortisol y prolactina, tal vez *por* una combinación de activación de los receptores 5-HT_1 y 5-$HT_{2A/2C}$. Incrementa también la secreción de hormona del crecimiento, al parecer por un mecanismo independiente de la 5-HT. Quizá los receptores 5-$HT_{2A/2C}$ median, al menos en parte, los efectos ansiógenos de la mCPP, puesto que los antagonistas del receptor 5-$HT_{2A/2C}$ atenúan la ansiedad inducida por la mCPP. Los estudios en animales sugieren una mayor participación del receptor 5-HT_{2C} en las acciones ansiógenas de la *m*-clorfenilpiperazina.

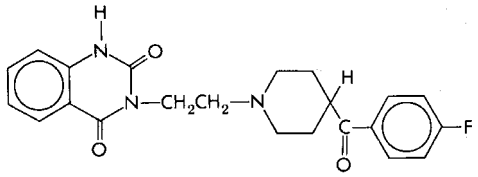
Antagonistas del receptor de 5-HT

Las propiedades de los antagonistas del receptor de 5-HT varían también ampliamente. Los alcaloides del cornezuelo de centeno y compuestos relacionados tienden a ser antagonistas inespecíficos de la 5-HT; sin embargo, algunos de los derivados del cornezuelo, como *metergolina*, se fijan de manera preferencial sobre miembros de la familia de los receptores 5-HT_2. Se dispone en la actualidad de diversos antagonistas selectivos de los receptores 5-$HT_{2A/2C}$ y 5-HT_3. Los miembros de estas clases de fármacos tienen estructuras químicas muy diferentes, sin un motivo estructural común que permita pronosticar afinidad alta. La ketanserina es el prototipo de antagonista de los receptores 5-HT_{2A} (*véase* más adelante en este capítulo). Está en investigación una gran serie de antagonistas del receptor 5-HT_3 para el tratamiento de diversos trastornos del tubo digestivo. El *ondansetrón* (ZOFRAN), *dolasetrón* (ANZEMET) y *granisetrón* (KYTRIL), todos antagonistas del receptor 5-HT_3, han sido muy eficaces para tratar la náusea inducida por la quimioterapia (*véase* cap. 37).

Con frecuencia es importante el retraso en el inicio de los efectos clínicos de los fármacos relacionados con la 5-HT. Tal es el caso de los medicamentos utilizados en la terapéutica de los trastornos afectivos como ansiedad y depresión (*véase* cap. 17). Este retraso ha generado interés considerable por los cambios de adaptación potenciales en la densidad y sensibilidad de los receptores de 5-HT después de tratamientos farmacológicos a largo plazo. Estudios de laboratorio han mostrado subsensibilidad de los receptores promovida por los agonistas, y regulación decreciente de los subtipos de receptores de 5-HT, reacción compensadora común a muchos sistemas neurotransmisores. Sin embargo, en la rata y el ratón ocurre un proceso de adaptación poco común (regulación decreciente de los receptores 5-HT_{2C} inducida por los *antagonistas*), después de algún tratamiento largo con antagonistas de estos receptores (Gray y Roth, 2001). El mecanismo de tal regulación paradójica de los receptores 5-$HT_{2A/2C}$ ha generado interés considerable, puesto que muchos fármacos eficaces en clínica, como clozapina, ketanserina y amitriptilina, manifiestan esta peculiar propiedad. Los fármacos mencionados y otros antagonistas del receptor de 5-$HT_{2A/2C}$ poseen actividad intrínseca negativa y disminuyen la actividad constitutiva o espontánea del receptor y también de bloqueo de la ocupación por el agonista (Barker *et al.*, 1994). Dicha propiedad de actividad intrínseca negativa o agonismo inverso se observa a menudo cuando se mide la actividad constitutiva (independiente del agonista); al no haber actividad constitutiva los agonistas inversos se comportan como antagonistas competitivos (*consúltense* las revisiones de Milligan, 2003; Kenakin, 2004). Se observó que otro grupo de antagonistas del receptor de 5-$HT_{2A/2C}$ actuaban en la forma clásica y simplemente bloqueaban la ocupación del receptor por los agonistas. A pesar de que son pocas las pruebas de actividad constitutiva *in vivo*, la obtención de fármacos se ha particularizado más al enfocarse los científicos en la disminución de la actividad neuronal constitutiva preexistente, a diferencia del bloqueo de la acción excesiva del neurotransmisor.

Ketanserina. La *ketanserina* (SUFREXAL) (cuya estructura se ilustra en seguida) abrió una nueva época en la farmacología de los receptores de 5-HT. Bloquea de manera poderosa a los receptores 5-HT_{2A}, lo hace con menor potencia en los receptores 5-HT_{2C} y carece de efecto importante sobre los receptores 5-HT_3 o 5-HT_4 o sobre cualesquiera de los

miembros de la familia de receptores de 5-HT_1. Es importante señalar que también tiene gran afinidad por los receptores adrenérgicos α y los receptores de histamina H_1 (Janssen, 1983).



KETANSERINA

La ketanserina disminuye la presión arterial en pacientes hipertensos y origina una reducción equivalente a la que se observa con los antagonistas del receptor adrenérgico β o los diuréticos. Parece disminuir el tono de los vasos tanto de capacitancia como de resistencia. Este efecto se relaciona, probablemente, con su bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1, pero no con su bloqueo de los 5-HT_{2A}. Inhibe la agregación plaquetaria inducida por la 5-HT, pero no disminuye en gran medida la capacidad de otros fármacos para producir agregación. Aún no se lanza al mercado en Estados Unidos, pero ya existe en Europa. No se han comprobado efectos indeseables graves después del tratamiento con ketanserina. Su biodisponibilidad oral es de casi 50%, y su semivida plasmática, de 12 a 25 h. El mecanismo principal de su eliminación es el metabolismo hepático.

Los congéneres químicos de la ketanserina, como *ritanserina*, son antagonistas más selectivos del receptor 5-HT_{2A} con baja afinidad por los receptores adrenérgicos α_1. Sin embargo, la ritanserina, al igual que la mayor parte de los otros antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, antagoniza también de manera poderosa a los receptores 5-HT_{2C}. No se ha dilucidado la importancia fisiológica del bloqueo de los receptores 5-HT_{2C}. El MDL 100,907 es el prototipo de una nueva serie de antagonistas potentes de los receptores 5-HT_{2A}, con gran selectividad por estos últimos *a diferencia* de los receptores 5-HT_{2C}. Han sido concluyentes las primeras pruebas clínicas del MDL 100,907 para tratar la esquizofrenia.

Fármacos antipsicóticos atípicos. La *clozapina* (CLOZARIL), antagonista de los receptores 5-$HT_{2A/2C}$ representa una nueva clase de antipsicóticos atípicos, con menor incidencia de efectos extrapiramidales adversos que los neurolépticos clásicos, y mayor eficacia para reducir los síntomas negativos de la esquizofrenia (*véase* cap. 18). Tiene, además, gran afinidad por los subtipos de receptores de la dopamina.

Una de las estrategias más recientes en el diseño de antipsicóticos atípicos adicionales consiste en combinar en la misma molécula las acciones de bloqueo de los receptores 5-$HT_{2A/2C}$ y de la dopamina D_2 (Meltzer, 1999). La *risperidona* (RISPERDAL), por ejemplo, es un antagonista potente de los receptores 5-HT_{2A} y D_2. Se ha informado que las dosis bajas de este fármaco atenúan los síntomas negativos de la esquizofrenia, con baja incidencia de efectos extrapiramidales adversos. Sin embargo, en muchos casos se observan efectos extrapiramidales con dosis de risperidona que pasan de 6 mg/día. Otros antipsicóticos atípicos (*quetiapina* [SEROQUEL] y *olanzapina* [ZYPREXA]) actúan en múltiples receptores, pero se cree que sus efectos antipsicóticos se deben a antagonismo de la dopamina y la serotonina.

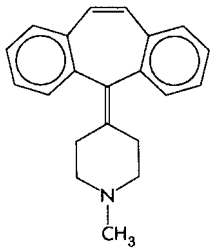
Metisergida. Ésta (SANSERT; butanolamida del ácido 1-metil-*d*-lisérgico) es un congénere de la metilergonovina (cuadro 11-6).

La metisergida bloquea los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, pero parece tener actividad agonista parcial en algunos preparados. La metisergida inhibe los efectos vasoconstrictores y presores de la 5-HT, lo mismo que las acciones de ésta sobre diversos tipos de músculo liso extravascular. Se ha observado que bloquea, a la vez que imita, los efectos centrales de la 5-HT. No es selectiva (interactúa también con los receptores 5-HT_1), pero sus efectos terapéuticos parecen manifestar ante todo el bloqueo de los receptores 5-HT_2. Aunque la metisergida es un derivado del cornezuelo de centeno, su actividad vasoconstrictora y oxitócica es débil.

La metisergida se ha utilizado en el tratamiento profiláctico de la migraña y otras cefalalgias vasculares, entre ellas el síndrome de Horton. Carece de beneficios cuando se administra durante las crisis de jaquecas o de migraña agudas. El efecto protector tarda uno o dos días en desarrollarse y desaparece con lentitud cuando se interrumpe el tratamiento. Esto podría deberse a la acumulación de un metabolito activo de la metisergida, la metilergometrina, que es más potente que el fármaco original. Se ha usado también para combatir la diarrea y la malabsorción en pacientes con tumores carcinoides, y tal vez sea beneficiosa en el síndrome de vaciamiento rápido subsecuente a gastrectomía. Ambos trastornos tienen un componente mediado por la 5-HT. Sin embargo, la metisergida es ineficaz contra otras sustancias (p. ej., cininas) que descargan también los tumores carcinoides. Por este motivo, el medicamento preferido para tratar la malabsorción en pacientes con tumor carcinoide es un análogo de la somatostatina, *acetato de octreótido* (SANDOSTATIN), que inhibe la secreción de todos los mediadores liberados por los tumores carcinoides (*véase* cap. 55).

Los efectos adversos de la metisergida suelen ser leves y transitorios, aunque con poca frecuencia se requiere suprimir su administración para corregir las reacciones más graves. Los efectos adversos más comunes consisten en trastornos gastrointestinales como pirosis, diarrea, retortijones, náusea y vómito, y síntomas relacionados con isquemia inducida por vasoespasmo (entumecimiento y hormigueo de las extremidades, dolor en estas últimas, así como lumbar y abdominal). Los efectos atribuibles a sus acciones centrales son falta de estabilidad, somnolencia, debilidad, sensación de cabeza hueca, nerviosismo, insomnio, confusión, excitación, alucinaciones e incluso crisis psicóticas evidentes. Se han observado reacciones sugerentes de insuficiencia vascular en unos cuantos pacientes, lo mismo que exacerbación de la angina de pecho. Una complicación potencialmente grave del tratamiento prolongado es la fibrosis inflamatoria; produce diversos síndromes, entre ellos fibrosis retroperitoneal, fibrosis pleuropulmonar y fibrosis coronaria y endocárdica. Por lo general, la fibrosis muestra regresión después de interrumpir la administración del fármaco, aunque se ha informado lesión valvular cardíaca persistente. Ante el peligro mencionado se prefiere a otros medicamentos para la profilaxia de la migraña (consúltese antes en este capítulo el comentario de la terapia de esta enfermedad). Si se utiliza por largo tiempo la metisergida, habrá que interrumpir su administración tres semanas o más, cada seis meses.

Ciproheptadina. La estructura de la *ciproheptadina* (PERIACTIN; *véase* más adelante) es similar a la de los antagonistas del receptor de la histamina H_1 del grupo de la fenotiazina y, en realidad, es un antagonista del receptor H_1 eficaz. La ciproheptadina tiene también importante actividad de bloqueo de la 5-HT en el músculo liso, en virtud de su fijación sobre los receptores 5-HT_{2A}. Además, genera actividad anticolinérgica débil y sus propiedades depresoras del sistema nervioso central (SNC) son leves.



CIPROHEPTADINA

La ciproheptadina tiene propiedades y aplicaciones similares a las de otros antagonistas del receptor H_1 (*véase* cap. 24). Resulta eficaz para controlar las alergias cutáneas, en particular el prurito concomitante. En los trastornos alérgicos, su acción como antagonista del receptor de la 5-HT carece de importancia, puesto que en las reacciones alérgicas humanas no participan los receptores 5-HT_{2A}. Algunos médicos la recomiendan para contrarrestar los efectos sexuales adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT como fluoxetina y sertralina (*véase* cap. 17). Las acciones bloqueadoras de la 5-HT de la ciproheptadina explican su utilidad en el síndrome de vaciamiento rápido subsecuente a gastrectomía, en la hipermotilidad intestinal de los carcinoides y en la profilaxia de la migraña o jaqueca. Sin embargo, la ciproheptadina no es el agente terapéutico preferente en estos trastornos.

Entre los efectos adversos de la ciproheptadina están los que son comunes a otros antagonistas del receptor H_1, como somnolencia. Se ha observado aumento de peso y aceleración del crecimiento en niños, fenómenos que se atribuyen a interferencia con la regulación de la secreción de hormona del crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

Andrade, R., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. A G protein couples serotonin and GABA-B receptors to the same channels in hippocampus. *Science*, **1986,** *234*:1261–1265.

Barker, E.L., Westphal, R.S., Schmidt, D., and Sanders-Bush, E. Constitutively active 5HT_{2C} receptors reveal novel inverse agonist activity of receptor ligands. *J. Biol. Chem.*, **1994,** *269*:11687–11690.

Brunner, H.C., Nelen, M., Breakefield, X.O., *et al*. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, **1993,** *262*:578–580.

Burns, C.M., Chu, H., Rueter, S.M., *et al*. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature*, **1997,** *387*:303–308.

Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., *et al*. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, **1995,** *268*:1763–1766.

Delgado, P.L., Charney, D.S., Price, L.H., *et al*. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1990,** *47*:411–418.

Gaddum, J.H., and Picarelli, Z.P. Two kinds of tryptamine receptors. *Br. J. Pharmacol.*, **1957,** *12*:323–328.

Maricq, A.V., Peterson, A.S., Brake, A.J., *et al*. Primary structure and functional expression of the 5HT3 receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science*, **1991,** *254*:432–437.

Peroutka, S.J., and Snyder, S.H. Multiple serotonin receptors: differential binding of [^{3}H]5-hydroxytryptamine, [^{3}H]lysergic acid diethylamide and [^{3}H]spiroperidol. *Mol. Pharmacol.*, **1979,** *16*:687–699.

Ramamoorthy, S., and Blakely, R.D. Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants. *Science*, **1999,** *285*:763–766.

Saudou, F., Amara, D.A., Dierich, A., *et al*. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science*, **1994,** *265*:1875–1878.

Tecott, L.H., Sun, L.M., Akana, S.F., *et al*. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature*, **1995**, *374*:542–546.

Vollenweider, F.X., Leenders, K.L., Scharfetter, C., *et al*. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyper-frontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, **1997,** *16*:357–372.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Aghajanian, G.K., and Marek, G.J. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, **1999**, *21*(suppl 1):S16–S23.

Aghajanian, G.K., and Sanders-Bush, E. Serotonin. In, *Psychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.* (Davis, K.L., Charney, D., Coyle J.T., and Nemeroff, C., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2002**, pp. 15–35.

Ashkenazi, A., and Silberstein, S.D. Botulinum toxin and other new approaches to migraine therapy. *Annu. Rev. Med.*, **2004**, *55*:505–518.

Barnes, N.M., and Sharp, T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, **1999**, *38*:1083–1152.

Bonasera, S.J., and Tecott, L.H. Mouse models of serotonin receptor function: toward a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol. Ther.*, **2000**, *88*:133–142.

Cajochen, C., Krauchi, K., and Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J. Neuroendocrinol.*, **2003**, *15*:432–437.

Deleu, D., Hanssens, Y., and Worthing, E.A. Symptomatic and prophylactic treatment of migraine: a critical reappraisal. *Clin. Neuropharmacol.*, **1998,** *21*:267–279.

Descarries, L., Audet, M.A., Doucet, G., *et al*. Morphology of central serotonin neurons. Brief review of quantified aspects of their distribution and ultrastructural relationships. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990,** *600*:81–92.

Gershon, M.D. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev. Gastroenterol. Disord.*, **2003**, *3*(suppl 2): S25–S34.

Gladstone, J.P., and Gawel, M. Newer formulations of the triptans: advances in migraine management. *Drugs*, **2003**, *63*:2285–2305.

Glennon, R.A. Do classical hallucinogens act as 5-HT_2 agonists or antagonists? *Neuropsychopharmacology*, **1990,** *3*:509–517.

Gray, J.A., and Roth, B.L. Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT_{2A} receptors by agonists and antagonists. *Brain Res. Bull.*, **2001**, *56*:441–451.

Hegde, S.S., and Eglen, R.M. Peripheral 5-HT_4 receptors. *FASEB J.*, **1996,** *10*:1398–1407.

Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., *et al*. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol. Rev.*, **1994,** *46*:157–203.

Humphrey, P.P., Aperley, E., Feniuk, W., and Perren, M.J. A rational approach to identifying a fundamentally new drug for the treatment of migraine. In, *Cardiovascular Pharmacology of 5-Hydroxytryptamine: Prospective Therapeutic Applications.* (Saxena, P.R., Wallis, D.I., Wouters, W., and Bevan, P., eds.) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, **1990,** pp. 417–431.

Janssen, P.A.J. 5-HT_2 receptor blockade to study serotonin-induced pathology. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1983,** *4*:198–206.

Jouvet, M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology*, **1999**, *21*(suppl 2):24S–27S.

Kenakin, T. Efficacy as a vector: the relative prevalence and paucity of inverse agonism. *Mol. Pharmacol.*, **2004**, *65*:2–11.

Lucki, I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol. Psychiatry*, **1998**, *44*:151–162.

Meltzer, H.Y. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*, **1999**, *21*(suppl 2):106S–115S.

Milligan, G. Constitutive activity and inverse agonists of G protein-coupled receptors: a current perspective. *Mol. Pharmacol.*, **2003**, *64*:1271–1276.

Moskowitz, M.A. Neurogenic *versus* vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1992,** *13*:307–311.

Murphy, D.L. Neuropsychiatric disorders and the multiple human brain serotonin receptor subtypes and subsystems. *Neuropsychopharmacology*, **1990,** *3*:457–471.

Palacios, J.M., Waeber, C., Hoyer, D., and Mengod, G. Distribution of serotonin receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990,** *600*:36–52.

Sanders-Bush, E., Fentress, H., and Hazelwood, L. Serotonin 5-HT_2 receptors: molecular and genomic diversity. *Mol. Interv.*, **2003**, *3*:319–330.

Saxena, P.R., and Villalón, C.M. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1990,** *15*(suppl 7): S17–S34.

Shih, J.C. Molecular basis of human MAO A and B. *Neuropsychopharmacology*, **1991,** *4*:1–7.

Sjoerdsma, A., and Palfreyman, M.G. History of serotonin and serotonin disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990,** *600*:1–8.

Swerdlow, N.R., Braff, D.L., and Geyer, M.A. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav. Pharmacol.*, **2000**, *11*:185–204.

Vollenweider, F.X., and Geyer, M.A. A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res. Bull.*, **2001**, *56*:495–507.

Walther, D.J., Peter, J.U., Bashammakh, S., *et al*. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, **2003**, *299*:76.

SECCIÓN III

Fármacos con acción en el sistema nervioso central

CAPÍTULO 12

NEUROTRANSMISIÓN Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Floyd E. Bloom

Los fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC) influyen en la vida de cada persona todos los días. Estos compuestos son de una enorme utilidad terapéutica, puesto que pueden producir efectos fisiológicos y psicológicos específicos. La cirugía moderna sería imposible sin los anestésicos generales. Los fármacos que afectan al SNC actúan de manera selectiva para aliviar el dolor, reducir la fiebre, suprimir los trastornos del movimiento, el sueño o el estado de vigilia, reducir el deseo de comer o aliviar el impulso del vómito. Los medicamentos de acción selectiva se utilizan para tratar ansiedad, manía, depresión o esquizofrenia, y lo hacen sin alterar el estado de conciencia (*véanse* caps. 17 y 18).

La autoadministración no médica de fármacos con actividad en el SNC es una práctica muy generalizada. Los estimulantes y ansiolíticos socialmente aceptables producen estabilidad, alivio e incluso placer a muchas personas. Sin embargo, el uso excesivo de éstas y otras sustancias puede también afectar de manera adversa la vida del individuo cuando su utilización compulsiva y desordenada culmina en dependencia física del fármaco o efectos adversos tóxicos que pueden llegar a causar la muerte por sobredosificación (*véanse* caps. 22 y 23).

Las peculiares cualidades de los fármacos que afectan al sistema nervioso central y al comportamiento imponen a los estudiosos del SNC un desafío científico extraordinario: tratar de comprender las bases celulares y moleculares de las funciones enormemente complejas y variadas del encéfalo humano. En este esfuerzo, los farmacólogos buscan dos finalidades principales: utilizar medicamentos que aclaren los mecanismos que operan en el SNC normal, y crear sustancias apropiadas para corregir los sucesos fisiopatológicos en el SNC anormal.

Los criterios para aclarar los sitios y los mecanismos de acción de los fármacos en el SNC exigen que se conozca la biología celular y molecular del encéfalo. Aunque dista mucho de ser completo lo que se sabe sobre la anatomía, fisiología y química del sistema nervioso, el gran ímpetu de la investigación interdisciplinaria del SNC ha permitido adelantos notables. Este capítulo ofrece normas de referencia y principios básicos para el análisis amplio de los medicamentos que afectan al SNC. En los capítulos 13 a 23 se analizan criterios terapéuticos específicos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

PRINCIPIOS DE ORGANIZACIÓN DEL ENCÉFALO

El encéfalo es una combinación de sistemas neurales interrelacionados que regulan sus actividades propias y de otros sistemas en una forma compleja y dinámica, en gran medida gracias a la neurotransmisión química intercelular (para referencias adicionales *véanse* Bloom, 1996; Nestler *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 2003).

Macrofunciones de las regiones del encéfalo

Las grandes divisiones anatómicas permiten hacer una clasificación superficial de la distribución de las funciones del encéfalo.

Corteza cerebral. Los dos hemisferios cerebrales constituyen la división de mayor tamaño del encéfalo. Las regiones de la corteza se clasifican de diversas maneras: 1) por la modalidad de información que procesan (p. ej., sensitiva, con inclusión de la información somatosensitiva, visual, auditiva y olfatoria, lo mismo que motora y de asociación); 2) según la posición anatómica (frontal, temporal, parietal y occipital), y, por último, 3) según las relaciones geométricas entre los tipos de células distribuidas conforme a las clasificaciones "citoestructurales" de las capas corticales principales. Las funciones especializadas de una región cortical son el resultado de la interrelación entre conexiones y otras regiones de la corteza (sistemas corticocorticales) y zonas no corticales del encéfalo (sistemas subcorticales) y un módulo intracortical básico "modificador" de unas 100 columnas corticales con conexión vertical (Mountcastle, 1997). De manera transitoria, números variables de módulos cilíndricos adyacentes pueden unirse, desde el punto de vista funcional, para formar unidades de información y procesamiento de mayor tamaño. Los procesos patológicos de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, destruyen la integridad de los módulos cilíndricos y las conexiones corticocorticales (*véase* cap. 20).

Las zonas corticales llamadas áreas de asociación reciben y procesan la información proveniente de las regiones sensitivas corticales primarias, para producir funciones corticales superiores, como pensamiento abstracto, memoria y conciencia. Las cortezas cerebrales brindan también integración supervisora del sistema nervioso autónomo, y pueden integrar funciones somáticas y autónomas, incluso las de los aparatos cardiovascular y digestivo.

Sistema límbico. "Sistema límbico" es un término arcaico para un conjunto de regiones del encéfalo (formación del hipocampo, complejo amigdaloide, tabique, núcleos olfatorios, ganglios basales y algunos núcleos del diencéfalo) agrupadas alrededor de bordes subcorticales de la parte central subyacente del encéfalo, a la cual se han atribuido diversas funciones emocionales y motivacionales complejas. En la neurociencia actual se evita dicho término, porque tales regiones poco precisas del "sistema límbico" no siempre funcionan como sistema. Partes del sistema límbico participan también, de manera individual, en funciones con la habilidad de una definición más precisa. Por tanto, los ganglios basales, o cuerpo neoestriado *(núcleo caudado, putamen, núcleo pálido* y *núcleo lenticular)* forman un segmento regulador esencial del denominado *sistema motor extrapiramidal.* Este sistema complementa la función del sistema motor piramidal (o voluntario). La lesión del sistema extrapiramidal deprime la habilidad para iniciar los movimientos voluntarios y produce trastornos que se caracterizan por movimientos involuntarios, como los temblores y la rigidez de la enfermedad de Parkinson o los movimientos incontrolables de las extremidades de la corea de Huntington (*véase* cap. 20). Asimismo, el hipocampo puede ser de importancia crucial en la formación de la memoria reciente, puesto que esta función se pierde en los pacientes con lesión bilateral extensa del hipocampo. La memoria también queda alterada en la enfermedad de Alzheimer, que destruye la estructura intrínseca del hipocampo, así como partes de la corteza frontal.

Diencéfalo. El *tálamo* se encuentra en el centro del encéfalo, por debajo de la corteza y los ganglios basales y por arriba del hipocampo. Las neuronas del tálamo se hallan distribuidas en "cúmulos" definidos, o núcleos, que son estructuras pares o de la línea media. Estos núcleos actúan como relevadores entre las vías sensitivas que llegan y la corteza, entre las regiones definidas del tálamo y el hipotálamo, y entre los ganglios basales y las regiones de asociación de la corteza cerebral. Núcleos talámicos y ganglios basales ejercen también un control regulador de las funciones viscerales; ocurren afagia y adipsia, lo mismo que negación sensitiva general, después de la lesión del cuerpo estriado o de determinados circuitos que terminan en éste. El *hipotálamo* es la región de integración principal de todo el sistema nervioso autónomo y, entre otras funciones, regula temperatura corporal, equilibrio hídrico, metabolismo intermediario, presión arterial, ciclos sexual y circadiano, secreción de la adenohipófisis, sueño y emociones. Adelantos recientes en la disección citofisiológica y química del hipotálamo han aclarado las conexiones y las posibles funciones de los diversos núcleos hipotalámicos.

Mesencéfalo y tallo encefálico. *Mesencéfalo, protuberancia anular* y *bulbo raquídeo* conectan a los hemisferios cerebrales y a tálamo e hipotálamo con la médula espinal. Estas porciones a manera de "puente" del SNC contienen la mayor parte de los núcleos de los pares craneales, lo mismo que las principales vías de entrada y salida de las cortezas cerebrales y la médula espinal. Estas regiones contienen al *sistema activador reticular,* región importante pero poco comprendida aún de la sustancia gris, que enlaza los sucesos sensitivos y motores periféricos con los niveles superiores de la integración nerviosa. Aquí se encuentran las principales neuronas del cerebro que contienen monoaminas (*véase* más adelante en este capítulo). En conjunto, estas regiones constituyen los puntos de integración central para coordinar los actos reflejos esenciales, como deglución y vómito, y los que abarcan al aparato cardiovascular y aparato respiratorio; estas áreas incluyen también las regiones primarias de recepción de la mayor parte de la información sensitiva aferente visceral. El sistema activador reticular es esencial para regular sueño, vigilia y nivel de excitación, lo mismo que para coordinar los movimientos oculares. Los sistemas de fibras que se proyectan desde la formación reticular se han llamado "inespecíficos", porque los sitios hacia los que se proyectan son relativamente más difusos en su distribución que los de otras muchas neuronas (p. ej., proyecciones talamocorticales específicas). Sin embargo, los componentes homogéneos desde el punto de vista químico del sistema reticular inervan a sus blancos de una manera funcional coherente, a pesar de su distribución amplia.

Cerebelo. El cerebelo se origina en la parte posterior de la protuberancia anular, por detrás de los hemisferios cerebrales. Se encuentra también muy laminado y es redundante en su organización citológica detallada. Los lóbulos y las hojas (folia) del cerebelo se proyectan hacia núcleos cerebelosos profundos específicos, que a su vez efectúan proyecciones relativamente selectivas hacia la corteza motora (por medio del tálamo) y hacia los núcleos del tallo encefálico relacionados con la función vestibular (posición y estabilización). Además de conservar el tono apropiado de la musculatura contra la fuerza de gravedad, y de brindar retroalimentación sostenida durante los movimientos voluntarios del tronco y las extremidades, el cerebelo también puede regular la función visceral (p. ej., frecuencia cardíaca, de modo que se conserve el flujo sanguíneo a pesar de los cambios de posición). Además, en estudios recientes se ha mostrado que el cerebelo tiene importancia en el aprendizaje y la memoria.

Médula espinal. La médula espinal se extiende desde el extremo caudal del bulbo raquídeo hasta las vértebras lumbares inferiores. Dentro de este cúmulo de células y vías nerviosas, se coordina de manera local la información sensitiva proveniente de piel, músculos, articulaciones y vísceras, por medio de motoneuronas y de células sensitivas primarias de relevo que proyectan y reciben señales desde los niveles superiores. La médula espinal se divide en segmentos anatómicos (cervical, torácico, lumbar y sacro) que corresponden a las divisiones de los nervios periféricos y de la columna vertebral (*véase* fig. 6-1). Las vías ascendentes y descendentes de la médula espinal están localizadas dentro de la sustancia blanca al nivel del perímetro de la médula, en tanto que las conexiones intersegmentarias y los contactos sinápticos se concentran dentro de la masa interna de sustancia gris en forma de "H". La información sensitiva fluye hacia la región dorsal de la médula y los comandos motores salen *por* la porción ventral. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (*véase* cap. 6) se encuentran en las columnas intermediolaterales de la sustancia gris. Se pueden desencadenar reflejos autónomos (p. ej., alteraciones en los vasos cutáneos con los

cambios de temperatura) con facilidad dentro de segmentos locales de la médula espinal, como lo demuestra la conservación de estos reflejos después de seccionarse la médula.

Microanatomía del encéfalo

Las neuronas operan dentro de estructuras en capas (como bulbo olfatorio, corteza cerebral, formación del hipocampo y cerebelo) o en agrupamientos apiñados (acumulaciones definidas de neuronas centrales que agregan núcleos). Las conexiones específicas entre neuronas dentro de las macrodivisiones del encéfalo, o a través de las mismas, son esenciales para las funciones de este último. Es a través de los modelos de los circuitos neuronales como las neuronas individuales forman conjuntos funcionales que regulan el flujo de información dentro de las regiones cerebrales y entre ellas.

Organización celular del encéfalo. Los conocimientos actuales de la organización celular del SNC pueden ser considerados desde la perspectiva del tamaño, la forma, el sitio y las interconexiones entre neuronas (*véanse* para referencias adicionales Cooper *et al.*, 2003; Shepherd, 2003)

Citobiología de las neuronas. Las neuronas se clasifican con arreglo a su función (sensitiva, motora o interneuronal), sitio, e identidad del transmisor que sintetizan y liberan. El análisis microscópico de una neurona se centra más bien en su forma general y, en particular, en la complejidad de las superficies receptoras aferentes en las dendritas y cuerpo (pericarión) que reciben contactos sinápticos de otras neuronas. Las células nerviosas poseen las características de células secretoras altamente activas con núcleo grande: gran cantidad de retículo endoplásmico liso y rugoso; y "cúmulos" frecuentes de retículo endoplásmico liso especializado (complejo de Golgi), en que están "empacados" los productos secretores celulares en organelos "rodeados" por membranas para transportar desde el pericarión propiamente dicho, hasta el axón o las dendritas (fig. 12-1). Las neuronas y sus extensiones celulares cuentan con abundantes microtúbulos que apoyan la estructura celular compleja y facilitan el transporte recíproco de macromoléculas esenciales y organelos entre el cuerpo celular y el axón o dendritas distantes. Los sitios de comunicación interneuronal en el SNC reciben el nombre de *sinapsis* (*véase* más adelante en este capítulo). Las sinapsis, desde el punto de vista funcional, son análogas a las "uniones" en los sistemas nerviosos motor, somático y autónomo, pero las uniones centrales contienen un conjunto de proteínas específicas que supuestamente son la zona activa para la liberación del transmisor y la respuesta a él (Husi *et al.*, 2000). A semejanza de las "uniones" periféricas, la presencia de la sinapsis en el sistema nervioso central la señalan las acumulaciones de pequeñísimos organelos (500 a 1 500 Å) llamados *vesículas sinápticas.* Se ha demostrado que la proteína de tales vesículas desempeña funciones específicas en el almacenamiento del transmisor, el acoplamiento vesicular en las membranas presinápticas, la secreción que depende del voltaje y del calcio (*véase* cap. 6) y el reciclado y nuevo almacenamiento del transmisor liberado (Murthy *et al.*, 2003; Jahn, 2004).

Células de sostén. Las neuronas no son las únicas células del sistema nervioso central. Según muchas estimaciones, las neuronas son superadas tal vez en orden de magnitud por células de apoyo o sostén: la macroglia, la microglia y las células de los elementos vasculares que comprenden los vasos intracerebrales, y células que forman el líquido cefalorraquídeo del plexo coroideo que fluye en el interior del sistema ventricular intracerebral y las meninges, que cubren la superficie del encéfalo y constituyen el "continente" en que está el líquido cefalorraquídeo. La macroglia son las células de sostén más abundantes; se ha clasificado a algunas como *astrocitos* (interpuestas entre los vasos y las neuronas que a menudo rodean compartimientos individuales de complejos sinápticos). Dichas células intervienen en muy diversas funciones de apoyo metabólico que comprenden el aporte de intermediarios energéticos y el desplazamiento complementario de secreciones de neurotransmisores extracelulares (Pellerin *et al.*, 2003). La *oligodendroglia,* que ocupa el segundo lugar entre las más notables de las células de macroglia, produce mielina. Esta última, integrada de capas múltiples de sus membranas compactadas, aísla bioeléctricamente segmentos de axones largos y acelera la velocidad de conducción del potencial de acción. La microglia son células de sostén poco características que, en opinión de expertos, provienen del mesodermo y están vinculadas con las líneas de macrófagos/monocitos (Carson *et al.*, 1998; Carson, 2002). Parte de la microglia está dentro del encéfalo, en tanto que es posible reclutar en dicho órgano otras células de la misma clase durante periodos de inflamación, sea por infección microbiana y otras lesiones encefálicas. La reacción del encéfalo a la inflamación difiere netamente de la observada en otros tejidos y es una respuesta terapéutica que puede trascender a enfermedades específicas (Ransohoff, 2002; Rosenberg, 2002; Raber *et al.*, 1998).

Barrera hematoencefálica. Además de los casos excepcionales en que se introducen fármacos directamente en el SNC, la concentración del agente en la sangre después de la administración oral y parenteral diferirá en grado importante de su concentración en el encéfalo. La *barrera hematoencefálica* (*blood-brain barrier,* BBB) es una frontera importante entre la periferia y el SNC que impide la difusión pasiva de sustancias de la sangre hacia las diversas regiones de este sistema. La velocidad muy disminuida de acceso de las sustancias químicas del plasma hacia el cerebro es prueba de la existencia de esta barrera (*véase* cap. 1). Esta última es mucho menos relevante en el hipotálamo, y en diversos órganos especializados pequeños (órganos circunventriculares) que revisten al tercero y cuarto ventrículos del encéfalo: eminencia media, área postrema, glándula pineal (epífisis), órgano subfornical y órgano subcomisural. La barrera hematoencefálica impone limitaciones profundas a la difusión de macromoléculas desde la corriente sanguínea al interior del encéfalo, pero también hay barreras selectivas a la penetración y salida (desde el encéfalo) de pequeñas moléculas cargadas, como neurotransmisores, sus precursores y metabolitos y algunos fármacos. Se ha considerado a tales barreras a la difusión como una combinación de la partición de un soluto en todos los vasos (que gobierna el paso con base en propiedades definibles como peso, carga y lipofilia moleculares) y la presencia o ausencia de sistemas de transporte que dependen de energía (*véase* cap. 2). El encéfalo capta metabolitos de transmisores y los hace pasar al líquido cefalorraquídeo al excretarlos por medio del sistema de transporte ácido del plexo coroideo. Las sustancias que prácticamente no penetran en el encéfalo desde la corriente sanguínea a menudo lo penetran si se inyectan de manera directa en el líquido cefalorraquídeo. En algunas situaciones, es posible "abrir" la BBB, cuando menos de manera transitoria, para así permitir la penetración de quimioterápicos. La isquemia y la inflamación cerebrales también modifican la BBB y aumentan el acceso a sustancias que en circunstancias corrientes no afectarían al encéfalo.

Respuesta a la lesión: reparación y plasticidad del sistema nervioso central

Las neuronas del SNC son células con diferenciación terminal y por ello no experimentan respuestas proliferativas a las lesiones, aunque pruebas recientes sugieren la posibilidad de proliferación de neurocitoblastos, como una forma natural de reposición de neuronas en regiones escogidas del SNC (Gage, 2002); ello podría constituir un medio útil para la reparación celular en lo futuro (Steindler *et al.*, 2002). Como consecuencia, las neuronas han evolucionado y cuentan con otros me-

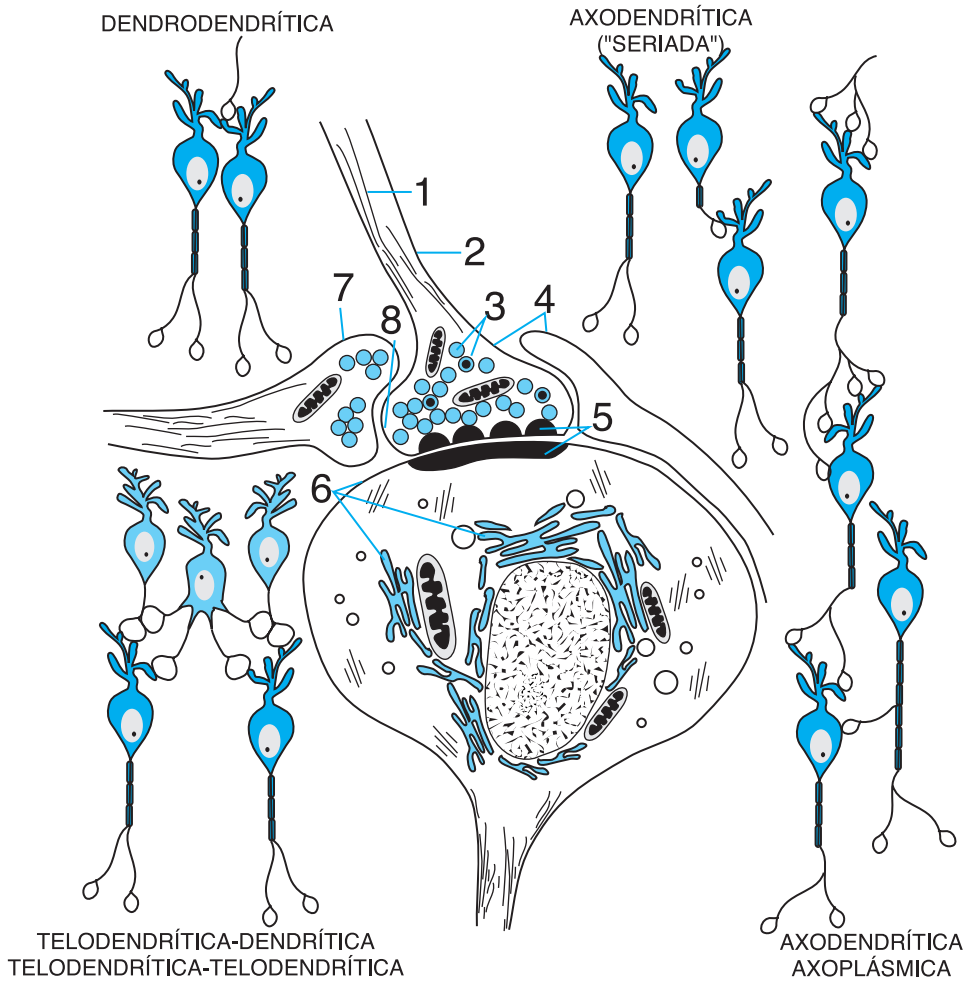


Figura 12-1. ***Vista esquemática de los sitios sensibles a fármacos en los complejos sinápticos prototípicos.*** En el centro, una neurona sináptica recibe una sinapsis somática (que se ilustra muy aumentada de tamaño) proveniente de una terminación axoniana; aparece una terminación axoaxoniana en contacto con esta terminación nerviosa presináptica. Los sitios sensibles a los fármacos son: *1)* microtúbulos encargados del transporte bidireccional de macromoléculas entre el cuerpo de la célula neuronal y las ramificaciones distales; *2)* membranas de conducción eléctrica; *3)* sitios para la síntesis y el almacenamiento de transmisores; *4)* sitios para la captación activa de transmisores por las terminaciones nerviosas o las células gliales; *5)* sitios para la liberación del transmisor; *6)* receptores postsinápticos, organelos citoplásmicos y proteínas postsinápticas para la expresión de la actividad sináptica, y para la mediación a largo plazo de los estados fisiológicos alterados; *7)* receptores presinápticos situados en ramificaciones presinápticas adyacentes, y *8)* en las terminaciones nerviosas (autorreceptores). Alrededor de la neurona central se encuentran ilustraciones esquemáticas de las relaciones sinápticas más frecuentes en el SNC. (Modificada con autorización de Bodian, 1972, y Cooper *et al.*, 2003.)

canismos de adaptación para conservar su función después de lesiones. Tales mecanismos permiten al encéfalo contar con capacidad considerable para modificación estructural y funcional, incluso en la vida adulta, e incluye algunos de los fenómenos de memoria y aprendizaje (Linden, 2003).

COMUNICACIÓN QUÍMICA INTEGRAL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La función fundamental del SNC es integrar información de muy diversas fuentes externas e internas, y así optimizar las necesidades del organismo dentro de las exigencias del entorno. Dichos conceptos integrativos trascienden de los sistemas de transmisores individuales y destacan la forma por la cual es coordinada normalmente la actividad neuronal. Sólo por el conocimiento detallado de las funciones integrativas en cuestión y su deficiencia o anulación en algunos cuadros fisiopatológicos, se podrán crear técnicas terapéuticas eficaces y específicas contra enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Los mecanismos molecular y celular de la integración neural están vinculados con la terapéutica en seres humanos, porque las enfermedades no tratables y los efectos adversos inesperados y no terapéuticos de fármacos suelen "descubrir" mecanismos fisiopatológicos que no habían sido detectados. La capacidad

para relacionar los procesos moleculares con las operaciones del comportamiento, tanto normales como patológicas, brinda uno de los aspectos más excitantes de la investigación neurofarmacológica moderna. *Un concepto de base de importancia crucial de la neuropsicofarmacología consiste en que los fármacos que influyen en el comportamiento y mejoran el estado funcional de los pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas intensifican o embotan la eficacia de las combinaciones específicas de acciones de los transmisores sinápticos.*

Son cuatro las estrategias de investigación que proporcionan los sustratos neurocientíficos de los sucesos neuropsicológicos: molecular, celular, multicelular (o de sistemas) y del comportamiento. La explotación intensiva del nivel molecular ha sido el criterio tradicional para caracterizar a los fármacos que alteran el comportamiento. Los descubrimientos moleculares han generado sondas bioquímicas para identificar los sitios neuronales apropiados y sus mecanismos mediadores. Estos mecanismos consisten en: 1) canales de iones, que originan los cambios de la excitabilidad inducidos por los neurotransmisores; 2) receptores de los neurotransmisores; 3) moléculas transductivas intramembranosas y citoplásmicas auxiliares que acoplan a estos receptores con los efectores intracelulares para los cambios a corto plazo de la excitabilidad y para la regulación a largo plazo mediante alteraciones en la expresión génica (Sofroniew *et al.*, 2001), y 4) transportadores para la conservación de las moléculas de transmisor descargadas por reacumulación en las terminaciones nerviosas, y a continuación en vesículas sinápticas (*véase* cap. 6). Los transportadores vesiculares son diferentes de las proteínas de la membrana plasmática que intervienen en la captación del transmisor en las terminaciones nerviosas (fig. 12-2) (Nestler *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 2003). En consecuencia, los fenómenos celulares más fundamentales de las neuronas se conceptúan actualmente en términos de tales entidades moleculares "precisas" o discretas. Desde hace mucho se sabe que la excitabilidad eléctrica de las neuronas se alcanza por medio de modificaciones de los canales iónicos que todas ellas expresan en abundancia en su membrana plasmática. Sin embargo, entendemos en considerable detalle la forma en que los tres principales cationes como son sodio, potasio y calcio y el anión cloro son regulados en su corriente por medio de canales iónicos fuertemente discriminativos (figs. 12-3 y 12-4). Además de dichos canales iónicos, se han identificado otras dos familias de ellos: los canales regulados por nucleótido cíclico y los canales de potencial de receptor transitorio (*transient receptor potential*, TRP).

Los canales iónicos que dependen del voltaje (fig. 12-3) se ocupan de cambios rápidos en la permeabilidad a iones a lo largo de los axones y dentro de las dendritas, y del acoplamiento y excitación/secreción que permite la liberación de neurotransmisores desde los sitios presinápticos (Catterall y Epstein, 1992; Catterall, 1993). Los principales canales catiónicos han sido definidos por la evaluación funcional de proteínas recombinantes, con modificaciones moleculares "circunscritas" y sin ellas (fig. 12-3*A*). Se han concebido a los dominios intrínsecos dentro de la membrana, propios de los canales de sodio y calcio, como cuatro repeticiones en serie o tándem de un supuesto dominio hexa-transmembrana, en tanto que la familia del canal de potasio contiene una diversidad molecular mayor. Una forma estructural de los canales de potasio regulados por voltaje consiste en subunidades compuestas de un solo supuesto dominio hexa-transmembrana (fig. 12-3*C*). A diferencia de lo señalado, la estructura del conducto de potasio con rectificador interno conserva la configuración general que corresponde a los tramos transmembrana 5 y 6 y tiene interpuesta la región del "poro", que penetra sólo a nivel del plano exofacial de la membrana superficial. Estas dos categorías estructurales de los canales de potasio pueden formar heterooligómeros y así surgir múltiples posibilidades de regulación por voltaje, neurotransmisores, ensamblado con proteínas auxiliares intracelulares o modificaciones postraductivas. Por cristalografía de rayos X se han confirmado las configuraciones mencionadas respecto al conducto de potasio (MacKinnon, 2003).

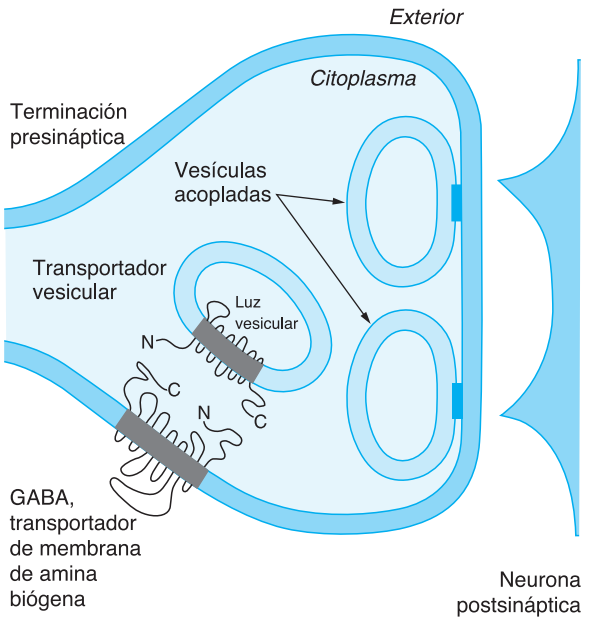


Figura 12-2. ***Motivo estructural hipotético de los transportadores de neurotransmisores.*** Todos los transportadores para la conservación de los transmisores aminoácidos o amínicos liberados comparten una estructura supuesta de 12 dominios transmembrana, aunque no está clara la orientación precisa de la terminación amino. Los transportadores para los transmisores amínicos que se encuentran en las vesículas sinápticas comparten también una estructura supuesta de 12 dominios transmembrana, pero distinta de la de los transportadores de la membrana plasmática. *Véase* el capítulo 2 para detalles estructurales de proteínas de transporte importante desde el punto de vista farmacológico.

Los canales iónicos regulados por ligandos, es decir, gobernados por la unión de neurotransmisores, forman un grupo peculiar y diferente de los canales mencionados (fig. 12-4). En la actualidad es posible explorar las moléculas del conducto definidas estructuralmente, para saber la forma en que fármacos, toxinas y voltaje impuestos alteran la excitabilidad de la neurona (cuadro 12-1). Dentro del SNC, se ha demostrado que las variantes de los canales de potasio (el rectificador tardío, el conducto de potasio activado por calcio y el conducto de potasio poshiperpolarización) reguladas por segundos mensajeros intracelulares son los elementos que sustentan las formas complejas de la regulación sináptica (Greengard, 2001).

Los canales regulados por nucleótidos cíclicos comprenden dos grupos: los canales regulados por nucleótidos cíclicos (*cyclic necleotide-gated*, CNG) que intervienen decisivamente en la transducción sensitiva respecto a los impulsos olfatorios y los fotorreceptores, y los canales regulados por nucleótido cíclico activados por hiperpolarización (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated*, HCN); estos últimos constituyen canales catiónicos propios y peculiares que se abren con la hiperpolarización y se cierran con la despolarización; con la unión directa de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) o monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclicos, las curvas de activación respecto a los canales se desplazan hacia potenciales más hiperpolarizados. Los canales en cuestión son esenciales

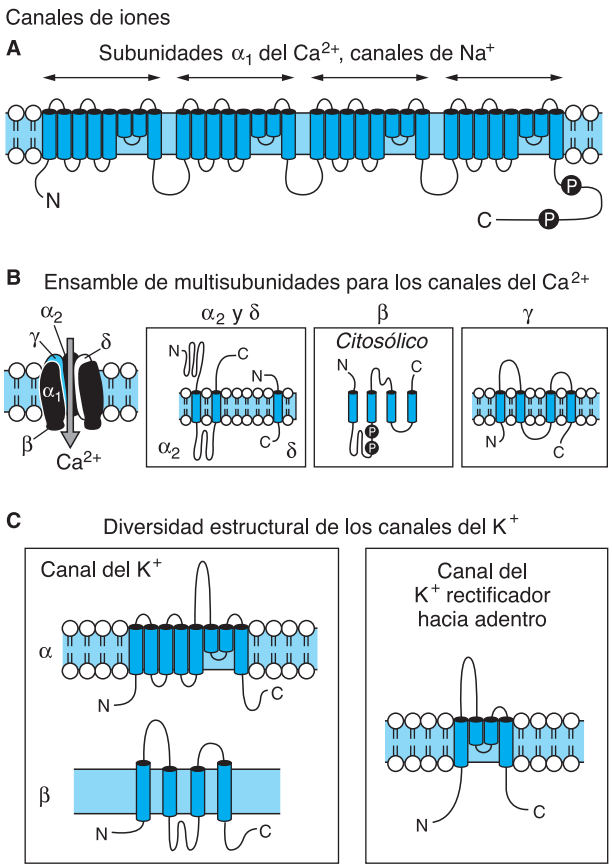


Figura 12-3. ***Motivos moleculares principales de los canales de iones que establecen y regulan la excitabilidad neuronal en el sistema nervioso central. A,*** Las subunidades α de los canales de Ca^{2+} y Na^+ comparten una estructura supuesta similar de seis dominios transmembrana, repetida cuatro veces, en la cual un segmento intramembranoso separa a los segmentos transmembrana 5 y 6. ***B,*** Los canales de Ca^{2+} requieren también diversas proteínas auxiliares pequeñas (α_2, β, γ y δ). Las subunidades α_2 y δ están unidas por un enlace disulfúrico *(no se ilustra).* Existen también subunidades reguladoras para los canales de Na^+. ***C,*** Los canales de K^+ sensibles al voltaje (K_v) y el canal de K^+ rápidamente activador (K_a) comparten seis dominios transmembrana supuesto semejante que, en la actualidad, es indistinguible en la configuración global de una unidad de repetición dentro de la estructura del canal de Na^+ y Ca^{2+}, en tanto que la proteína del canal de K^+ rectificador hacia adentro (*inwardly rectifying* K^+, K_{ir}) retiene la configuración general de justamente las asas 5 y 6. Las subunidades β reguladoras (citosólicas) pueden alterar las funciones del canal K_v. Los canales de estos dos motivos generales pueden formar heteromultímeros (Krapivinsky *et al.*, 1995).

en células del marcapaso del corazón y tal vez en neuronas que tienen descargas rítmicas (Hofmann *et al.*, 2004).

Los conductos de potencial de receptor transitorio (TRP), llamados así por su participación en la fototransducción de *Drosophila*, son una familia de receptores hexa-transmembrana con un dominio de poro entre el quinto y el sexto segmentos transmembrana y una terminación carbonilo con la "secuencia" TRP de 25 aminoácidos en el sexto dominio transmembrana; los canales mencionados se localizan en toda la escala filogenética, desde las bacterias hasta los mamíferos. Los miembros de la subfamilia TRPV actúan como receptores de cannabinoides endógenos como la anadamida (*véase* la sección de "Mediadores difusibles", página 336) y la toxina del pimiento picante, capsaicina (Clapham *et al.*, 2004).

La investigación al nivel celular identifica qué neuronas específicas y cuáles de sus conexiones sinápticas más cercanas pueden mediar un comportamiento o los efectos de un fármaco determinado en éste. Por ejemplo, en la investigación al nivel celular de las bases de las emociones se utilizan las líneas tanto moleculares como del comportamiento para identificar los sitios cerebrales en los que es más posible analizar los cambios del comportamiento pertinentes a las emociones. Tal investigación proporciona indicios sobre la naturaleza de las interacciones en términos de comunicación interneuronal (p. ej., excitación, inhibición o formas más complejas de interacción sináptica).

Se necesita el conocimiento de los sistemas para integrar las propiedades estructurales y funcionales descriptivas de los sistemas específicos de transmisores en el sistema nervioso central, que vinculen a las neuronas que elaboran y liberan un neurotransmisor particular, con sus efectos en el comportamiento. Aunque se han postulado muchos de estos vínculos entre transmisor y comportamiento, ha sido difícil validar la participación esencial de neuronas específicas de un transmisor definido en la mediación del comportamiento específico del mamífero.

A menudo, la investigación en el ámbito del comportamiento permite vislumbrar los fenómenos integradores que reúnen a las poblaciones de neuronas (casi siempre definidas de manera operacional o empírica) en los circuitos especializados extendidos, conjuntos o sistemas distribuidos de modo más penetrante, que integran la expresión fisiológica de una reacción de comportamiento aprendida, reflexiva o espontánea. Todo el concepto de los "modelos animales" de las enfermedades psiquiátricas humanas se basa en la suposición de que los científicos pueden efectuar deducciones apropiadas a partir de las observaciones de comportamiento y fisiológicas (frecuencia cardíaca, respiración, locomoción, etc.) de que los estados presentados por los animales son equivalentes a los estados emocionales que muestran los seres humanos que expresan cambios fisiológicos similares (Cowan *et al.*, 2000 y 2002; *véase* cap. 17).

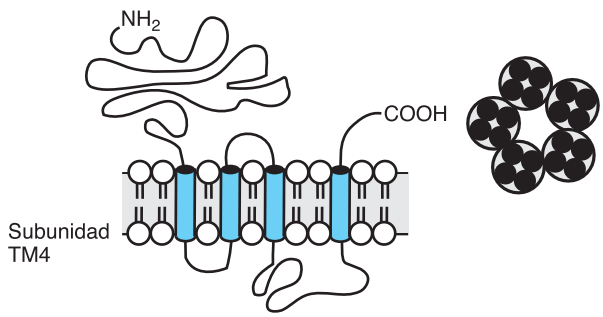


Figura 12-4. ***Los receptores ionóforos para los neurotransmisores están compuestos por subunidades con cuatro dominios transmembrana supuestos, y se unen para formar tetrámeros o pentámeros (a la derecha).*** El motivo hipotético que se ilustra describe, probablemente, a los receptores colinérgicos nicotínicos para la ACh, los receptores $GABA_A$ para el ácido aminobutírico y los receptores para la glicina. Sin embargo, los receptores ionóforos para el glutamato tal vez no estén representados de manera precisa en este motivo esquemático.

Cuadro 12-1

Generalidades de los aspectos farmacológicos de los transmisores en el sistema nervioso central

TRANSMISOR	BLOQUEADOR DE TRANSPORTADOR*	RECEPTOR	AGONISTAS	ACOPLAMIENTO DE RECEPTOR/EFECTOR	ANTAGONISTAS SELECTIVOS
		SUBTIPO		MOTIVO (IR/GPCR)	
GABA	Guvacina, ácido nipecótico	$GABA_A$ Isoformas $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \sigma$	Muscimol Isoguvacina THIP	IR: la transmisión inhibidora rápida clásica por medio de canales de Cl^-	Bicuculina Picrotoxina SR 95531
	(Alanina β, para neuroglia)	$GABA_B$	Baclofén Ácido 3-aminopropil-fosfínico	IR: efectos presinápticos y postsinápticos	2-Hidroxi-*s*-Saclofeno CGP35348 CGP55845
		$GABA_C$		IR: respuestas lentas sostenidas *por* los canales de Cl^-	
Glicina	¿Sarcosina?	Subunidades α y β	Alanina β; taurina	IR: transmisión inhibidora rápida clásica *por medio de* los canales de Cl^- (insensible a bicuculina y picrotoxina)	Estricnina
Glutamato	—	AMPA	Quisqualato	IR: transmisión excitadora rápida clásica *por medio de* los canales de cationes	NBQX
Aspartato	—	GLU 1-4	Cainato AMPA		CNQX GYK153655
		KA	Ácido domoico		CNQX
		GLU 5-7; KA 1,2	Cainato		LY294486
		NMDA	NMDA	IR: transmisión excitadora lenta controlada por Mg^{2+} de despolarización	MK801 AP5 Ketamina, PCP
		NMDA $1,2_{A-D}$	GLU, ASP		
		mGLU 1,5 (mGluR de grupo I)	3,5-DHPG	GPCR: reguladora; regula canales iónicos, producción de segundo mensajero y fosforilación de proteínas Acoplamiento *in vitro:* grupo I, G_q; grupos II y III, G_i	
		mGLU 2,3 (mGluR de grupo II)	APDC LY354740		
		mGLU 4,6,7,8 (mGluR de grupo III)	L-AP4		

(continúa)

Cuadro 12-1

Generalidades de los aspectos farmacológicos de los transmisores en el sistema nervioso central (continuación)

TRANSMISOR	BLOQUEADOR DE TRANSPORTADOR*	RECEPTOR	AGONISTAS	ACOPLAMIENTO DE RECEPTOR/EFECTOR	ANTAGONISTAS SELECTIVOS
		SUBTIPO		MOTIVO (IR/GPCR)	
Acetilcolina	—	Nicotínico		IR: transmisión excitadora rápida clásica *por medio de* canales de cationes	Bungarotoxina α
		Isoformas α2-4 y β2-4			Me-Licaconitina
		α7			
		Muscarínico		GPCR: reguladora	M_1: Pirenzepina
		M_{1-4}		M_1, M_3; G_q, $\uparrow IP_3/Ca^{2+}$	M_2: Metoctramina
				M_2, M_4; G_i, $\downarrow$cAMP	M_3: Hexahidrosiladifenidol
					M_4: Tropicamida
Dopamina	Cocaína; mazindol; GBR12-395; nomifensina	D_{1-5}	D_1: SKF38393 D_2: Bromocriptina D_3: 7-OH-DPAT	GPCR: acoplada a D_1 D_5: G_s; acoplada a $D_{2,3,4}$: G_i	D_1: SCH23390 D_2: Sulpirida, domperidona
Noradrenalina	Desmetil-imipramina; mazindol, cocaína	α_{1A-D}	α_{1A}: NE > EPI	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$	WB4101
		α_{2A-C}	α_{2A}: Oximetazolina	GPCR: acoplada a $G_{i/o}$	α_{2A-C}: Yohimbina α_{2B}, α_{2C}: Prazosina
		β_{1-3}	β_1: EPI = NE β_2: EPI >> NE	GPCR: acoplada a G_s	β_1: Atenolol β_2: Butoxamina
			β_3: NE > EPI	GPCR: acoplada a $G_s/G_{i/o}$	β_3: BRL 37344
Serotonina	Clomipramina; sertralina; fluoxetina	5-HT_{1A-F}	5-HT_{1A}: 8-OH-DPAT 5-HT_{1B}: CP93129 5-HT_{1D}: LY694247	GPCR: acoplada a $G_{i/o}$	5-HT_{1A}: WAY101135 5-HT_{1D} GR127935
		5-HT_{2A-C}	α-Me-5-HT, DOB	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$	LY53857; ritanserina; mesulergina; ketanserina
		5-HT_3	2-Me-5-HT; m-CPG	IR: transmisión excitadora rápida clásica *por medio de* los canales de cationes	Tropisterón: ondansetrón; granisetrón
		5-HT_{4-7}	5-HT_4; BIMU8; RS67506; renzaprida	GPCR: 5-$HT_{4,6,7}$, acoplada a G_s 5-HT_5, ¿acoplada a G_s?	5-HT_4: GR113808; SB204070

Histamina	—	H_1	2-Piridiletilamina 2-Me-histamina	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$	Mepiramina
		H_2	Metilhistamina; dimaprit, impromadina	GPCR acoplada a G_s	Ranitidina, famotidina, cimetidina
		H_3	H_3: R-α-Me-histamina	GPCR: ¿$G_{i/o}$? Función de autorreceptor: inhibe la liberación del transmisor	H_3: Tioperamida
		H_4	Imetit, clobenpropit	GPCR: ¿G_q, G_i?	JNJ777120
Vasopresina	—	$V_{1A,B}$	—	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$; regulador; regula canales de iones, producción de segundo mensajero y fosforilación de proteína	$V1_A$: SR 49059
		V_2	DDAVP	GPCR: acoplada a G_s	$d(CH_2)_5[dIle^2Ile^4]AVP$
Oxitocina	—		$[Thr^4,Gly^7]OT$	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$	$d(CH_2)_5[Tyr(Me)^2, Thr^4, Orn^8]OT_{1-8}$
Taquicininas	—	NK_1 (SP > NKA > NKB)	Éster Me de sustancia P	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$; regulador; regula canales de iones, producción de segundo mensajero y fosforilación de proteínas	SR140333 LY303870 CP99994 GR94800 GR159897 SR142802 SR223412 $[Pro^7]NKB$
		NK_2 (NKA > NKB > SP)	β-$[Ala^8]NKA_{4-10}$		
		NK_3 (NKB > NKA > SP)	GR138676		
CCK	—	CCK_A	CCK8 >> gastrina 5 = CCK4	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$ y G_s	Devazepida; lorglumida
		CCK_B	CCK8 > gastrina 5 = CCK4	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$	CI988; L365260; YM022
NPY	—	Y_1	$[Pro^{34}]NPY$	GPCR: acoplada a $G_{i/o}$	—
		Y_2	NPY_{13-36}; NPY_{18-36}		
		Y_{4-6}	NPY_{13-36}; NPY_{18-36}		

(Continúa)

Cuadro 12-1

Generalidades de los aspectos farmacológicos de los transmisores en el sistema nervioso central (continuación)

TRANSMISOR	BLOQUEADOR DE TRANSPORTADOR*	RECEPTOR	AGONISTAS	ACOPLAMIENTO DE RECEPTOR/EFECTOR	ANTAGONISTAS SELECTIVOS
		SUBTIPO		MOTIVO (IR/GPCR)	
Neurotensina	—	NTS1 NTS2	—	GPCR: acoplada a $G_{q/11}$	SR48692
Péptidos opioides	—	μ (Endorfina β)	DAMGO, sufentanilo; DALDA	GPCR: acoplada a $G_{i/o}$	CTAP; CTOP; β-FNA
		δ (Met^5-Enk)	DPDPE; DSBULET; SNC-80		Naltrindol: DALCE; ICI174864; SB2205588
		κ (Dyn A)	U69593; CI977; ICI74864		Nor-binaltorfimina; 7-[3-(1-piperidinil) propanamido] morfano
Somatostatina	—	sst_{1A-C}	SRIF1A; seglitida	GPCR: acoplada a $G_{i/o}$	—
		$sst_{2A,B}$	Octreótido; seglitida, BIM23027		Cianamida 154806
		$sst_{3,4}$	BIM23052, NNC269100		
		sst_5	L362855		BIM23056
Purinas	—	P1 ($A_{1,2a,2b,3}$)	A_1: N6-ciclopentil-adenosina	GPCR: acoplada a $G_{i/o}$	8-Ciclopentilteofilina; DPCPX
			A_{2a}: CGS21680; APEC; HENECA	GPCR: acoplada a G_s	CO66713; SCH58261; ZM241385
		P2X	Metileno α y β ATP	IR: no se han identificado los efectos en la transducción	Suramina (no selectivo)
		P2Y	ADP βF	GPCR: acoplada a $G_{i/o}$ y $G_{q/11}$	Suramina

*En algunos casos (acetilcolina, purinas), los agentes que inhiben el metabolismo de los transmisores ejercen efectos análogos a los de los inhibidores del transporte de otros transmisores. El acoplamiento de receptor-efector consiste en mecanismos de canales iónicos para receptores ionotrópicos (*ionotropic receptors*, IR) o acoplamiento a proteínas G correspondientes a GPCR. Todos los GPCR regulan actividad neuronal al modificar la producción del segundo mensajero, la fosforilación de proteínas y la función de canales iónicos por mecanismos descritos en el capítulo 1. En términos generales, G_s se acopla a la adenililciclasa para activar la producción de AMP cíclico, en tanto que el acoplamiento a G_i inhibe la adenililciclasa; el acoplamiento G_q activa la vía de fosfolipasa C *(phospholipase C)*, PLC-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3)-Ca^{2+}; las subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas G pueden regular directamente los canales iónicos. ABREVIATURAS: 7-OH-DPAT, 7-hidroxi-2 (di-n-propilamino) tetralina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina); L-AP4, L-amino-4-fosfonobutirato *(L-amino-4-phosphonobutyrate);* APDC, 1S, 4R-4-aminopirrolidina-2-4-dicarboxilato; AVP, arginina-vasopresina; CCK, colecistocinina *(cholecystokinin);* CTAP, DPhe-Cys-Tyr-DTrp-Arg-Thr-Pen-Thr-NH_2; CTOP, DPhe-Cys-Tyr-DTrp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH_2; DALCE, [DAla^2, Leu^5, Cys^6]encefalina; DAMGO, [D-Ala^2,*N*-Me-Phe^4,Gly^5,ol]-encefalina; DDAVP, vasopresina de 1-desamino-8-D-arginina *(1-desamino-8-D-arginine vasopressin);* DHPG, dihidroxifenilglicina *(dihydroxyphenylglycine);* DPDPE, [d-Pen^2, d-Pen^5] encefalina; DSBULET, Tyr-d-Ser-o-*t*butil-Gly-Phe-Leu-Thr; EPI, epinefrina (adrenalina); NE, norepinefrina (noradrenalina); NK, neurocinina *(neurokinin);* NPY, neuropéptido Y; OT, oxitocina; PCP, fenciclidina; SP, sustancia P; SRIF, factor inhibidor de la liberación de somatotropina *(somatotropin release-inhibiting factor);* THIP, 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo [5,4,c]-piridona; VP, vasopresina. Las demás abreviaturas representan fármacos en experimentación y el código es el señalado por los fabricantes.

Identificación de los transmisores centrales

Una etapa esencial en la comprensión de las propiedades funcionales de los neurotransmisores dentro del contexto de los circuitos cerebrales consiste en identificar las sustancias que son transmisoras de conexiones interneuronales específicas. Los criterios para la identificación rigurosa de los transmisores centrales requieren los mismos datos utilizados para hallar a los transmisores del sistema nervioso autónomo (*véase* cap. 6).

1. *Debe demostrarse que el transmisor se encuentra en las terminaciones presinápticas de las sinapsis, y en las neuronas desde las cuales se originan estas terminaciones.* Extensiones de este criterio abarcan la demostración de que la neurona presináptica sintetiza a la sustancia transmisora, en vez de simplemente almacenarla después de su acumulación a partir de una fuente no neuronal. Son en particular adecuados para satisfacer este criterio la citoquímica microscópica con anticuerpos o la hibridación *in situ*, el fraccionamiento subcelular y el análisis bioquímico del tejido cerebral. En animales de experimentación, estas técnicas se combinan a menudo con la producción de lesiones quirúrgicas o químicas de las neuronas presinápticas o de sus vías, para demostrar que la lesión elimina al transmisor propuesto de la región blanco. La detección de mRNA, en lo que se refiere a receptores de neurotransmisores específicos dentro de las neuronas postsinápticas, por medio de métodos biológicos moleculares, permitirá identificar posibles células postsinápticas "candidatas".
2. *El transmisor debe descargarse desde el nervio presináptico de manera concomitante a la actividad nerviosa presináptica.* Este criterio se satisface mejor mediante estimulación eléctrica de la vía nerviosa *in vivo* y recolección del transmisor en un líquido extracelular enriquecido dentro de la zona sináptica blanco. La demostración de la liberación de un transmisor solía necesitar muestras durante intervalos largos, pero los criterios modernos recurren a un conjunto de tubos minúsculos de microdiálisis o a electrodos microvoltamétricos hábiles para identificar, de manera sensible, la amina y los transmisores aminoácidos dentro de dimensiones significativas desde los puntos de vista espacial y temporal (Bourne y Nicoll, 1993). La liberación del neurotransmisor se puede estudiar también *in vitro*, mediante activación iónica o eléctrica de rebanadas cerebrales delgadas, o de fracciones subcelulares que se enriquecen en las terminaciones nerviosas. La liberación de sustancias neurotransmisoras que se ha estudiado hasta ahora, con inclusión de la liberación de un supuesto transmisor a partir de las dendritas, depende del voltaje y requiere la entrada de Ca^{2+} en la terminación presináptica. Sin embargo, la liberación del transmisor es relativamente insensible al Na^+ extracelular o a la tetrodotoxina, que bloquea el movimiento de Na^+ al nivel transmembrana.
3. *Al aplicarlo experimentalmente en las células blanco, los efectos del transmisor putativo deben ser idénticos a las acciones de la estimulación de la vía presináptica.* Este criterio se puede satisfacer de manera laxa mediante comparaciones cualitativas (p. ej., tanto la sustancia como la vía inhiben o excitan a la célula blanco). Es más convincente la demostración de que las sustancias iónicas activadas por la vía son las mismas que las accionadas por el transmisor propicio. Como otra posibilidad, el criterio puede ser satisfecho con menos rigor al demostrar la identidad farmacológica de los receptores (orden de potencia de agonistas y antagonistas). En términos generales, se necesita que el antagonismo farmacológico de las acciones de la vía y las del transmisor "candidato" se logre con concentraciones similares del antagonista. Para que el resultado sea convincente, el medicamento antagonista no debe afectar a las reacciones de las neuronas blanco, a otras vías no relacionadas ni a sustancias idóneas para ser transmisores químicamente diferentes. También deben observarse acciones que sean cualitativamente idénticas a las que ocurren después de la estimulación de la vía nerviosa con agonistas sintéticos que imitan las acciones del transmisor.

Los datos de otros estudios, en particular los que plantean la participación de péptidos como neurotransmisores, sugieren que muchas sinapsis encefálicas y medulares contienen varias sustancias transmisoras (Hökfelt *et al.*, 2003). Se supone que son liberadas juntas las sustancias que coexisten en una sinapsis particular, pero en una forma que depende de la frecuencia, y si hay alta frecuencia, desencadena inmediatamente la liberación del péptido. Las sustancias coexistentes pueden actuar de manera conjunta en la membrana postsináptica o modificar la liberación del transmisor desde la terminación presináptica. Sin duda, si más de una sustancia transmite información, ningún agonista o antagonista aislados remedará obligadamente ni antagonizará del todo la activación de un elemento presináptico particular. El almacenamiento y la liberación conjuntas de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) y noradrenalina constituyen un ejemplo de dicha situación (Burnstock, 1995).

Estrategias en el descubrimiento de transmisores del sistema nervioso central

Los primeros transmisores considerados para funciones centrales fueron la acetilcolina y la noradrenalina, sobre todo por sus actividades establecidas en los sistemas nerviosos motor somático y autónomo. En el decenio de 1960 también se investigaron como transmisores potenciales del SNC serotonina, adrenalina y dopamina. Los datos histoquímicos, lo mismo que los bioquímicos y farmacológicos, ofrecieron resultados compatibles con sus funciones como neurotransmisores, pero no se logró una satisfacción completa de todos los criterios. A principios del decenio de 1970, la disponibilidad de antagonistas selectivos y potentes de ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid*, GABA), glicina y glutamato, todos ellos enriquecidos en el encéfalo, hizo que se aceptaran como sustancias transmisoras en general. También en esa época, la búsqueda de factores hipotalamohipofisarios mejoró la tecnología para aislar, purificar, establecer la secuencia y duplicar de manera sintética una familia creciente de neuropéptidos (Hökfelt *et al.*, 2003). Este avance, aunado a la aplicación generalizada de la inmunohistoquímica, brindó apoyo firme al criterio de que los neuropéptidos pueden actuar como neurotransmisores. La adaptación de la tecnología de bioinvestigación a partir de estudios de las secreciones hipofisarias a otros efectores (como las pruebas de contractilidad del músculo liso y, más tarde, las de desplazamiento de ligando) dieron origen al descubrimiento de ligandos peptídicos endógenos para los fármacos que actúan al nivel de los receptores de opioides (*véase* cap. 21). La búsqueda de factores endógenos cuyos receptores constituían los sitios de unión a fármacos se extendió más tarde a los receptores de benzodiazepina y a una serie de aminas lípidas

endógenas como los ligandos naturales para los receptores de cannabinoide, llamados endocannabinoides (Piomelli, 2003).

Valoración de las propiedades de los receptores. Hasta el decenio de 1990, los receptores sinápticos centrales se identificaban mediante el examen de su capacidad para fijar agonistas o antagonistas radiomarcados (y por la capacidad de otros compuestos no marcados para competir por estos sitios de fijación), o mediante evaluación de las consecuencias electrofisiológicas o bioquímicas de la activación de los receptores de neuronas *in vivo* o *in vitro*. Las pruebas de fijación de radioligandos permiten cuantificar los sitios de fijación dentro de una región, rastrear su aparición por toda la escala filogenética y durante el desarrollo encefálico, y valorar de qué manera la manipulación fisiológica o farmacológica regula el número o la afinidad de los receptores (Nestler *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 2003).

Las propiedades de la reacción celular al transmisor se pueden estudiar desde el punto de vista electrofisiológico con microiontoforesis (que consiste en el registro de células aisladas y la administración muy localizada de fármacos). La técnica de parche y pinzado se puede utilizar para estudiar las propiedades eléctricas de canales iónicos únicos y su regulación por los neurotransmisores. Estas pruebas electrofisiológicas directas de la capacidad de reacción neuronal brindan información cualitativa y cuantitativa sobre los efectos de una sustancia transmisora putativa (*véase* una amplia base de datos de receptores en Neubig *et al.*, 2003). Se pueden estudiar también las propiedades de los receptores, desde el punto de vista bioquímico, cuando el receptor activado se acopla con una reacción enzimática, como sucede con la síntesis de un segundo mensajero y sus secuelas bioquímicas.

Las técnicas biológicas moleculares han permitido identificar moléculas de mRNA (o de cDNA) para los receptores de casi todos los ligandos naturales considerados como neurotransmisores. Se ha vuelto frecuente introducir estas secuencias de codificación en células de prueba (oocitos de rana o células de mamífero) y valorar los efectos relativos de los ligandos y de la producción de segundos mensajeros en estas células. Los estudios de donación molecular han hallado dos motivos moleculares mayores (figs. 12-4 y 12-5) y un motivo molecular menor de transmisores. Los receptores oligoméricos de canales de iones compuestos por subunidades múltiples suelen tener cuatro dominios transmembrana (fig. 12-4). Los receptores de canales de iones (llamados receptores ionotrópicos [*ionotropic receptors*, IR]) para los neurotransmisores contienen sitios para la fosforilación reversible por cinasas de proteína y fosfatasas de fosfoproteína, y para las acciones de compuerta de voltaje. Los receptores con esa estructura son los receptores colinérgicos nicotínicos; los receptores para los aminoácidos GABA, glicina, glutamato y aspartato, y el receptor 5-hidroxitriptamina.

El segundo motivo mayor comprende los receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR), una gran familia de receptores heptahelicoidales con diferentes longitudes del bucle citoplásmico que conecta los dominios transmembrana (fig. 12-5). Por medio de diversas estrategias de mutagénesis se ha definido la forma en que los receptores activados (sujetos por sí mismos a la fosforilación reversible en algunos de los sitios funcionalmente diferentes o más) pueden interactuar con el complejo proteínico que liga trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) heterotrimérico. Las interacciones interproteínicas mencionadas pueden activar, inhibir o regular por lo demás sistemas efectores como los de adenilatociclasa o fosfolipasa C y canales iónicos como los canales de calcio regulados por voltaje o los de potasio operados por receptor (*véase* cap. 1). Los GPCR son utilizados por receptores colinérgicos muscarínicos, cada uno un subtipo de receptores GABA y glutamato, y por todos los demás receptores aminérgicos y peptidérgicos. La obtención de células de transfección que no poseen GPCR con mRNA correspondiente a GPCR sin ligandos conocidos ha permitido identificar nuevos ligandos neuropéptidos de tales receptores "huérfanos" (Robas *et al.*, 2003). Un tercer motivo receptor es el del receptor del factor del crecimiento (*growth factor receptor*, GFR), una proteína de membrana de tipo monomérico que posee un dominio de unión extracelular que regula actividad catalítica intracelular, como sería el dominio de unión del péptido natriurético auricular que regula la actividad de la guanililciclasa propia de la membrana (*véase* fig. 1-7). Al parecer la dimerización de GPCR y GRF contribuye a sus actividades y también la localización dentro de las cavéolas en la membrana, o fuera de ellas (Milligan, 2004) (*véase* cap. 1).

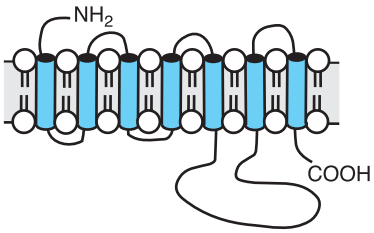


Figura 12-5. ***Los receptores acoplados con proteínas G están compuestos de una sola subunidad, con siete dominios transmembrana.*** En el caso de los neurotransmisores pequeños, el saco de fijación se encuentra sepultado dentro de la bicapa; se ha implicado en el acoplamiento a las proteínas G, lo cual ha sido facilitado por agonistas a las secuencias de la segunda asa citoplásmica, y a la proyección hacia el exterior de la bicapa al nivel de la base de las amplitudes transmembrana 5 y 6 (*véase* cap. 1).

Otro motivo de unión con ligando, expresado dentro del SNC, incluye a los transportadores que conservan los transmisores después de su secreción por un proceso de recaptación que depende de iones (fig. 12-2). Dichos transportadores de neurotransmisores comparten un motivo molecular con 12 dominios transmembrana, semejante al de los transportadores de glucosa y al de la adenililciclasa (*véase* cap. 2) (Nestler *et al.*, 2001).

La receptividad postsináptica de las neuronas del SNC se encuentra regulada de manera continua en cuanto a número de sitios receptores y al umbral requerido para la generación de una reacción. La cifra de receptores depende en muchos casos de la concentración del agonista al cual se expone la célula blanco. Por tanto, el exceso crónico de un agonista puede producir un número reducido de receptores (desensibilización o regulación decreciente) y, por tanto, la subsensibilidad o la tolerancia al transmisor. En lo que toca a muchos GPCR, se logra disminuir su número a breve plazo por las acciones de la cinasas de receptor ligada a proteína G (*G protein-linked receptor kinases*, GRK) y la internalización de los receptores (*véase* cap. 1). Por el contrario, el déficit del agonista o el bloqueo farmacológico duradero de receptores puede originar que éstos aumenten su número y surja hipersensibilidad del sistema. Dichos procesos de adaptación adquieren importancia especial cuando se utilizan fármacos para tratar enfermedades crónicas del SNC. Después de exposición duradera al fármaco, los mecanismos reales que sustentan su efecto terapéutico pueden diferir notablemente de los que operan cuando se introdujo por primera vez el medicamento. También pueden observarse en sitios presinápticos modificaciones adaptativas similares de los sistemas neuronales, como los que se ocupan de la síntesis, almacenamiento y liberación de transmisor (Murthy y Camilli, 2003).

NEUROTRANSMISORES, HORMONAS Y REGULADORES: PRINCIPIOS DIFERENTES EN LA REGULACIÓN NEURONAL

Neurotransmisores. Ante la presencia de un efecto neto de una neurona en una célula blanco, cualquier sustancia que aparezca en el interior de la neurona o sea secretada por ella y que produzca de manera operativa el efecto sería el

transmisor que va de la neurona a la célula blanco. En algunos casos, los transmisores suelen tener efectos mínimos en las propiedades bioeléctricas, aunque también activan o inactivan mecanismos bioquímicos necesarios en las reacciones de otros circuitos. O bien, la acción de un transmisor puede variar según el contexto de los sucesos sinápticos que se están produciendo: intensificar la excitación o la inhibición, en vez de operar para imponer una excitación o una inhibición directas (Cooper *et al.*, 2003). Cada sustancia química que se ajusta dentro de la amplia definición de un transmisor puede, por tanto, requerir definición operacional dentro de los dominios espacial y temporal en los cuales se define el circuito específico de célula a célula. Estas mismas propiedades logran generalizarse o no hacia otras que entran en contacto con las mismas neuronas presinápticas, y las diferencias de la operación se relacionarán con las diferencias en los receptores postsinápticos y los mecanismos por medio de los cuales produce su efecto el receptor activado.

De manera clásica, los signos electrofisiológicos de la acción de un transmisor *auténtico* encajan en dos categorías principales: 1) *excitación*, en la cual se abren los canales de iones para permitir la entrada neta de iones de carga positiva, lo cual da por resultado despolarización con reducción de la resistencia eléctrica de la membrana, y 2) *inhibición*, en la cual los movimientos de iones selectivos generan hiperpolarización, también con disminución de la resistencia de la membrana. Asimismo pueden estar operando en el SNC muchos mecanismos de transmisor "no clásicos". En algunos casos, la despolarización o la hiperpolarización conllevan *disminución* de la conductancia iónica (aumento de la resistencia de la membrana) cuando las acciones del transmisor cierran los canales de iones (los llamados canales de fuga) que están normalmente abiertos en algunas neuronas en reposo (Shepherd, 2003). En el caso de algunos transmisores, como las monoaminas y otros péptidos, puede participar una acción "condicional". Esto es, una sustancia transmisora intensifica o suprime la reacción de la neurona blanco a los transmisores excitadores o inhibidores clásicos, a la vez que se origina poco o ningún cambio en el potencial de membrana o en la conducción iónica cuando se aplica de manera aislada. Estas reacciones condicionales se han denominado *reguladoras* y se han propuesto hipótesis respecto de categorías específicas de regulación (Burnstock, 1995; Aston-Jones *et al.*, 2001). Independientemente del mecanismo de base de estas operaciones sinápticas, sus características temporales y biofísicas difieren en grado importante del tipo de inicio y terminación rápida del efecto considerado previamente para describir todos los acontecimientos sinápticos. Como consecuencia, tales diferencias han planteado el dilema de que las sustancias que producen efectos sinápticos lentos deban ser calificadas de neurotransmisores. Adelante se describen algunos de los términos diferentes que se pueden usar y las moléculas más importantes.

Neurohormonas. Las células secretoras de péptidos de los circuitos hipotalamohipofisarios se describieron originalmente como células neurosecretoras, o formas de neuronas que secretaban transmisores de manera semejante a lo que ocurre con las hormonas hacia la circulación. El transmisor liberado de dichas neuronas se denominó *neurohormona*, es decir, sustancia secretada en la sangre por una neurona. Sin embargo, este término ha perdido en gran medida su significado original, porque estas neuronas hipotalámicas pueden también formar sinapsis tradicionales con neuronas centrales. Las pruebas citoquímicas con que se cuenta indican que la transmisión en estos sitios es mediada por la misma sustancia secretada como hormona desde la hipófisis posterior (oxitocina, arginina-vasopresina; *véanse* caps. 29 y 55). Por tanto, la designación de *hormona* se relaciona con el sitio de liberación al nivel de la hipófisis, y no describe por fuerza todas las acciones del péptido.

Neurorreguladores. La propiedad característica de un regulador es que proviene de sitios no sinápticos, y aun así influye en la excitabilidad de células nerviosas. Florey (1967) calificó de manera específica algunas sustancias como CO_2 y amonio que provenían de neuronas activas o de las células gliales, como reguladores parciales, por medio de acciones no sinápticas. De modo semejante, podrían ser consideradas hoy día como reguladores hormonas esteroides circulantes, esteroides producidos en el sistema nervioso (como los neuroesteroides), la adenosina liberada localmente, y otras purinas, eicosanoides y óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) (*véase* más adelante en este capítulo).

Neuromediadores. Entran en esta categoría las sustancias que participan en el desencadenamiento de la reacción postsináptica a un transmisor. Los más claros de estos ejemplos son los ofrecidos por la participación del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y los fosfatos de inositol como segundos mensajeros en sitios específicos de la transmisión sináptica (*véanse* caps. 1, 6, 7, 10 y 11). Sin embargo, desde el punto de vista técnico es difícil demostrar que en el encéfalo ocurre un cambio en la concentración de los nucleótidos cíclicos antes de la generación del potencial sináptico, y que este cambio de concentración sea tanto necesario como suficiente para su generación. Es posible que ocurran cambios en la concentración de los segundos mensajeros y que fomenten la generación de potenciales sinápticos. La fosforilación de proteína que depende de segundo mensajero puede desencadenar una cascada compleja de fenómenos moleculares que regulan las propiedades de las proteínas de membrana y citoplásmicas que son fundamentales para la excitabilidad neuronal (Greengard, 2001). Tales posibilidades son particularmente pertinentes respecto a la acción de fármacos que aumentan o disminuyen los efectos del transmisor (*véase* más adelante en este capítulo).

Factores neurotróficos. Son sustancias producidas dentro del SNC por neuronas, astrocitos, microglia o células inflamatorias o inmunitarias periféricas que lo invaden de manera transitoria, y que ayudan a las neuronas en sus esfuerzos por reparar la lesión. Se han reconocido siete categorías de factores péptidos neurotróficos: 1) las neurotrofinas clásicas (factor del crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del encéfalo y neurotrofinas relacionadas); 2) los factores neuropoyéticos, que tienen efectos tanto en el encéfalo como en las células mieloides (p. ej., factor de diferenciación colinérgica [llamado también factor inhibidor de la leucemia], factor neurotrófico ciliar y algunas interleucinas); 3) péptidos factores del crecimiento, como el de crecimiento epidérmico, los factores α y β transformadores del crecimiento, el neurotrófico derivado de la línea de células de neuroglia y activina A; 4) factores del crecimiento de fibroblastos; 5) factores del crecimiento de tipo insulina; 6) factores del crecimiento derivados de las plaquetas, y 7) moléculas guía de axón, algunas de las cuales pueden afectar células del sistema inmunitario. Los fármacos que se considera desencadenan la formación y la secreción de estos productos, a la vez que emulan sus acciones, podrían constituirse en auxiliares útiles para los tratamientos de rehabilitación (Huang y Reichardt, 2001).

NEUROTRANSMISORES CENTRALES

El criterio de que las sinapsis constituyen puntos de control modificables por los fármacos dentro de las redecillas neuro-

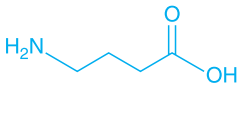
nales requiere definición explícita de los sitios donde pueden operar determinados neurotransmisores, lo mismo que el grado de especificidad con que se pueden afectar dichos sitios. Un principio que da fundamento a los resúmenes que siguen relativos a las sustancias transmisoras individuales es la hipótesis de Dale de la especificidad química, la cual sostiene que una neurona determinada libera la misma sustancia transmisora en cada una de sus terminaciones sinápticas. Ante los indicios crecientes de que algunas neuronas pueden contener más de una sustancia transmisora (Hökfelt *et al.*, 2000), se ha modificado la hipótesis de Dale para indicar que una neurona determinada secretará el mismo grupo de transmisores a partir de todas sus terminaciones. Sin embargo, incluso esta teoría puede requerir revisión. Por ejemplo, no está claro si una neurona que secreta un péptido determinado procesará al péptido precursor hasta el mismo producto terminal en todas sus terminaciones sinápticas. En el cuadro 12-1 se ofrece una revisión de las propiedades farmacológicas de los transmisores del SNC que se han estudiado a fondo. A continuación se analizan los neurotransmisores desde la perspectiva de grupos de sustancias dentro de algunas categorías químicas: aminoácidos, aminas y neuropéptidos. Otras sustancias que pueden participar en la transmisión sináptica central son las purinas (como adenosina y ATP), óxido nítrico (Boehning y Snyder, 2003) y los derivados del ácido araquidónico (Piomelli, 2003).

Aminoácidos. El SNC contiene concentraciones particularmente altas de algunos aminoácidos y en especial ácidos glutámico (glutamato) y aminobutírico γ (GABA) (fig. 12-6). Los dos aminoácidos alteran de manera potente la descarga neuronal, pero en los comienzos los fisiólogos no los aceptaban como neurotransmisores del sistema nervioso central. Su distribución amplísima en el interior del encéfalo y la observación constante de que producían efectos inmediatos, potentes y fácilmente reversibles pero redundantes en todas las neuronas estudiadas, al parecer no concordaban con la heterogeneidad extrema de su distribución y reactividad observada con otros supuestos transmisores. Los aminoácidos bicarboxílicos (como glutamato y aspartato) producían una excitación casi unánime o universal, en tanto que los aminoácidos ω monocarboxílicos (como GABA, glicina, alanina β y taurina) generaban inhibiciones cualitativamente similares y compatibles. Después que aparecieron los antagonistas selectivos contra aminoácidos, se pudo identificar a los receptores selectivos y los subtipos de los mismos. Los datos en cuestión, junto con la creación de métodos para elaborar mapas de los ligandos y sus receptores, permitieron la aceptación amplísima de que los aminoácidos del tipo GABA, glicina y glutamato son neurotransmisores centrales. En la figura 12-6 se incluyen las estructuras de glicina, glutamato, GABA y algunos compuestos similares.

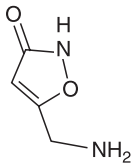
GABA. El ácido aminobutírico γ (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibidor del SNC de mamíferos, fue identificado como componente químico peculiar del encéfalo en 1950, pero no se identificó de inmediato su capacidad y potencia como depresor del SNC. En el comienzo se identificó al GABA como el único aminoácido inhibidor detectado exclusivamente en nervios que inhibían el receptor de estiramiento de crustáceos; además, el contenido de GABA explicó la potencia inhibidora de extractos de tales nervios. Por último, la liberación de GABA guardó relación con la frecuencia de la estimulación nerviosa y de incrementos idénticos en la conducción de cloruro en músculo, que acompaña a la aplicación de GABA y la estimulación de nervios periféricos (si desea más referencias históricas, *véase* la novena edición de este texto).

Estas mismas propiedades fisiológicas y farmacológicas ayudaron a determinar la participación del GABA en el SNC del mamífero. Se cuenta con gran número de datos a favor de que el GABA media las acciones inhibidoras de las interneuronas locales en el encéfalo, y que puede mediar también la inhibición presináptica dentro de la médula espinal. Se han demostrado sinapsis inhibidoras que contienen GABA presuncionales con mayor claridad entre las neuronas cerebelosas de Purkinje y sus blancos en el núcleo de Deiter; también entre las interneuronas pequeñas y las células mayores emisoras de impulsos de la corteza cerebelosa, el bulbo olfatorio, el núcleo cuneiforme, el hipocampo y el núcleo del tabique lateral; por último, entre el núcleo vestibular y las motoneuronas trocleares. El GABA media también la inhibición dentro de la corteza cerebral y entre el núcleo caudado y la sustancia negra. Se han localizado neuronas y terminaciones nerviosas que contienen GABA mediante métodos inmunocitoquímicos que hacen visible a la descarboxilasa del ácido glutámico, enzima que cataliza la síntesis de GABA a partir del ácido glutámico, o mediante hibridación *in situ* del mRNA para esta proteína. A menudo se ha encontrado que las neuronas que contienen GABA coexpresan uno o más neuropéptidos (*véase* más adelante en este capítulo). Los fármacos de mayor utilidad para confirmar la mediación por GABA han sido bicuculina y picrotoxina (fig. 12-6); sin embargo, muchos convulsivos cuyos efectos no se explicaban con anterioridad (entre ellos penicilina y pentilenetetrazol) pueden actuar también como antagonistas relativamente selectivos de la acción del GABA. No se han obtenido hasta ahora efectos terapéuticos útiles con el uso de compuestos que imitan la acción del GABA (como muscimol), que inhiben su recaptación activa (como la de 2,4-diaminobutirato, ácido nipecótico y guvacina) o alteran su recambio (como ácido aminooxiacético).

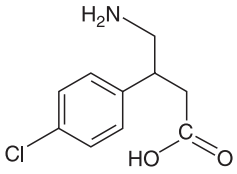
Se ha dividido a los receptores de GABA en tres tipos principales: A, B y C. El subtipo más notable, que es el receptor $GABA_A$, es un conducto iónico de cloruro regulado por ligando, un "receptor ionotrópico" que se abre después que se libera GABA desde las neuronas presinápticas. El receptor $GABA_B$ es un GPCR. El subtipo $GABA_C$ es un conducto de cloruro regulado por transmisor. Las proteínas de la subunidad del receptor $GABA_A$ se han podido identificar y caracterizar, por su abundancia. También se ha definido de manera extensa el receptor en el sitio de acción de otros fármacos neuroactivos (*véanse* caps. 16 y 22), en particular benzodiazepinas, barbitúricos, etanol, esteroides anestésicos y anestésicos volátiles. Con base en la homología de secuencias en los cDNA de la subunidad $GABA_A$ señaladas, por primera vez se han clonado más de otras 15 subunidades y al parecer se expresan en muchas combinaciones de productos farmacológicamente diferentes, y multiméricos. Además de tales subunidades, que son productos de genes separados, se han descrito variantes de empalme o ajuste. El receptor $GABA_A$, por analogía con el receptor colinérgico nicotínico, puede ser una proteína pentamérica o tetramérica en la cual las subunidades se ensamblan alrededor de un poro iónico central que es típico de todos los receptores ionotrópicos (*véase* más adelante en este capítulo). La forma principal del receptor $GABA_A$ contiene cuando menos tres subunidades diferentes (α, β y γ), pero se desconocen sus características estequiométricas (Whiting, 2003). Se necesitan las tres subunidades para que interactúen con las benzodiazepinas, un perfil que se espera del receptor $GABA_A$ nativo, y la inclusión de subunidades α, β y γ variantes altera los perfiles farmacológicos. El receptor $GABA_B$



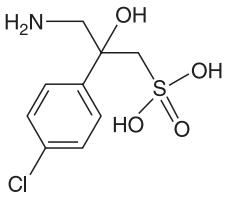
GABA
(ácido aminobutírico γ)



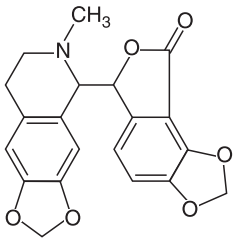
MUSCIMOL
(agonista de $GABA_A$)



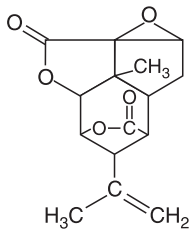
BACLOFÉN
(agonista de $GABA_B$)



2-OH-SACLOFÉN
(antagonista de $GABA_B$)

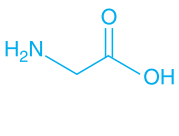


BICUCULINA

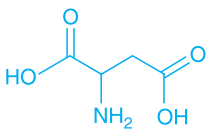


PICROTOXININA

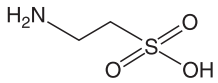
(antagonistas de $GABA_A$)



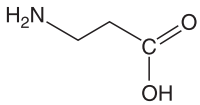
GLICINA



ÁCIDO ASPÁRTICO

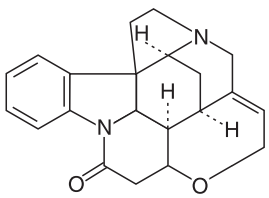


TAURINA

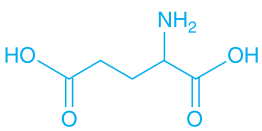


ALANINA β

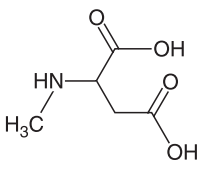
(agonistas del receptor de glicina)



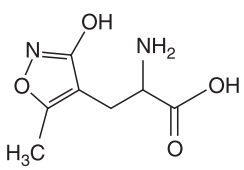
ESTRICNINA
(antagonista de glicina)



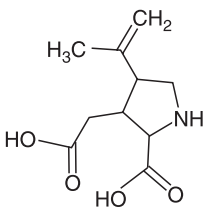
ÁCIDO GLUTÁMICO



NMDA
(N-metil-D-aspartato)



AMPA
(ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)



ÁCIDO CAÍNICO

(agonistas con especificidad por subtipo de receptor)

Figura 12-6. *Transmisores de aminoácidos y congéneres.*

o GABA metabotrópico interactúa con G_i para inhibir la adenililciclasa, activar canales de calcio y disminuir la conductancia al calcio. Los receptores presinápticos $GABA_B$ actúan como autorreceptores, inhiben la liberación de GABA y pudieran desempeñar la misma función en las neuronas que liberan otros transmisores. Se conocen dos subtipos de receptores $GABA_B$, 1a y 1b. Los receptores $GABA_C$ están distribuidos menos ampliamente que los subtipos A y B y son farmacológicamente diferentes: GABA es mucho más potente, en un orden de magnitud, en $GABA_C$, que los receptores $GABA_A$, y varios agonistas de $GABA_A$ (baclofén) y reguladores (como benzodiazepinas y barbitúricos) al parecer no interactúan con los receptores $GABA_C$. Los receptores de este último producto aparecen en la retina, médula espinal, tubérculo cuadrigémino superior e hipófisis (Johnston, 2002; Johnston *et al.*, 2003).

Glicina. Muchas de las características propias de la familia del receptor $GABA_A$ son válidas también para el receptor de glicina inhibidor, que es notable y abunda en el tallo encefálico y médula espinal. Múltiples subunidades se "ensamblan" en diversos subtipos de receptor de glicina (*véase* la novena edición de esta obra). Los subtipos farmacológicos comentados se detectan en tejido encefálico con perfiles neuroanatómicos y de desarrollo neurológico particulares. Sin embargo, tal como ocurre con el receptor $GABA_A$, se desconoce la importancia funcional completa de los subtipos del receptor glicínico. Hay pruebas de que la gefirina, proteína fijadora, agrupa receptores glicínicos (Sola *et al.*, 2004).

Glutamato y aspartato. Éstos se encuentran a concentraciones muy altas en el encéfalo, y ambos aminoácidos tienen efectos excitadores poderosísimos en las neuronas de casi todas las regiones del SNC. Su distribución generalizada ha tendido a opacar sus funciones como neurotransmisores, pero en la actualidad se acepta en general que el glutamato, y tal vez el aspartato, constituyen los principales transmisores excitadores rápidos ("clásicos") en todo el SNC (Bleich *et al.*, 2003; Conn, 2003). Durante el último decenio se han caracterizado desde el punto de vista farmacológico múltiples subtipos de receptores de aminoácidos excitadores, con base en las potencias relativas de los agonistas sintéticos y el descubrimiento de antagonistas potentes y selectivos (Kotecha y MacDonald, 2003).

Los receptores del glutamato se clasifican, desde el punto de vista funcional, sea como canales iónicos controlados por ligandos (receptores "ionotrópicos"), o como receptores "metabotrópicos" (acoplados a proteínas G). No se han establecido con plena certeza ni el número preciso de subunidades que se reúnen para generar un canal de iones receptor del glutamato que sea funcional *in vivo*, ni la topografía intramembranosa de cada subunidad. Los canales iónicos controlados por ligandos se clasifican aún más, con arreglo a la identidad de los agonistas que de manera selectiva activan cada subtipo y se dividen en general en los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y los que no corresponden a esta categoría (no-NMDA). Estos últimos receptores incluyen el ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (*α-amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*, AMPA) y los del ácido caínico (*kainic acid*, KA) (fig. 12-6). Se cuenta con antagonistas selectivos de los receptores mencionados (Herrling, 1997). En el caso de los receptores NMDA, entre los agonistas están los bloqueadores de canales abiertos, como la fenciclidina ([*phencyclidine*, PCP] o "polvo de ángel"), antagonistas como el ácido 5,7-diclorocinurénico que actúa en el sitio de unión holostérico con glicina, y el nuevo antagonista ifenprodilo, que puede actuar como un bloqueador de canales cerrados. Además, la actividad de los receptores NMDA es sensible a pH y puede ser regulada también por diversos reguladores endógenos, incluidos el zinc, algunos neuroesteroides, el ácido araquidónico, reactivos redox y poliaminas como la espermina. La diversidad de los receptores de glutamato, como elemento adicional, surge por el "empalme" alternativo, o por la edición de una sola base de mRNA que codifica los receptores o subunidades de ellos. Se ha descrito empalmado de otro tipo en el caso de receptores metabotrópicos y unidades de NMDA, AMPA y receptores cainato. En lo que se refiere a algunas subunidades de los receptores AMPA y cainato, la secuencia de RNA difiere de la secuencia genómica en un solo codón de la subunidad de receptor y es el elemento que rige la permeabilidad del conducto del receptor al calcio (Seeburg *et al.*, 2001; Schmauss y Howe, 2002). Los receptores AMPA y cainato median la despolarización rápida de casi todas las sinapsis glutamatérgicas en el encéfalo y médula espinal. Los receptores NMDA también intervienen en la transmisión sináptica normal, pero la activación de tales estructuras se vincula de manera más estrecha con la inducción de diversas formas de plasticidad sináptica y no con el envío de señales punto a punto rápidas en el encéfalo. Los receptores AMPA o cainato y los NMDA pueden estar localizados conjuntamente en muchas sinapsis glutamatérgicas. Un fenómeno definido en que intervienen los receptores NMDA es la inducción de la potenciación a largo plazo (*long-term potentiation*, LTP), fenómeno que incluye el incremento duradero (horas o días) en la magnitud de la respuesta postsináptica a un estímulo presináptico de potencia conocida. Es obligatoria la activación de los receptores NMDA para inducir un tipo de LTP que acaece en el hipocampo. Por lo general los receptores NMDA son bloqueados por el magnesio en los potenciales de membrana en reposo. De este modo, la activación de los receptores mencionados, además de necesitar de la unión con el glutamato liberado en la sinapsis, necesita también de la despolarización simultánea de la membrana postsináptica, fenómeno que se logra por activación de los receptores AMPA/cainato en sinapsis vecinas, por estímulos de entrada de neuronas diferentes. Los receptores AMPA también son regulados dinámicamente para modificar su sensibilidad a la sinergia con NMDA. Por tal razón, los receptores NMDA pueden actuar como detectores de coincidencia y ser activados sólo cuando hay la estimulación simultánea y activación de dos o más neuronas. Como dato interesante, los receptores NMDA también inducen la depresión a largo plazo ([*long-term depression*, LTD]; lo contrario de LTP) en sinapsis del SNC. Al parecer, la frecuencia y características de la estimulación sináptica son los elementos que rigen si una sinapsis se transformará en LTP o LTD (Nestler *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 2003).

Excitotoxicidad de glutamato. Las concentraciones altas del glutamato terminan por causar la muerte de neuronas por mecanismos que en fecha reciente apenas se han esclarecido. En el comienzo se pensó que la cascada de fenómenos que culminaba en la muerte neuronal era desencadenada exclusivamente por la activación excesiva de los receptores NMDA o AMPA/cainato que permitía la penetración significativa de calcio en las neuronas. Se consideró que dicha neurotoxicidad por glutamato era el elemento causal del daño que surge después de isquemia o hipoglucemia del encéfalo, lapso en el cual hay una liberación masiva, y la menor recaptación de glutamato en la sinapsis que puede culminar en la estimulación excesiva de receptores de glutamato, y como consecuencia, la muerte de la célula. Los antagonistas del receptor NMDA pueden aplacar la muerte neuronal inducida por la activación de dichos receptores (Herrling, 1997), pero incluso los antagonistas más potentes no pueden evitar el daño mencionado y se han hecho intentos adicionales por "salvar" el potencial terapéutico de antagonistas de glutamato como neuroprotectores. Datos de estudios más recientes (Gillessen *et al.*, 2002; Frandsen y Schousboe, 2003) indican que podrían participar la disminución local de sodio y potasio y también los incrementos pequeños pero importantes de zinc extracelular, como factores que activen las cascadas de necrosis y proapoptótica que culminen en la muerte neuronal.

Dada la distribución generalizada de los receptores de glutamato en el SNC, es probable que éstos se conviertan, por último, en blanco de diversas intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, se ha postulado una función de la transmisión glutamatérgica trastornada en la causa de enfermedades neurodegenerativas crónicas y en la esquizofrenia (*véanse* caps. 18 y 20).

Acetilcolina. Tras identificarse la acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) como el transmisor en las uniones neuromusculares y neuroefectoras parasimpáticas, lo mismo que al nivel de las sinapsis principales de los ganglios autónomos (*véase* cap. 6),

la amina empezó a recibir atención considerable como posible neurotransmisor central. Con base en su distribución irregular dentro del SNC, y en la observación de que los fármacos colinérgicos periféricos podrían tener efectos notables en el comportamiento después de su administración central, muchos investigadores consideraron la posibilidad de que la ACh podría también ser un neurotransmisor central. A finales del decenio de 1950, Eccles *et al.* cumplieron con los criterios experimentales al identificar a la acetilcolina como el neurotransmisor que intervenía en las interneuronas de Renshaw de la médula espinal, por colaterales axónicas recurrentes de las motoneuronas espinales. Más adelante se corroboró de nuevo la capacidad de dicho neurotransmisor para desencadenar descargas neuronales, en diversas células del sistema nervioso central (*véase* Shepherd, 2003, respecto a referencias más recientes).

En la mayor parte de las regiones del SNC, los efectos de la ACh, valorados por iontoforesis o mediante pruebas de desplazamiento de receptor de radioligando, se generan, al parecer, por interacción con una combinación de receptores nicotínicos y muscarínicos. Se han propuesto diversos grupos de vías colinérgicas supuestas, además de la motoneurona de Renshaw. Mediante combinación de inmunocitoquímica de la acetilcolintransferasa ([*choline acetyltransferase,* ChAT], enzima que sintetiza a la ACh) y estudios de fijación de ligandos o de hibridación *in situ* para la identificación de neuronas que expresan subunidades de receptores nicotínicos y muscarínicos, se han caracterizado ocho cúmulos principales de neuronas de ACh y sus vías (Nestler *et al.,* 2001; Cooper *et al.,* 2003; Shepherd, 2003).

Catecolaminas. El encéfalo contiene diversos sistemas neuronales separados que utilizan tres catecolaminas diferentes: dopamina, noradrenalina y adrenalina. Cada uno es anatómicamente diferente y desempeña funciones separadas pero similares dentro de su campo de inervación (*véanse* Nestler *et al.,* 2001; Cooper *et al.,* 2003; Shepherd, 2003, respecto a detalles adicionales).

Dopamina. Aunque originalmente se consideraba a la dopamina (DA) sólo como precursora de la noradrenalina, las pruebas efectuadas en distintas regiones del SNC revelaron una notable diferencia en las distribuciones de dopamina y noradrenalina. De hecho, más de 50% del contenido del SNC de catecolaminas es dopamina, y se encuentran cantidades extremadamente grandes en ganglios basales (en especial núcleo caudado), núcleo *accumbens*, tubérculo olfatorio, núcleo central de la amígdala, eminencia media y campos restringidos de la corteza frontal. De estas innumerables conexiones, se ha prestado mayor atención a las proyecciones largas entre los núcleos mayores que contienen dopamina en la sustancia negra y el techo ventral y sus puntos efectores en el cuerpo estriado, en las zonas límbicas de la corteza cerebral y otras regiones límbicas principales (pero en términos generales, no en el hipocampo). A nivel celular, las acciones de la dopamina dependen de la expresión del subtipo de receptor y de las acciones convergentes contingentes de otros transmisores a las mismas neuronas blanco.

Los estudios farmacológicos iniciales diferenciaban sólo dos subtipos de receptores dopamínicos: D_1 (que se acopla a G_s y adenililciclasa) y D_2 (que se acopla a G_i para inhibir la adenililciclasa). Estudios ulteriores de clonación identificaron tres genes más que codificaban subtipos de receptores dopamínicos: uno que se asemejaba al receptor D_1, D_5; y dos que se asemejaban al receptor D_2, D_3 y D_4, así como otras dos isoformas del receptor D_2 que difieren en la longitud anticipada de su tercer bucle intracelular, D_2 corto (*D_2 short,* D_{2S}) y D_2 largo (D_{2L}) (Nestler *et al.,* 2001; Cooper *et al.,* 2003). Los receptores D_1 y D_5 activan la adenililciclasa. D_2 se acopla a múltiples sistemas efectores que incluyen la inhibición de la actividad de adenililciclasa, supresión de las corrientes de calcio y activación de las de potasio. No se han definido con certeza los sistemas efectores con los cuales se acoplan los receptores D_3 y D_4 (Greengard, 2001). Se ha dicho que los receptores dopamínicos intervienen en los aspectos fisiopatológicos de la esquizofrenia y de la enfermedad de Parkinson (*véanse* caps. 18 y 20).

Noradrenalina. Hay cantidades relativamente grandes de noradrenalina dentro del hipotálamo y en algunas zonas del sistema límbico, como el núcleo central de la amígdala y la circunvolución dentada del hipocampo. Sin embargo, esta catecolamina se encuentra también en cantidades importantes, aunque menores, en la mayor parte de las regiones encefálicas. Los estudios cartográficos (mapeo) detallados indican que las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus inervan células blanco específicas en un gran número de campos corticales, subcorticales y espinobulbares (Nestler *et al.,* 2001; Cooper *et al.,* 2003). Se ha definido con toda certeza que la noradrenalina es el transmisor en la sinapsis entre las supuestas vías noradrenérgicas y otras muchas neuronas destinatarias, pero diversas características del mecanismo de acción de dicha amina biógena han complicado y entorpecido la acumulación de pruebas convincentes. Tales problemas reflejan en gran medida sus acciones sinápticas electrofisiológicas "no clásicas", que originan efectos que "dependen" del estado neuronal o "permisivos". Por ejemplo, la estimulación del locus ceruleus deprime la actividad espontánea de las neuronas blanco en el cerebelo, y tal fenómeno se acompaña de hiperpolarización de aparición lenta y disminución de la conductancia de membranas. Sin embargo, la activación del locus ceruleus intensifica en menor grado las mayores velocidades de descarga de impulsos producidos por estimulación de impulsos excitatorios de entrada a dichas neuronas, y se intensifican los potenciales postsinápticos excitatorios. Todas las consecuencias de la activación del locus ceruleus son remedadas por la aplicación iontoforética de noradrenalina y son bloqueadas eficazmente por los antagonistas adrenérgicos α. No se conocen en detalle los mecanismos que explican tales efectos, pero hay pruebas convincentes de la mediación intracelular por parte de AMP cíclico (si se desean referencias adicionales, *véanse* Aston-Jones *et al.,* 2001; Nestler *et al.,* 2001; Cooper *et al.,* 2003).

En el sistema nervioso central se han descrito tres tipos de receptores adrenérgicos (α_1, α_2 y β) y sus subtipos; todos son GPCR. Como ocurre en la periferia, es posible diferenciar de modo semejante tales subtipos centrales, en términos de sus propiedades farmacológicas y su distribución (si se desean detalles, *véase* el cap. 10). Los receptores adrenérgicos β están acoplados a la estimulación de la actividad de adenililciclasa. Los receptores adrenérgicos α_1 guardan relación predominantemente con las neuronas, en tanto que los α_2 del mismo tipo son más característicos de elementos gliales y vasculares. Los receptores α_1 se acoplan a G_q para estimular la fosfolipasa C. Los receptores α_1 en neuronas destinatarias noradrenérgicas de la neocorteza y tálamo reaccionan a la noradrenalina con respuestas despolarizantes sensibles a prazosina con disminuciones en las conductancias de potasio (sensible y también insensible al voltaje). Sin embargo, la estimulación de los receptores α_1 también puede aumentar la acumulación de AMP cíclico en rebanadas de neocorteza en reacción al polipéptido intestinal vasoactivo, posiblemente ejemplo de la "interrelación" de G_q-G_s en que intervienen calcio/calmodulina y PKC (Ostrom *et al.,* 2003). Los receptores adrenérgicos α_2 son importantes y abundantes en las neuronas noradrenérgicas en las que tal vez se acoplan a G_i, inhiben la adenililciclasa y median una respuesta hiperpolarizante por intensificación del conducto de potasio con rectificación interna. En los campos de proyección corticales, los receptores α_2 pueden ser útiles para restaurar el deterioro funcional de la senectud. Mientras no se definan mejor los papeles funcionales de estos subtipos de receptores, pueden ser orientadores los datos de estudios de ratones que no poseen los receptores (genoinactivados) (MacMillan *et al.,* 1998).

Adrenalina. Las neuronas del SNC que contienen adrenalina fueron identificadas sólo después que se pudo contar con pruebas enzimáticas sensibles y técnicas de coloración inmunohistoquímica, correspondientes a feniletanolamina-*N*-metiltransferasa. Se encuentran neuronas que contienen adrenalina en la formación reticular bulbar, y establecen conexiones restringidas con unos cuantos núcleos pontinos y diencefálicos y, por último, siguen cierto trayecto hasta llegar, en sentido muy rostral, al núcleo paraventricular del tálamo dorsal de la línea media. No se han identificado sus propiedades fisiológicas.

5-Hidroxitriptamina. Después de la comprobación química de que una sustancia biógena que se encontró tanto en el suero ("serotonina") como en el intestino ("enteramina") era 5-hidroxitriptamina (5-HT), las pruebas de investigación de esta sustancia revelaron su presencia en el encéfalo (*véase* cap. 11). Desde esa época, los estudios de la 5-HT han aportado información crucial para el progreso en el conocimiento de la neurofarmacología del SNC. En los mamíferos, neuronas 5-hidroxitriptaminérgicas se detectan en nueve núcleos que están en las regiones de la línea media (de rafe) o junto a ellas, de la protuberancia y porción superior del tallo encefálico.

En el SNC del mamífero, las células que reciben estimulación triptaminérgica demostrable desde el punto de vista citoquímico, como las del núcleo supraquiasmático, las del cuerpo geniculado inferolateral, la amígdala y el hipocampo, manifiestan una dotación uniforme y densa de terminaciones reactivas.

Algunas técnicas de biología molecular han permitido identificar 14 subtipos diferentes de receptores de 5-HT en mamíferos (*véase* cap. 11 para mayores detalles). Los subtipos en cuestión muestran perfiles de unión a ligando característicos, se acoplan a diferentes sistemas de señales intracelulares, muestran distribuciones con especificidad de subtipo dentro del SNC y median efectos conductuales distintos, de 5-HT. Los receptores de 5-HT pertenecen a cuatro clases generales: las clases de 5-HT_1 y 5-HT_2, que son GPCR, e incluyen múltiples isoformas dentro de cada clase; el receptor 5-HT_3 es un conducto iónico controlado por ligando con semejanza estructural a la subunidad α del receptor acetilcolínico nicotínico. A semejanza de algunos receptores de glutamato, la "edición" de mRNA se ha observado también, en lo que toca al subtipo 5-HT_{2C} (Niswender *et al.*, 2001). Miembros de 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 y 5-HT_7 son GPCR, pero no se han estudiado en detalle por medios electrofisiológicos ni operativos en el sistema nervioso central.

El subgrupo del receptor 5-HT_1 está compuesto de cinco subtipos, como mínimo (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}), relacionados con la inhibición de la actividad de adenililciclasa o con la regulación de los canales de potasio y sodio. Como ejemplo de la potencia y la complejidad de la neurotransmisión serotoninérgica, los receptores 5-HT_{1A} son expresados de manera abundante en las neuronas 5-HT del núcleo del rafe dorsal, sitio en el cual, según expertos, intervienen en la regulación térmica. También se les detecta en regiones del SNC que guardan relación con el talante y la ansiedad, como el hipocampo y la amígdala. La activación de los receptores 5-HT_{1A} abre la conductancia de potasio con rectificación interna, que culmina en la hiperpolarización y la inhibición neuronal. Los receptores pueden ser activados por fármacos como buspirona e ipsapirona que se utilizan para combatir los trastornos de ansiedad y pánico (*véase* cap. 17). A diferencia de ello, los receptores 5-HT_{1D} son activados potentemente por el sumatriptán, que en la actualidad se utiliza para el tratamiento inmediato de cefaleas migrañosas (*véanse* caps. 11 y 21).

La clase de receptores 5-HT_2 está compuesta de tres subtipos: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}; ellos se acoplan a las proteínas G insensibles a la toxina de tos ferina (como G_q y G_{11}) y se vinculan con la activación de la fosfolipasa C. Con base en los perfiles de hibridación *in situ* de mRNA y de la unión con ligandos, los receptores 5-HT_{2A} abundan en las regiones del prosencéfalo, como la neocorteza y el tubérculo olfatorio, y también en algunos núcleos que nacen del tallo encefálico. El receptor 5-HT_{2C}, que es muy semejante en su secuencia y características farmacológicas al receptor 5-HT_{2A}, se expresa abundantemente en el plexo coroideo, sitio en el cual puede regular la producción de líquido cefalorraquídeo (*véase* cap. 11).

Los receptores 5-HT_3 actúan como canales iónicos controlados por ligandos; los receptores en cuestión fueron identificados originalmente en el sistema nervioso autónomo periférico. En el SNC se expresan en el área postrema y el núcleo del fascículo solitario, en los cuales se acoplan a potentes respuestas despolarizantes que muestran desensibilización rápida a la exposición incesante a 5-HT. Las acciones de 5-HT a nivel de los receptores centrales 5-HT_3 pueden originar emesis y acciones antinociceptivas, y los antagonistas de 5-HT_3 son beneficiosos en el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia (*véase* cap. 37).

En el interior del SNC, los receptores de 5-HT_4 aparecen en neuronas dentro de los tubérculos cuadrigéminos superior e inferior y el hipocampo. La activación de los receptores mencionados estimula la vía de AMP cíclico-adenililciclasa G_s. No se han estudiado con tanto detalle en el SNC otros receptores 5-HT. Los receptores 5-HT_6 y 5-HT_7 también se acoplan a la adenililciclasa G_s; su afinidad por la clozapina pudiera explicar su eficacia antipsicótica (*véanse* caps. 11 y 18). De los dos subtipos de receptores 5-HT_5, 5-HT_{5A} al parecer inhibe la síntesis de AMP cíclico, en tanto que no se ha descrito el acoplamiento del receptor 5-HT_{5B}-efector.

El alucinógeno dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD) interactúa con 5-HT y lo hace más bien por intervención de receptores 5-HT_2. En aplicación iontoforética, LSD y 5-HT inhiben potentemente la descarga de estímulos de neuronas del rafe (5-HT), en tanto que LSD y otros alucinógenos son excitantes mucho más potentes en motoneuronas faciales que reciben inervación del rafe. El efecto inhibidor de LSD en las neuronas del rafe constituiría una posible explicación de sus efectos alucinógenos, en particular los que son consecuencia de depresión de actividad en un sistema que inhibe de manera tónica los estímulos visuales y sensitivos de entrada. Sin embargo, la típica conducta inducida por LSD aún se observa en animales a quienes se han destruido los núcleos del rafe o después de bloqueo de la síntesis de 5-HT por *p*-clorofenilalanina (Aghajanian y Marek, 1999).

Histamina. Desde hace muchos años se sabe que la histamina y los antihistamínicos activos en la periferia tienen efectos importantes en el comportamiento de los animales. Pruebas recientes sugieren que la histamina podría ser también un neurotransmisor central. La identificación bioquímica de la síntesis de histamina por las neuronas, lo mismo que la localización citoquímica directa en ellas ha establecido la existencia de un sistema histaminérgico en el SNC. La mayor parte de las neuronas de este tipo se encuentra en la parte posteroventral del hipotálamo. Ofrecen vías ascendentes y descendentes largas hacia todo el SNC, que son características de los modelos de otros sistemas aminérgicos. Se piensa, con base en los efectos centrales supuestos de los antagonistas de la histamina, que el sistema histaminérgico funciona en la regulación de la excitación, la temperatura corporal y la dinámica vascular.

Se han descrito cuatro subtipos de receptores histamínicos; todos son GPCR. Los receptores H_1, los más notables, están en la neuroglia y vasos y en neuronas y movilizan calcio en células receptoras a través de la vía G_q-PLC. Los receptores H_2 se acoplan *a través de* G_s a la activación de la adenililciclasa, quizá concertadamente con los receptores H_1 en algunas circunstancias. Los receptores H_3, que poseen la máxima sensibilidad a

la histamina, están situados de manera selectiva en los ganglios basales y las regiones olfatorias en la rata; no se han dilucidado las consecuencias de la activación de dicho tipo de receptor, pero pueden incluir disminución de la penetración de calcio e inhibición retroalimentaria de la síntesis y liberación del transmisor (*véase* cap. 24). La expresión de los receptores H_4 se limita a las células de origen hematopoyético: eosinófilos, linfocitos T, células cebadas, basófilos y células dendríticas. Los receptores H_4 al parecer se acoplan a $G_{i/o}$ y G_q, y según expertos, intervienen en la inflamación y la quimiotaxis (*véanse* cap. 24 y Thurmond *et al.*, 2004). A diferencia de las monoaminas y transmisores aminoácidos, al parecer no existe un proceso activo para la histamina después de su liberación. Además, no se han obtenido pruebas directas de la liberación de histamina a partir de las neuronas *in vivo* o *in vitro* (Schwartz *et al.*, 1994) hasta fecha reciente (Yoshitake *et al.*, 2003).

Péptidos. La identificación, en el decenio de 1980, de innumerables péptidos nuevos en el SNC, cada uno con la capacidad de regular la función nerviosa, originó notable excitación y un catálogo amplísimo de entidades así como de posibles fármacos, basados en sus receptores (Darlison y Richter, 1999; Hökfelt *et al.*, 2003). Además, algunos péptidos de los que se había pensado que estaban circunscritos sólo al intestino o a las glándulas endocrinas, aparecieron también en el sistema nervioso central. Se cuenta ahora con mapas neuronales relativamente detallados que indican la inmunorreactividad a antisueros específicos de péptido. Algunos péptidos del SNC pueden actuar por cuenta propia, pero en la actualidad se considera que lo hacen más bien de manera concertada con neurotransmisores coexistentes, aminas y aminoácidos. Como se destacó, algunas neuronas pueden contener dos o más transmisores y su liberación es regulada por mecanismos independientes. Se incluyen listas de algunas técnicas que han sido útiles para analizar los sistemas en expansión de las neuronas peptidérgicas.

Organización por familias de péptidos. Gracias a la homología importante en las secuencias de aminoácidos, se pueden definir familias de moléculas relacionadas como *ancestrales* o *concurrentes*. La relación ancestral la ilustran los péptidos, como familia de taquicinina o de vasotocina (vasopresina/oxitocina), en los cuales las diferencias de especies se llegan a correlacionar con variaciones moderadas en la estructura peptídica. Ejemplifican mejor la relación concurrente las endorfinas y la familia de glucagon y secretina. En la "superfamilia" de las endorfinas hay tres sistemas principales de péptidos de la endorfina (proopiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina) y al menos dos poblaciones de péptidos opioides secundarias (las endomorfinas y el péptido orfanina/nociceptina) en circuitos neuronales independientes (*véase* una revisión en Cooper *et al.*, 2003). Estos péptidos opioides naturales surgen a partir de genes independientes, pero homólogos. Todos los péptidos poseen en común algunas acciones al nivel de los receptores que en un tiempo se clasificaron en general como "opioides", pero que ahora están presentando perfeccionamiento progresivo (*véase* cap. 21). En la familia del glucagon se encuentran péptidos múltiples y homólogos en cierto grado de manera simultánea en células diferentes del mismo organismo, pero en sistemas orgánicos separados: glucagon y polipéptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal polypeptide,* VIP) en los islotes pancreáticos; secretina en la mucosa duodenal; VIP y péptidos relacionados en las neuronas intestinales, autónomas y centrales (Magistretti *et al.*, 1999), y, por último, hormona liberadora de hormona del crecimiento nada más en las neuronas centrales (Guillemin *et al.*, 1984). Los efectos metabólicos generales producidos por los miembros de esta familia se pueden considerar productores de un aumento de la concentración sanguínea de glucosa. En cierto grado, las relaciones ancestrales y concurrentes no se excluyen entre sí. Por ejemplo, múltiples miembros de la familia de taquicinina/sustancia P dentro del encéfalo y el intestino de mamíferos pueden explicar la existencia manifiesta de subgrupos de receptores para estos péptidos. La terminación del mamífero de los miembros de la familia de la vasotocina manifiesta también dos productos concurrentes, vasopresina y oxitocina, cada una de las cuales ha evolucionado para efectuar funciones separadas una vez ejecutadas por los péptidos únicos relacionados con la vasotocina en *phyla* inferiores.

Organización por modelo anatómico. Algunos sistemas de péptidos siguen organizaciones anatómicas bastante sostenidas. Por tanto, los péptidos hipotalámicos oxitocina, vasopresina, proopiomelanocortina, hormona liberadora de gonadotropina y hormona liberadora de hormona del crecimiento tienden a ser sintetizados por grandes cúmulos únicos de neuronas que emiten axones de ramas múltiples hacia diversos blancos distantes. Otros péptidos, como somatostatina, colecistocinina y encefalina, pueden tener muchas formas, cuyos modelos varían desde conexiones jerárquicas moderadamente largas hasta neuronas de circuito local de axones cortos que se encuentran distribuidas por todo el encéfalo (*véanse* referencias anteriores en la décima edición de este libro).

Organización por función. Como casi todos los péptidos se identificaron al principio con base en bioinvestigaciones, sus nombres expresan estas funciones investigadas desde el punto de vista biológico (p. ej., hormona liberadora de tirotropina, polipéptido intestinal vasoactivo). Estos nombres se vuelven triviales si se descubren distribuciones más generalizadas y funciones adicionales. Cabría plantear la hipótesis de cierta función integradora general para neuronas ampliamente separadas (y otras células) que elaboran el mismo péptido. Sin embargo, una imagen más parsimoniosa es que cada péptido desempeña una función única y peculiar de mensajero a nivel celular, que se utiliza repetidas veces en vías funcionalmente similares dentro de sistemas funcionalmente distintos. La clonación de los miembros principales de los receptores de opioides-péptidos reveló una homología inesperada y no explicada con los receptores de somatostatina, angiotensina y otros péptidos. Por ejemplo, los métodos de sistemas abiertos de mRNA encefálicas que codifican péptidos han revelado la existencia de miembros inesperados de las familias de somatostatina y secretina (Sutcliffe, 2001).

Comparación con otros transmisores. Los péptidos difieren en diversos aspectos importantes de los transmisores monoamínicos y aminoácidos considerados con anterioridad. La síntesis de un péptido se efectúa en el retículo endoplásmico rugoso. El propéptido se segmenta (es objeto de procesamiento) hasta la forma en que se secreta conforme se transportan las vesículas secretoras desde el citoplasma perinuclear hasta las terminaciones nerviosas. Más aún, no se han descrito mecanismos de recaptación activos para los péptidos. Esto incrementa la dependencia de las terminaciones nerviosas peptidérgicas sobre los sitios distantes de síntesis. Lo que es quizá más importante, hay cadenas lineales de aminoácidos que pueden adoptar muchas conformaciones al nivel de sus receptores, lo cual vuelve difícil definir las secuencias y sus relaciones estéricas que son cruciales para la actividad.

Hasta fecha reciente había sido difícil crear agonistas o antagonistas sintéticos no peptídicos que interactúan con receptores específicos. En la actualidad se ha logrado tal objetivo en lo que toca a muchos neuropéptidos (Hökfelt *et al.*, 2003). También la naturaleza ha obtenido resultados limitados a este respecto, puesto que sólo se ha demostrado que un alcaloide vegetal, la morfina, actúa de manera selectiva al nivel de las sinapsis peptidérgicas. Por fortuna para los farmacólogos, la morfina se descubrió antes que las endorfinas, pues de otra manera habría sido imposible desarrollar moléculas rígidas hábiles para actuar al nivel de los receptores de péptidos.

Otras sustancias reguladoras. Además de estas familias principales de neurotransmisores, hay otras sustancias endó-

genas que también pueden participar en el flujo regulado de señales entre neuronas, pero en secuencias de acontecimientos que difieren en cierto grado de los conceptos aceptados de función de un neurotransmisor. Estas sustancias tienen importancia potencial como factores reguladores y como blancos para la creación futura de fármacos.

Purinas. Los *difosfatos* y *trifosfatos* de *adenosina* y *uridina* participan como moléculas de envío de señales fuera de la célula (Edwards y Robertson, 1999; Robertson *et al.,* 2001). El ATP es componente de la vesícula de almacenamiento adrenérgico y es liberado con las catecolaminas. Los nucleótidos intracelulares también pueden llegar a la superficie de la célula por otros mecanismos (Lazarowski *et al.,* 2003a) y la adenosina extracelular puede provenir de liberación celular o producción extracelular a partir de los nucleótidos de adenina (Jackson y Raghvendra, 2004). Dichos nucleótidos extracelulares y la adenosina actúan en una familia de receptores purinérgicos dividida en dos clases, P1 y P2. Los receptores P1 son GPCR que interactúan con la adenosina; dos de ellos (A_1 y A_3) se acoplan a G_i y dos (A_{2a} y A_{2b}) se acoplan a G_s; las metilxantinas antagonizan los receptores A_1 y A_3 (*véase* cap. 27). La activación de los receptores A_1 origina inhibición de la adenililciclasa, activación de las corrientes de potasio y en algunos casos activación de PLC; la estimulación de los receptores A_2 activa la adenililciclasa. La clase P2 consiste en un gran número de receptores P2X que son canales iónicos controlados por ligandos, y los receptores P2Y son una gran subclase de GPCR que se acoplan a G_q o G_s y sus efectores correspondientes. El receptor $P2Y_{14}$ se expresa en SNC; interactúa con UDP-glucosa y se puede acoplar a G_q (Chambers *et al.,* 2000; Lazarowski *et al.,* 2003b). El almacenamiento conjunto de ATP y catecolaminas en las vesículas de depósito adrenérgico y su liberación también juntas desde los nervios adrenérgicos sugiere que los receptores P2Y en la región sináptica serán estimulados siempre que un nervio libere catecolaminas. Se cuenta con pruebas *in vitro* de una interacción sinérgica $G_q \rightarrow G_s$ (mayor respuesta adrenérgica β) cuando los receptores β_2 y los receptores P2Y vinculados a G_q son activados simultáneamente (Meszaros *et al.,* 2000).

Muchos de los receptores en cuestión se pueden detectar en el encéfalo, pero gran parte del interés actual ha nacido de observaciones farmacológicas y no de las fisiológicas. La adenosina puede funcionar de manera presináptica por toda la corteza y la formación del hipocampo, para inhibir la liberación de transmisores amínicos y aminoácidos. Desde el punto de vista farmacológico, se ha relacionado con las reacciones reguladas por el ATP con diversas funciones supracelulares, entre ellas ansiedad, accidente vascular cerebral y epilepsia.

Mediadores difusibles. Hace poco se examinaron las funciones dentro del sistema nervioso central de ciertos compuestos potentes que son activos en condiciones farmacológicas y que se deduce sean reguladores fisiológicos en los sistemas de todo el cuerpo.

Durante la hidrólisis de los fosfolípidos se puede liberar *ácido araquidónico,* que normalmente se almacena como éster del glicerol dentro de la membrana celular (por vías que abarcan a las fosfolipasas A_2, C y D). Las fosfolipasas son activadas por diversos receptores (*véase* cap. 1). El ácido araquidónico puede convertirse en regulador muy reactivo por tres vías enzimáticas principales (*véase* cap. 25): ciclooxigenasas (que originan *prostaglandinas* y *tromboxanos*), lipooxigenasas (que producen *leucotrienos* y otros catabolitos transitorios del ácido eicosatetraenoico) y citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) (que son inducibles y también se expresan a valores bajos en el cerebro). Los metabolitos del ácido araquidónico se han considerado reguladores difusibles en el SNC, sobre todo para la potenciación a largo plazo (LTP) y otras formas de plasticidad (De Petrocellis *et al.,* 2004).

Se ha reconocido al *óxido nítrico* (NO) como regulador importante de la mediación vascular e inflamatoria, desde hace más de 10 años, pero se destacó de nuevo respecto a sus funciones en el SNC después de intentos logrados para identificar y definir las sintasas de óxido nítrico en encéfalo ([*nitric oxide synthases,* NOS]; *véase* Boehning y Snyder, 2003). Las dos formas, constitutiva e inducible de NOS, se expresan en dicho órgano. El hecho de contar con inhibidores potentes de NOS (como metilarginina y nitroarginina) y de donantes de NO (como nitroprusiato) ha generado señalamientos de la participación supuesta del óxido nítrico en muy diversos fenómenos del SNC que incluyen LTP, activación de la guanililciclasa soluble, liberación de neurotransmisor e intensificación de la neurotoxicidad mediada por glutamato (NMDA). A continuación, el análisis racional basado en los mecanismos propuestos de la acción del NO mediante fijación al hierro en el sitio activo de las enzimas blanco dio origen a la idea de que el monóxido de carbono (CO) puede ser un segundo regulador intercelular gaseoso, lábil y difusible, por lo menos en la regulación de la guanililciclasa soluble en el cultivo de las neuronas.

Citocinas. El término en cuestión engloba a una gran familia heterogénea de reguladores polipéptidos producidos en todo el organismo por células de diverso origen embrionario. Se sabe que los efectos de la citocina son regulados por las situaciones impuestas por otras citocinas, e interactúan en la forma de una red de efectos variables que culminan en acciones sinérgicas, aditivas o contrarias. Los factores péptidos de origen tisular llamados *quimiocinas* atraen células de las líneas inmunitaria e inflamatoria a los espacios intersticiales. Dichas citocinas especiales han recibido enorme atención como posibles reguladores de la inflamación del sistema nervioso (como ocurre en las etapas iniciales de la demencia senil, después de infección por el virus de inmunodeficiencia humana y durante la recuperación luego de un hecho traumático). Se mencionaron con anterioridad los factores neuronales y derivados del tejido glial más ordinarios que fomentan el crecimiento y lo retrasan. Lo cierto es que, en algunas condiciones fisiopatológicas, la posibilidad de que se induzcan neuronas y astrocitos para expresar citocinas u otros factores del crecimiento volverá más difícil establecer la línea divisora entre neuronas y células gliales (Wang *et al.,* 2002; Campbell, 2004).

ACCIONES DE LOS FÁRMACOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Especificidad e inespecificidad de las acciones farmacológicas en el sistema nervioso central. Se considera que el efecto de un fármaco es específico cuando afecta a un solo mecanismo molecular identificable de las células blanco que poseen receptores para ese medicamento. A la inversa, se considera que un medicamento es inespecífico cuando origina un efecto en muchas células blanco diferentes y actúa por diversos mecanismos moleculares. Esta distinción suele ser una propiedad de las relaciones entre dosis y reacción del medicamento y la célula o de otros mecanismos en escrutinio actual (*véanse* caps. 1 y 5). Incluso cuando un fármaco muy específico es objeto de prueba a concentración baja, puede manifestar acciones inespecíficas en dosis mucho mayores. A la inversa, aun los fármacos de acción general pueden no actuar por igual a todos los niveles del SNC. Por ejemplo, sedantes, hipnóticos y anestésicos generales tendrían utilidad muy limitada si fueran sensibles a sus acciones las neuronas centrales que controlan al aparato respiratorio y al aparato cardiovascular. Los fármacos con acciones específicas pueden producir efectos inespecíficos si la dosis y la vía de administración generan concentraciones tisulares altas.

Los medicamentos cuyos mecanismos aparecen en la actualidad primordialmente generales o inespecíficos se clasifican según produzcan depresión o estimulación del com-

portamiento. Los fármacos con acción específica en el SNC se pueden clasificar de manera más definitiva según su sitio de acción o su utilidad terapéutica definida. La ausencia de efectos manifiestos en el comportamiento no descarta la existencia de acciones centrales importantes de un medicamento determinado. Por ejemplo, el efecto de los antagonistas colinérgicos muscarínicos en el comportamiento de los animales normales puede ser leve, pero estos compuestos se utilizan con amplitud para tratar los trastornos del movimiento y la enfermedad del viajero (*véase* cap. 7).

Depresores generales (inespecíficos) del sistema nervioso central. En esta categoría se incluyen gases y vapores anestésicos, los alcoholes alifáticos y algunos hipnóticos y sedantes. Estos compuestos tienen en común la habilidad de deprimir al tejido excitable a todos los niveles del SNC, lo cual da por resultado disminución de la cantidad de transmisor que libera el impulso nervioso, lo mismo que depresión general de la habilidad de reacción y el movimiento iónico al nivel postsináptico. A concentraciones subanestésicas, estos fármacos (p. ej., etanol) pueden ejercer efectos relativamente específicos en ciertos grupos de neuronas, lo cual tal vez explique las diferencias en sus efectos en el comportamiento, sobre todo la proclividad a producir dependencia (*véanse* caps. 13, 16 y 22).

Estimulantes generales (inespecíficos) del sistema nervioso central. Los fármacos de esta categoría abarcan al pentilenetetrazol y los compuestos relacionados hábiles para excitar de manera poderosa al SNC y las metilxantinas, que tienen una acción estimulante mucho más débil. La estimulación se puede lograr por uno de dos mecanismos generales: 1) bloqueo de la inhibición, o bien, 2) excitación neuronal directa (que puede abarcar incremento de la liberación del transmisor, acción más prolongada de éste, debilitamiento de la membrana postsináptica, o disminución del tiempo de recuperación de la sinapsis).

Fármacos que modifican de manera selectiva la función del sistema nervioso central. Los compuestos de este grupo pueden generar depresión o excitación. En algunos casos, un fármaco produce ambos efectos de manera simultánea sobre sistemas diferentes. Algunos compuestos de esta categoría tienen poco efecto en el nivel de excitabilidad a las dosis que se usan en terapéutica. Las clases principales de dichos fármacos con acción en SNC son: anticonvulsivos, fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson, analgésicos opioides y no opioides, anorexígenos, antieméticos, analgésicos-antipiréticos, algunos estimulantes, neurolépticos (antidepresivos y productos antimaníacos y antipsicóticos), tranquilizantes, sedantes e hipnóticos. A pesar de que no constituyen una clase amplia, también podría incluirse a los medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (inhibidores de colinesterasa y neuroprotectores antiglutamato) y compuestos promisorios en el tratamiento de la enfermedad de Huntington (tetrabenazina contra la disminución de monoaminas y para disminuir el temblor).

Aunque la selectividad de acción puede ser notable, un fármaco suele afectar diversas funciones del SNC en grados variables. Cuando se desea sólo una constelación de efectos en una situación terapéutica, los efectos restantes del medicamento se consideran limitaciones de la selectividad (es decir, efectos adversos). En muchos casos se sobreestima la especificidad de la acción de un fármaco. Esto se debe, en parte, a que el medicamento se identifica con el efecto que implica el nombre de su clase.

Características generales de los fármacos con acción en el sistema nervioso central.

A menudo se administran combinaciones de fármacos de acción central, por sus ventajas terapéuticas (p. ej., un anticolinérgico y levodopa para la enfermedad de Parkinson). Sin embargo, podrían ser dañinas otras combinaciones de medicamentos, a causa de efectos aditivos mutuamente antagonistas o en potencia peligrosos.

El efecto de un fármaco en el SNC es aditivo con el estado fisiológico y con los efectos de otros medicamentos depresivos o estimulantes. Por ejemplo, los anestésicos son menos eficaces en el sujeto hiperexcitable que en el paciente normal; sucede lo contrario con respecto a los efectos de los estimulantes. En general, los efectos depresores de los fármacos de todas las categorías son aditivos (p. ej., la combinación letal de barbitúricos o benzodiazepinas con etanol), como lo son los efectos de los estimulantes. Por tanto, la respiración deprimida por la morfina se trastorna en mayor grado aun cuando se administran compuestos depresivos, en tanto que los estimulantes pueden incrementar los efectos excitadores de la morfina para producir vómito y convulsiones.

Es variable el antagonismo entre los depresivos y los estimulantes. Se conocen algunos casos de antagonismo farmacológico verdadero entre los fármacos con acción en el SNC; por ejemplo, los antagonistas de los opioides son muy selectivos para bloquear los efectos de los analgésicos opioides. Sin embargo, el antagonismo que manifiestan dos fármacos con acción en el SNC suele ser de naturaleza fisiológica. Por ejemplo, la persona con sistema nervioso central deprimido por un opiáceo no puede volver totalmente a la normalidad, con la sola estimulación con cafeína.

Los efectos selectivos de fármacos en sistemas de neurotransmisores específicos pueden ser aditivos o competitivos; dicho potencial de interacción medicamentosa debe ser considerado siempre que se administren simultáneamente los fármacos en cuestión. Para llevar al mínimo dichas interacciones se necesita a veces un periodo sin fármacos cuando se modifique la terapia, y la aparición de estados de desensibilización y supersensibilización con la terapia duradera puede limitar la rapidez con la cual se puede "frenar" la acción de un fármaco y comenzar otro. Se observa en muchos casos un efecto excitador con concentraciones bajas de algunos fármacos depresores, a causa de la depresión de los sistemas inhibidores o al incremento transitorio en la liberación de transmisores excitadores. Ejemplos son la "etapa de excitación" durante la inducción de la anestesia general y efectos "estimulantes" del alcohol. La fase excitadora ocurre sólo con concentraciones bajas del compuesto depresor; sobreviene depresión uniforme al incrementar la concentración del fármaco. Los efectos excitadores se pueden volver mínimos, cuando es apropiado, mediante tratamiento previo con un fármaco depresivo carente de estos efectos (p. ej., benzodiazepinas en la medicación preanestésica). Normalmente, la estimulación aguda excesiva del eje cefalorraquídeo va seguida de depresión, que es en parte consecuencia de fatiga neuronal y de agotamiento de las reservas de transmisores. La depresión posictal es aditiva con los efectos de los depresivos. La depresión aguda inducida por medicamentos no siempre va seguida de estimulación. Sin embargo, la sedación y la depresión crónicas inducidas por fármacos pueden ir seguidas de hiperexcitabilidad prolongada, al suprimir de manera repentina la medicación (barbitúricos, alcohol). La hiperexcitabilidad de este tipo se puede controlar eficazmente con el mismo o con otro fármaco depresor (*véanse* caps. 16, 17 y 18).

Organización de las interacciones de los fármacos que actúan en el sistema nervioso central. Las propiedades estructurales y funcionales de las neuronas brindan un medio para especificar los posibles sitios en los que los fármacos podrían interactuar de manera específica o general en el SNC (fig. 12-1). En este programa serían compuestos de acción general los medicamentos que afectan el metabolismo energético neuronal, la integridad de la membrana o los equilibrios fónicos transmembrana. Tendrían una acción general similar los que afectan a los sistemas de transporte intracelular de dos vías (p. ej., colquicina [colchicina]). Estos efectos generales quizá manifiesten aun relaciones entre dosis y reacción o entre tiempo y reacción diferentes con base, por ejemplo, en propiedades neuronales como velocidad de activación, dependencia de la descarga respecto de estímulos externos o marcapasos internos, flujos iónicos en reposo o longitud de los axones. En contraste, cuando se pueden relacionar las acciones de los medicamentos con aspectos específicos de metabolismo, liberación o función de un neurotransmisor, podrán definirse sitio, especificidad y mecanismo de acción mediante estudios sistemáticos sobre las relaciones entre dosis y reacción, y tiempo y reacción. A partir de estos datos, es posible identificar el suceso neuronal más sensible, rápido o persistente.

Los efectos de los fármacos dependientes del transmisor se pueden organizar, por comodidad, en categorías presináptica y postsináptica. La presináptica abarca todos los sucesos en el pericarión y la terminación nerviosa que regulan la síntesis (incluso la adquisición de sustratos y cofactores adecuados), el almacenamiento, la liberación y el metabolismo de los transmisores. Las concentraciones de un transmisor se pueden disminuir mediante bloqueo de la síntesis, el almacenamiento o ambas cosas. La cantidad de transmisor que se libera por un impulso suele ser estable, pero también se puede regular. Es posible incrementar la concentración eficaz de un transmisor mediante inhibición de la recaptación o bloqueo de las enzimas metabólicas. El transmisor que se libera en una sinapsis puede ejercer también acciones en la terminación desde la que se descargó al interactuar con receptores en estos sitios (denominados *autorreceptores; véase* antes en este capítulo). La activación de los autorreceptores presinápticos puede retrasar la velocidad de liberación del transmisor y, por tanto, ofrecer un mecanismo de retroalimentación que controla la concentración del transmisor en el surco sináptico o unión de nexo.

La categoría postsináptica incluye todos los hechos que surgen después de la liberación del transmisor en la vecindad del receptor postsináptico. Entre los ejemplos están los mecanismos moleculares por los cuales la ocupación por parte del receptor altera las propiedades de la membrana de la célula postsináptica (desplazamientos en el potencial de membrana) y también acciones bioquímicas más duraderas (como los cambios en la concentración del segundo mensajero, actividades de cinasa de proteína y fosfatasa y formación de fosfoproteína). Los efectos postsinápticos directos de los fármacos requieren por lo general una afinidad relativamente alta por los receptores, o resistencia a la degradación metabólica. Cada una de estas acciones presinápticas o postsinápticas es, en potencia, muy específica, y puede considerarse restringida a un subgrupo único y químicamente definido de células del sistema nervioso central.

Convergencia, sinergia y antagonismo que son consecuencia de interacciones de transmisores. Siempre se le concederá importancia a la potencia del enfoque reduccionista para clonar cDNA en busca de receptores o sus subunidades y conocer sus propiedades por expresión en células que no expresan en circunstancias normales el receptor o una subunidad, *pero la sencillez de los modelos de cultivo celular de este tipo pueden distraer la atención y alejarla de la complejidad del SNC intacto.* Un neurotransmisor particular puede interactuar simultáneamente con todas las isoformas de su receptor en las neuronas que están bajo la influencia de otras múltiples vías aferentes y sus transmisores. Por tal razón, los intentos de predecir las consecuencias conductuales o terapéuticas de fármacos "diseñados" para desencadenar acciones precisas y restringidas del receptor en sistemas de modelos simples quizá fracasen como consecuencia de la complejidad de las interacciones posibles que incluyen diferencias entre el tejido normal y el enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

Aston-Jones, G., Chen, S., Zhu, Y., and Oshinsky, M.L. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat. Neurosci*., **2001,** *4:*732–738.

Bodian, D. Neuron junctions: a revolutionary decade. *Anat. Rec.*, **1972,** *174:*73–82.

Carson, M.J., *et al*. Mature microglia resemble immature antigen-presenting cell. *Glia*., **1998,** *22:*72-85.

Carson, M.J. Microglia as liaisons between the immune and central nervous systems: functional implications for multiple sclerosis. *Glia*, **2002,** *40*:218–231.

Chambers, J.K., Macdonald, L.E., *et al*. A G-protein-coupled receptor for UDP-glucose. *J. Biol. Chem*., **2000,** *275*:10767–10771.

Florey, E. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. *Fed. Proc.*, **1967,** *26*:1164–1176.

Frandsen, A., and Schousboe, A. AMPA receptor-mediated neurotoxicity: role of Ca^{2+} and desensitization. *Neurochem. Res.,* **2003,** *28*: 1495–1499.

Gage, F.H. Neurogenesis in the adult brain. *J. Neurosci*., **2002,** *22:* 612–613.

Guillemin, R., Zeytin, F., Ling, N., *et al*. Growth hormone-releasing factor: chemistry and physiology. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*., **1984,** *175*: 407–413.

Husi, H., *et al*. Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signaling complexes. *Nat. Neurosci*., **2000,** *3*:661–669.

Jahn, R. Principles of exocytosis and membrane fusion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2004,** *1014:*170–178.

Johnston, G.A., Chebib, M., Hanrahan, J.R., and Mewett K.N. $GABA_C$ receptors as drug targets. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord*., **2003,** *2*:260–268.

Johnston, G.A. Medicinal chemistry and molecular pharmacology of $GABA_C$ receptors. *Curr. Top. Med. Chem*., **2002,** *2*:903–913.

Krapivinsky, G., Gordon, E.A., Wickman, K., *et al*. The G-protein-gated atrial K^+ channel I_{KACh} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K^+-channel proteins. *Nature,* **1995,** *374*:135–141.

Lazarowski, E.R., Shea, D.A., Boucher, R.C. and Harden, T.K. Release of cellular UDP-glucose as a potential extracellular signaling molecule. *Mol. Pharmacol.*, **2003a,** *63*:1190–1197.

MacKinnon, R. Potassium channels. *FEBS Lett.*, **2003,** *555*:62–65.

MacMillan, L.B., Lakhlani, P.P., Hein, L., *et al*. In vivo mutation of the α_{2A}-adrenergic receptor by homologous recombination reveals the role of this receptor subtype in multiple physiological processes. *Adv. Pharmacol.*, **1998,** *42*:493–496.

Meszaros, J.G., Gonzalez, A.M., Endo-Mochizuki, Y., *et al*. Identification of G protein-coupled signaling pathways in cardiac fibroblasts: crosstalk between G_q and G_s. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **2000,** *278*:C154–C162.

Niswender, C.M., Herrick-Davis, K., Dilley, G.E., *et al*. RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor, alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology*, **2001,** *24:*478–491.

Ostrom, R.S., Naugle, J.E., Hase, M., *et al*. Angiotensin II enhances adenylyl cyclase signaling via Ca^{2+}/Calmodulin. G_q-G_s cross-talk regulates collagen production in cardiac fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:24461–24468.

Pellerin, L., and Magistretti, P.J. How to balance the brain energy budget while spending glucose differently. *J. Physiol.*, **2003,** *546*(Pt 2):325.

Raber, J., *et al*. Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **1998,** *26*:320–326.

Ransohoff, R.M. The chemokine system in neuroinflammation: an update. *J. Infect. Dis.*, **2002,** *186*(Suppl 2):S152–S156.

Rosenberg, G.A. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*, **2002,** *39*:279–291.

Sola, M., Bavro, V.N., Timmins, J., *et al*. Structural basis of dynamic glycine receptor clustering by gephyrin. *EMBO. J.*, **2004,** *23:*2510–2519.

Steindler, D.A., and Pincus, D.W. Stem cells and neuropoiesis in the adult human brain. *Lancet*, **2002,** *359*:1047–1054.

Thurmond, R.L., Desai, P.J., Dunford, P.J., *et al*. A potent and selective histamine H_4 receptor antagonist with antiinflammatory properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004,** *309*:404–413.

Yoshitake, T., Yamaguchi, M., Nohta, H., *et al*. Determination of histamine in microdialysis samples from rat brain by microbore column liquid chromatography following intramolecular excimer-forming derivatization with pyrene-labeling reagent. *J. Neurosci. Methods*, **2003,** *127*:11–17.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Aghajanian, G.K., and Marek, G.J. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, **1999,** *21*(2 Suppl):16S–23S.

Bleich, S., Romer, K., Wiltfang J., and Kornhuber, J. Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **2003,** *18*(Suppl 1):S33–S40.

Bloom, F.E. Neurotransmission and the central nervous system. In, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. (Hardman, J.G. and Limbird, L.E., eds.) McGraw-Hill, New York, **1996**, pp. 267–293.

Boehning, D., and Snyder, S.H. Novel neural modulators. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2003,** *26:*105–131.

Bourne, H.R., and Nicoll, R. Molecular machines integrate coincident synaptic signals. *Cell*, **1993,** *72*:65–75.

Burnstock, G. Noradrenaline and ATP: co-transmitters and neuromodulators. *J. Physiol. Pharmacol.*, **1995,** *46*(4):365–384.

Campbell, I.L. Chemokines as plurifunctional mediators in the CNS: implications for the pathogenesis of stroke. *Ernst Schering Res. Found. Workshop*, **2004,** *45*:31–51.

Catterall, W., and Epstein, P.N. Ion channels. *Diabetologia*, **1992,** *2:* S23–S33.

Catterall, W.A. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Trends Neurosci.*, **1993,** *16:*500–506.

Clapham, D.E., Julius, D., Montell, C., and Schultz, G. Transient Receptor Channels. Available at: http://www.iuphar-db.org/iuphar-ic/TRPC.html. Accessed March 26, 2004.

Conn, P.J. Physiological roles and therapeutic potential of metabotropic glutamate receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2003,** *1003*:12–21.

Cooper, J., Bloom, F., and Roth, R. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology.* Oxford University Press, New York, **2003**.

Cowan, W.M., Harter, D.H., and Kandel, E.R. The emergence of modern neuroscience: some implications for neurology and psychiatry. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2000,** *23*:343–391.

Cowan, W.M., Kopnisky, K.L., and Hyman, S.E. The Human Genome Project and its impact on psychiatry. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2002,** *25*:1–50.

Darlison, M.G., and Richter, D. Multiple genes for neuropeptides and their receptors: co-evolution and physiology. *Trends Neurosci.*, **1999,** *22*:81–88.

De Petrocellis, L., Cascio, M.G., Di Marzo, V., *et al*. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. Cannabinoids and memory: animal studies. *Br. J. Pharmacol.*, **2004,** *141:*765–774.

Edwards, F.A., and Robertson, S.J. The function of A_2 adenosine receptors in the mammalian brain: evidence for inhibition vs. enhancement of voltage gated calcium channels and neurotransmitter release. *Prog. Brain Res.*, **1999,** *120*:265–273.

Gillessen, T., Budd, S.L., and Lipton, S.A. Excitatory amino acid neurotoxicity. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **2002,** *513*:3–40.

Greengard, P. The neurobiology of dopamine signaling. *Biosci. Rep.*, **2001,** *21:*247–269.

Herrling, P. Excitatory amino acids. In, *Clinical Results with Antagonists.* Academic Press, San Diego, **1997.**

Hofmann, F., Biel, M., and Kaupp, U.B. Cyclic Nucleotide-modulated Channels. Available at: http://www.iuphar-db.org/iuphar-ic/CNGA.html. Accessed March 26, 2004.

Hökfelt, T., Bartfai, T., and Bloom, F. Neuropeptides: opportunities for drug discovery. *Lancet. Neurol.*, **2003,** *2:*463–472.

Hökfelt, T., Broberger, C., Xu, Z.-Q.D., *et al*. Neuropeptides—an Overview. *Neuropharmacology*, **2000,** *39:*1337–1356.

Huang, E.J., and Reichardt, L.F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2001,** *24:*677–736.

Jackson, E.K., and Raghvendra, D.K. The extracellular cyclic AMP-adenosine pathway in renal physiology. *Annu. Rev. Physiol.*, **2004,** 66: 571–599.

Kotecha, S.A., and MacDonald, J.F. Signaling molecules and receptor transduction cascades that regulate NMDA receptor-mediated synaptic transmission. *Int. Rev. Neurobiol.*, **2003,** *54:*51–106.

Lazarowski, E.R., Boucher, R.C., and Harden, T.K. Mechanisms of release of nucleotides and integration of the action as P2X- and P2Y-receptor activating molecules. *Mol. Pharmacol.*, **2003b,** *64*:785–795.

Linden, D.J. Neuroscience. From molecules to memory in the cerebellum. *Science*, **2003,** *301*:1682–1685.

Magistretti, P., Cardinaux, J., and Martin, J.L. VIP and PACAP in the CNS: regulators of glial energy metabolism and modulators of glutamatergic signaling. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1999,** *865*:213–225.

Milligan, G. G protein-coupled receptor dimerization: function and ligand pharmacology. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *66*:1–7.

Mountcastle, V.B. The columnar organization of the neocortex. *Brain*, **1997,** *120*:701–722.

Murthy, V.N., and Camilli, P.D. Cell biology of the presynaptic terminal. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2003,** *26:*701–728.

Nestler, E.J., Hyman, S.E., and Malenka, R.C. *Molecular Neuropharmacology.* McGraw-Hill, New York, **2001**.

Neubig, R., Spedding, M., Kenakin, T., and Christopoulos, A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, **2003,** *55:*597–606.

Piomelli, D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2003,** *4:*873–884.

Robas, N., O'Reilly, M., Katugampola, S., and Fidock, M. Maximizing serendipity: strategies for identifying ligands for orphan G-protein coupled receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2003,** *3*:121–126.

Robertson, S.J., Ennion, S.J., Evans, R.J., and Edwards, F.A. Synaptic P2X receptors. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **2001,** *11*:378–386.

Schmauss, C., and Howe, J.R. RNA editing of neurotransmitter receptors in the mammalian brain. *Sci. STKE.*, **2002,** *2002:*PE26.

Schwartz, J.-C., Arrang, J.-M., Garbarg, M., and Traiffort, E. Histamine. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E. and Kupfer, D.J., eds.) Raven Press**,** New York, **1994,** pp. 397–406.

Seeburg, P.H., Single, F., Kuner, T., Higuchi, M., and Sprengel, R. Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the mouse. *Brain Res.*, **2001,** *907:*233–243.

Shepherd, G.M. *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, New York, **2003.**

Sofroniew, M.V., Howe, C.L., and Mobley, W.C. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2001,** *24*:1217–1281.

Sutcliffe, J.G. Open-system approaches to gene expression in the CNS. *J. Neurosci.*, **2001,** *21:*8306–8309.

Wang, J., Asensio, V.C., and Campbell, I.L. Cytokines and chemokines as mediators of protection and injury in the central nervous system assessed in transgenic mice. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **2002,** *265*:23–48.

Whiting, P.J. The $GABA_A$ receptor gene family: new opportunities for drug development. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2003,** *6:*648–657.

CAPÍTULO 13

ANESTÉSICOS GENERALES

Alex S. Evers, C. Michael Crowder y Jeffrey R. Balser

Los anestésicos generales deprimen el sistema nervioso central a un grado suficiente que permite la realización de intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos nocivos o desagradables. No en vano, los anestésicos generales tienen índices terapéuticos muy bajos y, por tanto, son sustancias peligrosas que requieren sumo cuidado en su administración. Mientras todos los anestésicos generales producen un estado anestésico relativamente similar, los medicamentos son bastante diferentes en cuanto a sus efectos adversos en otros órganos. La selección de fármacos específicos y sus vías de administración para originar anestesia general se basan en sus propiedades farmacocinéticas y en los efectos adversos de varios medicamentos, en el contexto de la edad individual del paciente, fisiopatología y fármacos utilizados. Los anestesistas también utilizan sedantes (*véase* cap. 16), agentes de bloqueo neuromuscular (*véase* cap. 9) y anestésicos locales (*véase* cap. 14), según lo exija cada situación.

Antes de describir las características generales de la anestesia, los principios en que se basan sus acciones intrínsecas y las propiedades específicas de los anestésicos por inhalación e intravenosos así como los aspectos prácticos de su uso, convendría recordar el tiempo (no muy lejano) en que no existía la anestesia quirúrgica y cómo nació esta especialidad en el año de 1846.

Perspectivas históricas. Crawford Long, un médico de las zonas rurales de Georgia, fue el primero en utilizar la anestesia por *éter* en 1842, pero sólo con la primera demostración pública en 1846 por William T.G. Morton, dentista y estudiante de medicina de Boston, la anestesia general pudo lograr aceptación mundial y desencadenó una revolución en la atención médica. La sala de operaciones, conocida como la "cúpula de éter" en que Gilbert Abbott fue sometido a una operación estando inconsciente, en el Massachusetts General Hospital sigue siendo un sitio que recuerda esa fecha. El éter, aunque ya no se le utiliza actualmente, constituyó el "primer" anestésico ideal. En lo que se refiere a su estructura química, se puede elaborar con facilidad en forma pura y es relativamente atóxico para órganos vitales. A temperatura ambiente es líquido, pero fácilmente emite vapores y es sencilla su administración. A diferencia del *óxido nitroso*, el éter es potente, de tal modo que puede originar anestesia sin diluir el oxígeno en el aire ambiente a niveles hipóxicos. Por último, dicho anestésico no deteriora de modo importante las funciones respiratoria ni circulatoria, lo que era crucial en una época en que los conocimientos sobre la fisiología humana y las capacidades técnicas no permitían contar con respiración y con circulación asistidas.

El *cloroformo* fue el siguiente anestésico de uso amplio. Introducido por el obstetra escocés James Simpson en 1847, tuvo enorme aceptación, tal vez porque su olor es más agradable que el del éter. Salvo tal característica y el hecho de no ser inflamable, tiene pocas ventajas su utilización; es un producto hepatotóxico y depresor profundo de la función cardiovascular. A pesar de la incidencia relativamente grande de fallecimientos, durante la operación y después de efectuada, vinculados con el uso del cloroformo, se le recomendó sobre todo en Gran Bretaña, hace unos 100 años.

Estando en una función teatral, Horace Wells, dentista, observó que, mientras estaba bajo la influencia del óxido nitroso, uno de los participantes al lesionarse no sintió dolor. Al día siguiente, Wells, mientras inhalaba óxido nitroso, pudo soportar sin dolor que un colega le extrajera un diente. Poco después en 1845, Wells intentó demostrar su descubrimiento en el Massachusetts General Hospital en Boston. Por desgracia, el paciente se quejó durante la operación y se consideró que la demostración había sido un fracaso y se retomó el uso del óxido nitroso en 1863 en que Gardner Q. Colton, un empresario y gente de teatro, así como un médico con preparación parcial, reintrodujo dicho fármaco en la práctica odontológica y quirúrgica de Norteamérica. En 1868, Edmond Andrews, un cirujano de Chicago, describió la administración conjunta de óxido nítrico y oxígeno y poco después se pudo contar con ambos gases envasados en cilindros de acero, lo cual amplió enormemente su uso práctico.

En 1929 se descubrieron casualmente las propiedades anestésicas del *ciclopropano*, año en que los químicos analizaban el propileno en busca de impurezas de dicho isómero. Después de investigaciones extensas en seres humanos en la University of Wisconsin, se introdujo el anestésico en la práctica; es probable que haya sido el producto más utilizado en la anestesia general en los 30 años siguientes. Sin embargo, es un producto inflamable e incluso explosivo, y con el uso cada vez mayor de equipo electrónico y electrocauterios, se advirtió la necesidad de contar con un anestésico inocuo que no se inflamara. Los intentos por parte del British Research Council y de químicos de Imperial Chemical Industries fueron compensados con la obtención de *halotano*, un anestésico no inflamable utilizado por primera vez en seres humanos en

1956 y que rápidamente tuvo gran aceptación. Muchos de los nuevos agentes, que son alcanos y éteres halogenados, fueron obtenidos sobre el modelo del halotano.

A pesar de que desde el comienzo del siglo xx los médicos se percataron de la conveniencia de contar con un anestésico intravenoso, eran escasos dichos productos e insatisfactorios. La situación cambió de manera impresionante en 1935 en que Lundy demostró la utilidad clínica del *tiopental*, un barbitúrico de acción rápida. Se pensó originalmente que era útil como agente único, pero las dosis necesarias originaron depresión profunda de los aparatos circulatorio y respiratorio y del sistema nervioso. Sin embargo, el tiopental y otros anestésicos intravenosos se han vuelto los agentes más usados para inducir la anestesia general.

PRINCIPIOS GENERALES DE ANESTESIA QUIRÚRGICA

A diferencia de la práctica en las demás ramas de la medicina, la anestesia no tiene objetivos terapéuticos ni diagnósticos. Las excepciones a la norma, como serían utilizar halotano para tratar el estado asmático y anestésicos locales epidurales que combaten la angina rebelde, no desdicen el enunciado anterior, que ha permeado la preparación y la práctica de la especialidad. Por tal motivo, la administración de un anestésico general y también la creación de nuevos agentes y técnicas de monitoreo fisiológico han perseguido tres objetivos generales:

1. *Llevar al mínimo el posible efecto directo nocivo y los efectos indirectos de los anestésicos y las técnicas en la especialidad.*
2. *Conservar la homeostasia fisiológica durante métodos quirúrgicos* en que puede haber graves pérdidas de sangre, isquemia tisular, reanudación del riego del tejido isquémico, desplazamiento de líquidos, exposición a un entorno frío y deficiencias de la coagulación.
3. *Mejorar los resultados posoperatorios* por la selección de técnicas que bloquean o corrigen componentes de la *respuesta al estrés quirúrgico* que puede originar secuelas a corto o largo plazo (Mangano *et al.*, 1996; Balser *et al.*, 1998).

Efectos hemodinámicos de la anestesia general. El efecto fisiológico más importante de la inducción de la anestesia, que surge con la mayor parte de los agentes intravenosos y por inhalación, es una merma en la tensión arterial general. Entre sus causas están vasodilatación directa, depresión del miocardio, o ambos factores, disminución del control de barorreceptores y un decremento generalizado del tono simpático central (Sellgren *et al.*, 1990). Hay variabilidad de los agentes en la magnitud de sus efectos específicos (*véase* más adelante en este capítulo), pero en todos los casos la respuesta hipotensora es intensificada por la disminución volumétrica primaria o alguna disfunción del miocardio, preexistente. Es importante usar con cautela en personas traumatizadas incluso anestésicos que muestran mínimas tendencias hipotensoras en situaciones normales (como *etomidato* y *ketamina*), pues en ellas la disminución de volumen intravascular es compensada por una descarga simpática intensa. En individuos supuestamente sensibles a los efectos hemodinámicos de los anestésicos, se utilizarán dosis de anestésico menores de lo normal.

Efectos de la anestesia general en las vías respiratorias. La conservación del libre tránsito de aire es esencial después de inducir la anestesia porque casi todos los anestésicos generales disminuyen o eliminan el impulso ventilatorio y los reflejos que conservan el libre tránsito por las vías respiratorias. Por tal razón, se necesitará que la ventilación sea asistida o controlada como mínimo, durante algún lapso en la operación. El sujeto pierde el reflejo nauseoso y disminuye el estímulo para la tos. También disminuye el tono del esfínter esofágico inferior y puede surgir regurgitación pasiva y activa. La intubación endotraqueal fue introducida por Kuhn en los comienzos del decenio de 1900 y ha sido una de las razones importantes de la reducción del número de fallecimientos por broncoaspiración durante la anestesia general. La relajación muscular es útil durante la inducción de la anestesia general, pues facilita la colocación de cánulas o sondas y entre otras la práctica de intubación endotraqueal. Los agentes de bloqueo neuromuscular por lo común se utilizan para lograr la relajación mencionada (*véase* cap. 9), y para reducir el riesgo de tos o arcadas durante la instrumentación asistida por laringoscopio de las vías respiratorias y con ello disminuir el peligro de broncoaspiración antes de la colocación firme de una sonda endotraqueal. Otras posibilidades en vez de la sonda recién mencionada incluyen una mascarilla facial y otra laríngea, y una mascarilla inflable colocada en la bucofaringe que forme un sello alrededor de la glotis. La selección del tubo o cánula se basa en el tipo de procedimiento y en las características de cada paciente.

Hipotermia. Por lo general, los pacientes terminan por mostrar hipotermia (temperatura corporal $<36^{\circ}C$) durante la operación. Las razones de la hipotermia incluyen baja temperatura ambiente, cavidades corporales al descubierto, soluciones intravenosas frías, alteración del control termorregulador y disminución del metabolismo. Los anestésicos generales aminoran el "nivel preestablecido" (análogo a la acción de un termostato) de la temperatura central, en el cual se activa la vasoconstricción termorreguladora para defender al organismo de la pérdida calórica. Además, la vasodilatación generada por los anestésicos generales y regionales supera a la vasoconstricción periférica crioinducida y con ello se redistribuye calor del compartimiento central al periférico en el organismo, y así disminuye la temperatura central (Sessler, 2000). La anestesia general disminuye en promedio 30% el metabolismo y el consumo total de oxígeno por el cuerpo, y también aminora la generación de calor.

Incluso disminuciones pequeñas de la temperatura corporal pueden hacer que aumenten las complicaciones perioperatorias que incluyen las de tipo cardiovascular (Frank *et al.*, 1997), infecciones en las heridas (Kurz *et al.*, 1996) y se altera la coagulación. Uno de los objetivos importantes de la atención en anestesia es evitar la hipotermia, y entre

las modalidades para conservar la normotermia están utilizar soluciones intravenosas a la temperatura corporal, intercambiadores térmicos en el circuito de anestesia, cubiertas con aire tibio forzado y nueva tecnología que incluye vestimentas con "colchón" de agua y un control de retroalimentación por microprocesador hasta un "nivel preestablecido" de la temperatura central.

Náuseas y vómito. Las dos complicaciones mencionadas en el posoperatorio siguen constituyendo problemas graves después de la anestesia general y provienen de la acción del anestésico en la zona de quimiorreceptores (gatillo) y el centro del vómito en el tallo encefálico, situación regulada por serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), histamina, acetilcolina y dopamina. El *ondansetrón*, antagonista del receptor de 5-HT_3 (*véase* cap. 37), es muy eficaz para suprimir las náuseas y el vómito. Entre otros fármacos de uso frecuente están *droperidol, metoclopramida, dexametasona* y no usar óxido nitroso (N_2O). El uso de *propofol* como agente de inducción y de *cetorolaco*, antiinflamatorio no esteroide como sustitutivo de opioides, puede disminuir la incidencia y la intensidad de las náuseas y los vómitos en el posoperatorio.

Otros fenómenos al recuperar la conciencia y después de la operación. Los cambios fisiológicos que surgen al recuperar la conciencia el sujeto después de anestesia general pueden ser profundos. La hipertensión y la taquicardia son frecuentes conforme el sistema nervioso simpático recupera su tono y es activado por el dolor. La isquemia del miocardio puede surgir o empeorarse extraordinariamente al recuperar la conciencia la persona con alguna arteriopatía coronaria. En 5 a 30% de los pacientes hay una fase de excitación al recuperar la conciencia que se caracteriza por taquicardia, inquietud, llanto y gemidos, movimientos desordenados y diversos signos neurológicos. A menudo se observan escalofríos después de la anestesia, al descender la temperatura central. Una dosis pequeña de *meperidina* (12.5 mg) disminuye la temperatura del centro que desencadena los escalofríos y detiene de manera eficaz dicha actividad. La incidencia de todos estos fenómenos con la recuperación de la conciencia aminora en grado importante cuando se utilizan opioides como parte del régimen transoperatorio.

Después de la operación puede surgir obstrucción de vías respiratorias porque los efectos residuales del anestésico siguen disminuyendo de modo parcial la conciencia y los reflejos (sobre todo en individuos que normalmente roncan o tienen apnea durante el sueño). Los esfuerzos inspiratorios potentes contra la glotis cerrada pueden originar edema pulmonar por presión negativa. La función pulmonar disminuye en el posoperatorio después de todos los tipos de anestesia y cirugía y a veces aparece hipoxemia. La hipertensión puede ser intensísima y obligar a menudo al uso de terapia intensiva.

El control del dolor (analgesia) puede complicarse en el posoperatorio inmediato. La supresión respiratoria que surge con los opioides puede ser un problema en personas recién operadas que aún tienen un efecto residual notable del anestésico. El individuo alternadamente puede gritar por dolor intensísimo y quedar profundamente somnoliento, con obstrucción de vías respiratorias en cuestión de segundos. El antiinflamatorio no esteroide cetorolaco (30 a 60 mg por vía intravenosa) suele ser eficaz, y la obtención de inhibidores de ciclooxigenasa-2 inyectables (*véase* cap. 26) es un hecho promisorio para obtener analgesia sin depresión respiratoria. Además, las técnicas anestésicas regionales constituyen una parte importante de la estrategia multimodal perioperatoria, en que se utiliza infiltración de la herida con un anestésico local; bloqueos epidural, raquídeo y de plexos y uso de antiinflamatorios no esteroides, opioides, agonistas de receptores adrenérgicos α_2 y antagonistas de receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). La administración de analgésicos por vía intravenosa y epidural controlada por el propio paciente se vale de pequeñas bombas computadorizadas activadas "sobre demanda" pero programadas dentro de límites de seguridad, para evitar sobredosificaciones. Los agentes utilizados en esa modalidad son opioides (a menudo *morfina*) por vía intravenosa, y opioides, anestésicos locales, o ambos fármacos, por vía epidural. Las técnicas mencionadas han revolucionado el tratamiento del dolor en el posoperatorio, se pueden utilizar durante horas o días y permiten la ambulación y una mejor función intestinal, para cuando se emprenda el consumo de analgésicos ingeribles.

ACCIONES Y MECANISMOS DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES

El estado anestésico

Los anestésicos generales son un grupo de sustancias estructuralmente diferentes que producen un punto final común, un estado del comportamiento llamado *anestesia general*. En el sentido más amplio, la anestesia general puede definirse como una depresión global pero reversible de las funciones del sistema nervioso central (SNC), lo cual resulta en la pérdida de reacción y percepción de todo estímulo externo. Mientras esta definición es atrayente por su simplicidad, es inútil por dos razones: primero, es inadecuada porque la anestesia no constituye sólo un estado de desaferentación; por ejemplo, la amnesia es un aspecto importante del estado anestésico. Segundo, no todos los anestésicos generales producen los mismos modelos de desaferentación. Los barbitúricos, por ejemplo, son muy eficaces al generar amnesia y pérdida de conocimiento, pero no sirven como analgésicos.

Una manera alternativa de definir el estado anestésico es considerarlo como conjunto de cambios en los "componentes" del comportamiento o percepción. Los componentes del estado anestésico incluyen *amnesia*, *inmovilidad* en respuesta a la estimulación nociceptiva, *atenuación de las reacciones autónomas* a la estimulación nociceptiva, *analgesia* y *estado de inconsciencia*. Es importante recordar que el uso de los anestésicos generales es de utilidad sólo en la medida en que facilitan la realización de intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos que inducen dolor. La ejecución de métodos quirúrgicos requiere de un paciente inmóvil que no

Cuadro 13-1
Propiedades de los anestésicos por inhalación

ANESTÉSICO	MAC* (vol %)	$MAC_{DESPIERTO}$† (vol %)	EC_{50}‡ PARA SUPRESIÓN DE MEMORIA (vol %)	PRESIÓN DE VAPOR (mmHg) a 20°C)	COEFICIENTE DE PARTICIÓN A 37°C			RECUPERADO COMO METABOLITOS (%)
					Sangre/ Gas	Encéfalo/ Sangre	Grasa/ Sangre	
Halotano	0.75	0.41	—	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurano	1.2	0.4	0.24	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurano	1.6	0.4	—	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurano	2	0.6	—	160	0.65	1.7	48	3
Desflurano	6	2.4	—	664	0.45	1.3	27	0.02
Óxido nitroso	105	60.0	52.5	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xenón	71	32.6	—	Gas	0.12	—	—	0

*Los valores de MAC (concentración alveolar mínima) se expresan en porcentaje de volumen, es decir, el porcentaje de la atmósfera que posee al anestésico. La cifra mayor de 100% indica que se necesitarán situaciones hiperbáricas. †$MAC_{despierto}$ es la concentración en la cual se pierden las respuestas adecuadas a las órdenes. ‡EC_{50} es la concentración que origina supresión de la memoria en la mitad de los pacientes. —, No disponible.

tenga respuesta autónoma excesiva en la operación (presión arterial, frecuencia cardíaca) y que tenga amnesia para el procedimiento. Por tanto, los componentes esenciales del estado anestésico comprenden inmovilización, amnesia y atenuación de la respuesta autónoma a la estimulación nociceptiva. Sin duda, si la anestesia produce amnesia profunda, quizá sea difícil, en principio, valorar si también origina analgesia o estado de inconsciencia.

Medición de la potencia anestésica

La característica esencial que debe poseer un anestésico general es lograr la inmovilización del enfermo; por tal razón, la potencia de los agentes de tipo general suele medirse al cuantificar la concentración de dicho fármaco que evita el movimiento en reacción a estímulos operatorios. En el caso de los anestésicos por inhalación, la potencia se mide en unidades MAC, es decir, cada unidad es la *concentración alveolar mínima (minimum alveolar concentration)* que impide el movimiento en reacción a estimulación quirúrgica en la mitad de los sujetos. La utilidad de usar MAC como índice de medición reside en que: 1) facilita valorar de manera continua las concentraciones alveolares por medición de la concentración del anestésico en la fase televentilatoria, por medio de espectroscopia de infrarrojo o espectrometría de masas; 2) permite contar con una correlación directa de la concentración libre del anestésico en su sitio o sitios de acción en SNC; 3) es un punto final simple de medir que traduce un objetivo clínico importante. Otros puntos finales, aparte de la inmovilización, pueden utilizarse también para medir la potencia anestésica. Por ejemplo, la capacidad de responder a órdenes verbales ($MAC_{despierto}$) (Stoelting *et al.*, 1970) y la capacidad para recordar (Dwyer *et al.*, 1992) también se han vinculado con la concentración anestésica alveolar. Es interesante notar que tanto la respuesta verbal como el recuerdo están suprimidos a una fracción de MAC. Además, la razón de la concentración anestésica requerida para producir amnesia e inmovilidad varía de modo significativo entre los diferentes anestésicos por inhalación (óxido nitroso en contraposición con isoflurano) (cuadro 13-1), lo cual sugiere que los anestésicos pueden originar estos puntos finales del comportamiento *a través de* diferentes mecanismos celulares y moleculares. La potencia de los anestésicos intravenosos es de alguna manera más difícil de medir porque no hay método alguno disponible para medir la concentración anestésica de sangre o plasma de manera continua y porque la concentración libre del fármaco en su sitio de acción no puede conocerse. Generalmente, la potencia de los medicamentos intravenosos es definida como la concentración libre en plasma (en equilibrio) que induce ausencia de respuesta a la incisión quirúrgica (u otros puntos terminales) en 50% de los sujetos.

Mecanismos de la anestesia

Los mecanismos moleculares por los cuales los anestésicos generales originan sus efectos han permanecido como uno de los grandes misterios de la farmacología. Durante casi todo el siglo XX, la teoría consistió en que todos los anestésicos actuaban por un mecanismo común *(la teoría unitaria de la anestesia)*. La teoría unitaria prevaleciente era que la anestesia es producida por una alteración de las propiedades físicas de las membranas celulares. Este pensamiento se basó mayormente en observaciones acerca de que la potencia anestésica de un gas se correlacionaba con su solubilidad en aceite de oliva. Esta correlación, referida como la *regla Meyer-Overton*, infería que la bicapa lípida de la membrana era el blanco probable de la acción anestésica. Se han identificado claras excepciones a la regla Meyer-Overton (Koblin

et al., 1994). Por ejemplo, se ha demostrado que los anestésicos por inhalación e intravenosos tal vez sean enantioselectivos en su acción como anestésicos (etomidato, esteroides, *isoflurano)* (Tomlin *et al.*, 1998; Lysko *et al.*, 1994; Wittmer *et al.*, 1996). El hecho de que los enantiómeros tienen acciones únicas con propiedades físicas idénticas indica que otras propiedades, aparte de la liposolubilidad, son importantes para determinar la acción anestésica. Esto ha llevado a pensar en la identificación de sitios específicos para la fijación a proteínas, de anestésicos.

Un impedimento para entender los mecanismos de la anestesia ha sido la dificultad para definir a la anestesia con precisión. Un cúmulo importante de investigaciones indica que un anestésico origina componentes diferentes del estado anestésico *por medio de* acciones en diferentes sitios anatómicos del sistema nervioso y que puede originar tales efectos al actuar en diferentes células y moléculas. Además, un número cada vez mayor de datos refuerza la hipótesis de que los anestésicos diferentes originan componentes específicos de la anestesia, *por medio de* acciones en diferentes "efectores" moleculares. Después de obtener tales conocimientos, se ha descartado en gran medida la teoría unitaria de la anestesia.

Sitios anatómicos de la acción anestésica. Los anestésicos generales podrían, en principio, interrumpir funciones del sistema nervioso central en millares de niveles, con inclusión de neuronas sensitivas periféricas, médula espinal, tronco y corteza cerebral. La identificación de los sitios anatómicos de acción precisos es difícil porque muchos anestésicos inhiben de manera difusa la actividad eléctrica en el SNC. Por ejemplo, el isoflurano a 2 MAC puede causar silencio eléctrico en el encéfalo (Newberg *et al*., 1983). A pesar de esto, estudios *in vitro* han mostrado que vías corticales específicas tienen grandes diferencias desde el punto de vista de la sensibilidad tanto a anestésicos por inhalación como intravenosos (MacIver y Roth, 1988; Nicoll, 1972). Lo anterior sugiere que los anestésicos pueden causar componentes específicos del estado sin sensibilidad (anestesia) *por medio de* actuaciones en diferentes sitios del SNC. Como dato congruente con la posibilidad mencionada, resultados de algunos estudios indican que los anestésicos por inhalación originan inmovilidad en reacción a una incisión operatoria (el punto final utilizado para identificar o valorar MAC) por acción en la médula espinal (Rampil, 1994; Antognini y Schwartz, 1993). Las acciones anestésicas en la médula espinal no causan amnesia ni inconsciencia, y por ello los componentes de la anestesia son producidos en sitios distintos del SNC. Sobre tal base, estudios recientes señalan que los efectos sedantes del *pentobarbital* y el propofol (anestésicos GABAérgicos) son mediados por receptores de ácido aminobutírico γ tipo A (*γ-aminobutyric acid A,* $GABA_A$) en el núcleo tuberomamilar (Nelson *et al.*, 2002) y los efectos sedantes del anestésico intravenoso *dexmedetomidina* (agonista de receptores adrenérgicos α_2) surgen por medio de acciones en el locus ceruleus (Mizobe *et al.*, 1996). Los datos anteriores sugieren que las acciones sedantes de algunos anestésicos comparten las vías neuronales que intervienen en el sueño endógeno. No se han identificado los sitios en los que otros anestésicos intravenosos y por inhalación producen inconsciencia, pero los segundos deprimen la excitabilidad de las neuronas talámicas (Ries y Puil, 1999); ello sugiere que el tálamo es un posible sitio de los efectos sedantes de los anestésicos por inhalación, pues se obtiene inconsciencia cuando se bloquea la comunicación talamocortical. Por último, los anestésicos intravenosos y por inhalación deprimen la neurotransmisión en el hipocampo (Kendig *et al.*, 1991), un sitio probable en que aparecen sus efectos amnésicos.

Mecanismos celulares de la anestesia. Los anestésicos generales producen dos efectos fisiológicos importantes en la célula. En primer lugar, los anestésicos por inhalación pueden inducir hiperpolarización neuronal (Nicoll y Madison, 1982); esto quizá sea un efecto importante en neuronas que desempeñan función de marcapasos y circuitos generadores de modelos. Tal vez también sea relevante en la comunicación sináptica, ya que una reducción de la excitabilidad en la neurona postsináptica puede disminuir la probabilidad de desencadenar un potencial de acción en respuesta a la liberación de un neurotransmisor. En segundo lugar, tanto los anestésicos por inhalación como los intravenosos tienen efectos sustanciales en la función sináptica. Con respecto a esto, vale la pena notar que los anestésicos parecen tener efectos mínimos en la generación o propagación del potencial de acción a concentraciones que afectan la sinapsis (Larrabee y Posternak, 1952). Los anestésicos por inhalación sirven para inhibir las sinapsis excitadoras y activar las sinapsis inhibidoras en varias preparaciones. Parece probable que estos efectos sean producidos tanto por acciones presinápticas como postsinápticas de los anestésicos por inhalación. El isoflurano, anestésico por inhalación, inhibe claramente la liberación del neurotransmisor (Perouansky *et al.*, 1995; MacIver *et al*., 1996), en tanto que la pequeña disminución de la amplitud de potencial de acción presináptico producida por el isoflurano (merma de 3% en la concentración de MAC) inhibe de modo sustancial la liberación del neurotransmisor (Wu *et al.*, 2004b); este último efecto se produce porque la disminución del potencial de acción presináptico es amplificado para generar una reducción mucho mayor de la penetración presináptica de calcio, la cual a su vez es amplificada y surge una merma todavía mayor en la liberación del transmisor. El efecto anterior pudiera explicar la mayor parte de la disminución de la liberación del transmisor por parte de los anestésicos por inhalación en algunas sinapsis excitadoras. Los anestésicos de ese tipo también actúan a nivel postsináptico y alteran la respuesta al neurotransmisor liberado. Según expertos, tales acciones provienen de interacciones específicas de los agentes anestésicos con receptores de neurotransmisores.

Los anestésicos intravenosos producen un intervalo más limitado de efectos fisiológicos. Sus acciones predominantes están en el nivel de la sinapsis, donde tienen un efecto profundo pero relativamente específico en la respuesta postsináptica al neurotransmisor liberado. Casi todos los anestésicos intravenosos actúan de modo predominante al incrementar la neurotransmisión inhibidora, mientras que la ketamina bloquea principalmente la neurotransmisión excitadora en la sinapsis glutamatérgica.

Acciones moleculares de los anestésicos generales. Los efectos electrofisiológicos de los anestésicos generales en la célula sugieren varios blancos moleculares potenciales para la acción anestésica. Hay datos fundamentados que sostienen que los canales fónicos sensibles a ligando son blancos importantes para la acción anestésica. Los canales de cloro activados por el ácido aminobutírico γ (receptores $GABA_A$) (*véanse* caps. 12 y 16) son sensibles a concentraciones clínicas de una amplia gama de anestésicos, con inclusión de los medicamentos inhalados halogenados y varios fármacos intravenosos (propofol, barbitúricos, etomidato y neuroesteroides) (Krasowski y Harrison, 1999). En concentraciones clínicas, los anestésicos generales aumentan la sensibilidad de los receptores $GABA_A$ al GABA, al facilitar la neurotransmisión inhibidora y al deprimir la actividad del sistema nervioso. Parece probable que el efecto de los anestésicos sobre el receptor $GABA_A$ sea mediado por la unión de estos medicamentos a ciertos sitios en la proteína del receptor $GABA_A$, ya que las mutaciones puntuales en el receptor pueden eliminar los efectos del anestésico sobre la función del canal iónico (Mihic *et al*., 1997). También parece posible que haya sitios de unión específicos para al menos varias clases de anestésicos, ya que las mutaciones en ciertas regiones (y subunidades) del receptor $GABA_A$ afectan de modo selectivo a las actividades de varios anestésicos (Belelli *et al.*, 1997; Krasowski y Harrison, 1999). Debe aclararse también que ninguno

de los anestésicos generales compite con el GABA por los sitios de fijación en el receptor. La capacidad del propofol y la del etomidato para inhibir la respuesta a estímulos nocivos es mediada por un sitio específico en la subunidad β_3 del receptor $GABA_A$ (Jurd *et al.*, 2003), en tanto que los efectos sedantes de los anestésicos en cuestión son mediados en el mismo sitio en la subunidad β_2 (Reynolds *et al.*, 2003). Los resultados anteriores indican que los dos componentes de la anestesia *pueden* ser mediados por receptores $GABA_A$; en el caso de anestésicos diferentes del propofol y el etomidato, todavía no se han identificado los componentes de la anestesia que *son* producidos por acciones en los receptores ácido aminobutírico γA.

Como elementos en relación estructural íntima con los receptores $GABA_A$ se encuentran otros canales iónicos que dependen del ligando, que incluyen los receptores de glicina y los receptores acetilcolínicos nicotínicos de neuronas. Los receptores de glicina pueden intervenir para mediar la inhibición que causan los anestésicos, de las respuestas a estímulos nocivos. Las concentraciones clínicas de los anestésicos por inhalación aumentan la capacidad de la glicina para activar los canales de cloro sensibles a glicina (receptores de glicina), que cumplen una función importante en la neurotransmisión inhibidora a nivel de la médula espinal y tallo encefálico. El propofol (Hales y Lambert, 1988), los neuroesteroides y los barbitúricos también potencian las corrientes activadas por glicina, en tanto que el etomidato y la ketamina no (Mascia *et al*., 1996). Las concentraciones subanestésicas de los productos por inhalación inhiben algunas clases de receptores acetilcolínicos nicotínicos de neuronas (Violet *et al.*, 1997; Flood *et al.*, 1997). Sin embargo, dichas acciones al parecer no median la inmovilización por el anestésico (Eger *et al*., 2002); más bien, los receptores nicotínicos en neuronas podrían mediar otros componentes de la anestesia como la analgesia o la amnesia.

Los únicos anestésicos generales que no ejercen efectos importantes en los receptores $GABA_A$ o de glicina son ketamina, óxido nitroso, ciclopropano y *xenón*. Dichos agentes inhiben un tipo diferente de conducto iónico regulado por ligando, el receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (*véase* cap. 12). Los receptores NMDA son conductos catiónicos regulados por glutamato que en alguna forma muestran selectividad por el calcio y que intervienen en la modulación a largo plazo de la respuesta sináptica (potenciación a largo plazo) y la neurotoxicidad mediada por glutamato. La ketamina inhibe los receptores NMDA al unirse al sitio de *fenciclidina* en la proteína del receptor NMDA (Anis *et al.*, 1983) y se considera que el receptor NMDA constituye la principal molécula "blanco" para que se ejerzan las acciones anestésicas de la ketamina. El óxido nitroso (Mennerick *et al.*, 1998); Jevtovic-Todorovic *et al.*, 1998), el ciclopropano (Raines *et al.*, 2001), y el xenón (Franks *et al.*, 1998; de Sousa *et al.*, 2000) son inhibidores potentes y selectivos de corrientes activadas por NMDA, lo cual sugiere que tales agentes también pueden originar inconsciencia *a través de* sus acciones en los receptores *N*-metil-D-aspartato.

Los anestésicos por inhalación poseen otras dos moléculas "blanco" que pueden mediar algunas de sus acciones. Los anestésicos halogenados de ese tipo activan algunos miembros de los conductos de potasio conocidos como conductos del dominio de poro doble (Gray *et al*., 1998; Patel *et al.*, 1999); los otros miembros de la familia de conductos con el dominio de dos poros son activados por xenón, óxido nitroso y ciclopropano (Gruss *et al.*, 2004). Los conductos mencionados son importantes para que se desencadene el potencial de membrana en reposo de las neuronas y pudieran ser el sitio molecular a través del cual tales agentes hiperpolarizan las neuronas. Un segundo "objetivo" sería la maquinaria molecular que interviene en la liberación del neurotransmisor. En *Caenorhabditis elegans*, para que actúe un anestésico por inhalación se necesita un complejo proteínico (sintaxina, proteína sinaptosómica de 25 kDa [*synaptosomal protein 25 kDa*, SNAP-25], sinaptobrevina) que interviene en la liberación del neurotransmisor a nivel sináptico (van Swinderen *et al.*, 1999). Las interacciones moleculares comentadas pudieran explicar en parte la capacidad de los anestésicos por inhalación para originar inhibición presináptica en el hipocampo y todo ello podría contribuir al efecto amnésico de los anestésicos por inhalación.

Resumen. Las pruebas actuales sostienen que la mayoría de los anestésicos generales intravenosos actúa de manera predominante a través de los receptores $GABA_A$ y tal vez mediante algunas interacciones con otros canales fónicos operados por ligando. Los agentes por inhalación halogenados tienen una variedad de blancos moleculares, congruentes con su estado de anestésicos completos (todos los componentes). El óxido nitroso, la ketamina y el xenón constituyen la tercera categoría de anestésicos generales que posiblemente originen inconsciencia *al* inhibir el receptor NMDA, activar los canales de potasio con dominio de dos poros o al tener ambas acciones. Rudolph y Antkowiak (2004) revisaron los mecanismos moleculares de los anestésicos generales.

ANESTÉSICOS PARENTERALES

Principios farmacocinéticos

Los anestésicos parenterales son compuestos de moléculas pequeñas, hidrófobos, aromáticos o heterocíclicos sustituidos (fig. 13-1). La "hidrofobicidad" es el factor que rige sus características farmacocinéticas (Shafer y Stanski, 1992). Después de una sola inyección intravenosa directa muestran partición preferencial entre los tejidos con gran circulación y lipófilos del encéfalo y la médula espinal, en donde originan la anestesia en un "solo ciclo" circulatorio. Más adelante sus niveles en sangre disminuyen rápido, con lo cual el fármaco se redistribuye fuera del SNC al volver a la sangre. En este punto el anestésico se difunde a tejidos con un riego menor

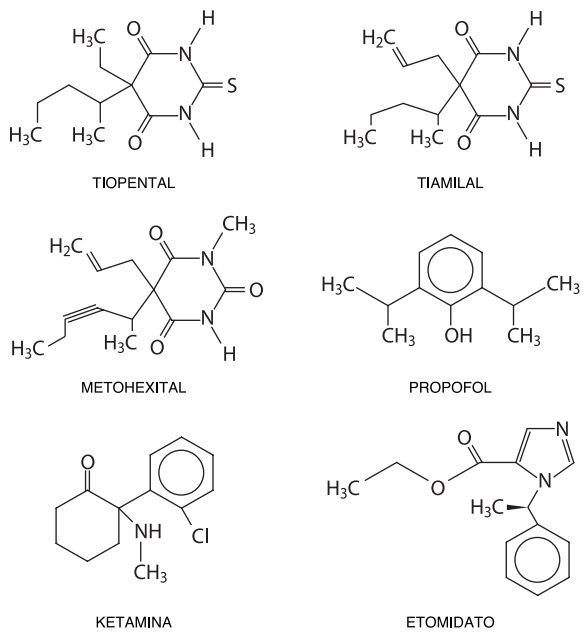


Figura 13-1. ***Estructura de los anestésicos parenterales.***

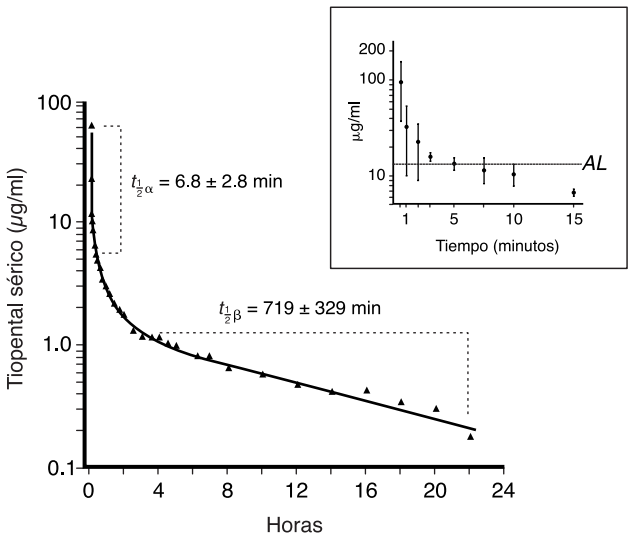


Figura 13-2. ***Concentraciones séricas de tiopental luego de una única dosis intravenosa de inducción.*** Las concentraciones séricas de tiopental después de una carga rápida pueden describirse por dos constantes de tiempo: $t_{\frac{1}{2}}\alpha$ y $t_{\frac{1}{2}}\beta$. La reducción inicial es rápida ($t_{\frac{1}{2}}\alpha$ <10 min) y se debe a la redistribución del medicamento desde el plasma y los tejidos altamente regados, como cerebro y médula espinal hacia tejidos menos regados como músculos y grasa. Durante esta fase de redistribución, la concentración sérica de tiopental se reduce a valores (AL, concentración al despertar [*awakening level*]) donde los individuos despiertan (*véase* recuadro; concentración sérica promedio de tiopental en 12 pacientes luego de una carga intravenosa rápida de tiopental de 6 mg/kg). El metabolismo y eliminación subsiguientes son mucho más lentos y se caracterizan por una semivida ($t_{\frac{1}{2}}\beta$) de más de 10 h. (Adaptado con autorización de Burch y Stanski, 1983.)

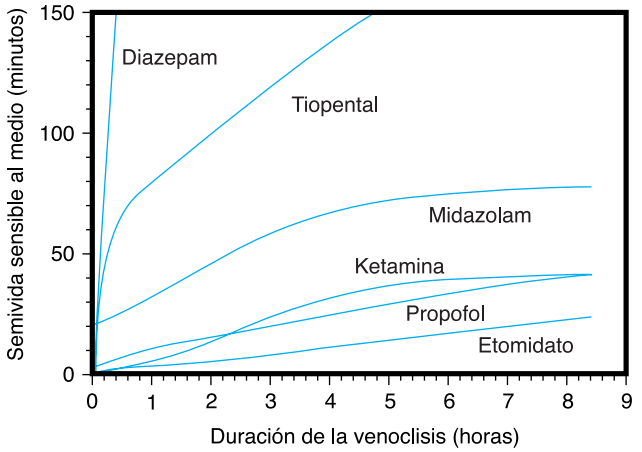


Figura 13-3. ***Semivida de los anestésicos generales sensibles al medio.*** La duración de la acción de dosis intravenosas simples de anestésicos/hipnóticos es corta de manera similar para todos, y determinada por la redistribución de los fármacos desde sus sitios activos (*véase* fig. 13-2). Sin embargo, luego de administraciones intravenosas prolongadas, la semivida de los medicamentos y la duración de la acción dependen de una compleja interacción entre el grado de redistribución del fármaco, la cantidad de sustancia acumulada en grasa y el índice metabólico del medicamento. Este fenómeno ha sido denominado *semivida sensible al medio;* es decir, la semivida de un medicamento sólo puede valorarse si se conoce el medio (la dosis total y alrededor de qué tiempo se administró). Obsérvese que la semivida de algunos fármacos, como el etomidato, el propofol y la ketamina, aumentan sólo de manera moderada con administraciones intravenosas prolongadas; otras (p. ej., el diazepam y el tiopental) aumentan de modo notable. (Con autorización de Reves *et al.*, 1994.)

como el músculo y las vísceras y con menor rapidez al tejido adiposo que tiene deficiente riego pero que es altamente hidrófobo. La terminación de la anestesia luego de una carga rápida única de anestésicos parenterales se debe de preferencia a la redistribución fuera del sistema nervioso y no a su metabolismo (fig. 13-2). Luego de la redistribución, las concentraciones anestésicas sanguíneas disminuyen según una interacción compleja entre la tasa metabólica y la cantidad y lipofilia de la sustancia almacenada en los compartimientos periféricos (Hughes *et al.*, 1992; Shafer y Stanski, 1992). Por tanto, las semividas de los anestésicos parenterales son "sensibles al entorno", y el grado en que una semivida varíe de manera significativa de fármaco a fármaco puede predecirse con base en las diferentes y notorias hidrofobicidades y depuraciones metabólicas (cuadro 13-2 y fig. 13-3). Por ejemplo, luego de una carga rápida única de tiopental, los pacientes usualmente salen del estado anestésico luego de 10 min; de todas maneras, un sujeto quizá requiera más de un día para despertar de una administración por vía intravenosa prolongada de tiopental. La mayor parte de la variabilidad individual en la sensibilidad a los anestésicos parenterales quizá se explique a través de factores farmacocinéticos (Wada *et al.*, 1997). Por ejemplo, en pacientes con un gasto cardíaco bajo, el riego relativo y la fracción de la dosis que llega al encéfalo es mayor. Por tanto, los pacientes con choque séptico y aquellos con miocardiopatías requieren por lo regular dosis anestésicas más bajas. Los individuos de edad avanzada suelen necesitar dosis más bajas en razón de un volumen de distribución inicial menor (Homer y Stanski, 1985). Como se describe más adelante en este capítulo, principios similares gobiernan la farmacocinética de los anestésicos por inhalación hidrófobos, sumados a la complejidad de la administración del medicamento por inhalación.

SUSTANCIAS PARENTERALES ESPECÍFICAS

Barbitúricos

Propiedades químicas y presentaciones. Los barbitúricos anestésicos son derivados del ácido barbitúrico (2,4,6-trioxohexahidropirimidina), con oxígeno o sulfuro en la posición 2 (fig. 13-1). Los tres barbitúricos que se utilizan para la anestesia clínica son el *tiopental sódico, tiamilal sódico* y el *metohexital sódico.* El tiopental sódico (PENTOTAL) es el más

Cuadro 13-2

Propiedades farmacológicas de los anestésicos parenterales

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS PARA INDUCCIÓN IV (mg/kg)	NIVEL HIPNÓTICO MÍNIMO (μg/ml)	DURACIÓN CON LA DOSIS DE INDUCCIÓN (min)	SEMIVIDA $_{\beta}$ (horas)	*CL* (ml/min^{-1}/kg^{-1})	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	V_{SS} (L/kg)
Tiopental	25 mg/ml en solución acuosa + 1.5 mg/ml de Na_2CO_3; pH = 10-11	3-5	15.6	5-8	12.1	3.4	85	2.3
Metohexital	10 mg/ml en solución acuosa + 1.5 mg/ml de Na_2CO_3; pH = 10-11	1-2	10	4-7	3.9	10.9	85	2.2
Propofol	10 mg/ml en aceite de soya al 10%, glicerol al 2.25%, PL de huevo al 1.2%, EDTA al 0.005% o Na-MBS al 0.025%; pH = 4.5-7	1.5-2.5	1.1	4-8	1.8	30	98	2.3
Etomidato	2 mg/ml en PG al 35%; pH = 6.9	0.2-0.4	0.3	4-8	2.9	17.9	76	2.5
Ketamina	10, 50 o 100 mg/ml en solución acuosa; pH = 3.5-5.5	0.5-1.5	1	10-15	3.0	19.1	27	3.1

FUENTE: Tiopental: Clarke *et al.*, 1968; Burch y Stanski, 1983; Hudson *et al.*, 1983; Hung *et al.*, 1992; metohexital: Brand *et al.*, 1963; Clarke *et al.*, 1968; Kay y Stephenson, 1981; Hudson *et al.*, 1983; McMurray *et al.*, 1986; propofol: Kirkpatrick *et al.*, 1988; Langley y Heel, 1988; Shafer *et al.*, 1988; etomidato: Doenicke, 1974; Meuldermans y Heykants, 1976; Fragen *et al.*, 1983; Hebron *et al.*, 1983; ketamina: Chang y Glazko, 1974; Clements y Nimmo, 1981; White *et al.*, 1982; Dayton *et al.*, 1983. ABREVIATURAS: *CL*, eliminación *(clearance);* V_{ss}, volumen de distribución en estado "dinámico" *(volume of distribution steady state);* EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; Na-MBS, metabisulfito de sodio *(Na-metabisulfite);* PG, propilenglicol; PL, fosfolípido *(phospholipid);* IV, vía intravenosa.

utilizado para inducir la anestesia. Estos barbitúricos anestésicos son suministrados como mezclas racémicas a pesar de la enantioselectividad en su potencia anestésica (Andrews y Mark, 1982). Los barbitúricos son formulados como las sales sódicas con 6% de carbonato sódico y reconstituidos en agua o solución salina isotónica para producir soluciones alcalinas de 1% (metohexital), 2% (tiamilal), o 2.5% (tiopental) con los pH de 10 a 11. Una vez reconstituidos, los tiobarbitúricos son estables en solución hasta más de una semana y el metohexital hasta más de seis semanas, en caso de estar refrigerado. *La mezcla con fármacos más ácidos, por lo común usados durante la inducción anestésica, puede ocasionar la precipitación de los barbitúricos como ácido libre; de esta manera, en la práctica clínica se atrasa la administración de otras sustancias hasta que el catéter intravenoso esté libre de barbitúricos.*

Dosis y aplicaciones clínicas. Dosis intravenosas recomendadas para todos estos fármacos en un adulto joven y saludable se muestran en el cuadro 13-2.

La dosis característica de inducción del tiopental (3 a 5 mg/kg) produce estado de inconsciencia en 10 a 30 s con un efecto máximo en 1 min, y la duración de la anestesia es de 5 a 8 min. Los neonatos y niños requieren usualmente una dosis de inducción mayor (5 a 8 mg/kg), en tanto que los ancianos y las embarazadas necesitan una menor (1 a 3 mg/kg) (Homer y Stanski, 1985; Jonmarker *et al.*, 1987; Gin *et al.*, 1997). El cálculo de la dosis basada en la masa corporal magra disminuye la variación individual en los requerimientos de la dosificación. Las dosis pueden ser reducidas de 10 a 50% después de la premedicación con benzodiazepinas, opioides o antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 o ambos debido a su efecto hipnótico aditivo (Short *et al.*, 1991; Nishina *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1996). El tiamilal es aproximadamente equipotente con, y en todos los aspectos muy similar, al tiopental. El metohexital (BREVITAL) es tres veces más potente, pero similar al tiopental en el comienzo y la duración de acción. El tiopental y el tiamilal producen poco o ningún dolor en el sitio de inyección; el metohexital genera un dolor leve. La irritación venosa puede reducirse al inyectarse en venas grandes, no las de las manos, y por inyección intravenosa previa de lidocaína (0.5 a 1 mg/kg). La inyección intraarterial de tiobarbitúricos puede inducir inflamación intensa y reacciones en potencia necróticas, por lo que debe evitarse. El tiopental por lo general evoca el sabor del ajo justo antes de inducir la anestesia. El metohexital y, en menor grado, los otros barbitúricos pueden producir un fenómeno de excitación como temblor muscular, hipertonía e hipo. Para la inducción no intravenosa en pacientes pediátricos, todos estos medicamentos pueden suministrarse por vía rectal en dosis aproximadamente 10 veces mayores que por la intravenosa.

Farmacocinética y metabolismo. Los parámetros farmacocinéticos para cada fármaco se listan en el cuadro 13-2. Como se ha analizado, el principal mecanismo que limita la duración de la anestesia después de dosis únicas es la redistribución de estos medicamentos hidrófobos desde el encéfalo a otros tejidos. Sin embargo, luego de dosis múltiples o administraciones por vía intravenosa lenta, la duración de la acción de los barbitúricos varía de modo considerable, según sea su depuración.

El metohexital es diferente de los otros dos barbitúricos en que su depuración es más rápida; por tanto, se acumula menos durante administraciones por goteo prolongadas (Schwilden y Stoeckel, 1990). Debido a su lenta eliminación y a sus grandes volúmenes de distribución, las administraciones por goteo prolongadas o grandes dosis de tiopental y tiamilal pueden generar estado de inconsciencia que durará por varios días. Aun dosis únicas de inducción de tiopental y, a menor escala, de metohexital, pueden originar deterioro psicomotor durante más de 8 h (Korttila *et al.*, 1975; Beskow *et al.*, 1995). El metohexital se ha utilizado a menudo para procedimientos extrahospitalarios en donde se busca un retorno rápido al estado de alerta, pero esta función ha sido ahora ocupada ampliamente por el anestésico propofol (*véase* más adelante en este capítulo). Estos tres fármacos se eliminan por metabolismo hepático y se excretan por el riñón como metabolitos inactivos; una pequeña fracción del tiopental experimenta una reacción de desulfuración para generar el pentobarbital, un hipnótico de larga duración (Chan *et al.*, 1985). Las sustancias se unen en alto grado a las proteínas plasmáticas (cuadro 13-2). Enfermedades hepáticas u otras entidades patológicas que reducen las concentraciones de proteínas séricas disminuirán el volumen de distribución y, por tanto, incrementarán la concentración libre inicial y, con ello, el efecto hipnótico de la dosis de inducción.

Efectos adversos. ***Sistema nervioso.*** Además de producir anestesia general, los barbitúricos reducen de manera dependiente de la dosis el índice metabólico cerebral, medido por la utilización encefálica de oxígeno (índice metabólico cerebral de oxígeno: [*cerebral metabolic rate of* O_2, $CMRO_2$]). La dosis de inducción del tiopental reduce 25 a 30% el $CMRO_2$; hay una merma máxima de 55% con dosis dos a cinco veces mayores que la dosis de inducción (Stullken *et al*., 1977). Como consecuencia de la reducción de $CMRO_2$, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal también se reducen (Shapiro *et al.*, 1973).

Dado que disminuye de manera notoria el metabolismo cerebral, el tiopental se ha evaluado como un fármaco protector contra la isquemia cerebral. Por lo menos un estudio en seres humanos sugiere que el tiopental tal vez sea eficaz al mejorar el daño isquémico en el ajuste perioperatorio (Nussmeier *et al.*, 1986). Este medicamento también disminuye la presión intraocular (Joshi y Bruce, 1975). Los barbitúricos son eficaces anticonvulsivos, quizá debido a la actividad depresiva del SNC. El tiopental en particular tiene probada eficacia para el tratamiento de estados epilépticos (Modica *et al.*, 1990).

Aparato cardiovascular. *Los barbitúricos anestésicos producen una disminución dependiente de la dosis en la presión arterial.* El efecto es causado predominantemente por vasodilatación, en particular por venodilatación y, en menor grado, por una pequeña reducción directa de la contractilidad miocárdica. De manera característica, la frecuencia cardíaca se incrementa como respuesta compensadora a la disminución de la presión arterial, aunque los barbitúricos merman los reflejos de los barorreceptores.

La hipotensión tal vez sea intensa en pacientes con capacidad deteriorada para compensar la venodilatación, por ejemplo, aquellos con hipovolemia, miocardiopatía, valvulopatía, enfermedad coronaria, taponamiento cardíaco o en tratamiento con bloqueadores β. El tiopental no está necesariamente contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria, ya que la tasa de suministro para el requerimiento de oxígeno miocárdico parece ser adecuada dentro de los límites de la presión arterial normal del sujeto (Reiz *et al.*, 1981). Ninguno de los barbitúricos ha sido arritmógeno.

Aparato respiratorio. *Los barbitúricos son depresores respiratorios.* La dosis de inducción del tiopental disminuye la ventilación por minuto y el volumen de ventilación pulmonar con nula o escasa reducción de la frecuencia respiratoria

(Grounds *et al.*, 1987). Las respuestas reflejas a la hipercapnia y a la hipoxia están disminuidas con los anestésicos barbitúricos (Hirshman *et al.*, 1975), y la apnea puede ocurrir a dosis mayores o ante otros depresores respiratorios como los opioides. Con la excepción de reacciones poco ordinarias de tipo anafilactoide, estos fármacos tienen poco efecto en el tono broncomotor y pueden usarse sin riesgo alguno en personas asmáticas (Kingston y Hirshman, 1984).

Otros efectos adversos. La administración a corto plazo de los barbitúricos no tiene efectos clínicamente significativos en los sistemas hepático, renal o endocrino. Una sola dosis de inducción del tiopental no altera el tono en el útero grávido, pero produce una depresión leve y transitoria de la actividad del recién nacido (Kosaka *et al.*, 1969). Las alergias reales a los barbitúricos son raras (Baldo *et al.*, 1991); sin embargo, en ocasiones ha inducido liberación de histamina (Sprung *et al.*, 1997). Los barbitúricos pueden causar crisis letales de porfiria en pacientes con porfiria intermitente aguda o veteada y están contraindicados en dichos sujetos. A diferencia de los anestésicos por inhalación y la succinilcolina, los barbitúricos y otros anestésicos parenterales no parecen generar hipertermia maligna (Rosenberg *et al.*, 1997).

Propofol

Propiedades químicas y presentaciones. El propofol es el anestésico parenteral utilizado con más frecuencia en Estados Unidos. El ingrediente activo del propofol, 2,6-diisopropilfenol, es esencialmente insoluble en soluciones acuosas y se prepara sólo para administración intravenosa al 1% (10 mg/ml) como una emulsión en 10% de aceite de soya, 2.25% de glicerol y 1.2% de fosfolípido purificado de huevo. En Estados Unidos, el ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) disódico (0.05 mg/ml) o metabisulfito de sodio (0.25 mg/ml) se agrega para inhibir el crecimiento bacteriano. De todos modos, se ha comunicado una significativa contaminación bacteriana en contenedores abiertos y se ha relacionado con infecciones graves; el propofol debe administrarse poco después de eliminar el paquete estéril.

Dosis y aplicaciones clínicas. La dosis de inducción de propofol (DIPRIVAN) en un adulto sano es de 1.5 a 2.5 mg/kg. El propofol tiene un comienzo y una duración de anestesia similares a los del tiopental (cuadro 13-2). Así como con los barbitúricos, las dosis deben reducirse en pacientes de edad avanzada y cuando se proporcionan otros sedantes de manera concomitante, en tanto que deben aumentarse en niños pequeños. El propofol, por su semivida de eliminación relativamente breve, suele utilizarse para el mantenimiento y también para la inducción de la anestesia. En el caso de técnicas breves, son eficaces dosis pequeñas en inyección directa (10 a 50% de la dosis de inducción) cada 5 min o según sean necesarias. El propofol en goteo intravenoso origina un nivel farmacológico más estable (100 a 300 μg/kg de peso/min) y en este caso es mejor para la fase de mantenimiento a largo plazo de la anestesia. El ritmo de goteo debe ajustarse a la reacción del paciente y los valores de otros hipnóticos. Las dosis sedantes de propofol son de 20 a 50% de las requeridas para la anestesia general. Sin embargo, aun con estas dosis pequeñas, se debe estar alerta y preparado para todos los efectos adversos del propofol analizados más adelante, en particular la obstrucción de las vías respiratorias y la apnea. El propofol causa dolor al ser inyectado, el cual es sensible de reducirse con lidocaína y con la administración en grandes venas del brazo y antecubitales. Ocurren fenómenos excitadores durante la inducción con propofol con casi la misma frecuencia que con tiopental, pero mucho menos frecuente que con metohexital (Langley y Heel, 1988).

Farmacocinética y metabolismo. La del propofol está gobernada por los mismos principios que se aplican a los barbitúricos. El comienzo y duración de la anestesia después de una carga rápida simple son similares a los del tiopental (Langley y Heel, 1988). Sin embargo, la recuperación de dosis múltiples o administraciones intravenosas por goteo prolongadas ha sido más rápida después del propofol que después del tiopental o incluso el metohexital (Doze *et al.*, 1986; Langley y Heel, 1988).

La acción más breve del propofol después de goteo intravenoso se explica por su eliminación muy grande, junto con la difusión lenta del mismo desde el compartimiento periférico al central (fig. 13-3). La rápida depuración del propofol explica una menor intensidad de la resaca comparada con la de los barbitúricos, lo cual puede permitir una salida más rápida de la sala de recuperación. El propofol se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos menos activos que se eliminan por el riñón (Simons *et al.*, 1995); sin embargo, su depuración excede el flujo sanguíneo hepático, y se ha encontrado metabolismo extrahepático (Veroli *et al.*, 1992). El propofol se une en alto grado a las proteínas, y su farmacocinética, como la de los barbitúricos, puede afectarse en aquellas situaciones que modifican las proteínas séricas (Kirkpatrick *et al.*, 1988).

Efectos adversos. ***Sistema nervioso.*** Los efectos del propofol en el sistema nervioso central son similares a los de los barbitúricos.

El propofol disminuye el $CMRO_2$, el flujo sanguíneo cerebral y las presiones intracraneal e intraocular en casi el mismo grado que el tiopental (Langley y Heel, 1988). Como el tiopental, el propofol se ha utilizado en pacientes en riesgo de isquemia cerebral (Ravussin y de Tribolet, 1993); sin embargo, no se han llevado a cabo estudios en seres humanos que determinen la eficacia del propofol como neuroprotector. Los resultados de estudios acerca de los efectos anticonvulsivos del propofol han sido contradictorios con respecto a otros que sugieren que presenta actividad proconvulsiva cuando se combina con otros medicamentos (Modica *et al.*, 1990). De esta manera, a diferencia del tiopental, el propofol no está probado para tratamiento de la crisis epiléptica aguda.

Aparato cardiovascular. El propofol produce una disminución de la presión arterial dependiente de dosis que es mucho mayor a la producida por el tiopental (Grounds *et al.*, 1985; Langley y Heel, 1988). La merma súbita de la presión arterial quizá sea explicada por la vasodilatación y por la leve depresión de la contractilidad miocárdica (Grounds *et al.*, 1985). El propofol amortigua el reflejo barorreceptor o es directamente vagotónico, o ambos efectos, porque sólo se observan pequeños incrementos de la frecuencia cardíaca ante cualquier disminución de la presión arterial inducida por propofol (Langley y Heel, 1988). Así como el tiopental, el propofol debe utilizarse con cuidado en pacientes en riesgo, o con intolerancia a las disminuciones de la presión arterial.

Efectos respiratorios y otros efectos adversos. En dosis equipotentes, el propofol produce un grado de depresión res-

piratoria mínimamente mayor que el tiopental (Blouin *et al.*, 1991). Los pacientes a los que se ha suministrado propofol deben ser vigilados para asegurar oxigenación y ventilación adecuadas. Es menos probable el broncoespasmo con propofol que con los barbitúricos (Pizov *et al*., 1995). Carece de efectos clínicamente significativos en hígado, riñón y órganos endocrinos. A diferencia del tiopental, el propofol parece poseer acción antiemética importante, y es una buena elección para la sedación o anestesia en pacientes con alto riesgo de tener náuseas y vómito (McCollum *et al*., 1988). El propofol produce reacciones anafilactoides y de liberación histamínica en casi la misma baja frecuencia que el tiopental (Laxenaire *et al*., 1992). Aunque el propofol cruza las membranas placentarias, se considera seguro para utilizarlo en pacientes embarazadas, con reducción transitoria de la actividad del recién nacido, de manera similar al tiopental (Abboud *et al.*, 1995).

Etomidato

Propiedades químicas y presentaciones. El etomidato es un imidazol sustituido que es provisto como el D-isómero activo (fig. 13-1); escasamente es soluble en agua y se prepara como una solución de 2 mg/ml en 35% de propilenglicol. A diferencia del tiopental, el etomidato no induce la precipitación de bloqueadores neuromusculares u otros fármacos suministrados a menudo durante la inducción anestésica.

Dosis y aplicación clínica. El etomidato (AMIDATE) se utiliza en especial para la inducción anestésica en pacientes con riesgo de hipotensión.

La dosis de inducción del etomidato (0.2 a 0.4 mg/kg) tiene un comienzo rápido y una corta duración de acción (cuadro 13-2), y se acompaña de una alta incidencia de dolor en el sitio de inyección y de movimientos mioclónicos. La lidocaína alivia eficazmente el dolor de la inyección (Galloway *et al.*, 1982), en tanto que los movimientos mioclónicos se pueden aplacar por la premedicación a base de benzodiazepinas u opiáceos. El etomidato es adecuado desde el punto de vista farmacocinético para el mantenimiento de la anestesia (10 μg/kg/min) o la sedación (5 μg/kg/min); sin embargo, no se recomiendan administraciones por goteo prolongadas por las razones analizadas más adelante en este capítulo. El etomidato puede suministrarse por vía rectal (6.5 mg/kg) con un comienzo de acción de aproximadamente 5 minutos.

Farmacocinética y metabolismo. Una dosis de inducción de etomidato tiene un rápido comienzo y una duración de acción dependiente de la redistribución (cuadro 13-2). El metabolismo del etomidato ocurre en el hígado, donde primariamente se hidroliza a compuestos inactivos (Heykants *et al.*, 1975; Gooding y Corssen, 1976). La eliminación es renal (78%) y biliar (22%). Comparado con el tiopental, la duración de acción del etomidato aumenta menos con dosis repetidas (fig. 13-3). La fijación del etomidato a las proteínas plasmáticas es alta, pero es menor que la de los barbitúricos y el propofol (cuadro 13-2).

Efectos adversos. ***Sistema nervioso.*** Los efectos del etomidato en el flujo sanguíneo cerebral, en el metabolismo, y en las presiones intracraneales e intraoculares son similares a las del tiopental (Modica *et al.*, 1992). El etomidato se ha usado como fármaco protector contra la isquemia cerebral; sin embargo, estudios en animales no hallaron un efecto beneficioso uniforme (Drummond *et al.*, 1995), y ningún experimento controlado se ha realizado en seres humanos. En algunos estudios, el etomidato mostró ser proconvulsivo y no es un tratamiento comprobado para crisis epilépticas (Modica *et al.*, 1990).

Aparato cardiovascular. La estabilidad cardiovascular después de la inducción es una gran ventaja del etomidato sobre los barbitúricos y el propofol. La dosis de inducción del etomidato de manera característica produce un pequeño incremento de la frecuencia cardíaca y poca o ninguna reducción de la presión arterial o del gasto cardíaco (Criado *et al.*, 1980). El etomidato tiene poco efecto en la presión de riego coronario y reduce el consumo miocárdico de oxígeno (Kettler *et al.*, 1974). De esta manera, de todos los agentes de inducción, el etomidato es el más apropiado para mantener la estabilidad cardiovascular en pacientes con enfermedades coronarias, miocardiopatía, así como enfermedad cerebrovascular, hipovolemia, o ambas.

Efectos respiratorios y otros efectos adversos. El grado de depresión respiratoria por el etomidato parece ser menor que la del tiopental (Morgan *et al.*, 1977). Al igual que el metohexital, el etomidato puede inducir a veces hipo, pero no estimula mucho la liberación de histamina. A pesar de los mínimos efectos cardíacos y respiratorios, el etomidato tiene dos grandes desventajas: primero, se le relacionó con un incremento considerable de náuseas y vómitos (Fragen *et al.*, 1979). En segundo lugar, el etomidato inhibe la acción de enzimas biosintéticas de las suprarrenales necesarias para la producción de cortisol y otros esteroides, y quizá inhiba la respuesta corticosuprarrenal al estrés (Ledingham *et al.*, 1983). Aun dosis únicas de inducciones de etomidato pueden reducir de manera escasa y momentánea los valores del cortisol (Wagner *et al.*, 1984), pero ninguna diferencia significativa se ha encontrado en los resultados después de la administración a corto plazo aun para las variables específicamente conocidas como las relacionadas con la supresión adrenocortical (Wagner *et al.*, 1984). Por tanto, en tanto que el etomidato no se recomienda para infundir a largo plazo, parece ser seguro para la inducción de la anestesia y tiene algunas ventajas únicas en pacientes con tendencias a la inestabilidad hemodinámica.

Ketamina

Propiedades químicas y presentaciones. La ketamina es una arilciclohexilamina, un congénere de la fenciclidina (fig. 13-1). Se suministra como una mezcla racémica, a pesar de que el isómero-S es más potente y tiene menos efectos secundarios (White *et al.*, 1982). Aunque es más lipófila que el tiopental, la ketamina es soluble al agua y está disponible en solución de cloruro de sodio al 10, 50 y 100 mg/ml con cloruro de benzetonio como conservador.

Dosis y aplicaciones clínicas. La ketamina (KETALAR, otros) tiene propiedades únicas que la hacen útil para aneste-

siar a pacientes con riesgo de hipotensión y broncoespasmo y para ciertos procedimientos pediátricos. Sin embargo, tiene numerosos efectos secundarios que limitan su uso sistemático. La ketamina origina rápidamente un estado hipnótico distinto al de los otros anestésicos. Los pacientes tienen una profunda analgesia, no responden a órdenes, y tienen amnesia, pero pueden tener los ojos abiertos, mover los miembros de manera involuntaria, y por lo general tienen respiración espontánea. Este estado cataléptico ha sido definido como *anestesia disociativa.*

La ketamina por lo regular se administra por vía intravenosa, pero también es eficaz por las vías intramuscular, oral y rectal. Las dosis de inducción son de 0.5 a 1.5 mg/kg por vía intravenosa, de 4 a 6 mg/kg por vía intramuscular y de 8 a 10 mg/kg por vía rectal (White *et al.,* 1982). El comienzo de la acción después de la dosis intravenosa es similar a la de otros anestésicos parenterales, pero la duración de la anestesia de una sola dosis es más larga (cuadro 13-2). En ocasiones, la ketamina se utiliza para el mantenimiento de la anestesia en un goteo lento de 25 a 100 μg/kg/min (White *et al.,* 1982). La ketamina no produce dolor al inyectarla ni verdadero comportamiento de excitación, como en el caso del metohexital, aunque puede inducir movimientos involuntarios que es posible confundir con excitación anestésica.

Farmacocinética y metabolismo. El comienzo y la duración de una dosis de inducción de ketamina están determinados por el mismo mecanismo de distribución y redistribución que los otros anestésicos parenterales.

La ketamina se metaboliza en el hígado a norketamina, que tiene una reducida actividad en el SNC; la norketamina luego se metaboliza y elimina por orina y bilis (Chang *et al.,* 1974). La ketamina tiene un gran volumen de distribución y una rápida depuración que la hace apropiada para la administración por vía intravenosa lenta y continua sin la drástica prolongación del tiempo de acción vista con el tiopental (cuadro 13-2 y fig. 13-3). La unión a proteínas es más baja con la ketamina que con otros anestésicos parenterales (cuadro 13-2).

Efectos adversos. ***Sistema nervioso.*** La ketamina posee actividad simpaticomimética indirecta (White *et al.,* 1992). La ketamina posee efectos sobre el comportamiento que son distintos de los de otros anestésicos. El estado cataléptico inducido por la ketamina se acompaña de nistagmo con dilatación pupilar, salivación o lagrimeo o ambos, y movimientos espontáneos de los miembros con un incremento general del tono muscular. Aunque la ketamina no origina el estado clásico de anestesia, los pacientes son anestesiados de manera tal que se encuentran amnésicos e insensibles al estímulo doloroso. Además, la ketamina origina una analgesia profunda, la cual es una gran ventaja en comparación con los otros anestésicos parenterales (White *et al.,* 1982).

A diferencia de los otros anestésicos parenterales, la ketamina incrementa el flujo sanguíneo encefálico y la presión intracraneal (*intracranial pressure,* ICP) con una mínima alteración del metabolismo cerebral. Estos efectos pueden ser atenuados por la administración concurrente de tiopental, benzodiazepinas, o ambos, junto con la hiperventilación (Belopavlovic y Buchthal, 1982; Mayberg *et al.,* 1995). Sin embargo, dado que hay otros anestésicos que realmente reducen la presión intracraneal y el metabolismo encefálico, la ketamina está relativamente contraindicada en personas con presión intracraneal aumentada o en aquellos con riesgo de isquemia cerebral; en algunos estudios, ha producido un incremento de la presión intraocular, y su uso para inducción en pacientes con lesiones abiertas del globo ocular es controvertida (Whitacre y Ellis, 1984). Los efectos de la ketamina sobre la actividad convulsiva son variables sin gran actividad que estimule o inhiba las convulsiones (Modica *et al.,* 1990). El delirio es una situación de urgencia, el cual constituye una complicación frecuente de la ketamina caracterizado por alucinaciones, sueños vívidos e ilusiones, que puede conducir a gran malestar en los pacientes y complicar el tratamiento posoperatorio (White *et al.,* 1982). Los síntomas de delirio son más habituales en la primera hora después de la salida anestésica y ocurren de modo menos frecuente en niños (Sussman, 1974). Las benzodiazepinas reducen la incidencia de delirio de salida (Dundee y Lilburn, 1978).

Aparato cardiovascular. A diferencia de otros anestésicos, las dosis de inducción de ketamina de manera característica aumentan la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Los efectos cardiovasculares son indirectos y es más probable que sean mediados por inhibición de la captación central y periférica de catecolamina (White *et al.,* 1982). Este fármaco tiene efecto inotrópico negativo directo y actividad vasodilatadora, pero estos efectos son usualmente contrarrestados por una acción simpaticomimética indirecta (Pagel *et al.,* 1992). Por tanto, para pacientes con riesgo de hipotensión durante la anestesia, la ketamina es una sustancia útil; si bien no es arritmógena, sí incrementa el consumo del oxígeno miocárdico y no es un fármaco ideal en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica (Reves *et al.,* 1978).

Aparato respiratorio. Los efectos en este sistema de la ketamina son quizá la mejor indicación para su uso. La dosis de inducción de este medicamento produce una disminución leve y transitoria de la ventilación por minuto, pero la depresión respiratoria es menos intensa que en el caso de otros anestésicos generales (White *et al.,* 1982). La ketamina es un broncodilatador potente debido a su actividad simpaticomimética indirecta (Hirshman *et al.,* 1979). Por tanto, la ketamina es un medicamento adecuado para la anestesia en pacientes con alto riesgo de broncoespasmo.

Resumen de anestésicos parenterales

Éstos son los fármacos utilizados con más frecuencia para la inducción anestésica de adultos. Su carácter lipófilo junto con el riego relativamente alto del encéfalo y de la médula espinal resultan en un comienzo rápido y una duración corta, luego de una dosis de carga rápida única. No obstante, estos medicamentos a la postre se acumulan en el tejido adiposo, lo cual prolonga la recuperación del paciente si ha recibido dosis múltiples, sobre todo para aquellas personas con velocidades de depuración bajas. Cada anestésico tiene su propio y único perfil de propiedades y efectos secundarios (resumidos en el cuadro 13-3). El tiopental y el propofol son los dos medicamentos parenterales que se utilizan de modo más

Cuadro 13-3
*Algunos efectos farmacológicos de los anestésicos parenterales**

FÁRMACO	CBF	$CMRo_2$	ICP	MAP	HR	CO	RR	$\dot{V}_E$
Tiopental	−−−	−−−	−−−	−	+	−	−	−−
Etomidato	−−−	−−−	−−−	0	0	0	−	−
Ketamina	++	0	++	+	++	+	0	0
Propofol	−−−	−−−	−−−	−−	+	−	−−	−−−

ABREVIATURAS: CBF, flujo sanguíneo cerebral *(cerebral blood flow)*; $CMRo_2$, índice metabólico cerebral de oxígeno; ICP, presión intracraneal; MAP, presión arterial media *(mean arterial pressure)*; HR, frecuencia cardíaca *(heart rate)*; CO, gasto cardíaco *(cardiac output)*; RR, frecuencia respiratoria *(respiratory rate)*; $\dot{V}_E$, ventilación por minuto. *Efectos característicos de una sola dosis de inducción en seres humanos; *véase* texto para referencias. Escala cualitativa de −−− a +++ significa leve, moderada o intensa reducción o aumento, respectivamente; 0 indica sin cambios significativos.

ordinario. El tiopental registra la trayectoria máxima de seguridad. El propofol es conveniente para procedimientos que requieran un retorno rápido al estado mental preoperativo. El etomidato por lo general se reserva para pacientes con riesgo de hipotensión o isquemia miocárdica, o ambas. La ketamina es más apropiada para sujetos con asma y para niños que han de sujetarse a procedimientos cortos y dolorosos.

ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

Introducción

Una gran variedad de gases y líquidos volátiles pueden originar anestesia. Las estructuras de los anestésicos por inhalación hoy día utilizados se muestran en la figura 13-4. Una de las propiedades que dificultan el uso de los anestésicos por inhalación es su bajo margen de seguridad; estos medicamentos tienen índices terapéuticos (LD_{50}/ED_{50}) que varían de dos a cuatro, lo cual ubica a estas sustancias entre las más peligrosas en el uso clínico. La toxicidad de ellas es en gran medida función de sus efectos adversos y cada uno de los anestésicos por inhalación tiene un perfil único de tales efectos. Por tanto, la selección de un anestésico por inhalación se basa en un equilibrio entre el padecimiento del paciente y el perfil de efectos adversos del fármaco. En las secciones siguientes se describen los efectos adversos específicos de cada uno de los anestésicos por inhalación. Éstos también varían ampliamente en cuanto a propiedades físicas. En el cuadro 13-1 se listan las propiedades físicas importantes de los agentes por inhalación de uso clínico. Estas propiedades son importantes, ya que determinan la farmacocinética de dichos agentes. De manera idónea, un fármaco por inhalación produciría una inducción rápida de anestesia y una rápida recuperación luego de su suspensión. La farmacocinética de los agentes por inhalación se revisa en la próxima sección.

Principios farmacocinéticos

Los fármacos por inhalación constituyen uno de los pocos agentes farmacológicos administrados como gases. El hecho de que estos medicamentos se comporten como gases en lugar de líquidos requiere el uso de diferentes modelos farmacocinéticos para analizar su captación y distribución. Es esencial comprender que los anestésicos por inhalación se distribuyen entre tejidos (o entre sangre y gas) para así poder alcanzar equilibrio cuando la presión parcial del gas anestésico es igual en los dos tejidos. Cuando una persona inspira

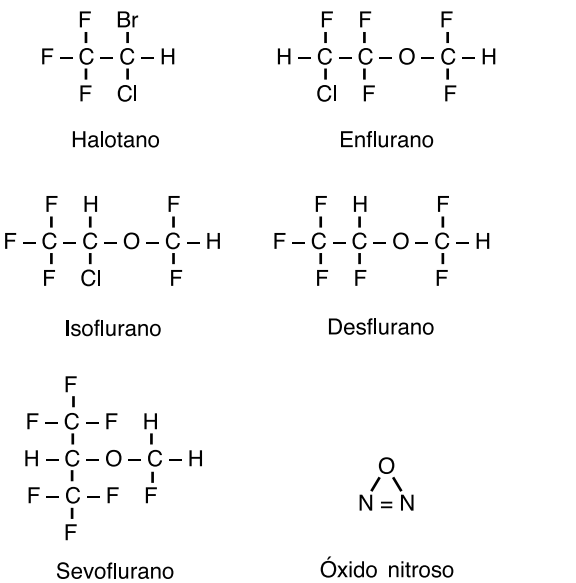


Figura 13-4. ***Estructuras de anestésicos generales inhalados.*** Obsérvese que todos los anestésicos generales por inhalación, excepto el óxido nitroso y el halotano, son éteres, y que el flúor reemplaza progresivamente otros halógenos en la aparición de otros agentes halogenados. Todas las diferencias estructurales se vinculan con cambios importantes en las propiedades farmacológicas.

un anestésico por inhalación por un tiempo lo suficiente largo, de suerte que todos los tejidos se equilibran con el anestésico, la presión parcial del anestésico en todos los tejidos será igual a la presión parcial del anestésico en el gas inspirado. Es importante notar que, mientras la presión parcial del anestésico tal vez sea igual en todos los tejidos, la concentración de anestésicos en cada tejido será diferente. Así, los coeficientes de partición del anestésico se definen como el cociente de la concentración del anestésico en dos tejidos cuando las presiones parciales del anestésico son iguales en los dos tejidos. Los coeficientes de partición sangre/gas, encéfalo/sangre y grasa/sangre para los diferentes agentes por inhalación se detallan en el cuadro 13-1. Los coeficientes de partición demuestran que los anestésicos por inhalación son más solubles en algunos tejidos (p. ej., grasa) que en otros (p. ej., sangre) y que hay un intervalo significativo en la solubilidad de los agentes por inhalación en dichos tejidos.

En la práctica clínica, es posible vigilar el equilibrio del paciente con el gas anestésico. El equilibrio se logra cuando la presión parcial en el gas inspirado es igual a la presión parcial del volumen de ventilación pulmonar del gas (alveolar). Esto define al equilibrio, dado que es el punto donde no existe captación neta del anestésico desde el alvéolo hacia la sangre. Para medicamentos por inhalación que no son muy solubles en sangre o en otros tejidos, el equilibrio se logra rápido, como se ilustra para el óxido nitroso en la figura 13-5. Si una sustancia es más soluble en un tejido como la grasa, el equilibrio puede tardar horas en lograrse. Esto ocurre porque la grasa constituye un enorme reservorio para el anestésico, el cual se llenará lentamente debido al flujo sanguíneo moderado hacia la grasa. Esto se ilustra en la figura 13-5 como la lenta aproximación de la presión parcial alveolar del halotano a la presión parcial inspiratoria.

Al considerar la farmacocinética de los anestésicos, un parámetro importante es la velocidad de la inducción anestésica. Esta última requiere que la presión parcial cerebral sea igual a la MAC. Dado que el encéfalo se halla bien regado, la presión parcial anestésica en el encéfalo llega a ser igual a la presión parcial en el gas alveolar (y en la sangre) en el transcurso de algunos minutos. Por tanto, la anestesia se logra poco después que la presión parcial alveolar llega a la concentración alveolar mínima. Mientras el porcentaje de incremento de la presión parcial alveolar será más lento para anestésicos que son altamente solubles en la sangre y otros tejidos, esta limitación en la velocidad de inducción puede superarse en gran medida al aplicar presiones parciales inspiradas más altas del anestésico.

La eliminación de anestésicos por inhalación es en gran medida el proceso inverso de la captación. Para fármacos con baja solubilidad sanguínea y tisular, la recuperación de la anestesia debe expresar la inducción anestésica, sin importar la duración de la administración de anestesia. Para las sustancias por inhalación con solubilidad alta en sangre y tejidos, la recuperación estará en función de la duración de la administración del anestésico. Esto ocurre porque las cantidades acumuladas del anestésico en reservorios como la grasa impedirán que la presión parcial en sangre (y, por tanto, alveolar) se reduzcan rápido. Los sujetos podrán despertar cuando la presión parcial alveolar alcance una $MAC_{despierto}$, una presión parcial un poco más baja que MAC (cuadro 13-1).

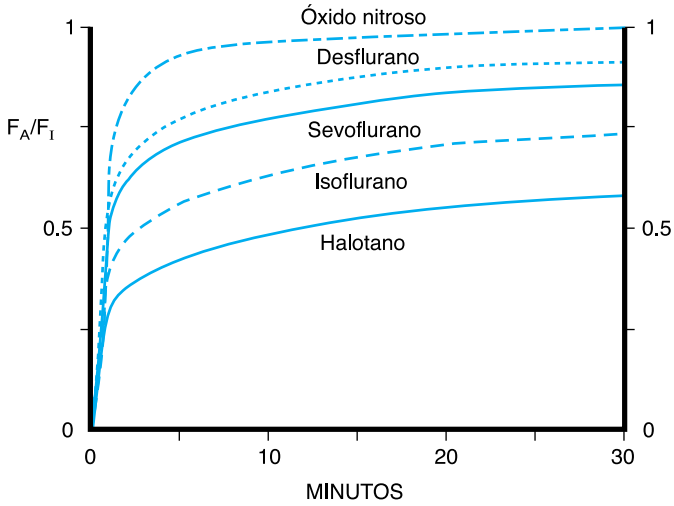


Figura 13-5. Captación de anestésicos generales por inhalación. El incremento de la concentración anestésica alveolar (F_A) en relación con la concentración inspirada (F_I) es más rápido con los anestésicos menos solubles, óxido nitroso y desflurano, y más lento con los anestésicos más solubles, como el halotano. Todos los datos provienen de estudios en seres humanos. (Con autorización de Eger, 2000.)

Halotano

Propiedades químicas *y* presentaciones. El *halotano* (FLUOTHANE) es 2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano (fig. 13-4). El halotano es un líquido volátil a temperatura ambiente y debe almacenarse en un contenedor sellado. Dado que el halotano es un compuesto fotosensible también sujeto a desintegración espontánea, se le comercializa en botellas de color ámbar a las que se les agrega timol como conservador. Las mezclas de halotano con oxígeno o aire no son ni inflamables ni explosivas.

Farmacocinética. El halotano tiene un coeficiente de partición sangre/gas relativamente alto y un coeficiente de partición grasa/sangre alto (cuadro 13-1). La inducción con halotano es, por tanto, relativamente lenta y la concentración alveolar de anestésico se mantiene mucho más baja que la concentración de halotano inspirada durante varias horas de administración. Debido a que esta sustancia es soluble en grasa y otros tejidos corporales, se acumulará durante una aplicación prolongada. Por tanto, la velocidad de recuperación de dicho anestésico aumenta en función de la duración de uso.

Alrededor de 60 a 80% del halotano fijado por el cuerpo se elimina sin cambios *por* los pulmones en las primeras 24 h luego de su administración. Una cantidad sustancial del anestésico no eliminada en el gas espirado se biotransforma en el hígado mediante el citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) hepático. El principal metabolito del halotano es el ácido trifluoroacético, que se produce por la eliminación de los iones bromo y cloro (Gruenke *et al.*, 1988). En orina es posible detectar ácido trifluoroacético, bromo y cloro. La trifluoroacetilclorida, un producto intermedio en el metabolismo oxidativo del halotano, puede

trifluoroacetilar de manera covalente varias proteínas en el hígado. Una reacción inmunitaria a estas proteínas alteradas quizá sea la causa de los raros casos de necrosis hepática fulminante inducida por halotano (Kenna *et al.*, 1988). Existe también una vía reductora de menor importancia que participa en aproximadamente 1% del metabolismo del halotano, y que casi siempre se observa sólo en situaciones hipóxicas (Van Dyke *et al.*, 1988).

Aplicaciones clínicas. El halotano, introducido en 1956, fue el primero de los anestésicos modernos por inhalación halogenados que se utilizaron en la práctica clínica. Es una sustancia potente que por lo regular se usa para el mantenimiento de la anestesia. No es cáustico y, por tanto, es bien tolerado para la inducción de la anestesia por inhalación. Esta práctica se realiza por lo general en niños, en quienes la colocación de un catéter intravenoso preoperatorio tal vez sea difícil. La anestesia se produce a concentraciones de volumen al final de la ventilación pulmonar de 0.7 a 1% de halotano. El uso de este anestésico en Estados Unidos ha decrecido de modo sustancial en el último decenio, debido a la introducción de agentes por inhalación más nuevos y con mejor farmacocinética y perfiles de efectos adversos. El halotano se sigue usando ampliamente en niños debido a que es bien tolerado en la inducción por inhalación, y porque los efectos adversos intensos parecen ser menores en ellos. Es de bajo costo y, por tanto, todavía se utiliza de manera considerable en países en vías de desarrollo.

Efectos adversos. ***Aparato cardiovascular.*** El efecto secundario más predecible del halotano es una reducción de la presión arterial dependiente de dosis. La presión arterial media disminuye alrededor de 20 a 25% a MAC de este anestésico. La reducción de la presión arterial es primordialmente el resultado de la depresión miocárdica directa, lo cual lleva a un decremento del gasto cardíaco (fig. 13-6). Se piensa que la depresión miocárdica se debe a una reducción de las corrientes transitorias de calcio inducidas por despolarización (Lynch, 1997). La hipotensión inducida por halotano por lo general se vincula con bradicardia o con frecuencia cardíaca normal. Se piensa que la ausencia de reacción taquicárdica (o contráctil) a la presión arterial reducida es causada por la incapacidad del corazón para reaccionar al brazo efector del reflejo barorreceptor. Se puede incrementar la frecuencia cardíaca durante la anestesia con halotano mediante catecolaminas exógenas, o estimulación simpaticosuprarrenal. Las disminuciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca inducidas por el halotano desaparecen por lo general luego de administrarlo de manera constante por varias horas, quizá debido a una estimulación simpática progresiva.

El halotano no causa cambios significativos en la resistencia vascular general; sin embargo, genera cambios en la resistencia y la autorregulación de lechos vasculares específicos que conducen a la redistribución del flujo sanguíneo; el fármaco dilata de manera directa los lechos vasculares de la piel y del encéfalo, lo cual lleva a un incremento del flujo sanguíneo cerebral y cutáneo. Al contrario, el anestésico en cuestión inhibe la autorregulación de los flujos sanguíneos

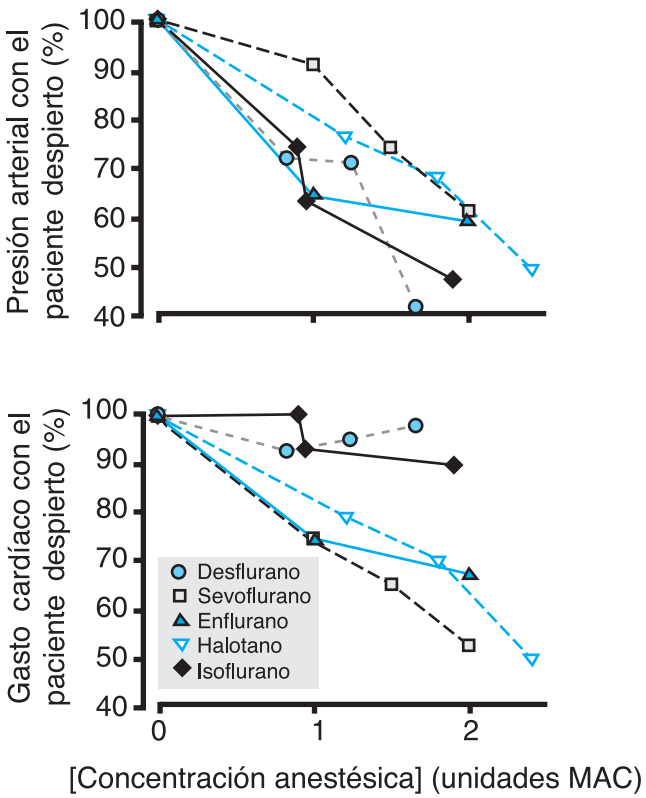


Figura 13-6. ***Influencia de los anestésicos generales por inhalación en la circulación general.*** Mientras que todos los anestésicos por inhalación reducen la presión arterial general *(parte superior)* de modo dependiente de la dosis, la figura inferior muestra que el gasto cardíaco se conserva con isoflurano y desflurano y que, por tanto, las causas de hipotensión varían según el medicamento. (La información proviene de estudios en seres humanos, excepto para el sevoflurano, que proviene de cerdos: Bahlman *et al.*, 1972; Cromwell *et al.*, 1971; Weiskopf *et al.*, 1991; Calverley *et al.*, 1978; Stevens *et al.*, 1971; Eger *et al.*, 1970; Weiskopf *et al.*, 1988.)

renal, esplácnico y encefálico, al disminuir el riego de estos órganos frente a la hipotensión. La autorregulación coronaria se preserva en alto grado durante la anestesia con halotano. Por último, dicho anestésico bloquea la vasoconstricción pulmonar hipóxica, que resulta en un riego aumentado de regiones del pulmón escasamente ventiladas y un incremento del gradiente de oxígeno alveoloarterial.

El halotano induce también efectos significativos en el ritmo cardíaco. Bradicardia sinusal y ritmos auriculoventriculares ocurren a menudo durante la anestesia con este fármaco, pero en general son benignos. Estos trastornos del ritmo resultan sobre todo de un efecto depresor directo del halotano en la descarga del nudo sinoauricular. El halotano también puede sensibilizar al miocardio a los efectos arritmógenos de la adrenalina (Sumikawa *et al.*, 1983). Es factible observar extrasístoles y taquicardia ventriculares sostenidas durante la anestesia con halotano cuando la administración exógena o la producción suprarrenal endógena aumenta las concen-

traciones de adrenalina en plasma. Se cree que las arritmias inducidas por adrenalina son mediadas por un efecto sinérgico sobre los receptores adrenérgicos α_1 y β_1 (Hayashi *et al.*, 1988).

Aparato respiratorio. La respiración espontánea es rápida y superficial durante la anestesia con halotano. El decremento de la ventilación alveolar resulta en un incremento de la presión de dióxido de carbono arterial de 40 a más de 50 mmHg a 1 MAC (fig. 13-7). El aumento del dióxido de carbono no genera un incremento compensador en la ventilación, ya que el halotano causa una inhibición dependiente de la concentración de la reacción respiratoria al dióxido de carbono (Knill y Gelb, 1978). Se cree que esta acción del anestésico es mediada por la depresión de quimiorreceptores centrales. El anestésico mencionado también reprime la reacción del quimiorreceptor periférico a la hipoxemia arterial. Por tanto, no se observan las respuestas hemodinámicas a la hipoxemia (taquicardia, hipertensión) ni las reacciones respiratorias durante la anestesia con halotano, lo cual hace prudente vigilar la oxigenación arterial directamente. El halotano también es un broncodilatador eficaz (Yamakage, 1992) y se ha utilizado eficazmente como un tratamiento de último recurso en pacientes con estado asmático (Gold y Helrich, 1970).

Sistema nervioso. El halotano dilata la vasculatura cerebral, lo cual incrementa el flujo sanguíneo encefálico en la mayoría de las situaciones. Este aumento del flujo sanguíneo puede incrementar la presión intracraneal en sujetos con masas ocupantes intracraneales, edema cerebral o hipertensión intracraneal preexistente. Por esta razón, el halotano está relativamente contraindicado en pacientes con riesgo de hipertensión intracraneal. Este medicamento también atenúa la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Por tal motivo, este último puede disminuir cuando la presión arterial se reduce de manera notoria. Por lo regular se toleran bien los decrementos leves del flujo sanguíneo cerebral, debido a que el halotano también reduce el consumo metabólico de oxígeno.

Músculo. El halotano causa cierta relajación del músculo estriado *debido a* sus efectos depresores centrales. También potencia las acciones de los relajantes musculares no despolarizantes (medicamentos curariformes; *véase* cap. 9), lo cual aumenta tanto la duración de la acción como la magnitud de su efecto. Este anestésico y otros anestésicos por inhalación halogenados pueden desencadenar hipertermia maligna, un síndrome caracterizado por contractura muscular intensa, surgimiento rápido de hipertermia, y un incremento masivo en la tasa metabólica en pacientes sensibles desde el punto de vista genético. Con frecuencia este síntoma es letal, y se trata con la inmediata suspensión del anestésico y la administración de dantroleno.

El músculo liso uterino se relaja con el halotano. Ésta es una propiedad útil para la manipulación del feto (versión) en el periodo prenatal y para el alumbramiento de una placenta retenida. Dicho anestésico, sin embargo, inhibe las contracciones uterinas durante el parto, al prolongar el trabajo de parto y al aumentar la pérdida de sangre. Por tanto, este fármaco no se utiliza como analgésico o anestésico para trabajo de parto ni el parto por vía vaginal.

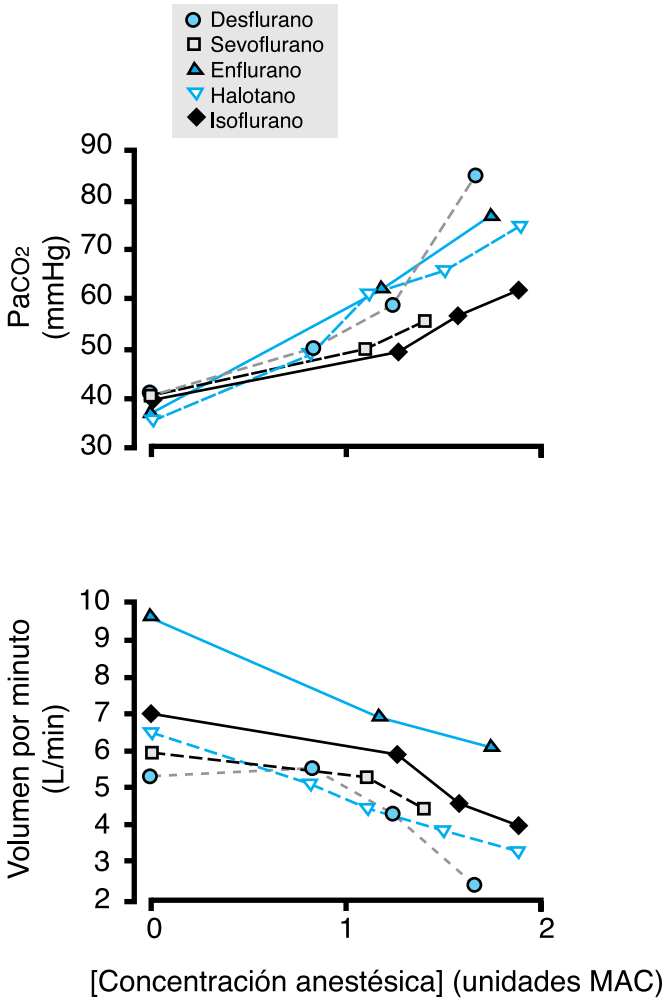


Figura 13-7. ***Efectos respiratorios de anestésicos por inhalación.*** La ventilación espontánea con todos los anestésicos por inhalación halogenados reduce el volumen de ventilación por minuto en una manera dependiente de la dosis *(panel inferior).* Esto resulta en un incremento de la presión arterial de dióxido de carbono *(panel superior).* Las diferencias entre los medicamentos son moderadas. (Datos tomados de Doi e Ikada, 1987; Lockhart *et al.*, 1991; Munson *et al.*, 1966; Calverley *et al.*, 1978; Fourcade *et al.*, 1971.)

Riñón. Los pacientes anestesiados con halotano usualmente producen un pequeño volumen de orina concentrada. Ésta es la consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular inducida por halotano; estos parámetros pueden reducirse de 40 a 50% a 1 MAC. Los cambios inducidos por el anestésico en la función renal son totalmente reversibles y no se relacionan con nefrotoxicidad a largo plazo.

Hígado y tubo digestivo. El halotano reduce el flujo sanguíneo esplácnico y el hepático como consecuencia de una reducción de la presión de riego, como se analizó antes. No

se ha observado que este flujo sanguíneo reducido origine efectos nocivos sobre las funciones hepáticas o gastrointestinales.

El halotano puede producir necrosis hepática fulminante en un pequeño número de pacientes. En general, este síndrome se caracteriza por fiebre, anorexia, náuseas y vómito que pueden durar varios días luego de la anestesia y acompañarse de un exantema y eosinofilia periférica. Hay una rápida progresión a la insuficiencia hepática, con una tasa de mortalidad de un 50%. Este síndrome ocurre en cerca de uno por 10 000 sujetos que reciben el anestésico y se le denomina *hepatitis por halotano* (Subcommittee on the National Halothane Study, 1966). Se cree actualmente que la hepatitis por halotano es el resultado de una respuesta inmunitaria a proteínas trifluoroacetiladas en hepatocitos (*véase* antes en este capítulo "Farmacocinética").

Isoflurano

Propiedades químicas y físicas. El isoflurano (FORANE, otros) es éter de difluorometilo de 1-cloro-2,2,2,-trifluoroetilo (fig. 13-4). Es un líquido volátil a temperatura ambiente y no es inflamable ni explosivo en mezclas de aire u oxígeno.

Farmacocinética. El isoflurano tiene un coeficiente de partición de sangre/gas mucho más bajo que el de halotano o *enflurano* (cuadro 13-1). Como consecuencia, la inducción con isoflurano es relativamente rápida. Se pueden obtener cambios en la profundidad de la anestesia con más rapidez con el isoflurano que con el halotano o enflurano. Más de 99% del isoflurano inhalado se elimina sin cambios *por los* pulmones. Casi 0.2% del isoflurano absorbido se metaboliza por vía oxidativa mediante la CYP2E1 (Kharasch y Thummel, 1993). La pequeña cantidad de los productos de desintegración de isoflurano producidos son insuficientes para generar toxicidad renal, hepática o de otros órganos. El isoflurano no parece ser mutágeno, teratógeno o carcinógeno (Eger *et al.*, 1978).

Aplicación clínica. El isoflurano es el anestésico por inhalación más utilizado a nivel mundial. De manera típica, se le utiliza para la fase de mantenimiento de la anestesia *después de inducirla* con otros agentes por su olor penetrante, pero es posible inducir tal situación en menos de 10 min con la concentración de isoflurano al 3% en oxígeno, inhalado; dicha concentración disminuye a 1 a 2% para la fase de mantenimiento. El uso de otros fármacos, como opioides u óxido nitroso, disminuyen la concentración del isoflurano requerida para la anestesia quirúrgica.

Efectos adversos. ***Aparato cardiovascular.*** El isoflurano genera un decremento dependiente de la concentración en la presión arterial. A diferencia del halotano, con el isoflurano el ritmo cardíaco se conserva bien, y la hipotensión es el resultado de la reducción de la resistencia vascular general (fig. 13-6). El isoflurano produce vasodilatación en la mayor parte de los lechos vasculares, con efectos particularmente pronunciados en la piel y los músculos. Es un potente vasodilatador coronario, que origina de manera simultánea un aumento del flujo sanguíneo coronario y una disminución del consumo de oxígeno miocárdico. En teoría, esto hace que el isoflurano sea un anestésico muy seguro para suministrarlo en pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, se ha alertado que el isoflurano puede originar isquemia miocárdica al inducir "robo coronario" (es decir, derivación del flujo sanguíneo de regiones escasamente regadas a áreas que reciben un buen riego) (Buffington *et al.*, 1988). Esta preocupación no se ha ratificado en estudios posteriores en animales y seres humanos. Los sujetos anestesiados con isoflurano por lo general tienen moderada aceleración de la frecuencia cardíaca como respuesta compensadora a la disminución de la presión arterial; sin embargo, cambios rápidos en la concentración del anestésico pueden originar taquicardia e hipertensión transitorias, por la estimulación simpática inducida por dicho anestésico.

Aparato respiratorio. El isoflurano da lugar a una depresión de la ventilación que depende de la concentración de la sustancia. Los sujetos que respiran esta sustancia de manera espontánea tienen una frecuencia de respiración normal, pero un reducido volumen de ventilación pulmonar que resulta en una notoria reducción de la ventilación alveolar y un incremento de la presión arterial de dióxido de carbono (fig. 13-7). El isoflurano es muy eficaz para deprimir la reacción ventilatoria a la hipercapnia e hipoxia (Hirshman *et al.*, 1977). El isoflurano es un eficaz broncodilatador y también un irritante de las vías respiratorias, y puede estimular reflejos de las vías respiratorias durante la inducción de la anestesia, lo cual generaría tos y laringoespasmo.

Sistema nervioso. El isoflurano, como el halotano, dilata la vasculatura cerebral, lo cual origina un incremento del flujo sanguíneo cerebral y riesgo de un aumento de la presión intracraneal; también reduce el consumo metabólico de oxígeno cerebral. Este medicamento causa menor vasodilatación cerebral que el enflurano o el halotano, hecho que lo convierte en el fármaco preferido para los procedimientos neuroquirúrgicos (Drummond *et al.*, 1983). Los efectos moderados del isoflurano sobre el flujo sanguíneo cerebral pueden revertirse con facilidad por medio de la hiperventilación (McPherson *et al.*, 1989).

Músculo. El isoflurano produce cierta relajación del músculo estriado por sus efectos centrales. Además, intensifica los efectos de los relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes. Es mucho más potente que el halotano en su potenciación de agentes de bloqueo neuromuscular, e igual que otros anestésicos por inhalación halogenados, relaja también el músculo liso uterino y no se recomienda para analgesia o anestesia en el trabajo de parto y el parto por vía vaginal.

Riñón. El isoflurano reduce el flujo sanguíneo renal, así como la filtración glomerular. Esto culmina en un pequeño volumen de orina concentrada. Los cambios en la función renal observados durante la anestesia con isoflurano rápidamente se revierten, y no hay secuelas renales a largo plazo o toxicidad vinculadas con el medicamento.

Hígado y tubo digestivo. El flujo sanguíneo esplácnico (y hepático) se disminuye con dosis incrementadas de isoflurano, en tanto que la presión arterial general se reduce. Este fármaco afecta de manera mínima las pruebas de funcionamiento hepático y no hay incidencia descrita de toxicidad hepática.

Enflurano

Propiedades químicas y físicas. El enflurano (ETHRANE, otros) es éter de difluorometilo de 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilo (fig. 13-4). Es un líquido incoloro claro a temperatura ambiente con un olor suave y dulce. Así como otros anestésicos por inhalación, es volátil, y debe almacenarse en botellas cerradas. No es inflamable ni explosivo en mezclas de aire u oxígeno.

Farmacocinética. Debido a su coeficiente de partición sangre/gas relativamente alto, la inducción de la anestesia y la recuperación del enflurano son relativamente lentas (cuadro 13-1). Este anestésico se metaboliza en un grado moderado, con 2 a 8% del enflurano absorbido que experimenta metabolismo oxidativo en el hígado por la CYP2E1 (Kharasch *et al.*, 1994). Los iones fluoruro son un subproducto del metabolismo del enflurano, pero las concentraciones de fluoruro que se alcanzan en plasma son bajas y no tóxicas. En los pacientes que toman isoniazida aumenta el metabolismo del anestésico, con concentraciones de fluoruros muy altas en suero (Mazze *et al.*, 1982).

Aplicación clínica. Como sucede con el isoflurano, al enflurano se le utiliza predominantemente para la fase de sostén y no para la de inducción de la anestesia.

La anestesia quirúrgica suele inducirse con enflurano en menos de 10 min con una concentración inhalada de 4% en oxígeno. La anestesia suele sostenerse con concentraciones de 1.5 a 3%. Como con otros anestésicos, las concentraciones de enflurano requeridas para generar la anestesia se reducen cuando se administra de manera conjunta con óxido nitroso y opioides. El uso del enflurano ha decrecido en años recientes con la introducción de nuevos agentes por inhalación con una farmacocinética preferible y perfil de efectos adversos.

Efectos adversos. ***Aparato cardiovascular.*** El enflurano causa una disminución dependiente de la concentración de la presión arterial. La hipotensión se presenta, en parte, por la depresión de la contractilidad, con alguna contribución de la vasodilatación periférica (fig. 13-6). El enflurano tiene efectos mínimos en la frecuencia cardíaca y no produce ni la bradicardia vista con el halotano ni la taquicardia observada con isoflurano.

Aparato respiratorio. Los efectos respiratorios del enflurano son similares a los del halotano. La ventilación espontánea con enflurano asume un modelo de respiración rápido y superficial. La ventilación por minuto se encuentra muy reducida y con 1 MAC de enflurano puede observarse $Paco_2$ de 60 mmHg (fig. 13-7). El enflurano produce una depresión mayor de las respuestas respiratorias a la hipoxia e hipercapnia que el halotano o el isoflurano (Hirshman *et al.*, 1977). El enflurano, como los otros anestésicos por inhalación, es un broncodilatador eficaz.

Sistema nervioso. El enflurano es un vasodilatador cerebral y, por tanto, puede aumentar la presión intracraneal en algunos pacientes. Como los otros anestésicos por inhalación, el enflurano reduce el consumo metabólico cerebral de oxígeno. Tiene la propiedad poco común de originar actividad convulsiva eléctrica. Concentraciones altas de enflurano o hipocapnia profunda durante la anestesia con enflurano resultan en un modelo electroencefalográfico (EEG) de alto voltaje y de alta frecuencia que progresa a complejos tipo espiga y domo. El modelo de espiga y domo puede o no estar acompañado de manifestaciones motoras periféricas de actividad convulsiva. Estas crisis terminan solas y no se piensa que produzcan cambios permanentes. Los epilépticos no son particularmente susceptibles a mostrar convulsiones inducidas por enflurano. Sin embargo, por lo común no se le utiliza en personas con tales problemas.

Músculo. El enflurano produce una importante relajación del músculo estriado en la ausencia de relajantes musculares. También incrementa de manera significativa los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes. Como con otros agentes por inhalación, el enflurano relaja el músculo liso uterino. Por ello, no se usa frecuentemente como anestésico en obstetricia.

Riñón. Como con otros anestésicos por inhalación, el enflurano reduce el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la producción de orina. Estos efectos rápidos se revierten al suspender el medicamento. El metabolismo del enflurano produce concentraciones significativas de iones fluoruro (20 a 40 μmol) en plasma y puede generar alteraciones transitorias en la concentración de orina cuando se administra por tiempo prolongado (Mazze *et al.*, 1977). Hay escasos datos acerca de la nefrotoxicidad por el uso a largo plazo de enflurano, y es seguro utilizarlo en pacientes con deterioro renal, si la profundidad de la anestesia de enflurano y la duración de la administración no son excesivas.

Hígado y tubo digestivo. El enflurano reduce el flujo esplácnico y hepático sanguíneo en proporción a la disminución de la presión arterial. No parece alterar las funciones del hígado ni ser hepatotóxico.

Desflurano

Propiedades químicas y físicas. El *desflurano* (SUPRANE) es un éter de difluorometil 1-fluoro-2,2,2-trifluorometilo (*véase* fig. 13-4). Es un líquido altamente volátil a temperatura ambiente (presión de vapor = 681 mmHg) y, por tanto, debe almacenarse en botellas cerradas. La administración de una concentración precisa de desflurano requiere el uso de un vaporizador especial calentado, que envía vapor puro, el cual después se diluye de manera apropiada con otros gases (oxígeno, aire, óxido nitroso). El anestésico no es inflamable ni explosivo en mezclas de aire u oxígeno.

Farmacocinética. El desflurano tiene un coeficiente de partición sangre/gas (0.42) y no es muy soluble en grasa u otros tejidos periféricos (cuadro 13-1). Por esta razón, la concentración alveolar (y sanguínea) rápido aumenta a los valores de la concentración inspirada. De hecho, dentro de los cinco minutos de administración, la concentración alveolar alcanza 80% de la concentración inspirada. Esto permite una rápida inducción de la anestesia y cambios rápidos en su profundidad, que siguen a las modificaciones en la concentración inspirada. La recuperación luego de la anestesia también es muy rápida con el desflurano. El tiempo que toma el despertar al usar este anestésico es la mitad del tiempo que

tarda el halotano o el *sevoflurano*, y por lo general no excede de los 5 a 10 min en ausencia de otros sedantes (Smiley *et al.*, 1991).

El desflurano se metaboliza en un grado mínimo, y más de 99% del fármaco absorbido se elimina sin cambios por los pulmones. Una pequeña cantidad del anestésico absorbido se metaboliza por vía oxidativa mediante CYP hepáticas. Casi no se detectan iones fluoruro en el suero después de la administración del desflurano, pero bajas concentraciones de ácido trifluoroacético son detectables en orina y suero (Koblin *et al.*, 1988).

Aplicaciones clínicas. El desflurano es un anestésico usado con frecuencia en intervenciones quirúrgicas de pacientes externos debido a su rápido comienzo de acción y expedita recuperación. Es irritante para las vías respiratorias en pacientes despiertos y puede causar tos, salivación y broncoespasmo. La anestesia es, por tanto, casi siempre inducida con un fármaco intravenoso, y el desflurano se proporciona de manera subsiguiente para mantenimiento de la misma. El sostén de la anestesia requiere usualmente concentraciones inhaladas de 6 a 8%. Se necesitan concentraciones menores de dicho anestésico si se ha administrado con óxido nitroso u opioides.

Efectos adversos. ***Aparato cardiovascular.*** El desflurano, como los otros anestésicos por inhalación, causa una reducción de la presión arterial dependiente de la concentración. Este fármaco tiene un efecto inotrópico negativo moderado y produce hipotensión, principalmente al disminuir la resistencia vascular sistémica (Eger, 1994) (fig. 13-6). Entonces, el gasto cardíaco se preserva de manera adecuada durante la anestesia con desflurano, así como el flujo sanguíneo en los lechos orgánicos mayores (esplácnico, renal, cerebral, coronario). Se han observado notorios incrementos de la frecuencia cardíaca durante la inducción de la anestesia con desflurano y durante incrementos súbitos en la concentración administrada del mismo. La taquicardia es transitoria y es el resultado de la estimulación inducida por el desflurano en el sistema nervioso simpático (Ebert y Muzi, 1993). A diferencia de algunos anestésicos por inhalación, los efectos hipotensores del desflurano no desaparecen cuanto más dura su administración.

Aparato respiratorio. De modo similar al halotano y al enflurano, el desflurano causa un incremento dependiente de concentración en la frecuencia respiratoria y una reducción del volumen de ventilación pulmonar. En menores concentraciones (menos de 1 MAC), el efecto neto consiste en la conservación de la ventilación por minuto. En concentraciones de desflurano mayores a 1 MAC, la ventilación por minuto se halla muy deprimida, lo cual resulta en un aumento de la presión arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$) (fig. 13-7) (Lockhart *et al.*, 1991). Los pacientes que de manera espontánea respiran desflurano en concentraciones mayores a 1.5 MAC tendrán incrementos extremos de la presión arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$) y pueden tornarse apneicos. El desflurano, como los otros agentes por inhalación, es un broncodilatador; sin embargo, también es un fuerte irritante de las vías respiratorias, y tal vez cause tos, respiración entrecortada, laringoespasmo e incremento de las secreciones respiratorias. Debido a sus propiedades irritantes, no se usa para la inducción de la anestesia.

Sistema nervioso. El desflurano disminuye la resistencia vascular cerebral y el consumo metabólico encefálico de oxígeno. En condiciones de normocapnia y normotensión, el desflurano produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral y puede aumentar la presión intracraneal en pacientes con baja distensibilidad intracraneal. La reacción vasoconstrictora a la hipocapnia se preserva durante la anestesia con desflurano, y el incremento de la presión intracraneal tal vez se prevenga por la hiperventilación.

Músculo. El desflurano origina una relajación directa del músculo estriado y potencia los efectos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y despolarizantes (Caldwell *et al.*, 1991).

Riñón. No se ha informado nefrotoxicidad con desflurano. Esto es congruente con su mínima desintegración metabólica.

Hígado y tubo digestivo. Se desconoce que el desflurano afecte las pruebas de funcionamiento hepático o que cause hepatotoxicidad.

Sevoflurano

Propiedades químicas y físicas. El sevoflurano (ULTANE) es un éter de fluorometil 2,2,2,-trifluoro-1 [trifluorometil]etilo (fig. 13-4); constituye un líquido volátil claro, incoloro a temperatura ambiente, y debe almacenarse en botellas cerradas; no es ni inflamable ni explosivo en mezclas de aire u oxígeno. El sevoflurano puede mostrar una reacción exotérmica con un absorbente seco de CO_2 (BARALYME) y originar quemaduras en las vías respiratorias (Fatheree y Leighton, 2004) o de manera espontánea, ignición, explosión e incendio (Wu *et al*., 2004a). *Se tendrá enorme cuidado para asegurar que no se use el anestésico en cuestión con un aparato de anestesia en que el absorbente de CO_2 haya sido secado por el flujo duradero de gases a través de tal material. La reacción del sevoflurano con el absorbente seco también genera CO, que puede lesionar gravemente al enfermo.*

Farmacocinética. La baja solubilidad del sevoflurano en la sangre y otros tejidos provee una inducción rápida de la anestesia, cambios rápidos en la profundidad de la misma que siguen a los cambios en la concentración administrada y rápida recuperación luego de suspender la administración (cuadro 13-1).

Casi 3% del sevoflurano absorbido se biotransforma. El fármaco se metaboliza en el hígado por medio de CYP2E1 y el hexafluoroisopropanol es el producto predominante (Kharasch *et al.*, 1995). El metabolismo hepático del sevoflurano también produce fluoruro inorgánico. Las concentraciones séricas de fluoruro alcanzan un máximo poco después de la cirugía y se reducen rápidamente. La interacción del sevoflurano con sosa cáustica también genera productos de descomposición. El mayor producto de interés se refiere como un compuesto A y es un éter de fluorometilo de pentafluoroisopropenilo (*véase* más adelante en este capítulo "Efectos adversos: riñón") (Hanaki *et al.*, 1987).

Aplicación clínica. El sevoflurano se utiliza ampliamente, sobre todo en la anestesia extrahospitalaria, porque con él es rápida la recuperación de la conciencia. Es muy adecuado para la inducción de la anestesia (por inhalación), de modo particular en niños, porque no irrita las vías respiratorias. La inducción de la anestesia es rápida con concentraciones inhaladas de sevoflurano al 2 a 4 por ciento.

Efectos adversos. ***Aparato cardiovascular.*** El sevoflurano, como todos los otros anestésicos por inhalación halogenados, produce una reducción dependiente de concentración de la presión arterial. Este efecto en un principio hipotensor se debe a la vasodilatación, aunque el sevoflurano también origina una reducción dependiente de concentración del gasto cardíaco (fig. 13-6). A diferencia del isoflurano y el desflurano, el sevoflurano no da lugar a taquicardia, por lo que es un agente preferible en pacientes con tendencia a la isquemia miocárdica.

Aparato respiratorio. El sevoflurano origina una reducción del volumen de ventilación pulmonar, la cual depende de la concentración, e incrementa la frecuencia respiratoria en individuos que respiran de manera espontánea. El aumento de la frecuencia respiratoria no es adecuado para compensar la reducción del volumen de ventilación pulmonar, con el efecto neto de una reducción en la ventilación por minuto y un incremento de la presión arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$) (Doi e Ikeda, 1987) (fig. 13-7). El sevoflurano no irrita las vías respiratorias y es un broncodilatador potente. Debido a esta combinación de propiedades, es el broncodilatador clínico más eficaz de los anestésicos por inhalación (Rooke *et al.*, 1997).

Sistema nervioso. El sevoflurano genera efectos en la resistencia vascular cerebral, consumo metabólico encefálico de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral que son muy semejantes a los producidos por el isoflurano y el desflurano. Mientras el sevoflurano puede aumentar la presión intracraneal en pacientes con baja distensibilidad intracraneal, la reacción a la hipocapnia está preservada durante la anestesia con él; los incrementos de la presión intracraneal pueden prevenirse por medio de hiperventilación.

Músculo. El sevoflurano origina relajación directa del músculo estriado y también potencia los efectos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y despolarizantes. Sus efectos son similares a los de los anestésicos por inhalación halogenados.

Riñón. Ha surgido controversia acerca del potencial de nefrotoxicidad del compuesto A y acerca de la desintegración producida por la interacción del sevoflurano con sosa cáustica absorbente del dióxido de carbono. En voluntarios se han señalado datos bioquímicos de lesión transitoria de riñones (Eger *et al.*, 1997). Amplios estudios clínicos mostraron que no había señal alguna de incremento en la creatinina sérica, en el nitrógeno ureico sanguíneo ni de cualquier otro dato de deterioro renal después de la administración de sevoflurano (Mazze *et al.*, 2000). *La actual recomendación de la Food and Drug Administration, de Estados Unidos, es que el sevoflurano debe proporcionarse con flujos frescos de por lo menos 2 L/min para minimizar la acumulación del compuesto A.*

Hígado y tubo digestivo. Se desconoce que el sevoflurano cause hepatotoxicidad o alteraciones de pruebas de funcionamiento hepático.

Óxido nitroso

Propiedades químicas y físicas. El óxido nitroso (monóxido de dinitrógeno; N_2O) es un gas incoloro e inodoro a temperatura ambiente (fig. 13-4). Se vende en cilindros de acero y ha de suministrarse en medidas calibradas, provistas en todas las máquinas de anestesia. El óxido nitroso no es inflamable ni explosivo, pero soporta la combustión tan activamente como el oxígeno cuando está presente en concentraciones apropiadas con anestésicos o material inflamable.

Farmacocinética. El óxido nitroso es muy insoluble en sangre y otros tejidos (cuadro 13-1). Esto resulta en un equilibrio rápido entre las concentraciones proporcionadas y las anestésicas alveolares, lo cual provee una inducción rápida de anestesia y una rápida recuperación luego de suspender el suministro. La rápida captación del óxido nitroso desde el gas alveolar permite concentrar los anestésicos halogenados proporcionados de manera concomitante; este efecto (el "efecto segundo de gas") acelera la inducción de la anestesia. Tras discontinuar el suministro, el óxido nitroso puede difundirse desde la sangre a los alvéolos, con dilución del oxígeno en pulmón. Esto puede generar un efecto llamado *hipoxia por difusión. Para evitar la hipoxia se debe utilizar oxígeno al 100% en lugar de aire ambiente cuando se suspende el uso de óxido nitroso.*

El óxido nitroso es casi completamente eliminado por los pulmones, con una difusión mínima a través de la piel. No se biotransforma por la acción enzimática en tejido humano y 99.9% absorbido se elimina sin cambios. Este gas quizá sea desintegrado por la interacción con la vitamina B_{12} en las bacterias intestinales. Esto resulta en el decremento de la síntesis de metionina y puede originar signos de deficiencia de vitamina B_{12} (anemia megaloblástica, neuropatía periférica) al utilizar óxido nitroso a largo plazo (O'Sullivan *et al.*, 1981). Por esta razón, dicho gas no se usa como un analgésico a largo plazo o como un sedante en situaciones de cuidado intensivo.

Aplicaciones clínicas. El óxido nitroso tiene escaso efecto anestésico y produce anestesia quirúrgica confiable sólo en condiciones hiperbáricas; origina analgesia significativa en concentraciones tan bajas como 20% y por lo general produce sedación en concentraciones entre 30 y 80%; a menudo se utiliza en valores de alrededor de 50% para proveer analgesia y sedación en pacientes externos por cirugía dental. El óxido nitroso no puede administrarse a concentraciones mayores de 80%, porque esto limita el suministro de una adecuada cantidad de oxígeno. Debido a esta limitación, dicho gas se usa de preferencia de modo concomitante con otros anestésicos intravenosos o por inhalación. El óxido nitroso reduce de manera sustancial los requerimientos de los anestésicos por inhalación. Por ejemplo, a 70% de óxido nitroso, la MAC para otros agentes por inhalación se reduce en alrededor de 60%, lo cual hace posible concentraciones de anestésicos halogenados más bajas y una menor incidencia de efectos adversos.

Un problema mayor con el óxido nitroso es que se intercambiará con el nitrógeno en cualquier cavidad corporal que contenga aire. Aún más, el óxido nitroso entrará en la cavidad más rápido que los escapes de nitrógeno y, por ende, incrementará el volumen o la presión, o ambos, en esa cavidad. Ejemplos de acumulaciones de aire que pueden expandirse por óxido nitroso incluyen neumotórax, obstrucciones del oído medio, émbolos gaseosos, obstrucción de asas intestinales, burbuja de aire intraocular, flictenas pulmonares y aire intracraneal. El óxido nitroso debe evitarse en estas situaciones clínicas.

Efectos adversos. ***Aparato cardiovascular.*** Aunque el óxido nitroso origina un efecto inotrópico negativo en el músculo

cardíaco *in vitro*, casi nunca se observan efectos depresores de la función cardíaca. Esto ocurre debido a los efectos estimuladores del óxido nitroso sobre el sistema nervioso simpático. Las acciones cardiovasculares de este gas también son fuertemente influidas por la administración concomitante de otros anestésicos. Cuando se proporciona de manera concomitante el óxido nitroso con anestésicos por inhalación halogenados, se produce casi siempre un aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco. Ocurre lo contrario cuando el óxido nitroso se administra junto con un opioide, y por lo regular disminuyen la presión arterial y el gasto cardíaco. El óxido nitroso también incrementa el tono venoso en las vasculaturas periféricas y pulmonares. Los efectos de este fármaco en la resistencia vascular pulmonar pueden incrementarse en individuos con hipertensión pulmonar preexistente (Schulte-Sasse *et al*., 1982). Por tanto, el óxido nitroso casi nunca se usa en pacientes con hipertensión pulmonar.

Aparato respiratorio. El óxido nitroso causa moderados incrementos de la frecuencia respiratoria y disminuye en volumen de ventilación pulmonar en individuos que respiran de manera espontánea. El efecto neto es que la ventilación por minuto no se modifica de manera significativa y la presión arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$) permanece normal. Sin embargo, aun las concentraciones moderadas de óxido nitroso deprimen de modo notorio la respuesta ventilatoria a la hipoxia. De este modo, es prudente vigilar la saturación arterial de oxígeno directamente en pacientes que recibieron este gas, o se están recuperando del uso del mismo.

Sistema nervioso. Cuando el óxido nitroso se administra solo, puede producir incrementos significativos del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal. Cuando se proporciona de manera concomitante con anestésicos intravenosos, los aumentos del flujo sanguíneo cerebral son atenuados o desaparecen. Si se agrega óxido nitroso a un anestésico por inhalación halogenado, su efecto vasodilatador en los vasos cerebrales se reduce levemente.

Músculo. El óxido nitroso no relaja el músculo estriado y no potencia los efectos de los bloqueadores neuromusculares. A diferencia de los anestésicos halogenados, el óxido nitroso no es un agente inductor de hipertermia maligna.

Riñón, hígado y tubo digestivo. No se sabe que el óxido nitroso produzca cambio alguno en la función renal o hepática, y tampoco es nefrotóxico o hepatotóxico.

Xenón

Es un gas inerte que fue identificado por primera vez como anestésico en 1951. No está aprobado para su uso en Estados Unidos, y es poco probable que goce de un uso muy difundido, dado que constituye un gas raro que no puede fabricarse, y que debe extraerse del aire. Esto limita las cantidades disponibles del gas xenón y hace que éste se convierta en un medicamento bastante costoso. A pesar de estas desventajas, el xenón posee propiedades que lo hacen un gas anestésico virtualmente ideal, el cual puede utilizarse en situaciones críticas (Lynch *et al*., 2000).

El xenón es en extremo insoluble en sangre y otros tejidos, lo cual le permite proveer una rápida inducción y recuperación luego de la anestesia (cuadro 13-1). Es lo suficiente potente como para generar anestesia quirúrgica cuando se administra con 30% de oxígeno. El xenón tiene efectos adversos mínimos. No origina efecto alguno sobre el gasto cardíaco, o en el ritmo cardíaco, y se piensa que no produce efectos significativos en la resistencia vascular sistémica. Tampoco afecta la función pulmonar, y no se sabe que posea toxicidad hepática o renal. Por último, el xenón es un anestésico con el que se podrá contar en el futuro si las limitaciones con respecto a su disponibilidad y alto costo pueden superarse.

ANESTÉSICOS AUXILIARES

Los anestésicos generales rara vez se suministran como medicamento único. Por el contrario, casi siempre se utilizan anestésicos auxiliares para mejorar los componentes específicos de la anestesia, lo cual permite la utilización de dosis más bajas de anestésicos generales y menores efectos adversos. Dado que constituyen una parte integral de los programas de anestésicos generales, el porqué y el cómo éstos se usan se describe brevemente aquí. La farmacología detallada de cada medicamento se analiza en otros capítulos.

Benzodiazepinas

Mientras las benzodiazepinas (*véase* cap. 16) pueden producir anestesia parecida a la de los barbitúricos, se utilizan con más frecuencia para la sedación que para la anestesia general debido a la amnesia y sedación prolongadas que pueden resultar de dosis anestésicas. Como auxiliares, las benzodiazepinas se suministran antes de la inducción de la anestesia para provocar ansiólisis, amnesia y sedación, o para la sedación durante procedimientos que no requieren anestesia general. La benzodiazepina que se usa más a menudo en el preoperatorio es el *midazolam* (VERSED), seguida de lejos por el *diazepam* (VALIUM) y el *lorazepam* (ATIVAN). El midazolam es soluble en agua y puede administrarse de manera característica por vía intravenosa, pero también por vía oral, intramuscular o rectal. El midazolam oral es particularmente útil en la sedación de niños pequeños. El fármaco produce irritación venosa mínima, en contraposición al diazepam y lorazepam, los cuales son preparados en propilenglicol que ocasiona dolor al inyectarlos, situación que algunas veces causa tromboflebitis. El midazolam tiene ventajas farmacocinéticas, en especial sobre el lorazepam: es más rápido en el comienzo del efecto y más corto en la duración del mismo. Dosis sedantes de midazolam (0.01 a 0.07 mg/kg por vía intravenosa) alcanzan el efecto máximo a los 2 min y proveen sedación por alrededor de 30 min (Reves *et al.*, 1985). Los ancianos tienden a ser más sensibles a las benzodiazepinas, así como a recuperarse con más lentitud de ellas (Jacobs *et al.*, 1995); por tanto, es prudente la titulación de dosis pequeñas en este grupo de pacientes. El midazolam se metaboliza en el hígado con una depuración similar a la del metohexital (6 a 11 ml/min/kg), y alrededor de 20 y siete veces mayor

que las depuraciones del diazepam y el lorazepam, respectivamente (Reves *et al.*, 1985). Sea para sedación prolongada, o para el mantenimiento de la anestesia general, el midazolam es más adecuado para la venoclisis que cualesquiera de las otras benzodiazepinas, aunque su duración de acción se incremente de modo considerable con administraciones intravenosas prolongadas (fig. 13-3). Las benzodiazepinas reducen tanto el flujo sanguíneo cerebral como el metabolismo, pero en dosis equianestésicas son menos potentes en este aspecto que los barbitúricos. Son anticonvulsivos eficaces y algunas veces se usan para tratar el estado epiléptico (Modica *et al.*, 1990). Las benzodiazepinas disminuyen la presión arterial y deprimen la respiración de manera moderada, lo cual culmina en ocasiones en apnea (Reves *et al.*, 1985). Así, la presión arterial y la frecuencia respiratoria deben vigilarse en individuos sedados con benzodiazepinas intravenosas.

Agonistas adrenérgicos α_2. En 1999, en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de la dexmedetomidina (PRECEDEX), agonista adrenérgico α_2, para la sedación breve de adultos en estado crítico. Dicho fármaco se le utiliza ampliamente en las unidades de cuidado intensivo y ha comenzado a ser usado con otras indicaciones y en otras situaciones clínicas, como complemento de la anestesia. Es un derivado imidazólico fuertemente selectivo por el receptor adrenérgico α_2 (Kamibayashi *et al.*, 2000). La activación del receptor adrenérgico α_{2A} por parte de la dexmedetomidina produce sedación y analgesia, pero no siempre genera anestesia general incluso con dosis máximas (Aho *et al.*, 1992; Lakhlani *et al.*, 1997).

Los efectos adversos más frecuentes de la dexmedetomidina incluyen hipotensión y bradicardia atribuidas ambas a la disminución de la liberación de catecolaminas por activación del receptor α_{2A} en tejidos periféricos y en el sistema nervioso central (Lakhlani *et al.*, 1997). Algunas de las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y xerostomía. Con concentraciones más altas, se activa el subtipo de receptor α_{2B} con lo cual surge hipertensión y disminución ulterior en el gasto cardíaco y lentificación del latido del corazón. La dexmedetomidina tiene la propiedad utilísima de producir sedación y analgesia con mínima depresión respiratoria (Belleville *et al.*, 1992); por todo lo comentado es muy útil para sedar pacientes sin intubación endotraqueal ni ventilación mecánica. Se ha observado que la sedación producida por dicho fármaco es más semejante al sueño natural y cada paciente recupera con relativa facilidad la conciencia (Hall *et al.*, 2000). Sin embargo, al parecer no logra amnesia segura y se necesitan a veces otros agentes si conviene que el individuo no recuerde la experiencia operatoria (Coursin y Maccioli, 2001).

La dexmedetomidina se expende en la forma de solución acuosa de la sal clorhidrato y es necesario diluirla en solución salina normal hasta obtener una concentración final de 4 μg/ml para administración intravenosa, que es la única vía aprobada. La dosis inicial recomendada es de 1 μg/kg de peso administrada en un lapso de 10 min, al que seguirá el goteo a razón de 0.2 a 0.7 μg/kg/h. No es recomendable que la venoclisis dure más de 24 h, ante la posibilidad de hipertensión de rebote. Hay que pensar en disminuir las dosis en individuos que tienen factores de riesgo de que surja hipotensión profunda. Las semividas de distribución y terminales son de 6 min y 2 h, respectivamente (Khan *et al.*, 1999). La dexmedetomidina se liga ávidamente a las proteínas y su metabolismo se efectúa de modo predominante en hígado; los conjugados del glucurónido y metilo se excretan por riñones (Bhana *et al.*, 2000).

En resumen, la dexmedetomidina es un sedante-hipnótico relativamente nuevo con el que se logra analgesia y mínima depresión respiratoria, y en muchos pacientes un decremento tolerable de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Es probable que se le use cada vez más para sedación y como complemento anestésico.

Analgésicos

Con la excepción de la ketamina y el óxido nitroso, ni los agentes parenterales ni alguno de los anestésicos por inhalación disponibles actualmente son analgésicos eficaces. Por tanto, los analgésicos de manera característica se administran con los anestésicos generales a modo de reducir el requerimiento anestésico y minimizar los cambios hemodinámicos producidos por estímulos dolorosos. Antiinflamatorios no esteroideos, con inclusión de inhibidores de la ciclooxigenasa-2 o paracetamol, proveen algunas veces analgesia adecuada en procedimientos quirúrgicos menores. Sin embargo, debido a la rápida y profunda analgesia producida, los opioides son los analgésicos que se utilizan principalmente durante el perioperatorio.

Agentes como el *fentanilo* (SUBLIMAZE), el *sufentanilo* (SUFENTA), el *alfentanilo* (ALFENTA), el *remifentanilo* (ULTIVA), la *meperidina* (DEMEROL) y la morfina son los principales opioides parenterales utilizados en el perioperatorio. La actividad analgésica principal de cada una de estas sustancias se explica por su acción agonista en los receptores opioides μ (Pasternak, 1993). Su orden de potencia (relativo a la morfina) es: sufentanilo (1 000*x*) > remifentanilo (300*x*) > fentanilo (100*x*) > alfentanilo (15*x*) > morfina (1*x*) > meperidina (0.1*x*) (Clotz y Nahata, 1991; Glass *et al.*, 1993; Martin, 1983). Las propiedades farmacológicas de estos medicamentos se analizan con más detalle en el capítulo 21.

La elección de un opioide perioperatorio se basa principalmente en la duración de acción, dado que, en dosis apropiadas, todos originan analgesia y efectos adversos similares. El remifentanilo tiene una duración de acción ultracorta (aproximadamente 10 min) y se acumula de manera mínima con dosis repetidas o por venoclisis (Glass *et al.*, 1993). Es en especial apropiado para procedimientos que son brevemente dolorosos, pero para los cuales se requiere poca analgesia posoperatoria. Las dosis únicas del fentanilo, alfentanilo y sufentanilo tienen duración de acción intermedia similares (30, 20 y 15 min, respectivamente), pero al igual que con los anestésicos generales, la recuperación luego de una administración prolongada varía de manera considerable (Shafer *et al.*, 1991). La duración del efecto del fentanilo se alarga en mayor medida con la del suministro por vía intravenosa lenta, la del sufentanilo en menor grado y la del alfentanilo es aún menor. Excepto por el remifentanilo, todos los opioides mencionados se metabolizan en el hígado, seguido de excreción biliar y renal de los metabolitos (Tegeder *et al.*, 1999). El remifentanilo es hidrolizado por medio de esterasas plasmáticas y tisulares (Westmoreland *et al.*, 1993). Luego de administración a largo plazo, los metabolitos de la morfina poseen actividad analgésica e hipnótica significativa (Christrup, 1997).

Durante el preoperatorio, los opioides a menudo se suministran en la inducción, a modo de adelantar respuestas a estímulos dolorosos predecibles (p. ej., intubación endotraqueal e incisión quirúrgica). Las dosis subsiguientes, sea por carga rápida o goteo lento, son tituladas respecto al estímulo quirúrgico y la reacción hemodinámica del paciente. Con todos los opioides se pueden observar, en diferentes grados, disminuciones importantes de las frecuencias respiratoria y cardíaca, con reducciones de la presión arterial mucho más pequeñas (Bowdle, 1998). Una rigidez muscular que puede deteriorar la ventilación a veces acompaña dosis mayores de opioides. La incidencia de espasmo del esfínter de Oddi se incrementa con todos los opioides, aunque la morfina parece ser más potente en este aspecto (Hahn *et al.*, 1988). Luego de la recuperación de la anestesia, la frecuencia e intensidad de las náuseas, el vómito y el prurito se incrementan, a casi el mismo grado por todos los opioides (Watcha *et al.*, 1992). Un efecto secundario útil de la meperidina es reducir los temblores por escalofríos, que es un problema común durante la recuperación de la anestesia (Pauca *et al.*, 1984); otros opioides no son tan eficaces contra este problema quizá debido a una menor actividad sobre el receptor κ. Por ende, los opioides a menudo se administran por vía intratecal o epidural para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Los opioides neuroaxiales, con o sin anestesia local, pueden proveer analgesia profunda en muchos procedimientos quirúrgicos; sin embargo, la depresión respiratoria y el prurito a menudo limitan su uso a operaciones importantes.

Bloqueadores neuromusculares

Aquí se describen los aspectos prácticos del uso de los bloqueadores neuromusculares como auxiliares de la anestesia. La farmacología detallada de esta clase de fármaco se presenta en el capítulo 9.

Relajantes musculares despolarizantes (p. ej., *succinilcolina*) y no despolarizantes (es decir, *pancuronio*) se administran a menudo durante la inducción de la anestesia para relajar los músculos del maxilar inferior, el cuello y las vías respiratorias, lo cual facilita la laringoscopia y la intubación laringotraqueal. Los barbitúricos se precipitarán cuando se mezclen con relajantes musculares y se debe permitir que se limpie el catéter intravenoso antes de inyectar un relajante muscular. Después de la inducción, es deseable una relajación muscular continua en muchos procedimientos, a modo de ayudar a la exploración quirúrgica o proveer un seguro de inmovilidad adicional o ambas situaciones. Por supuesto, los relajantes musculares no son anestésicos en sí mismos y no deben utilizarse como sustitutivo de una profundidad anestésica adecuada. La acción de los relajantes musculares no despolarizantes es antagonizada usualmente, cuando no se requiere más parálisis muscular, con un inhibidor acetilcolinesterasa, como la *neostigmina* o el *edrofonio* (*véase* cap. 8) combinado con un antagonista muscarínico (p. ej., *glucopirrolato* o *atropina* [*véase* cap. 7] que impiden la activación muscarínica que resulta de la inhibición de esterasa). Con excepción de la liberación histamínica de algunos medicamentos, los relajantes musculares no despolarizantes tienen pocos efectos adversos. Sin embargo, la succinilcolina posee múltiples efectos adversos graves (bradicardia, hiperpotasiemia, mialgia intensa), con inclusión de la inducción de hipertermia maligna en individuos sensibles.

BIBLIOGRAFÍA

Abboud, T.K., Zhu, J., Richardson, M., Peres Da Silva, E., and Donovan, M. Intravenous propofol vs thiamylal-isoflurane for caesarean section, comparative maternal and neonatal effects. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **1995,** *39:*205–209.

Aho, M., Erkola, O., Kallio, A., Scheinin, H., and Korttila, K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.*, **1992,** *75:*940–946.

Andrews, P.R., and Mark, L.C. Structural specificity of barbiturates and related drugs. *Anesthesiology,* **1982,** *57:*314–320.

Antognini, J.F., and Schwartz, K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology,* **1993,** *79:* 1244–1249.

Bahlman, S.H., Eger, E.I. II, Halsey, M.J., *et al*. The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology,* **1972,** *36:*494–502.

Baldo, B.A., Fisher, M.M., and Harle, D.G. Allergy to thiopentone. *Clin. Rev. Allergy,* **1991,** *9:*295–308.

Balser, J.R., Martinez, E.A., Winters, B., *et al*. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology,* **1998,** *89:*1052–1059.

Belelli, D., Lambert, J.J., Peters, J.A., Wafford, K., and Whiting, P.J. The interaction of the general anesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997,** *94:*11031–11036.

Belleville, J.P., Ward, D.S., Bloor, B.C., and Maze, M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology,* **1992,** *77:*1125–1133.

Belopavlovic, M., and Buchthal, A. Modification of ketamine-induced intracranial hypertension in neurosurgical patients by pretreatment with midazolam. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **1982,** *26:*458–462.

Beskow, A., Werner, O., and Westrin, P. Faster recovery after anesthesia in infants after intravenous induction with methohexital instead of thiopental. *Anesthesiology,* **1995,** *83:*976–979.

Bhana, N., Goa, K.L., and McClellan, K.J. Dexmedetomidine. *Drugs,* **2000,** *59:*263–268; discussion 269–270.

Blouin, R.T., Conard, P.F., and Gross, J.B. Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology,* **1991,** *75:*940–944.

Bowdle, T.A. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf.*, **1998,** *19:*173–189.

Brand, L., Mark, L.C., Snell, M.M., Vrindten, P., and Dayton, P.G. Physiologic disposition of methohexital in man. *Anesthesiology,* **1963,** *24:*331–335.

Buffington, C.W., Davis, K.B., Gillespie, S., and Pettinger, M. The prevalence of steal-prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: an analysis of the Coronary Artery Surgery Studio Registry. *Anesthesiology,* **1988,** *69:*721–727.

Burch, P.G., and Stanski, D.R. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology,* **1983,** *58:*146–152.

Caldwell, J.E., Laster, M.J., Magorian, T., *et al*. The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology,* **1991,** *74:*412–418.

Calverley, R.K., Smith, N.T., Jones, C.W., Prys-Roberts, C., and Eger, E.I. II. Ventilatory and cardiovascular effects of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man. *Anesth. Analg.*, **1978,** *57:* 610–618.

Chan, H.N., Morgan, D.J., Crankshaw, D.P., and Boyd, M.D. Pentobarbitone formation during thiopentone infusion. *Anaesthesia,* **1985,** *40:* 1155–1159.

Christrup, L.L. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **1997,** *41:*116–122.

Clarke, R.S., Dundee, J.W., Barron, D.W., and McArdle, L. Clinical studies of induction agents. XVXVI. The relative potencies of thiopentone, methohexitone and propanidid. *Br. J. Anesth.*, **1968,** *40:*593–601.

Clements, J.A., and Nimmo, W.S. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br. J. Anaesth.*, **1981,** *53:*27–30.

Coursin, D.B., and Maccioli, G.A. Dexmedetomidine. *Curr. Opin. Crit. Care*, **2001,** *7:*221–226.

Criado, A., Maseda, J., Navarro, E., Escarpa, A., and Avello, F. Induction of anaesthesia with etomidate: haemodynamic study of 36 patients. *Br. J. Anaesth.*, **1980,** *52:*803–806.

Cromwell, T.H., Stevens, W.C., Eger, E.I., *et al*. The cardiovascular effects of compound 469 (Forane) during spontaneous ventilation and CO_2 challenge in man. *Anesthesiology,* **1971,** *35:*17–25.

Dayton, P.G., Stiller, R.L., Cook, D.R., and Perel, J.M. The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1983,** *24:*825–831.

Doenicke, A. Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta. Anaesthesiol. Belg.*, **1974,** *25:*307–315.

Doi, M., and Ikeda, K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth. Analg.*, **1987,** *66:*241–244.

Doze, V.A., Westphal, L.M., and White, P.F. Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia. *Anesth. Analg.*, **1986,** *65:* 1189–1195.

Drummond, J.C., Cole, D.J., Patel, P.M., and Reynolds, L.W. Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane, or thiopental: a comparison of the extent of cerebral injury. *Neurosurgery,* **1995,** *37:*742–748; discussion 748–749.

Drummond, J.C., Todd, M.M., Toutant, S.M., and Shapiro, H.M. Brain surface protrusion during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia in cats. *Anesthesiology,* **1983,** *59:*288–293.

Dundee, J.W., and Lilburn, J.K. Ketamine-lorazepam. Attenuation of psychic sequelae of ketamine by lorazepam. *Anaesthesia,* **1978,** *33:*312–314.

Dwyer, R., Bennett, H.L., Eger, E.I. II, and Peterson, N. Isoflurane anesthesia prevents unconscious learning. *Anesth. Analg.*, **1992,** *75:*107–112.

Ebert, T.J., and Muzi, M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology,* **1993,** *79:*444–453.

Eger, E.I. II, Koblin, D.D., Bowland, T., *et al*. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth. Analg.*, **1997,** *84:*160–168.

Eger, E.I. II, Smith, N.T., Stoelting, R.K., *et al*. Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology,* **1970,** *2:*396–409.

Eger, E.I. II, White, A.E., Brown, C.L., *et al*. A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg.*, **1978,** *57:*678–694.

Eger, E.I. II, Zhang, Y., Laster, M., *et al*. Acetylcholine receptors do not mediate the immobilization produced by inhaled anesthetics. *Anesth. Analg.*, **2002,** *94:*1500–1504.

Flood, P., Ramirez-Latorre, J., and Role, L. $\alpha 4\beta 2$ Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but α 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology,* **1997,** *86:*859–865.

Fourcade, H.E., Stevens, W.C., Larson, C.P. Jr., *et al*. The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology,* **1971,** *35:*26–31.

Fragen, R.J., Avram, M.J., Henthorn, T.K., and Caldwell, N.J. A pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. *Anesth. Analg.*, **1983,** *62:*654–660.

Fragen, R.J., and Caldwell, N. Comparison of a new formulation of etomidate with thiopental—side effects and awakening times. *Anesthesiology,* **1979,** *50:*242–244.

Frank, S.M., Fleisher, L.A., Breslow, M.J., *et al*. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA,* **1997,** *277:*1127–1134.

Franks, N.P., Dickinson, R., de Sousa, S.L., Hall, A.C., and Lieb, W.R. How does xenon produce anaesthesia? *Nature,* **1998,** *396:*324.

Galloway, P.A., Nicoll, J.M., and Leiman, B.C. Pain reduction with etomidate injection. *Anaesthesia,* **1982,** *37:*352–353.

Gin, T., Mainland, P., Chan, M.T., and Short, T.G. Decreased thiopental requirements in early pregnancy. *Anesthesiology,* **1997,** *86:*73–78.

Glass, P.S., Hardman, D., Kamiyama, Y., *et al*. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth. Analg.*, **1993,** *77:*1031–1040.

Gold, M.I., and Helrich, M. Pulmonary mechanics during general anesthesia: V. status asthmaticus. *Anesthesiology,* **1970,** *32:*422–428.

Gooding, J.M., and Corssen, G. Etomidate: an ultrashort-acting nonbarbiturate agent for anesthesia induction. *Anesth. Analg.*, **1976,** *55:*286–289.

Gray, A.T., Winegar, B.D., Leonoudakis, D.J., *et al*. TOK1 is a volatile anesthetic stimulated K^+ channel. *Anesthesiology,* **1998,** *88:*1076–1084.

Grounds, R.M., Maxwell, D.L., Taylor, M.B., Aber, V., and Royston, D. Acute ventilatory changes during i.v. induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. Studies using inductance plethysmography. *Br. J. Anaesth.*, **1987,** *59:*1098–1102.

Grounds, R.M., Twigley, A.J., Carli, F., Whitwam, J.G., and Morgan, M. The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia,* **1985,** *40:*735–740.

Gruenke, L.D., Konopka, K., Koop, D.R., and Waskell, L.A. Characterization of halothane oxidation by hepatic microsomes and purified cytochromes P-450 using a gas chromatographic mass spectrometric assay. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **1988,** *246:*454–459.

Gruss, M., Bushell, T.J., Bright, D.P., *et al*. Two-pore-domain K^+ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide and cyclopropane. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65:*443–452.

Hahn, M., Baker, R., and Sullivan, S. The effect of four narcotics on cholecystokinin octapeptide stimulated gallbladder contraction. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **1988,** *2:*129–134.

Hales, T.G., and Lambert, J.J. Modulation of the $GABA_A$ receptor by propofol. *Br. J. Pharmacol.*, **1988,** *93:*84P.

Hall, J.E., Uhrich, T.D., Barney, J.A., Arain, S.R., and Ebert, T.J. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth. Analg.*, **2000,** *90:*699–705.

Hanaki, C., Fujii, K., Morio, M., and Tashima, T. Decomposition of sevoflurane by soda lime. *Hiroshima J. Med. Sci.*, **1987,** *36:*61–67.

Hayashi, Y., Sumikawa, K., Tashiro, C., Yamatodani, A., and Yoshiya, I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology,* **1988,** *69:*145–147.

Hebron, B.S., Edbrooke, D.L., Newby, D.M., and Mather, S.J. Pharmacodynamics of etomidate associated with prolonged i.v. infusion. *Br. J. Anaesth.*, **1983,** *55:*281–287.

Heykants, J.J., Meuldermans, W.E., Michiels, L.J., Lewi, P.J., and Janssen, P.A. Distribution, metabolism and excretion of etomidate, a short-acting hypnotic drug, in the rat. Comparative study of (*R*)-(+)-(−)-Etomidate. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.,* **1975,** *216:*113–129.

Hirshman, C.A., Downes, H., Farbood, A., and Bergman, N.A. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br. J. Anaesth.*, **1979,** *51:*713–718.

Hirshman, C.A., McCullough, R.E., Cohen, P.J., and Weil, J.V. Depression of hypoxic ventilatory response by halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *Br. J. Anaesth.*, **1977,** *49:*957–963.

Hirshman, C.A., McCullough, R.E., Cohen, P.J., and Weil, J.V. Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology,* **1975,** *43:*628–634.

Homer, T.D., and Stanski, D.R. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology,* **1985,** *62:*714–724.

Hudson, R.J., Stanski, D.R., and Burch, P.G. Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology,* **1983,** *59:*215–219.

Hughes, M.A., Glass, P.S., and Jacobs, J.R. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology,* **1992,** *76:*334–341.

Hung, O.R., Varvel, J.R., Shafer, S.L., and Stanski, D.R. Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology,* **1992,** *77:*237–244.

Jacobs, J.R., Reves, J.G., Marty, J., White, W.D., Bai, S.A., *et al*. Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth. Analg.*, **1995,** *80:*143–148.

Jevtovic-Todorovic, V., Todorovic, S.M., Mennerick, S., *et al*. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat. Med.*, **1998,** *4:*460–463.

Jonmarker, C., Westrin, P., Larsson, S., and Werner, O. Thiopental requirements for induction of anesthesia in children. *Anesthesiology,* **1987,** *67:*104–107.

Joshi, C., and Bruce, D.L. Thiopental and succinylcholine: action on intraocular pressure. *Anesth. Analg.*, **1975,** *54:*471–475.

Jurd, R., Arras, M., Lambert, S., *et al*. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the $GABA_A$ receptor β3 subunit. *FASEB J*., **2003,** *17:*250–252.

Kamibayashi, T., and Maze, M. Clinical uses of α_2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*, **2000,** *93:*1345–1349.

Kay, B., and Stephenson, D.K. Dose-response relationship for disoprofol (ICI 35868; Diprivan). Comparison with methohexitone. *Anaesthesia*, **1981,** *36:*863–867.

Kenna, J.G., Satoh, H., Christ, D.D., and Pohl, L.R. Metabolic basis of a drug hypersensitivity: antibodies in sera from patients with halothane hepatitis recognize liver neoantigens that contain the trifluoroacetyl group derived from halothane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988,** *2435:*1103–1109.

Kettler, D., Sonntag, H., Donath, U., Regensburger, D., and Schenk, H.D. Haemodynamics, myocardial mechanics, oxygen requirement and oxygenation of the human heart during induction of anaesthesia with etomidate. *Anaesthesist*, **1974,** *23:*116–121.

Khan, Z.P., Munday, I.T., Jones, R.M., *et al*. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br. J. Anaesth*., **1999,** *83:*372–380.

Kharasch, E.D., Armstrong, A.S., Gunn, K., *et al*. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology*, **1995,** *82:*1379–1388.

Kharasch, E.D., and Thummel, K.E. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology*, **1993,** *79:*795–807.

Kharasch, E.D., Thummel, K.E., Mautz, D., and Bosse, S. Clinical enflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1994,** *55:*434–440.

Kingston, H.G., and Hirshman, C.A. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth. Analg.*, **1984,** *63:*844–855.

Kirkpatrick, T., Cockshott, I.D., Douglas, E.J., and Nimmo, W.S. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br. J. Anaesth*., **1988,** *60:*146–150.

Knill, R.L., and Gelb, A.W. Ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia during halothane sedation and anesthesia in man. *Anesthesiology*, **1978,** *49:*244–251.

Koblin, D.D., Chortkoff, B.S., Laster, M.J., *et al*. Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis. *Anesth. Analg.*, **1994,** *79:*1043–1048.

Koblin, D.D., Eger, E.I. II, Johnson, B.H., Konopka, K., and Waskell, L. I-653 resists degradation in rats. *Anesth. Analg.*, **1988,** *67:*534–538.

Korttila, K., Linnoila, M., Ertama, P., and Hakkinen, S. Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propanidid, or alphadione. *Anesthesiology*, **1975,** *43:*291–299.

Kosaka, Y., Takahashi, T., and Mark, L.C. Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*, **1969,** *31:*489–506.

Kurz, A., Sessler, D.I., and Lenhardt, R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N. Engl. J. Med*., **1996,** *334:*1209–1215.

Lakhlani, P.P., MacMillan, L.B., Guo, T.Z., *et al*. Substitution of a mutant α_{2a}-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic sparing responses in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997,** *94:*9950–9955.

Langley, M.S., and Heel, R.C. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*, **1988,** *35:*334–372.

Larrabee, M.G., and Posternak, J.M. Selective action of anesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol*., **1952,** *15:*91–114.

Laxenaire, M.C., Mata-Bermejo, E., Moneret-Vautrin, D.A., and Gueant, J.L. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol. *Anesthesiology*, **1992,** *77:*275–280.

Ledingham, I.M., and Watt, I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*, **1983,** *1:*1270.

Lockhart, S.H., Rampil, I.J., Yasuda, N., Eger, E.I. II, and Weiskopf, R.B. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology*, **1991,** *74:*484–488.

Lysko, G.S., Robinson, J.L., Casto, R., and Ferrone, R.A. The stereospecific effects of isoflurane isomers *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol*., **1994,** *263:*25–29.

McCollum, J.S., Milligan, K.R., and Dundee, J.W. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia*, **1988,** *43:*239–240.

MacIver, M.B., Mikulec, A.A., Amagasu, S.M., and Monroe, F.A. Volatile anesthetics depress glutamate transmission *via* presynaptic actions. *Anesthesiology*, **1996,** *85:*823–834.

McMurray, T.J., Robinson, F.P., Dundee, J.W., Riddell, J.G., and McClean, E. A method for producing constant plasma concentration of drugs. Application to methohexitone. *Br. J. Anaesth*., **1986,** *58:*1085–1090.

MacIver, M.B., and Roth, S.H. Inhalational anaesthetics exhibit pathway-specific and differential actions on hippocampal synaptic responses *in vitro*. *Br. J. Anaesth*., **1988,** *60:*680–691.

McPherson, R.W., Briar, J.E., and Traystman, R.J. Cerebrovascular responsiveness to carbon dioxide in dogs with 1.4% and 2.8% isoflurane. *Anesthesiology*, **1989,** *70:*843–850.

Mangano, D.T., Layug, E.L., Wallace, A., and Tateo, I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med*., **1996,** *335:*1713–1720.

Martin, W.R. Pharmacology of opioids. *Pharmacol. Rev*., **1983,** *35:*283–323.

Mascia, M.P., Machu, T.K., and Harris, R.A. Enhancement of homomeric glycine receptor function by long-chain alcohols and anaesthetics. *Br. J. Pharmacol*., **1996,** *119:*1331–1336.

Mayberg, T.S., Lam, A.M., Matta, B.F., Domino, K.B., and Winn, H.R. Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth. Analg.*, **1995,** *81:*84–89.

Mazze, R.I., Callan, C.M., Galvez, S.T., Delgado-Herrera, L., and Mayer, D.B. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth. Analg.*, **2000,** *90:*683–688.

Mazze, R.I., Calverley, R.K., and Smith, N.T. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, **1977,** *46:*265–271.

Mazze, R.I., Woodruff, R.E., and Heerdt, M.E. Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology*, **1982,** *57:*5–8.

Mennerick, S., Jevtovic-Todorovic, V., Todorovic, S.M., *et al*. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J. Neurosci.*, **1998,** *18:*9716–9726.

Meuldermans, W.E., and Heykants, J.J. The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **1976,** *221:*150–162.

Mihic, S.J., Ye, Q., Wick, M.J., *et al*. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on $GABA_A$ and glycine receptors. *Nature*, **1997,** *389:*385–389.

Mizobe, T., Maghsoudi, K., Sitwala, K., *et al*. Antisense technology reveals the α_{2A} adrenergic receptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J. Clin. Invest.*, **1996,** *98:*1076–1080.

Modica, P.A., and Tempelhoff, R. Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. *Can. J. Anaesth*., **1992,** *39:*236–241.

Morgan, M., Lumley, J., and Whitwam, J.G. Respiratory effects of etomidate. *Br. J. Anaesth*., **1977,** *49:*233–236.

Munson, E.S., Larson, C.P. Jr., Bahbad, A.A., *et al*. The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation: a comparative study in man. *Anesthesiology*, **1966,** *27:*716–728.

Nelson, L.E., Guo, T.Z., Lu, J., *et al*. The sedative component of anesthesia is mediated by $GABA_A$ receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat. Neurosci*., **2002,** *5:*979–984.

Newberg, L.A., Milde, J.J., and Michenfelder, J.D. The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology*, **1983,** *59:*23–28.

Nicoll, R.A. The effects of anaesthetics on synaptic excitation and inhibition in the olfactory bulb. *J. Physiol.*, **1972,** *223:*803–814.

Nicoll, R.A., and Madison, D.V. General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system. *Science*, **1982,** *217:* 1055–1057.

Nishina, K., Mikawa, K., Maekawa, N., Takao, Y., and Obara, H. Clonidine decreases the dose of thiamylal required to induce anesthesia in children. *Anesth. Analg.*, **1994,** *79:*766–768.

Nussmeier, N.A., Arlund, C., and Slogoff, S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology*, **1986,** *64:*165–170.

O'Sullivan, H., Jennings, F., Ward, K., *et al*. Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, **1981,** *55:*645–649.

Pagel, P.S., Kampine, J.P., Schmeling, W.T., and Warltier, D.C. Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs with autonomic nervous system blockade. *Anesthesiology*, **1992,** *76:*564–572.

Pasternak, G.W. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol*, **1993,** *16:*1–18.

Patel, A.J., Honore, E., Lesage, F., *et al*. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K^+ channels. *Nat. Neurosci.*, **1999,** *2:*422–426.

Pauca, A.L., Savage, R.T., Simpson, S., and Roy, R.C. Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **1984,** *28:*138–143.

Perouansky, M., Barnaov, D., Salman, M., and Yaari, Y. Effects of halothane on glutamate receptor–mediated excitatory postsynaptic currents. A patch-clamp study in adult mouse hippocampal slices. *Anesthesiology*, **1995,** *83:*109–119.

Pizov, R., Brown, R.H., Weiss, Y.S., *et al*. Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. *Anesthesiology*, **1995,** *82:*1111–1116.

Raines, D.E., Claycomb, R.J., Scheller, M., and Forman, S.A. Nonhalogenated alkane anesthetics fail to potentiate agonist actions on two ligand-gated ion channels. *Anesthesiology*, **2001,** *95:*470–477.

Rampil, I.J. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology*, **1994,** *80:*606–610.

Ravussin, P., and de Tribolet, N. Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery: preliminary report of 42 patients. *Neurosurgery*, **1993,** *32:*236–240.

Reiz, S., Balfors, E., Friedman, A., Haggmark, S., and Peter, T. Effects of thiopentone on cardiac performance, coronary hemodynamics and myocardial oxygen consumption in chronic ischemic heart disease. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **1981,** *25:*103–110.

Reves, J.G., Lell, W.A., McCracken, L.E. Jr., Kravetz, R.A., and Prough, D.S. Comparison of morphine and ketamine anesthetic technics for coronary surgery: a randomized study. *South. Med. J.*, **1978,** *71:*33–36.

Reynolds, D.S., Rosahl, T.W., Cirone, J., *et al*. Sedation and anesthesia mediated by distinct $GABA_A$ receptor isoforms. *J. Neurosci.*, **2003,** 23:8608–8617.

Ries, C.R., and Puil, E. Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons. *J. Neurophysiol.*, **1999,** *81:*1795–1801.

Rooke, G.A., Choi, J.H., and Bishop, M.J. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane and thiopental/nitrous oxide on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*, **1997,** *86:*1294–1299.

Rosenberg, H., Fletcher, J.E., and Seitman, D. Pharmacogenetics. In, *Clinical Anesthesia*, 3rd ed. (Barash, P.G., Cullen, B.F., Stoelting, R.K., eds., translator). Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 489–517.

Schulte-Sasse, U., Hess, W., and Tarnow, J. Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology*, **1982,** *57:*9–13.

Schwilden, H., and Stoeckel, H. Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anesthesia with fentanyl. *Anesthesiology*, **1990,** *73:*225–229.

Sellgren, J., Ponten, J., and Wallin, B.G. Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, **1990,** *73:*20–27.

Sessler, D.I. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*, **2000,** *92:*578–596.

Shafer, A., Doze., V.A., Shafer, S.L., and White, P.F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*, **1988,** *69:*348–356.

Shafer, S.L., and Stanski, D.R. Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology*, **1992,** *76:*327–330.

Shafer, S.L., and Varvel, J.R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, **1991,** *74:*53–63.

Shapiro, H.M., Galindo, A., Wyte, S.R., and Harris, A.B. Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone. *Br. J. Anaesth.*, **1973,** *45:*1057–1062.

Short, T.G., Galletly, D.C., and Plummer, J.L. Hypnotic and anaesthetic action of thiopentone and midazolam alone and in combination. *Br. J. Anaesth.*, **1991,** *66:*13–19.

Simons, P.J., Cockshott, I.D., Douglas, E.J., *et al*. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol. *Xenobiotica*, **1988,** *18:*429–440.

Smiley, R.M., Ornstein, E., Matteo, R.S., Pantuck, E.J., and Pantuck, C.B. Desflurane and isoflurane in surgical patients: comparison of emergence time. *Anesthesiology*, **1991,** *74:*425–428.

de Sousa, S.L., Dickinson, R., Lieb, W.R., and Franks, N.P. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology*, **2000,** *92:*1055–1066.

Sprung, J., Schoenwald, P.K., and Schwartz, L.B. Cardiovascular collapse resulting from thiopental-induced histamine release. *Anesthesiology*, **1997,** *86:*1006–1007.

Stevens, W.C., Cromwell, T.H., Halsey, M.J., *et al*. The cardiovascular effects of a new inhalational anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology*, **1971,** *35:*8–16.

Stoelting, R.K., Longnecker, D.E., and Eger, E.I. II. Minimum alveolar concentration in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC_{awake}. *Anesthesiology*, **1970,** *33:*5–9.

Stullken, E.H. Jr., Milde, J.H., Michenfelder, J.D., and Tinker, J.H. The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology*, **1977,** *46:*28–34.

Subcommittee on the National Halothane Study of the Committee on Anesthesia, National Academy of Sciences–National Research Council. Summary of the National Halothane Study. Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. *JAMA*, **1966,** *197:*775–788.

Sumikawa, K., Ishizaka, N., and Suzaki, M. Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology*, **1983,** *58:*322–325.

Sussman, D.R. A comparative evaluation of ketamine anesthesia in children and adults. *Anesthesiology*, **1974,** *40:*459–464.

van Swinderen, B., Saifee, O., Shebester, L., *et al*. A neomorphic syntaxin mutation blocks volatile-anesthetic action in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999,** *96:*2479–2484.

Tegeder, I., Lotsch, J., and Geisslinger, G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet.*, **1999,** *37:*17–40.

Tomlin, S.L., Jenkins, A., Lieb, W.R., and Franks, N.P. Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology*, **1998,** *88:*708–717.

Van Dyke, R.A., Baker, M.T., Jansson, I., and Schenkman, J. Reductive metabolism of halothane by purified cytochrome P-450. *Biochem. Pharmacol.*, **1988,** *37:*2357–2361.

Veroli, P., O'Kelly, B., Bertrand, F., *et al*. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br. J. Anaesth.*, **1992,** *68:*183–186.

Violet, J.M., Downie, D.L., Nakisa, R.C., Lieb, W.R., and Franks, N.P. Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology*, **1997,** *86:*866–874.

Wada, D.R., Bjorkman, S., Ebling, W.F., *et al*. Computer simulation of the effects of alterations in blood flows and body composition on thiopental pharmacokinetics in humans. *Anesthesiology*, **1997,** *87:*884–899.

Wagner, R.L., White, P.F., Kan, P.B., Rosenthal, M.H., and Feldman, D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N. Engl. J. Med.*, **1984,** *310:*1415–1421.

Wang, L.P., Hermann, C., and Westrin, P. Thiopentone requirements in adults after varying pre-induction doses of fentanyl. *Anaesthesia*, **1996,** *51:*831–835.

Weiskopf, R.B., Cahalan, M.K., Eger, E.I., *et al*. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth. Analg.*, **1991,** *73:*143–156.

Weiskopf, R.B., Holmes, M.A., Eger, E.I. II, *et al*. Cardiovascular effects of 1653 in swine. *Anesthesiology*, **1988,** *69:*303–309.

Westmoreland, C.L., Hoke, J.F., Sebel, P.S., Hug, C.C. Jr., and Muir, K.T. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, **1993,** *79:*893–903.

Whitacre, M.M., and Ellis, P.P. Outpatient sedation for ocular examination. *Surv. Ophthalmol.*, **1984,** *28:*643–652.

Wittmer, L.L., Hu, Y., Kalkbrenner, M., Evers, A.S., Zorumski, C.F., *et al*. Enantioselectivity of steroid-induced gamma-aminobutyric acidA receptor modulation and anesthesia. *Mol. Pharmacol.*, **1996,** *50:*1581–1586.

Yacoub, O., Doell, D., Kryger, M.H., and Anthonisen, N.R. Depression of hypoxic ventilatory response by nitrous oxide. *Anesthesiology*, **1976,** *45:*385–389.

Yamakage, M. Direct inhibitory mechanisms of halothane on canine tracheal smooth muscle contraction. *Anesthesiology*, **1992,** *77:*546–553.

MONOGRAFÍAS Y REVISIONES

Andrews, P.R., and Mark, L.C. Structural specificity of barbiturates and related drugs. *Anesthesiology*, **1982,** *57:*314–320.

Baldo, B.A., Fisher, M.M., and Harle, D.G. Allergy to thiopentone. *Clin. Rev. Allergy*, **1991,** *9:*295–308.

Bowdle, T.A. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf.*, **1998,** *19:*173–189.

Chang, T., and Glazko, A.J. Biotransformation and disposition of ketamine. *Int. Anesthesiol. Clin.*, **1974,** *12:*157–177.

Christrup, L.L. Morphine metabolites. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **1997,** *41:*116–122.

Clotz, M.A., and Nahata, M.C. Clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Clin. Pharm.*, **1991,** *10:*581–593.

Eger, E.I. II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, **1994,** *80:*906–922.

Eger, E.I. II. Uptake and distribution. In, *Anesthesia*, 5th ed. (Miller, R.D., ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 74–95.

Fatheree, R.S., and Leighton, B.L. Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme®-sevoflurane reaction. *Anesthesiology*, **2004,** *101:*531–533.

Kendig, J.J., MacIver, M.B., and Roth, S.H. Anesthetic actions in the hippocampal formation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1991,** *625:*37–53.

Kingston, H.G., and Hirshman, C.A. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth. Analg.*, **1984,** *63:*844–855.

Krasowski, M.D., and Harrison, N.L. General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell. Mol. Life Sci.*, **1999,** *55:*1278–1303.

Langley, M.S., and Heel, R.C. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*, **1988,** *35:*334–372.

Lynch, C. III. Myocardial excitation-contraction coupling. In, *Anesthesia: Biologic Foundations*. (Yaksh, T.L., Lynch, C. III, and Zapol, W.M., eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 1047–1079.

Lynch, C. III, Baum, J., and Tenbrinck, R. Xenon anesthesia. *Anesthesiology*, **2000,** *92:*865–868.

Martin, W.R. Pharmacology of opioids. *Pharmacol. Rev.*, **1983,** *35:*283–323.

Modica, P.A., Tempelhoff, R., and White, P.F. Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics. *Anesth. Analg.*, **1990,** *70:*433–444.

Pasternak, G.W. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin. Neuropharmacol.*, **1993,** *16:*1–18.

Reves, J.G., Fragen, R.J., Vinik, H.R., and Greenblatt, D.J. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, **1985,** *62:*310–324.

Reves, J.G., Glass, P.S.A., and Lubarsky, D.A. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In, *Anesthesia*, 4th ed. (Miller, R.D., ed.) Churchill Livingstone, New York, **1994,** pp. 228–272.

Rosenberg, H., Fletcher, J.E., and Seitman, D. Pharmacogenetics. In, *Clinical Anesthesia*, 3rd ed. (Barash, P.G., Cullen, B.F., and Stoelting, R.K., eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 489–517.

Rudolph, U., and Antkowiak, B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2004,** *5:*709–720.

Tegeder, I., Lotsch, J., and Geisslinger, G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *37:*17–40.

Watcha, M.F., and White, P.F. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, **1992,** *77:*162–184.

White, P.F., Way, W.L., and Trevor, A.J. Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, **1982,** *56:*119–136.

Wu, J., Previte, J.P., Adler, E., Myers, T., Ball, J., *et al*. Spontaneous ignition, explosion and fire with sevoflurane and barium hydroxide lime. *Anesthesiology*, **2004a,** *101:*534–537.

Wu, X-S., Sun, J-Y., Evers, A.S., Crowder, M., and Wu, L-G. Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential. *Anesthesiology*, **2004b,** *100:*663–670.

CAPÍTULO 14

ANESTÉSICOS LOCALES

William A. Catterall y Ken Mackie

Los anestésicos locales se ligan reversiblemente a un receptor específico dentro del poro de los canales de sodio en nervios y bloquean los desplazamientos de iones en dicho orificio. Al ser aplicados localmente al tejido nervioso y en concentraciones apropiadas, dichos anestésicos actúan en cualquier parte del sistema nervioso y en todos los tipos de fibras al bloquear de manera reversible los potenciales de acción que sustentan la conducción nerviosa. Por todo lo señalado, al ponerse en contacto el anestésico local con un tronco nervioso puede surgir parálisis sensitiva y motora en la zona inervada. Los efectos mencionados de las concentraciones clínicamente importantes de los anestésicos locales son reversibles al reaparecer la función nerviosa y no quedar signos de lesión de las fibras o células nerviosas en casi todas las aplicaciones clínicas.

Historia. A finales del siglo XIX se descubrió, de manera casual, el primer anestésico local, la *cocaína;* tenía propiedades anestésicas. Esta sustancia abunda en las hojas de la coca *(Erythroxylon coca).* Durante siglos, los nativos de los Andes habían mascado un extracto alcalino de estas hojas, por sus acciones estimulantes y eufóricas. En 1860, Albert Niemann fue el primero en aislar este fármaco. Este investigador, al igual que muchos químicos de esa época, probaron su compuesto recién aislado y observaron que producía adormecimiento de la lengua. Sigmund Freud estudió las acciones fisiológicas de la cocaína, y Carl Koller la introdujo en el ejercicio clínico en 1884 como anestésico tópico para operaciones oftalmológicas. Poco después, Halstead generalizó su uso para la anestesia por infiltración y bloqueo de la conducción.

Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad. La cocaína es un éster del ácido benzoico y del alcohol complejo 2-carbometoxi, 3-hidroxitropano (fig. 14-1). A causa de su toxicidad y sus propiedades adictivas (*véase* cap. 23), en 1892 se inició una búsqueda de sustitutivos sintéticos de la cocaína con las investigaciones de Einhorn *et al.;* este esfuerzo culminó en la síntesis de la *procaína,* que se convirtió en el prototipo de los anestésicos locales durante cerca de medio siglo. Los agentes más utilizados en la actualidad son procaína, *lidocaína, bupivacaína* y *tetracaína.*

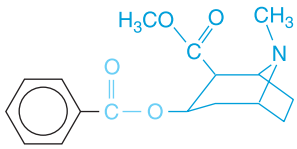
Los típicos anestésicos locales contienen fracciones hidrófila e hidrófoba que están separadas por una ligadura de éster o amida intermedia (fig. 14-1). Gran variedad de compuestos que contienen estos aspectos estructurales mínimos pueden satisfacer los requisitos para su acción como anestésicos locales. El grupo hidrófilo suele ser una amina terciaria, pero puede ser también una amina secundaria; la porción hidrófoba debe ser una mitad aromática. La naturaleza del grupo de enlace determina algunas de las propiedades farmacológicas de estos agentes. Por ejemplo, las esterasas plasmáticas hidrolizan con facilidad a los anestésicos locales que tienen un enlace estérico.

Courtney y Strichartz (1987) han revisado las relaciones entre estructura y actividad y las propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales. La cualidad hidrófoba incrementa tanto la potencia como la duración de la acción de los anestésicos locales. Esto se debe a que la vinculación del fármaco en los sitios hidrófobos intensifica la distribución del mismo hacia sus sitios de acción, y disminuye la tasa de metabolismo por las esterasas plasmáticas y las enzimas hepáticas. Además, el sitio receptor para estos fármacos sobre los canales (conductos) de Na^+ se considera hidrófobo (*véase* más adelante en este capítulo), de modo que se incrementa la afinidad del receptor por los anestésicos más hidrófobos. La característica hidrófoba aumenta también la toxicidad, de modo que el índice terapéutico en realidad disminuye para los fármacos más hidrófobos.

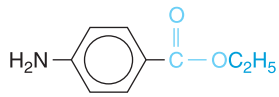
También el tamaño molecular influye en la velocidad de disociación de los anestésicos locales desde sus sitios receptores. Las moléculas más pequeñas del fármaco pueden escapar del sitio receptor con mayor rapidez. Esta característica es importante en los tejidos con activación rápida, en los cuales los anestésicos locales se fijan durante los potenciales de acción y se disocian durante el periodo de repolarización de la membrana. La fijación rápida de los anestésicos locales durante los potenciales de acción permite dependencia de la frecuencia y el voltaje de su acción (*véase* más adelante en este capítulo).

Mecanismo de acción. Los anestésicos locales previenen la generación y la conducción del impulso nervioso. El bloqueo de la conducción se puede demostrar en los axones del calamar gigante a los cuales se ha retirado el axoplasma.

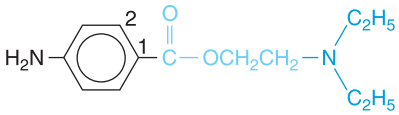
Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ que normalmente se produce por una despolarización leve de la membrana (*véase* cap. 12) (Strichartz y Ritchie, 1987). Esta acción de los anestésicos locales se debe a su interacción directa con canales de Na^+ de compuerta de voltaje. Conforme la acción anestésica se desarrolla progresivamente en un nervio, se incrementa de manera gradual el umbral para la excitabilidad eléctrica, se reduce la velocidad de incremento del potencial de acción, se retrasa la conducción del impulso y disminuye el factor de seguridad para la conducción; estos factores



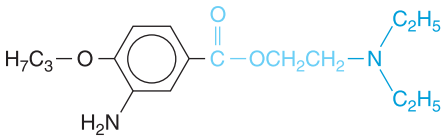
COCAÍNA



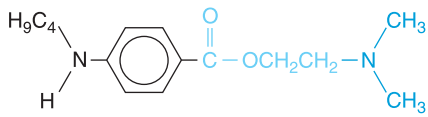
BENZOCAÍNA



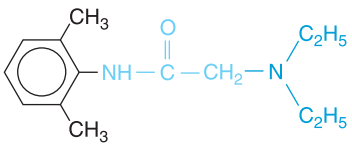
PROCAÍNA



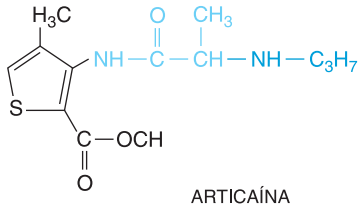
PROPARACAÍNA



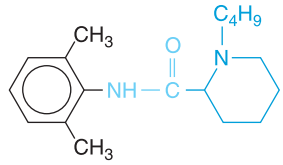
TETRACAÍNA



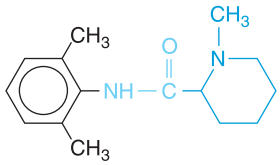
LIDOCAÍNA



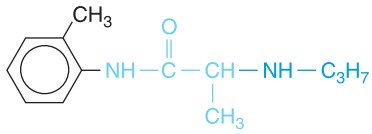
ARTICAÍNA



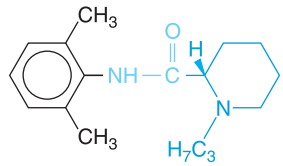
BUPIVACAÍNA



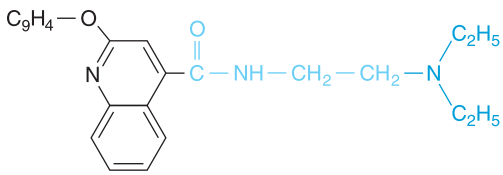
MEPIVACAÍNA



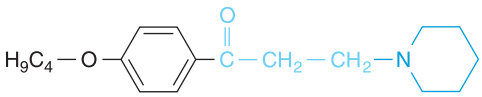
PRILOCAÍNA



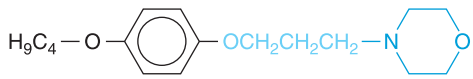
ROPIVACAÍNA



DIBUCAÍNA



DICLORINA



PRAMOXINA

reducen la probabilidad de propagación del potencial de acción, y a la postre falla la conducción nerviosa.

Los anestésicos locales pueden fijarse en otras proteínas de membrana (Butterworth y Strichartz, 1990). En particular, pueden bloquear los canales del K^+ (Strichartz y Ritchie, 1987). Sin embargo, como la interacción de los anestésicos locales con los canales del K^+ requiere concentraciones más altas del fármaco, el bloqueo de la conducción no conlleva cambio mayor ni sostenido en el potencial de membrana en reposo.

Los análogos cuaternarios de los anestésicos locales bloquean la conducción cuando se aplican de manera interna a los axones regados del calamar gigante, pero son relativamente ineficaces cuando se aplican de manera externa. Estas observaciones sugieren que el sitio en el cual actúan los anestésicos locales, al menos en su forma cargada, es accesible sólo desde la superficie interior de la membrana (Narahashi y Frazier, 1971; Strichartz y Ritchie, 1987). Por tanto, los anestésicos locales aplicados de modo externo deben cruzar primero la membrana antes de poder ejercer una acción de bloqueo.

Aunque se han propuesto diversos modelos fisicoquímicos para explicar de qué manera los anestésicos locales logran bloquear la conducción (Courtney y Strichartz, 1987), en la actualidad se acepta en general que el mecanismo principal de acción de estos fármacos incluye su interacción con uno o más sitios de fijación específicos dentro del canal de Na^+ (Butterworth y Strichartz, 1990). Los canales del Na^+ del cerebro de mamífero son complejos de proteínas glucosiladas con un tamaño molecular agregado que pasa de 300 000 daltones; las subunidades individuales se designan α (260 000 daltones) y β_1 a β_4 (33 000 a 38 000 daltones). La gran subunidad α del canal del Na^+ contiene cuatro dominios homólogos (I a IV); se considera que cada dominio consiste en seis segmentos transmembrana de configuración helicoidal α (S1 a S6; fig. 14-2) y un asa adicional de poro *(P)* de reentrada de membrana. El poro transmembrana selectivo del Na^+ del canal parece residir en el centro, o en una estructura casi simétrica formada por los cuatro dominios homólogos. Se ha emitido la hipótesis de que la dependencia del voltaje de la abertura del canal manifiesta cambios de conformación que son resultado del movimiento de "cargas de compuerta" (sensores de voltaje) por reacción a los cambios en el potencial transmembrana. Las cargas de compuerta se ubican en la espiral transmembrana S4; las espirales S4 son tanto hidrófobas como de carga positiva, y contienen residuos de lisina o arginina en cada tercera posición. Se ha postulado que estos residuos se desplazan en sentido perpendicular al plano de la membrana bajo la influencia del potencial transmembrana, e inician una serie de cambios de conformación en los cuatro dominios que da por resultado estado abierto del canal (Catterall, 2000; fig. 14-2).

El poro transmembrana del canal de Na^+ se considera rodeado por las espirales transmembrana S5 y S6, y los segmentos cortos relacionados con la membrana que está entre ellos y que forman el asa *P*. Los residuos aminoácidos en estos segmentos cortos son los aspectos determinantes de mayor importancia de la conductancia de iones y la selectividad del canal.

Después de abrirse, el canal del Na^+ se inactiva en unos cuantos milisegundos a causa del cierre de una compuerta de inactivación. Esta compuerta funcional está formada por el asa intracelular corta de la proteína que conecta a los dominios homólogos III y IV (fig. 14-2). El asa puede plegarse en la boca intracelular del poro transmembrana durante el proceso de inactivación, y también se une a un "receptor" de compuerta de inactivación formado por la boca intracelular del poro.

En el segmento S6 en dominios I, III y IV (Ragsdale *et al.*, 1994; Yarov-Yarovoy *et al.*, 2002) se localizan los residuos aminoácidos importantes para la unión con el anestésico local. Los residuos aminoácidos hidrófobos cercanos al centro y en el extremo intracelular del segmento S6 pueden tener interacción directa con los anestésicos locales enlazados (fig. 14-3). La mutación experimental de un gran residuo aminoácido hidrófobo (isoleucina) hasta uno más pequeño (alanina) cerca del extremo celular de este segmento crea una vía para el acceso de los anestésicos locales cargados, desde la solución extracelular hacia el sitio receptor. Estas observaciones colocan al sitio receptor del anestésico local dentro de la mitad intracelular del poro transmembrana del canal del Na^+, con parte de su estructura constituida por aminoácidos en el segmento S6 de los dominios I, III y IV.

Dependencia de la acción de los anestésicos locales respecto de la frecuencia y el voltaje. El grado de bloqueo producido por una concentración determinada de un anestésico local depende de la manera en que se haya estimulado al ner-

Figura 14-1. ***Fórmulas estructurales de algunos anestésicos locales escogidos.*** Casi todos los anestésicos de este tipo consisten en una fracción hidrófoba (aromática) *(en negro)*, una región "intermedia o de unión" *(azul claro)* y una amina sustituida (región hidrófila en *azul oscuro*). Las estructuras de esta figura están agrupadas con base en la naturaleza de la región del "enlace". La procaína es el anestésico local prototípico de tipo éster; por lo común, los ésteres son hidrolizados totalmente por las esterasas plasmáticas y contribuyen a la acción relativamente breve que tienen los fármacos de este grupo. La lidocaína es el prototipo de anestésico local de tipo amídico; las estructuras en cuestión por lo regular son más resistentes a la eliminación y su acción dura más. Hay excepciones que incluyen a la benzocaína (poco hidrosoluble y que se utiliza sólo de manera tópica), y las estructuras con una cetona, una amidina y una ligadura éter. *La cloroprocaína posee un átomo de cloro en C2 en el anillo aromático de la procaína.

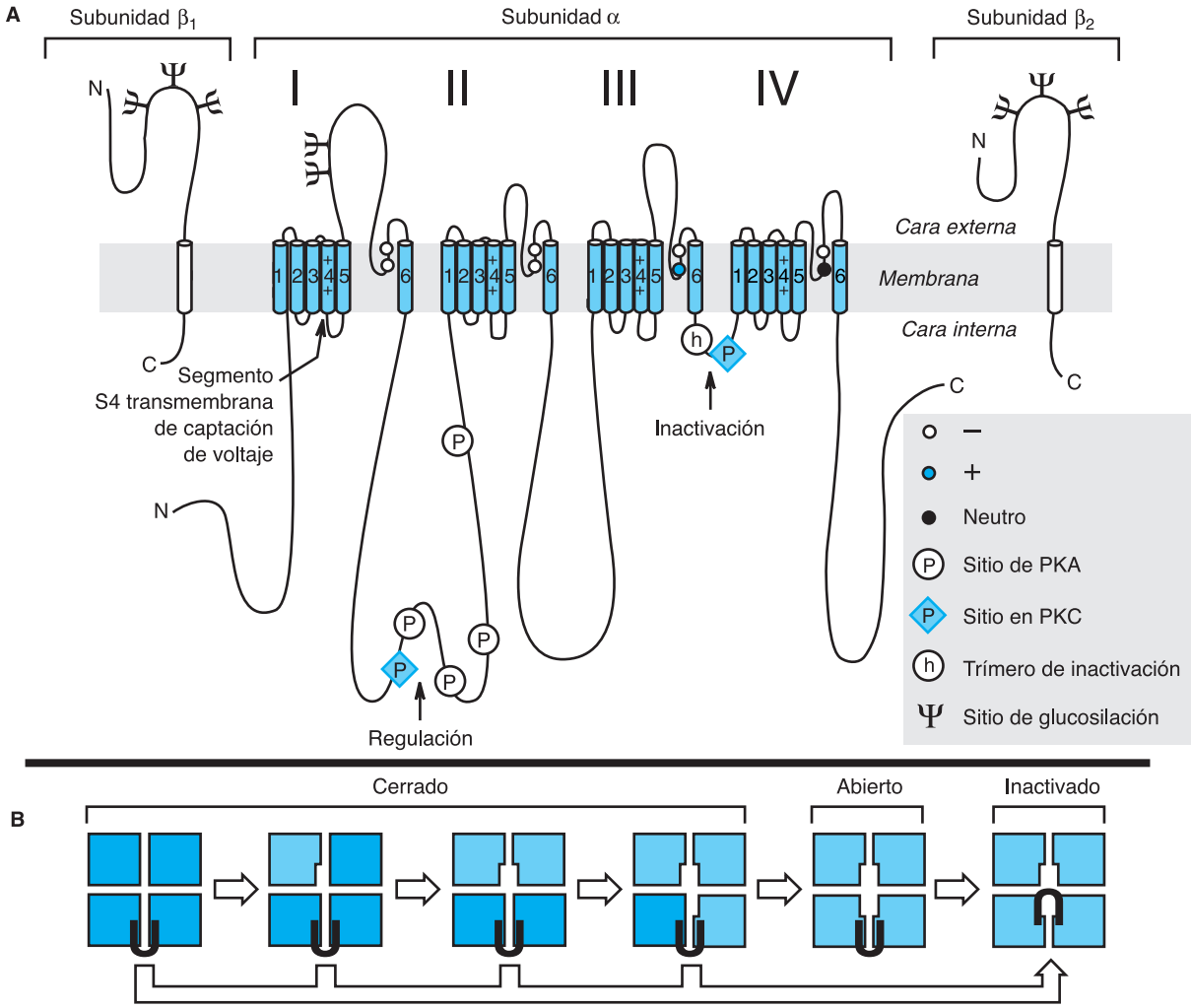


Figura 14.2. ***Estructura y función de los canales de sodio regulados por voltaje. A,*** Representación bidimensional de las subunidades *α (centro), β_1 (izquierda)* y *β_2 (derecha)* de un canal de sodio regulado por voltaje del encéfalo de mamíferos. Las cadenas de polipéptidos están representadas por líneas continuas cuya longitud es aproximadamente proporcional a la real de cada segmento de la proteína del conducto. Los cilindros representan regiones de hélices *α* transmembrana. La letra *Ψ* señala sitios de glucosilación del nitrógeno (N) demostrado. Obsérvese la estructura repetida de los cuatro dominios homólogos (I a IV) de la subunidad *α*. **"Captación" de voltaje.** Los segmentos transmembrana S4 en cada dominio homólogo de la subunidad *α* actúan como sensores (captadores) de voltaje. (+) Representa los residuos aminoácidos con carga positiva cada tercera posición en el interior de dicho segmento. El campo eléctrico (con carga negativa interna) ejerce una fuerza en dichos residuos cargados, y los arrastra a la cara intracelular de la membrana; la despolarización les permite desplazarse hacia fuera. **Poros.** Los segmentos transmembrana S5 y S6 y el bucle corto propio de la membrana entre ellos (bucle *P*) forman las paredes del poro en el centro de un conjunto cuadrado aproximadamente simétrico de los cuatro dominios homólogos (*véase* el conjunto ***B***). Los residuos aminoácidos indicados por los círculos en el bucle *P* son de máxima importancia para la conductancia y la selectividad iónica del canal de sodio y su capacidad de ligarse a las toxinas extracelulares que bloquean el poro, tetrodotoxina y saxitoxina. **Inactivación.** El bucle intracelular corto que conecta los dominios homólogos III y IV constituye una "compuerta" de inactivación del canal de sodio. Se piensa que se pliega dentro de la boca intracelular del poro y la ocluye en términos de milisegundos después que se abre el conducto. Tres residuos hidrófobos (isoleucina-fenilalanina-metionina; IFM) en la posición señalada con la letra **h** al parecer constituyen una partícula inactivante que penetra en la boca intracelular del poro y se fijan en ese sitio a un receptor de inactivación de la compuerta. **Regulación.** La abertura y el cierre del canal de sodio pueden ser regulados por la fosforilación de proteínas. La fosforilación de la compuerta de inactivación entre los dominios homólogos III y IV por la proteincinasa C (*protein kinase C,* PKC) lentifica la inactivación. La fosforilación de los sitios en el bucle intracelular entre los dominios homólogos I y II por la proteincinasa C (Ⓟ) o una cinasa de proteína que depende del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico (Ⓟ) disminuye la activación del canal de sodio. ***B,*** Se señalan los cuatro dominios homólogos de la subunidad *α* del canal de sodio en la forma de un conjunto de cuadrados como se les miraría en la membrana. Se ha hecho un esquema de la sucesión de los cambios conformacionales por los que pasa el canal de sodio durante activación e inactivación. Con la despolarización, cada uno de los cuatro dominios homólogos de manera seriada presenta un cambio conformacional hasta un estado activado. Después de activarse los cuatro dominios se abrirá el canal de sodio. En términos de milisegundos después de la abertura, la compuerta de inactivación entre los dominios III y IV se cierra sobre la boca intracelular del conducto y la ocluye y así evita la nueva conductancia de iones. PKA, proteincinasa A *(protein kinase A).* (*Adaptado con autorización de* Catterall, 2000.)

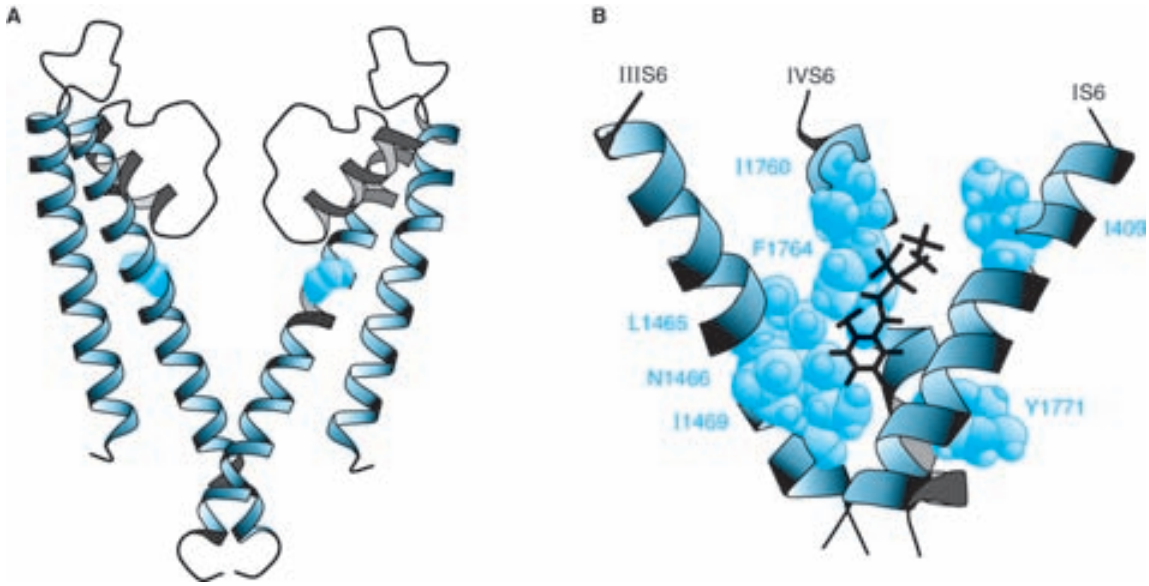


Figura 14-3. ***Sitio receptor de anestésico local. A,*** Esquema de la estructura de poro del canal de potasio (K^+) bacteriano (KcsA) vinculado con el canal de sodio. El canal KcsA tiene dos segmentos transmembrana que son análogos a los segmentos S5 y S6 de los canales de sodio. El segmento similar a S6 forma las paredes del poro interno, en tanto que el bucle *P* forma el filtro angosto de selectividad iónica en su extremo extracelular (porción superior). Cuatro subunidades KcsA separadas forman el poro en su centro, aunque en este esquema sólo se han incluido a dos de dichas subunidades. ***B,*** Modelo estructural del sitio receptor de anestésico local. Se presentan los segmentos S6 de los dominios I, III y IV de la subunidad α del canal de sodio con base en la estructura del canal KcsA (conjunto ***A***). Los residuos aminoácidos en los tres segmentos transmembrana que contribuyen al receptor de anestésico local son señalados con una sola letra, y en una representación que llena espacio *(azul claro).* Se muestra una molécula de etidocaína *(negro)* fijada en el sitio receptor. Las sustituciones de los residuos de color *azul claro* con alanina disminuyen la afinidad del bloqueo de los canales de sodio por el anestésico local. Por las razones comentadas, es posible que las cadenas laterales de dichos residuos entren en contacto y se fijen al anestésico local en su sitio receptor. I1760 e I409 posiblemente forman el lindero externo del sitio del receptor de anestésicos. Las mutaciones de I1760 permiten la penetración del fármaco al sitio receptor, desde el lado extracelular (Ragsdale *et al.*, 1994; Yarov-Yarovoy *et al.*, 2002).

vio, y de su potencial de membrana en reposo. Por tanto, un nervio en reposo es mucho menos sensible a los anestésicos locales que el que se estimula de manera repetitiva; la mayor frecuencia de la estimulación y el potencial de membrana más positivo producen un mayor grado de bloqueo anestésico. Estos efectos dependientes de la frecuencia y el voltaje se deben a que la molécula del anestésico local que se encuentra en su estado cargado logra acceso a su sitio de fijación dentro del poro sólo cuando el canal de Na^+ se halla en estado abierto, y porque el anestésico local se fija con mayor firmeza y estabiliza el estado inactivado del canal del Na^+ (Courtney y Strichartz, 1987; Butterworth y Strichartz, 1990). Los anestésicos locales manifiestan estas propiedades en grados diferentes según su solubilidad pK_a, en lípidos, y su tamaño molecular. En general, la dependencia que la acción de los anestésicos locales tiene respecto de la frecuencia está determinada fundamentalmente por la velocidad de disociación a partir del sitio receptor en el poro del canal del Na^+. Se requiere una gran frecuencia de estimulación para los fármacos que se disocian con rapidez, de modo que la fijación del medicamento durante el potencial de acción exceda a la disociación del mismo entre uno y otro potenciales. La disociación de los fármacos más pequeños y más hidrófobos es más rápida, de modo que se requiere una frecuencia alta de estimulación para producir un bloqueo dependiente de la frecuencia. Este bloqueo dependiente de la frecuencia de los canales de iones es el más importante para las acciones de los antiarrítmicos (*véase* cap. 34).

Sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas a los anestésicos locales. Aunque hay gran variación individual, en la mayoría de los pacientes el tratamiento con anestésicos locales hace que la sensación de dolor desaparezca primero, seguida por las sensaciones de temperatura, tacto, presión profunda y, por último, la función motora (cuadro 14-1). Experimentos clásicos con nervios intactos mostraron que la onda δ en el potencial de acción compuesto, que expresa fibras mielinizadas, de pequeño diámetro y conducción lenta, se redujo con mayor rapidez y a concentraciones más bajas de cocaína que la onda α, que manifiesta fibras de diámetro grande y conducción rápida (Gasser y Erlanger, 1929). En general, las fibras del sistema nervioso autónomo, las fibras C no mielinizadas de pequeño calibre (que median sensaciones de dolor), y las fibras Aδ mielinizadas de pequeño calibre (que median sensaciones de dolor y de temperatura) quedan bloqueadas antes que las fibras Aγ, Aβ y Aα mielinizadas de mayor calibre (que median información postural, de tacto, de presión y motora; revisadas en Raymond y Gissen,

Cuadro 14-1

Sensibilidad al bloqueo de los diversos tipos de fibras nerviosas

CLASIFICACIÓN BIOFÍSICA DE CONDUCCIÓN	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	MIELINA	DIÁMETRO, μM	VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN M/s^{-1}	FUNCIÓN	SENSIBILIDAD AL BLOQUEO
Fibras A						
Aα	Aferentes y eferentes desde	Sí	6-22	10-85	Motora y	+
Aβ	músculos y articulaciones				propiocepción	++
Aγ	Eferentes hacia los husos musculares	Sí	3-6	15-35	Tono muscular	++
Aδ	Raíces sensitivas y nervios periféricos aferentes	Sí	1-4	5-25	Dolor, temperatura, tacto	+++
Fibras B	Simpáticas preganglionares	Sí	<3	3-15	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	++++
Fibras C						
Simpáticas	Simpáticas posganglionares	No	0.3-1.3	0.7-1.3	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	++++
Raíz dorsal	Raíces sensitivas y nervios periféricos aferentes	No	0.4-1.2	0.1-2.0	Dolor, temperatura, tacto	++++

FUENTE: Adaptado con autorización de Carpenter y Mackey, 1992.

1987). La tasa diferencial de bloqueo mostrada por fibras que median diferentes sensaciones tiene considerable importancia práctica en el uso de anestésicos locales.

Se desconocen los mecanismos precisos de los cuales depende esta especificidad manifiesta de la acción de los anestésicos locales sobre fibras que transmiten dolor, pero es posible que contribuyan varios factores. La hipótesis inicial a partir de la investigación clásica en nervios intactos fue que la sensibilidad al bloqueo por anestésico local disminuye con el tamaño cada vez mayor de la fibra, congruente con sensibilidad alta para la sensación de dolor mediada por fibras de pequeño calibre, y sensibilidad baja para función motora mediada por fibras de gran calibre (Gasser y Erlanger, 1929). Empero, cuando se disecan fibras nerviosas de nervios para permitir la medición directa de la generación del potencial de acción, no se observa una clara correlación entre la dependencia de concentración del bloqueo con anestésico local y el diámetro de la fibra (Franz y Perry, 1974; Fink y Cairns, 1984; Huang *et al.*, 1997). Por ende, es poco probable que el tamaño de la fibra en sí determine la sensibilidad a bloqueo por anestésico local en condiciones de estado estable. Sin embargo, el espaciamiento entre nódulos de Ranvier aumenta con el tamaño de las fibras nerviosas. Dado que para evitar la conducción es necesario bloquear un número fijo de nódulos, las fibras de pequeño calibre con nódulos de Ranvier estrechamente espaciados pueden quedar bloqueadas con mayor rapidez durante tratamiento de nervios intactos, porque el anestésico local alcanza con mayor rapidez una longitud crítica de nervio (Franz y Perry, 1974). Las diferencias de las barreras de tejidos y la localización de las fibras C y de las fibras Aδ más pequeñas en nervios también pueden influir sobre la velocidad de acción del anestésico local.

Efecto del pH. Los anestésicos locales, por ser aminas no protonadas, tienden a ser sólo ligeramente solubles. Por tanto, suelen expenderse como sales hidrosolubles, por lo general clorhidratos. Dado que los anestésicos locales son bases débiles (sus valores pK_a característicos varían entre 8 y 9), sus clorhidratos son levemente ácidos. Esta propiedad incrementa la estabilidad de los anestésicos locales de tipo éster y de las catecolaminas que se agregan como vasoconstrictores. En situaciones ordinarias de administración, el pH de la solución anestésica local se equilibra con rapidez con el de los líquidos extracelulares.

Aunque se requieren especies no protonadas de anestésicos locales para su difusión a través de las membranas celulares, las especies catiónicas interactúan de preferencia con los canales del Na^+. Esta conclusión ha recibido apoyo de los resultados de experimentos sobre fibras amielínicas de mamífero anestesiadas (Ritchie y Greengard, 1966). En estos experimentos, la conducción pudo bloquearse o desbloquearse tan sólo mediante ajustes del pH del medio de baño a 7.2

o 9.6, respectivamente, sin alterar la cantidad de anestésico presente. Narahashi y Frazier hallaron también con claridad la función primaria de la forma catiónica; estos investigadores perfundieron la superficie extracelular y axoplásmica del axón del calamar gigante con anestésicos locales de aminas terciarias y cuaternarias (Narahashi y Frazier, 1971). Sin embargo, las formas moleculares no protonadas poseen cierta actividad anestésica (Butterworth y Strichartz, 1990).

Prolongación de la acción por los vasoconstrictores. La duración de la acción de un anestésico local es proporcional al tiempo durante el cual se encuentra éste en contacto con el nervio. Como consecuencia, los procedimientos que conservan al fármaco al nivel del nervio prolongan el periodo de anestesia. Por ejemplo, la cocaína inhibe los transportadores de membrana neuronal para catecolaminas y con ello potencia el efecto de la noradrenalina en los receptores adrenérgicos α en los vasos, lo cual los contrae, y aminora la absorción de dicha droga en lechos vasculares en que predominan los efectos adrenérgicos α (*véanse* caps. 6 y 10). La *ropivacaína* y la bupivacaína también originan vasoconstricción. En la práctica clínica, suele agregarse un vasoconstrictor, por lo común adrenalina, a los anestésicos locales. El vasoconstrictor efectúa una función doble. Al disminuir el ritmo de absorción, no sólo localiza al anestésico al nivel del sitio deseado, sino que permite que el ritmo al que se destruye en el cuerpo se conserve paralelo al ritmo al cual se absorbe en la circulación. Esto disminuye su toxicidad general. Sin embargo, debe observarse que la adrenalina dilata también los lechos vasculares del músculo estriado por acciones en los receptores β_2 y, por tanto, entraña el potencial de incrementar la toxicidad general del anestésico depositado en el tejido muscular.

Parte del vasoconstrictor se puede absorber por vía general, en ocasiones a un grado suficiente para producir reacciones adversas (*véase* más adelante en este capítulo). Puede haber también cicatrización retrasada de las heridas, edema tisular o necrosis después de la anestesia local. Estos efectos parecen deberse en parte a que las aminas simpaticomiméticas incrementan el consumo de oxígeno de los tejidos; esto, aunado a la vasoconstricción, produce hipoxia y lesión tisular local. El uso de preparaciones de anestésicos locales para regiones anatómicas con vasoconstrictores con circulación colateral limitada podría producir lesión hipóxica irreversible, necrosis tisular y gangrena y, por ende, está contraindicado.

Efectos adversos de los anestésicos locales. Además de bloquear la conducción en los axones en el sistema nervioso periférico, los anestésicos locales interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de los impulsos. Por tanto, tienen efectos importantes en el sistema nervioso central (SNC), los ganglios autónomos, la unión neuromuscular y todas las formas de músculo (para una revisión *véanse* Covino, 1987; Garfield y Gugino, 1987; Gintant y Hoffman, 1987). El peligro de estas reacciones adversas es proporcional a la concentración del anestésico local que se alcanza en la circulación. En términos generales, en los anestésicos locales con centros quirales, el enantiómero *S* es menos tóxico que el R (McClure, 1996).

Sistema nervioso central. Después de su absorción, los anestésicos locales pueden producir estimulación del SNC con inquietud y temblor que pueden llegar hasta convulsiones clónicas. En general, cuanto más potente sea el anestésico, tanto más fácil será que produzca convulsiones. Así pues, las alteraciones de la actividad del SNC son predecibles a partir del anestésico local en cuestión y su concentración sanguínea. La estimulación central va seguida de depresión; suele sobrevenir la muerte por insuficiencia respiratoria.

La evidente estimulación y la depresión subsecuente producidas por la aplicación de un anestésico local en el SNC se deben, al parecer, a la sola depresión de la actividad neuronal; se piensa que la depresión selectiva de las neuronas inhibidoras explica la fase de excitación *in vivo*. La administración general rápida de anestésicos locales puede causar la muerte sin signos de estimulación del SNC, o con éstos sólo de manera transitoria. En estas condiciones, la concentración del fármaco se incrementa con tal rapidez que probablemente se depriman de manera simultánea todas las neuronas. El control de las vías respiratorias y el apoyo de la respiración son aspectos esenciales del tratamiento durante la etapa tardía de la intoxicación. El suministro de benzodiazepinas o de barbitúricos de acción rápida por vía intravenosa es la medida más adecuada, tanto para prevenir como para detener las convulsiones (*véase* cap. 16).

Aunque la queja más frecuente acerca de los efectos de los anestésicos locales en el SNC es la somnolencia, la lidocaína puede originar disforia o euforia y fasciculaciones musculares. Más aún, tanto lidocaína como procaína pueden causar pérdida del conocimiento, precedida sólo por síntomas de sedación (Covino, 1987). Aunque también otros anestésicos locales tienen este efecto, la cocaína altera particularmente el talante y el comportamiento. En el capítulo 23 se analizan estos efectos de la cocaína y su potencial de abuso.

Aparato cardiovascular. Después de su absorción por vía general, los anestésicos locales actúan en el aparato cardiovascular (Covino, 1987). El sitio primario de acción es el miocardio, en el cual disminuyen la excitabilidad eléctrica, la frecuencia de conducción y la fuerza de contracción. Además, la mayor parte de los anestésicos locales produce dilatación arteriolar. Los efectos cardiovasculares adversos suelen verse sólo después que se alcanzan concentraciones generales altas y se producen efectos en el SNC. Sin embargo, en algunos casos hasta las dosis más bajas de algunos anestésicos locales producirán colapso cardiovascular y muerte, quizá por acción en el marcapaso intrínseco o inicio repentino de fibrilación ventricular. Debe observarse que la taquicardia y la fibrilación ventriculares son consecuencias relativamente raras de los anestésicos locales distintos de la bupivacaína. En el capítulo 34 se habla de los efectos de anestésicos locales como lidocaína y *procainamida*, que se utilizan también como antiarrítmicos. Por último, debe insistirse en que los efectos cardiovasculares adversos de los anestésicos locales pueden ser resultado de su adminis-

tración intravascular inadvertida, sobre todo si también hay adrenalina.

Músculo liso. Los anestésicos locales deprimen las contracciones en el intestino intacto y en tiras de intestino aislado (Zipf y Dittmann, 1971). Relajan también el músculo liso vascular y bronquial, aunque las concentraciones bajas pueden producir inicialmente contracción de los mismos (Covino, 1987). Las anestesias raquídea y epidural, lo mismo que la instilación de anestésicos locales en la cavidad peritoneal, originan parálisis del sistema nervioso simpático, que puede dar por resultado aumento del tono de la musculatura gastrointestinal (*véase* más adelante en este capítulo). Los anestésicos locales quizás incrementen el tono en reposo y disminuyan las contracciones del músculo uterino humano aislado; sin embargo, rara vez se deprimen las contracciones uterinas durante la anestesia regional que se administra durante el trabajo de parto.

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar. Los anestésicos locales afectan también la transmisión en la unión neuromuscular. Por ejemplo, la procaína puede bloquear la reacción del músculo estriado a las andanadas nerviosas motoras máximas, y a la acetilcolina, en concentraciones en las cuales el músculo reacciona normalmente a la estimulación eléctrica directa. Al nivel de los ganglios autónomos ocurren efectos similares, consecutivos al bloqueo del canal de iones del receptor de acetilcolina por concentraciones altas de anestésicos locales (Neher y Steinbach, 1978; Charnet *et al.*, 1990).

Hipersensibilidad a los anestésicos locales. Son raros los individuos hipersensibles a los anestésicos locales. La reacción puede manifestarse como dermatitis alérgica o crisis asmática característica (Covino, 1987). Es importante distinguir entre las reacciones alérgicas y los efectos adversos tóxicos, y por los efectos de vasoconstrictores proporcionados de manera concomitante. Parece ocurrir hipersensibilidad casi de manera exclusiva con los anestésicos locales del tipo estérico, y en muchos casos se extiende a los compuestos relacionados desde el punto de vista químico. Por ejemplo, los individuos sensibles a la procaína pueden reaccionar a compuestos estructuralmente semejantes (p. ej., tetracaína) por medio de la reacción a un metabolito común. Aunque las sustancias del tipo de las amidas están esencialmente libres de este problema, sus soluciones pueden contener conservadores, como metilparabén que tal vez desencadenen una reacción alérgica (Covino, 1987). Los preparados anestésicos locales que contienen un vasoconstrictor también pueden desencadenar respuestas alérgicas por el sulfito adicionado como antioxidante a la catecolamina/vasoconstrictor.

Metabolismo de los anestésicos locales. Tiene gran importancia práctica la biotransformación metabólica de los anestésicos locales, porque su toxicidad depende, en gran medida, del equilibrio entre sus velocidades de absorción y eliminación. Como se señaló, la velocidad de absorción de muchos anestésicos se puede reducir en grado considerable al incorporar un vasoconstrictor en la solución anestésica. Sin embargo, el ritmo de destrucción de los anestésicos locales varía en gran medida, y éste es un factor de primera importancia en la valoración de la seguridad de una sustancia en particular. Como la toxicidad se relaciona con la concentración del fármaco libre, la fijación del anestésico a proteínas en el suero y en los tejidos reduce la concentración de fármaco libre en la circulación general y, por tanto, reduce su toxicidad. Por ejemplo, durante la anestesia regional intravenosa de una extremidad, cerca de 50% de la dosis original del anestésico se encontrará fija aún en los tejidos a los 30 min de que se restablece el riego sanguíneo normal (Arthur, 1987).

Algunos de los anestésicos locales ordinarios (p. ej., tetracaína) son ésteres. Se hidrolizan e inactivan primordialmente por acción de una esterasa plasmática, tal vez colinesterasa plasmática. El hígado participa también en la hidrólisis de estos fármacos. Como el líquido cefalorraquídeo contiene poca o ninguna esterasa, la anestesia producida por la inyección intratecal de un anestésico persistirá hasta que éste se haya absorbido en la circulación.

En general, las CYP hepáticas (enzimas citocromo P450 *[cytochrome P450]*) degradan los anestésicos locales enlazados con amidas, y las reacciones iniciales consisten en *N*-desalquilación e hidrólisis subsecuente (Arthur, 1987). Sin embargo, en el caso de la *prilocaína*, la etapa inicial es hidrolítica, con formación de metabolitos de la *o*-toluidina que pueden producir metahemoglobinemia. Debe tenerse precaución con el uso amplio de los anestésicos locales ligados con amidas en los pacientes que experimentan hepatopatía grave. Los anestésicos locales enlazados con amidas se fijan en grado extenso (55 a 95%) con proteínas plasmáticas, en particular la glucoproteína ácida α_1. Son muchos los factores que incrementan la concentración de esta proteína plasmática (cáncer, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, infarto de miocardio, tabaquismo, uremia) o la disminuyen (anticonceptivos orales). Esto da por resultado cambios en la cantidad de anestésico que llega al hígado para su metabolismo, e influye así en la toxicidad general. También se generan cambios relacionados con la edad en la fijación de los anestésicos locales en proteínas. El neonato es relativamente deficiente en proteínas plasmáticas que se fijan a los anestésicos locales y, por tanto, manifiesta mayor sensibilidad a la toxicidad. Las proteínas plasmáticas no son los únicos determinantes de la disponibilidad de los anestésicos locales. La captación pulmonar puede desempeñar también una función de importancia en la distribución de los anestésicos locales ligados con amidas por el cuerpo (Arthur, 1987). La disminución del gasto cardíaco lentifica la llegada de los compuestos amídicos al hígado, reduce su metabolismo y prolonga sus semividas plasmáticas (*véase* cap. 34).

COCAÍNA

Propiedades químicas. La cocaína, éster del ácido benzoico y de la metilecgonina, está presente de modo abundante en las hojas de la coca. La ecgonina es la base alcohólica amínica estrechamente relacionada

con la tropina, alcohol amínico de la atropina. Tiene la misma estructura básica que los anestésicos locales sintéticos (fig. 14-1).

Acciones farmacológicas y preparados. Las acciones clínicamente deseables de la cocaína son bloqueo de los impulsos nerviosos, a causa de sus propiedades anestésicas locales, y vasoconstricción local, consecutiva a inhibición de la recaptación de noradrenalina. Han disminuido de manera sostenida las aplicaciones clínicas de la cocaína, su toxicidad y su potencial de abuso. Su alta toxicidad se debe al bloqueo de la captación de catecolaminas en los sistemas nerviosos tanto central como periférico. Sus propiedades eufóricas se deben primordialmente a la inhibición de la captación de catecolaminas, en particular la dopamina, en el sistema nervioso central. Otros anestésicos locales no bloquean la captación de noradrenalina ni producen sensibilización a las catecolaminas, vasoconstricción o midriasis, fenómenos característicos de la cocaína. En la actualidad, la cocaína se utiliza sobre todo para producir anestesia tópica de las vías respiratorias superiores, sitio en el que sus propiedades vasoconstrictora y anestésica local combinadas ofrecen anestesia y enjutamiento de la mucosa. El clorhidrato de cocaína se usa en solución en concentraciones de 1, 4 o 10% para aplicación tópica. Para la mayor parte de las aplicaciones se prefiere el preparado al 1 o 4%, con el fin de reducir la toxicidad. Por su potencial de abuso, la cocaína se encuentra en la lista de la United States Drug Enforcement Agency de fármacos del tipo II.

LIDOCAÍNA

La lidocaína (XILOCAINE y otros nombres), una aminoetilamida (fig. 14-1), es el prototipo de anestésico local amídico.

Acciones farmacológicas. La lidocaína produce una anestesia más rápida, más intensa, de mayor duración y más extensa que una concentración igual de procaína. Es una elección alternativa en el caso de individuos sensibles a los anestésicos locales de tipo estérico.

Absorción, biotransformación y excreción. La lidocaína se absorbe con rapidez después de su administración parenteral y desde el tubo digestivo y vías respiratorias. Aunque es eficaz cuando se utiliza sin algún vasoconstrictor, en presencia de adrenalina disminuyen su velocidad de absorción y su toxicidad, y suele prolongarse su acción. Además de preparaciones para inyección, se dispone de un sistema de aporte de fármaco sin aguja, un iontoforético, para una solución de lidocaína y adrenalina (IONTOCAINE). Este sistema por lo general se utiliza para procedimientos dermatológicos, y proporciona anestesia a una profundidad de hasta 10 milímetros.

Se utiliza un parche transdérmico de lidocaína (LIDODERM) para aliviar el dolor que surge con la neuralgia posherpética. La combinación de lidocaína (2.59%) y prilocaína (2.5%) en un apósito oclusivo (DISCO ANESTÉSICO EMLA) se utiliza como anestésico antes de venopunción, obtención de un injerto de piel e infiltración de anestésicos en genitales.

La lidocaína se desalquila en el hígado por acción de CYP hasta xilidida de monoetilglicina y xilidida de glicina, que se pueden metabolizar aún más hasta monoetilglicina y xilidida. Tanto la xilidida de monoetilglicina como la xilidida de glicina conservan la actividad anestésica local. En el ser humano, cerca de 75% de la xilidida se excreta por la orina como el metabolito ulterior 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina (Arthur, 1987).

Toxicidad. Los efectos adversos de la lidocaína que se observan al incrementar la dosis consisten en somnolencia, zumbidos, disgeusia, mareos y fasciculaciones. Conforme se incremente la dosis, sobrevendrán convulsiones, coma y depresión respiratoria con paro. Suele producirse depresión cardiovascular de importancia clínica en concentraciones séricas de lidocaína que producen efectos notables en el SNC. Los metabolitos de xilidida de monoetilglicina y xilidida de glicina pueden contribuir a la producción de algunos de estos efectos adversos.

Aplicaciones clínicas. La lidocaína tiene una gran amplitud de aplicaciones clínicas como anestésico local; útil en casi cualquier aplicación en la que se necesita un anestésico local de duración intermedia. Se utiliza también como antiarrítmico (*véase* cap. 34).

BUPIVACAÍNA

Acciones farmacológicas. La *bupivacaína* (MARCAINE, SENSORCAINE) es un anestésico local amídico muy usual hoy en día. Su estructura es semejante a la de la lidocaína, salvo en que el grupo que contiene a la amina es una butilpiperidina (fig. 14-1). También se cuenta con la *levobupivacaína* (CHIROCAINE), enantiómero *S* de bupivacaína. La bupivacaína es un agente potente que puede producir anestesia duradera. Su acción prolongada, aunada a su tendencia a generar bloqueo más sensitivo que motor, ha convertido a este fármaco en un agente preferente para originar anestesia prolongada durante el trabajo de parto o el posoperatorio. Puede utilizarse para brindar varios días de analgesia eficaz, al aprovechar catéteres permanentes y venoclisis ya instaladas.

Toxicidad. La bupivacaína y la *etidocaína* (*véase* más adelante en este capítulo) son más cardiotóxicas en dosis equieficaces que la lidocaína. Desde el punto de vista clínico, esto se manifiesta por arritmias ventriculares graves y depresión del miocardio después de administración intravascular inadvertida de grandes dosis del fármaco. Aunque lidocaína y bupivacaína bloquean los canales de Na^+ cardíacos con rapidez durante la sístole, la bupivacaína se disocia con mucho mayor lentitud que la lidocaína durante la diástole, de modo que persiste bloqueada una fracción importante de los canales del Na^+ al final de la diástole (a frecuencias cardíacas fisiológicas) con bupivacaína (Clarkson y Hondeghem, 1985). Por tanto, el bloqueo producido por la bupivacaína es acumulativo y mucho mayor que el que cabría esperar por su potencia anestésica local. Al menos una parte de la toxicidad cardíaca de la bupivacaína se puede mediar de manera central, puesto que la inyección directa de pequeñas cantidades de bupivacaína en el bulbo raquídeo puede originar arritmias ventriculares malignas (Thomas *et al.*, 1986). La cardiotoxicidad inducida por el fármaco puede ser muy difícil de tratar, y su gravedad se incrementa en presencia de acidosis, hipercapnia e hipoxemia. El enantiómero *S* y el racemato tienen igual eficacia y potencia; sin embargo, estudios en animales (Groban *et al.*, 2001) y en seres humanos (Foster y Markham, 2000) sugieren que la levobupivacaína es menos cardiotóxica.

OTROS ANESTÉSICOS LOCALES SINTÉTICOS

El número de anestésicos locales sintéticos es tan grande que resulta impráctico considerarlos a todos aquí. Algunos son demasiado tóxicos para aplicarse en inyección. Su uso se restringe a la aplicación oftálmica (*véase* cap. 63) o tópica sobre mucosas o piel (*véase* cap. 62). Sin embargo, muchos anestésicos locales son adecuados para la infiltración o la inyección, a fin de producir bloqueo nervioso; algunos son útiles también para la aplicación tópica. A continuación se exponen las categorías principales de anestésicos locales. Los fármacos individuales se presentan a continuación (*véanse* las estructuras en la figura 14-1).

Anestésicos locales adecuados para inyección

Articaína. La *articaína* (SEPTOCAINE) es una aminoamida de introducción reciente y aprobación en Estados Unidos para métodos odontológicos y periodontales. Es rápido su comienzo de acción (1 a 6 min) y ésta dura aproximadamente una hora.

Cloroprocaína. Este medicamento (NESACAINE), anestésico estérico local introducido en el ejercicio clínico en 1952, es un derivado clorado de la procaína. Sus principales ventajas son inicio rápido de una acción que dura poco, y toxicidad aguda reducida, a causa de su metabolismo rápido (semidesintegración plasmática de cerca de 25 s). El entusiasmo por su uso ha sido mesurado por los informes de bloqueo sensitivo y motor prolongado después de la administración epidural o subaracnoidea de grandes dosis. Esta toxicidad parece haber sido consecuencia del pH bajo y la utilización de metabisulfito de sodio como conservador en los primeros preparados de este agente. No se han publicado informes de neurotoxicidad con los preparados más nuevos de la cloroprocaína, que contienen ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) cálcico como conservador, aunque estos preparados tampoco se recomiendan para la administración intrarraquídea. Se ha informado también una incidencia mayor que la esperada de dorsalgia muscular después de la anestesia epidural con 2-cloroprocaína (Stevens *et al.*, 1993). Se piensa que esta dorsalgia es causada por tetania de los músculos pararraquídeos, que puede ser consecuencia de fijación del Ca^{2+} por el EDTA incluido como conservador; la incidencia de la dorsalgia parece relacionarse con el volumen de fármaco inyectado y con su uso para la infiltración cutánea.

Etidocaína. La etidocaína (DURANEST) es una aminoamida de acción prolongada con inicio de acción más inmediato que el de la bupivacaína y comparable al de la lidocaína, pero la duración del efecto es semejante a la de la primera. En comparación con la bupivacaína, la etidocaína produce bloqueo motor preferencial. Por tanto, aunque tiene utilidad para operaciones quirúrgicas que requieren relajación intensa de músculo estriado, su aplicación en el trabajo de parto o para analgesia posoperatoria es limitada. Su toxicidad cardíaca es semejante a la de la bupivacaína. La etidocaína ya no se expende en Estados Unidos.

Mepivacaína. Este agente (CARBOCAINE, POLOCAINE) es una aminoamida de acción intermedia. Sus propiedades farmacológicas son similares a las de la lidocaína. Sin embargo, la mepivacaína es más tóxica para el neonato y, por tanto, no se utiliza para la anestesia obstétrica. La toxicidad incrementada de la mepivacaína en el neonato se relaciona, no con su metabolismo más lento en el individuo de esta edad, sino con la captación de iones que produce, a causa del pH más bajo de la sangre neonatal y la pK_a, de la mepivacaína. Parece tener un índice terapéutico ligeramente más alto en el adulto que la lidocaína. El inicio de su acción es semejante al de la lidocaína, y su duración un poco más prolongada (cerca de 20%) que la de la lidocaína en ausencia de vasoconstrictor coadministrado. La mepivacaína no es eficaz como anestésico tópico.

Prilocaína. Ésta (CITANEST) es una aminoamida de acción intermedia, con un perfil farmacológico semejante al de la lidocaína. Las diferencias principales consisten en que origina poca vasodilatación y, por tanto, se puede utilizar sin vasoconstrictor si se desea, y su volumen incrementado de distribución reduce su toxicidad para el SNC, lo cual la convierte en un agente adecuado para los bloqueos regionales intravenosos (*véase* más adelante en este capítulo). Es una sustancia única entre los anestésicos locales por su tendencia a producir metahemoglobinemia. Este efecto es consecuencia del metabolismo del anillo aromático hasta *o*-toluidina. La aparición de metahemoglobinemia depende de la dosis total administrada, y suele manifestarse después de una dosis de 8 mg/kg. En personas sanas, la metahemoglobinemia no suele ser problema. Si es necesario, se puede tratar mediante administración intravenosa de azul de metileno (1 a 2 mg/kg). La metahemoglobinemia después de la administración de prilocaína ha limitado su uso en la anestesia obstétrica, porque complica la valoración del neonato. Además, es más frecuente en neonatos, a causa de la resistencia disminuida de la hemoglobina fetal a las tensiones oxidantes y a la inmadurez de las enzimas del neonato, que reconvierten a la metahemoglobina hacia el estado ferroso.

Ropivacaína. Los efectos tóxicos de la bupivacaína en el corazón estimularon el interés por contar con un anestésico local menos tóxico y de acción más larga. Uno de los resultados de tal búsqueda fue la obtención de la aminoetilamida ropivacaína (NAROPIN), enantiómero *S* de 1-propil-2′,6′-pipecoloxilidida. El enantiómero *S* se eligió porque tiene menor toxicidad que el isómero *R* (McClure, 1996). La ropivacaína es un poco menos potente que la bupivacaína para producir anestesia. Parece ser menos cardiotóxica en diversos modelos animales que las dosis equieficaces de bupivacaína. En estudios clínicos, la ropivacaína parece ser adecuada para las anestesias tanto epidural como regional, con una acción de duración semejante a la que manifiesta la bupivacaína. Tiene interés el que parece respetar más aún a las fibras de conducción motora que la bupivacaína.

Procaína. La procaína (NOVOCAIN), introducida en 1905, fue el primer anestésico local sintético y es un aminoéster. Ha sido sustituido por agentes nuevos y en la actualidad se le usa sólo en anestesia por infiltración y a veces en bloqueos nerviosos con fin diagnóstico. Esto se debe a su baja potencia, la lentitud de su inicio de acción y la duración breve de ésta. Aunque su toxicidad es bastante baja, se hidroliza *in vivo* para generar ácido paraaminobenzoico, que inhibe la acción de las sulfamidas. Por tanto, no deben darse grandes dosis a pacientes que están tomando fármacos del grupo de las sulfamidas.

Tetracaína. Este medicamento (PONTOCAINE) es un aminoéster de larga acción. Es mucho más potente y de acción más prolongada que la procaína. La tetracaína puede mostrar toxicidad sistémica aumentada, porque se metaboliza con mayor lentitud que los otros ésteres anestésicos locales de uso frecuente. En la actualidad se usa extensamente para la anestesia raquídea, cuando se requiere un fármaco de acción prolongada. La tetracaína se incorpora también en diversos preparados anestésicos tópicos. Con la aparición de la bupivacaína, es raro que hoy se utilice la tetracaína para los bloqueos nerviosos periféricos debido a las dosis grandes que suelen requerirse, su inicio de acción lento, y su potencial de toxicidad.

Anestésicos locales utilizados principalmente para anestesiar las mucosas y la piel

Algunos anestésicos son demasiado irritantes o muy ineficaces para aplicarse en el ojo. Sin embargo, son útiles como anestésicos tópicos en piel y mucosas. Estos preparados tienen eficacia para el alivio sintomático del prurito anal y genital, el exantema por ortigas y otras muchas dermatosis agudas y crónicas. En ocasiones se combinan con un glucocorticoide o un antihistamínico, y se cuenta con ellos en diversos preparados comerciales (*véanse* las estructuras en la figura 14-1).

La *dibucaína* (NUPERCAINAL) es un derivado de la quinolina. Su toxicidad ocasionó que se retirara del mercado estadounidense como preparado inyectable; sin embargo, conserva gran popularidad fuera de Estados Unidos como anestésico raquídeo. En la actualidad se cuenta con este medicamento en presentaciones de crema y de pomada para aplicación dermatológica.

El *clorhidrato de diclonina* (DYCLONE) tiene una acción que se inicia con rapidez y un efecto de duración equivalente al de la procaína. Se absorbe por piel y mucosas. El compuesto se utiliza en solución a una concentración de 0.5 o 1.0% para la anestesia tópica durante la endoscopia, para el dolor de la mucositis bucal consecutivo a radioterapia

o quimioterapia, y para procedimientos anogenitales; sin embargo, en Estados Unidos no se le distribuye ni expende. La diclonina es un ingrediente activo de diversos fármacos que se expenden sin receta incluidos trociscos para combatir la faringitis (SUCRETS, y otros), un gel para herpes labial (TANAC), y una solución al 0.75% (SKIN SHIELD) que protege contra la dermatitis por contacto.

El *clorhidrato de pramoxina* (ANUSOL, TRONOTHANE, otros preparados) es un anestésico de superficie que no es un éster del benzoato. Su estructura química diferente puede ser útil para reducir el peligro de reacciones de sensibilidad cruzada en pacientes alérgicos a otros anestésicos locales. La pramoxina produce anestesia superficial satisfactoria, y se tolera razonablemente bien en piel y mucosas. Es demasiado irritante para aplicarse en el ojo o la nariz. Se cuenta con diversos preparados para uso tópico, que por lo general contienen pramoxina al 1 por ciento.

Anestésicos de solubilidad baja

Algunos anestésicos locales son poco solubles en agua y, por tanto, se absorben con demasiada lentitud para ser tóxicos. Se pueden aplicar directamente en heridas y superficies ulceradas, sitios en los que permanecen durante periodos largos para generar acción anestésica sostenida. Desde el punto de vista químico, son ésteres del ácido paraaminobenzoico que carecen del grupo aminoterminal presente en los anestésicos locales descritos antes. El miembro más importante de la serie es la benzocaína (etilaminobenzoato; AMERICAINE ANESTHETIC, otros preparados). La benzocaína es similar desde el punto de vista estructural a la procaína; la diferencia consiste en que carece de grupo dietilamino terminal (fig. 14-1). Se ha incorporado en gran número de preparados tópicos. Se ha informado que la benzocaína puede producir metahemoglobinemia (*véase* antes en este capítulo lo referente a metahemoglobinemia causada por la prilocaína); como consecuencia, deben obedecerse con todo cuidado las recomendaciones posológicas.

Anestésicos locales restringidos en gran medida al uso oftalmológico

La anestesia de córnea y conjuntiva se puede lograr con facilidad mediante aplicación tópica de anestésicos locales. Sin embargo, la mayor parte de los anestésicos locales ya descritos son demasiado irritantes para aplicación oftálmica. El primer anestésico local utilizado en oftalmología, la cocaína, tiene la grave desventaja de producir midriasis y esfacelo corneal, y ha perdido aceptación. Los dos compuestos de mayor uso en la actualidad son *proparacaína* (ALCAINE, OPHTHAINE, otros preparados) y tetracaína (fig. 14-1). Además de ser menos irritante durante la administración, la proparacaína presenta la ventaja de tener muy poca semejanza antigénica con los demás anestésicos locales del grupo del benzoato. Por tanto, en ocasiones se puede utilizar en sujetos sensibles a los anestésicos locales del tipo de los aminoésteres.

En aplicación oftálmica, estos anestésicos locales se instilan de una sola gota a la vez. Si la anestesia es incompleta, se aplican gotas sucesivas hasta obtener resultados satisfactorios. La duración de la anestesia depende, sobre todo, de lo vascularizado que esté el tejido; por consiguiente, es más prolongada en la córnea normal y menos en la conjuntiva inflamada. En este último caso se requieren instilaciones repetidas para conservar la anestesia adecuada todo el tiempo que dure el procedimiento. La administración de anestesia tópica en el ojo, a largo plazo, se ha vinculado con retraso de la cicatrización y formación de hoyuelos y esfacelos sobre el epitelio corneal, además de predisposición del ojo a la lesión inadvertida. Por tanto, el paciente no debe administrarse por sí solo estos fármacos. *Véase* en el capítulo 63 lo referente al modo de administración del medicamento, la farmacocinética y los aspectos de toxicidad propios de la aplicación oftálmica.

Tetrodotoxina y saxitoxina

Estas dos toxinas biológicas también bloquean el poro del canal de Na^+. La *tetrodotoxina* se encuentra en las gónadas y otros tejidos viscerales de algunos peces del orden Tetraodontiformes (a los cuales pertenece el pez *fugu* japonés, o pez globo). Se encuentra también en la piel de algunos reptiles de la familia Salamandridae y de la rana de Costa Rica *Atelopus.* La *saxitoxina* y tal vez algunas toxinas relacionadas son sustancias que elaboran los dinoflagelados *Gonyaulax catanella* y *Gonyaulax tamerensis,* y que se retienen en los tejidos de las almejas y otros crustáceos que se alimentan de estos microorganismos. Si se satisfacen las condiciones de temperatura y luz, *Gonyaulax* puede multiplicarse con tanta rapidez que produce cambios del color del océano, de ahí el término *marea roja.* Los crustáceos que se alimentan de *Gonyaulax* en esta época se vuelven extremadamente tóxicos para el ser humano, y son la causa de los brotes periódicos de envenenamiento paralítico por mariscos (Stommel y Watters, 2004). Aunque las toxinas son diferentes desde el punto de vista químico entre sí, su mecanismo de acción es similar (Ritchie, 1980). Ambas toxinas, en concentraciones nanomolares, bloquean de manera específica la boca exterior del poro de los canales de Na^+ en las membranas de las células excitables. Como resultado, se bloquea el potencial de acción. El sitio receptor de estas toxinas está constituido por residuos de aminoácidos en el asa *P* de la subunidad α del canal del Na^+ (fig. 14-2) en los cuatro dominios (Terlau *et al.,* 1991; Catterall, 2000). No todos los canales del Na^+ son igualmente sensibles a la tetrodotoxina. Los canales de los miocitos cardíacos son resistentes, y se expresa un canal del Na^+ resistente a la tetrodotoxina cuando se desnerva el músculo estriado. Tetrodotoxina y saxitoxina son dos de los venenos más potentes que se conocen; la dosis letal mínima de cada uno en el ratón es de alrededor de 8 μg/kg. Ambas toxinas han causado envenenamiento letal en seres humanos por parálisis de los músculos respiratorios; por tanto, el tratamiento de los casos graves de envenenamiento requiere apoyo respiratorio. Al parecer, la causa de la hipotensión característica del envenenamiento con tetrodotoxina es el bloqueo de los nervios vasomotores, junto con relajación del músculo liso vascular. Está indicado también efectuar lavado gástrico oportuno y tratamiento para brindar apoyo a la presión arterial. Si el paciente sobrevive al envenenamiento paralítico por mariscos durante 24 h, el pronóstico será bueno.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

La anestesia local es la pérdida de la sensibilidad en una parte del cuerpo, sin pérdida del conocimiento o trastorno del control central de las funciones vitales. Tiene dos ventajas principales. La primera es que se evitan las anomalías fisiológicas propias de la anestesia general; la segunda es que se pueden modificar de manera beneficiosa las reacciones neurofisiológicas al dolor y al estrés. Como se mencionó, los anestésicos locales entrañan el peligro de producir efectos adversos. La elección apropiada de un anestésico local y el cuidado en su aplicación son los aspectos determinantes primarios de dicha toxicidad. Hay relaciones deficientes entre la cantidad del anestésico local inyectado y las concentraciones plasmáticas máximas del mismo en adultos. Además, las concentraciones plasmáticas más altas varían mucho según sea el área de inyección. Éstas son máximas en los bloqueos interpleurales o intercostales, y mínimas en caso de infiltración subcutánea. Por tanto, las dosis máximas recomendadas sirven sólo como pautas generales de referencia.

Más adelante en este capítulo se analizan las consecuencias farmacológicas y fisiológicas del uso de los anestésicos locales clasificados, según el método de administración. En textos de anestesiología se encontrará una descripción más amplia de su utilización y administración (p. ej., Cousins y Bridenbaugh, 1998).

Anestesia tópica

La anestesia de las mucosas de nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago y vías genitourinarias se puede lograr mediante aplicación directa de soluciones acuosas de sales de muchos anestésicos locales, o de suspensiones de anestésicos locales poco solubles. Se usan con mayor frecuencia tetracaína (2%), lidocaína (2 a 10%) y cocaína (1 a 4%). La cocaína se aplica sólo en nariz, nasofaringe, boca, garganta y oído. Tiene la ventaja única de producir vasoconstricción, lo mismo que anestesia. La retracción de las mucosas disminuye la hemorragia operatoria a la vez que facilita la observación quirúrgica. Se puede lograr una vasoconstricción equivalente con otros anestésicos locales mediante adición de un vasoconstrictor en concentración baja; por ejemplo, fenilefrina (0.005%). La adrenalina en aplicación tópica no tiene un efecto local importante, y no prolonga lo que dura la acción de los anestésicos locales aplicados en las mucosas, a causa de su penetración deficiente. Las dosificaciones totales *máximas* seguras para la anestesia tópica en un adulto sano de 70 kg son de 300 mg en el caso de la lidocaína, 150 mg en el de la cocaína, y 50 mg en el de la tetracaína.

Se produce un efecto anestésico máximo después de la aplicación tópica de cocaína o de lidocaína en plazo de 2 a 5 min (3 a 8 min en el caso de la tetracaína), y la anestesia dura 30 a 45 min (30 a 60 min cuando se usa tetracaína). La anestesia es totalmente superficial; no se extiende hacia los tejidos submucosos. Esta técnica no alivia el dolor ni el malestar articulares causados por inflamación o lesión traumática subdérmica.

Los anestésicos locales se absorben con rapidez en la circulación después de aplicación tópica en las mucosas o la piel denudada. Por tanto, debe recordarse que la anestesia tópica siempre entraña el riesgo de reacciones tóxicas generales. Se ha producido intoxicación general incluso después del uso de anestésicos locales para controlar el malestar que acompaña a la "dermatosis por pañal" grave en los lactantes. La absorción es particularmente rápida cuando se aplican anestésicos locales en el árbol traqueobronquial. Las concentraciones sanguíneas después de la instilación de anestésicos locales en las vías respiratorias son casi las mismas que las que ocurren después de la inyección intravenosa. Se describieron con anterioridad los anestésicos de superficie para la piel y la córnea.

La aparición de una mezcla eutéctica de lidocaína (2.5%) y prilocaína (2.5%) (EMLA) salva la brecha entre la anestesia tópica y la de infiltración. La eficacia de esta combinación reside en que la mezcla de prilocaína y lidocaína tiene un punto de fusión más bajo que el de cualquier compuesto por sí solo, y en que a temperatura ambiente es un aceite que puede penetrar la piel intacta. La crema EMLA produce anestesia hasta una profundidad máxima de 5 mm, y se aplica en la piel intacta bajo un apósito oclusivo, que debe dejarse colocado durante 1 h por lo menos. Es eficaz para procedimientos que afectan la piel y los tejidos subcutáneos superficiales (p. ej., punción venosa y obtención de injerto cutáneo). Los anestésicos locales componentes se absorberán en la circulación general, y entrañarán el peligro de generar efectos tóxicos (*véase* antes en este capítulo). Se cuenta con guías de referencia para calcular la cantidad máxima de crema que se puede aplicar en una zona de la piel que se deja cubierta. No debe aplicarse en mucosas ni en piel con abrasiones, puesto que la absorción rápida a través de estas superficies puede ocasionar toxicidad general.

Anestesia por infiltración

Ésta comprende la inyección directa de un anestésico local en los tejidos, sin tomar en consideración la trayectoria de los nervios cutáneos. La anestesia por infiltración puede ser tan superficial que incluya sólo la piel, o puede abarcar también tejidos más profundos, como los órganos intraabdominales, cuando se infiltran también éstos.

La duración de la anestesia por infiltración se puede casi duplicar mediante la adición de adrenalina (5 μg/ml) a la solución inyectable; este fármaco disminuye, además, las concentraciones máximas de los anestésicos locales en la sangre. *Sin embargo, no deben inyectarse soluciones que contengan adrenalina en los tejidos regados por arterias terminales; por ejemplo, dedos de manos y pies, orejas, nariz y pene. La vasoconstricción intensa producida por la adrenalina puede causar gangrena.* Por el mismo motivo, hay que evitar la adrenalina en las soluciones que se inyectan por vía intracutánea. Como se absorbe también en la circulación, debe impedirse su uso en quienes no se desea la estimulación adrenérgica.

Los anestésicos locales utilizados con mayor frecuencia para la anestesia de infiltración son lidocaína (0.5 a 1.0%), procaína (0.5 a 1.0%) y bupivacaína (0.125 a 0.25%). Cuando se utilizan sin adrenalina, se pueden administrar al adulto hasta 4.5 mg/kg de lidocaína, 7 mg/kg de procaína o 2 mg/kg de bupivacaína. Cuando se añade adrenalina se pueden incrementar estas cantidades en una tercera parte.

La ventaja de la anestesia por infiltración y otras técnicas anestésicas regionales consiste en que es posible lograr una anestesia satisfactoria sin alterar las funciones corporales normales. La desventaja principal de esta técnica anestésica consiste en que deben utilizarse cantidades relativamente grandes del fármaco para anestesiar zonas más o menos pequeñas. Esto no constituye un problema en las operaciones menores. Cuando se efectúa una operación mayor, la cantidad de anestésico local que se requiere vuelve muy probables las reacciones tóxicas generales. La cantidad de anestésico que se necesita para anestesiar una zona se puede reducir en grado importante con incremento notable de la duración de la anestesia mediante bloqueo específico de los nervios que inervan la región de interés. Esto se puede hacer a uno de diversos niveles: subcutáneo, de los nervios principales o de las raíces raquídeas.

Anestesia de bloqueo de campo

La anestesia de bloqueo de campo se produce mediante inyección subcutánea de una solución de anestésico local, de manera que se anestesia la región distal al sitio de inyección. Por ejemplo, la infiltración subcutánea de la porción proximal de la superficie palmar del antebrazo da por resultado un área extensa de anestesia cutánea que se inicia en un sitio 2 a 3 cm distal al sitio de inyección. El mismo principio puede aplicarse con beneficio particular en el cuero cabelludo, la pared abdominal anterior y la extremidad inferior.

Los medicamentos que se utilizan en las concentraciones y las dosis recomendadas son los mismos que para la anestesia por infiltración. La ventaja de la anestesia de bloqueo de campo consiste en que se puede utilizar menos fármaco para brindar una zona más grande de anestesia que cuando se recurre a la anestesia por infiltración. Desde luego, es esencial conocer bien la neuroanatomía para que esta técnica anestésica dé buenos resultados.

Anestesia de bloqueo nervioso

La inyección de una solución de anestésico local en el interior de nervios o plexos nerviosos individuales, o sobre ellos, produce incluso zonas mayores de anestesia que las técnicas antes descritas en este capítulo. El bloqueo de nervios periféricos mixtos y de plexos nerviosos anestesia también por lo general a los nervios somáticos motores, con lo que se produce relajación del músculo estriado, hecho indispensable para algunos procedimientos quirúrgicos. Las áreas de bloqueo sensitivo y motor suelen iniciarse en un sitio varios centímetros distales al sitio de la inyección. Los bloqueos del plexo braquial tienen utilidad particular para procedimientos en la extremidad superior y el hombro. Los bloqueos de nervios intercostales son eficaces para la anestesia y la relajación de la pared abdominal anterior. El bloqueo del plexo cervical es apropiado

para las operaciones del cuello. Los bloqueos de los nervios ciático y femorales tienen utilidad para las operaciones en sitios distales respecto de la rodilla. Otros bloqueos nerviosos útiles antes de los procedimientos quirúrgicos son los de nervios individuales al nivel de la muñeca y del tobillo, los efectuados en nervios individuales como el mediano o el cubital al nivel del codo, y los de pares craneales sensitivos.

Son cuatro los aspectos determinantes principales del inicio de la anestesia sensitiva después de la inyección cerca de un nervio, a saber: proximidad de la inyección en relación con el nervio, concentración y volumen del fármaco, grado de ionización del medicamento, y tiempo. Los anestésicos locales nunca se inyectan de manera intencional en el nervio, puesto que esta maniobra es dolorosa y puede generar lesión del mismo. Más bien, el anestésico se deposita lo más cerca posible del nervio. Por tanto, el anestésico local debe difundirse desde el sitio en que se inyecta hacia el nervio, sobre el cual actúa. La velocidad de difusión dependerá principalmente de la concentración del fármaco, su grado de ionización (puesto que los anestésicos locales ionizados se difunden con mayor lentitud), su naturaleza hidrófoba, y las características físicas de los tejidos que rodean al nervio. Las concentraciones más altas de un anestésico local darán por resultado inicio más rápido del bloqueo nervioso periférico. Sin embargo, la utilidad de usar concentraciones más altas está limitada por la toxicidad general, lo mismo que por la toxicidad neural directa de las soluciones anestésicas locales concentradas. Los anestésicos locales con valores de pK_a más baja tienden a iniciar con mayor rapidez su acción a una concentración determinada, porque una cantidad mayor del fármaco no es cargada a pH neutro. Por ejemplo, el inicio de la acción de la lidocaína se produce en plazo de 3 min; 35% de este medicamento se halla de forma básica a un pH de 7.4. En contraste, el inicio de acción de la bupivacaína requiere cerca de 15 min; sólo 5 a 10% de la bupivacaína no está cargada a este pH. Cabría esperar que el incremento de la cualidad hidrófoba acelerara el inicio al aumentar la penetración del anestésico en el tejido nervioso. Sin embargo, también incrementará su fijación en los lípidos tisulares. Más aún, los anestésicos locales más hidrófobos son también más potentes (y tóxicos) y, por tanto, deben utilizarse en concentraciones más bajas, con decremento del gradiente de concentración para la difusión. Los factores tisulares desempeñan, del mismo modo, una función en la tasa a la que se inician los efectos del anestésico. Puede ser importante la cantidad de tejido conectivo que debe penetrarse en un plexo nervioso, en comparación con los nervios aislados, y puede servir para disminuir o incluso impedir la difusión adecuada del anestésico local hacia las fibras nerviosas.

La duración de la anestesia de bloqueo de nervio depende de las características físicas del anestésico local utilizado y de la presencia o ausencia de vasoconstrictores. Características físicas de importancia especial son solubilidad en lípidos y fijación a proteínas. Los anestésicos locales se pueden clasificar de manera amplia en tres categorías: los que tienen acción breve (20 a 45 min) sobre los nervios periféricos mixtos, como procaína; los de acción intermedia (60 a 120 min), como lidocaína y mepivacaína, y los de acción prolongada (400 a 450 minutos), como bupivacaína, ropivacaína y tetracaína. La duración del bloqueo de los anestésicos locales de acción intermedia, como lidocaína, se puede prolongar mediante adición de adrenalina (5 μg/ml). El grado de prolongación del bloqueo en los nervios periféricos después de la adición de adrenalina parece relacionarse con las propiedades vasodilatadoras intrínsecas del anestésico local y, por tanto, es más pronunciado con lidocaína.

Los tipos de fibras nerviosas que se bloquean cuando se inyecta un anestésico local sobre un nervio periférico mixto dependen de la concentración utilizada del fármaco, el tamaño de las fibras nerviosas, la distancia internodal, y la frecuencia y el modelo de la transmisión de los impulsos nerviosos (*véase* antes en este capítulo). Tienen, del mismo modo, importancia los factores anatómicos. Un nervio periférico mixto o un tronco nervioso está constituido por nervios individuales rodeados por un epineurio de revestimiento. El riego vascular suele estar localizado de manera central. Cuando se deposita un anestésico local sobre un nervio periférico, se difunde desde la superficie exterior hacia la parte central a lo largo de un gradiente de concentración (DeJong, 1994; Winnie *et al.*, 1977). Como consecuencia, los nervios en el manto exterior del nervio mixto son los primeros en bloquearse. Estas fibras suelen estar distribuidas hacia estructuras anatómicas más proximales que las situadas cerca del centro del nervio mixto, y suelen ser motoras. Si el volumen y la concentración de la solución de anestésico local depositada sobre el nervio son suficientes, este anestésico acabará por difundirse hacia el interior en cantidades también suficientes para bloquear incluso las fibras localizadas al nivel más central. Las cantidades menores del medicamento bloquearán sólo los nervios del manto, y las fibras centrales más pequeñas y sensibles. Más aún, como la eliminación de los anestésicos locales se produce primordialmente en la parte central de un nervio mixto o de un tronco nervioso, sitio del riego vascular, la duración del bloqueo de los nervios de localización central es más breve que la ejercida sobre las fibras situadas más hacia la periferia.

La elección del anestésico local, lo mismo que la cantidad y la concentración administradas dependerán de los nervios y los tipos de fibras que se desea bloquear, la duración requerida de la anestesia, y el tamaño y el estado de salud del paciente. Para los bloqueos de 2 a 4 h de duración se puede utilizar lidocaína (1.0 a 1.5%) en las cantidades que se han recomendado (*véase* antes en este capítulo "Anestesia por infiltración"). La mepivacaína (hasta 7 mg/kg de solución a una concentración de 1 a 2%) produce una anestesia que dura tanto como la producida por lidocaína. Puede usarse bupivacaína (2 a 3 mg/kg de solución al 0.25 a 0.375%) cuando se requiere una acción más duradera. La adición de 5 μg/ml de adrenalina prolonga la duración y vuelve más baja la concentración plasmática de los anestésicos locales de acción intermedia.

Las concentraciones máximas de los anestésicos locales en la sangre dependen de la cantidad inyectada, las características físicas del anestésico local, el uso o no de adrenalina, la velocidad de flujo sanguíneo hacia el sitio de la inyección y el área de superficie expuesta al anestésico local. Esto tiene importancia particular para la aplicación segura de la anestesia de bloqueo de nervio, puesto que el peligro de reacciones generales se relaciona también con las concentraciones séricas máximas del fármaco libre. Por ejemplo, las concentraciones máximas de la lidocaína en la sangre después de la inyección de 400 mg sin adrenalina para los bloqueos de nervio intercostal promedian 7 μg/ml; la misma cantidad de lidocaína utilizada para el bloqueo del plexo braquial produce concentraciones máximas en la sangre de cerca de 3 μg/ml (Covino y Vassallo, 1976). La cantidad de anestésico local que puede inyectarse debe ajustarse, por tanto, según el sitio anatómico en que se encuentra el nervio o nervios que se van a bloquear, para llevar al mínimo los efectos adversos. La adición de adrenalina puede disminuir en 20 a 30% las concentraciones plasmáticas máximas. Los bloqueos nerviosos múltiples (p. ej., bloqueos intercostales) o los efectuados en regiones muy vascularizadas requieren reducción de la cantidad del anestésico que se puede administrar con seguridad, porque está incrementada el área de superficie para la absorción o la velocidad de ésta.

Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier)

Esta técnica se basa en la utilización de los vasos sanguíneos para hacer llegar la solución de anestésico local hacia los troncos y las terminaciones nerviosas. En esta técnica, se deja isquémica la extremidad con un vendaje de Esmarch (elástico), y se insufla un torniquete localizado al nivel proximal, hasta una presión de 100 a 150 mmHg por arriba de la presión arterial sistólica. Se retira el vendaje de Esmarch y se inyecta el anestésico local en una vena previamente canulada. Es característico el logro de anestesia completa de la extremidad en plazo de 5 a 10 min. El dolor producido por el torniquete y el peligro de lesión isquémica del nervio limitan la insuflación del torniquete a 2 h o menos. Sin embargo, debe conservarse insuflado durante 15 a 30 min por lo menos, para impedir que entren en la circulación cantidades tóxicas del anestésico local

después de desinsuflarlo. El medicamento preferido para esta técnica es la lidocaína, en dosis de 40 a 50 ml (0.5 ml/kg en niños) de solución al 0.5% sin adrenalina. Para la anestesia regional intravenosa en adultos, cuando se usa una solución al 0.5% sin adrenalina, la dosis administrada no debe pasar de 4 mg/kg. Algunos clínicos prefieren la prilocaína (0.5%) a la lidocaína, por su índice terapéutico más alto. Lo más atrayente de esta técnica es su simplicidad. Sus desventajas principales consisten en que se puede utilizar sólo en unas cuantas regiones anatómicas, se recupera pronto la sensibilidad (es decir, reaparece el dolor) con rapidez después de desinflar el torniquete, y desinflar de manera prematura o la falla de dicho torniquete pueden dar lugar a la administración de concentraciones tóxicas del anestésico local (p. ej., 50 ml de solución de lidocaína al 0.5% contienen 250 mg de este fármaco). Por este último motivo, y como la mayor duración de su acción no ofrece ventaja alguna, no se recomiendan para esta técnica los anestésicos locales más cardiotóxicos bupivacaína y etidocaína. La anestesia regional intravenosa se utiliza con mayor frecuencia para las operaciones del antebrazo y la mano, pero se puede adaptar también para el pie y la parte distal de la pierna.

Anestesia raquídea

Ocurre anestesia raquídea después de la inyección de un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del espacio lumbar. Por diversos motivos, incluso la capacidad para originar anestesia de una parte considerable del cuerpo con una dosis de anestésico local que genera concentraciones plasmáticas insignificantes, sigue siendo una de las formas de anestesia más usuales. En la mayoría de los adultos, la médula espinal termina por arriba de la segunda vértebra lumbar; entre este punto y la terminación del saco tecal, al nivel del sacro, las raíces lumbares y sacras están bañadas en LCR. Por tanto, en esta región hay un volumen relativamente grande de LCR dentro del cual se puede inyectar el fármaco y, por tanto, volver mínimo el potencial de traumatismo nervioso directo.

Haremos un comentario somero de los efectos fisiológicos de la raquianestesia, y su relación con los aspectos farmacológicos de los anestésicos locales. Conviene consultar textos más especializados (como los de Cousins y Bridenbaugh, 1998) si se desean más detalles.

Efectos fisiológicos de la anestesia raquídea. La mayor parte de los efectos fisiológicos adversos de la anestesia raquídea es consecuencia del bloqueo simpático producido por el anestésico local al nivel de las raíces nerviosas raquídeas. Es indispensable conocer a fondo estos efectos fisiológicos, para lograr una aplicación segura y eficaz de la anestesia raquídea. Aunque algunos de estos efectos pueden ser dañinos y requerirán tratamiento, otros quizá sean beneficiosos para el paciente o mejorar las situaciones operatorias. La mayor parte de las fibras simpáticas deja la médula espinal entre T1 y L2 (*véanse* cap. 6; fig. 6-1). Aunque el anestésico local se inyecta por debajo de estos niveles en la porción lumbar del saco dural, se observa difusión del anestésico local en sentido cefálico con todos los volúmenes inyectados, salvo los más pequeños. Esta difusión en sentido cefálico tiene importancia considerable en el campo de la anestesia raquídea, y se encuentra potencialmente bajo el control de gran número de variables, de las cuales la posición del paciente y la baricidad (densidad del fármaco en relación con la densidad del LCR) son las más importantes (Greene, 1983). El grado de bloqueo simpático se relaciona con la altura de la anestesia; en muchos casos, el nivel del bloqueo simpático es de varios segmentos raquídeos hacia arriba, puesto que las fibras simpáticas preganglionares son más sensibles al bloqueo por las concentraciones bajas del anestésico local. Los efectos del bloqueo simpático abarcan tanto las acciones (en estos momentos parcialmente sin oposición) del sistema nervioso parasimpático, lo mismo que la reacción de la porción no bloqueada del sistema nervioso simpático. Por tanto, conforme se incrementa el nivel del bloqueo simpático, se vuelven cada vez más dominantes las acciones del sistema nervioso parasimpático y disminuyen los mecanismos compensadores del sistema nervioso simpático no bloqueado. Conforme son más las fibras nerviosas simpáticas que dejan la médula al nivel de T1 o por debajo, se observan menos efectos adicionales del bloqueo simpático con los niveles cervicales de anestesia raquídea. Las consecuencias del bloqueo simpático variarán entre los pacientes en función de la edad, y los estados físico y patológico. Es de interés que el bloqueo simpático durante la anestesia raquídea parece carecer de consecuencias en niños sanos.

Desde el punto de vista clínico, los efectos más importantes del bloqueo simpático durante la anestesia raquídea se ejercen en el aparato cardiovascular. Se origina cierta vasodilatación a todos los niveles de bloqueo raquídeo, salvo los más bajos. La vasodilatación será más notable sobre el lado venoso que sobre el lado arterial de la circulación, lo cual dará por resultado acumulación de sangre en los vasos de capacitancia venosa. Esta reducción del volumen circulatorio de sangre es bien tolerada a niveles bajos de anestesia raquídea en pacientes sanos. Al incrementarse el nivel del bloqueo, este efecto se vuelve más notable y el retorno venoso queda dependiente de la gravedad. Si el bloqueo venoso disminuye demasiado, se reducen de manera precipitada el gasto cardíaco y el riego de los órganos. El retorno venoso se puede incrementar mediante inclinación ligera (10 a 15°) de la cabeza o elevación de las piernas. Se bloquearán las fibras aceleradoras cardíacas, que salen de la médula espinal entre los niveles T1 y T4, a niveles altos de bloqueo raquídeo. Esto es dañino en pacientes que dependen del tono simpático alto para conservar el gasto cardíaco (p. ej., durante la insuficiencia cardíaca congestiva o la hipovolemia), y además elimina uno de los mecanismos de compensación disponibles para conservar el riego orgánico durante la vasodilatación. Por tanto, conforme asciende el nivel del bloqueo raquídeo, el ritmo del trastorno cardiovascular se puede acelerar si no se observa con cuidado y se trata de la manera adecuada. Puede ocurrir también asistolia repentina, al parecer por pérdida de la inervación simpática bajo la presencia continua de la actividad parasimpática al nivel del nudo sinoauricular (Caplan *et al.*, 1988). En la situación clínica ordinaria, la presión arterial es un marcador sustitutivo del gasto cardíaco y el riego orgánico. Suele justificarse el tratamiento de la hipotensión cuando la presión arterial disminuye en cerca de 30% a partir de los valores en *reposo*. El tratamiento tiene como finalidad conservar el riego y la oxigenación cerebrales y cardíacos. Para lograr estas finalidades, son opciones la administración de oxígeno y de líquidos, la manipulación de la posición del paciente como se mencionó, y la administración de sustancias vasoactivas. En particular, lo clásico es dar al paciente una dosis de saturación (500 a 1 000 ml) de líquido antes de la administración de la anestesia raquídea, con la intención de prevenir algunos de los efectos adversos del bloqueo raquídeo. Como la causa ordinaria de la hipotensión es la disminución del retorno venoso, complicado posiblemente por decremento de la frecuencia cardíaca, se opta por fármacos vasoactivos con propiedades vasoconstrictoras y cronotrópicas preferentes. Por este motivo, un medicamento de uso común es la efedrina, en dosis de 5 a 10 mg por vía intravenosa. Además de la utilización de efedrina para tratar los efectos adversos del bloqueo simpático, se pueden proporcionar agonistas del receptor adrenérgico α_1 de acción directa, como fenilefrina (*véase* cap. 10), sea en forma de dosis de saturación o de goteo continuo.

Un efecto beneficioso de la anestesia raquídea mediado en parte por el sistema nervioso simpático es el que ocurre en el intestino. Las fibras simpáticas que se originan entre T5 y L1 inhiben el peristaltismo; por tanto, su bloqueo genera contracción del intestino delgado. Como consecuencia, lo anterior, aunado a la musculatura abdominal flácida, genera situaciones operatorias excelentes para algunos tipos de cirugía intestinal. Los efectos de la anestesia raquídea en el aparato respiratorio se encuentran mediados principalmente por efectos en la musculatura estriada. La parálisis de los músculos intercostales disminuirá la capacidad de la persona para toser y eliminar secreciones, y a veces origina disnea en individuos con bronquitis o enfisema. Debe observarse que el paro respiratorio durante la anestesia raquídea rara vez se debe a pará-

lisis de los nervios frénicos o a concentraciones tóxicas del anestésico local en el LCR del cuarto ventrículo. Es mucho más probable que la causa sea isquemia bulbar consecutiva a hipotensión.

Farmacología de la anestesia raquídea. En Estados Unidos, los fármacos utilizados con mayor frecuencia para la anestesia raquídea son lidocaína, tetracaína y bupivacaína. En ocasiones se usa procaína para los bloqueos diagnósticos cuando se quiere una acción breve. La elección del anestésico local depende primordialmente de lo que se desea que dure la anestesia. Las guías generales indican utilizar lidocaína para los procedimientos breves, bupivacaína para los intermedios a prolongados, y tetracaína para los prolongados. Como se mencionó, los factores que contribuyen a la distribución de los anestésicos locales en el LCR han recibido mucha atención por su importancia para determinar la altura del bloqueo. Los factores farmacológicos de mayor importancia consisten en cantidad y, tal vez, volumen del fármaco inyectado, y su baricidad. La rapidez de la inyección de la solución anestésica local puede influir también en la altura del bloqueo, del mismo modo que la posición del paciente puede influir en la tasa de distribución del anestésico y en la altura del bloqueo que se logre (*véase* más adelante en este capítulo). En el caso de un preparado determinado de anestésico local, la administración de cantidades crecientes produce un incremento bastante predecible del nivel de bloqueo obtenido. Por ejemplo, 100 mg de lidocaína, 20 mg de bupivacaína o 12 mg de tetracaína suelen dar por resultado un bloqueo sensitivo al nivel de T4. Se pueden encontrar cuadros más completos de estas relaciones en textos estándar de anestesiología. A menudo se añade adrenalina a los anestésicos raquídeos, para incrementar la duración o la intensidad del bloqueo. El efecto de la adrenalina en la duración del bloqueo depende de la técnica utilizada para medir dicha duración. Una medición usual de la duración del bloqueo es el tiempo que se requiere para que el bloqueo desaparezca en dos dermatomas a partir de la altura máxima del mismo, en tanto que una segunda medición es lo que dura el bloqueo a cierto nivel especificado, de manera característica L1. En la mayor parte de los estudios, la adición de 200 μg de adrenalina a la solución de tetracaína prolonga la duración del bloqueo según ambas mediciones. Sin embargo, la adición de adrenalina a la lidocaína o la bupivacaína no afecta la primera medición de la duración, pero prolonga el bloqueo a niveles más bajos. En diferentes situaciones clínicas, tal vez sea más importante una u otra medición de lo que dura la anestesia, lo cual debe recordarse cuando se decida añadir adrenalina a los anestésicos raquídeos locales. No está claro el mecanismo de acción de los vasoconstrictores para prolongar la anestesia raquídea. Se ha supuesto que estos agentes reducen el flujo sanguíneo en la médula espinal, con lo que se vuelve más baja la depuración del anestésico local desde el LCR, pero esto no se ha demostrado de manera convincente. Se ha hallado que la adrenalina y otros agonistas adrenérgicos α disminuyen la transmisión nociceptiva en la médula espinal, y estudios en ratones modificados desde el punto de vista genético sugieren que los receptores adrenérgicos α_{2A} desempeñan una función principal en esta reacción (Stone *et al.*, 1997). Es posible que esta acción contribuya a los efectos de la adrenalina.

Baricidad del fármaco y posición del paciente. De la baricidad del anestésico local inyectado dependerá la dirección de la migración del mismo dentro del saco dural. Las soluciones hiperbáricas tienden a asentarse en las posiciones más bajas del saco, en tanto que las soluciones hipobáricas tendrán propensión a emigrar en la dirección opuesta. Las soluciones isobáricas suelen quedarse en la vecindad del sitio en que se inyecten, y se difundirán con lentitud en todas direcciones. Es de importancia crucial considerar la posición del paciente durante el procedimiento de bloqueo y después del mismo, y elegir un anestésico local de la baricidad apropiada para que el bloqueo tenga buenos resultados durante algunos procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, el bloqueo en silla de montar (perineal) se efectúa mejor con un anestésico hiperbárico en la posición sentada, si el paciente se conserva en dicha posición hasta que el nivel anestésico ha quedado "fijo". Por otra parte, para el bloqueo en silla de montar en la posición prona en navaja de muelle, lo apropiado será un anestésico local hipobárico. Lidocaína y bupivacaína se encuentran en el mercado en preparados tanto isobáricos como hiperbáricos y, si se desea, se pueden diluir con agua estéril libre de conservador para volverlos hipobáricos.

Complicaciones de la anestesia raquídea. Son raros en extremo los déficit neurológicos persistentes después de la anestesia raquídea. Hay que realizar una valoración concienzuda de todo déficit que se sospeche, en colaboración con un neurólogo. Las secuelas neurológicas pueden ser tanto inmediatas como tardías. Posibles causas son introducción de sustancias extrañas (como desinfectantes o talco) en el espacio subaracnoideo, infección, hematoma o traumatismo mecánico directo. Salvo para el drenaje de un absceso o un hematoma, el tratamiento suele ser ineficaz; por tanto, es necesario evitar estos problemas y prestar atención cuidadosa a los detalles mientras se aplica anestesia raquídea. Las concentraciones altas de anestésico local pueden generar bloqueo irreversible. Después de la administración, las soluciones anestésicas locales se diluyen con rapidez, y llegan pronto en concentraciones no tóxicas. Sin embargo, hay varios informes de déficit neurológicos transitorios o de duración más prolongada después de anestesia raquídea con lidocaína, en particular con la preparación al 5% (esto es, 180 mmol) en glucosa al 7.5% (Hodgson *et al.*, 1999). En ocasiones, se considera que está contraindicada la anestesia raquídea en pacientes con enfermedad preexistente de la médula espinal. No existe prueba experimental alguna a favor de esta hipótesis. De todas maneras, es prudente evitar la anestesia raquídea en los pacientes con enfermedades progresivas de la médula espinal. Sin embargo, esta anestesia puede ser de mucha utilidad en los sujetos con lesión crónica fija de la médula espinal.

Una secuela más frecuente después de cualquier punción lumbar, incluso para la anestesia raquídea, es la cefalea postural con características clásicas. La incidencia de cefalea disminuye conforme aumenta la edad del paciente y disminuye el diámetro de la aguja. La cefalea después de punción lumbar debe valorarse a fondo para excluir complicaciones graves, como meningitis. El tratamiento suele ser conservador, con reposo en cama y analgésicos. Si fracasan estas medidas, podrá efectuarse un "parche" de sangre epidural; este procedimiento suele tener buenos resultados para aliviar las cefaleas subsecuentes a la punción dural, aunque quizá se requiera un segundo parche. Si dos parches sanguíneos epidurales logran aliviar la cefalea, debe reconsiderarse el diagnóstico de cefalea subsecuente a punción dural. Se ha aconsejado también la administración de cafeína por vía intravenosa (500 mg en forma de sal de benzoato, a lo largo de 4 h) para tratar la cefalea subsecuente a punción dural. Sin embargo, la eficacia de la cafeína es menor que la del parche sanguíneo, y el alivio suele ser transitorio.

Valoración de la anestesia raquídea. La anestesia raquídea es una técnica segura y eficaz, en especial durante las operaciones que se realizan en la parte baja del abdomen, las extremidades inferiores y el perineo. En muchos casos se combina con medicación intravenosa para brindar sedación y amnesia. Las anomalías fisiológicas vinculadas con la anestesia raquídea baja suelen producir un daño potencial menor que las que acompañan a la anestesia general; esta afirmación no se aplica a la anestesia raquídea alta. El bloqueo simpático que conlleva los niveles de anestesia raquídea suficientes para operaciones de las partes medias y altas del abdomen, aunado a la dificultad de lograr anestesia visceral, es de un grado tal que pueden lograrse situaciones operatorias igualmente satisfactorias y más seguras al combinar el anestésico raquídeo con un anestésico general "ligero", o mediante administración de un anestésico general y un agente de bloqueo neuromuscular.

Anestesia epidural

Esta anestesia se proporciona mediante inyección del anestésico local en el espacio epidural, que es el limitado por el ligamento amarillo por

detrás, el periostio raquídeo a los lados y la duramadre por delante. La anestesia epidural se puede llevar a cabo en el hiato sacro (anestesia caudal), o en las regiones lumbar, torácica o cervical de la columna. Su gran aplicación actual se originó en el desarrollo de catéteres que se pueden colocar en el espacio epidural, y que permiten el goteo continuo o la administración repetida de dosis de saturación de anestésicos locales. El sitio primario de acción de los anestésicos locales administrados por vía epidural son las raíces nerviosas raquídeas; sin embargo, pueden actuar en la médula espinal y en los nervios paravertebrales.

La selección entre los medicamentos disponibles para anestesia epidural es semejante a la que se efectúa para los bloqueos nerviosos mayores. Como sucede con la anestesia raquídea, la elección de fármacos que se van a utilizar para la anestesia epidural depende primordialmente de la duración deseada de la anestesia. Cuando se coloca un catéter epidural se pueden proporcionar de manera repetida medicamentos de acción breve, lo cual brinda mejor control sobre lo que dura el bloqueo. Se utiliza bupivacaína en concentraciones de 0.5 a 0.75% cuando se desea un bloqueo quirúrgico de larga duración. A causa de la mayor cardiotoxicidad en embarazadas, no ha recibido aprobación la solución al 0.75% para aplicación obstétrica. Se utilizan con frecuencia concentraciones más bajas, de 0.25, 0.125 o 0.0625% de bupivacaína, a menudo con 2 μg/ml de fentanilo, para brindar analgesia durante el trabajo de parto. Son también preparados útiles para lograr anestesia posoperatoria en ciertas situaciones clínicas. El anestésico local epidural de acción intermedia usado con mayor frecuencia es la lidocaína, en concentración de 2%. La cloroprocaína, en concentraciones de 2 o 3%, brinda una acción anestésica de pronto inicio y duración breve. Sin embargo, su uso en anestesia epidural se ha visto empañado por la controversia en cuanto a su capacidad potencial de producir complicaciones neurológicas si se inyecta de modo accidental en el espacio subaracnoideo (*véase* antes en este capítulo). La duración de la acción de los anestésicos locales administrados por vía epidural suele ser prolongada, y se disminuye su toxicidad general mediante adición de adrenalina. Esta última permite también identificar con mayor facilidad la inyección intravascular inadvertida, y modifica el efecto del bloqueo simpático durante la anestesia epidural.

Por cada anestésico, existe una relación entre el volumen inyectado por vía epidural y el nivel segmentario de la anestesia lograda. Por ejemplo, en pacientes no embarazadas y sanas de 20 a 40 años de edad, cada 1 a 1.5 ml de lidocaína al 2% producirá un segmento adicional de anestesia. La cantidad necesaria disminuirá al aumentar la edad, como también durante el embarazo, y en niños.

De la concentración del anestésico local dependerá el tipo de fibras nerviosas bloqueadas. Se usan las concentraciones más altas cuando se requiere bloqueo simpático, somatosensitivo y motor somático. Las intermedias permiten la anestesia somatosensitiva sin relajación muscular. Las concentraciones bajas bloquearán sólo las fibras simpáticas preganglionares. Por ejemplo, con la bupivacaína estos efectos podrían lograrse en concentraciones de 0.5, 0.25 y 0.0625%, respectivamente. Las concentraciones totales del medicamento que se pueden inyectar con seguridad en un momento dado son, aproximadamente, las mencionadas antes en este capítulo bajo los títulos "Anestesia de bloqueo nervioso" y "Anestesia por infiltración". La ejecución de la anestesia epidural requiere una capacidad mucho mayor que la anestesia raquídea. En textos estándar de anestesiología se señalan en detalle la técnica de la anestesia epidural y los volúmenes, las concentraciones y los tipos de fármacos que se utilizan (p. ej., Cousins y Bridenbaugh, 1998).

Una diferencia importante entre las anestesias epidural y raquídea consiste en que la dosis de anestésico local que se use puede originar concentraciones altas en la sangre después de la absorción desde el espacio epidural. Las cifras máximas de lidocaína en la sangre después de la inyección de 400 mg (sin adrenalina) en el espacio epidural lumbar promedian 3 a 4 μg/ml; las concentraciones máximas de bupivacaína en la sangre promedian 1 μg/ml después de la inyección epidural lumbar de 150 mg. La adición de adrenalina (5 μg/ml) disminuye las concentraciones plasmáticas máximas en cerca de 25%. Las cifras sanguíneas máximas son una función de la dosis total administrada del fármaco, más que de la concentración o el volumen de la solución después de la inyección epidural (Covino y Vassallo, 1976). Se incrementó el riesgo de inyección intravascular inadvertida en la anestesia epidural, puesto que el espacio epidural contiene un plexo venoso rico.

Otra diferencia importante entre las anestesias epidural y raquídea es que no existe una zona de bloqueo simpático diferencial con la anestesia epidural; por tanto, el nivel de bloqueo simpático se acerca al del bloqueo sensitivo. Como la anestesia epidural no produce la zona de bloqueo simpático diferencial que se observa durante la anestesia raquídea, cabría esperar que las reacciones cardiovasculares a la anestesia epidural fueran menos relevantes. En la práctica, no es esto lo que sucede; esta ventaja de la anestesia epidural se ve superada por las reacciones cardiovasculares a la concentración alta del anestésico en la sangre, que se producen durante la anestesia epidural. Esto es más manifiesto cuando, como sucede a menudo, se añade adrenalina a la inyección epidural. La concentración resultante de adrenalina en la sangre es suficiente para generar vasodilatación mediada por los receptores adrenérgicos β_2. Como consecuencia, disminuye la presión arterial, aunque se incrementa el gasto cardíaco a causa de los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos de la adrenalina (*véase* cap. 10). El resultado es hiperriego periférico e hipotensión. Se observan también diferencias en las reacciones cardiovasculares a niveles iguales de anestesias raquídea y epidural cuando se utiliza un anestésico local, como lidocaína, sin adrenalina. Esta puede ser una consecuencia de los efectos directos de las concentraciones altas de lidocaína en el músculo liso vascular y el corazón. Sin embargo, la magnitud de las diferencias en las reacciones a niveles sensitivos iguales de las anestesias raquídea y epidural varía según el anestésico local utilizado para la inyección epidural (si se supone que no se usa adrenalina). Por ejemplo, los anestésicos locales como bupivacaína, que son muy solubles en lípidos, se distribuyen en menor grado en la circulación que los agentes menos liposolubles, como lidocaína.

Las concentraciones altas de anestésicos locales en la sangre durante la anestesia epidural tienen importancia especial cuando se aplica esta técnica para controlar el dolor durante el trabajo de parto y el parto. Los anestésicos locales cruzan la placenta, entran en la circulación fetal y, en concentraciones altas, pueden producir depresión del neonato. El grado en que lo hacen depende de dosificación, estado acidobásico, grado de fijación a proteínas en las sangres tanto materna como fetal, flujo sanguíneo placentario y solubilidad del agente en el tejido fetal. Estas preocupaciones han disminuido por la tendencia al uso de soluciones más diluidas de bupivacaína para la analgesia durante el trabajo de parto.

Analgesias epidural e intrarraquídea con opiáceos. Las cantidades pequeñas de opioides inyectados por vía intrarraquídea o epidural producen analgesia segmentaria (Yaksh y Rudy, 1976). Esta observación motivó la aplicación clínica de los opioides por vías raquídea y epidural durante procedimientos quirúrgicos, y para aliviar el dolor posoperatorio y crónico (Cousins y Mather, 1984). Como sucede con la anestesia local, la analgesia se confina a los nervios sensitivos que entran por el asta dorsal de la médula espinal en la vecindad de la inyección. Los receptores presinápticos de opioides inhiben la liberación de la sustancia P y otros neurotransmisores desde las vías aferentes primarias, en tanto que los receptores postsinápticos de opioides disminuyen la actividad de ciertas neuronas del asta dorsal en los fascículos espinotalámicos (Willcockson *et al.*, 1986; *véanse* también caps. 6 y 21). Como la conducción en los nervios autónomos, sensitivos y motores no se ve afectada por los opioides, de manera característica no se ven influidas por los opiáceos inyectados por vía raquídea los aspectos como presión arterial, función motora y percepción sensitiva no nociceptiva. Se inhibe el reflejo de micción evocado por el volumen, lo cual se manifiesta por

retención urinaria. Otros efectos adversos consisten en prurito y náuseas y vómito en personas sensibles. Con las dosis de opiáceos que se usan en la actualidad son poco frecuentes depresión respiratoria retrasada y sedación, posiblemente por difusión del opiáceo en sentido cefálico en el líquido cefalorraquídeo.

Los opioides administrados por vía raquídea no producen, por sí mismos, anestesia satisfactoria para procedimientos quirúrgicos. Por tanto, se ha observado que la principal aplicación de estos agentes es el tratamiento del dolor posoperatorio y crónico. En pacientes determinados, los opioides raquídeos o epidurales pueden brindar analgesia excelente después de operaciones quirúrgicas de tórax, abdomen, pelvis o extremidad inferior sin los efectos adversos que acompañan a las dosis altas de opiáceos utilizados por vía general. Para la analgesia posoperatoria, la administración raquídea de morfina en dosis de 0.2 a 0.5 mg suele brindar 8 a 16 h de analgesia. La colocación de un catéter epidural y la administración de dosis repetidas de saturación o de una solución de opiáceos permitirá que se incremente la duración de la analgesia. Muchos opiáceos se han administrado por vía epidural. Se utiliza a menudo morfina, a razón de 2 a 6 mg cada 6 h, para estas inyecciones, en tanto que para las soluciones se usa fentanilo, en dosis de 20 a 50 μg/h, combinado en muchos casos con bupivacaína en dosis de 5 a 20 mg/h. En el caso del dolor por cáncer, repetir las dosis de los opiáceos epidurales puede brindar analgesia de varios meses de duración. La dosis epidural de morfina, por ejemplo, es mucho menor que la administrada por vía general, la cual se requeriría para obtener una analgesia semejante. Esto reduce las complicaciones que suele tener la administración de dosis altas de opiáceos por vía general, en particular sedación y estreñimiento. Desafortunadamente, al igual que con los opiáceos por vía general, habrá tolerancia a los efectos analgésicos de los opiáceos epidurales, si bien ésta por lo general puede tratarse mediante incremento de la dosis.

BIBLIOGRAFÍA

Caplan, R.A., Ward, R.J., Posner, K., and Cheney, F.W. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: a closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology*, **1988,** *68:*5–11.

Charnet, P., Labarca, C., Leonard, R.J., *et al*. An open-channel blocker interacts with adjacent turns of α-helices in the nicotinic acetylcholine receptor. *Neuron*, **1990,** *4:*87–95.

Clarkson, C.W., and Hondeghem, L.M. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, **1985,** *62:*396–405.

Cousins, M.J., and Mather, L.E. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, **1984,** *61:*276–310.

Fink, B.R., and Cairns, A.M. Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology*, **1984,** *60:*111–120.

Foster, R.H., and Markham, A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. *Drugs*, **2000**, *59:*551–579.

Franz, D.N., and Perry, R.S. Mechanisms for differential block among single myelinated and nonmyelinated axons by procaine. *J. Physiol.*, **1974,** *236:*193–210.

Gasser, H.S., and Erlanger, J. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *Am. J. Physiol.*, **1929,** *88:*581–591.

Hodgson, P.S., Neal, J.M., Pollock, J.E., and Liu, S.S. The neurotoxicity of drugs given intrathecally. *Anesth. Analg.*, **1999,** *88:*797–809.

Huang, J.H., Thalhammer, J.G., Raymond, S.A., and Strichartz, G.R. Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory fibers of rat sciatic nerve. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997,** *292:*802–811.

Narahashi, T., and Frazier, D.T. Site of action and active form of local anesthetics. *Neurosci. Res. (N.Y.)*, **1971,** *4:*65–99.

Neher, E., and Steinbach, J.H. Local anesthetics transiently block currents through single acetylcholine-receptor channels. *J. Physiol.*, **1978,** *277:*153–176.

Ragsdale, D.R., McPhee, J.C., Scheuer, T., and Catterall, W.A. Molecular determinants of state-dependent block of Na^+ channels by local anesthetics. *Science*, **1994,** *265:*1724–1728.

Stevens, R.A., Urmey, W.F., Urquhart, B.L., and Kao, T.C. Back pain after epidural anesthesia with chloroprocaine. *Anesthesiology*, **1993,** *78:*492–497.

Stommel, E.W., and Watters, M.R. Marine neurotoxins: ingestible toxins. *Curr. Treat. Options Neurol.*, **2004**, *6:*105–114.

Stone, L.S., MacMillan, L.B., Kitto, K.F., *et al*. The α_{2a} adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by α_2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J. Neurosci.*, **1997,** *17:*7157–7165.

Terlau, H., Heinemann, S.H., Stühmer, W., *et al*. Mapping the site of block by tetrodotoxin and saxitoxin of sodium channel II. *FEBS Lett.*, **1991,** *293:*93–96.

Thomas, R.D., Behbehani, M.M., Coyle, D.E., and Denson, D.D. Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth. Analg.*, **1986,** *65:*444–450.

Willcockson, W.S., Kim, J., Shin, H.K., *et al*. Actions of opioid on primate spinothalamic tract neurons. *J. Neurosci.*, **1986,** *6:*2509–2520.

Winnie, A.P., Tay, C.H., Patel, K.P., *et al*. Pharmacokinetics of local anesthetics during plexus blocks. *Anesth. Analg.*, **1977,** *56:*852–861.

Yaksh, T.L., and Rudy, T.A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, **1976,** *192:*1357–1358.

Yarov-Yarovoy, V., McPhee, J.C., Idsvoog, D., *et al*. Role of amino acid residues in transmembrane segments IS6 and IIS6 of the sodium channel α subunit in voltage-dependent gating and drug block. *J. Biol. Chem.*, **2002,** *277:*35393–35401.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Arthur, G.R. Pharmacokinetics. In, *Local Anesthetics.* (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987,** pp. 165–186.

Butterworth, J.F. IV, and Strichartz, G.R. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, **1990,** *72:*711–734.

Carpenter, R.L., and Mackey, D.C. Local anesthetics. In, *Clinical Anesthesia*, 2nd ed. (Barash, P.G., Cullen, B.F., and Stoelting, R.K., eds.) Lippincott, Philadelphia, **1992,** pp. 509–541.

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

Courtney, K.R., and Strichartz, G.R. Structural elements which determine local anesthetic activity. In, *Local Anesthetics.* (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987,** pp. 53–94.

Cousins, M.J., and Bridenbaugh, P.O., eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, **1998.**

Covino, B.G. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In, *Local Anesthetics.* (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987,** pp. 187–212.

Covino, B.G., and Vassallo, H.G. *Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use*. Grune & Stratton, New York, **1976.**

DeJong, R.H. *Local Anesthetics*. Mosby, St. Louis, MO., **1994.**

Garfield, J.M., and Gugino, L. Central effects of local anesthetics. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987,** pp. 253–284.

Gintant, G.A., and Hoffman, B.F. The role of local anesthetic effects in the actions of antiarrhythmic drugs. In, *Local Anesthetics.* (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987,** pp. 213–251.

Greene, N.M. Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia. *Anesth. Analg.*, **1983,** *62:*1013–1024.

Groban, L., Deal, D.D., Vernon, J.C., *et al*. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth*. *Analg*., **2001**, *92:*37–43.

McClure, J.H. Ropivacaine. *Br. J. Anaesth.*, **1996,** *76:*300–307.

Raymond, S.A., and Gissen, A.J. Mechanism of differential nerve block. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987,** pp. 95–164.

Ritchie, J.M., and Greengard, P. On the mode of action of local anesthetics. *Annu*. *Rev. Pharmacol*., **1966,** *6:*405–430.

Ritchie, J.M. Tetrodotoxin and saxitoxin and the sodium channels of excitable tissues. *Trends Pharmacol*. *Sci*., **1980,** *1:*275–279.

Strichartz, G.R., and Ritchie, J.M. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987,** pp. 21–53.

Zipf, H.F., and Dittmann, E.C. General pharmacological effects of local anesthetics. In, *Local Anesthetics*, Vol. 1. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Sect. 8. (Lechat, P., ed.) Pergamon Press, Oxford, **1971,** pp. 191–238.

CAPÍTULO 15

GASES TERAPÉUTICOS
Oxígeno, dióxido de carbono, óxido nítrico y helio

Brett A. Simon, Eric J. Moody y Roger A. Johns

OXÍGENO

El oxígeno (O_2) es esencial para la existencia de los animales. La hipoxia es un estado que pone en peligro la vida, en el cual el aporte de oxígeno es inadecuado para satisfacer los requerimientos metabólicos de los tejidos. Dado que el aporte de este gas es el producto del flujo de sangre y el contenido de oxígeno en la misma, la hipoxia puede sobrevenir por alteraciones del riego tisular, decremento de la presión de oxígeno en sangre, o disminución de la capacidad acarreadora de oxígeno. Además, puede sobrevenir hipoxia por un problema del transporte de oxígeno desde la microvasculatura hacia las células, o de la utilización del mismo dentro de estas últimas. Independientemente de la causa, un aporte inadecuado de oxígeno a la postre da por resultado interrupción del metabolismo aerobio y de la fosforilación oxidativa, agotamiento de los compuestos de alta energía, disfunción celular y muerte.

Historia. Poco después que Priestley en 1772 descubrió el oxígeno y que Lavoisier señaló la participación de ese gas en la respiración, Beddoes introdujo la oxigenoterapia, a partir de su artículo publicado en 1794 que llamó "Consideraciones del uso médico y producción de aires facticios". Dicho investigador contagiado de entusiasmo por su proyecto trató todos los tipos de enfermedades con el gas mencionado, incluidas algunas muy heterogéneas como lepra y parálisis. Las aplicaciones indiscriminadas en terapéutica culminaron en innumerables fracasos y Beddoes murió perplejo y desconsolado. Las investigaciones originales de Haldane, Hill, Barcroft, Krogh, L. J. Henderson y Y. Henderson sentaron las bases firmes de los aspectos fisiológicos de la oxigenoterapia (Sackner, 1974). Paul Bert desde 1870 había estudiado los aspectos terapéuticos del oxígeno hiperbárico y había identificado los efectos tóxicos de dicho gas, pero fue apenas en el decenio de 1950 en que comenzó a usarse a presiones mayores de una atmósfera, con fines terapéuticos.

Oxigenación normal

El oxígeno constituye 21% del aire, lo que al nivel del mar constituye una presión parcial de 21 kPa (kilopascal) (158 mmHg). En tanto la fracción (el porcentaje) de oxígeno permanece constante independientemente de la presión atmosférica, la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) disminuye cuando la presión atmosférica es más baja. Dado que esta presión parcial es la que impulsa la difusión de oxígeno, el ascenso a una altitud elevada reduce la captación de oxígeno y el aporte del mismo hacia los tejidos. Por el contrario, los incrementos de la presión atmosférica (tratamiento hiperbárico, o respiración a profundidad) aumentan la P_{O_2} en el aire inspirado y originan incremento de la captación de gas. A medida que el aire se libera hacia la parte distal de las vías respiratorias, y los alvéolos, la P_{O_2} disminuye por dilución con dióxido de carbono y vapor de agua, y por captación de oxígeno hacia la sangre. En situaciones ideales, cuando la ventilación y el riego se hallan uniformemente distribuidos, la P_{O_2} alveolar será de casi 14.6 kPa (110 mmHg). Las presiones parciales alveolares correspondientes de agua y dióxido de carbono son de 6.2 kPa (47 mmHg) y 5.3 kPa (40 mmHg), respectivamente. En circunstancias normales, hay equilibrio completo del gas y la sangre capilar alveolares, y la P_{O_2} en la sangre al final de los capilares de manera característica está dentro de una fracción de un kPa de la que se observa en los alvéolos. En algunas enfermedades, puede aumentar la barrera de difusión para el transporte de gases o durante el ejercicio, en que el alto gasto cardíaco disminuye el tiempo de tránsito capilar, tal vez no surja un equilibrio completo y pueda aumentar el gradiente de P_{O_2} alveolotelecapilar.

Sin embargo, la P_{O_2} en la sangre arterial se reduce más por mezcla venosa (derivación), la adición de sangre venosa mixta, que tiene una P_{O_2} de alrededor de 5.3 kPa (40 mmHg). Juntas, la barrera para la difusión, la falta de homogeneidad de la ventilación y el riego, y la fracción de derivación son las principales causas del gradiente de oxígeno entre los alvéolos y las arterias, que en circunstancias normales es de 1.3 a 1.6 kPa (10 a 12 mmHg) cuando se respira aire, y de 4.0 a 6.6 kPa (30 a 50 mmHg) cuando se respira oxígeno al 100 por ciento.

El oxígeno se libera hacia los lechos capilares tisulares mediante la circulación, y de nuevo sigue un gradiente hacia fuera de la sangre y hacia las células. La extracción de oxígeno por los tejidos de manera clásica reduce la P_{O_2} de la sangre venosa a 7.3 kPa (55 mmHg) más. Aunque se desconoce la P_{O_2} en el sitio de utilización de oxígeno (las mitocondrias), la fosforilación oxidativa puede continuar a una P_{O_2} de sólo algunos milímetros de mercurio (Robiolio *et al.*, 1989).

En la sangre, el oxígeno se transporta de manera primaria en combinación química con hemoglobina, y en una pequeña cantidad disuelto en solución. La cantidad de oxígeno combinado con hemoglobina depende de la P_{O_2}, como se ilustra por la forma sigmoide de la curva de disociación de oxihemoglobina (fig. 15-1). La hemoglobina está saturada alrededor de 98% con oxígeno cuando se respira aire en circunstancias normales, y une 1.3 ml de oxígeno por gramo cuando se encuentra saturada por completo. La pendiente empinada de esta curva con la P_{O_2} en disminución facilita el suministro de oxígeno desde la hemoglobina

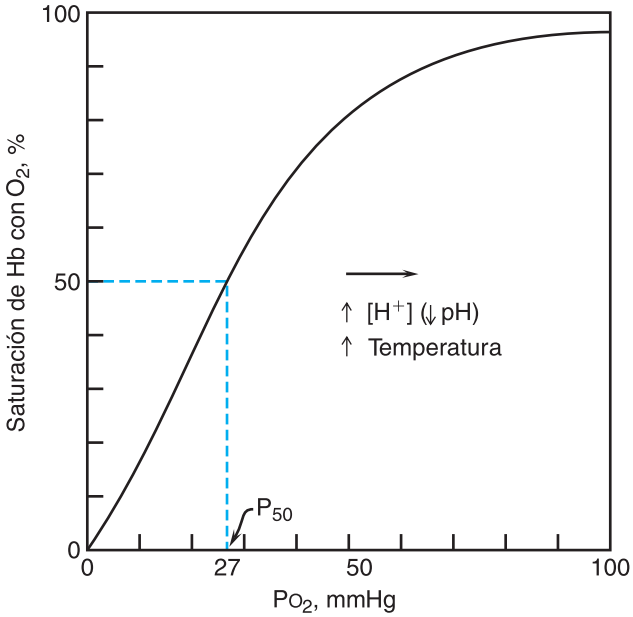


Figura 15-1. ***Curva de disociación de oxihemoglobina para sangre entera. Se muestra la relación entre P_{O_2} y saturación de hemoglobina (Hb).*** También se indica la P_{50}, o la P_{O_2} que da por resultado saturación de 50%. Un incremento de la temperatura o una disminución del pH (como en el músculo que está trabajando) desvía esta relación hacia la derecha, lo cual reduce la saturación de la hemoglobina a la misma P_{O_2} y, así, ayuda al aporte de oxígeno hacia los tejidos.

al ámbito tisular, y la recarga con el mismo cuando la sangre venosa mixta, desaturada, llega a los pulmones. La desviación de la curva hacia la derecha con la temperatura y la P_{CO_2} cada vez más altas, y con el pH decreciente, como se encuentra en tejidos que tienen actividad metabólica, disminuye la saturación de oxígeno para la misma P_{O_2} y, así, libera más oxígeno hacia el sitio y en el momento en que se necesita más. Empero, el aplanamiento de la curva con P_{O_2} más alta indica que la P_{O_2} arterial cada vez mayor al inspirar mezclas enriquecidas con oxígeno, sólo puede aumentar de manera mínima la cantidad de oxígeno transportada por la hemoglobina. Únicamente pueden ocurrir incrementos adicionales del contenido de oxígeno en la sangre por medio de aumento de la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma. Debido a la solubilidad baja del oxígeno (0.226 ml/L/kPa o 0.03 ml/L/mmHg a 37°C), la respiración de oxígeno al 100% puede aumentar la cantidad de oxígeno en la sangre hacia sólo 15 ml/L, menos de un tercio de los requerimientos metabólicos normales. Con todo, si la P_{O_2} inspirada se aumenta a 3 atmósferas (atm) (304 kPa) en una cámara hiperbárica, la cantidad de oxígeno disuelto basta para satisfacer los requerimientos metabólicos normales incluso en ausencia de hemoglobina (cuadro 15-1).

Privación de oxígeno

El uso terapéutico racional del oxígeno requiere una comprensión de las causas y los efectos de la deficiencia del mismo. *Hipoxia* es el término que se utiliza para denotar oxigenación tisular insuficiente. *Hipoxemia* por lo regular indica un fracaso del aparato respiratorio para oxigenar la sangre arterial.

Mecanismos pulmonares de hipoxemia. De manera clásica hay cinco causas de hipoxemia: fracción de oxígeno inspirada (*fraction of inspired oxygen*, $F_{I_{O_2}}$) baja, aumento de la barrera para la difusión, hipoventilación, desproporción entre ventilación y riego ($\dot{V}/\dot{Q}$) y derivación o mezcla venosa.

La $F_{I_{O_2}}$ baja es una causa de hipoxemia únicamente a altitud elevada, o en caso de falla del equipo, como función inadecuada de un mezclador de gas, o un tanque de gas comprimido mal etiquetado. Un incremento de la barrera para la difusión de oxígeno dentro de los pulmones rara vez constituye una fuente de hipoxemia en un sujeto en reposo, salvo en presencia de enfermedad del parénquima pulmonar en etapa terminal. Estas anomalías son sensibles de aliviarse con la administración de oxígeno complementario, el primero por definición, y el segundo al aumentar el gradiente que impulsa la difusión.

La hipoventilación causa hipoxemia al reducir la P_{O_2} alveolar en proporción con el aumento de dióxido de carbono (CO_2) en los alvéolos. Durante hipoventilación hay decremento del aporte de oxígeno hacia los alvéolos, en tanto que su eliminación por la sangre permanece igual, lo cual hace que su concentración alveolar disminuya. Sucede lo opuesto con el dióxido de carbono. Esto se describe mediante la ecuación de gases alveolares: $P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - (P_{A_{CO_2}}/R)$, donde $P_{A_{O_2}}$ y $P_{A_{CO_2}}$ son las presiones parciales alveolares de O_2 y CO_2, $P_{I_{O_2}}$ es la presión parcial de O_2 en el gas inspirado, y R es el cociente respiratorio. En circunstancias normales, al respirar aire ambiente al nivel del mar (corregido para la presión parcial de vapor de agua), la $P_{I_{O_2}}$ es de alrededor de 20 kPa (150 mmHg); la $P_{A_{CO_2}}$ de aproximadamente 5.3 kPa (40 mmHg); el R de 0.8 y, así, la $P_{A_{O_2}}$ en circunstancias normales es de alrededor de 13.3 kPa (100 mmHg). Se requeriría hipoventilación sustancial, con aumento de la $P_{A_{CO_2}}$ a más de 9.8 kPa (72 mmHg), para hacer que la $P_{A_{O_2}}$ se redujera a menos de 7.8 kPa (60 mmHg). Esta causa de hipoxemia se previene con facilidad mediante administración de cantidades incluso pequeñas de oxígeno complementario.

La derivación y la desproporción $\dot{V}/\dot{Q}$ son causas relacionadas de hipoxemia, pero con una importante distinción en sus reacciones al oxígeno complementario. El intercambio óptimo de gases ocurre cuando el flujo sanguíneo ($\dot{Q}$) y la ventilación ($\dot{V}$) son proporcionales desde el punto de vista cuantitativo. Aun así, de manera característica hay variaciones regionales de la proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ dentro de los pulmones, sobre todo en presencia de enfermedad de los mismos. A medida que la ventilación aumenta en comparación con el flujo sanguíneo, la P_{O_2} alveolar ($P_{A_{O_2}}$) se incrementa; pero debido a la forma plana de la curva de disociación de oxihemoglobina a P_{O_2} alta (fig. 15-1), esta $P_{A_{O_2}}$ aumentada no contribuye mucho al contenido de oxígeno de la sangre. Por el contrario, conforme la proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ disminuye y el riego aumenta en comparación con la ventilación, la $P_{A_{O_2}}$ de la sangre que abandona estas regiones se reduce en comparación con la proveniente de regiones con mejor proporción entre ventilación y riego. Dado que la curva de disociación de oxihemoglobina es empinada respecto de esta P_{O_2} más baja, la saturación de

Cuadro 15-1

*Capacidad oxífora de la sangre**

	Contenido arterial de O_2 (ml de O_2/L)				*Contenido de O_2 en sangre venosa mixta (ml de O_2/L)*			
Po_2: arterial kPa (mmHg)	DISUELTO	UNIDO A HEMOGLOBINA	TOTAL	Po_2 EN SANGRE VENOSA MIXTA kPa (mmHg)	DISUELTO	UNIDO A HEMOGLOBINA	TOTAL	EJEMPLOS
4.0 (30)	0.9	109	109.9	2.7 (20)	0.6	59	59.6	Altitud elevada; insuficiencia respiratoria con respiración de aire
12.0 (90)	2.7	192	194.7	5.5 (41)	1.2	144	145.2	Persona normal que respira aire
39.9 (300)	9.0	195	204	5.9 (44)	1.3	153	154.3	Persona normal que respira O_2 al 50%
79.7 (600)	18	196	214	6.5 (49)	1.5	163	164.5	Persona normal que respira O_2 al 100%
239 (1 800)	54	196	250	20.0 (150)	4.5	196	200.5	Persona normal que respira O_2 hiperbárico

*Este cuadro ilustra el transporte de oxígeno por la sangre, en diversas circunstancias. A medida que aumenta la presión arterial de oxígeno, la cantidad de oxígeno disuelto se incrementa en proporción directa a la Po_2, pero la cantidad de oxígeno unida a la hemoglobina alcanza un máximo de 196 ml de O_2/L (100% de saturación de la hemoglobina a 15 g/100 ml). Los incrementos adicionales del contenido de oxígeno requieren aumentos del oxígeno disuelto. A oxígeno inspirado al 100%, el oxígeno disuelto todavía proporciona únicamente una fracción pequeña del requerimiento total. Se necesita tratamiento con oxígeno hiperbárico para aumentar la cantidad de oxígeno disuelto a fin de satisfacer los requerimientos metabólicos o gran parte de los mismos. Obsérvese que durante tratamiento con oxígeno hiperbárico, la hemoglobina en la sangre venosa mixta permanece por completo saturada con oxígeno. Las cifras que aparecen en este cuadro son aproximadas y se basan en las suposiciones de hemoglobina de 15 g/100 ml, extracción de oxígeno en todo el cuerpo de 50 ml de O_2/L, y gasto cardíaco constante. Cuando hay anemia grave, la Po_2 arterial permanece igual, pero el contenido arterial es menor. Continúa la extracción de oxígeno, lo cual da por resultado contenido y presión más bajos de oxígeno en sangre venosa mixta. De modo similar, a medida que el gasto cardíaco disminuye de manera significativa, ocurre la misma extracción de oxígeno a partir de un volumen menor de sangre, y suscita contenido y presión de oxígeno más bajos en sangre venosa mixta.

oxígeno y el contenido del mismo de la sangre venosa pulmonar disminuyen de manera significativa. En el extremo de proporciones $\dot{V}/\dot{Q}$ bajas, no hay ventilación hacia una región que tiene riego, y el resultado es derivación, y la sangre que sale de la región tiene la misma P_{O_2} baja y $P_{A_{CO_2}}$ alta que la sangre venosa mixta.

De este modo, el efecto nocivo de la desproporción $\dot{V}/\dot{Q}$ sobre la oxigenación arterial es un resultado directo de la asimetría de la curva de disociación de oxihemoglobina. La adición de oxígeno complementario por lo general compensará la disminución de la $P_{A_{O_2}}$ en unidades con $\dot{V}/\dot{Q}$ baja y, así, mejorará la oxigenación arterial. De cualquier modo, dado que no hay ventilación hacia unidades con derivación pura, el oxígeno complementario será ineficaz para revertir la hipoxemia dependiente de esta causa. Debido a la curva empinada de disociación de oxihemoglobina a P_{O_2} baja, incluso las cantidades moderadas de derivación pura suscitarán hipoxemia importante a pesar de oxigenoterapia (fig. 15-2). Por la misma razón, los factores que reducen la P_{O_2} en sangre venosa mixta, como el decremento del gasto cardíaco o el aumento del consumo de oxígeno, incrementan los efectos de la desproporción $\dot{V}/\dot{Q}$ y de la derivación en el origen de hipoxemia.

Causas no pulmonares de hipoxia. Además del fracaso del aparato respiratorio para oxigenar de manera adecuada la sangre, hay varios factores que pueden contribuir a la hipoxia en el ámbito de los tejidos. Éstas pueden dividirse en categorías de aporte de oxígeno y de utilización del mismo. El aporte de oxígeno disminuye de manera global cuando el gasto cardíaco se aminora, o local cuando el flujo sanguíneo regional está alterado, como por oclusión vascular (estenosis, trombosis, oclusión microvascular) o por incremento de la presión corriente abajo para el flujo (síndrome del compartimiento, estasis venosa, o hipertensión venosa). Asimismo, el decremento de la capacidad acarreadora de oxígeno de la sangre, disminuirá el aporte de oxígeno, como ocurre con la anemia, la intoxicación por monóxido de carbono, o la hemoglobinopatía. Por último, puede sobrevenir hipoxia cuando el transporte de oxígeno desde los capilares hacia los tejidos se halla reducido (edema), o la utilización de oxígeno por las células está alterada (toxicidad por cianuro).

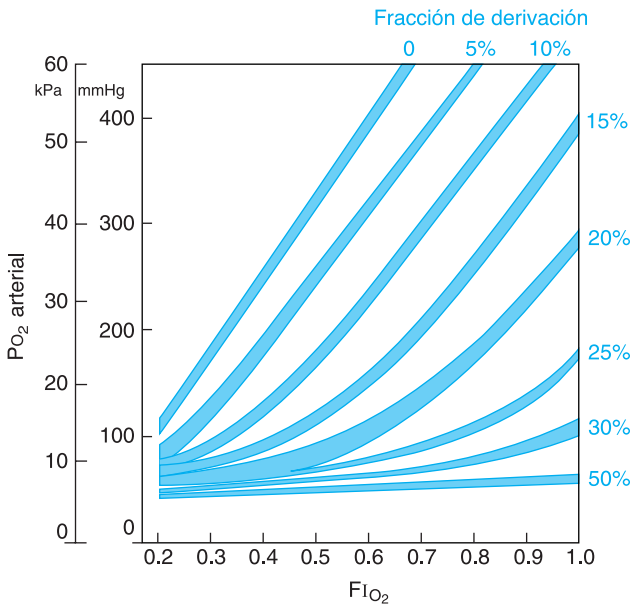


Figura 15-2. ***Efecto de la derivación sobre la oxigenación arterial.*** El diagrama de isoderivación muestra el efecto de cambiar la concentración de oxígeno en el aire inspirado sobre la oxigenación arterial en presencia de diferentes cantidades de derivación pura. A medida que aumenta la fracción de derivación, incluso una fracción de oxígeno inspirada (FI_{O_2}) de 1.0 es ineficaz para aumentar la P_{O_2} arterial. Este cálculo supone que la hemoglobina (Hb) es de 10 a 14 g/100 ml, la P_{CO_2} arterial de 3.3 a 5.3 kPa (25 a 40 mmHg), y que la diferencia arteriovenosa (a-v) de contenido de O_2 es de 5 ml/100 ml. Con autorización de Benatar *et al.*, 1973.

Efectos de la hipoxia. Los conocimientos de los cambios celulares y bioquímicos que surgen después de la hipoxia aguda y de la crónica se han ampliado enormemente. Sea cual sea su causa, la hipoxia altera notablemente la expresión génica, situación mediada en parte por el factor 1α inducible por hipoxia (Semenza, 2003). A la postre, la hipoxia hace que cese el metabolismo aerobio, se agoten las reservas intracelulares de alta energía, surja disfunción celular y muera el sujeto. La evolución temporal de la muerte celular depende de los requerimientos metabólicos tisulares relativos, las reservas de oxígeno y energía, y de la capacidad anaerobia. Los tiempos de supervivencia (el tiempo que transcurre desde el inicio del paro circulatorio hasta que aparece disfunción importante de órganos) varían desde 1 min en la corteza cerebral hasta alrededor de 5 min en el corazón y 10 min en los riñones y el hígado, con potencial de cierto grado de recuperación si se restablece el riego. Los tiempos de reanimación (la duración de la hipoxia más allá de la cual ya no es posible la recuperación) son alrededor de cuatro a cinco veces más prolongados. Incluso la hipoxia menos grave tiene efectos fisiológicos progresivos sobre diferentes sistemas (Nunn, 2000b).

Aparato respiratorio. La hipoxia estimula a los barorreceptores carotídeos y aórticos para causar aumentos tanto de la frecuencia de la ventilación como de la profundidad de la misma. El volumen por minuto casi se duplica cuando individuos normales inspiran gas con P_{O_2} de 6.6 kPa (50 mmHg). No siempre se experimenta disnea con hipoxia simple, pero sobreviene cuando el volumen respiratorio por minuto se aproxima a 50% de la capacidad respiratoria máxima; esto puede ocurrir con esfuerzo mínimo en pacientes con reducción de la capacidad respiratoria máxima por enfermedad pulmonar. En general, la pérdida del conocimiento originada por hipoxia va precedida por poco aviso.

Aparato cardiovascular. La hipoxia causa activación refleja del sistema nervioso simpático *por medio de* mecanismos tanto del sistema nervioso autónomo como humorales, lo cual da por resultado taquicardia y aumento del gasto cardíaco. No obstante, la resistencia vascular periférica disminuye

de manera primaria *mediante* mecanismos autorreguladores locales; el resultado neto es que la presión arterial regularmente se conserva, a menos que la hipoxia sea prolongada o grave. En contraste con la circulación general, la hipoxia origina vasoconstricción e hipertensión pulmonares, una extensión de la reacción vascular regional normal que produce proporción entre riego y ventilación a fin de optimizar el intercambio de gases en los pulmones (vasoconstricción pulmonar de origen hipóxico).

Sistema nervioso central (SNC). Éste es el menos hábil para tolerar hipoxia. Esta última se manifiesta al principio por decremento de la capacidad intelectual y alteraciones del juicio, y de la capacidad psicomotora. Dicho estado progresa a confusión e inquietud, y finalmente a estupor, coma y muerte conforme la P_{O_2} arterial disminuye a menos de 4 a 5.3 kPa (30 a 40 mmHg). Los pacientes casi nunca se percatan de esta progresión.

Efectos celulares y metabólicos. Cuando la P_{O_2} mitocondrial se reduce a menos de alrededor de 0.13 kPa (1 mmHg), el metabolismo anaerobio se interrumpe, y las vías de glucólisis anaerobia menos eficaces se encargan de la producción de energía celular. Es posible que se liberen hacia la circulación productos terminales del metabolismo anaerobio, como ácido láctico, en cantidades sensibles de medición. Las bombas de iones dependientes de energía se lentifican, y los gradientes de iones transmembrana se disipan. Las concentraciones intracelulares de Na^+, H^+ y Ca^{2+} e aumentan, y conducen por último a muerte celular. La evolución temporal de esta última depende de los requerimientos metabólicos relativos, la capacidad de almacenamiento de O_2 y la capacidad anaerobia de los órganos individuales. Paradójicamente, la restitución del riego y de la oxigenación antes de la muerte celular de origen hipóxico puede dar por resultado una forma acelerada de lesión celular (síndrome de isquemia y restitución del riego), que se cree depende de la generación de radicales libres de oxígeno muy reactivos (McCord, 1985).

Adaptación a la hipoxia. La hipoxia a largo plazo genera cambios fisiológicos adaptativos; éstos se han estudiado más a fondo en personas expuestas a altitudes elevadas. Las adaptaciones comprenden incremento del número de alvéolos pulmonares, así como de las concentraciones de hemoglobina en la sangre y de mioglobina en los músculos, y decremento de la reacción ventilatoria a la hipoxia. La exposición a corto plazo a altitud elevada produce cambios de adaptación similares. Sin embargo, en individuos sensibles, la exposición aguda a altitud elevada puede originar *enfermedad aguda de montaña,* un síndrome caracterizado por cefalea, náuseas y disnea, así como alteraciones del sueño y del juicio, que progresan a edemas pulmonar y cerebral (Johnson y Rock, 1988). La enfermedad de montaña se trata con oxígeno complementario, descenso a una altitud menor, o incremento de la presión ambiental. También pueden ser útiles los diuréticos *(inhibidores de la anhidrasa carbónica)* y los esteroides. El síndrome por lo regular se evita al ascender lentamente a la altitud, lo cual permite que haya tiempo para que la adaptación ocurra.

Ciertos aspectos de la fisiología fetal y del recién nacido recuerdan mucho los mecanismos de adaptación que se encuentran en animales que toleran la hipoxia (Mortola, 1999; Singer, 1999), incluso desviaciones de la curva de disociación de oxihemoglobina (hemoglobina fetal); reducción del índice metabólico y de la temperatura corporal (modo parecido a hibernación), así como de la frecuencia cardíaca, y redistribución de la circulación (como en mamíferos acuáticos), y redirección de la utilización de energía desde metabolismo de crecimiento hasta metabolismo de sostén. Estas adaptaciones ayudan a explicar la tolerancia relativa del feto y el recién nacido a hipoxia tanto crónica (insuficiencia uterina) como a corto plazo.

Inhalación de oxígeno

Efectos fisiológicos de la inhalación de oxígeno. El uso primario de la inhalación de oxígeno es revertir la hipoxia o evitarla; otras consecuencias por lo general son menores. Empero, cuando se respira oxígeno en cantidades excesivas o durante períodos prolongados, pueden ocurrir cambios fisiológicos y efectos tóxicos adversos.

Aparato respiratorio. La inhalación de oxígeno a 1 atm o más causa depresión respiratoria leve en sujetos normales, quizá como resultado de pérdida de la actividad tónica de los quimiorreceptores. Con todo, la ventilación de manera característica aumenta en el transcurso de algunos minutos de inhalación de oxígeno debido a incremento paradójico de la presión tisular de dióxido de carbono. Este aumento sobreviene por incremento de la concentración de oxihemoglobina en sangre venosa, que origina eliminación menos eficaz de dióxido de carbono desde los tejidos (Plewes y Farhi, 1983).

En un pequeño número de pacientes cuyo centro respiratorio se encuentra deprimido por retención a largo plazo de dióxido de carbono, lesión o fármacos, la ventilación se conserva en gran parte por estimulación de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos, lo cual por lo regular se denomina *impulso de origen hipóxico.* El suministro de demasiado oxígeno quizá deprima este impulso, situación que suscita acidosis respiratoria. En estos casos, el oxígeno complementario ha de titularse con sumo cuidado para asegurar saturación arterial adecuada. Si sobreviene hipoventilación, hay que proporcionar apoyo con ventilación mecánica, con intubación traqueal o sin ella.

La expansión de alvéolos mal ventilados se mantiene en parte por medio del contenido de nitrógeno del gas alveolar; el nitrógeno es poco soluble y, así, permanece en los espacios respiratorios en tanto se absorbe el oxígeno. Las concentraciones altas de oxígeno suministradas a regiones mal ventiladas de los pulmones pueden favorecer la atelectasia por absorción, lo cual a veces da por resultado incremento de la derivación y empeoramiento paradójico de la hipoxemia luego de un periodo de suministro de oxígeno.

Aparato cardiovascular. Además de revertir los efectos de la hipoxia, las consecuencias fisiológicas de la inhalación de oxígeno sobre el aparato cardiovascular tienen poca importancia. La frecuencia y el gasto cardíacos se reducen un poco cuando se respira oxígeno al 100%; la presión arterial cambia poco. En tanto la presión arterial pulmonar se modifica escasamente en sujetos normales con inhalación de oxígeno, las presiones altas en la arteria pulmonar en pacientes que viven a altitud elevada y que tienen hipertensión pulmonar crónica de origen hipóxico pueden revertirse con oxigenoterapia o con regreso al nivel del mar. En particular, en recién nacidos con cardiopatía congénita y derivación del

gasto cardíaco de izquierda a derecha, los complementos de oxígeno han de regularse con sumo cuidado debido al riesgo de disminuir más la resistencia vascular pulmonar y aumentar el flujo sanguíneo pulmonar.

Metabolismo. La inhalación de oxígeno al 100% no produce cambios detectables del consumo de este último, la producción de dióxido de carbono, el cociente respiratorio o la utilización de glucosa.

Administración de oxígeno

El oxígeno se surte como un gas comprimido en cilindros de acero, y una pureza de 99% se denomina *para uso médico*. En casi todos los hospitales hay oxígeno intubado desde recipientes de oxígeno líquido aislados hasta áreas de uso frecuente. Para seguridad, los cilindros y la tubería de oxígeno tienen un código de color (verde en Estados Unidos), y se utiliza alguna forma de clasificación mecánica de conexiones de las válvulas a fin de evitar la conexión de otros gases a sistemas de oxígeno. Se dispone de concentradores de oxígeno en los que se utilizan tecnologías de tamizado molecular, de membrana o electroquímicas, para uso a flujo bajo en el hogar. Esos sistemas generan oxígeno al 30 a 95%, según sea la tasa de flujo.

El oxígeno se suministra por medio de inhalación salvo durante circulación extracorpórea, cuando se disuelve de manera directa en la sangre circulante. Únicamente un sistema de aporte cerrado, con un sello hermético para las vías respiratorias del paciente, y separación completa entre los gases inspirados y los espirados, permite controlar con precisión la $F_{I_{O_2}}$. En todos los otros sistemas, la $F_{I_{O_2}}$ suministrada real dependerá del modelo ventilatorio (frecuencia, volumen de ventilación pulmonar, proporción de tiempo inspiratorio/espiratorio, y flujo inspiratorio) y de las características del sistema de suministro.

Sistemas de flujo bajo. En éstos, el flujo de oxígeno es menor que la frecuencia de flujo inspiratorio, y tienen capacidad limitada para aumentar la $F_{I_{O_2}}$ porque dependen de aire ambiente arrastrado para integrar el equilibrio del gas inspirado. La $F_{I_{O_2}}$ de estos sistemas tiene sensibilidad extrema a cambios pequeños del modelo ventilatorio. Los dispositivos como las tiendas faciales se utilizan de manera primaria para proporcionar gases humedecidos a los pacientes, y no puede confiarse en ellos para proporcionar cantidades previsibles de oxígeno complementario. Las cánulas nasales (puntas flexibles y pequeñas que se colocan justo dentro de cada orificio nasal) suministran oxígeno a 1 a 6 L/min. La nasofaringe actúa como reservorio de oxígeno, y los pacientes pueden respirar a través de la boca o la nariz en tanto las vías nasales permanezcan permeables. Estos dispositivos de manera característica proporcionan una $F_{I_{O_2}}$ de 24 a 28% a 2 a 3 L/min. Es posible alcanzar una $F_{I_{O_2}}$ de hasta 40% a tasas de flujo más altas, aunque esto se tolera poco durante periodos más que breves debido a sequedad de las mucosas. La mascarilla facial simple, una mascarilla de plástico transparente con orificios laterales para eliminación del gas espiratorio y arrastre del aire inspiratorio, se utiliza cuando se desea suministro de concentraciones más altas de oxígeno sin control estricto. La $F_{I_{O_2}}$ máxima que se obtiene con una mascarilla facial puede aumentarse desde alrededor de 60% a 6 a 15 L/min, hasta más de 85% al agregar una bolsa reservorio de 600 a 1 000 ml. Con esta mascarilla de reinspiración parcial del aire espirado, la mayor parte del volumen inspirado se extrae del reservorio, lo cual evita dilución de la $F_{I_{O_2}}$ por arrastre de aire ambiente.

Sistemas de flujo alto. El dispositivo de uso más frecuente para aporte de oxígeno a flujo alto es la mascarilla Venturi, en la que se utiliza un dispositivo de diseño especial que se inserta en la mascarilla para entrada confiable de aire ambiente a una proporción fija y, así, proporciona una $F_{I_{O_2}}$ relativamente constante a tasas de flujo más o menos altas. Es característico que cada dispositivo que se inserta esté diseñado para que opere a una tasa específica de flujo de oxígeno, y se requieren diferentes dispositivos para cambiar la $F_{I_{O_2}}$. Los valores más bajos de $F_{I_{O_2}}$ suministrados utilizan proporciones de arrastre mayores, lo cual da por resultado flujos totales más altos (oxígeno más aire arrastrado) al paciente, que varían desde 80 L/min para una $F_{I_{O_2}}$ de 24% hasta 40 L/min a $F_{I_{O_2}}$ de 50%. En tanto estas tasas de flujo son mucho más altas que las obtenidas con dispositivos de flujo bajo, aún pueden ser más bajas que los flujos inspiratorios máximos para pacientes que presentan dificultad respiratoria y, de este modo, la concentración de oxígeno suministrada real puede ser más baja que el valor nominal. Los nebulizadores de oxígeno, otro tipo de dispositivo Venturi, proporcionan a los pacientes oxígeno humedecido a una $F_{I_{O_2}}$ de 35 a 100% a tasas de flujo altas. Por último, los mezcladores de oxígeno proporcionan concentraciones de oxígeno inspiradas altas a tasas de flujo muy altas. Estos dispositivos mezclan aire y oxígeno comprimidos, a alta presión, para alcanzar cualquier concentración de oxígeno desde 21 hasta 100% a tasas de flujo de hasta 100 L/min. Estos mismos mezcladores se utilizan para proporcionar control de la $F_{I_{O_2}}$ para ventiladores, aparatos de presión positiva continua de vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*, CPAP)/ventilación de presión positiva (BiPAP), oxigenadores y otros dispositivos con requerimientos similares. De nuevo, a pesar de los flujos altos, el suministro de $F_{I_{O_2}}$ alta a un paciente individual también depende de conservar un sello hermético de las vías respiratorias, o del uso de reservorios, o de ambos, para minimizar el arrastre de aire ambiente que produce dilución.

Vigilancia de la oxigenación. Se requieren vigilancia y titulación para satisfacer el objetivo terapéutico de la oxigenoterapia, y para evitar complicaciones y efectos adversos. Aunque la cianosis es un signo de considerable importancia clínica, no es un índice temprano, sensible o confiable de la oxigenación. La cianosis aparece cuando hay alrededor de 5 g/100 ml de desoxihemoglobina en la sangre arterial, lo cual constituye una saturación de oxígeno de alrededor de 67% cuando hay una cantidad normal de hemoglobina (15 g/100 ml). Sin embargo, cuando la anemia disminuye la hemoglobina a 10 g/100 ml, no aparece cianosis sino hasta que la saturación de la sangre arterial se ha reducido a 50%. Los métodos con penetración corporal para vigilar la oxigenación comprenden estudios de laboratorio intermitentes de los gases en sangre arterial o venosa mixta, y colocación de cánulas intravasculares para la medición continua de la presión de oxígeno. Este último método, que se fundamenta en oximetría fibróptica, suele utilizarse para la medición continua de la saturación de hemoglobina en sangre venosa mixta como un índice de la extracción de oxígeno por los tejidos, por lo general en pacientes muy graves.

La vigilancia de la saturación arterial de oxígeno sin penetración corporal ahora se encuentra ampliamente disponible a partir de oximetría de pulso transcutánea, en la cual la saturación de oxígeno se mide desde la absorción diferencial de luz por la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina, y la saturación arterial se cuantifica a partir del componente pulsátil de esta señal. La aplicación es simple y no se requiere calibración. Dado que la oximetría de pulso mide la saturación de la hemoglobina y no la P_{O_2}, es insensible a incrementos de la P_{O_2} que exceden las cifras necesarias para saturar por completo la sangre. Sin embargo, la oximetría de pulso es muy útil para vigilar lo adecuado de la oxigenación durante procedimientos que requieren sedación o anestesia, valoración rápida y vigilancia de pacientes en potencia alterados, y titulación de la oxigenoterapia en situaciones en las cuales la toxicidad por oxígeno o los efectos adversos del exceso de este último despiertan preocupación.

Complicaciones de la oxigenoterapia. La administración de oxígeno complementario conlleva complicaciones potenciales. Además del potencial de favorecer atelectasia por absorción y de deprimir la ventilación, que ya se comentó antes en este capítulo, los flujos altos de oxígeno pueden secar las mucosas de las vías respiratorias y los ojos, e irritarlas, así como disminuir el transporte mucociliar y la eliminación de secreciones. De este modo, cuando se necesita tratamiento durante más de 1 h debe utilizarse oxígeno humedecido. Por último, cualquier atmósfera enriquecida con oxígeno plantea el peligro de incendio, y es necesario adoptar precauciones apropiadas tanto en el quirófano como para pacientes que reciben oxígeno en el hogar.

Tiene importancia percatarse de que aún puede ocurrir hipoxemia a pesar de la administración de oxígeno complementario. Además, cuando se proporciona este último, la desaturación acontece más tarde luego de obstrucción de las vías respiratorias o hipoventilación, lo cual en potencia retrasa la detección de estos fenómenos críticos. Por ende, se administre oxígeno o no a un paciente que tiene riesgo de estos problemas, es esencial que se valoren con frecuencia tanto la saturación de oxígeno como la suficiencia de la ventilación.

Aplicaciones terapéuticas del oxígeno

Supresión de la hipoxia. Como se mencionó, el uso terapéutico primario del oxígeno es la base de la supresión de la hipoxia. Sin embargo, esta última es con mayor frecuencia una manifestación de una enfermedad subyacente; así, la administración de oxígeno puede considerarse un tratamiento sintomático o para ganar tiempo. Los esfuerzos se dirigirán a eliminar la causa de la hipoxia. Por ejemplo, la obstrucción de las vías respiratorias tiene pocas probabilidades de reaccionar a un aumento de la presión de oxígeno inspirado sin alivio de la obstrucción. Lo que es más importante, en tanto la hipoxemia generada por hipoventilación luego de una sobredosis de narcótico puede disminuir con suministro de oxígeno complementario, el paciente permanece en riesgo de alteraciones respiratorias si la ventilación no se aumenta por medio de estimulación, reversión de los efectos del narcótico, o ventilación mecánica. La hipoxia que sobreviene por casi todas las enfermedades pulmonares es sensible de aliviarse al menos de manera parcial mediante el uso de oxígeno, lo cual permite que haya tiempo para que el tratamiento definitivo revierta la anomalía primaria. De este modo, la administración de oxígeno es un tratamiento básico e importante por usar en presencia de todas las formas de hipoxia, con la comprensión de que la reacción variará de una manera, en general, previsible a partir del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Reducción de la presión parcial de un gas inerte. Dado que el nitrógeno constituye alrededor de 79% del aire ambiente, también es el gas que predomina en casi todos los espacios llenos de gas en el organismo. En ciertas situaciones, como en la distensión intestinal por obstrucción o íleo, embolia gaseosa intravascular, o neumotórax, es deseable reducir el volumen de estos espacios llenos de aire. Dado que el nitrógeno es relativamente insoluble, la inhalación de concentraciones altas de oxígeno (y, así, de concentraciones bajas de nitrógeno) disminuye con rapidez la presión parcial corporal total de nitrógeno y proporciona un gradiente considerable para la eliminación de nitrógeno desde los espacios de gas. La administración de oxígeno para embolia gaseosa genera beneficios adicionales, porque también ayuda a aliviar la hipoxia localizada en posición distal a la obstrucción vascular de origen embólico. En el caso de *enfermedad por descompresión* o *"trancazo"*, la disminución de la presión del gas inerte en la sangre y los tejidos mediante inhalación de oxígeno antes de descompresión barométrica o durante la misma puede reducir la hipersaturación que ocurre luego de descompresión, de modo que no se formen burbujas. Si se forman estas últimas en los tejidos o la vasculatura, el suministro de oxígeno se basa en la misma lógica que la descrita para la embolia gaseosa.

Tratamiento con oxígeno hiperbárico. El oxígeno se aplica a una presión mayor que la atmosférica en diversos padecimientos cuando no basta el oxígeno al 100% a una atmósfera (1 atm) única (Buras, 2000; Shank y Muth, 2000; Myers, 2000). A fin de alcanzar concentraciones mayores de 1 atm, debe utilizarse una cámara hiperbárica. Estas cámaras varían desde dispositivos pequeños, para una sola persona, hasta establecimientos con múltiples salas, que pueden incluir equipo médico complejo. Las cámaras de menor tamaño, para una persona, de manera característica se presurizan con oxígeno, en tanto las más grandes se llenan con aire, y el paciente debe utilizar una mascarilla para recibir el oxígeno a la presión aumentada. Las cámaras más grandes son más idóneas para pacientes muy graves que requieren ventilación, vigilancia y asistencia constantes. Cualquier cámara debe construirse con el propósito de que soporte presiones que quizá varíen desde 200 hasta 600 kPa (2 a 6 atm), aunque rara vez se utiliza presión de oxígeno inhalado de más de 300 kPa (3 atm) (*véase* más adelante "Toxicidad del oxígeno").

El tratamiento con oxígeno hiperbárico tiene dos componentes: aumento de la presión hidrostática y de la presión de oxígeno. Ambos factores se requieren para la terapéutica de enfermedad por descompresión y de embolia gaseosa. La presión hidrostática reduce el volumen de las burbujas, y la ausencia de nitrógeno inspirado aumenta el gradiente para la eliminación de nitrógeno y disminuye la hipoxia en tejidos corriente abajo. La presión aumentada de oxígeno en los tejidos es el objetivo terapéutico primario para casi todas las otras indicaciones para oxígeno hiperbárico. Por ejemplo, incluso un incremento pequeño de la P_{O_2} en áreas previamente isquémicas puede aumentar la actividad bactericida de los leucocitos, así como la angiogénesis. De este modo, la exposición breve y repetitiva a oxígeno hiperbárico es un útil coadyuvante en el tratamiento de osteomielitis crónica resistente a la terapéutica, osteoradionecrosis, o lesión por aplastamiento, o para la recuperación de piel, injertos de tejido o colgajos que se encuentran en peligro. Además, la presión aumentada de oxígeno puede ser bacteriostática por sí misma; la diseminación de la infección por *Clostridium perfringens* y la producción de toxina por la bacteria se lentifican cuando las presiones de oxígeno exceden 33 kPa (250 mmHg), situación que justifica el uso temprano de oxígeno hiperbárico en la mionecrosis por *Clostridium* (gangrena gaseosa).

El oxígeno hiperbárico es útil también en casos escogidos de hipoxia generalizada. En la intoxicación por monóxido de carbono no se cuenta con hemoglobina (Hb) ni con mioglobina para la unión con oxígeno, por la alta afinidad de dichas proteínas por el monóxido; dicha afinidad es unas 250 veces mayor que la correspondiente al oxígeno; por tal motivo, la concentración alveolar de monóxido de carbono = 0.4 mmHg (1/250avo de O_2 alveolar, que es aproximadamente de 100 mmHg) establecerá competencia por igual con el oxígeno respecto a sitios de unión en la hemoglobina. La cifra alta de P_{O_2} facilita la competencia del oxígeno por los sitios de unión con hemoglobina, dado que el monóxido de carbono es intercambiado en los alvéolos; es decir, el nivel alto de P_{O_2} incrementa la probabilidad de que se ligue oxígeno y no monóxido a la hemoglobina una vez que se disocia el monóxido. Además, el oxígeno hiperbárico incrementará la disponibilidad del oxígeno disuelto en la sangre (*véase* cuadro 15-1). En un estudio aleatorio en seres humanos (Weaver *et al.*, 2002), el oxígeno hiperbárico disminuyó la incidencia de secuelas neurológicas a largo y corto plazos después de intoxicación por monóxido de carbono (CO). El uso ocasional de esa modalidad de oxigenoterapia en la intoxicación por cianuro se apoya en bases similares. El oxígeno hiperbárico también puede ser útil en la anemia intensa y de corta evolución, porque se puede disolver suficiente gas en el plasma a 3 atm para satisfacer las necesidades metabólicas. Sin embargo, es importante limitar dicha terapia porque la toxicidad de oxígeno depende del incremento de P_{O_2} y no del contenido de oxígeno de la sangre.

El oxígeno hiperbárico se ha utilizado en trastornos heterogéneos como esclerosis múltiple, traumatismo de médula espinal, accidentes cerebrovasculares, injertos óseos y fracturas y lepra; sin embargo, los datos obtenidos de investigaciones perfectamente comparativas en seres humanos no son suficientes para justificar su uso en esas entidades.

Toxicidad del oxígeno

El oxígeno se utiliza en la producción de energía celular y es de importancia trascendental para el metabolismo de las células. Sin embargo, a ese nivel también puede tener acciones nocivas. Sus efectos tóxicos quizá sean consecuencia de la mayor producción de peróxido de hidrógeno y agentes reactivos como el anión superóxido, el oxígeno monoatómico y radicales hidroxilo (Carraway y Piantadosi, 1999) que atacan y dañan lípidos, proteínas y otras macromoléculas, en particular las que están en membranas biológicas. Factores diversos limitan los efectos tóxicos de los agentes reactivos derivados del oxígeno e incluyen enzimas como la superóxido dismutasa, la peroxidasa de glutatión y la catalasa que "captan" los productos secundarios tóxicos provenientes del oxígeno y reducen agentes como el hierro, el glutatión y el ácido ascórbico. No obstante, los factores mencionados no bastan para limitar la acción destructiva del oxígeno cuando se expone a los pacientes a altas concentraciones de ese gas durante lapsos largos. Los tejidos mostrarán sensibilidad diferencial respecto a los efectos tóxicos del oxígeno, lo cual quizá sea resultado de diferencias en su generación de compuestos reactivos, y sus mecanismos protectores.

Vías respiratorias. El sistema pulmonar regularmente es el primero que muestra toxicidad, porque está expuesto de manera continua a las presiones de oxígeno más altas en el organismo. Pueden ocurrir cambios leves de la función pulmonar después de apenas 8 a 12 h de exposición a oxígeno al 100% (Sackner *et al.*, 1975). Luego de sólo 18 h de exposición, es posible observar aumentos de la permeabilidad capilar, que incrementarán el gradiente alveoloarterial de O_2 y por último conducirán a mayor hipoxemia y función pulmonar disminuida (Davis *et al.*, 1983; Clark, 1988). De cualquier modo, se requieren exposiciones mucho más prolongadas para que sobrevengan lesión grave y muerte. El daño pulmonar guarda relación directa con la presión de oxígeno en el aire inspirado, y las concentraciones menores de 0.5 atm parecen seguras durante periodos prolongados. El endotelio capilar es el tejido más sensible de los pulmones. La lesión endotelial da por resultado pérdida del área de superficie por edema intersticial *y* escapes hacia los alvéolos (Crapo *et al.*, 1980).

Los decrementos de las concentraciones de oxígeno en el aire inspirado persisten como la piedra angular del tratamiento para la toxicidad por oxígeno. Se han observado decrementos moderados de esta última en animales tratados con enzimas antioxidantes (White *et al.*, 1989). La tolerancia quizá también participe en la protección contra toxicidad por oxígeno; los animales expuestos brevemente a presión alta de oxígeno generan después más resistencia a la toxicidad (Kravetz *et al.*, 1980; Coursin *et al.*, 1987). La sensibilidad en seres humanos también puede alterarse por exposición previa a concentraciones de oxígeno tanto altas como bajas (Hendricks *et al.*, 1977; Clark, 1988). Dichos estudios sugieren con firmeza que los cambios del agente tensoactivo alveolar y de las concentraciones celulares de enzimas antioxidantes participen en la protección contra toxicidad por oxígeno.

Retina. Tal vez ocurra fibroplasia retrolenticular cuando los recién nacidos quedan expuestos a presiones de oxígeno aumentadas (Betts *et al.*, 1977). Estos cambios pueden llegar a causar ceguera, y probablemente se originan por angiogénesis (Kushner *et al.*, 1977; Ashton, 1979). La incidencia de este trastorno ha disminuido con una apreciación mejorada de los problemas por concentraciones excesivas de oxígeno en el aire inspirado, y la evitación de las mismas. Los adultos no parecen presentar la enfermedad.

Sistema nervioso central. Los problemas del SNC son raros y la toxicidad sólo ocurre en estado hiperbárico, en el cual la exposición excede 200 kPa (2 atm). Los síntomas comprenden crisis convulsivas y cambios visuales, que desaparecen cuando las presiones de oxígeno vuelven a lo normal. Estos problemas son otra razón para reemplazar el oxígeno por helio en situaciones hiperbáricas (*véase* más adelante en este capítulo).

DIÓXIDO DE CARBONO

Transferencia y eliminación de dióxido de carbono

El dióxido de carbono (CO_2) se produce por el metabolismo del cuerpo a aproximadamente la misma tasa que el consumo de oxígeno. En reposo, esta cifra es de alrededor de 3 ml/kg/min, pero puede aumentar de manera notoria con el ejercicio intenso. El dióxido de carbono se difunde con facilidad desde las células hacia el torrente sanguíneo, donde se transporta en parte como ion bicarbonato (HCO_3^-), en parte en combinación química con hemoglobina y proteínas plasmáticas, y en parte en solución a una presión parcial de unos 6 kPa (46 mmHg) en la sangre venosa mixta. El CO_2 se transporta hacia los pulmones, donde en circunstancias normales se espira a la misma tasa a la cual se produce, y deja una presión parcial de casi 5.2 kPa (40 mmHg) en los alvéolos y en sangre arterial. Un aumento de la P_{CO_2} da por resultado acidosis respiratoria, y puede deberse a decremento de la ventilación o a la inhalación de CO_2, en tanto un incremento de la ventilación suscita P_{CO_2} disminuida y alcalosis respiratoria. Puesto que el dióxido de carbono se difunde libremente, los cambios de la P_{CO_2} y el pH sanguíneos pronto se manifiestan por modificaciones intracelulares de la P_{CO_2} y el pH.

Efectos del dióxido de carbono

Las alteraciones de la P_{CO_2} y del pH tienen efectos generalizados en el organismo, en particular sobre la respiración, la circulación y el SNC. En otros tratados de fisiología, el lector encontrará exposiciones más completas de estos efectos y de otros (*véase* Nunn, 2000a).

Respiración. El dióxido de carbono es un estímulo rápido y potente para la ventilación en proporción directa con el CO_2 inspirado. La in-

halación de dióxido de carbono al 10% puede producir volúmenes por minuto de 75 L/min en individuos normales. El dióxido de carbono actúa en múltiples sitios para estimular la ventilación. Impulsos que provienen del bulbo raquídeo y de quimiorreceptores en arterias periféricas actúan sobre las áreas de integración respiratoria en el tallo encefálico. El mecanismo por el cual el dióxido de carbono actúa sobre estos receptores probablemente comprende cambios del pH (Nattie, 1999). La P_{CO_2} alta causa broncodilatación, en tanto la hipocapnia genera constricción del músculo liso de las vías respiratorias; estas reacciones quizá tengan una participación en la proporción entre ventilación y riego pulmonares (Duane *et al.*, 1979).

Circulación. Los efectos circulatorios del dióxido de carbono dependen de la combinación de sus efectos locales directos y de los mediados por mecanismos centrales sobre el sistema nervioso autónomo. El efecto directo del dióxido de carbono sobre el corazón, contractilidad disminuida, sobreviene por cambios del pH (van den Bos *et al.*, 1979). El efecto directo sobre los vasos sanguíneos generales da por resultado vasodilatación. El dióxido de carbono causa activación difundida del sistema nervioso simpático, y aumento de las concentraciones plasmáticas de adrenalina, noradrenalina, angiotensina y otros péptidos vasoactivos (Staszewska-Barczak y Dusting, 1981). Los resultados de la activación del sistema nervioso simpático son, en general, opuestos a los efectos locales del dióxido de carbono. Los efectos simpáticos constan de incrementos de la contractilidad y la frecuencia cardíacas, así como de la vasoconstricción (*véase* cap. 10).

Por ende, el equilibrio de efectos locales y simpáticos que se oponen determina la reacción circulatoria total al dióxido de carbono. El efecto neto de la inhalación de dióxido de carbono es aumento del gasto y la frecuencia cardíacos, así como de la presión arterial. Sin embargo, en los vasos sanguíneos, las acciones vasodilatadoras directas del CO_2 parecen más importantes, y la resistencia periférica total disminuye cuando la P_{CO_2} se halla aumentada. El dióxido de carbono también es un potente vasodilatador coronario. Las arritmias cardíacas vinculadas con incremento de la P_{CO_2} se deben a la liberación de catecolaminas.

La *hipocapnia* genera efectos opuestos: decremento de la presión arterial y vasoconstricción en piel, intestino, encéfalo, riñones y corazón. Estas acciones se explotan en clínica al utilizar hiperventilación en presencia de hipertensión intracraneal.

Sistema nervioso central. La hipercapnia deprime la excitabilidad de la corteza cerebral y aumenta el umbral de dolor cutáneo por medio de una acción central. Esta depresión central tiene importancia terapéutica. Por ejemplo, en pacientes con hipoventilación por narcóticos o anestésicos, el incremento de la P_{CO_2} tal vez resulte en mayor depresión del SNC, que a su vez puede empeorar la depresión respiratoria. Este ciclo de retroalimentación positiva puede resultar letal. La inhalación de concentraciones altas de dióxido de carbono (alrededor de 50%) suscita depresiones cortical y subcortical notorias de un tipo similar al que se produce por anestésicos. En ciertas circunstancias, el CO_2 inspirado (25 a 30%) puede originar activación subcortical y crisis convulsivas.

Métodos de administración

El dióxido de carbono se comercializa en cilindros de metal de color gris como el gas puro o como dióxido de carbono mezclado con oxígeno. Por lo regular se administra a una concentración de 5 a 10% en combinación con oxígeno, por medio de una mascarilla. Otro método para el suministro temporal de dióxido de carbono es la reinspiración del aire espirado, por ejemplo a partir de un circuito de respiración para anestesia cuando se evita el paso por el bote de sosa cáustica, o a partir de algo tan simple como una bolsa de papel. Hay un problema potencial de seguridad por cuanto los tanques de CO_2 que contienen oxígeno son del mismo color que los de CO_2 al 100%. Cuando se han utilizado de manera inadvertida tanques que contienen oxígeno en sitios donde hay peligro de incendio (p. ej., en presencia de electrocauterio durante intervención quirúrgica laparoscópica), han ocurrido explosiones e incendios.

Aplicaciones terapéuticas

La inhalación de dióxido de carbono se utiliza con menor frecuencia en la actualidad que en el pasado porque ahora se dispone de tratamientos más eficaces para casi todas las indicaciones. La inhalación de dióxido de carbono se ha utilizado durante anestesia para aumentar la rapidez de la inducción y de la recuperación luego de anestesia por inhalación al aumentar la ventilación por minuto y el flujo sanguíneo cerebral. Con todo, esta técnica genera cierto grado de acidosis respiratoria. La hipocapnia, con su alcalosis respiratoria acompañante, aún tiene ciertos usos en anestesia. Constriñe los vasos cerebrales, lo cual disminuye un poco el tamaño del encéfalo y, así, puede facilitar la práctica de operaciones neuroquirúrgicas. Aunque el dióxido de carbono estimula la respiración, es inútil en situaciones en las cuales la depresión respiratoria ha originado hipercapnia o acidosis, porque sobreviene más depresión.

Un uso frecuente del CO_2 es para insuflación durante procedimientos endoscópicos (p. ej., intervención quirúrgica laparoscópica), porque es muy soluble y no apoya la combustión. Así, cualesquier émbolos de gas inadvertidos se disuelven y se eliminan con mayor facilidad *mediante* el aparato respiratorio.

A últimas fechas se ha utilizado CO_2 durante intervención quirúrgica cardíaca abierta, donde se usa para inundar el campo quirúrgico. Debido a su densidad, el CO_2 desplaza el aire que rodea al corazón abierto, de modo que cualesquiera burbujas de gas atrapadas en el corazón son CO_2 más que nitrógeno insoluble (Nadolny y Svensson, 2000). Por las mismas razones, el CO_2 se utiliza para eliminar burbujas de circuitos de derivación cardiopulmonar y de oxigenación con membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation,* ECMO). También puede utilizarse para ajustar el pH durante procedimientos de derivación cuando se disminuye la temperatura corporal de un paciente.

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (*nitric oxide*, NO), un gas radical libre conocido desde hace mucho tiempo como un contaminante del aire y un compuesto en potencia tóxico, es una molécula endógena emisora de señales celulares de gran importancia fisiológica. A medida que el conocimiento de las importantes acciones del NO ha evolucionado, se ha incrementado el interés por el uso del mismo como un compuesto terapéutico.

El óxido nítrico endógeno es producido a partir de la L-arginina por una familia de enzimas llamada s*intasas de NO*. El óxido nítrico es un mensajero intracelular e intercelular que interviene en muy diversos fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos en innumerables tipos de células, que incluyen las del aparato cardiovascular, y de los sistemas inmunitario y nervioso. Activa la guanilciclasa soluble y con ello aumenta el nivel celular de monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico (*véase* cap. 1). En la vasculatura, el NO producido por células endoteliales es un determinante primario del tono vascular en reposo por medio de liberación basal, y causa vasodilatación cuando se sintetiza como reacción a esfuerzos cortantes y a diversos vasodilatadores (*véase* cap. 32). También tiene una participación activa en la inhibición de la agregación de plaquetas y la adherencia de las mismas. La producción de NO ha quedado comprendida

en estados patológicos como ateroesclerosis, hipertensión, vasoespasmos cerebral y coronario, y lesión por isquemia y restitución del riego. En el sistema inmunitario, el NO sirve como un importante efector de citotoxicidad inducida por macrófagos, y su producción excesiva constituye un importante mediador de estados inflamatorios. En neuronas, el NO desempeña múltiples funciones: actúa como un mediador de la potenciación a largo plazo de la citotoxicidad mediada por *N*-metil-D-aspartato (NMDA), y como mediador de neurotransmisión no adrenérgica ni colinérgica; también ha quedado comprendido en la mediación de vías nociceptivas centrales (*véase* cap. 6). Se ha revisado de manera extensa la fisiología y la fisiopatología del NO endógeno (Nathan, 2004; Ignarro y Napoli, 2005).

Uso terapéutico del óxido nítrico

La inhalación de gas NO ha recibido considerable atención terapéutica debido a su capacidad para dilatar de manera selectiva la vasculatura pulmonar con efectos cardiovasculares sistémicos mínimos (Steudel *et al.*, 1999). La falta de efecto del NO inhalado sobre la circulación general se debe a su fuerte unión e inactivación por oxihemoglobina en el momento de exposición a la circulación pulmonar. El NO preserva la proporción entre ventilación y riego, o la mejora, porque el NO inhalado sólo se distribuye hacia áreas ventiladas de los pulmones y sólo dilata los vasos directamente adyacentes a los alvéolos ventilados. Así, el NO inhalado disminuye la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar altas, y a menudo mejora la oxigenación (Steudel *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

Debido a su acción vasodilatadora pulmonar selectiva, el NO inhalado se encuentra en estudio intensivo como un compuesto terapéutico potencial para muchas enfermedades vinculadas con aumento de la resistencia vascular pulmonar. Estudios terapéuticos del NO inhalado en una amplia gama de esos padecimientos han confirmado que disminuye la resistencia vascular pulmonar y a menudo aumenta la oxigenación, pero en todos los casos, salvo en algunos, dichos estudios aún no demuestran mejoría a largo plazo en cuanto a morbilidad o mortalidad (Dellinger, 1999; Cheifetz, 2000). El óxido nítrico por inhalación ha sido aprobado en Estados Unidos por la FDA sólo para usar en neonatos con hipertensión pulmonar persistente y se ha tornado la terapia de primera línea contra tal enfermedad (Hwang *et al.*, 2004; Mourani *et al.*, 2004). En dicho estado patológico, se ha hallado que la inhalación de NO reduce mucho la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea, aunque la mortalidad general no ha cambiado (Kinsella *et al.*, 1997; Roberts *et al.*, 1997). Es notable que en muchos estudios relativos al NO inhalado en síndrome apneico agudo en adultos y en la población pediátrica no se ha logrado demostrar un efecto sobre el resultado (Dellinger, 1999; Cheifetz, 2000; Sokol *et al.*, 2003). En varios estudios pequeños y en informes de casos se han sugerido beneficios potenciales del NO inhalado en diversos padecimientos, entre ellos suspensión de derivación cardiopulmonar en adultos y en pacientes con cardiopatía congénita; hipertensión pulmonar primaria; embolia pulmonar; síndrome torácico agudo en individuos con enfermedad de células falciformes; hernia diafragmática congénita; edema pulmonar por altitudes elevadas, y trasplante pulmonar (Steudel *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000; Tanus-Santos y Theodorakis, 2002). Aun así, todavía no se han efectuado estudios prospectivos, con distribución al azar, más grandes, o no han confirmado cualesquier cambios del resultado. Fuera de la investigación clínica, el uso terapéutico del NO inhalado y el beneficio del mismo se limitan a recién nacidos con hipotensión pulmonar persistente.

Aplicaciones diagnósticas del óxido nítrico

El NO inhalado también se utiliza en varias aplicaciones diagnósticas; puede aplicarse durante cateterismo cardíaco para valorar sin riesgos y de manera selectiva la capacidad vasodilatadora pulmonar de pacientes con insuficiencia cardíaca y lactantes con cardiopatía congénita. El NO inhalado también se utiliza para cuantificar la capacidad de difusión (D_L) a través de la unidad alveolocapilar. El NO es más eficaz que el dióxido de carbono a este respecto debido a su mayor afinidad por la hemoglobina y su hidrosolubilidad más alta a temperatura corporal (Steudel *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

El NO se produce a partir de las vías nasales y de los pulmones de seres humanos normales, y puede detectarse en el gas exhalado. La medición del NO en aire espirado se ha investigado respecto de su utilidad en la valoración de enfermedades de las vías respiratorias; quizá resulte eficaz en el diagnóstico de asma y de infecciones de las vías respiratorias (Haddad *et al.*, 2000; Zeidler *et al.*, 2003).

Toxicidad del óxido nítrico

Administrado a concentraciones bajas (0.1 a 50 partes por millón [ppm]), el NO inhalado parece ser seguro y no generar efectos adversos importantes. Puede ocurrir toxicidad pulmonar con cifras mayores de 50 a 100 ppm. En el contexto del NO como un contaminante atmosférico, la *Occupational Safety and Health Administration* coloca el límite de exposición de 7 h en 50 ppm. Parte de la toxicidad del NO puede relacionarse con su oxidación adicional hacia dióxido de nitrógeno (NO_2) en presencia de concentraciones altas de oxígeno. En modelos animales, se ha encontrado que incluso las concentraciones bajas de NO_2 (2 ppm) son muy tóxicas; se observan cambios de los datos histopatológicos de los pulmones, entre ellos pérdida de cilios, hipertrofia e hiperplasia focal en el epitelio de bronquiolos terminales. Por ende, es importante conservar la formación de NO_2 a una cifra baja durante tratamiento con NO. Esto puede lograrse por medio de filtros y recolectores apropiados, y mediante el uso de mezclas de gas de alta calidad. Estudios de laboratorio han sugerido otros efectos tóxicos potenciales de las dosis bajas a largo plazo de NO inhalado, entre ellos inactivación del agente tensoactivo y formación de peroxinitrito por interacción con superóxido. La utilidad del NO para inhibir la función de diversas proteínas que contienen hierro y hem (incluso ciclooxigenasa, lipooxigenasas y citocromos oxidativos), o para alterarlas, así como sus interacciones con la ribosilación del difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP), sugieren la necesidad de hacer mayor investigación del potencial tóxico del NO en situaciones terapéuticas (Steudel *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

La metahemoglobinemia es una complicación importante del NO inhalado a concentraciones más altas, y se han informado muertes poco frecuentes por sobredosis de NO. De cualquier modo, el contenido de metahemoglobina en sangre por lo general no aumentará hasta cifras tóxicas con el uso apropiado de NO inhalado. Las concentraciones de metahemoglobina deben vigilarse de manera intermitente durante inhalación de NO (Steudel *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

El óxido nítrico inhalado inhibe la función plaquetaria y prolonga el tiempo de sangría en algunos estudios en seres humanos, aunque no se han señalado complicaciones hemorrágicas.

En pacientes con alteraciones de la función del ventrículo izquierdo, el NO tiene el potencial de alterar más el rendimiento de dicho ventrículo al dilatar la circulación pulmonar y aumentar el flujo sanguíneo hacia el ventrículo izquierdo, lo cual incrementa la presión en la aurícula izquierda y favorece la formación de edema pulmonar. En esta situación es importante la vigilancia cuidadosa del gasto cardíaco, la presión en la aurícula izquierda y la presión pulmonar en cuña (Steudel *et al.*, 1999).

Pese a estas preocupaciones, hay informes limitados de toxicidad relacionada con NO inhalado en seres humanos. Los requisitos de mayor importancia para el tratamiento seguro con NO inhalado incluyen: 1) medición continua de las concentraciones de NO y NO_2 al utilizar analizadores de quimioluminiscencia o electroquímicos; 2) calibración frecuente del equipo de vigilancia; 3) cuantificación intermitente de las cifras de metahemoglobina en sangre; 4) uso de tanques de NO certificados, y 5) administración de la concentración más baja de NO necesaria para obtener un efecto terapéutico (Steudel *et al.*, 1999).

Métodos de administración

Los periodos de tratamiento con NO inhalado varían mucho; las dosis son de 0.1 hasta 40 ppm durante periodos de horas hasta varias semanas. Es necesario establecer la concentración mínima eficaz de NO inhalado para cada paciente a fin de minimizar la probabilidad de toxicidad. Hay sistemas de NO disponibles en el comercio que liberarán con exactitud concentraciones de NO en el aire inspirado de 0.1 a 80 ppm, y que medirán al mismo tiempo las concentraciones de NO y NO_2. Se obtiene una concentración inspirada constante de NO al administrar este último en nitrógeno hacia el extremo inspiratorio del circuito ventilador en modo intermitente o continuo. En tanto el NO inhalado puede proporcionarse a pacientes que respiran de manera espontánea *por medio de* una mascarilla con ajuste estrecho, por lo regular se suministra durante ventilación mecánica. En estudios terapéuticos de administración en el hogar para el tratamiento de hipertensión pulmonar primaria, se administra mediante puntas nasales (Steudel *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

La suspensión aguda de la inhalación de NO puede conducir a hipertensión de rebote en la arteria pulmonar, con incremento de la derivación intrapulmonar de derecha a izquierda y decremento de la oxigenación. Para evitar este fenómeno, durante el proceso de suspensión del NO inhalado en un paciente, tiene importancia disminuir la concentración de manera gradual (Steudel *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

HELIO

Es un gas inerte cuya densidad y solubilidad bajas, así como conductividad térmica alta proporcionan la base para su uso médico y diagnóstico. El helio se produce mediante separación a partir de gas natural licuado, y se surte en cilindros de color pardo. El helio se puede mezclar con oxígeno y administrar mediante mascarilla o tubo traqueal. En estado hiperbárico, es posible sustituirle por la mayor parte de los otros gases, lo cual da por resultado una mezcla de densidad mucho menor, más fácil de respirar.

Los usos primarios del helio se encuentran en pruebas de función pulmonar, tratamiento de obstrucción respiratoria, durante intervención quirúrgica de las vías respiratorias con láser, para buceo a grandes profundidades y, en fecha más reciente, como una etiqueta en estudios de imagen. Las cuantificaciones del volumen pulmonar residual, la capacidad funcional residual y los volúmenes pulmonares relacionados requieren un gas no tóxico, muy difusible, insoluble (y, así, que no abandone los pulmones *mediante* el torrente sanguíneo), de modo que, por medio de dilución, pueda medirse el volumen pulmonar. El helio es idóneo para satisfacer estas necesidades y es mucho más barato que las alternativas. En estas pruebas, se proporciona respiración de una concentración conocida de helio, y después se mide la concentración de este último en el gas espirado mixto, lo cual permite el cálculo de los otros volúmenes pulmonares.

El flujo gaseoso pulmonar normalmente es laminar, pero cuando aumenta la velocidad de flujo o hay angostamiento en la vía por la que discurre, parte del mismo se torna turbulento. Se puede agregar helio al oxígeno para tratar la turbulencia causada por obstrucción de las vías: en comparación con el aire, la densidad del helio es mucho menor y su viscosidad es mayor; a la adición de helio disminuye el número de Reynolds de la mezcla (el número mencionado es proporcional a la densidad e inversamente proporcional a la viscosidad) y de ese modo disminuye la turbulencia. Por consiguiente, aumentan las velocidades de flujo cuando los gases tienen menor densidad. Por esa razón, en el caso de las mezclas de helio y oxígeno, disminuye el trabajo de la respiración. Sin embargo, algunos factores merman la utilidad de esta técnica. La oxigenación suele ser el principal problema en casos de obstrucción de vías respiratorias y la necesidad práctica de incrementar la concentración de oxígeno inspirado puede limitar la fracción de helio que pueda usarse. Además, a pesar de que el helio disminuye el número de Reynolds en la mezcla gaseosa, la viscosidad de dicho gas es mayor que la del aire y tal característica incrementa la resistencia al flujo según la ley de Poiseuille, en la que el flujo es inversamente proporcional a la viscosidad.

El helio tiene conductividad térmica alta, lo cual hace que resulte útil durante intervención quirúrgica con láser en las vías respiratorias. Esta conducción más rápida del calor desde el punto de contacto del haz láser reduce la diseminación de daño de tejidos y la probabilidad de que se alcance el punto de ignición de materiales inflamables en las vías respiratorias. Su densidad baja mejora el flujo a través de los tubos endotraqueales de pequeño calibre que de manera característica se utilizan en esos procedimientos.

A últimas fechas se ha usado helio polarizado con láser como un medio de contraste inhalado para resonancia magnética pulmonar. El bombeo óptico de helio no radiactivo aumenta la señal del gas en los pulmones lo suficiente como para hacer posible la obtención de imágenes detalladas de las vías respiratorias y de los modelos de flujo de aire inspirado (Kauczor *et al.*, 1998).

Aplicaciones hiperbáricas. La profundidad de la actividad de buceo y la duración de la misma quedan limitadas por toxicidad por oxígeno, narcosis por gas inerte (nitrógeno) y supersaturación con nitrógeno durante la descompresión. La toxicidad por oxígeno es un problema con la exposición prolongada a aire comprimido a 500 kPa (5 atm), o más. Este inconveniente puede minimizarse mediante dilución del oxí-

geno con helio, que carece de potencial narcótico incluso a presiones muy altas, y es bastante insoluble en los tejidos corporales. Esta solubilidad baja reduce la probabilidad de formación de burbujas después de descompresión, que, por ende, puede lograrse con mayor rapidez. La baja densidad del helio también disminuye el trabajo de la respiración en la atmósfera hiperbárica por lo demás densa. La capacidad térmica más baja del helio también reduce la pérdida de calor respiratoria, que puede ser importante cuando se bucea a profundidad.

BIBLIOGRAFÍA

Ashton, N. The pathogenesis of retrolental fibroplasia. *Ophthalmology*, **1979,** *86*:1695–1699.

Benatar, S.R., Hewlett, A.M., and Nunn, J.F. The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy. *Br. J. Anaesth.*, **1973,** *45*:711–718.

Betts, E.K., Downes, J.J., Schaffer, D.B., and Johns, R. Retrolental fibroplasia and oxygen administration during general anesthesia. *Anesthesiology*, **1977,** *47*:518–520.

Cheifetz, I.M. Inhaled nitric oxide: plenty of data, no consensus. *Crit. Care Med.*, **2000,** *28*:902–903.

Clark, J.M. Pulmonary limits of oxygen tolerance in man. *Exp. Lung Res.*, **1988,** *14*:897–910.

Coursin, D.B., Cihla, H.P., Will, J.A., and McCreary, J.L. Adaptation to chronic hyperoxia: Biochemical effects and the response to subsequent lethal hyperoxia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1987,** *135*:1002–1006.

Crapo, J.D., Barry, B.E., Foscue, H.A., and Shelburne, J. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1980,** *122*:123–143.

Davis, W.B., Rennard, S.I., Bitterman, P.B., and Crystal, R.G. Pulmonary oxygen toxicity: Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *New Engl. J. Med.*, **1983,** *309*:878–883.

Dellinger, R.P. Inhaled nitric oxide in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Inability to translate physiologic benefit to clinical outcome benefit in adult clinical trials. *Intensive Care Med.*, **1999,** *25*:881–883.

Duane, S.F., Weir, E.K., Stewart, R.M., and Niewoehner, D.E. Distal airway responses to changes in oxygen and carbon dioxide tensions. *Respir. Physiol.*, **1979,** *38*:303–311.

Hendricks, P.L., Hall, D.A., Hunter, W.L., Jr., and Haley, P.J. Extension of pulmonary O_2 tolerance in man at 2 ATA by intermittent O_2 exposure. *J. Appl. Physiol.*, **1977,** *42*:593–599.

Hwang, S.J., Lee, K.H., Hwang, J.H., *et al*. Factors affecting the response to inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn infants. *Yonsei Med. J.*, **2004,** *45*:49–55.

Johnson, T.S., and Rock, P.B. Current concepts: Acute mountain sickness. *New Engl. J. Med.*, **1988,** *319*:841–845.

Kauczor, H., Surkau, R., and Roberts, T. MRI using hyperpolarized noble gases. *Eur. Radiol.*, **1998,** *8*:820–827.

Kinsella, J.P., Truog, W.E., Walsh, W.F., *et al*. Randomized, multicenter trail of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J. Pediatr.*, **1997,** *131*:55–62.

Kravetz, G., Fisher, A.B., and Forman, H.J. The oxygen-adapted rat model: Tolerance to oxygen at 1.5 and 2 ATA. *Aviat. Space Environ. Med.*, **1980,** *51*:775–777.

Kushner, B.J., Essner, D., Cohen, I.J., and Flynn, J.T. Retrolental fibroplasias: II. Pathologic correlation. *Arch. Ophthalmol.*, **1977,** *95*:29–38.

McCord, J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Engl. J. Med.*, **1985,** *312*:159–163.

Mortola, J.P. How newborn mammals cope with hypoxia. *Respir. Physiol.*, **1999,** *116*:95–103.

Mourani, P.M., Ivy, D.D., Gao, D., and Abman, S.H. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2004,** *107*:1006–1013.

Nadolny, E.M., and Svensson, L.G. Carbon dioxide field flooding techniques for open-heart surgery: monitoring and minimizing potential adverse effects. *Perfusion*, **2000,** *15*:151–153.

Plewes, J.L., and Farhi, L.E. Peripheral circulatory responses to acute hyperoxia. *Undersea Biomed. Res.*, **1983,** *10*:123–129.

Roberts, J.D., Jr., Fineman, J.R., Morin, F.C., 3rd, *et al*. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *336*:605–610.

Robiolio, M., Rumsey, W.L., and Wilson, D.F. Oxygen diffusion and mitochondrial respiration in neuroblastoma cells. *Am. J. Physiol.*, **1989,** *256*:C1207–C1213.

Sackner, M.A., Landa, J., Hirsch, J., and Zapata, A. Pulmonary effects of oxygen breathing: A 6-hour study in normal men. *Ann. Intern. Med.*, **1975,** *82*:40–43.

Singer, D. Neonatal tolerance to hypoxia: A comparative-physiological approach. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, **1999,** *123*:221–234.

Sokol, J., Jacobs, S.E., and Bohn, D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: A meta-analysis. *Anesth. Analg.*, **2003,** *97*:989–998.

Staszewska-Barczak, J., and Dusting, G.J. Importance of circulating angiotensin II for elevation of arterial pressure during acute hypercapnia in anaesthetized dogs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **1981,** *8*:189–201.

Tanus-Santos, J.E., and Theodorakis, M.J. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? *Am. J. Respir. Med.*, **2002,** *1*:167–176.

van den Bos, G.C., Drake, A.J., and Noble, M.I. The effect of carbon dioxide upon myocardial contractile performance, blood flow and oxygen consumption. *J. Physiol.*, **1979,** *287*:149–161.

Weaver, L.K., Hopkins, R.O., Chan, K.J., *et al*. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *347*:1057–1067.

White, C.W., Jackson, J.H., Abuchowski, A., *et al*. Polyethylene glycol–attached antioxidant enzymes decrease pulmonary oxygen toxicity in rats. *J. Appl. Physiol.*, **1989,** *66*:584–590.

Zeidler, M.R., Kleerup, E.C., and Tashkin, D.P. Exhaled nitric oxide in the assessment of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **2004,** *10*:31–36.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Buras, J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia–reperfusion injury. *Int. Anesthesiol. Clin.*, **2000,** *38*:91–109.

Carraway, M.S., and Piantadosi, C.A. Oxygen toxicity. *Respir. Care Clin. North Am.*, **1999,** 5:265–295.

Haddad, E., Millatt, L.J., and Johns, R.A. Clinical applications of inhaled NO. In, *Lung Physiology* (Kadowitz, P., ed.) Marcel Dekker, New York, **2000.**

Ignarro, L.J., and Napoli, C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr. Diab. Rep.*, **2005,** *5*:17–23.

Myers, R.A. Hyperbaric oxygen therapy for trauma: Crush injury, compartment syndrome, and other acute traumatic peripheral ischemias. *Int. Anesthesiol. Clin.*, **2000,** *38*:139–151.

Nathan, C. The moving frontier in nitric oxide-dependent signaling. *Sci. STKE*, **2004,** *257*:pp. 52.

Nattie, E. CO_2, brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog. Neurobiol.*, **1999,** *59*:299–331.

Nunn, J.F. Carbon dioxide. In, *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 5th ed. (Lumb, A.B., ed.) Butterworth-Heineman, Oxford, England, **2000a,** pp. 222–248.

Nunn, J.F. Hypoxia. In, *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 5th ed. (Lumb, A.B., ed.) Butterworth-Heineman, Oxford, England, **2000b,** pp. 472–479.

Sackner, M.A. A history of oxygen usage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1974,** *110*:25–34.

Semenza, G.L. Angiogenesis in ischemia and neoplastic disorders. *Annu. Rev. Med*., **2003,** *54*:17–28.

Shank, E.S., and Muth, C.M. Decompression illness, iatrogenic gas embolism, and carbon monoxide poisoning: The role of hyperbaric oxygen therapy. *Int. Anesthesiol. Clin.*, **2000,** *38*:111–138.

Steudel, W., Hurford, W.E., and Zapol, W.M. Inhaled nitric oxide: Basic biology and clinical applications. *Anesthesiology*, **1999,** *91*:1090–1121.

Travadi, J.N., and Patole, S.K. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A review. *Pediatr. Pulmonol.*, **2003,** *36*:529–535.

CAPÍTULO 16

HIPNÓTICOS Y SEDANTES

Dennis S. Charney, S. John Mihic y R. Adron Harris

Gran variedad de agentes tienen capacidad para deprimir la función del sistema nervioso central (SNC), con la consecuente tranquilidad o somnolencia (sedación). Los sedantes-hipnóticos antiguos deprimen al SNC de una manera dependiente de la dosis, con producción progresiva de sedación, sueño, pérdida del conocimiento, anestesia quirúrgica, coma y, por último, depresión letal de la respiración y la regulación cardiovascular. Los depresores del SNC que se estudian en este capítulo son las benzodiazepinas y los barbitúricos, además de diversos sedantes-hipnóticos de estructura química distinta (p. ej., *paraldehído e hidrato de cloral*).

Un *sedante* disminuye la actividad, modera la excitación y tranquiliza en general a la persona que lo recibe, en tanto que un *hipnótico* produce somnolencia y facilita el inicio y la conservación de un estado de sueño similar al sueño natural en sus características electroencefalográficas, y a partir del cual se puede despertar con facilidad al paciente. Este último efecto se denomina, en ocasiones, *hipnosis*, pero el sueño inducido por los hipnóticos es distinto del estado pasivo inducido de manera artificial de sugestionabilidad llamado también *hipnosis*.

Los sedantes-hipnóticos que no son benzodiazepinas pertenecen a un grupo de agentes que deprimen al sistema nervioso central (SNC) de una manera dependiente de la dosis, con tranquilidad progresiva y somnolencia (sedación), sueño (hipnosis farmacológica), pérdida del conocimiento, coma, anestesia quirúrgica y depresión letal de la respiración y de la regulación cardiovascular. Comparten estas propiedades con gran número de sustancias químicas, entre ellas los anestésicos generales (*véase* cap. 13) y los alcoholes alifáticos, en particular el etanol (*véase* cap. 22). Con un grado razonable de precisión, sólo se pueden definir dos puntos básicos en el gran espectro de la depresión del SNC causada por concentraciones crecientes de estos agentes: anestesia quirúrgica, estado en el cual los estímulos productores de dolor no desencadenan reacciones de comportamiento o autónomos (*véase* cap. 13), y muerte, resultante de una depresión de las neuronas bulbares suficiente para que se trastorne la coordinación de la función cardiovascular y de la respiración. Los "puntos de corte" en concentraciones más bajas de los depresores del SNC están definidos con menor precisión desde la perspectiva del déficit de la función cognitiva (p. ej., atención a los estímulos ambientales) o las destrezas motoras (como ataxia), o la intensidad de los estímulos sensitivos necesarios para desencadenar cierta reacción refleja o de comportamiento. Dentro de este espectro no necesariamente encajan otros índices importantes de la actividad disminuida del sistema nervioso central, como analgesia y supresión de las convulsiones; quizá no se encuentren en concentraciones subanestésicas de un depresor del SNC (o sea, un barbitúrico), o se pueden lograr con sedación mínima u otras pruebas de depresión del SNC (es decir, con dosis bajas de opioides, *fenilhidantoína* y *etosuximida*).

La sedación es un efecto secundario de muchos fármacos que no son depresores generales del SNC (p. ej., antihistamínicos, neurolépticos). Aunque éstos pueden intensificar los efectos de los depresores del SNC, suelen producir efectos terapéuticos más específicos en concentraciones bastante más bajas que las que causan depresión importante del SNC. Por ejemplo, no pueden inducir anestesia quirúrgica en ausencia de otras sustancias. Los sedantes-hipnóticos del grupo de las benzodiazepinas son similares a estos agentes; aunque pueden causar coma en dosis muy altas, no producen ni anestesia quirúrgica ni intoxicación letal sin la presencia de otros fármacos con acciones depresivas en el SNC; una excepción importante es el *midazolam*, que, según señalamientos, disminuye el volumen ventilatorio y la frecuencia respiratoria. Más aún, existen antagonistas específicos de las benzodiazepinas.

Esta constelación de propiedades pone a las benzodiazepinas en un grupo independiente de los otros sedantes-hipnóticos, e imparte un grado de seguridad que ha motivado que aquéllas hayan podido desplazar en gran medida a medicamentos más antiguos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad.

Historia. Desde la antigüedad se utilizaron las bebidas alcohólicas y pociones con *láudano* (tintura de opio) y diversos productos vegetales, para inducir el sueño. A mediados del siglo XIX, los *bromuros* fueron los primeros agentes en ser utilizados específicamente como sedantes-hipnóticos. Se utilizaron hidrato de cloral, paraldehído, *uretano* y *sulfonal* antes que se introdujera en 1903 el *barbital* y en 1912 el *fenobarbital*. Su eficacia dio impulso a la síntesis y ensayos de más de 2 500 barbitúricos, de los cuales se comercializaron cerca de 50. Los barbitúricos dominaron a tal grado esa época que antes de 1960 se lanzó al mercado, con buenos resultados, menos de una docena de otros sedantes-hipnóticos.

La separación parcial de las propiedades sedantes, hipnóticas y anestésicas y las propiedades anticonvulsivas que caracterizaban al fenobarbital motivó la búsqueda de agentes con efectos más selectivos en las funciones del SNC. Como consecuencia, a finales del decenio de 1930 y principios del de 1940 aparecieron en el comercio anticonvulsivos relativamente no sedantes, en particular fenilhidantoína y *trimetadiona* (*véase* cap. 19). El advenimiento de la *clorpromazina* y el *meprobamato* a principios del decenio de 1950, con sus efectos tranquilizantes en animales, y el surgimiento de métodos más especializados para valorar los efectos de estos fármacos en el comportamiento prepararon la escena para la síntesis del *clordiazepóxido* por Sternbach, y el descubrimiento de su peculiar patrón de acciones, por Randall. La introducción del clordiazepóxido en la medicina clínica, en 1961, abrió la era de las benzodiazepinas. La mayor parte de estas últimas que han llegado al mercado se seleccionó por su potencia ansiolítica alta en relación con su función depresiva del SNC; sin embargo, todas poseen propiedades sedantes-hipnóticas en grados variables, y estas propiedades se aprovechan con amplitud en clínica, sobre todo para promover el sueño. Debido principalmente a su baja capacidad de causar depresión letal del SNC, las benzodiazepinas han desplazado a los barbitúricos como sedantes-hipnóticos.

BENZODIAZEPINAS

Todas las benzodiazepinas que se usan en los seres humanos son capaces de estimular la unión del ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid*, GABA), el principal neurotransmisor inhibidor, a la subunidad $GABA_A$ de los receptores de GABA, que existen como canales de cloruro regulados por ligandos y con múltiples subunidades, y de este modo aumenta el paso de corrientes iónicas inducidas por GABA a través de dichos canales (conductos) (*véase* cap. 12). Las investigaciones farmacológicas han aportado pruebas de heterogeneidad de sitios de unión y de acción de las benzodiazepinas, en tanto que los estudios bioquímicos y de biología molecular han revelado las diversas variedades de subunidades que integran los canales de cloruro regulados por el ácido aminobutirico γ y expresados en neuronas diferentes. La composición de la subunidad del receptor al parecer gobierna la interacción de diversos reguladores alostéricos con dichos canales, y por ello se han redoblado intentos para identificar agentes que posean las combinaciones de las propiedades propias de los benzodiazepínicos y que pudieran reflejar acciones selectivas en uno o más subtipos de los receptores GABA. Estos intentos permitieron la obtención de *zolpidem*, una imidazopiridina, y las pirazolopirimidinas *zaleplón* e *indiplón* (actualmente en fase de revisión por la Food and Drug Administration en Estados Unidos). Al parecer los compuestos mencionados muestran efectos sedantes-hipnóticos al interactuar con un subgrupo de sitios de unión con benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas ejercen efectos clínicos cualitativamente semejantes, pero diferencias cuantitativas importantes en sus espectros farmacodinámicos y sus propiedades farmacocinéticas han hecho que existan perfiles muy variables y aplicaciones terapéuticas diversas. Se piensa que mecanismos diferentes de acción contribuyen a los efectos sedantes-hipnóticos, miorrelajantes, ansiolíticos y anticonvulsivos de ellas, y las subunidades específicas del receptor $GABA_A$ son las encargadas de ejercer las propiedades farmacológicas específicas de esta familia de medicamentos. Se exponen en detalle sólo las benzodiazepinas que se utilizan de modo predominante para hipnosis, pero aun así, el capítulo presente describe las propiedades generales de dicho grupo y las diferencias importantes que privan entre sus componentes (*véanse* caps. 17 y 19).

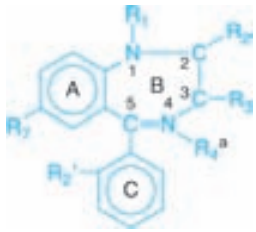
Propiedades químicas. En el cuadro 16-1 se ilustran las estructuras de las benzodiazepinas, disponibles en Estados Unidos, lo mismo que las de los compuestos relacionados que se describen más adelante. El término *benzodiazepina* se refiere a la parte de la estructura, compuesta por un anillo benceno (A) fusionado con un anillo de diazepina de siete miembros (B). Como todas las benzodiazepinas importantes contienen un sustitutivo 5-aril (anillo C) y un anillo 1,4-diazepina, el término se refiere ahora a las 5-aril-1,4-benzodiazepinas. Diversas modificaciones en la estructura de los sistemas de anillos han producido compuestos con actividades similares; entre ellos están las 1,5-benzodiazepinas (p. ej., *clobazam*) y la sustitución del anillo benceno fusionado con sistemas heteroaromáticos como tieno (p. ej., *brotizolam*). La naturaleza química de los sustitutivos en las posiciones 1 a 3 puede variar con amplitud e incluir anillos triazol o imidazol fusionados en las posiciones 1 y 2. La sustitución del anillo C con una función ceto en la posición 5 y un sustitutivo metilo en la 4 son aspectos estructurales importantes del antagonista de la benzodiazepina llamado *flumazenilo* (ROMAZICON).

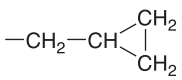
Además de los derivados de la benzodiazepina o de la imidazobenzodiazepina, se ha sintetizado gran número de compuestos no benzodiazepínicos que compiten con las benzodiazepinas clásicas o con el flumazenilo por sitios de fijación específicos en el SNC. Entre ellos están modalidades de las carbolinas β (que contienen un núcleo indol fusionado con un anillo de piridina), las imidazopiridinas (p. ej., zolpidem; *véase* más adelante en este capítulo), las imidazopirimidinas y las imidazoquinolonas, y las ciclopirrolonas (p. ej., zopiclona).

Propiedades farmacológicas

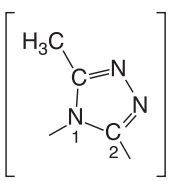
Casi todos los efectos de las benzodiazepinas se producen por acciones de estos fármacos en el SNC. Los más relevantes son sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. Sólo dos efectos de estos fármacos parecen resultar de acciones en los tejidos periféricos: vasodilatación coronaria, que se observa después de la administración intravenosa de dosis terapéuticas de ciertas benzodiazepinas, y bloqueo neuromuscular, que ocurre sólo con las dosis muy altas.

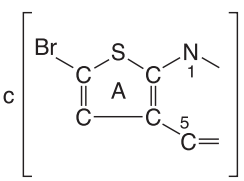
Cuadro 16-1
*Benzodiazepinas: nombres y estructuras**

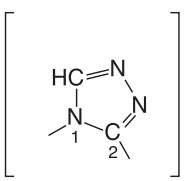


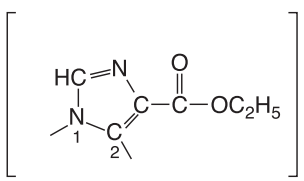
BENZODIAZEPINA	R_1	R_2	R_3	R_7	R_2'
Alprazolam	[Anillo triazol fusionado][b]		—H	—Cl	—H
Brotizolam†	[Anillo triazol fusionado][b]		—H	[Anillo tieno A][c]	—Cl
Clobazam[a],†	$—CH_3$	=O	—H	—Cl	—H
Clonazepam	—H	=O	—H	$—NO_2$	—Cl
Clorazepato	—H	=O	$—COO^-$	—Cl	—H
Clordiazepóxido[a]	(—)	$—NHCH_3$	—H	—Cl	—H
Demoxepam[a],†,‡	—H	=O	—H	—Cl	—H
Diazepam	$—CH_3$	=O	—H	—Cl	—H
Estazolam	[Anillo triazol fusionado][d]		—H	—Cl	—H
Flumazenilo[a]	[Anillo imidazol fusionado][e]		—H	—F	[=O en C_5][g]
Flurazepam	$—CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	=O	—H	—Cl	—F
Lorazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—Cl
Midazolam	[Anillo imidazol fusionado][f]		—H	—Cl	—F
Nitrazepam†	—H	=O	—H	$—NO_2$	—H
Nordazepam†,§	—H	=O	—H	—Cl	—H
Oxazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—H
Prazepam†		=O	—H	—Cl	—H
Quazepam	$—CH_2CF_3$	=O	—H	—Cl	—F
Temazepam	$—CH_3$	=O	—OH	—Cl	—H
Triazolam	[Anillo triazol fusionado][b]		—H	—Cl	—Cl

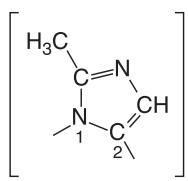
*Las notas al pie identificadas por letras se refieren a alteraciones de la fórmula general; las notas identificadas por símbolos incluyen otros comentarios. †No disponible para su aplicación clínica en Estados Unidos. ‡Metabolito principal del clordiazepóxido. §Metabolito principal del diazepam y otras benzodiazepinas; se llama también nordiazepam y desmetildiazepam. [a]No hay sustitutivo en la posición 4, salvo en el caso de clordiazepóxido y demoxepam, que son N-óxidos; R_4, es $—CH_3$ en el flumazenilo, en el cual no hay doble enlace entre las posiciones 4 y 5; R_4 es =O en el clobazam, en el cual la posición 4 es C y la posición 5 es N.

b 

c 

d 

e 

f 

[g]No hay anillo C.

Se han observado *in vivo* e *in vitro* diversos efectos del tipo de los producidos por las benzodiazepinas, y se han clasificado como *efectos agonistas completos* (es decir, que imitan las acciones de medicamentos como *diazepam*, con ocupación fraccionaria de los sitios de fijación relativamente baja) o *efectos agonistas parciales* (es decir, producen menos efectos máximos o requieren una ocupación relativamente alta en comparación con agentes como el diazepam). Algunos compuestos tienen efectos opuestos a los del diazepam en ausencia de agonistas del tipo de las benzodiazepinas, y se han denominado *agonistas inversos;* se reconocen también *agonistas inversos parciales.* La mayor parte de efectos de agonistas y agonistas inversos se puede revertir o prevenir por medio del antagonista de benzodiazepinas *flumazenilo*, que compite con agonistas y con agonistas inversos por la unión a receptor de $GABA_A$. Además, las modalidades de diversas clases de compuestos se comportan como el flumazenilo, y su única función es bloquear los efectos de los agonistas o de los agonistas inversos.

Sistema nervioso central. Aunque las benzodiazepinas afectan la actividad a todos los niveles del neuroeje, ciertas estructuras se afectan de manera preferente. Las benzodiazepinas no pueden generar los mismos grados de depresión neuronal que los barbitúricos y los anestésicos volátiles. Todas tienen perfiles farmacológicos muy semejantes. De todas maneras, estos medicamentos difieren en su selectividad y, por tanto, varía en grado considerable la utilidad clínica de cada uno.

Conforme se incrementa la dosis de una benzodiazepina, la sedación progresa hasta hipnosis y, a continuación, a estupor. El material clínico publicado al respecto se ocupa a menudo de los efectos "anestésicos" y de las aplicaciones de ciertas benzodiazepinas, pero estos fármacos no producen anestesia general verdadera, puesto que sigue persistiendo la percepción por parte del paciente, y no puede lograrse relajación suficiente para permitir la intervención quirúrgica. Sin embargo, en dosis "preanestésicas" sobreviene amnesia de los sucesos subsecuentes a la administración del fármaco, lo cual puede crear la ilusión de anestesia previa.

Se han hecho intentos notables para separar las acciones ansiolíticas de las benzodiazepinas, de sus efectos sedantes-hipnóticos, pero no se ha tenido buen éxito en tal empresa. Las mediciones de ansiedad y sedación son difíciles en el ser humano, y no está clara la validez de los modelos animales de ansiedad y sedación. La existencia de múltiples receptores para las benzodiazepinas explica en parte la diversidad de las reacciones farmacológicas en las diferentes especies.

Modelos animales de ansiedad. En éstos, la atención se ha dirigido principalmente a la habilidad de las benzodiazepinas para incrementar el comportamiento locomotor, de alimentación o de ingestión de agua, que se ha suprimido mediante estímulos nuevos o de aversión. En un paradigma, comportamientos animales que hasta ese punto se habían recompensado con alimentos o agua, se castigan de manera periódica con un choque eléctrico. El tiempo durante el cual se aplican los choques se convierte en señal mediante algún indicio auditivo o visual, y los animales no tratados dejan de actuar casi por completo cuando perciben el indicio. Las diferencias en las reacciones de comportamiento durante los periodos de castigo y sin castigo se eliminan con los agonistas de las benzodiazepinas, por lo general en dosis que no reducen la tasa de reacciones no castigadas o producen otros signos de trastorno de la función motora. Asimismo, las ratas colocadas en un ambiente no familiar manifiestan comportamiento explorador notablemente reducido (neofobia), a diferencia de las tratadas con benzodiazepinas. Los analgésicos opioides y los fármacos neurolépticos (antipsicóticos) no incrementan los comportamientos suprimidos, y fenobarbital y meprobamato lo hacen sólo en dosis que reducen también los comportamientos espontáneos o no castigados, o que causan ataxia.

La diferencia entre la dosis requerida para alterar la función motora y la necesaria para incrementar el comportamiento castigado varía con amplitud entre las benzodiazepinas, y depende de la especie y del método experimental. Aunque estas diferencias pueden haber estimulado el lanzamiento al mercado de algunas benzodiazepinas como sedantes-hipnóticos selectivos, no han permitido evaluar con precisión la magnitud de los efectos sedantes entre las benzodiazepinas que se han comercializado como ansiolíticos.

Tolerancia a benzodiazepinas. Se han citado estudios sobre la tolerancia en animales de laboratorio para apoyar la hipótesis de que los efectos desinhibidores de estos medicamentos están separados de sus efectos sedantes y atáxicos. Por ejemplo, hay tolerancia a los efectos depresivos sobre el comportamiento recompensado o neutra después de varios días de tratamiento con benzodiazepinas; los efectos desinhibidores de los fármacos en el comportamiento castigado se incrementan al principio y disminuyen después de tres a cuatro semanas (*véase* File, 1985). Aunque la mayoría de los pacientes que ingieren a largo plazo benzodiazepinas informa que la somnolencia desaparece en plazo de unos cuantos días, no suele observarse tolerancia al trastorno de algunos parámetros del rendimiento psicomotor (p. ej., seguir con la vista un objeto en movimiento). La aparición de tolerancia a los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas es motivo de controversia (Lader y File, 1987). Sin embargo, muchos pacientes pueden conservarse por sí mismos bajo una dosis sumamente constante; los incrementos o las disminuciones de la dosificación parecen corresponder a los cambios en los problemas o las tensiones. De todas maneras, algunos pacientes no reducen la dosificación cuando la tensión se alivia, o bien la incrementan de modo constante. Este comportamiento se puede acompañar de dependencia progresiva al fármaco (*véase* cap. 23).

Algunas benzodiazepinas inducen hipotonía muscular sin alterar la locomoción normal, y pueden disminuir la rigidez en víctimas de parálisis cerebral. A diferencia de los efectos en animales, hay sólo un grado limitado de selectividad en los seres humanos. En dosis no sedantes, el *clonazepam* produce relajación muscular en los pacientes, no así el diazepam y la mayor parte de las benzodiazepinas. Ocurre tolerancia tanto a los efectos relajantes musculares como a los atáxicos de estos fármacos.

Desde el punto de vista experimental, las benzodiazepinas inhiben la actividad convulsiva inducida por *pentilenotetrazol* y *picrotoxina*, pero se suprimen las convulsiones inducidas por *estricnina* y por electrochoque máximo, sólo con dosis que también alteran en un grado importante la actividad locomotora. Clonazepam, *nitrazepam* y *nordazepam* están entre los compuestos con más actividad anticonvulsiva selectiva que la mayor parte de las otras benzodiazepinas. Las benzodiazepinas suprimen también las convulsiones fóticas en el babuino, y las convulsiones por abstinencia de etanol en el ser humano. Sin embargo, la tolerancia a estos efectos anticonvulsivos ha limitado la utilidad de las benzodiazepinas para el tratamiento de los trastornos convulsivos recurrentes en el ser humano (*véase* cap. 19).

Aunque se han observado efectos analgésicos de las benzodiazepinas en animales de experimentación, sólo es evidente una analgesia transitoria en seres humanos después de la administración intravenosa. Estos efectos pueden consistir, en realidad, en producción de amnesia. Sin embargo, está claro que estas sustancias no causan hiperalgesia, a diferencia de los barbitúricos.

Efectos en el electroencefalograma (EEG) y las etapas del sueño. Los efectos de las benzodiazepinas en el EEG obtenido en estado de vigilia son similares a los de otros sedantes-hipnóticos. Disminuye la actividad alfa, pero aumenta la actividad rápida de bajo voltaje. Hay tolerancia a estos efectos.

La mayor parte de las benzodiazepinas reduce la latencia del sueño, en especial cuando se utilizan por primera vez, y disminuyen el número de veces que despierta el receptor y el tiempo dedicado a la etapa 0 (etapa de vigilia). El tiempo en la etapa 1 (somnolencia descendente) suele reducirse, y hay disminución relevante en el tiempo dedicado al sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4). Muchas benzodiazepinas incrementan el tiempo desde el inicio del huso del sueño hasta la primera descarga de sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid-eye-movement*, REM), y el tiempo dedicado al sueño REM suele acortarse también. Sin embargo, el número de ciclos de sueño REM suele incrementarse, sobre todo durante la parte tardía del periodo que duerme el individuo. *Zolpidem* y *zaleplón* suprimen el sueño de movimientos oculares rápidos en menor medida que lo hacen las benzodiazepinas, y pudieran ser mejores que estas últimas para utilizarse como hipnóticos (Dujardin *et al.*, 1998).

A pesar del acortamiento del sueño de etapa 4 y del sueño REM, el efecto neto de la administración de benzodiazepinas consiste de manera característica en un incremento del tiempo total que duerme el paciente, principalmente por aumento del tiempo dedicado a la etapa 2 (que es la fracción principal del sueño no REM). El efecto es máximo en los sujetos con tiempo de sueño total basal más corto. Además, a pesar del incremento en el número de ciclos REM, disminuye el número de cambios hacia las etapas de sueño más ligero (1 y 0) y la cantidad de movimientos corporales. No se ven afectadas las concentraciones máximas nocturnas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona luteinizante en el plasma. Durante la administración nocturna crónica de benzodiazepinas, suelen disminuir los efectos en las diversas etapas del sueño en el transcurso de unas cuantas noches. Cuando se interrumpe la administración de estos fármacos, el perfil de los cambios inducidos por ellos en los parámetros del sueño puede "rebotar", y hacerse especialmente notable un incremento en la cantidad y la densidad del sueño REM. Si la dosificación no ha sido excesiva, los pacientes suelen notar sólo que duermen un poco menos, en vez de experimentar exacerbación del insomnio.

Aunque se han observado algunas diferencias en el perfil de los efectos que ejercen las diversas benzodiazepinas, su uso suele impartir una sensación de sueño profundo o reparador. No está claro a cuál efecto ejercido en los aspectos del sueño se puede atribuir esta sensación. Por eso, las variaciones en las propiedades farmacocinéticas de las benzodiazepinas individuales, más que cualquier otra diferencia potencial en sus propiedades farmacodinámicas, parecen ser aspectos determinantes mucho más importantes de la utilidad de los fármacos disponibles por sus efectos en el sueño.

Blancos moleculares para la acción de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central. Se cree que las benzodiazepinas ejercen la mayor parte de sus efectos al interactuar con receptores neurotransmisores inhibidores activados de manera directa por GABA. Los receptores GABA son proteínas unidas a membrana que pueden dividirse en dos subtipos principales: receptores $GABA_A$ y $GABA_B$. Los receptores $GABA_A$ ionotrópicos están compuestos de cinco subunidades que se coensamblan para formar un canal de cloruro integral. Los receptores $GABA_A$ causan la mayor parte de la neurotransmisión inhibidora en el SNC. En contraste, los receptores $GABA_B$ metabotrópicos son receptores acoplados a proteínas G. Las benzodiazepinas actúan en receptores $GABA_A$, pero no en los $GABA_B$ al unirse de manera directa a un sitio específico que difiere del que se utiliza para unión de GABA. Al contrario de los barbitúricos, las benzodiazepinas no activan de manera directa a receptores $GABA_A$, pero requieren GABA para expresar sus efectos; esto es, sólo regulan los efectos del GABA. Las benzodiazepinas y los análogos del GABA se unen a sus sitios respectivos sobre membranas cerebrales, con afinidad nanomolar. Las benzodiazepinas regulan la unión a GABA, y este último altera la fijación de benzodiazepinas de una manera alostérica.

Las benzodiazepinas y compuestos similares actúan como agonistas, antagonistas, o agonistas inversos en el sitio de unión con ellas en los receptores $GABA_A$. Los agonistas en el sitio de unión se incrementan y los agonistas inversos disminuyen la cantidad de corriente de cloruro generada por la activación del receptor $GABA_A$. Los agonistas en el sitio de unión con benzodiazepinas desplazan la curva de respuesta, con base en la concentración de GABA, hacia la izquierda, en tanto que los agonistas inversos lo hacen hacia la derecha. Estos dos efectos pueden quedar bloqueados por antagonistas en el sitio receptor de benzodiazepina. En ausencia de un agonista de receptor de benzodiazepina o de un agonista inverso, un antagonista de receptor de benzodiazepina no afecta a la función de receptor $GABA_A$. Un agonista de ese tipo, el flumazenilo, se utiliza en clínica para revertir los efectos de dosis altas de benzodiazepinas. Los efectos del comportamiento y electrofisiológicos de las benzodiazepinas también se pueden reducir o prevenir mediante tratamiento previo con antagonistas (p. ej., *bicuculina*) en el sitio de unión a ácido aminobutírico γ.

Las pruebas de mayor peso de que las benzodiazepinas actúan de manera directa en los receptores $GABA_A$ se han obtenido de la expresión biotecnológica de subunidades codificadoras de cDNA del complejo receptor, lo que ha originado sitios de unión con benzodiazepinas, de "alta afinidad" y conductancias de cloruro activadas por GABA, intensificadas por agonistas de receptor de benzodiazepinas (Burt, 2003). Las propiedades de los receptores expresados por lo general son similares a las de receptores $GABA_A$ que se encuentran en casi todas las neuronas del SNC. Se cree que cada receptor $GABA_A$ consta de un pentámero de subunidades homólogas. Hasta ahora, se han identificado 16 subunidades diferentes, y se han clasificado en siete familias de subunidades: seis α, tres β, tres γ, y subunidades δ, ε, π y θ únicas. Surge más complejidad a partir de variedades de empalme de RNA de algunas de estas subunidades (p. ej., $\gamma 2$ y $\alpha 6$). Aún se desconocen las estructuras de subunidad exactas de receptores GABA naturales, pero se cree que casi todos los receptores GABA están compuestos de subunidades α, β y γ que se coensamblan con alguna estoiquiometría incierta. La multiplicidad de subunidades genera heterogeneidad de los receptores $GABA_A$ y es la causa, al menos en parte, de la diversidad farmacológica de los receptores de benzodiazepina detectados por medio de estudios conductuales, bioquímicos y funcionales. Estudios de receptores $GABA_A$ donados han mostrado que el coensamble de una subunidad γ con subunidades α y β confiere a la benzodiazepina sensibilidad a receptores $GABA_A$ (Burt, 2003). Los receptores compuestos únicamente de subunidades α y β producen receptores $GABA_A$ funcionales que también muestran

respuesta a barbitúricos, pero no se unen a benzodiazepinas ni quedan afectados por estas últimas. Se cree que las benzodiazepinas se unen en la interfase entre subunidades α y γ, y ambas subunidades determinan la farmacología del sitio receptor de benzodiazepina (Burt, 2003). Por ejemplo, las combinaciones que contienen la subunidad α1 muestran farmacología distinta de la de receptores que contienen subunidades α2, α3 o α5 (Pritchett y Seeburg, 1990), lo cual hace recordar la heterogeneidad farmacológica detectada con sitios de unión a radioligando al utilizar membranas cerebrales. Los receptores que contienen la subunidad α6 no despliegan unión de afinidad alta de diazepam, y parecen selectivos para el agonista inverso de receptor de benzodiazepina RO 15-4513, que se ha probado como un antagonista del alcohol (Lüddens *et al.*, 1990). El subtipo de subunidad γ presente en receptores también determina la farmacología de las benzodiazepinas; se observa unión con afinidad menor en receptores que contienen la subunidad γ1. Aunque en teoría podrían ensamblarse cientos de miles de diferentes receptores $GABA_A$ a partir de todas estas diferentes subunidades, hay restricciones para el ensamble de estos receptores que limitan sus números (Sieghart *et al.*, 1999).

Se han obtenido más conocimientos de las subunidades del receptor $GABA_A$ que originan los efectos particulares de las benzodiazepinas *in vivo*. La mutación hacia arginina de un residuo histidina en la posición 101 de la subunidad α1 de receptor $GABA_A$ hace a los receptores que contienen esa subunidad insensibles a los efectos del diazepam que aumentan el GABA (Kleingoor *et al.*, 1993). Los ratones que portan estas subunidades mutadas no muestran los efectos sedantes, amnésicos y, en parte, anticonvulsivos, del diazepam, en tanto retienen la sensibilidad a los efectos ansiolíticos, relajantes musculares, y aumentadores de etanol. Por el contrario, los ratones que portan la mutación equivalente en la subunidad α2 del receptor $GABA_A$ muestran insensibilidad a los efectos ansiolíticos del diazepam (Burt, 2003). La atribución de efectos del comportamiento específicos de las benzodiazepinas a subunidades de receptores individuales ayudarán a crear nuevos compuestos que generen menos efectos adversos no deseados. Por ejemplo, el compuesto experimental L838,417 aumenta los efectos del GABA sobre receptores compuestos de subunidades α2, α3 o α5, pero carece de eficacia sobre receptores que contienen la subunidad α1; así, es ansiolítico, pero no sedante (Burt, 2003).

Las subunidades del receptor $GABA_A$ también pudieran intervenir en la "destinación" de los receptores ensamblados, a los sitios adecuados que deben ocupar en la sinapsis. En ratones preparados génicamente que no poseen la subunidad γ2, los receptores $GABA_A$ no se localizan en la sinapsis, aunque fueron formados y translocados a la superficie celular (Essrich *et al.*, 1998). La gefirina, molécula de agrupación sináptica, también pudiera intervenir en la localización del receptor.

***Fenómenos eléctricos mediados por receptor $GABA_A$: propiedades* in vivo.** La notoria seguridad de las benzodiazepinas tal vez se relaciona con el hecho de que la producción de sus efectos *in vivo* depende de la liberación presináptica de GABA; en ausencia de GABA, las benzodiazepinas no tienen efectos sobre la función de receptor $GABA_A$. Aunque los barbitúricos también aumentan los efectos del GABA en dosis bajas, activan de manera directa a receptores GABA a dosis más altas, que pueden conducir a depresión profunda del SNC (*véase* más adelante en este capítulo). Más aún, los efectos del comportamiento y sedantes se pueden atribuir, en parte, a la potenciación de las vías GABAérgicas que sirven para regular la estimulación de neuronas que contienen diversas monoaminas (*véase* cap. 12). Se sabe que estas neuronas promueven la alteración del comportamiento y son mediadores importantes de los efectos inhibidores del miedo y el castigo por el comportamiento. Por último, es posible racionalizar los efectos inhibidores en la hipertonía muscular o la diseminación de la actividad convulsiva, mediante potenciación de circuitos GABAérgicos inhibidores a diversos niveles del neuroeje. En la mayor parte de los estudios efectuados *in vivo* o *in situ*, la administración local o general de benzodiazepinas reduce la actividad eléctrica espontánea o evocada de neuronas mayores (grandes) en todas las regiones del cerebro y la médula espinal. La actividad de estas neuronas se encuentra regulada, en parte, por pequeñas interneuronas inhibidoras (predominantemente GABAérgicas), distribuidas en tipos de circuitos tanto de retroalimentación como de anteroalimentación. La magnitud de los efectos producidos por las benzodiazepinas puede variar en gran medida, y depende de factores como tipos de circuitos inhibidores que están operando, fuentes e intensidad de la estimulación excitadora y manera en que se efectúan y valoran las manipulaciones experimentales. Por ejemplo, en muchos casos los circuitos de retroalimentación abarcan sinapsis inhibidoras poderosas sobre el soma neuronal, cerca de la colina axoniana, con inervación predominante de vías recurrentes. La aplicación sináptica o exógena del GABA a esta región incrementa la conductancia del cloruro, y puede prevenir la actividad neuronal al efectuar cortocircuito de las corrientes eléctricas que, de otra manera, despolarizarían a la membrana del segmento inicial. Por tanto, las benzodiazepinas prolongan en grado notable el periodo después de la activación breve de las vías GABAérgicas recurrentes durante el cual ni los estímulos excitadores espontáneos ni los aplicados pueden evocar actividad neuronal; la *bicuculina* revierte este efecto antagonista de los receptores de ácido aminobutírico γ subtipo A.

Bases moleculares para la regulación, por las benzodiazepinas, de los fenómenos eléctricos mediados por el receptor $GABA_A$. Estudios electrofisiológicos *in vitro* han mostrado que la intensificación que causan las benzodiazepinas de las corrientes de cloruro inducidas por el GABA es resultado primario de incremento de la frecuencia de descargas de abertura de los canales de cloruro, producido por cantidades submáximas de GABA (Twyman *et al.*, 1989). La transmisión sináptica inhibidora medida después de la estimulación de fibras aferentes es potenciada por las benzodiazepinas en concentraciones de importancia terapéutica. Se ha observado también que las benzodiazepinas prolongan las corrientes postsinápticas inhibidoras (*inhibitory postsynaptic currents*, IPSC) en miniatura espontáneas. Aunque los barbitúricos sedantes incrementan estas corrientes de cloruro, lo hacen al prolongar la duración de los acontecimientos de abertura de canales individuales. Las mediciones macroscópicas de las corrientes mediadas por el receptor $GABA_A$ indican que las benzodiazepinas desplazan hacia la izquierda la curva de concentración y reacción del GABA, sin incrementar la corriente máxima evocada por este ácido. Considerados en conjunto, estos datos son compatibles con un modelo en el cual las benzodiazepinas ejercen sus acciones principales al incrementar la ganancia de la neurotransmisión inhibidora mediada por los receptores $GABA_A$. Como se señaló antes, ciertas benzodiazepinas experimentales y otros compuestos relacionados desde el punto de vista estructural actúan como agonistas inversos al reducir las corrientes de cloruro inducidas por el GABA, promueven las convulsiones y producen otros efectos *in vivo* opuestos a los inducidos por las benzodiazepinas que hoy se aplican en clínica (*véase* Gardner *et al.*, 1993). Unos cuantos compuestos, en particular el flumazenilo, pueden bloquear los efectos tanto de las benzodiazepinas que se usan en clínica como de los agonistas inversos *in vitro* e *in vivo*, pero por sí mismos carecen de acciones perceptibles. Las benzodiazepinas al parecer actúan predominantemente en los receptores $GABA_A$, pero es difícil reconciliar algunas observaciones con la hipótesis de que todos los efectos de ellas son mediados *por* ese tipo de receptores. Las concentraciones bajas inducen efectos depresivos en las neuronas del hipocampo que no bloquean la bicuculina o la picrotoxina (Polc, 1988). La inducción de sueño en ratas por estas sustancias es también insensible a la bicuculina y a la picrotoxina, pero se previene con flumazenilo (*véase* Mendelson, 1992). En concentraciones más altas, correspondientes a las que producen hipnosis y amnesia durante la medicación preanestésica (*véase* cap. 13) o a las logradas durante el tratamiento del estado epiléptico (*véase* cap. 19), las acciones de las benzodiazepinas pueden incluir la participación de otros mecanismos; entre ellos, están la inhibición de la captación de adenosina y la potenciación

resultante de las acciones de este depresor neuronal endógeno (*véase* Phillis y O'Regan, 1988), lo mismo que la inhibición independiente del GABA de las corrientes de Ca^{2+}, la liberación de neurotransmisores dependientes de este mismo ion y los canales de Na^{+} sensibles a la *tetrodotoxina* (*véase* Macdonald y McLean, 1986).

El complejo macromolecular que contiene canales de cloruro regulados por GABA puede ser también sitio de acción de los anestésicos generales, el etanol, drogas de consumo excesivo por inhalación y ciertos metabolitos de los esteroides endógenos (Whiting, 2003). Entre los últimos tiene interés particular la *alopregnanolona* (3α-hidroxi, 5α-dihidroprogesterona). Este compuesto, un metabolito de la progesterona que se puede formar en el encéfalo a partir de precursores presentes en la circulación, lo mismo que de los sintetizados por las células gliales, produce efectos del tipo de los barbitúricos, incluso promoción de las corrientes de cloruro inducidas por GABA, e intensificación de la fijación de benzodiazepinas y receptores agonistas GABA. Al igual que los barbitúricos, las concentraciones más altas del esteroide activan las corrientes de cloruro en ausencia de GABA, y sus efectos no requieren la presencia de una subunidad γ en los receptores $GABA_A$ expresados en las células transfectadas. A diferencia de los barbitúricos, el esteroide no puede reducir las reacciones excitadoras al glutamato (*véase* más adelante en este capítulo). Estos efectos se producen con gran rapidez y son mediados por interacciones en los sitios que se encuentran sobre la superficie celular. Antes se usó un congénere de la alopregnanolona *(alfaxalona),* que previamente se utilizó fuera de Estados Unidos para la inducción de la anestesia.

Respiración. Las dosis hipnóticas de benzodiazepinas carecen de efecto en la respiración en los sujetos normales, pero es necesario tener especial cuidado en el tratamiento de niños (Kriel *et al.*, 2000) y en individuos con alteraciones de la función hepática, como los alcohólicos (Guglielminotti *et al.*, 1999). En dosis altas, como las utilizadas para la medicación preanestésica o para endoscopia, las benzodiazepinas deprimen levemente la ventilación alveolar y causan acidosis respiratoria como resultado de disminución del impulso hipóxico más que del hipercápnico; estos efectos se intensifican en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) y pueden generarse hipoxia alveolar, narcosis por CO_2 o ambas cosas. Estos fármacos pueden causar apnea durante la anestesia o cuando se dan con opioides, y los pacientes gravemente intoxicados con benzodiazepina suelen requerir asistencia respiratoria sólo cuando han ingerido también otro depresor del SNC, con mayor frecuencia alcohol.

En contraste, las dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden empeorar los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, al afectar de manera adversa el control de los músculos de las vías respiratorias superiores, o disminuir la reacción ventilatoria al CO_2 (Guilleminault, en Symposium, 1990). Este último efecto puede ser suficiente para causar hipoventilación e hipoxemia en algunos pacientes con COPD grave, aunque las benzodiazepinas pueden mejorar el sueño y su estructura en algunos casos. En pacientes con apnea obstructiva durante el sueño (*obstructive sleep apnea,* OSA), las dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden disminuir el tono muscular en las vías respiratorias superiores e intensificar el efecto de las crisis apneicas en la hipoxia alveolar, la hipertensión pulmonar y la carga ventricular cardíaca. Muchos médicos consideran que la OSA es contraindicación para el consumo de alcohol o el uso de cualquier sedante-hipnótico, entre ellos las benzodiazepinas; se debe tener cuidado también en los pacientes que regularmente roncan, porque la obstrucción parcial de las vías respiratorias se puede convertir en OSA bajo la influencia de estos fármacos. Además, las benzodiazepinas pueden promover la aparición de crisis de apnea durante el sueño REM (aunada a disminución de la saturación de oxígeno) en pacientes que se recuperan de infarto de miocardio (Guilleminault, en Symposium, 1990); sin embargo, no se ha informado algún efecto de estos fármacos en la supervivencia de los cardiópatas.

Aparato cardiovascular. Los efectos cardiovasculares de las benzodiazepinas son menores en sujetos normales, salvo en caso de intoxicación grave; ya antes se mencionaron los efectos adversos en sujetos con trastornos obstructivos del sueño o cardiopatía. En dosis preanestésicas, todas las benzodiazepinas disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardíaca. Con el midazolam, los efectos parecen consecutivos a disminución de la resistencia periférica, pero con diazepam se deben a reducción del trabajo del ventrículo izquierdo y del gasto cardíaco. El diazepam incrementa el flujo sanguíneo coronario, posiblemente por una acción que aumenta las concentraciones intersticiales de adenosina, y la acumulación de este metabolito cardiodepresor puede explicar también los efectos inotrópicos negativos de este último fármaco. A grandes dosis, el midazolam disminuye en grado considerable tanto el flujo sanguíneo cerebral como la asimilación cerebral de oxígeno (Nugent *et al.*, 1982).

Tubo digestivo. Algunos gastroenterólogos consideran que las benzodiazepinas mejoran diversos trastornos gastrointestinales "relacionados con la ansiedad". Son escasas las pruebas de acciones directas de esta clase. Estos fármacos protegen en parte contra las úlceras por estrés en la rata, y el diazepam disminuye en grado notable la secreción gástrica nocturna en seres humanos. Otros agentes son considerablemente más eficaces en trastornos acidopépticos (*véase* cap. 36).

Absorción, biotransformación y excreción. Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las benzodiazepinas afectan en gran medida su utilidad clínica. En la forma no ionizada, todas tienen coeficientes altos de distribución en lípidos y agua; de todas maneras, su lipofilidad varía más de 50 veces, según la polaridad y la electronegatividad de los diversos sustitutivos.

En esencia, todas las benzodiazepinas se absorben por completo, con excepción del *clorazepato;* este fármaco se descarboxila con rapidez en el jugo gástrico hasta *N*-desmetildiazepam (nordazepam), que a continuación se absorbe por completo. Algunas benzodiazepinas (p. ej., *prazepam* y *flurazepam*) llegan a la circulación general sólo en forma de metabolitos activos.

Los fármacos activos al nivel del receptor de las benzodiazepinas se pueden clasificar en cuatro categorías, según su semivida: 1) benzodiazepinas de acción ultrabreve; 2) agen-

tes de acción breve con semivida menor de 6 h, entre ellos el *triazolam*, la no benzodiazepina *zolpidem* (semivida de cerca de 2 h), y la zopiclona (semivida de 5 a 6 h); 3) agentes de acción intermedia con semivida de 6 a 24 h, entre ellos *estazolam* y *temazepam*, y 4) agentes de acción prolongada con semivida, mayor de 24 h, entre ellos flurazepam, diazepam y *quazepam*.

Las benzodiazepinas y sus metabolitos activos se fijan en proteínas plasmáticas. El grado de la fijación se relaciona con su solubilidad en lípidos, y varía alrededor de 70% en el caso del *alprazolam* y casi 99% en el del diazepam. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es aproximadamente igual a la que tiene el fármaco libre en el plasma. Aunque puede haber competencia con otros medicamentos que se fijan en proteínas, no se han informado ejemplos que tengan importancia clínica.

Las concentraciones plasmáticas de la mayor parte de las benzodiazepinas manifiestan características compatibles con modelos de dos compartimientos (*véase* cap. 1), pero parecen más apropiados los modelos de tres compartimientos para los compuestos con la solubilidad más alta en lípidos. Por tanto, ocurre captación rápida de las benzodiazepinas en el encéfalo y otros órganos con gran riego después de la administración intravenosa (o del suministro oral de un compuesto de absorción rápida); la captación rápida va seguida de la fase de redistribución hacia los tejidos que están bien regados, en especial músculo y tejido adiposo. La redistribución es más rápida para los fármacos con la solubilidad más alta en lípidos. En ocasiones, en los programas que se usan para la sedación durante la noche, la velocidad de redistribución puede influir más que la de biotransformación, en la duración de los efectos en el SNC (Dettli, en Symposium, 1986a). La cinética de la redistribución del diazepam y otras benzodiazepinas lipófilas se complica por la circulación enterohepática. Los volúmenes de distribución de las benzodiazepinas son grandes, y en muchos casos se incrementan en ancianos. Estos fármacos cruzan la barrera placentaria y se secretan a través de la leche materna.

Las benzodiazepinas se metabolizan de manera extensa por enzimas de la familia del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP), en particular CYP3A4 y CYP2C19. Algunas benzodiazepinas, como el *oxazepam*, se conjugan de manera directa y no son metabolizadas por estas enzimas (*véase* Tanaka, 1999). *Eritromicina, claritromicina, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona* y jugo de uvas son inhibidores de la CYP3A4 y pueden afectar el metabolismo de las benzodiazepinas (Dresser *et al.*, 2000). Dado que los metabolitos activos de algunas benzodiazepinas se biotransforman con mayor lentitud que el compuesto originario, el tiempo de acción de muchas benzodiazepinas guarda poca relación con la semivida del fármaco que se administró. Por ejemplo, la semivida del flurazepam en el plasma es de 2 a 3 h, pero la de un metabolito activo mayor (*N*-desalquilflurazepam) es de 50 h o más. A la inversa, la velocidad de biotransformación de los agentes que se inactivan por reacción inicial es un aspecto determinante de importancia de lo que dura su acción; entre estos medicamentos están oxazepam, *lorazepam*, temazepam, triazolam y midazolam. El metabolismo de las benzodiazepinas se produce en tres etapas principales. En el cuadro 16-2 se ilustran éstas y las relaciones entre los fármacos y sus metabolitos.

En el caso de las benzodiazepinas que tienen un sustitutivo en la posición 1 (o en la 2) del anillo diazepina, la fase inicial y más rápida del metabolismo consiste en modificación del sustitutivo, eliminación del mismo o ambas cosas. Con la excepción de triazolam, alprazolam, estazolam y midazolam, que contienen un anillo triazol o imidazol fusionado, los productos finales son compuestos *N*-desalquilados; éstos poseen actividad biológica. Un compuesto de esta clase, el nordazepam, es un metabolito de primera importancia común a la biotransformación de diazepam, clorazepato y prazepam; se forma también a partir del demoxepam, metabolito importante del clordiazepóxido.

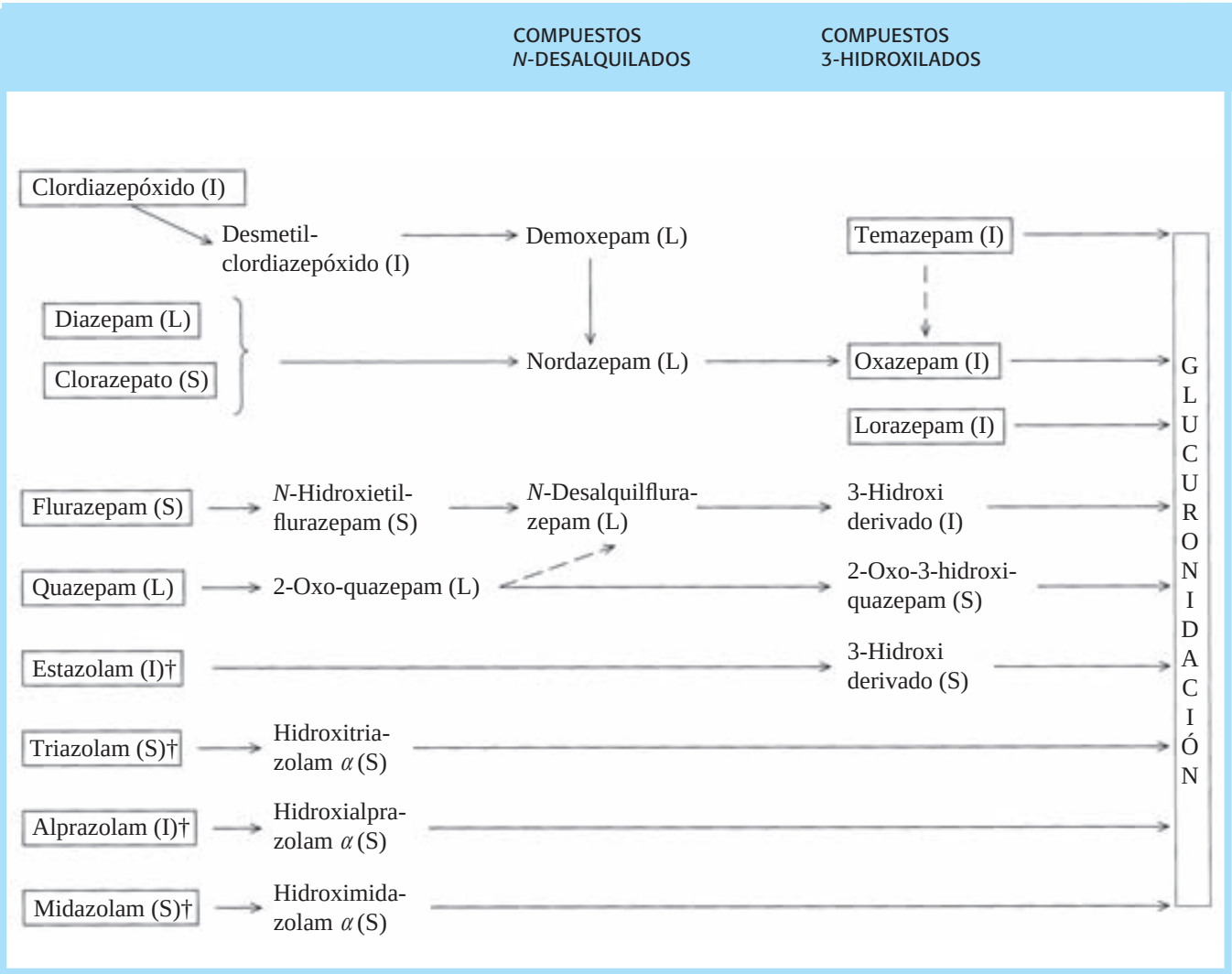
La segunda etapa del metabolismo consiste en hidroxilación en la posición 3, y también suele dar por resultado un derivado activo (p. ej., oxazepam a partir del nordazepam). Las tasas de estas reacciones suelen ser mucho más lentas que las de la primera etapa (semividas mayores de 40 a 50 h), de modo que no ocurre acumulación apreciable de los productos hidroxilados con sustitutivos intactos en la posición 1. Hay dos excepciones importantes a esta regla: 1) se acumulan cantidades pequeñas de temazepina durante la administración prolongada de diazepam (no se ilustra en el cuadro 16-2), y 2) después de la restitución del azufre por oxígeno en el quazepam, la mayor parte del 2-oxoquazepam resultante se hidroxila con lentitud en la posición 3, sin eliminación del grupo *N*-alquilo. Sin embargo, sólo se acumulan cantidades pequeñas de derivado 3-hidroxilo durante la administración crónica de quazepam, porque este compuesto se conjuga a un ritmo extraordinariamente rápido. En contraste, el *N*-desalquilflurazepam que se forma por la vía metabólica "menor" se acumula durante la administración de quazepam, y contribuye en grado importante al efecto clínico global.

La tercera fase o etapa principal del metabolismo es la conjugación de los compuestos 3-hidroxilo, sobre todo con ácido glucurónico; las semividas de estas reacciones suelen ser de 6 a 12 h, y los productos son invariablemente inactivos. La conjugación es la única vía principal de metabolismo disponible para el oxazepam y el lorazepam, y es la preferida para el temazepam a causa de la conversión más lenta de este compuesto en oxazepam. Triazolam y alprazolam se metabolizan de manera principal por hidroxilación inicial del grupo metilo sobre el anillo triazol fusionado; la ausencia de un residuo de cloro en el anillo C del alprazolam vuelve considerablemente lenta esta reacción. Los productos, llamados en ocasiones *compuestos hidroxilados α*, son muy activos pero se metabolizan con gran rapidez, sobre todo por conjugación con ácido glucurónico, de modo que no ocurre acumulación apreciable de metabolitos activos. El anillo triazol fusionado del estazolam carece de grupo metilo, y se hidroxila sólo en un grado limitado; la principal vía de su metabolismo consiste en la formación del derivado 3-hidroxilo. Se forman también en grado importante los derivados hidroxilo correspondientes de triazolam y alprazolam. En comparación con los compuestos que tienen el anillo triazol, la velocidad de esta reacción para los tres fármacos suele ser extraordinariamente rápida, y también se conjugan u oxidan los compuestos 3-hidroxilo con rapidez hasta derivados de la benzofenona antes de su excreción.

El midazolam se metaboliza con rapidez, primordialmente por hidroxilación del grupo metilo del anillo imidazol fusionado; sólo se forman cantidades pequeñas de compuestos 3-hidroxilo. El compuesto hidroxilado *α*, que tiene actividad biológica apreciable, se elimina con una semivida de 1 h después de su conjugación con ácido glucurónico. Se ha observado acumulación variable, en ocasiones importante, de este metabolito, durante la administración en solución intravenosa (Oldenhof *et al.*, 1988).

Cuadro 16-2

*Relaciones metabólicas principales entre algunas de las benzodiazepinas**



*Los compuestos cuyos nombres aparecen encerrados en recuadro están a disposición en Estados Unidos. Las semividas aproximadas de diversos compuestos se indican entre paréntesis; S (acción breve *[short-acting]*), $t_{\frac{1}{2}}$ <6 h; I (acción intermedia), $t_{\frac{1}{2}}$ = 6 a 24 h; L (acción prolongada *[long-acting]*), $t_{\frac{1}{2}}$, >24 h. Salvo el clorazepato, todos los compuestos tienen actividad biológica; no se ha establecido la actividad del 3-hidroxidesalquilflurazepam. El clonazepam (que no se ilustra) es un compuesto *N*-desalquil que se metaboliza primordialmente por reducción del grupo 7-NO_2 hasta la amina correspondiente (inactiva), a lo que sigue acetilación. Su semivida es de 20 a 40 h. †Consúltese el texto, donde se describen las otras vías metabólicas.

Los anillos aromáticos (A y C) de las benzodiazepinas se hidroxilan sólo en grado mínimo. El único metabolismo importante en estos sitios es la reducción de los sustitutivos 7-nitro del clonazepam, nitrazepam y *flunitrazepam;* las semividas de estas reacciones suelen ser de 20 a 40 h. Las aminas resultantes son inactivas y se acetilan en grados variables antes de su excreción.

Como al parecer las benzodiazepinas no inducen de modo importante la síntesis de enzimas hepáticas del citocromo P450, su administración crónica no suele dar por resultado metabolismo acelerado de otras sustancias ni de las propias benzodiazepinas. *Cimetidina* y anticonceptivos orales inhiben la *N*-desalquilación y la 3-hidroxilación de las benzodiazepinas. Etanol, isoniazida y fenilhidantoína son menos eficaces a este respecto. Estas reacciones suelen reducirse en mayor grado en los pacientes ancianos y en los que tienen hepatopatía crónica, en comparación con las que se caracterizan por conjugación.

Un hipnótico ideal tendría una acción que se inicia con rapidez al tomarse a la hora de dormir, una acción lo bastante sostenida para facilitar el sueño durante toda la noche, y ninguna acción residual a la mañana siguiente. En teoría, entre las benzodiazepinas que suelen usarse como hipnóticos, el triazolam se ajusta más a esta descripción. A causa de la tasa lenta de eliminación del *desalquilflurazepam,* el flurazepam (o quazepam) podría parecer inconveniente para esta finalidad. En la práctica, parece haber algunas desventajas en el

uso de sustancias que tienen una tasa relativamente rápida de desaparición; entre estas desventajas están el insomnio matutino que experimentan algunos pacientes, y mayor probabilidad de insomnio de rebote al interrumpir la administración del fármaco (*véase* Gillin *et al*., 1989; Roth y Roehrs, 1992). Si se elige con cuidado el programa de dosificación, podrán usarse con gran eficacia flurazepam y otras benzodiazepinas con tasas más lentas de eliminación que triazolam. Se han revisado la biotransformación y las propiedades farmacocinéticas de las benzodiazepinas (Greenblatt, 1991; Laurijseens y Greenblatt, 1996).

Aplicaciones terapéuticas

En el cuadro 16-3 se resumen las aplicaciones terapéuticas y las vías de administración de algunas benzodiazepinas que se expenden en la actualidad en Estados Unidos. Debe insistirse en que la mayor parte de estos fármacos se puede usar indistintamente. Por ejemplo, puede administrarse diazepam para tratar los síntomas de abstinencia del alcohol, y casi todas las benzodiazepinas funcionan como hipnóticos. En general, los usos terapéuticos de una benzodiazepina determinada dependen de su semivida y quizá no coincidan con las indicaciones del instructivo contenido en los envases aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA). de Estados Unidos. Las benzodiazepinas que resultan útiles como anticonvulsivos tienen una semivida prolongada, y se requiere que entren con rapidez en el cerebro para que sean eficaces en el tratamiento del estado epiléptico. Es conveniente una semivida breve en el caso de los hipnóticos, aunque entraña la desventaja de incremento de la proclividad al consumo excesivo y la gravedad de la abstinencia después de interrumpir la administración. En cambio, los agentes que combaten

Cuadro 16-3

Nombres comerciales, vías de administración y aplicaciones terapéuticas de las benzodiazepinas

COMPUESTO (NOMBRE COMERCIAL)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN*	EJEMPLOS DE APLICACIONES TERAPÉUTICAS†	COMENTARIOS	$t_{\frac{1}{2}}$ HORAS‡	DOSIFICACIÓN SEDANTE E HIPNÓTICA ORDINARIA, mg¶
Alprazolam (XANAX)	Oral	Trastornos de ansiedad, agorafobia	Los síntomas de abstinencia pueden ser particularmente graves	12 ± 2	—
Clonazepam (KLONOPIN)	Oral	Trastornos convulsivos, tratamiento auxiliar en caso de manía aguda y en ciertas anomalías de los movimientos	Se crea tolerancia a los efectos anticonvulsivos	23 ± 5	—
Clorazepato (TRANXENE, otros)	Oral	Trastornos de ansiedad, trastornos convulsivos	Profármaco; la actividad se debe a la formación de nordazepam durante la absorción	2.0 ± 0.9	3.75-20, bid-qid§
Clordiazepóxido (LIBRIUM, otros)	Oral, IM, IV	Trastornos de ansiedad, tratamiento de la abstinencia de alcohol, premedicación anestésica	De acción prolongada y de autoajuste decreciente a causa de los metabolitos activos	10 ± 3.4	50-100, qd-qid§
Diazepam (VALIUM, otros)	Oral, IM, IV, rectal	Trastornos de ansiedad, estado epiléptico, relajación del músculo estriado, premedicación anestésica	Benzodiazepina prototípica	43 ± 13	5-10, tid-qid§
Estazolam (PROSOM)	Oral	Insomnio	Contiene un anillo triazol; los efectos adversos pueden ser semejantes a los del triazolam	10-24	1-2

(Continúa)

Cuadro 16-3

Nombres comerciales, vías de administración y aplicaciones terapéuticas de las benzodiazepinas (continuación)

COMPUESTO (NOMBRE COMERCIAL)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN*	EJEMPLOS DE APLICACIONES TERAPÉUTICAS†	COMENTARIOS	$t_{\frac{1}{2}}$ HORAS‡	DOSIFICACIÓN SEDANTE E HIPNÓTICA ORDINARIA, mg¶
Flurazepam (DALMANE)	Oral	Insomnio	Se acumulan metabolitos activos con el uso prolongado	74 ± 24	15-30
Lorazepam (ATIVAN)	Oral, IM, IV	Trastornos de ansiedad, medicación preanestésica	Se metaboliza sólo por conjugación	14 ± 5	2-4
Midazolam (VERSED)	IV, IM	Medicación preanestésica y transoperatoria	Es inactivada con rapidez	1.9 ± 0.6	—#
Oxazepam (SERAX)	Oral	Trastornos de ansiedad	Se metaboliza sólo por conjugación	8.0 ± 2.4	15-30, tid-qid§
Quazepam (DORAL)	Oral	Insomnio	Con el uso crónico se acumulan metabolitos activos	39	7.5-15
Temazepam (RESTORIL)	Oral	Insomnio	Se metaboliza principalmente por conjugación	11 ± 6	7.5-30
Triazolam (HALCION)	Oral	Insomnio	Es inactivada con rapidez; puede causar efectos secundarios perturbadores durante el día	2.9 ± 1.0	0.125-0.25

*IM, inyección intramuscular; IV, administración intravenosa; qd, una vez al día; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qid, cuatro veces al día. †Los usos terapéuticos se identifican como ejemplos, para poner de relieve que la mayor parte de las benzodiazepinas se puede administrar de manera indistinta. En general, las aplicaciones terapéuticas de una benzodiazepina determinada se relacionan con su semivida y pueden no equivaler a las indicaciones que contiene el producto comercial. Este aspecto se trata con mayor amplitud en el texto. ‡Puede diferir la semivida del metabolito activo. *Véase* el Apéndice II para mayor información. ¶Para mayor información posológica, *véanse* capítulo 13 (anestesia), capítulo 17 (ansiedad) y capítulo 19 (trastornos convulsivos). §Aprobado como sedante hipnótico sólo para el tratamiento de la supresión de alcohol; las dosis en el individuo no tolerante serían menores. #Las dosis recomendadas varían considerablemente según la aplicación específica, el estado del paciente y la administración concomitante de otros fármacos.

la ansiedad deben tener una semivida prolongada, a pesar de la desventaja del riesgo de déficit neuropsicológicos causados por su acumulación.

Efectos adversos. Cabe esperar que, para el momento en que alcanzan su concentración plasmática máxima, las dosis hipnóticas de benzodiazepinas produzcan grados variables de aturdimiento, laxitud, incremento del tiempo de reacción, incoordinación motora, trastorno de las funciones mentales y motoras, confusión y amnesia anterógrada. La cognición se afecta en menor grado que el rendimiento motor. *Todos estos efectos pueden trastornar en gran medida las habilidades para conducir vehículos y efectuar otras tareas psicomotoras, en especial si el fármaco se combina con etanol.* Cuando el fármaco se administra en el momento en que el paciente pretende dormir, la persistencia de estos efectos durante las horas de vigilia es adversa. Estos efectos residuales se relacionan claramente con la dosis y pueden ser insidiosos, puesto que la mayoría de los sujetos no valora en su magnitud el grado de su trastorno. Puede haber también somnolencia residual durante el día como efecto adverso, aunque el tratamiento farmacológico eficaz puede reducir la somnolencia diurna resultante del insomnio crónico (*véase* Dement, 1991). La intensidad y la incidencia de la toxicosis del SNC suelen incrementarse al avanzar la edad; participan factores tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos (*véase* Meyer, 1982; Monane, 1992).

Otros efectos adversos relativamente frecuentes son debilidad, cefalea, visión borrosa, vértigos, náuseas y vómitos, malestar epigástrico y diarrea; artralgias, dolor precordial e incontinencia son mucho menos comunes. Las benzodiazepinas anticonvulsivas incrementan, en ocasiones, la frecuencia de las convulsiones en pacientes epilépticos. Más adelante se consideran los posibles efectos adversos de las alteraciones en las características del sueño.

Efectos psicológicos adversos. Las benzodiazepinas pueden producir efectos paradójicos. El flurazepam incrementa en ocasiones la incidencia de pesadillas, sobre todo durante la primera semana, y en otras causa locuacidad, ansiedad, irritabilidad, taquicardia y sudación. Durante el uso de diversas benzodiazepinas se han informado amnesia, euforia, inquietud, alucinaciones y comportamiento hipomaníaco. En algunos usuarios se ha observado exteriorización de comportamiento extraño no inhibido, en tanto que puede haber hostilidad y furia en otros; en conjunto, estos fenómenos se llaman *reacciones de desinhibición* o *descontrol*. A veces, la utilización de estos agentes se acompaña también de paranoia, depresión e ideación suicida. La incidencia de estas reacciones paradójicas o de desinhibición es rara, y parece relacionarse con la dosis. Ante las notificaciones de una mayor incidencia de confusión y comportamientos anormales, se ha proscrito el uso del triazolam en el Reino Unido, aunque en Estados Unidos la FDA declaró que tal fármaco era inocuo y eficaz en dosis pequeñas, del orden de 0.125 a 0.25 mg. Las encuestas en el Reino Unido después de la proscripción identificaron que los individuos no mostraban menos efectos adversos con los tratamientos de sustitución (Hindmarch *et al.*, 1993), lo cual concuerda con estudios comparativos cuyos datos no reforzaron la conclusión de que las reacciones en cuestión aparecen con mayor frecuencia con una benzodiazepina cualquiera que con las demás (véase Jonas *et al.*, 1992; Rothschild, 1992).

El uso crónico de benzodiazepina plantea riesgo de aparición de dependencia y consumo excesivo (Woods *et al.*, 1992), pero no al mismo grado como parece con sedantes más antiguos y otras sustancias de consumo excesivo reconocidas (Ulenhuth *et al.*, 1999). El consumo excesivo de benzodiazepinas incluye el uso de flunitrazepam (ROHYPNOL) como una sustancia utilizada para "violación durante una cita" (Woods y Winger, 1997). Puede haber dependencia leve en muchos pacientes que han tomado dosis terapéuticas de benzodiazepinas de manera regular durante periodos prolongados. Los síntomas de supresión pueden consistir en intensificación temporal de los problemas que motivaron originalmente su uso (p. ej., insomnio, ansiedad). Pueden ocurrir también disforia, irritabilidad, sudación, sueños desagradables, temblores, anorexia y desmayos o mareos, en especial cuando la abstinencia de la benzodiazepina ocurre de manera repentina (Petursson, 1994), de ahí que sea prudente disminuir el programa de dosificación de manera gradual cuando se va a interrumpir el tratamiento. A pesar de los efectos adversos que se han revisado, las benzodiazepinas son fármacos relativamente seguros. Incluso las dosis gigantescas son rara vez letales, a menos que se tomen junto con otras sustancias. El etanol contribuye de modo frecuente a las defunciones en que participan las benzodiazepinas, y no es raro el coma verdadero en ausencia de otro depresor del SNC. Aunque la sobredosificación rara vez causa depresión cardiovascular respiratoria grave, las dosis terapéuticas pueden trastornar en mayor grado la respiración en pacientes que experimentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o apnea obstructiva durante el sueño (*véase* antes en este capítulo, lo referente a los efectos de la respiración).

Puede haber gran variedad de reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas a las benzodiazepinas, pero la incidencia es bastante baja; estas reacciones se han relacionado con el uso de flurazepam y triazolam, pero no de temazepam. Las grandes dosis ingeridas justo antes del trabajo de parto o durante el mismo pueden causar hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria leve en el neonato. El consumo excesivo por parte de la embarazada entraña el peligro de síndrome de abstinencia en el neonato.

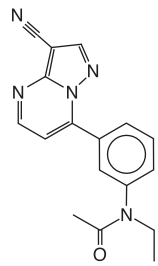
Salvo por los efectos aditivos de otros sedantes o hipnóticos, han sido poco frecuentes los informes de interacciones farmacodinámicas de importancia clínica entre las benzodiazepinas y otras sustancias. El etanol incrementa tanto la velocidad de absorción de las benzodiazepinas como la depresión concomitante del SNC. *Valproato* y benzodiazepinas en combinación pueden causar crisis psicóticas. Ya se han mencionado las interacciones farmacológicas.

Nuevos agonistas de receptores de benzodiazepina

Los hipnóticos de esta clase comprenden *zolpicona* (no disponible en Estados Unidos), zolpidem (AMBIEN), zaleplón (SONATA) e indiplón (en revisión por la FDA). Aunque la estructura química de estos compuestos no semeja la de las benzodiazepinas, se supone que su eficacia terapéutica se debe a sus efectos agonistas sobre el receptor de ácido aminobutírico γ subtipo A

El zaleplón y el zolpidem son eficaces para combatir la dificultad (insomnio) que surge para conciliar el sueño. En Estados Unidos, la FDA ha aprobado su uso incluso durante siete a 10 días en cada ocasión. Los dos fármacos tienen eficacia hipnótica sostenida sin que surja insomnio de rebote cuando se interrumpe repentinamente su uso (Mitler, 2000; Walsh *et al.*, 2000). El zaleplón y el zolpidem poseen grados similares de eficacia. El segundo fármaco tiene una semivida de unas 2 h, suficiente para abarcar gran parte del típico periodo de 8 h de sueño, y en la actualidad ha recibido aprobación para uso únicamente a la hora de acostarse. Dicho fármaco tiene una semivida más breve, de 1 h, en promedio, y ello plantea la posibilidad de que se consuma inocuamente en horas más tardías de la noche, es decir, en un lapso de 4 h del momento previsto del despertamiento. Como consecuencia, se ha aprobado el uso del zaleplón para ser ingerido de inmediato a la hora de acostarse o cuando la persona tiene dificultad para conciliar el sueño después de su horario normal de sueño. Ante lo breve de su semivida, no se ha demostrado que el zaleplón sea distinto del placebo en lo que respecta a cuantificaciones de la duración del sueño y el número de despertares. Zaleplón y zolpidem pueden tener diferentes efectos adversos residuales; la administración del zolpidem a altas horas de la noche se ha vinculado con sedación matinal, retraso en el tiempo de reacción y amnesia anterógrada, en tanto que el zaleplón no tiene más efectos adversos que el placebo.

Zaleplón. Este medicamento (SONATA) no es un benzodiazepínico y es miembro de la clase de compuestos pirazolopirimidina. A continuación se muestra la fórmula estructural;



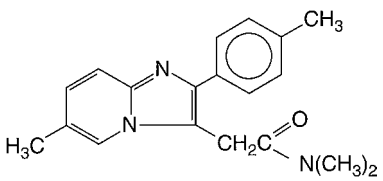
ZALEPLÓN

El zaleplón se liga preferentemente al sitio de unión con benzodiazepinas en los receptores $GABA_A$ que contienen la unidad de receptor α_1. El zaleplón se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plas-

máticas máximas en alrededor de 1 h. Su semivida es de casi 1 h. Su biodisponibilidad es de alrededor de 30% debido a metabolismo presistémico. El zaleplón tiene un volumen de distribución de un 1.4 L/kg, y la unión a proteínas plasmáticas es de alrededor de 60%. El zaleplón se metaboliza en gran parte por la oxidasa de aldehído, y en menor grado por la CYP3A4. Sus metabolitos oxidativos se convierten en glucurónidos y se eliminan en la orina. Menos de 1% del zaleplón se excreta sin cambios en la orina. Ninguno de los metabolitos de este medicamento tiene actividad farmacológica.

Se han efectuado estudios clínicos sobre el zaleplón (que por lo general se administra en dosis de 5, 10 o 20 mg) en pacientes con insomnio crónico o transitorio (*véase* una revisión en Dooley y Plosker, 2000). Los estudios se han enfocado en sus efectos en la disminución de la latencia hasta el sueño. Los sujetos con insomnio crónico o transitorio tratados con zaleplón han experimentado periodos de latencia hasta el sueño más breves que los que reciben placebo. No parece ocurrir tolerancia al zaleplón, ni insomnio de rebote ni síntomas de abstinencia después de suspender el tratamiento.

Zolpidem. Éste (AMBIEN) es un sedante-hipnótico no benzodiazepínico que entró en el mercado estadounidense en 1993, después de cinco años de aplicación en Europa (Holm y Goa, 2000). Se clasifica como una imidazopiridina, y tiene la siguiente estructura química:



ZOLPIDEM

Aunque las acciones del zolpidem se deben a efectos agonistas sobre receptores $GABA_A$ y en general son similares a las de las benzodiazepinas, produce sólo efectos anticonvulsivos débiles en animales de experimentación, y sus acciones sedantes relativamente potentes parecen ocultar los efectos ansiolíticos en diversos modelos animales de ansiedad (*véase* Langtry y Benfield, 1990). Aunque la administración a largo plazo de zolpidem a roedores no causa intolerancia a sus efectos sedantes, ni signos de abstinencia cuando se interrumpe su administración y se inyecta flumazenilo (Perrault *et al.*, 1992), se han observado signos de tolerancia y dependencia física con la administración crónica de zolpidem a babuinos (Griffiths *et al.*, 1992).

A diferencia de las benzodiazepinas, el zolpidem tiene poco efecto en las etapas del sueño en sujetos normales. El fármaco es tan eficaz como las benzodiazepinas para acortar la latencia del sueño y prolongar el tiempo total de éste en pacientes que experimentan insomnio. Se ha informado que después de interrumpir la administración de zolpidem, persisten hasta durante una semana los efectos beneficiosos sobre el sueño (Herrmann *et al.*, 1993), pero ha ocurrido también un leve insomnio de rebote durante la primera noche (Anonymous, 1993). Se ha observado sólo rara vez tolerancia y dependencia física, y en circunstancias insólitas (Cavallaro *et al.*, 1993; Morselli, 1993). De hecho, la mejoría del tiempo de sueño de los insomnes crónicos inducida por el zolpidem resultó sostenida en un estudio durante seis meses de tratamiento sin signos de abstinencia o rebote después de interrumpir la administración del fármaco (Kummer *et al.*, 1993). De todas maneras, el zolpidem se ha aprobado en la actualidad sólo para el tratamiento a corto plazo del insomnio. En dosis terapéuticas (5 a 10 mg), el zolpidem produce con poca frecuencia sedación diurna residual o amnesia, y también es baja la incidencia de otros efectos adversos (p. ej., molestias gastrointestinales, mareos). Igual a lo que ocurre con las benzodiazepinas, las grandes dosis de zolpidem no causan depresión respiratoria grave, a menos que se estén ingiriendo también otras sustancias (p. ej., etanol) (Garnier *et al.*, 1994). Las dosis hipnóticas incrementan la hipoxia y la hipercapnia en los pacientes con apnea obstructiva durante el sueño.

El zolpidem se absorbe con facilidad por el tubo digestivo; el metabolismo hepático de primer paso da por resultado una biodisponibilidad oral cercana a 70%, pero este valor es más bajo cuando el fármaco se ingiere con alimentos, a causa de la absorción más lenta y el aumento del flujo sanguíneo hepático. El zolpidem se elimina casi por completo por conversión hasta productos inactivos en el hígado, sobre todo por oxidación de los grupos metilo sobre los anillos fenilo e imidazopiridina, hasta los ácidos carboxílicos correspondientes. Su semivida en el plasma se acerca a 2 h en los individuos con flujo sanguíneo o función hepática normales. Este valor se puede incrementar al doble o más en los sujetos con cirrosis, y tiende también a ser mayor en los pacientes de edad avanzada; a menudo es necesario ajustar el programa de dosificación en ambas categorías de pacientes. Aunque se encuentra poco zolpidem o ninguno sin cambios en la orina, la eliminación del medicamento es más lenta en los pacientes con insuficiencia renal crónica, sobre todo por incremento en el volumen manifiesto de distribución.

Flumazenilo: un antagonista de los receptores de benzodiazepina

El flumazenilo (ROMAZICON) es una imidazobenzodiazepina (cuadro 16-1) cuyo comportamiento es el de un antagonista específico de benzodiazepinas (Hoffman y Warren, 1993). El fármaco se liga muy ávidamente a sitios específicos del receptor $GABA_A$, en los cuales muestra antagonismo competitivo con la unión y los efectos alostéricos de las benzodiazepinas y otros ligandos. Se antagonizan los efectos tanto electrofisiológicos como del comportamiento del agonista o de las benzodiazepinas agonistas inversas o de las carbolinas β. En estudios en animales, las acciones farmacológicas intrínsecas del flumazenilo han sido leves; en ocasiones, con dosis bajas se observan efectos similares a los de los agonistas inversos, en tanto que con frecuencia se manifiestan con dosis altas efectos leves del tipo de los causados por las benzodiazepinas. Las pruebas de actividad intrínseca en el ser humano son aún más vagas, salvo por efectos anticonvulsivos moderados en dosis altas. Sin embargo, no se puede confiar en los efectos anticonvulsivos para evaluar su utilidad terapéutica, puesto que la administración de flumazenilo puede desencadenar convulsiones en ciertas circunstancias (*véase* más adelante en este capítulo).

Se dispone sólo de un preparado de flumazenilo para administración intravenosa. Aunque se absorbe con rapidez después de su ingestión, llega a la circulación general menos de 25% del fármaco a consecuencia del metabolismo hepático extenso de primer paso; las dosis orales eficaces tienden a generar cefalea y mareos (Roncari *et al.*, 1993). Tras la administración intravenosa, el flumazenilo se elimina casi por completo por metabolismo hepático, hasta productos inactivos con una semivida de cerca de 1 h; por tanto, la duración de los efectos clínicos es breve, y suelen persistir sólo durante 30 a 60 minutos.

Las indicaciones primarias para el uso del flumazenilo son el tratamiento en caso de sospecha de sobredosificación de benzodiazepinas, y la reversión de los efectos sedantes producidos por estos agentes cuando se administran durante la anestesia general o los procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

Se prefiere la administración de una serie de pequeñas inyecciones a la de una sola inyección de saturación. El suministro de un total de 1 mg de flumazenilo durante 1 a 3 min suele bastar para abolir los efectos de las dosis terapéuticas de las benzodiazepinas; los pacientes en quienes se sospecha sobredosificación de éstas deben reaccionar de manera adecuada a una dosis acumulativa de 1 a 5 mg administrada durante 2 a 10 min, y la falta de reacción a 5 mg de flumazenilo sugiere con firmeza que la causa principal de la sedación no es una benzodiazepina. Quizá

se requieran ciclos adicionales de tratamiento con flumazenilo dentro de un plazo de 20 a 30 min si reaparece la sedación. El flumazenilo carece de eficacia en la sobredosificación de un solo fármaco de los grupos de barbitúricos o antidepresivos tricíclicos. Por el contrario, su administración puede generar el inicio de convulsiones en estas circunstancias, sobre todo en los pacientes intoxicados con antidepresivos tricíclicos (Spivey, 1992). Se pueden desencadenar convulsiones u otros síntomas de abstinencia en personas que han estado tomando benzodiazepinas durante periodos prolongados y en los cuales puede haberse originado tolerancia, dependencia o ambas cosas.

BARBITÚRICOS

Los barbitúricos disfrutaron de un periodo prolongado de aplicación extensa como sedantes-hipnóticos. Salvo por unas cuantas aplicaciones especializadas, han sido sustituidos en gran medida por las benzodiazepinas, fármacos mucho más seguros.

Propiedades químicas. El ácido barbitúrico es la 2,4,6-trioxohexahidropirimidina. Este compuesto carece de actividad depresiva central, pero la presencia de grupos alquilo o arilo en la posición 5 le confiere actividades sedantes-hipnóticas y, en ocasiones, de otros tipos. En el cuadro 16-4 se muestra la fórmula estructural general de los barbitúricos y las estructuras de los compuestos más importantes.

El grupo carbonilo en la posición 2 adopta el carácter ácido a causa de la tautomerización lactam-lactim ("ceto"-"enol"), que se ve favorecida por su localización entre los dos nitrógenos amido electronegativos. La forma lactim se favorece en solución alcalina y se producen sales. Los barbitúricos en los que el oxígeno en C2 está sustituido por azufre se denominan, en ocasiones, *tiobarbitúricos*. Estos compuestos son más liposolubles que los *oxibarbitúricos* correspondientes. En general, los cambios estructurales que incrementan la solubilidad en lípidos disminuyen la duración de la acción y la latencia para el inicio de la actividad, aceleran la degradación metabólica y en muchos casos incrementan la potencia hipnótica.

Propiedades farmacológicas

Los barbitúricos deprimen con carácter reversible la actividad de todos los tejidos excitables. El SNC es particularmente sensible, e incluso cuando se administran en concentraciones anestésicas, son débiles los efectos directos sobre los tejidos periféricos excitables. Sin embargo, en caso de intoxicación aguda por barbitúricos sobrevienen déficit importantes en las funciones cardiovasculares y periféricas de otras clases.

Sistema nervioso central. ***Sitios y mecanismos de acción en el sistema nervioso central.*** Los barbitúricos actúan por todo el SNC; las dosis no anestésicas suprimen de preferencia las reacciones polisinápticas. Disminuye la facilitación y suele intensificarse la inhibición. El sitio de bloqueo es postsináptico, como sucede en las células corticales y piramidales del cerebelo y en el núcleo cuneiforme, la sustancia negra y las neuronas talámicas de relevo, o bien, presináptico, como ocurre en la médula espinal. Se intensifica la inhibición primordialmente al nivel de las sinapsis en las que la neurotransmisión es mediada por el GABA que actúa en los receptores de ácido aminobutírico γ subtipo A.

Los barbitúricos ejercen varios efectos definidos en la transmisión sináptica excitadora e inhibidora. Por ejemplo, el *(−)-pentobarbital* incrementa la conductancia del cloruro inducida por el GABA y deprime las corrientes de Ca^{2+} activadas por voltaje en concentraciones similares (menos de 10 μM) en neuronas aisladas del hipocampo; más de 100 μM se incrementa la conductancia del cloruro en ausencia de GABA (ffrench-Mullen *et al.*, 1993). El fenobarbital es menos eficaz y mucho menos potente para producir estos efectos, en tanto que el *(+)-pentobarbital* tiene sólo actividad débil. Por tanto, las propiedades anticonvulsivas más selectivas del fenobarbital y su índice terapéutico más alto pueden explicarse por su menor habilidad para generar depresión profunda de la función neuronal, en comparación con los barbitúricos anestésicos.

Como se señaló, los mecanismos subyacentes de las acciones de los barbitúricos sobre los receptores $GABA_A$ parecen ser diferentes de los de los receptores GABA o de benzodiazepinas, por motivos como: 1) aunque los barbitúricos intensifican también la fijación de GABA a los receptores $GABA_A$ de una manera dependiente del cloruro y sensible a la picrotoxina, promueven (en vez de desplazar) la fijación de benzodiazepinas; 2) los barbitúricos potencian las corrientes de cloruro inducidas por GABA al provocar los periodos durante los cuales ocurren descargas de abertura del canal, más que por incremento de la frecuencia de estas descargas, como lo hacen las benzodiazepinas; 3) sólo se requieren subunidades α y β (no γ) para la acción de los barbitúricos y, por último, 4) los incrementos inducidos por los barbitúricos en la conductancia del cloruro no se ven afectados por la supresión de los residuos de tirosina y treonina en la subunidad β que gobierna la sensibilidad de los receptores $GABA_A$ a la activación por los agonistas (Amin y Weiss, 1993).

Las concentraciones subanestésicas de barbitúricos pueden reducir también las despolarizaciones inducidas por el glutamato (Macdonald y McLean, 1982) (*véase* también cap. 12); sólo parecen quedar afectados los subtipos del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (*α-amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*, AMPA) de receptores del glutamato sensibles al cainato o al quiscualato (Marszalec y Narahashi, 1993). El pentobarbital suprime, en concentraciones más altas que producen anestesia, la activación repetitiva de alta frecuencia de las neuronas, al parecer por inhibición de la función de los canales de Na^+ sensibles a la tetrodotoxina dependientes del voltaje; en este caso, ambos estereoisómeros son de eficacia aproximadamente igual (Frenkel *et al.*, 1990). En concentraciones más altas aún se reducen las conductancias del K^+, dependientes del voltaje. En conjunto, las observaciones de que los barbitúricos activan los receptores $GABA_A$ inhibidores y bloquean los receptores AMPA excitadores pueden explicar los efectos depresivos de estos agentes en el SNC (Saunders y Ho, 1990).

Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del SNC, que varían entre sedación leve y anestesia general. En el capítulo 13 se comenta el uso de estos medicamentos para anestesia general. Algunos de ellos, en particular los que contienen un sustitutivo 5-fenilo (fenobarbital, *mefobarbital*) poseen actividad anticonvulsiva selectiva (*véase* cap. 19). Sus propiedades contra la ansiedad son inferiores a las ejercidas por las benzodiazepinas.

Salvo por las actividades anticonvulsivas del fenobarbital y sus congéneres, en los barbitúricos la selectividad y el índice terapéutico son bajos. Por tanto, no es posible lograr un efecto deseado sin pruebas de depresión general del SNC. La percepción del dolor y la reacción al mismo se conservan relativamente sin cambios hasta el momento en que se pierde el conocimiento, y en dosis pequeñas incrementan la reacción a los estímulos dolorosos. Por tanto, no puede confiarse en ellos para generar sedación o sueño en presencia de dolor incluso moderado.

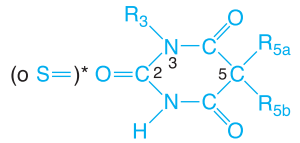
Efectos en las etapas del sueño. Las dosis hipnóticas de barbitúricos incrementan el tiempo total de sueño y alteran las etapas de éste de una manera dependiente de la dosis. Al igual que las benzodiazepinas, estos fármacos disminuyen la latencia del sueño, el número de despertares y las duraciones de los sueños REM y de ondas lentas. Durante la administración nocturna repetitiva sobreviene cierta tolerancia a los efectos en el sueño en plazo de unos cuantos días, y el efecto en el tiempo total de sueño se puede reducir hasta 50% después de dos semanas de utilización. La interrupción produce incrementos de rebote de todos los aspectos que, según se ha informado, disminuyen los barbitúricos.

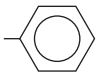
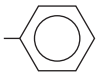
Tolerancia. Puede ocurrir tolerancia tanto farmacodinámica (funcional) como farmacocinética. La primera contribuye más al efecto disminuido que la segunda. Con la administración prolongada de dosis gradualmente crecientes sigue creándose tolerancia farmacodinámica durante un periodo de semanas a meses, según el programa de dosifi-

Cuadro 16-4

Estructuras, marcas comerciales y principales propiedades farmacológicas de barbitúricos escogidos

FÓRMULA GENERAL



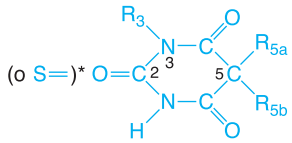
COMPUESTO (MARCAS COMERCIALES)	R_3	R_{5a}	R_{5b}	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN†	SEMIVIDA EN HORAS	USOS EN TERAPÉUTICA	COMENTARIOS
Amobarbital (AMYTAL)	—H	$—C_2H_5$	$—CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	IM, IV	10-40	Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento de urgencia de convulsiones	Solamente se aplica por vía parenteral la sal sódica
Butabarbital (BUTISOL, otros compuestos)	—H	$—C_2H_5$	$—CH(CH_3)CH_2CH_3$	Oral	35-50	Insomnio, sedación preoperatoria	La redistribución del barbitúrico acorta su duración de acción con una sola dosis, a 8 h
Butalbital	—H	$—CH_2CH{=}CH_2$	$CH_2CH(CH_3)_2$	Oral	35-88	Se le distribuye en combinación con analgésicos	Eficacia terapéutica cuestionable
Fenobarbital (LUMINAL, otros compuestos)	—H	$—C_2H_5$		Oral, IM, IV	80-120	Cuadros convulsivos, estado epiléptico, sedación diurna	Anticonvulsivo de primera línea; solamente se administra la sal sódica por vía parenteral
Mefobarbital (MEBARAL)	$—CH_3$	$—C_2H_5$		Oral	10-70	Cuadros convulsivos, sedación diurna	Anticonvulsivo de segunda línea
Metohexital (BREVITAL)	$—CH_3$	$—CH_2CH{=}CH_2$	$—CH(CH_3)C{\equiv}CCH_2CH_3$	IV	3-5‡	Inducción y mantenimiento de la anestesia	Se cuenta sólo con la sal sódica; con una inyección se obtienen 5 a 7 min de anestesia‡

(Continúa)

Cuadro 16-4

Estructuras, marcas comerciales y principales propiedades farmacológicas de barbitúricos escogidos (continuación)

FÓRMULA GENERAL



COMPUESTO (MARCAS COMERCIALES)	R_3	R_{5a}	R_{5b}	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN†	SEMIVIDA EN HORAS	USOS EN TERAPÉUTICA	COMENTARIOS
Pentobarbital (NEMBUTAL)	—H	$—C_2H_5$	$—CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$	Oral, IM, IV, rectal	15-50	Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento de urgencia de convulsiones	Sólo la sal sódica se administra por vía parenteral
Secobarbital (SECONAL)	—H	$—CH_2CH=CH_2$	$—CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$	Oral	15-40	Insomnio, sedación preoperatoria	Se cuenta únicamente con la sal sódica
Tiopental (PENTOTHAL)	—H	$—C_2H_5$	$—CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$	IV	8-10‡	Inducción, mantenimiento de la anestesia, o ambas; sedación preoperatoria, tratamiento de urgencia de las convulsiones	Se cuenta únicamente con la sal sódica; con una sola inyección se obtienen lapsos breves de anestesia‡

*O excepto en el tiopental, en que es sustituido por S. †IM, inyección intramuscular; IV, administración intravenosa. ‡La cifra representa la semivida terminal, por el metabolismo que ejerce el hígado; la redistribución después de administración parenteral origina efectos que duran sólo unos minutos.

cación, en tanto que la tolerancia farmacocinética alcanza su máximo en unos cuantos días a una semana. La tolerancia a los efectos en el talante, la sedación y la hipnosis se produce con mayor rapidez, y es de mayor magnitud que a los efectos anticonvulsivos y letales; por tanto, conforme se incrementa la tolerancia, disminuye el índice terapéutico. La tolerancia farmacodinámica a los barbitúricos confiere tolerancia a todos los depresores del SNC, entre ellos el etanol.

Consumo excesivo y dependencia. Se consumen en exceso los barbitúricos, al igual que otros depresores del SNC, y algunos individuos generan dependencia. Además, los barbitúricos pueden causar euforia. En el capítulo 23 se analizan estos temas.

Estructuras nerviosas periféricas. Los barbitúricos deprimen de manera selectiva la transmisión en los ganglios autónomos y reducen la excitación nicotínica por los ésteres de colina. Este efecto explica, al menos en parte, la disminución de la presión arterial que producen los oxibarbitúricos intravenosos y la intoxicación grave por barbitúricos. Al nivel de las uniones neuromusculares esqueléticas, se intensifican los efectos de bloqueo tanto de *tubocurarina* como de *decametonio* durante la anestesia con barbitúricos. Quizá estas acciones se deban a la habilidad de los barbitúricos, en concentraciones hipnóticas o anestésicas, de inhibir el paso de corriente a través de los receptores colinérgicos nicotínicos. Al parecer participan varios mecanismos diferentes, y es manifiesta la escasa estereoselectividad.

Respiración. Los barbitúricos deprimen tanto el impulso respiratorio como los mecanismos encargados del aspecto rítmico de la respiración. Disminuye el impulso neurógeno con dosis hipnóticas, pero por lo general no en mayor grado que durante el sueño natural. Sin embargo, el impulso neurógeno queda esencialmente abolido con una dosis tres veces mayor que la normal para inducir el sueño. Estas dosis suprimen también el impulso hipóxico y, en menor grado, el impulso quimiorreceptor. En dosis aún más altas, aquéllas disminuyen el impulso hipóxico poderoso. Sin embargo, el límite entre los planos más superficiales de anestesia quirúrgica y la depresión respiratoria peligrosa es suficiente para que se usen barbitúricos de acción ultrabreve, con precauciones adecuadas, como agentes anestésicos.

Los barbitúricos deprimen sólo levemente los reflejos protectores, hasta que el grado de intoxicación es suficiente para originar depresión respiratoria grave. Pueden ocurrir tos, estornudos, hipo y laringoespasmo cuando se administran como anestésicos intravenosos. En realidad, el laringoespasmo es una de las principales complicaciones de la anestesia con barbitúricos.

Aparato cardiovascular. Cuando se administran por vía oral en dosis sedantes o hipnóticas, los barbitúricos no producen efectos cardiovasculares manifiestos de importancia, salvo una leve disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, como la que ocurre durante el sueño normal. En general, los efectos de la anestesia con *tiopental* en el aparato cardiovascular son benignos en comparación con los de los anestésicos volátiles; por tanto, no suelen ocurrir cambios en la presión arterial media o, en todo caso, ésta disminuirá (*véase* cap. 13). Al parecer, la merma del gasto cardíaco suele bastar para superar el aumento de la resistencia periférica total calculada, que a veces conlleva un incremento de la frecuencia cardíaca. Los reflejos cardiovasculares quedan embotados por inhibición parcial de la transmisión ganglionar. Esto resulta más evidente en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o choque hipovolémico cuyos reflejos están operando al máximo, en los cuales los barbitúricos pueden causar disminución excesiva de la presión arterial. Como los barbitúricos alteran también los ajustes cardiovasculares reflejos a la insuflación pulmonar, la respiración a presión positiva debe utilizarse con precaución, y sólo cuando sea necesario conservar la ventilación pulmonar subsecuente en pacientes que se encuentran anestesiados o están intoxicados por un barbitúrico.

Otros cambios cardiovasculares observados a menudo cuando se administran tiopental u otros barbitúricos intravenosos después de la medicación preanestésica ordinaria consisten en disminución del flujo plasmático renal y del flujo sanguíneo cerebral, con reducción notable del líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque se observan arritmias cardíacas sólo con poca frecuencia, la anestesia intravenosa con barbitúricos puede incrementar la incidencia de arritmias ventriculares, sobre todo cuando se hallan en el paciente también *adrenalina* y *halotano.* Las concentraciones anestésicas de barbitúricos tienen efectos electrofisiológicos directos en el corazón; además de deprimir a los canales del Na^+, reducen la función de por lo menos dos tipos de canales del K^+ (Nattel *et al*., 1990; Pancrazio *et al*., 1993). Sin embargo, hay depresión directa de la contractilidad cardíaca sólo cuando se dan dosis que superan varias veces las necesarias para causar anestesia, lo cual tal vez contribuya a la depresión cardiovascular vinculada con la intoxicación aguda por barbitúricos.

Tubo digestivo. Los oxibarbitúricos tienden a disminuir el tono de la musculatura gastrointestinal y la amplitud de sus contracciones rítmicas. El sitio de acción es en parte periférico y en parte central, según la dosis. Una dosis hipnótica no disminuye en grado importante el tiempo de vaciamiento gástrico en el ser humano. El alivio de diversos síntomas gastrointestinales con las dosis sedantes se debe, probablemente en gran medida, a su acción central depresiva.

Hígado. Los efectos mejor conocidos de los barbitúricos en el hígado son los que ejercen en el sistema microsómico metabolizador de fármacos (*véase* cap. 3). De manera aguda, estos medicamentos se combinan con varias CYP e inhiben la biotransformación de diversos fármacos de otra clase, lo mismo que de sustratos endógenos, como los esteroides; otros sustratos pueden inhibir de manera recíproca la biotransformación de los barbitúricos. Pueden generarse interacciones farmacológicas aun cuando las otras sustancias y los barbitúricos se sujetan a oxidación por sistemas enzimáticos microsómicos diferentes.

La administración de los barbitúricos por largo tiempo incrementa en grado extraordinario el contenido proteínico y lípido del retículo endoplásmico liso del hígado y también las actividades de la glucuroniltransferasa y de las fracciones de CYP: 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4. La inducción de tales enzimas intensifica el metabolismo de fármacos y sustancias endógenas, que incluyen hormonas y esteroides, colesterol, sales biliares y vitaminas K y D. Se origina también un incremento en la tasa del metabolismo de los barbitúricos, que explica en parte la tolerancia a estos medicamentos. Muchos sedantes-hipnóticos, diversos anestésicos y etanol se metabolizan también por acción de las enzimas microsómicas, o inducen a éstas, y puede ocurrir cierta tolerancia cruzada por este motivo. No todas las biotransformaciones microsómicas de los fármacos y de los sustratos endógenos se ven afectadas en el mismo grado, pero una regla práctica conveniente consiste en que, a la inducción máxima en el ser humano, las velocidades son aproximadamente dobles. El efecto de inducción no se limita a las enzimas microsómicas; por ejemplo, hay un incremento en la sintetasa del ácido aminolevulínico δ(*δ-aminolevulinic acid*, ALA), enzima mitocondrial, y de la deshidrogenasa del aldehído, enzima citoplásmica. El efecto de los barbitúricos en la sintetasa del ALA puede causar exacerbaciones peligrosas de la enfermedad en personas con porfiria intermitente.

Riñón. Puede haber oliguria o anuria severa en la intoxicación grave por barbitúricos, sobre todo por efecto de hipotensión notable.

Absorción, biotransformación y excreción. Cuando se buscan sus efectos sedantes-hipnóticos, los barbitúricos suelen administrarse por vía oral (cuadro 16-4). Estas dosis se absorben con rapidez y, probablemente, por completo; las sa-

les de sodio se absorben con mayor facilidad que los ácidos libres correspondientes, sobre todo a partir de las presentaciones líquidas. El inicio de la acción varía entre 10 y 60 min, según el agente y la presentación, y se retrasa por la presencia de alimentos en el estómago. Cuando son necesarias, las inyecciones intramusculares de soluciones de las sales de sodio deben aplicarse de manera profunda en grandes músculos, con objeto de evitar el dolor y la posible necrosis que pueden resultar en los sitios más superficiales. En el caso de algunos medicamentos, se cuenta con preparados especiales para administración rectal. La vía intravenosa suele reservarse para el tratamiento del estado epiléptico (fenobarbital sódico) o por la inducción o la conservación de la anestesia general (p. ej., tiopental o *metohexital*).

Los barbitúricos se distribuyen con amplitud y cruzan con facilidad la placenta. Los muy liposolubles, encabezados por los que se usan para inducir la anestesia, experimentan redistribución después de su inyección intravenosa. Su captación en tejidos menos vascularizados, en especial el músculo y la grasa, hace que disminuya la concentración de estas sustancias en el plasma y el encéfalo. En el caso de tiopental y metohexital, esto da por resultado despertar de los pacientes en plazo de 5 a 15 min después de la inyección de las dosis anestésicas ordinarias (*véase* cap. 13).

Con excepción del *aprobarbital* y el fenobarbital, que son menos liposolubles, el metabolismo casi completo, con conjugación o sin ella, de los barbitúricos en el hígado precede a su excreción renal. La oxidación de los radicales al nivel de C5 es la biotransformación más importante que produce la terminación de la actividad biológica. La oxidación da por resultado formación de alcoholes, cetonas, fenoles o ácidos carboxílicos, que pueden aparecer en la orina como tales o como conjugados del ácido glucurónico. En algunos casos (p. ej., fenobarbital), una vía metabólica importante es la *N*-glucosilación. Otros sistemas de biotransformación consisten en *N*-hidroxilación, desulfuración de los tiobarbitúricos hasta oxibarbitúricos, abertura del anillo del ácido barbitúrico y *N*-desalquilación de los *N*-alquilbarbitúricos hasta metabolitos activos (p. ej., mefobarbital o fenobarbital). Cerca de 25% del fenobarbital y casi todo el aprobarbital se excretan sin cambios por la orina. Su eliminación renal se puede incrementar en gran medida mediante diuresis osmótica, alcalinización de la orina o ambos métodos.

La eliminación metabólica de los barbitúricos es más rápida en las personas jóvenes que en ancianos y en lactantes, y las semividas se incrementan durante el embarazo, en parte por el volumen ampliado de distribución. En muchos casos, la hepatopatía crónica, en particular la cirrosis, aumenta la semivida de los barbitúricos biotransformables. La administración repetida, en especial de fenobarbital, acorta la semivida de los barbitúricos que se metabolizan como consecuencia de inducción de las enzimas microsómicas (*véase* antes en este capítulo).

Ninguno de los barbitúricos utilizados en Estados Unidos para hipnosis al parecer tiene una semivida de depuración lo suficiente breve para que sea eliminado prácticamente del todo en 24 h (cuadro 16-4). Sin embargo, las relaciones entre lo que dura la acción y la semieliminación se complican, en parte, porque los enantiómeros de los barbitúricos activos desde el punto de vista óptico suelen diferir tanto en sus potencias biológicas como en sus tasas de biotransformación. De todas maneras, todos estos agentes se acumularán durante la administración repetitiva, a menos que se realicen ajustes apropiados en el programa de dosificación. Más aún, la persistencia del medicamento en el plasma durante el día favorece la tolerancia y consumo excesivo.

Aplicaciones terapéuticas

En el cuadro 16-4 se señalan las aplicaciones principales de los barbitúricos individuales. Al igual que las benzodiazepinas, la selección de un barbitúrico, en particular para una indicación terapéutica determinada, se basa primordialmente en consideraciones farmacocinéticas.

Aplicaciones en el sistema nervioso central. Aunque los barbitúricos han sido sustituidos en gran medida por benzodiazepinas y otros compuestos para la sedación durante el día, fenobarbital y *butabarbital* siguen estando disponibles como "sedantes", en muy diversas combinaciones de eficacia dudosa, para el tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales y el asma. Se encuentran también en combinaciones analgésicas, posiblemente con efecto contraproducente. En ocasiones se utilizan barbitúricos, en especial butabarbital y fenobarbital, para antagonizar los efectos estimulantes adversos en el SNC de diversos medicamentos, como *efedrina*, *dextroanfetamina* y *teofilina*, aunque un criterio preferido es ajustar el programa de dosificación o efectuar sustitución alternativa de los agentes primarios. El fenobarbital sigue siendo utilizado para la abstinencia de hipnosedantes (Martin *et al.*, 1979).

Se usan barbitúricos para el tratamiento de urgencia de las convulsiones, como sucede en caso de tétanos, eclampsia, estado epiléptico, hemorragia cerebral e intoxicación por fármacos que causan convulsiones; sin embargo, las benzodiazepinas suelen ser mejores para estas aplicaciones. El fenobarbital sódico es el de uso más frecuente, por su eficacia anticonvulsiva. Sin embargo, cuando se da por vía intravenosa se pueden requerir 15 min o más para que alcance concentraciones máximas en el cerebro. Los barbitúricos de acciones ultracorta y corta tienen una velocidad más baja de acción anticonvulsiva e hipnótica, y estos fármacos y los anestésicos por inhalación se utilizan sólo cuando debe recurrirse a la anestesia general para controlar convulsiones que son resistentes a otras medidas. Suele elegirse al diazepam para el tratamiento de urgencia de las convulsiones. En el capítulo 19 se analiza el uso de los barbitúricos para el tratamiento sintomático de la epilepsia.

Siguen utilizándose agentes de acción ultracorta, como tiopental o metohexital, como anestésicos intravenosos (*véase* cap. 13). En niños, se recurre a la administración rectal de

metohexital para inducir la anestesia o para sedarlos durante los procedimientos imagenológicos. En ocasiones se usan barbitúricos de acciones breve y ultrabreve como auxiliares de otros agentes, a fin de producir anestesia obstétrica. En diversos estudios no ha podido comprobarse una depresión importante de la respiración en lactantes nacidos a término, pero, por supuesto, son más sensibles a este problema los prematuros. Ya que es difícil la valoración de los efectos en el feto y el neonato, lo prudente es evitar el uso de barbitúricos en obstetricia.

Los barbitúricos sirven como auxiliares diagnósticos y terapéuticos en psiquiatría, aplicaciones que se conocen como *narcoanálisis* y *narcoterapia*, respectivamente. Se ha administrado *amobarbital* en concentraciones bajas directamente en la carótida, antes de neurocirugía, como medio para identificar al hemisferio cerebral dominante para el habla. Se amplió la aplicación de este procedimiento para incluir una valoración neuropsicológica más extensa de los pacientes con trastornos convulsivos resistentes al tratamiento médico que pueden beneficiarse de una intervención quirúrgica (*véase* Smith y Riskin, 1991).

Las dosis anestésicas de barbitúricos atenúan el edema cerebral resultante de intervención quirúrgica, traumatismo craneoencefálico o isquemia cerebral, y pueden disminuir el tamaño del infarto e incrementar la supervivencia. Los anestésicos generales no brindan esta protección. Sin embargo, el procedimiento no está exento de un grave peligro y se ha puesto en duda el beneficio final para el paciente (*véase* Shapiro, 1985; Smith y Riskin, 1991).

Aplicaciones metabólicas hepáticas. Como los barbitúricos incrementan la cantidad de transferasa de glucuronilo hepática y de proteína Y fijadora de bilirrubina, se ha usado fenobarbital con buenos resultados para tratar la hiperbilirrubinemia y el kernícterus en el neonato. Funciona igualmente bien el barbitúrico no depresivo *fetarbital* (*N*-fenilbarbital). Éste puede mejorar el transporte hepático de bilirrubina en pacientes con ictericia hemolítica.

Efectos adversos. ***Efectos ulteriores.*** La somnolencia puede durar sólo unas cuantas horas después de administrar una dosis hipnótica de barbitúrico, pero en ocasiones se manifiesta depresión residual del SNC al día siguiente, y pueden ser demostrables alteraciones leves del talante y trastornos del juicio y de las habilidades motoras finas. Por ejemplo, se ha demostrado que una dosis de 200 mg de secobarbital trastorna la habilidad para conducir vehículos o pilotear aviones durante 10 a 22 h. Los efectos residuales pueden adoptar también la forma de vértigos, náuseas, vómito o diarrea, o manifestarse en ocasiones como excitación evidente. El usuario puede despertar un poco intoxicado y sentirse eufórico y lleno de energía; más tarde, conforme los requerimientos de las actividades diurnas plantean un desafío a las facultades posiblemente trastornadas, el usuario puede manifestar irritabilidad y mal humor.

Excitación paradójica. En algunas personas, los barbitúricos producen de manera repetida excitación más que depresión, y el paciente puede dar la impresión de encontrarse en estado de ebriedad. Este tipo de idiosincrasia es relativamente frecuente en pacientes geriátricos y debilitados, y ocurre más a menudo con fenobarbital y *N*-metilbarbitúricos. Pueden causar inquietud, excitación e incluso delirio cuando se administran en presencia de dolor y quizás hagan que empeore la percepción de dolor por parte de un paciente.

Hipersensibilidad. Se originan reacciones alérgicas, sobre todo en personas con proclividad a trastornos como asma, urticaria, angioedema y alteraciones semejantes. Las reacciones de hipersensibilidad en esta categoría consisten en tumefacción localizada, en particular de párpados, mejillas o labios, y dermatitis eritematosa. En determinadas ocasiones, el fenobarbital causa dermatitis exfoliativa, que puede ser letal; en muchos casos, el exantema cutáneo concurre con fiebre, delirio y cambios degenerativos notables en el hígado y otros órganos parenquimatosos.

Interacciones farmacológicas. Los barbitúricos se combinan con otros depresores del SNC para producir depresión grave; el etanol es el medicamento dañino más frecuente, y son también comunes las interacciones con antihistamínicos. Además, isoniazida, metilfenidato e inhibidores de la monoaminooxidasa incrementan los efectos depresivos del sistema nervioso central.

Los barbitúricos inhiben de manera competitiva el metabolismo de algunos otros fármacos. Sin embargo, el mayor número de interacciones farmacológicas es resultado de inducción de CYP hepáticas y de desaparición acelerada de muchos fármacos y sustancias endógenas. Se apresura el metabolismo de las vitaminas D y K, lo cual puede poner un obstáculo a la mineralización ósea y a la absorción más baja del Ca^{2+}, en pacientes que toman fenobarbital, todo lo cual puede ser causa de los casos notificados de anormalidades de la coagulación en neonatos cuyas madres han estado tomando este medicamento. La inducción de las enzimas hepáticas intensifica el metabolismo de las hormonas esteroides endógenas, lo cual puede causar trastornos endocrinos, lo mismo que de los anticonceptivos orales, hecho que daría por resultado embarazo no deseado. Los barbitúricos inducen, además, generación hepática de metabolitos tóxicos de los anestésicos clorocarbonados y el tetracloruro de carbono y, como consecuencia, promueven la peroxidación de los lípidos, lo cual facilita la necrosis periportal del hígado causada por estos agentes.

Otros efectos adversos. Como los barbitúricos intensifican la síntesis de porfirina, están contraindicados de manera absoluta en pacientes con porfiria intermitente aguda o porfiria variegada. En dosis hipnóticas, son menores los efectos de los barbitúricos sobre el control de la respiración; sin embargo, en presencia de insuficiencia pulmonar puede presentarse depresión respiratoria grave, por lo que están contraindicados estos fármacos. La inyección intravenosa rápida de un barbitúrico puede generar colapso cardiovascular antes que

sobrevenga la anestesia, de modo que los signos del SNC de anestesia profunda pudieran no ofrecer una advertencia adecuada de la intoxicación inminente. La presión arterial puede disminuir hasta grados de choque; incluso la inyección intravenosa lenta de barbitúricos suele causar apnea y, en ocasiones, laringoespasmo, tos y otros problemas respiratorios.

Intoxicación por barbitúricos. La incidencia de intoxicación y envenenamiento por barbitúricos ha disminuido en grado notable en los últimos años, sobre todo a consecuencia de reducción del uso de estos fármacos como sedantes-hipnóticos. Aun así, la intoxicación por barbitúricos es un problema clínico de importancia, y sobreviene la muerte en un pequeño porcentaje de casos (Gary y Tresznewsky, 1983). La mayor parte de éstos son resultado de intento de suicidio, pero algunos se deben a intoxicación accidental en niños o en sujetos que consumen drogas. La dosis letal varía según muchos factores, pero es probable que haya intoxicación grave cuando se ha ingerido de una sola vez una dosis más de 10 veces la dosis hipnótica completa. Si se encuentran en el organismo alcohol u otros depresores, serán más bajas las concentraciones con posibilidad de causar la muerte.

En caso de intoxicación grave, el paciente se encuentra en estado comatoso; la respiración se afecta en fase temprana. Puede ser lenta o rápida y superficial. La observación simple de la respiración se presta a confusiones con respecto al volumen real por minuto y el grado de acidosis respiratoria e hipoxia cerebral. Por último, la presión arterial disminuye a causa del efecto del fármaco y la hipoxia de los centros vasomotores bulbares; contribuye también la depresión de la contractilidad cardíaca y de los ganglios simpáticos. Es probable que las complicaciones pulmonares (atelectasia, edema y bronconeumonía) y la insuficiencia renal sean complicaciones letales de la intoxicación grave por barbitúricos.

El tratamiento de la intoxicación aguda por barbitúricos se basa en medidas generales de sostén aplicables a muchos aspectos de la intoxicación por cualquier producto depresor del SNC. Sólo en raras ocasiones se necesitan hemodiálisis o hemoperfusión, y está contraindicado el uso de estimulantes de SNC porque incrementan el índice de mortalidad.

Debe prestarse atención constante a la conservación de vías respiratorias permeables y a la ventilación adecuada del paciente, lo mismo que a la prevención de la neumonía; se administrará oxígeno. Después de tomar las precauciones necesarias para evitar la aspiración del contenido gástrico, se pensará en efectuar lavado del estómago, si han pasado menos de 24 h después de la ingestión, puesto que el barbitúrico puede reducir la motilidad gastrointestinal. Después del lavado, la administración de carbón activado y de un catártico, como *sorbitol*, puede acortar la semivida de los agentes menos liposolubles, como el fenobarbital. Si son satisfactorias las funciones renal y cardíaca, y el paciente se encuentra hidratado, la diuresis forzada y la alcalinización de la orina acelerarán la excreción del aprobarbital y del fenobarbital. Deben tomarse medidas para prevenir o tratar la atelectasia, y se iniciará la ventilación mecánica cuando esté indicado.

En caso de una intoxicación aguda intensa por barbitúricos, uno de los peligros principales para el paciente es el colapso circulatorio. En muchos casos, el individuo ingresa al hospital con hipotensión intensa o choque, y su deshidratación suele ser también grave. Se debe eliminar la hipovolemia y, si es necesario, brindar apoyo a la presión arterial con *dopamina*. La insuficiencia renal aguda consecutiva con choque e hipoxia constituye tal vez la sexta parte de las defunciones. Debe instituirse hemodiálisis en caso de insuficiencia renal.

SEDANTES-HIPNÓTICOS DIVERSOS

Con el paso de los años se han utilizado muchos fármacos con estructuras diversas, por sus propiedades sedantes-hipnóticas, que incluyen *paraldehído* (apareció antes que los barbitúricos), *hidrato de cloral, etclorvinol, glutetimida, metiprilón, etinamato* y *meprobamato* (apareció un poco antes que las benzodiazepinas). Con excepción del meprobamato, las acciones farmacológicas de estos fármacos son similares a las de los barbitúricos: son depresores generales del SNC que pueden generar hipnosis profunda con poca analgesia o ninguna; sus efectos en las etapas del sueño son semejantes a los de los barbitúricos; su índice terapéutico es limitado, y la intoxicación aguda, que causa depresión respiratoria e hipotensión, se trata de manera semejante a la intoxicación con barbitúricos; su uso crónico puede dar por resultado tolerancia y dependencia física; por último, el síndrome consecutivo al consumo crónico puede ser grave y poner en peligro la vida. Las propiedades del meprobamato guardan cierta semejanza con las de las benzodiazepinas, pero este fármaco tiene un potencial claramente superior de consumo excesivo, y sus efectos contra la ansiedad son menos selectivos. Como consecuencia, el uso clínico de estos agentes ha disminuido de manera notable. Sin embargo, algunos de ellos aún resultan útiles en ciertos casos, sobre todo para pacientes hospitalizados.

En el cuadro 16-5 se presentan las estructuras químicas y las propiedades farmacológicas principales de paraldehído, etclorvinol (PLACIDYL, otros), hidrato de cloral (NOCTEC) y meprobamato. En ediciones previas de este libro, el lector encontrará más información acerca de la glutetimida, el metiprilón y el etinamato.

Paraldehído. Es un polímero del acetaldehído, pero quizá se pueda considerar mejor como un poliéter cíclico. Tiene olor intenso y sabor desagradable. Por vía oral es irritante para la garganta o el estómago, y no se administra por vía parenteral, por sus efectos dañinos en los tejidos. Cuando se proporciona por vía rectal como enema de retención, el fármaco se diluye con aceite de oliva.

El paraldehído oral se absorbe con rapidez y se distribuye con amplitud; el sueño suele sobrevenir en plazo de 10 a 15 min después de las dosis hipnóticas. Entre 70 y 80% de la dosis se metaboliza en el hígado, probablemente por despolimerización hasta acetaldehído y oxidación subsecuente hasta ácido acético, que se convierte por último en dióxido de carbono y agua; la mayor parte del resto se exhala, con producción de un olor intenso característico del aliento. Consecuencias frecuentes de la intoxicación por este agente son acidosis, gastritis hemorrágica y cambios grasos en hígado y riñón, con hepatitis tóxica y nefrosis.

El uso clínico del paraldehído incluye el tratamiento de los fenómenos de abstinencia (en especial *delirium tremens* en pacientes hospitalizados) y otros estados psiquiátricos caracterizados por excitación. El paraldehído también se ha utilizado para el tratamiento de crisis convulsivas (incluso estado epiléptico) en niños. Los individuos que se vuelven adictos al paraldehído quizás entraron en contacto con este fármaco durante el tratamiento de alcoholismo y, a continuación, lo prefieren al alcohol, curiosamente, en vista de su sabor y su olor desagradables.

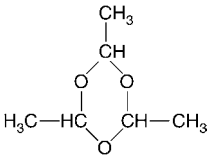
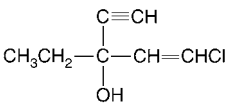
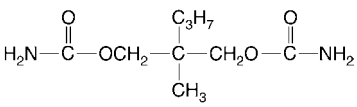
Hidrato de cloral. Se forma por la adición de una molécula de agua al grupo carbonilo del cloral (2,2,2-tricloroacetaldehído). Además de su administración como hipnótico, se usó para producir sedación en niños que se sujetarán a procedimientos diagnósticos, dentales o muy molestos.

El hidrato de cloral se reduce con rapidez hasta el compuesto activo tricloroetanol (CCl_3CH_2OH), ante todo por acción de la deshidrogenasa del alcohol del hígado; no se encuentran cantidades importantes de hidrato de cloral en la sangre después de su administración oral. Por tanto, sus efectos farmacológicos son causados con toda probabilidad por el tricloroetanol. De hecho, este último compuesto puede ejercer efectos del tipo de los causados por los barbitúricos en los canales de los receptores $GABA_A$ *in vitro* (Lovinger *et al.*, 1993). El tricloroetanol se conjuga principalmente con ácido glucurónico, y el producto (ácido uroclorálico) se excreta sobre todo por la orina.

El hidrato de cloral es irritante para piel y mucosas. A ese efecto irritante se debe su sabor desagradable, el malestar epigástrico, y reacciones ocasionales de náuseas y vómito, fenómenos que tien-

Cuadro 16-5

Estructuras, nombres comerciales y propiedades farmacológicas principales de diversos sedantes-hipnóticos

COMPUESTOS (NOMBRES COMERCIALES)	ESTRUCTURA	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	SEMIVIDA, HORAS	COMENTARIOS
Paraldehído (PARAL)		Oral, rectal	4-10	Utilizado para tratar *delirium tremens* en pacientes hospitalizados; se elimina por metabolismo hepático (75%) y por exhalación (25%); los fenómenos tóxicos consisten en acidosis, hepatitis y nefrosis
Hidrato de cloral	$CCl_3CH(OH)_2$	Oral, rectal	5-10*	La deshidrogenasa del alcohol hepática lo convierte con rapidez en tricloroetanol, que es la principal causa de los efectos del hidrato de cloral; el uso prolongado puede causar lesión hepática; el síndrome de abstinencia es grave
Etclorvinol (PLACIDYL)‡		Oral	10-20†	La redistribución acorta a 4 o 5 h lo que dura la acción de dosis únicas, lo cual puede ocasionar despertar temprano por la mañana; las reacciones idiosincrásicas consisten en excitación notable, sobre todo en presencia de dolor
Meprobamato (MILTOWN, otros preparados)		Oral	6-17	Aprobado sólo para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, pero muy utilizado como sedante nocturno; la sobredosificación puede causar hipotensión grave, depresión respiratoria y muerte

*El valor se refiere a la eliminación del tricloroetanol, al cual se pueden atribuir los efectos. †El valor expresa la semivida terminal a causa de metabolismo hepático; la redistribución acorta a menos de 5 h lo que dura la acción. ‡No disponible para uso en Estados Unidos.

den a ocurrir con mayor probabilidad cuando el medicamento se encuentra diluido de manera insuficiente o cuando se ingiere teniendo el estómago vacío. Entre los efectos adversos en el SNC están aturdimiento, malestar, ataxia y pesadillas. Rara vez los pacientes manifiestan reacciones idiosincrásicas al hidrato de cloral, y pueden volverse desorientados e incoherentes y manifestar comportamiento paranoide. La intoxicación aguda con hidrato de cloral puede causar ictericia. Los individuos que ingieren de manera prolongada esta sustancia pueden manifestar intoxicación aguda repentina, que en ocasiones es letal; esta situación es resultado de sobredosis o de falla del mecanismo de desintoxicación a causa de lesión hepática. Puede haber también lesión del parénquima renal. La abstinencia repentina del uso habitual de hidrato de cloral puede ocasionar delirio y convulsiones, y con gran frecuencia la muerte, cuando no se aplica tratamiento.

Etclorvinol. Además de sus acciones farmacológicas, muy semejantes a las de los barbitúricos, el etclorvinol tiene propiedades anticonvulsivas y relajantes musculares. Se absorbe con rapidez y se distribuye con amplitud después de su administración oral. Se manifiesta cinética de dos compartimientos, con una semivida de distribución de 1 a 3 h y una semivida de eliminación de 10 a 20 h. Por tanto, lo que dura la acción del fármaco es relativamente poco, y puede ocurrir despertar temprano por la mañana después de la administración a la hora de dormir. Termina por destruirse cerca de 90% del medicamento en el hígado. El etclorvinol se utiliza como un hipnótico a corto plazo para el tratamiento de insomnio.

Los efectos adversos más frecuentes del etclorvinol son sabor a menta, mareos, náuseas, vómito, hipotensión y adormecimiento facial. Es también relativamente frecuente una resaca leve. Algún paciente reacciona con hipnosis profunda, debilidad muscular y síncope no relacionado con hipotensión notable. Las reacciones idiosincrásicas varían desde estimulación leve hasta excitación notable e histeria. Las reacciones de hipersensibilidad consisten en urticaria, trombocitopenia poco frecuente pero a veces letal y, en ocasiones, ictericia colestática. La intoxicación aguda es similar a la causada por los barbitúricos, salvo por depresión respiratoria más grave y bradicardia relativa. El etclorvinol puede intensificar el metabolismo hepático de otros fármacos como los anticoagulantes orales y está contraindicado en los pacientes con porfiria intermitente.

Meprobamato. Es un éster del *bis*-carbamato; empezó a usarse como sustancia contra la ansiedad en 1955, aplicación que sigue siendo la única aprobada en Estados Unidos. Sin embargo, logró aceptación como sedante-hipnótico, y su uso sostenido con estas finalidades ha sido motivo para incluirlo aquí. Aún no ha podido aclararse si difieren las acciones sedante y contra la ansiedad del meprobamato, y se carece de pruebas clínicas de su eficacia como agente selectivo contra la ansiedad en el ser humano.

Las propiedades farmacológicas del meprobamato son similares, en diversos aspectos, a las de las benzodiazepinas. Al igual que estas últimas, puede liberar comportamientos suprimidos en animales de experimentación en dosis que causan poco trastorno de la actividad locomotora y, aunque puede originar depresión generalizada del SNC, carece de acción anestésica. Sin embargo, la ingestión de grandes cantidades de meprobamato puede causar, por sí sola, depresión respiratoria grave o incluso letal, hipotensión, choque e insuficiencia cardíaca. El meprobamato parece tener un efecto anestésico leve en pacientes con dolor musculoesquelético, y fomenta los efectos analgésicos de otros fármacos.

Se absorbe bien cuando se administra por vía oral. De todas maneras, un aspecto importante de la intoxicación con meprobamato es la formación de bezoares gástricos constituidos por comprimidos no disueltos de este fármaco, de aquí que el tratamiento pueda requerir endoscopia, con extracción mecánica del bezoar. La mayor parte del fármaco se metaboliza en el hígado, principalmente hasta un derivado de cadena lateral hidroxi y un glucuronato; la cinética de la eliminación puede depender de la dosis. La semivida del meprobamato se puede prolongar durante su administración prolongada, aunque puede inducir algunas CYP hepáticas.

Los principales efectos adversos de las dosis sedantes ordinarias son somnolencia y ataxia; las dosis mayores producen un trastorno importante del aprendizaje y de la coordinación motora, y prolongación del tiempo de reacción. Al igual que las benzodiazepinas, intensifica la depresión del SNC causada por otros medicamentos.

El consumo excesivo de meprobamato ha proseguido a pesar de la disminución importante de su aplicación clínica. El *carisoprodol* (SOMA), un relajante musculoesquelético cuyo metabolito activo es el meprobamato, posee un potencial de consumo excesivo y ha llegado a ser una "droga callejera" de uso generalizado (Reeves *et al.*, 1999). El meprobamato es preferido a las benzodiazepinas por sujetos que tienen antecedentes de consumo de drogas. Después de la medicación a largo plazo, la interrupción repentina desencadena un síndrome de abstinencia que suele caracterizarse por ansiedad, insomnio, temblores y, en muchos casos, alucinaciones; ocurren convulsiones generalizadas en cerca de 10% de los casos. La intensidad de los síntomas depende de la dosis que se haya ingerido.

Otras sustancias. El *etomidato* (AMIDATE) se utiliza en Estados Unidos y otros países como anestésico intravenoso, a menudo en combinación con *fentanilo*. Tiene las ventajas de carecer de actividad depresiva pulmonar y vascular, aunque ejerce un efecto inotrópico negativo en el corazón. En el capítulo 13 se describen su farmacología y sus aplicaciones anestésicas. Se usa también en otros países como sedante-hipnótico en las unidades de cuidados intensivos, durante la respiración a presión positiva intermitente, para la anestesia epidural y en otras situaciones. Como se administra sólo por vía intravenosa, su uso se limita a los hospitales. La mioclonía que aparece con frecuencia después de las dosis anestésicas no ocurre después de las dosis sedantes-hipnóticas.

El *clometiazol* tiene propiedades sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivas. Se utiliza fuera de Estados Unidos para inducir hipnosis farmacológica en pacientes ancianos e internados en instituciones, para la sedación preanestésica y, en especial, para el tratamiento de la abstinencia de etanol (*véase* Symposium, 1986b). Administrado solo, tiene efectos leves en la respiración y su índice terapéutico es alto. Sin embargo, es relativamente frecuente la defunción por interacciones adversas con el etanol.

El *propofol* (DIPRIVAN) es un isopropilfenol de acción rápida y fuertemente lipófilo, que se utiliza para inducir y mantener la anestesia general (*véase* cap. 13), así como para conservar la sedación por largo tiempo. La sedación que origina tiene características similares a la obtenida con midazolam. La recuperación de la conciencia después de sedación surge a muy breve plazo, por su eliminación rápida (McKeage y Perry, 2003). El propofol se ha utilizado en la sedación en adultos atendidos en unidades de cuidado intensivo (McKeage y Perry, 2003) y también para la sedación durante métodos de endoscopia de vías gastrointestinales (Heuss e Inauen, 2004) y la recuperación transvaginal de oocitos (Dell y Cloote, 1998). No se conoce en detalle su mecanismo de acción, pero se piensa que el propofol actúa predominantemente al intensificar la función del receptor $GABA_A$. Sin embargo, se han señalado efectos en otros receptores regulados por ligando y acoplados a proteína G (Trapani *et al.*, 2000).

Hipnóticos que se adquieren sin receta. En Estados Unidos, la FDA, como parte de la revisión sistemática y constante de los fármacos que se adquieren sin receta (*over-the-counter*, OTC), ha dictaminado que la *difenhidramina* es el único ingrediente reconocido como inocuo y eficaz, en términos generales, para utilizar como facilitador del sueño (con los que no se necesita receta). A pesar de los notables efectos adversos sedantes que surgen con el uso de antihistamínicos, que habían sido incluidos en fármacos de este tipo para facilitar el sueño (como la *doxilamina* y la *pirilamina*), tales agentes han sido eliminados en Estados Unidos como ingredientes de este tipo de medicamentos. Con la semivida de eliminación de unas 9 h, el uso nocturno de difenhidramina se ha vinculado con notable somnolencia residual en el resto del día.

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

El insomnio es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica médica general y su tratamiento se basa en el diagnóstico apropiado. Aunque no se conoce la función precisa del sueño, cuando éste es adecuado mejora la calidad del estado de vigilia durante el día, lo cual hace necesario usar de manera sensata los hipnóticos para no causar peores trastornos.

Se cuenta con diversos agentes farmacológicos para tratar el insomnio. El hipnótico "perfecto" permitiría que ocurriera un sueño de estructura normal, en vez de alterar su perfil por medios farmacológicos. No dejaría secuelas al siguiente día, como ansiedad de rebote o sedación sostenida. No interactua-

ría con otros fármacos. Podría proporcionarse a largo plazo sin causar dependencia o insomnio de rebote al interrumpir su administración. El ejercicio moderado regular satisface estos criterios, pero en muchos casos no es eficaz por sí solo, y los pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria importante quizá no tengan la habilidad para realizar ejercicio. Sin embargo, incluso los grados pequeños de ejercicio suelen ser eficaces para promover el sueño.

La controversia relativa al tratamiento del insomnio gira en torno a dos aspectos: tratamiento farmacológico o no farmacológico, y uso de hipnóticos de acción breve o prolongada. Los efectos adversos de los hipnóticos deben ponderarse contra las secuelas del insomnio crónico, que incluyen un incremento del cuádruple en la incidencia de accidentes graves (Balter y Uhlenhuth, 1992). Desde siempre se han menospreciado dos aspectos del tratamiento del insomnio, a saber, la búsqueda de causas médicas específicas y el uso de terapéuticas no farmacológicas. Además del tratamiento farmacológico apropiado, la terapéutica del insomnio debe suprimir las causas identificables, resolver la mala higiene del sueño, eliminar la ansiedad relacionada con el hecho de quedar dormido, generar reajuste del reloj biológico de modo que la somnolencia máxima ocurra a la hora en que se intenta dormir, y suprimir el consumo de alcohol y de somníferos de venta directa al público (Nino-Murcia, 1992).

Categorías de insomnio. En la National Institute of Mental Health Consensus Development Conference (1984) se clasificó al insomnio en tres categorías:

1. El *insomnio transitorio* dura menos de tres días, y suele originarse de un agente ambiental o situacional que genera tensión. Quizá reaccione a la atención de las reglas de la higiene del sueño. Si se prescriben hipnóticos, deben utilizarse en la dosis más baja y sólo durante dos a tres noches. Las benzodiazepinas administradas de manera aguda antes de sucesos importantes de la vida, como los exámenes, pueden redundar en un mal desempeño (James y Savage, 1984).
2. El *insomnio breve* dura de tres días a tres semanas, y suele deberse a un factor personal de tensión sostenido, como enfermedad, pesar o problemas de trabajo. También en estos casos la educación en la higiene del sueño es la primera medida. Pueden usarse hipnóticos como auxiliares durante siete a 10 noches. Lo mejor es utilizarlos de manera intermitente durante este periodo, y que el paciente "se salte" una dosis después de una a dos noches de buen sueño.
3. *Insomnio prolongado* es aquel que ha durado más de tres semanas; quizá no se pueda identificar un factor específico de tensión. Se requerirá en estos pacientes una valoración médica más completa, pero la mayoría no necesita un estudio del sueño de toda la noche.

Insomnio en enfermedades psiquiátricas mayores. El insomnio producido por enfermedades psiquiátricas mayores suele reaccionar al tratamiento farmacológico específico de esos padecimientos. En las crisis depresivas mayores con insomnio, incluso los medicamentos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que pueden causar insomnio como efecto adverso, a menudo producen *mejora* del sueño, porque sirven para tratar el síndrome depresivo. En pacientes en quienes la depresión reacciona al inhibidor de recaptación de serotonina, pero que tienen insomnio persistente como efecto adverso del medicamento, el uso sensato de *trazodona* por la tarde puede mejorar el sueño (Nierenberg *et al.*, 1994), lo mismo que incrementar el efecto antidepresivo del inhibidor de la recaptación. Sin embargo, debe vigilarse al paciente por si aparecieran priapismo, hipotensión ortostática o arritmias.

El control adecuado de la ansiedad en individuos con este tipo de trastornos suele generar buena curación del insomnio concomitante. La prescripción de sedantes para trastornos de ansiedad está disminuyendo, al constatarse la eficacia de otros agentes, como antagonistas de los receptores adrenérgicos β (*véase* cap. 10), para tratar la ansiedad que surge ante tareas por efectuar, e inhibidores de la recaptación de serotonina para el trastorno obsesivocompulsivo y quizás el trastorno generalizado de ansiedad. El insomnio profundo de los pacientes con psicosis aguda a causa de esquizofrenia o manía suele reaccionar a los antagonistas de receptores de la dopamina (*véase* cap. 18). Con frecuencia se utilizan de manera auxiliar benzodiazepinas, con objeto de reducir la agitación; su uso generará también mejoría del sueño.

Insomnio en enfermedades médicas. En caso de insomnio prolongado que concurre con otras enfermedades médicas, el problema puede resolverse mediante tratamiento adecuado de la enfermedad subyacente, como insuficiencia cardíaca congestiva, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El tratamiento adecuado del dolor en situaciones de dolor crónico, incluso dolor por cáncer terminal, tratará tanto el dolor como el insomnio y tal vez haga innecesarios los hipnóticos.

Muchos pacientes simplemente tratan mal su sueño. *Con frecuencia se reducirá el insomnio mediante atención adecuada a la higiene del sueño, incluso reducción de la ingestión de cafeína, evitación del alcohol, realización de ejercicio suficiente, y tiempos regulares de sueño y vigilia.*

Insomnio condicionado (aprendido). En personas que no tienen una enfermedad psiquiátrica mayor o médica de otro tipo, y en quienes es ineficaz la atención a la higiene del sueño, debe pensarse en insomnio condicionado (aprendido). Estos pacientes han relacionado la hora de acostarse con actividades compatibles con el estado de vigilia en vez de con el sueño. En estos sujetos, la cama ha de usarse sólo para las relaciones sexuales y para dormir. Deben efectuar fuera del dormitorio todas las otras actividades relacionadas con el estado de vigilia, e incluso las muy tranquilas como leer y ver televisión.

Percepción errónea del estado de sueño. Algunos pacientes se quejan de dormir mal, pero se ha demostrado que no tienen pruebas polisomnográficas objetivas de insomnio. Estos sujetos son difíciles de tratar.

Insomnio prolongado. Es importante el tratamiento no farmacológico en todos los pacientes con insomnio prolongado. Algunos métodos son la educación sobre la higiene del sueño, el ejercicio adecuado (cuando es posible), la capacitación relativa a relajación y métodos de modificación del comportamiento, como restricción del sueño y terapias de control de estímulos. En el tratamiento de restricción del sueño, el paciente lleva un diario del tiempo que dedica a dormir en la cama y, a continuación, dedica un tiempo que sea 30 a 60 min menor. Esto induce una deuda leve de sueño que ayuda al inicio del mismo. En la terapéutica de control de estímulos, el paciente recibe instrucciones para acostarse sólo cuando tenga sueño, utilizar la habitación sólo para dormir y tener relaciones sexuales, levantarse de la cama si no logra quedar dormido

en plazo de 15 a 20 min, regresar a la cama sólo cuando le dé sueño, levantarse a la misma hora todas las mañanas independientemente de la calidad del sueño la noche precedente, y evitar las siestas durante el día. Los tratamientos no farmacológicos del insomnio han sido particularmente eficaces para reducir la latencia del comienzo del sueño y el tiempo que pasa despierto el individuo después de iniciarse éste (Morin *et al.*, 1994).

Los efectos secundarios de los hipnóticos pueden limitar su utilidad para el tratamiento del insomnio. Su uso para tratar insomnio crónico es un problema por muchos motivos. Produce disminución de la eficacia y puede originar insomnio de rebote al interrumpirse. Casi todos los hipnóticos cambian la estructura del sueño. Los barbitúricos reducen el sueño REM; las benzodiazepinas reducen el sueño no REM de ondas lentas y, en cierto grado, el sueño REM. Aunque aún no ha podido aclararse la importancia de estas observaciones, hay cada vez mayor consenso de que el sueño de ondas lentas es de importancia particular para los procesos de restauración física. El sueño REM puede ayudar a la consolidación del aprendizaje. El bloqueo del sueño de ondas lentas por las benzodiazepinas puede ayudar a explicar la disminución de su eficacia a largo plazo, y también su utilidad para bloquear los terrores nocturnos, trastorno del despertar del sueño de ondas lentas.

Las benzodiazepinas de acción prolongada pueden causar confusión al día siguiente, con incremento concomitante de las caídas, en tanto que los fármacos de acción breve tal vez generen ansiedad de rebote al día siguiente. Es paradójico que los efectos amnésicos agudos de las benzodiazepinas puedan ser la causa del informe subsecuente del paciente de haber tenido un sueño descansado. Se ha postulado que el triazolam induce cambios cognitivos que borran la distinción subjetiva entre vigilia y sueño (Mendelson, 1993). La amnesia anterógrada puede ser más frecuente con triazolam. Aunque después de tomar una siesta se reducen los efectos del alcohol y la difenhidramina que trastornan el rendimiento, no sucede así con el triazolam (Roehrs *et al.*, 1993).

Las benzodiazepinas son sensibles de empeorar la apnea durante el sueño. Algunos pacientes con hipersomnia no se sienten descansados después de dormir toda una noche y, como consecuencia, piden comprimidos para dormir a fin de mejorar la calidad de su sueño. Se ha llegado al consenso de que no deben administrarse hipnóticos a los sujetos con apnea durante el sueño, sobre todo del tipo obstructivo, porque estos agentes disminuyen el tono de los músculos de las vías respiratorias superiores a la vez que reducen la reacción de excitación a la hipoxia (Robinson y Zwillich, 1989). Estos individuos se benefician de estudios del sueño de toda la noche para guiar el tratamiento.

Insomnio en ancianos. Los ancianos, al igual que los sujetos muy jóvenes, tienden a dormir bajo un modelo *polifásico* (sesiones múltiples de sueño por día), más que en el modelo *monofásico* característico de los adultos más jóvenes. Pueden hacer siestas únicas o múltiples durante el día además del sueño nocturno. Este tipo vuelve muy difícil valorar el tiempo adecuado de sueño. Cualquier persona que tome siestas con regularidad experimentará sueño nocturno acortado, sin pruebas de que se afecte el estado de vigilia durante el día, independientemente de la edad. Este modelo se ejemplifica en las "culturas de siesta" y es, tal vez, de adaptación.

En los ancianos son distintos los perfiles farmacocinéticos de las sustancias hipnóticas, a causa de la reducción del agua corporal, la disminución de la función renal y el aumento de la grasa del cuerpo, lo cual da por resultado una semivida de las benzodiazepinas más prolongada. La dosis que genera sueño placentero y vigilia diurna adecuada durante una semana de administración puede causar confusión durante el día y amnesia hacia la tercera semana conforme sigue incrementándose la concentración, en particular con los hipnóticos de acción prolongada. Por ejemplo, la benzodiazepina diazepam, es muy soluble en lípidos y se excreta por el riñón. A causa del aumento de la grasa corporal y la disminución de la excreción renal que se producen de manera característica entre 20 y 80 años, la semivida del fármaco puede incrementarse cuatro veces entre estos límites.

Los ancianos que viven vidas plenas con estado de vigilia diurno relativamente normal quizá se quejen de insomnio porque ya no duermen tanto como cuando eran más jóvenes. El uso no sensato de hipnóticos en estos individuos puede causar trastornos cognitivos durante el día, y alterar de esta manera la propia calidad global de vida.

Una vez que un anciano ha estado tomando benzodiazepinas durante un periodo largo, sea por ansiedad durante el día o para sedación durante la noche, suspender la administración del fármaco puede ser un proceso prolongado y laborioso. Es probable que sean infructuosos los intentos de interrumpir el uso de dichos fármacos y por ello a veces se necesita continuarlo, aunque se prestará atención adecuada a los efectos adversos en horas diurnas.

Asistencia a los pacientes después del tratamiento prolongado con hipnóticos. Los individuos que han estado tomando hipnóticos durante muchos meses, o incluso años, representan un problema especial (Fleming, 1993). Si se ha consumido de manera regular una benzodiazepina durante más de dos semanas, debe disminuirse con lentitud en vez de interrumpirse de manera repentina. En algunos pacientes que reciben tratamiento con hipnóticos con una semivida corta, es más fácil cambiar primero a un hipnótico con semivida prolongada y, a continuación, efectuar la disminución a la brevedad posible. En un estudio de nueve pacientes en los que se sustituyó de modo repentino la benzodiazepina que tomaban por el hipnótico no benzodiazepínico zopiclona, que se administró durante un mes y después se interrumpió también de repente, se observó mejoría del sueño durante el tratamiento con dicho fármaco y no se encontraron efectos adversos al interrumpir su administración (Shapiro *et al.*, 1993).

El inicio de los síntomas de abstinencia de los medicamentos con semivida prolongada puede ser retrasado. Por tanto, hay que advertir al paciente acerca de los síntomas relacionados con los efectos de la abstinencia.

Guías de prescripción para el control del insomnio. Los hipnóticos que actúan al nivel de los receptores $GABA_A$, entre ellos las propias benzodiazepinas hipnóticas, lo mismo que los agentes de aparición más reciente zolpidem, zopiclona y zaleplón, son preferibles a los barbitúricos porque tienen un índice terapéutico más alto, son menos tóxicos si ocurre sobredosificación, tienen efectos más pequeños en la estructura del sueño, y el potencial de consumo excesivo es menor con ellos. Los compuestos con una semivida

más breve son los mejores para los pacientes con insomnio del inicio del sueño, pero sin ansiedad diurna importante que deben funcionar a toda su capacidad durante el día. Estos compuestos son también apropiados para los ancianos, por el menor riesgo de caídas accidentales y de depresión respiratoria. Sin embargo, paciente y médico deben percatarse de que pueden ocurrir también despertar temprano por la mañana, ansiedad de rebote durante el día y crisis amnésicas. Estos efectos adversos son más frecuentes con las dosis más altas de benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas de semivida más larga son más adecuadas para los pacientes que experimentan ansiedad importante durante el día y que pueden tolerar la sedación del día siguiente pero que experimentarían mayores trastornos a causa de la ansiedad de rebote durante el día. Estas benzodiazepinas son también apropiadas para los pacientes que reciben tratamiento por crisis depresivas mayores, porque los agentes de acción breve pueden empeorar el despertar temprano por la mañana. Sin embargo, las benzodiazepinas de acción más prolongada se pueden acompañar de trastornos cognitivos al día siguiente o de trastorno cognitivo retrasado durante el día (después de dos a cuatro semanas de tratamiento) como resultado de acumulación del fármaco con la administración repetida.

Deben evitarse medicamentos más antiguos, como barbitúricos, glutetimida y meprobamato, para el tratamiento del insomnio. Entrañan un potencial alto de consumo excesivo y su sobredosificación es peligrosa.

BIBLIOGRAFÍA

Amin, J., and Weiss, D.S. $GABA_A$ receptor needs two homologous domains of the β-subunit for activation by GABA but not by pentobarbital. *Nature*, **1993,** *366*:565–569.

Balter, M.B., and Uhlenhuth, E.H. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53*(suppl):34–39.

Cavallaro, R., Regazzetti, M.G., Covelli, G., and Smeraldi, E. Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet*, **1993,** *342*:374–375.

Dell, R.G. and Cloote, A.H. Patient-controlled sedation during transvaginal oocyte retrieval: An assessment of patient acceptance of patient controlled sedation using a mixture of propofol and alfentanil. *Eur. J. Anaesthesiol.*, **1998,** *15*:210–215.

Dresser, G.K., Spence, J.D., and Bailey, D.G. Pharmacokinetic–pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.*, **2000,** *38*:41–57.

Dujardin, K., Guieu, J.D., Leconte-Lambert, C., *et al*. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions: A study of untreated insomniacs. *Pharmacopsychiatry*, **1998,** *31*:14–18.

Fleming, J.A. The difficult to treat insomniac patient. *J. Psychosom. Res.*, **1993,** *37*(suppl 1):45–54.

ffrench-Mullen, J.M., Barker, J.L., and Rogawski, M.A. Calcium current block by (–)-pentobarbital, phenobarbital, and CHEB but not (+)-pentobarbital in acutely isolated hippocampal CA1 neurons: Comparison with effects on GABA-activated Cl^- current. *J. Neurosci.*, **1993,** *13*:3211–3221.

Frenkel, C., Duch, D.S., and Urban, B.W. Molecular actions of pentobarbital isomers on sodium channels from human brain cortex. *Anesthesiology*, **1990,** *72*:640–649.

Griffiths, R.R., Sannerud, C.A., Ator, N.A., and Brady, J.V. Zolpidem behavioral pharmacology in baboons: Self-injection, discrimination, tolerance and withdrawal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1992,** *260*:1199–1208.

Guglielminotti, J., Maury, E., Alzieu, M., *et al*. Prolonged sedation requiring mechanical ventilation and continuous flumazenil infusion after routine doses of clonazepam for alcohol withdrawal syndrome. *Intensive Care Med.*, **1999,** *25*:1435–1436.

Herrmann, W.M., Kubicki, S.T., Boden, S., *et al*. Pilot controlled, double-blind study of the hypnotic effects of zolpidem in patients with chronic "learned" insomnia: Psychometric and polysomnographic evaluation. *J. Int. Med. Res.*, **1993,** *21*:306–322.

Hindmarch, I., Fairweather, D.B., and Rombaut, N. Adverse events after triazolam substitution. *Lancet*, **1993,** *341*:55.

James, I. and Savage, I. Beneficial effect of nadolol on anxiety-induced disturbances of performance in musicians: A comparison with diazepam and placebo. *Am. Heart J.*, **1984,** *108*:1150–1155.

Kriel, R.L., Cloyd, J.C., and Pellock, J.M. Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: A prospective study. *Dev. Med. Child Neurol.*, **2000,** *42*:429–430.

Kummer, J., Guendel, L., Linden, J., *et al*. Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly psychiatric inpatients with insomnia. *J. Int. Med. Res.*, **1993,** *21*:171–184.

Lader, M., and File, S. The biological basis of benzodiazepine dependence. *Psychol. Med.*, **1987,** *17*:539–547.

Lovinger, D.M., Zimmerman, S.A., Levitin, M., *et al*. Trichloroethanol potentiates synaptic transmission mediated by γ-aminobutyric $acid_A$ receptors in hippocampal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1993,** *264*:1097–1103.

Lüddens, H., Pritchett, D.B., Köhler, M., *et al*. Cerebellar $GABA_A$ receptor selective for a behavioural alcohol antagonist. *Nature*, **1990,** *346*:648–651.

Macdonald, R.L., and McLean, M.J. Cellular bases of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsia*, **1982,** *23*(suppl 1):S7–S18.

Marszalec, W., and Narahashi, T. Use-dependent pentobarbital block of kainate and quisqualate currents. *Brain Res.*, **1993,** *608*:7–15.

Martin, P.R., Bhushan, C.M., Kapur, B.M., *et al*. Intravenous phenobarbital therapy in barbiturate and other hypnosedative withdrawal reactions: A kinetic approach. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1979,** *26*:256–264.

Mendelson, W.B. Pharmacologic alteration of the perception of being awake or asleep. *Sleep*, **1993,** *16*:641–646.

Meyer, B.R. Benzodiazepines in the elderly. *Med. Clin. North Am.*, **1982,** *66*:1017–1035.

Monane, M. Insomnia in the elderly. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53*(suppl):23–28.

Morin, C.M., Culbert, J.P., and Schwartz, S.M. Nonpharmacological interventions for insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *Am. J. Psychiatry*, **1994,** *151*:1172–1180.

Morselli, P.L. Zolpidem side effects. *Lancet*, **1993,** *342*:868–869.

Nattel, S., Wang, Z.G., and Matthews, C. Direct electrophysiological actions of pentobarbital at concentrations achieved during general anesthesia. *Am. J. Physiol.*, **1990,** *259*:H1743–H1751.

Nierenberg, A.A., Adler, L.A., Peselow, E., *et al*. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am. J. Psychiatry*, **1994,** *151*:1069–1072.

Nugent, M., Artru, A.A., and Michenfelder, J.D. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: Comparison to diazepam. *Anesthesiology*, **1982,** *56*:172–176.

Oldenhof, H., de Jong, M., Steenhoek, A., and Janknegt, R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1988,** *43*:263–269.

Pancrazio, J.J., Frazer, M.J., and Lynch, C., III. Barbiturate anesthetics depress the resting K^+ conductance of myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1993,** *265*:358–365.

Perrault, G., Morel, E., Sanger, D.J., and Zivkovic, B. Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1992,** *263*:298–303.

Polc, P. Electrophysiology of benzodiazepine receptor ligands: Multiple mechanisms and sites of action. *Prog. Neurobiol.*, **1988,** *31*:349–423.

Reeves, R.R., Carter, O.S., Pinkofsky, H.B., *et al*. Carisoprodol (SOMA): Abuse potential and physician unawareness. *J. Addict. Dis.*, **1999,** *18*:51–56.

Roehrs, T., Claiborue, D., Knox, M., and Roth, T. Effects of ethanol, diphenhydramine, and triazolam after a nap. *Neuropsychopharmacology*, **1993,** *9*:239–245.

Roncari, G., Timm, U., Zell, M., *et al*. Flumazenil kinetics in the elderly. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1993,** *45*:585–587.

Roth, T., and Roehrs, T.A. Issues in the use of benzodiazepine therapy. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53*(suppl):14–18.

Shapiro, C.M., MacFarlane, J.G., and MacLean, A.W. Alleviating sleep related discontinuance symptoms associated with benzodiazepine withdrawal: A new approach. *J. Psychosom. Res.*, **1993,** *37*(suppl 1):55–57.

Spivey, W.H. Flumazenil and seizures: An analysis of 43 cases. *Clin. Ther.*, **1992,** *14*:292–305.

Trapani, G., Altomare, C., Liso, G., *et al*. Propofol in anesthesia: Mechanism of action, structure–activity relationships, and drug delivery. *Curr. Med. Chem.*, **2000,** *7*:249–271.

Twyman, R.E., Rogers, C.J., and Macdonald, R.L. Differential regulation of -aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann. Neurol.*, **1989,** *25*:213–220.

Uhlenhuth, E.H., Balter, M.B., Ban, T.A., and Yang, K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV. Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *J. Clin Psychopharmacol.*, **1999,** *19*(6 suppl 2):23S–29S.

Walsh, J.K., Vogel, G.W., Schart, M., *et al*. A five-week polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med.*, **2000,** *1*:41–49.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Anonymous. Zolpidem for insomnia. *Med. Lett. Drugs Ther.*, **1993,** *35*:35–36.

Burt, D.R. Reducing GABA receptors. *Life Sci.*, **2003,** *73*:1741–1758.

Dement, W.C. Objective measurements of daytime sleepiness and performance comparing quazepam with flurazepam in two adult populations using the Multiple Sleep Latency Test. *J. Clin. Psychiatry*, **1991,** *52*(suppl):31–37.

Dooley, M., and Plosker, G.L. Zaleplon: A review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*, **2000,** *60*:413–445.

Essrich, C., Lorez, M., Benson, J.A., *et al*. Postsynaptic clustering of major $GABA_A$ receptor subtypes requires the $\gamma 2$ subunit and gephyrin. *Nature Neurosci.*, **1998,** *1*:563–571.

File, S.E. Tolerance to the behavioral actions of benzodiazepines. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **1985,** *9*:113–121.

Gardner, C.R., Tully, W.R., and Hedgecock, C.J. The rapidly expanding range of neuronal benzodiazepine receptor ligands. *Prog. Neurobiol.*, **1993,** *40*:1–61.

Garnier, R., Guerault, E., Muzard, D., *et al*. Acute zolpidem poisoning—analysis of 344 cases. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1994,** *32*:391–404.

Gary, N.E., and Tresznewsky, O. Clinical aspects of drug intoxication: Barbiturates and a potpourri of other sedatives, hypnotics, and tranquilizers. *Heart Lung*, **1983,** *12*:122–127.

Gillin, J.C., Spinweber, C.L., and Johnson, L.C. Rebound insomnia: A critical review. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1989,** *9*:161–172.

Greenblatt, D.J. Benzodiazepine hypnotics: Sorting the pharmacokinetic facts. *J. Clin. Psychiatry*, **1991,** *52*(suppl):4–10.

Heuss, L.T., and Inauen, W. The dawning of a new sedative: Propofol in gastrointestinal endoscopy. *Digestion*, **2004,** *69*:20–26.

Hoffman, E.J., and Warren, E.W. Flumazenil: A benzodiazepine antagonist. *Clin. Pharm.*, **1993,** *12*:641–656.

Holm, K.J., and Goa, K.L. Zolpidem: An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*, **2000,** *59*:865–889.

Jonas, J.M., Coleman, B.S., Sheridan, A.Q., and Kalinske, R.W. Comparative clinical profiles of triazolam versus other shorter-acting hypnotics. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53*(suppl):19–31.

Kleingoor, C., Wieland, H.A., Korpi, E.R., *et al*. Current potentiation by diazepam but not GABA sensitivity is determined by a single histidine residue. *Neuroreport*, **1993,** *4*:187–190.

Langtry, H.D., and Benfield, P. Zolpidem: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, **1990,** *40*:291–313.

Laurijssens, B.E., and Greenblatt, D.J. Pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships for benzodiazepines (review). *Clin. Pharmacokinet.*, **1996**, *30*:52–76.

Macdonald, R.L., and McLean, M.J. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action. *Adv. Neurol.*, **1986,** *44*:713–736.

McKeage, K., and Perry, C.M. Propofol: A review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*, **2003,** *17*:235–272.

Mendelson, W.B. Neuropharmacology of sleep induction by benzodiazepines. *Crit. Rev. Neurobiol.*, **1992,** *6*:221–232.

Mitler, M.M. Nonselective and selective benzodiazepine receptor agonists—where are we today? *Sleep*, **2000,** *23*(suppl 1):S39–S47.

National Institute of Mental Health Consensus Development Conference. Drugs and insomnia: The use of medications to promote sleep. *JAMA*, **1984,** *251*:2410–2414.

Nino-Murcia, G. Diagnosis and treatment of insomnia and risks associated with lack of treatment. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53*(suppl):43–47.

Petursson, H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*, **1994,** *89*:1455–1459.

Phillis, J.W., and O'Regan, M.H. The role of adenosine in the central actions of the benzodiazepines. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **1988,** *12*:389–404.

Pritchett, D.B., and Seeburg, P.H. γ-Aminobutyric acid A receptor $\alpha 5$-subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology. *J. Neurochem.*, **1990,** *54*:1802–1804.

Robinson, R.W., and Zwillich, C.W. The effect of drugs on breathing during sleep. In, *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (Kryger, M.H., Roth, T., and Dement, W.C., eds.) Saunders, Philadelphia, **1989.**

Rothschild, A.J. Disinhibition, amnestic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: A review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53*(suppl):69–79.

Saunders, P.A., and Ho, I.K. Barbiturates and the $GABA_A$ receptor complex. *Prog. Drug Res.*, **1990,** *34*:261–286.

Shapiro, H.M. Barbiturates in brain ischaemia. *Br. J. Anaesth.*, **1985,** *57*:82–95.

Sieghart, W., Fuchs, K., Tretter, V., *et al*. Structure and subunit composition of $GABA_A$ receptors. *Neurochem Int.*, **1999,** *34*:379–385.

Smith, M.C., and Riskin, B.J. The clinical use of barbiturates in neurological disorders. *Drugs*, **1991,** *42*:365–378.

Symposium (various authors). Modern hypnotics and performance. (Nicholson, A., Hippius, H., Rüther, E., and Dunbar, G., eds.) *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, **1986a,** *332*:3–174.

Symposium (various authors). Chlormethiazole 25 years: Recent developments and historical perspectives. (Evans, J.G., Feuerlein, W., Glatt, M.M., Kanowski, S., and Scott, D.B., eds.) *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, **1986b,** *329*:1–198.

Symposium (various authors). Critical issues in the management of insomnia: Investigators report on estazolam. (Roth. T., ed.) *Am. J. Med.*, **1990,** *88*(suppl):1S–48S.

Tanaka, E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **1999,** *24*:347–355.

Whiting, P.J. The $GABA_A$ receptor gene family: New opportunities for drug development. *Curr. Opin. Drug. Discov. Dev.*, **2003**, 6:648–657.

Woods, J.H., Katz, J.L., and Winger, G. Benzodiazepines: Use, abuse, and consequences. *Pharmacol. Rev.*, **1992,** *44*:151–347.

Woods, J.H., and Winger, G. Abuse liability of flunitrazepam. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1997,** *17*:1S–57S.

CAPÍTULO 17

FARMACOTERAPIA DE LA DEPRESIÓN Y DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Ross J. Baldessarini

La posibilidad de contar con fármacos que tuvieran eficacia demostrable contra trastornos psiquiátricos y el uso de tales productos se amplió desde finales del decenio de 1950, al grado que 10 a 15% de las recetas emitidas en Estados Unidos corresponden a fármacos con que se busca modificar procesos psíquicos (sedar, estimular o modificar el ánimo, la cognición o el comportamiento). El uso óptimo de los psicotrópicos obliga a tener conocimientos detallados de los diagnósticos diferenciales de los cuadros psiquiátricos (American Psychiatric Association, 2000; Sadock y Sadock, 2000).

La obtención de los psicotrópicos ha coincidido con estudios de sistemas de receptor/efector y de vías de biosíntesis y degradación de neurotransmisores monoamínicos (como las catecolaminas y la serotonina [5-hidroxitriptamina, 5-HT] descritas en los capítulos 6, 11 y 12). Las interpretaciones mecanísticas de la eficacia de los psicotrópicos en el sistema nervioso central (SNC) fue el punto de partida de investigaciones sobre causas de enfermedades psíquicas (Baldessarini, 2000). Los antipsicóticos, los estabilizadores del ánimo y los antidepresivos utilizados para combatir las enfermedades psíquicas más graves han tenido una trascendencia extraordinaria en la práctica y la teoría psiquiátricas, impacto que podría ser denominado legítimamente como revolucionario y que muestra siempre innovaciones incesantes.

No son completas las bases racionales ni la evaluación de la eficacia de cualquier fármaco, pero en este terreno es particularmente difícil esclarecer todo lo concerniente a los productos psicoactivos. Se desconoce la patogenia fundamental de tales trastornos. Además, es imposible reproducir en modelos animales las características esenciales de trastornos psíquicos de seres humanos, porque en los animales es difícil comparar estados de afectividad, comunicación y relaciones sociales, con los correspondientes a los seres humanos. Por tal razón, han sido de escasa utilidad los métodos de detección en animales, para descubrir algún nuevo agente psicoterápico. Por último, la evaluación clínica de fármacos nuevos ha sido obstaculizada por la falta de homogeneidad dentro de grupos diagnósticos y por la dificultad de aplicar mediciones válidas y sensibles del efecto terapéutico. Como consecuencia, los estudios de psicotrópicos en seres humanos han generado a menudo resultados equívocos o incongruentes. Sin embargo, gracias a la farmacología contemporánea se cuenta con muchas técnicas para definir las acciones de psicotrópicos conocidos y otros agentes con actividad en el SNC, a niveles celular y molecular (*véanse* caps. 1 y 12). Las estrategias que definen la actividad de compuestos por receptores o transportadores específicos permitirá identificar a agentes nuevos y así contar con fármacos de reciente síntesis para la terapia de trastornos psiquiátricos (Kent, 2000).

Hipótesis biológicas en las enfermedades mentales. La aparición de fármacos relativamente eficaces y selectivos para el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos maniacodepresivos alentó a la formulación de conceptos biológicos de la patogenia de estas enfermedades mentales mayores. Además, se descubrieron otros agentes que imitan algunos de los síntomas de las enfermedades mentales graves. Entre ellos están la dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD), que induce alucinaciones y alteración de los estados emocionales, y antihipertensores como reserpina, que pueden inducir depresión, y estimulantes que tal vez induzcan estados maníacos o psicóticos cuando se toman en exceso. Una hipótesis importante que se originó en estas consideraciones se basó en observaciones que indicaban que los antidepresivos incrementan la actividad biológica de los neurotransmisores monoamínicos en el sistema nervioso central (SNC), y que los compuestos antiadrenérgicos pueden inducir depresión. Estas observaciones motivaron a especular que la deficiencia de la transmisión aminérgica en el SNC podría ser causa de depresión, o que el exceso quizá culmine en manía. Más aún, como los antipsicóticos antagonizan las acciones de la dopamina como neurotransmisor en el prosencéfalo (porción anterior del encéfalo), se propuso que puede haber un estado de sobreactividad funcional de la dopamina en el sistema límbico o en la corteza cerebral en caso de esquizofrenia o manía. De otra manera, en los pacientes psicóticos podría producirse en particular o en cantidades excesivas un compuesto psicoticomimético endógeno. Este criterio "farmacocéntrico" para la elaboración de hipótesis es atrayente, y ha ganado fuerte estímulo en estudios sobre las acciones de los antipsicóticos y antidepresivos, a la vez que ha incitado la creación ulterior de sustancias similares. Por otra parte, la admisibilidad de estas hipótesis biológicas ha despertado el interés por la investigación en genética, lo mismo que en bioquímica clínica. A pesar de los grandes esfuerzos efectuados, los intentos de comprobar los cambios metabólicos en sujetos humanos con base en estas hipótesis no han logrado, en resumen, una corroboración firme o convincente (Baldessarini, 2000; Musselman *et al.*, 1998). Más aún, los resultados de estudios genéticos ofrecen pruebas de que la herencia

explica sólo una parte de la causa de las enfermedades mentales, y deja espacio para las hipótesis ambientales y psicológicas.

Los antipsicóticos, ansiolíticos, antimaníacos y antidepresivos tienen efectos en mecanismos corticales, límbicos, hipotalámicos y del tallo encefálico, de importancia fundamental para la regulación de las funciones de excitación, conservación del conocimiento, afecto y autónomas. Las modificaciones fisiológicas y farmacológicas de tales regiones encefálicas pueden tener importantes consecuencias conductuales y efectos clínicos útiles, sea cual sea el origen de cualquier trastorno psíquico. La falta de especificidad sintomática o incluso sindrómica de la mayor parte de los psicotrópicos tiende a reducir las posibilidades de encontrar una correlación metabólica definida para una enfermedad específica concebida en las solas acciones de los agentes terapéuticos. Por último, son formidables los problemas técnicos relacionados con los intentos por estudiar los cambios del metabolismo *in vivo* o de la química del cerebro humano después de la muerte. Entre estos problemas se encuentran efectos parásitos ("artefactos") introducidos por el propio tratamiento farmacológico.

En resumen, la información disponible no permite concluir que las lesiones biológicas definidas sean o no una base de importancia crucial de las enfermedades mentales más graves (salvo los delirios y las demencias). Aun sin tal vínculo, es posible brindar tratamiento médico eficaz a los pacientes psiquiátricos. Sería una insensatez clínica no calcular en su justa medida la importancia de los factores psicológicos y sociales en las manifestaciones de las enfermedades mentales, o soslayar los aspectos psicológicos del comportamiento de los tratamientos biológicos (Baldessarini, 2000).

CARACTERIZACIÓN DE TRASTORNOS DEPRESIVOS Y DE ANSIEDAD

Las manifestaciones clínicas primarias de la depresión mayor incluyen depresión del ánimo y deficiencia de funciones. Algunos signos de los trastornos depresivos "se traslapan" con los de los trastornos de ansiedad e incluyen el síndrome de *pánico-agorafobia, fobias* graves, *trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social*, y *trastorno de estrés postraumático* así como *trastorno obsesivocompulsivo*. Los extremos del estado de ánimo también pueden vincularse con psicosis, tal como se manifiestan por ideas desordenadas o delirantes y percepciones que suelen ser congruentes con el estado de ánimo predominante. Por el contrario, los cambios secundarios en el ánimo pueden acompañar a trastornos psicóticos. Esta superposición de trastornos puede ocasionar errores en el diagnóstico y, como consecuencia, tratamiento subóptimo (American Psychiatric Association, 2000). Los trastornos del ánimo y la ansiedad son las enfermedades psíquicas más comunes y cada una afecta incluso a 10% de la población general estadounidense en algún momento de su vida (Kessler *et al.*, 1994).

La depresión clínica se distingue de la pena, tristeza y desilusión normales, y de la disforia o desmoralización que suele relacionarse con enfermedad médica. El padecimiento se diagnostica, y a menudo se trata, de modo insuficiente (McCombs *et al.*, 1990; Suominen *et al.*, 1998). La depresión mayor se caracteriza por sensaciones de tristeza y desesperación intensas, lentificación de los procesos mentales y pérdida de la concentración, preocupación pesimista, falta de placer, autodepreciación, y agitación variable u hostilidad. También ocurren cambios físicos, particularmente en sujetos con depresión grave, vital o "melancólica". Éstos incluyen insomnio o hipersomnia; alteraciones de los modelos del consumo de alimentos, con anorexia y pérdida de peso o a veces consumo excesivo de comida; decremento de la energía y de la libido, y alteración de los ritmos de actividad, temperatura corporal y muchas funciones endocrinas, ritmos circadianos y ultradianos normales. Incluso 10 a 15% de personas con grave depresión clínica y 25% de los que tienen un trastorno bipolar presentan conducta suicida en algún momento de su vida (Tondo *et al.*, 2003). Los individuos con depresión por lo común mejoran con los antidepresivos o en caso de personas resistentes al tratamiento o con la forma grave, lo harán a la terapia electroconvulsiva (*electroconvulsive therapy*, ECT). Este método sigue siendo la modalidad más rápida y eficaz contra la depresión aguda y profunda y a veces salva la vida en individuos que recurren al suicidio de manera contumaz (Rudorfer *et al.*, 1997). No se ha definido la eficacia de otras formas de terapias biológicas contra la depresión (como la estimulación magnética del encéfalo o la estimulación del neumogástrico). La decisión de utilizar un antidepresivo depende del síndrome clínico inicial, su gravedad y de los antecedentes personales y familiares del enfermo.

Los principales trastornos del ánimo o afectividad incluyen los síndromes de *depresión mayor* (denominada antiguamente *melancolía*) y el *trastorno bipolar* (llamado en épocas pasadas *trastorno maniacodepresivo*). La prevalencia permanente del trastorno bipolar es de 1 a 2% en el caso del tipo I (con *manía*). Su frecuencia es aproximadamente el doble si se incluyen los casos de depresión recurrente con oscilaciones más benignas del ánimo *(hipomanía)* (trastorno bipolar de tipo II). El riesgo permanente de la depresión mayor es mucho más grande, en niveles de 5 a 10% con el doble en mujeres que en varones. Los trastornos mencionados suelen incluir alteraciones en las funciones del sistema autónomo (como alteración de ritmos de actividad, el sueño y el apetito) y de la conducta, así como anormalidades persistentes del ánimo. Los trastornos en cuestión se acompañan de un mayor peligro de daño a la propia persona o suicidio, o también una mayor cifra de mortalidad por trastornos médicos generales sensibles al estrés, complicaciones médicas del abuso de alcohol o drogas ilícitas, además del cuadro patológico principal o de accidentes. El trastorno bipolar se caracteriza por la enorme posibilidad de recidivas de la depresión profunda y de la excitación maníaca, a menudo con rasgos psicóticos.

Los trastornos psiquiátricos menos comunes incluyen aquellos que habían recibido el nombre de *psiconeurosis*, considerados en la actualidad como trastornos propios de la ansiedad. El sujeto no pierde su capacidad de "abarcar" o entender la realidad, pero el sufrimiento y la incapacidad en muchas ocasiones son graves. Los trastornos de ansiedad pueden ser agudos y transitorios o más a menudo recurrentes o persistentes. Sus síntomas incluyen a veces cambios del ánimo (miedo, pánico o disforia) o anormalidades limitadas de la cognición (obsesiones, miedos irracionales o fobias) o del comportamiento (evitación, rituales o compulsiones, signos seudoneurológicos o de conversión "histérica" o fijación en síntomas físicos imaginados o exagerados). En los trastornos que se han mencionado, los fármacos pueden ser beneficiosos, sobre todo al modificar la ansiedad y la depresión coexistentes, para facilitar un programa más integral de tratamiento y rehabilitación. Los antidepresivos y los sedantes-ansiolíticos suelen utilizarse para combatir los trastornos de ansiedad.

Antidepresivos

Muchos de los fármacos de esta categoría ejercen acciones importantes en el metabolismo de los transmisores monoamínicos y sus receptores, en particular la noradrenalina y la serotonina (Buckley y Waddington, 2000; Owens *et al.*, 1997) (cuadro 17-1).

Historia. *Inhibidores de la monoaminooxidasa.* En 1951 se sintetizaron la *isoniazida* y la iproniazida, su derivado isopropílico, para tratar la tuberculosis. Se observó que la iproniazida, derivado hidrazínico, mejoraba el ánimo en los tuberculosos, pero ante sus efectos tóxicos en el hígado se dejó de utilizar con esa finalidad. En 1952, Zeller *et al.* observaron que la iproniazida, a diferencia de la isoniazida, inhibía a la monoaminooxidasa (MAO). Después de investigaciones hechas por Kline y Crane a mediados del decenio de 1950, se utilizó la isoniazida (MARSILID) para tratar a los sujetos deprimidos; desde el punto de vista histórico constituyó el primer antidepresivo que se utilizaba en seres humanos (Healy, 1997). Más adelante fueron introducidos en la práctica clínica otros dos inhibidores de MAO derivados de hidracina, la *fenelzina* (análogo estructural de la fenetilamina, amina endógena) y la *isocarboxazida*. La *tranilcipromina*, estructuralmente similar a la anfetamina, fue el primer inhibidor de MAO no relacionado con la hidrazina, que se sintetizó y distribuyó en el mercado. La síntesis de inhibidores reversibles y selectivos de MAO que pudieran tener aplicaciones más amplias (como la selegilina [ELDEPRYL] contra enfermedad de Parkinson) fue estimulada por el conocimiento de que los primeros inhibidores de MAO originaban un bloqueo irreversible y no selectivo de MAO-A y MAO-B, encargadas de la degradación metabólica de dopamina, noradrenalina y serotonina en tejidos neuronales. Se utilizaron otros tres inhibidores de MAO para situaciones no vinculadas con la inhibición de MAO y fueron *furazolidona* (FUROXONE, antiinfeccioso); *procarbazina* (MATULANE; N-metilhidrazina, indicada para tratar enfermedad de Hodgkin), y la *linezolida* (ZYVOX, antibiótico utilizado contra enfermedades graves).

Antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Häfliger y Schindler sintetizaron, a finales del decenio de 1940, una serie de más de 40 derivados iminodibenzílicos, para su posible aplicación como antihistamínicos, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos. Uno de ellos fue la imipramina, compuesto de la dibenzazepina, que difiere de las fenotiazinas sólo por la sustitución del azufre por un puente etileno para producir un anillo central de siete miembros, análogo al de los antipsicóticos del grupo de la benzazepina (*véase* cap. 18). Después de la investigación en animales, se seleccionaron unos cuantos compuestos para las pruebas terapéuticas, entre ellos la imipramina, con base en sus propiedades sedantes o hipnóticas. Durante la investigación clínica de estos análogos de la fenotiazina putativos, Kuhn (1958) encontró de manera fortuita que, a diferencia de las fenotiazinas, la imipramina era relativamente ineficaz para tranquilizar a los pacientes psicóticos agitados, pero que tenía un efecto notable en sujetos deprimidos. Desde entonces se han acumulado pruebas indiscutibles de su eficacia en estos pacientes (Potter *et al.*, 1998; Thase y Nolen, 2000).

Otros antidepresivos tricíclicos con una cadena lateral de amina terciaria (incluso amitriptilina, doxepina e imipramina) bloquean la captación neuronal tanto de serotonina como de noradrenalina, y la clomipramina es relativamente selectiva contra la serotonina (cuadro 17-2). Después de esta influencia, a principios del decenio de 1970 se crearon inhibidores aún más selectivos de la recaptación de serotonina, que surgieron a partir de las observaciones efectuadas por Carlsson de que los antihistamínicos, incluso la clorfeniramina y difenhidramina, inhibieron el transporte de serotonina o noradrenalina. Las modificaciones químicas condujeron al inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina más temprano, la *zimelidina*, pronto seguida por la creación de la *fluoxetina* y la *fluvoxamina* (cuadro 17-2) (Carlsson y Wong, 1997; Fuller, 1992; Masand y Gupta, 1999; Tollefson y Rosenbaum, 1998; Wong y Bymaster, 1995). La zimelidina fue la primera que se utilizó en clínica, pero se eliminó debido a relación con enfermedades febriles y casos de parálisis ascendente de Guillain-Barré, lo que dejó a la fluoxetina y la fluvoxamina como los primeros inhibidores selectivos de la captación de serotonina (denominados SSRI o SRI *[selective serotonin reuptake inhibitors]*) ampliamente utilizados. La síntesis de los agentes anteriores también fue simultánea con la identificación de compuestos con selectividad por la recaptación de noradrenalina, junto con otros que fueron eficaces contra la recaptación de serotonina y noradrenalina (una vez más, con posibilidades de ser aplicados además en la depresión, la ansiedad o ambos cuadros) (como el caso de la *atomoxetina* [STRATTERA] y duloxetina [CYM BALTA]).

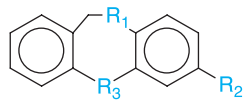
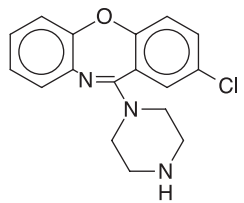
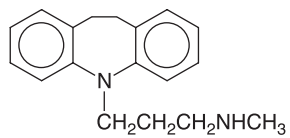
Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad. *Antidepresivos tricíclicos.* La búsqueda de compuestos relacionados desde el punto de vista químico con la imipramina ha dado por resultado múltiples análogos. Además de las dibenzazepinas, la imipramina y su congénere amínico secundario (y metabolito mayor) *desipramina*, lo mismo que su derivado 3-cloro *clomipramina*, existen *amitriptilina* y su metabolito *N*-desmetilado *nortriptilina* (dibenzocicloheptadieno), lo mismo que la *doxepina* (una dibenzoxepina) y la *protriptilina* (un dibenzocicloheptatrieno). Otros compuestos relacionados, desde el punto de vista estructural, son *trimipramina* (una dibenzazepina, con sólo efectos débiles sobre el transporte de amina); *maprotilina* ("tetracíclico" que contiene un puente etileno adicional a través del anillo central de seis carbonos), y *amoxapina* (una piperazinildibenzoxazepina con propiedades antidepresivas y neurolépticas mixtas). Debido a que todos estos agentes tienen un centro molecular de tres anillos y casi todos comparten propiedades farmacológicas (inhibición de la recaptación de noradrenalina) y clínicas (antidepresivos, ansiolíticos), para este grupo puede usarse el nombre trivial "antidepresivos tricíclicos". En el cuadro 17-1 se presentan las estructuras y otras características de los antidepresivos.

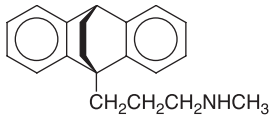
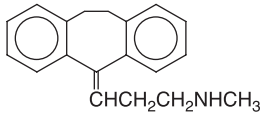
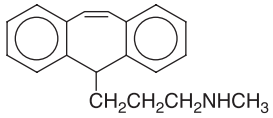
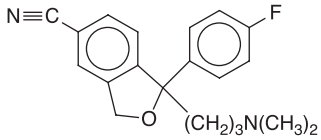
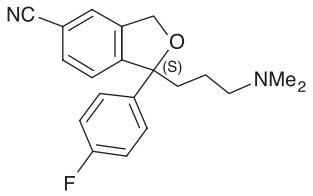
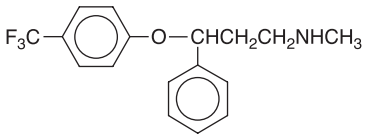
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El citalopram y la fluoxetina son racematos; la *sertralina* y la *paroxetina* son enantiómeros independientes. El escitalopram es el enantiómero *(S)* del citalopram. La fluoxetina y su principal metabolito norfluoxetina son muy activos contra el transporte de serotonina y pudieran poseer también efectos antimigrañosos que no posee el enantiómero *(R)* de la fluoxetina. Este último enantiómero también es activo contra el transporte de serotonina y su acción es más breve que el enantiómero *(S)*, pero su aplicación clínica fue entorpecida por sus efectos electrocardiográficos adversos. La norfluoxetina *(R)* es casi inactiva (Wong *et al.*, 1993). No se encuentran bien establecidas las relaciones entre estructura y actividad para los inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI). Sin embargo, se sabe que la *para*-localización del sustitutivo CF_3 de la fluoxetina (cuadro 17-1) es indispensable para la potencia transportadora de serotonina. Su eliminación y sustitución en la *orto*-posición de un grupo metoxi da por resultado la *nisoxetina*, un inhibidor muy selectivo de la captación de noradrenalina.

Inhibidores de monoaminooxidasa. Los inhibidores de MAO no selectivos utilizados en seres humanos son hidrazinas reactivas (fenelzina e isocarboxazida) o un derivado anfetamínico (tranilcipromina). La selegilina, una propargilamina, contiene una ligadura acetilénica reactiva y es relativamente específica para MAO-B (Cesura y Pletscher, 1992). Cada uno de estos sustratos reactivos, después de ser oxidados hasta formar productos intermedios reactivos, por acción de MAO, interactúan de modo irreversible para inactivar el grupo protésico flavínico de la enzima MAO (Krishnan, 1998). La ciclización de la cadena lateral de la anfetamina dio por resultado la tranilcipromina. Después de formación de un producto intermedio imínico reactivo por acción

Cuadro 17-1

Antidepresivos: estructuras químicas, dosis y presentaciones y efectos adversos

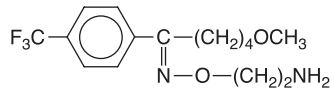
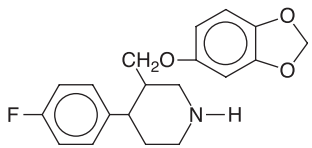
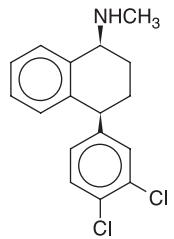
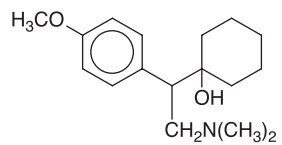
NOMBRE NO COMERCIAL (REGISTRADO)	DOSIS Y PRESENTACIONES			EFECTOS AMÍNICOS	EFECTOS ADVERSOS								
	Dosis usual mg/día	*Dosis extrema en mg/día*	*Presentación*		*Agitación*	*Convulsiones*	*Sedación*	*Hipotensión*	*Efectos anticolinérgicos*	*Efectos en vías gastrointestinales*	*Incremento ponderal*	*Efectos en la actividad sexual*	*Efectos en corazón*
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina **Aminas tricíclicas terciarias**  R_1 R_2 R_3													
Amitriptilina (ELAVIL, y otros más) C H $C{=}CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	100-200	25-300	O, I	NE, 5-HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
Clomipramina (ANAFRANIL) C Cl $N{-}(CH_2)_3N(CH_3)_2$	100-200	25-250	O	NE, 5-HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Doxepina (ADAPIN, SINEQUAN) O H $C{=}CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	100-200	25-300	O	NE, 5-HT	0	2+	3+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
Imipramina (TOFRANIL y otros más) C H $N{-}(CH_2)_3N(CH_3)_2$	100-200	25-300	O, I	NE, 5-HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
(+)-Trimipramina (SURMONTIL) C H $N{-}CH_2CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$	75-200	25-300	O	NE, 5-HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: **Aminas tricíclicas secundarias**													
Amoxapina (ASENDIN) 	200-300	50-600	O	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+
Desipramina (NORPRAMIN) 	100-200	25-300	O	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+

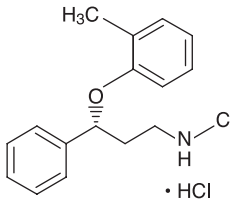
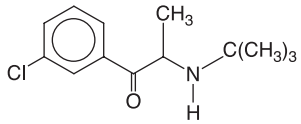
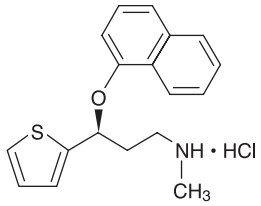
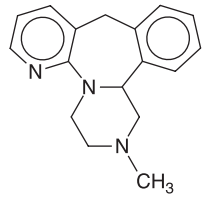
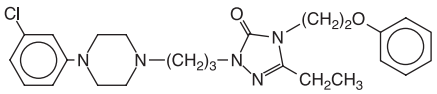
Maprotilina (LUDIOMIL) 	100-150	25-225	O	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Nortriptilina (PAMELOR) 	75-150	25-250	O	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptilina (VIVACTIL) 	15-40	10-60	O	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina													
(±)-Citalopram (CELEXA) 	20-40	10-60	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(+)-Escitalopram (LEXAPRO) 	20-40	10-60	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(±)-Fluoxetina (SARAFEM) 	20-40	5-50	O	5-HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+

(Continúa)

Cuadro 17-1

Antidepresivos: estructuras químicas, dosis y presentaciones y efectos adversos (continuación)

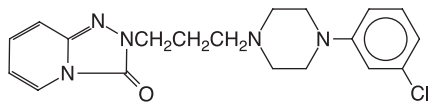
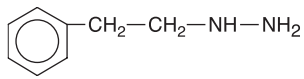
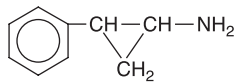
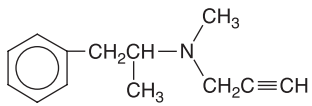
NOMBRE NO COMERCIAL (REGISTRADO)	DOSIS Y PRESENTACIONES			EFECTOS AMÍNICOS	EFECTOS ADVERSOS								
	Dosis usual mg/día	*Dosis extrema en mg/día*	*Presentación*		*Agitación*	*Convulsiones*	*Sedación*	*Hipotensión*	*Efectos anticolinérgicos*	*Efectos en vías gastrointestinales*	*Incremento ponderal*	*Efectos en la actividad sexual*	*Efectos en corazón*
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina *(cont.)*													
Fluvoxamina (LUVOX)	100-200	50-300	O	5-HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
													
(−)-Paroxetina (PAXIL)	20-40	10-50	O	5-HT	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0
													
(+)-Sertralina (ZOLOFT)	100-150	50-200	O	5-HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
													
(±)-Venlafaxina (EFFEXOR)	75-225	25-375	O	5-HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+
													

Antidepresivos atípicos													
(−)-Atomoxetina (STRATTERA) 	40-80 (niños: 1.0-1.4 mg/kg)	20-150	O	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropión (WELLBUTRIN) 	200-300	100-450	O	DA, ¿NE?	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
(+)-Duloxetina (CYMBALTA) 	80-100	40-120	O	NE, 5-HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+
(±)-Mirtazapina (REMERON) 	15-45	7.5-45	O	5-HT, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0
Nefazodona* (SERZONE) 	200-400	100-600	O	5-HT	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+

(Continúa)

Cuadro 17-1

Antidepresivos: estructuras químicas, dosis y presentaciones y efectos adversos (continuación)

NOMBRE NO COMERCIAL (REGISTRADO)	DOSIS Y PRESENTACIONES			EFECTOS AMÍNICOS	EFECTOS ADVERSOS								
	Dosis usual mg/día	*Dosis extrema en mg/día*	*Presentación*		*Agitación*	*Convulsiones*	*Sedación*	*Hipotensión*	*Efectos anticolinérgicos*	*Efectos en vías gastrointestinales*	*Incremento ponderal*	*Efectos en la actividad sexual*	*Efectos en corazón*
Antidepresivos atípicos *(cont.)*													
Trazodona[†] (DESYREL) 	150-200	50-600	O	5-HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+
Inhibidores de la monoaminooxidasa													
Fenelzina (NARDIL) 	30-60	15-90	O	NE, 5-HT, DA	0/+	0	+	+	0	0/+	+	3+	0
Tranilcipromina (PARNATE) 	20-30	10-60	O	NE, 5-HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+	0
(−)-Selegilina (ELDEPRYL) 	10	5-20	O	DA, ¿NE?, ¿5-HT?	0	0	0	0	0	0	0	+	0

NOTA: Casi todos los fármacos son sales de clorhidrato, pero SURMONTIL y LUVOX son maleatos; CELEXA es un bromhidrato, y REMERON es una base libre. Se ha aprobado el uso de la selegilina para combatir la enfermedad de Parkinson incipiente, pero posee muchos efectos antidepresivos, especialmente con dosis diarias de 20 mg o mayores y está en estudio para ser aplicada en parche transdérmico. ABREVIATURAS: O, comprimido o cápsula oral (ingerible); I, presentación inyectable; NE, noradrenalina *(norepinephrine);* DA, dopamina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina o serotonina; 0, insignificante; 0/+, mínimo; +, leve; 2+, moderado; 3+, moderadamente intenso; 4+, intenso. [*]Nefazodona: tiene como efecto adverso adicional impotencia (+) y moderado riesgo de efectos tóxicos en hígado. [†]Trazodona: como efecto adverso adicional tiene al priapismo (+).

Cuadro 17-2

Potencia de los antidepresivos en los transportadores humanos de neurotransmisores amínicos

FÁRMACO	NET	SERT	DAT	SELECTIVIDAD POR NE o 5-HT
Agentes con selectividad por NE				
Desipramina	0.83	17.5	3 200	21.1
Protriptilina	1.40	19.6	2 130	14
Norclomipramina	2.50	41	—	16.4
Atomoxetina	3.52	43	1 270	12.2
Nortriptilina	4.35	18.5	1 140	4.25
Oxaprotilina	5	4 000	4 350	800
Lofepramina	5.30	71.4	18 500	13.5
Reboxetina	7.14	58.8	11 500	8.24
Maprotilina	11.1	5 900	1 000	532
Nomifensina	15.6	1 000	55.6	64.1
Amoxapina	16.1	58.5	4 350	3.63
Doxepina	29.4	66.7	12 200	2.27
Mianserina	71.4	4 000	9 100	56
Viloxazina	156	17 000	100 000	109
Mirtazapina	4 760	100 000	100 000	21.0
Agentes con selectividad por 5-HT				
Paroxetina	40	0.125	500	320
Clomipramina	37	0.280	2 200	132
Sertralina	417	0.293	25	1 423
Fluoxetina	244	0.810	3 600	301
S-Citalopram	7 840	1.10	>10 000	7 127
R,S-Citalopram	5 100	1.38	28 000	3 696
Imipramina	37	1.41	8 300	26.2
Duloxetina	11.2	1.55	—	7.23
Fluvoxamina	1 300	2.22	9 100	586
Amitriptilina	34.5	4.33	3 200	7.97
Nor_1-citalopram	780	7.40	—	105
Dotiepina	45.5	8.33	5 300	5.46
Venlafaxina	1 060	9.10	9 100	116
Milnacipran	83.3	9.10	71 400	9.15
Nor_2-citalopram	1 500	24	—	62.5
Norfluoxetina	410	25	1 100	16.4
Norsertralina	420	76	440	55
Zimelidina	9 100	152	12 000	59.9
Trazodona	8 300	160	7 140	51.9
Nefazodona	60	200	360	1.80
Trimipramina	2 400	1 500	10 000	264
Bupropión	52 600	9 100	526	5.78

NOTA: La potencia se expresa en la forma de constante de inhibición (K_i) a partir de datos de cuantificaciones de competencia por transporte del ligando radiactivo con membranas obtenidas de líneas celulares en que se ha hecho transfección con genes humanos correspondientes a proteínas transportadoras específicas (T). Los agentes son clasificados en orden descendente de potencia (incremento de K_i) en lo que se refiere a transportador de noradrenalina (*norepinephrine-transporter,* NET) o de serotonina (*serotonin transporter,* SERT). La selectividad se basa en la proporción de los valores de K_i. Algunos fármacos de esta lista no se distribuyen para uso en seres humanos en Estados Unidos. Adviértase que el agente más potente con selectividad por NET es la desipramina, el menos potente es la mirtazapina y los que mayor selectividad muestran por NET en comparación con SERT son la oxaprotilina y su congénere maprotilina. En el caso de SERT, los agentes más potentes son la paroxetina y la clomipramina, y el menos potente es el bupropión; el citalopram es el que mayor selectividad tiene, por encima de NET. El bupropión es el único agente con moderada selectividad por el transportador de dopamina (*dopamine transporter,* DAT), mayor que la que tiene por NET y SERT. Datos adaptados de Frazer, 1997; Owens *et al*., 1997; y Leonard y Richelson, 2000.

de MAO, la inhibición de MAO por dicho derivado ciclopropilamínico quizás incluyó la reacción de un grupo sulfhidrilo en el sitio activo de MAO. Ante la inactivación irreversible de MAO, los compuestos mencionados originan inhibición duradera que persiste a veces incluso dos semanas después de haber interrumpido el consumo del medicamento. Se han investigado los inhibidores de MAO-A reversibles y de acción breve (*reversible inhibitors MAO-A,* RIMA) con actividad antidepresiva; incluyen un piperidilobenzofurano *(brofaromina),* una morfolinobenzamida (*meclobemida* [AUROrix, MANERIX]) y una oxazolidinona (toloxatona) (Danish University Antidepressant Group, 1993; Delini-Stula *et al.,* 1988).

Propiedades farmacológicas. ***Antidepresivos tricíclicos y otros inhibidores de la recaptación de noradrenalina.*** El conocimiento de las propiedades farmacológicas de los antidepresivos aún es incompleto, y su interpretación coherente queda limitada por la falta de una teoría psicobiológica convincente de los trastornos del estado de ánimo. Las acciones de los antidepresivos tricíclicos parecidos a la imipramina comprenden una gama de adaptaciones secundarias complejas a sus acciones iniciales como inhibidores del transporte (la recaptación) neuronal de noradrenalina, y bloqueo variable del transporte de serotonina (cuadro 17-2) (Barker y Blakely, 1995; Beasley *et al.,* 1992; Leonard y Richelson, 2000; Potter *et al.,* 1998; Wamsley *et al.,* 1987). Los antidepresivos de tipo tricíclico con cadenas laterales amínicas secundarias o los metabolitos *N*-desmetilados *(nor)* de fármacos con porciones de amina terciaria (p. ej., amoxapina, desipramina, maprotilina, norclomipramina, nordoxepina y nortriptilina) son inhibidores relativamente selectivos del transporte de noradrenalina. Casi todos los antidepresivos tricíclicos amínicos terciarios también inhiben la recaptación de serotonina.

Es posible que los inhibidores relativamente selectivos de la recaptación de noradrenalina, que incluyen la atomoxetina y la *reboxetina,* compartan muchas de las acciones de los antiguos inhibidores del transporte de noradrenalina (Kent, 2000; Kratochvil *et al.,* 2003) como la desipramina (Delgado y Michaels, 1999). Entre los antidepresivos tricíclicos, la trimipramina es excepcional por cuanto carece de efectos inhibidores notorios en el transporte de monoamina (cuadro 17-2), y aún no se explican sus acciones.

Los antidepresivos tricíclicos y otros con actividad en noradrenalina no bloquean el transporte de dopamina (cuadro 17-2), y con ello difieren de los estimulantes de SNC, que incluyen cocaína, metilfenidato y anfetaminas (*véase* cap. 10). A pesar de ello, pueden facilitar de manera indirecta los efectos de la dopamina al inhibir el transporte inespecífico de dicha sustancia en las terminaciones noradrenérgicas de la corteza encefálica. Los antidepresivos tricíclicos también desensibilizan los autorreceptores dopamínicos D_2 por algunos mecanismos no conocidos y también tienen contribuciones no precisadas en la conducta (Potter *et al.,* 1998).

Además de sus efectos inhibidores del transporte, los antidepresivos tricíclicos tienen interacciones variables con receptores adrenérgicos (cuadro 17-3). La presencia de esas interacciones de receptores, o la ausencia de las mismas, parece indispensable para las respuestas subsiguientes a la disponibilidad aumentada de noradrenalina extracelular en las sinapsis o cerca de las mismas. Casi todos los antidepresivos tricíclicos tienen al menos afinidad moderada y selectiva para receptores adrenérgicos α_1, mucho menos para α_2, y casi ninguna para receptores β. Los receptores α_2 incluyen los autorreceptores presinápticos que limitan la actividad neurofisiológica de las neuronas noradrenérgicas que ascienden desde el locus ceruleus en el tallo encefálico para participar en proyecciones en el mesencéfalo y el prosencéfalo. Las mismas neuronas mencionadas envían proyecciones descendentes a eferentes colinérgicos preganglionares de médula espinal hasta ganglios del sistema autónomo periférico (*véanse* caps. 6 y 10). Los mecanismos de autorreceptores también disminuyen la síntesis de noradrenalina por acción de la enzima hidroxilasa de tirosina cineticolimitante, quizá por el aplacamiento de la activación de la fosforilación mediada por monofosfato de adenosina (AMP) cíclico de la enzima, que se ejerce en el receptor adrenérgico α_2. La activación de los receptores mencionados inhibe la liberación del transmisor por fenómenos moleculares y celulares no conocidos del todo, que quizás incluyan supresión de las corrientes de calcio reguladas por voltaje y activación de las corrientes de potasio operadas por receptores y acopladas a la proteína G (Foote y Aston-Jones, 1995).

Los mecanismos de retroalimentación negativa, presinápticos y mediados por receptores α_2 son activados de manera rápida después de administrar antidepresivos tricíclicos. Al limitar la disponibilidad sináptica de la noradrenalina, dichos mecanismos tienden normalmente a conservar la homeostasia funcional. Sin embargo, con la exposición repetida a tales medicamentos al final disminuyen las respuestas de los receptores α_2; la pérdida mencionada puede ser consecuencia de desensibilización, a su vez secundaria a la mayor exposición a la noradrenalina, a un ligando agonista endógeno, o como otra posibilidad, por la ocupación duradera del propio transportador de noradrenalina *por medio de* un efecto alostérico, tal como lo sugieren los efectos de los inhibidores de los transportadores de serotonina en las neuronas serotoninérgicas (Chaput *et al.,* 1991). En un lapso de días a semanas, la adaptación mencionada permite que la producción y liberación presinápticas de noradrenalina regresen a los niveles previos iniciales o incluso los excedan (Foote y Aston-Jones, 1995; Heninger y Charney, 1987; Potter *et al.,* 1998). Sin embargo, al final el tratamiento por largo tiempo disminuirá la expresión de la hidroxilasa de tirosina y también de la proteína transportadora de noradrenalina (*norepinephrine transporter,* NET) (Nestler *et al.,* 1990; Zhu *et al.,* 2002; Zhu *et al.,* 2004).

El número de receptores funcionales adrenérgicos β postsinápticos también poco a poco disminuye (minusregulación) en el curso de semanas de tratamiento repetido con diversos tipos de antidepresivos que incluyen tricíclicos, algunos SSRI, los inhibidores de MAO y el electrochoque (modelo de terapia electroconvulsiva [ECT]) en animales (Sulser y Mobley, 1980). Las combinaciones de un inhibidor del transpor-

Cuadro 17-3

Potencias de antidepresivos escogidos, en los receptores muscarínicos, H_1 histamínicos y adrenérgicos α_1

	Tipo de receptor		
FÁRMACO	M*	H_1	α_1
Amitriptilina	17.9	1.10	27.0
Amoxapina	1 000	25.0	50.0
Atomoxetina	≥1 000	≥1 000	≥1 000
Bupropión	40 000	6 700	4 550
R,S-Citalopram	1 800	380	1 550
S-Citalopram	1 240	1 970	3 870
Clomipramina	37.0	31.2	38.5
Desipramina	196	110	130
Doxepina	83.3	0.24	23.8
Duloxetina	3 000	2 300	8 300
Fluoxetina	2 000	6 250	5 900
Fluvoxamina	24 000	>100 000	7 700
Imipramina	90.9	11.0	90.9
Maprotilina	560	2.00	90.9
Mirtazapina	670	0.14	500
Nefazodona	11 000	21.3	25.6
Nortriptilina	149	10.0	58.8
Paroxetina	108	22 000	>100 000
Protriptilina	25.0	25.0	130
Reboxetina	6 700	312	11 900
Sertralina	625	24 000	370
Trazodona	>100 000	345	35.7
Trimipramina	58.8	0.27	23.8
Venlafaxina	>100 000	>100 000	>100 000

NOTA: Los datos (valores de K_i en nanomoles) han sido adaptados de Leonard y Richelson, 2000, y traducen la capacidad del antidepresivo para competir con radioligandos que muestran selectividad por los receptores colinérgicos muscarínicos (M), por los receptores H_1 histamínicos (H_1) y por los adrenérgicos α_1 (α_1). Se advierte que la potencia anticolinérgica es particularmente grande en el caso de la amitriptilina, la protriptilina, la clomipramina, la trimipramina, la doxepina y la imipramina; relativamente grande con la paroxetina en lo que se refiere a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y es la más baja en el caso de venlafaxina, trazodona, bupropión, fluvoxamina y nefazodona. Dicho efecto contribuye a muchos efectos autónomos heterogéneos. La potencia antihistamínica alcanza su máximo con los agentes relativamente sedantes mirtazapina, doxepina, trimipramina y amitriptilina y es mínima con venlafaxina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina. La potencia contra el receptor adrenérgico α_1 es máxima en el caso de doxepina, trimipramina, nefazodona, amitriptilina, trazodona, clomipramina, amoxapina, nortriptilina, imipramina y maprotilina y particularmente es pequeña con paroxetina, venlafaxina, reboxetina, fluvoxamina y fluoxetina. *Los datos se obtuvieron con un radioligando que no mostraba selectividad por los subtipos de receptores muscarínicos.

te de serotonina con un antidepresivo tricíclico pueden tener un efecto desensibilizador de receptores adrenérgicos β más rápido. No está clara la base farmacodinámica o farmacocinética de esta interacción, ni se ha demostrado su potencial eficacia clínica superior (Nelson *et al.*, 1991). Es poco probable que la pérdida del funcionamiento de receptores β contribuya de manera directa a los efectos mejoradores del estado de ánimo del tratamiento antidepresivo, dado que en personas vulnerables los bloqueadores β tienden a inducir depresión, o a empeorarla. Sin embargo, la pérdida de influencias adrenérgicas β inhibidoras sobre neuronas serotoninérgicas puede aumentar la liberación de serotonina y, así, contribuir de modo indirecto a los efectos antidepresivos (Leonard y Richelson, 2000; Wamsley *et al.*, 1987) (*véase* cap. 10).

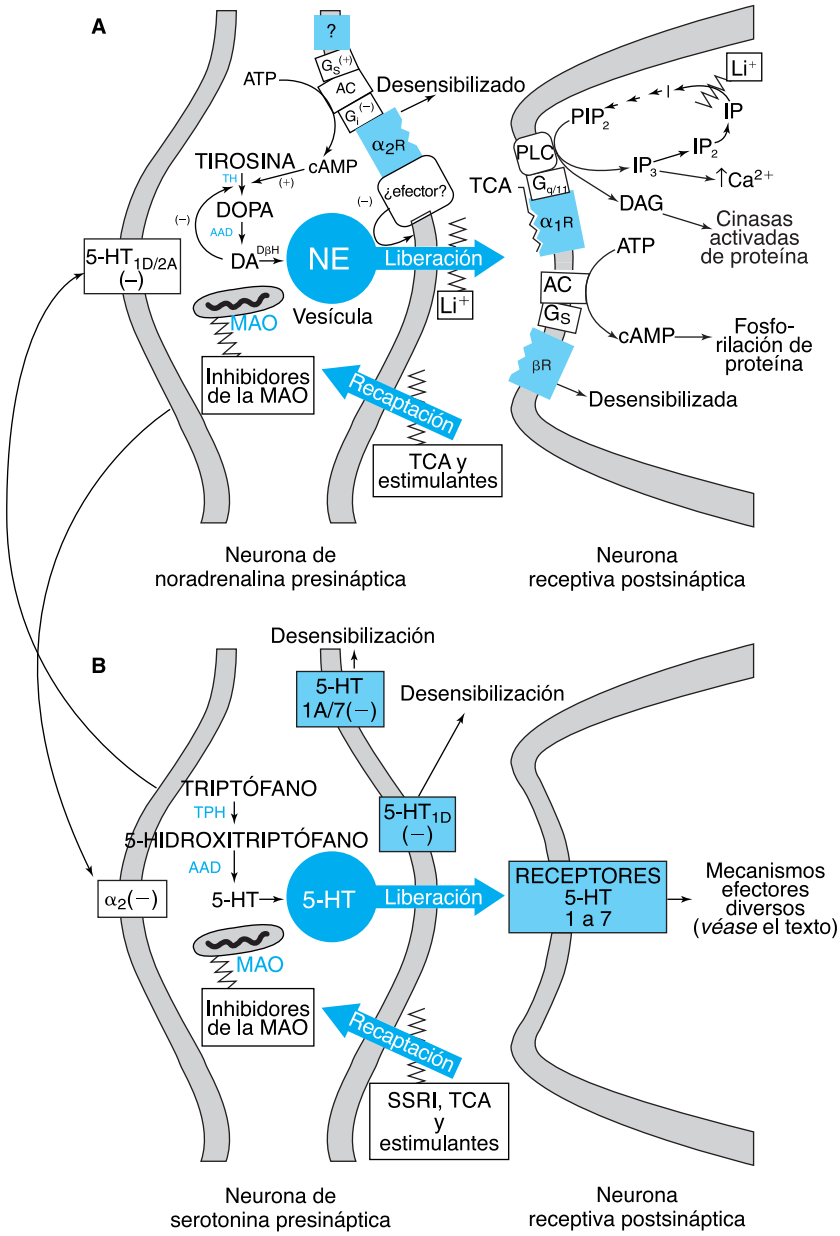


Figura 17-1. ***Sitios de acción de los antidepresivos. A,*** En las varicosidades ("terminaciones") a lo largo de las arborizaciones terminales de las neuronas de noradrenalina (NE) que se proyectan desde el tallo encefálico hacia el prosencéfalo, la L-tirosina se oxida hasta dihidroxifenilalanina (L-DOPA *[dihydroxyphenylalanine]*) por la hidroxilasa de tirosina (*tyrosine hydroxylase,* TH), y a continuación es descarboxilada hasta dopamina (DA) por la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (L-*amino acid decarboxylase,* AAD) y se almacena en vesículas, en las que la oxidación de la cadena lateral por la hidroxilasa de dopamina β (*dopamine* β*-hydroxylase,* DβH) convierte a la DA en NE. Después de la descarga exocitósica (inhibida por el litio) por despolarización en presencia de Ca^{2+}, la NE interactúa con subtipos de receptores adrenérgicos α y adrenérgicos β postsinápticos (R), lo mismo que con autorreceptores α_2 presinápticos. La regulación de la liberación de NE por los receptores α_2 se efectúa principalmente por medio de atenuación de corrientes de Ca^{2+} y activación de corrientes de K^+. La inactivación de la comunicación transináptica se produce sobre todo por transporte activo ("recaptación") hacia terminaciones presinápticas (inhibidas por la mayor parte de los antidepresivos tricíclicos [*tricyclic antidepressants,* TCA] y los estimulantes), con desaminación consecutiva (por la monoaminooxidasa [MAO] mitocondrial, bloqueada por los inhibidores de la MAO). Al principio, el bloqueo de la inactivación de la NE por los TCA produce inhibición de las tasas de activación, la actividad metabólica y la descarga de transmisores a partir de las neuronas de NE mediadas por inhibición de los receptores α_2; sin embargo, la reacción de autorreceptor α_2 disminuye de manera gradual, y regresa la actividad presináptica. En el sitio postsináptico, los receptores adrenérgicos β activan la vía de la adenililciclasa (AC) G_s hasta la forma de AMP cíclico (*cyclic adenosine monophosphate,* cAMP). Receptores adrenérgicos α_1 (y otros) activan la vía de fosfolipasa C (PLC)-G_q-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate,* IP_3) con regulación secundaria del calcio y las cinasas de proteína intracelulares. Los receptores postsinápticos β también se desensibilizan, pero no los receptores α_1. (*Continúa*)

En el caso de la administración de antidepresivos tricíclicos, en el comienzo puede haber bloqueo parcial de los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos y ello quizá contribuya a los efectos hipotensores tempranos de muchos compuestos de esa clase. Con el transcurso de las semanas de terapia, quedan disponibles y activos los receptores mencionados e incluso pueden tornarse más sensibles a la noradrenalina, y conforme surgen poco a poco los efectos clínicos (mejoría del ánimo). De este modo, dado que muchos antidepresivos tienen tal característica de acción gradual, la inactivación de la recaptación del transmisor sigue estando bloqueada, la producción y liberación presináptica de noradrenalina vuelve a los niveles previos iniciales o incluso puede rebasarlos, y actúa un mecanismo adrenérgico α_1 postsináptico para encargarse de los estímulos funcionales críticos "de salida".

Otros cambios neurofarmacológicos que pueden contribuir a los efectos clínicos de los antidepresivos tricíclicos comprenden facilitación indirecta de la neurotransmisión de serotonina (y quizá dopamina) por medio de "heterorreceptores" α_1 excitadores en otras neuronas monoaminérgicas, autorreceptores α_2 inhibidores desensibilizados, así como autorreceptores dopamínicos D_2. La liberación activada de serotonina y dopamina puede, a su vez, conducir a la regulación descendente consecutiva de los autorreceptores 5-HT_1 de serotonina, receptores 5-HT_2 postsinápticos, y quizás autorreceptores dopamínicos D_2 y receptores D_2 postsinápticos (Leonard y Richelson, 2000).

Se han observado otros cambios adaptativos en reacción al tratamiento a largo plazo con antidepresivos tricíclicos. Éstos comprenden sensibilidad alterada de los receptores de acetilcolina muscarínicos, así como decrementos de los receptores de ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid,* $GABA_B$), y posiblemente también receptores de glutamato de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (Kitamura *et al.,* 1991; Leonard y Richelson, 2000). Además, hay un aumento neto de la producción de AMP cíclico y actividad alterada de las cinasas de proteína en algunas células, incluso las que actúan sobre proteínas del citoesqueleto y otras proteínas estructurales que pueden alterar el crecimiento de neuronas y los brotes de estas últimas (Racagni *et al.,* 1991; Wong *et al.,* 1991). También se modifican los factores de transcripción y neurotróficos que incluyen la proteína de unión al elemento-respuesta-AMP cíclico (*cyclic AMP-response-element binding protein,* CREB) y el factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor* BDNF) (Duman *et al.,* 1997; Siuciak *et al.,* 1997). Otros cambios pueden ser efectos indirectos del tratamiento antidepresivo, o expresar recuperación luego de enfermedad depresiva. Éstos incluyen normalización de la liberación de corticosteroides, y la sensibilidad de receptores de estos últimos, así como desviaciones de la producción de prostaglandinas y citocinas, y de las funciones de linfocitos (Kitayama *et al.,* 1988; Leonard y Richelson, 2000).

No se conocen en detalle los cambios moleculares y celulares complejos inducidos por la administración repetida de los antidepresivos. A pesar de ello, su existencia destaca el concepto importante de que la administración repetitiva de agentes neuroactivos o psicotrópicos desencadena una cascada de fenómenos adaptativos. De modo particular, el funcionamiento neurofarmacológico de los antidepresivos tricíclicos no es explicado simplemente por bloqueo de la eliminación de noradrenalina "mediada por transportador", a pesar de que tal efecto es un hecho crucial desencadenante que induce una serie de adaptaciones secundarias importantes (Duman *et al.,* 1997; Hyman y Nestler, 1996; Leonard y Richelson, 2000). En la figura 17-1 se ilustran las interacciones de los antidepresivos con la transmisión sináptica monoaminérgica.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI). Tampoco hay abundantes conocimientos, en comparación con lo que ocurre con los antidepresivos tricíclicos, respecto a las acciones tardías e indirectas de dichos antidepresivos y ansiolíticos. Con todo, hay notorios paralelismos entre las reacciones en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Al igual que los antidepresivos tricíclicos, que bloquean la recaptación de noradrenalina, los SSRI bloquean de inmediato el transporte neuronal de serotonina, y al parecer por tiempo indefinido, lo que da pie a reacciones consecutivas complejas (cuadro 17-2).

El aumento de la disponibilidad sináptica de serotonina estimula un gran número de tipos de receptores 5-HT postsinápticos (Azmitia y Whitaker-Azmitia, 1995) (*véase* cap. 11). Se sospecha que la estimulación de receptores 5-HT_3 contribuye a los efectos adversos frecuentes característicos de esta clase de medicamentos, incluso efectos gastrointestinales (náuseas, vómito) y sexuales (retraso del orgasmo u orgasmo alterado). Además, la estimulación de los receptores 5-HT_{2C} puede contribuir al riesgo de agitación o inquietud a veces inducida por inhibidores de la recaptación de serotonina.

Figura 17-1. ***(Continuación) Sitios de acción de los antidepresivos. B,*** Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) tienen acciones análogas a las de los TCA al nivel de las neuronas que contienen serotonina, y los TCA pueden interactuar con las neuronas serotoninérgicas y los receptores (*véanse* también texto, y caps. 11 y 12). La serotonina se sintetiza a partir del L-triptófano por una hidroxilasa (*tryptophan hydroxylase,* TPH) relativamente limitadora de la velocidad, y el L-5-hidroxitriptófano resultante es desaminado por la AAD hacia 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). Después de la liberación, la 5-HT interactúa con un gran número de receptores postsinápticos, que ejercen sus efectos por medio de diversos mecanismos mediados por fosfolipasa G (*phospholipase* C, PLC) y adenililciclasa (AC). Los autorreceptores inhibidores comprenden los tipos 5-HT_{1A} y quizá los subtipos 5-HT_7 en cuerpos celulares y dendritas de serotonina, así como receptores 5-HT_{1D} en las terminales nerviosas; estos receptores probablemente quedan desensibilizados después de tratamiento prolongado con un antidepresivo tipo SSRI que bloquea a los transportadores de 5-HT. Los sistemas adrenérgico y serotoninérgico también influyen entre sí, en parte por medio de mecanismos heteroceptores complementarios (receptores α_2 inhibidores en neuronas 5-HT, y receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{2A} inhibidores en neuronas noradrenérgicas).

Un importante paralelo en las reacciones de neuronas de serotonina y noradrenalina es que surgen con rapidez mecanismos de retroalimentación negativa para restituir la homeostasia (Azmitia y Whitaker-Azmitia, 1995). En el sistema de serotonina, los autorreceptores del subtipo 5-HT_1 (tipos 1A y 7 en cuerpos celulares y dendritas del rafe, tipo 1D en terminales) suprimen a las neuronas de serotonina en los núcleos del rafe del tallo encefálico, incluso inhibición de la hidroxilasa de triptófano (probablemente por medio de reducción de la activación de fosforilación) y liberación neuronal de serotonina. El tratamiento repetido conduce a regulación descendente y desensibilización graduales de los mecanismos autorreceptores en el transcurso de varias semanas (en particular de receptores 5-HT_{1D} en terminales nerviosas), con regreso de la actividad, producción y liberación presinápticas de serotonina, o aumento de las mismas (Blier *et al.*, 1990; Chaput *et al.*, 1991; Tome *et al.*, 1997). Otros cambios secundarios comprenden regulación descendente gradual de receptores 5-HT_{2A} postsinápticos que pueden contribuir a los efectos antidepresivos, así como influir sobre la función de otras neuronas por medio de "heteroceptores" serotoninérgicos. Muchos receptores 5-HT postsinápticos tal vez permanecen disponibles para mediar aumento de la transmisión serotoninérgica y contribuir a los efectos mejoradores del estado de ánimo y ansiolíticos de esta clase de fármacos.

Al igual que en las respuestas a inhibidores del transporte de noradrenalina, ocurren adaptaciones tardías complejas al tratamiento repetido con inhibidores de la recaptación de serotonina. Éstas pueden incluir aumento indirecto de la producción de noradrenalina por medio de reducción de los efectos inhibidores tónicos de los heteroceptores 5-HT_{2A}. Por último, acaecen adaptaciones nucleares y celulares similares a las que se producen con los antidepresivos tricíclicos, que incluyen incremento del nivel de AMP cíclico intraneuronal, aumento de activación/fosforilación o de factores de transcripción (como CREB) y una mayor producción de BDNF (Azmitia y Whitaker-Asmitia, 1995; Hyman y Nestler, 1996).

Otros fármacos que modifican los neurotransmisores monoaminicos. Los medicamentos que inhiben en grado significativo la captación de dopamina incluyen los antiguos psicoestimulantes (*véase* cap. 10) (Fawcett y Busch, 1998). Los agentes en cuestión aportan escaso beneficio en la depresión mayor y pueden empeorar la agitación, la psicosis, el insomnio y la anorexia vinculados con enfermedades depresivas graves. La *nomifensina* es un antidepresivo estructuralmente particular que inhibe el transporte de la noradrenalina y la dopamina; dejó de usarse en seres humanos en 1996 por el peligro de anemia hemolítica y hemólisis intravascular. El *bupropión*, aminocetona aromática, y sus metabolitos activos anfetaminiformes también inhiben el transporte de dopamina y noradrenalina (Ascher *et al.*, 1995). La tranilcipromina, inhibidor de MAO, tiene estructura anfetaminiforme, pero actúa sólo de manera débil con los transportadores dopamínicos.

La fenilpiperazina *nefazodona* y, en menor grado, *trazodona*, que muestra relación estructural, tienen al menos acciones inhibidoras débiles sobre el transporte de serotonina, y la nefazodona también puede tener un efecto menor sobre el transporte de noradrenalina. Este fármaco tiene un notorio efecto antagonista directo en receptores 5-HT_{2A} que puede contribuir a actividad antidepresiva y ansiolítica. Ambos fármacos también pueden inhibir a autorreceptores del subtipo 5-HT_1 presinápticos para aumentar la liberación neuronal de serotonina, aunque probablemente también ejercen efectos agonistas al menos parciales sobre los receptores 5-HT_1 postsinápticos (cuadro 17-3) (Golden *et al.*, 1998). La trazodona también bloquea a los receptores adrenérgicos α_1 y de histamina H_1 cerebrales (cuadro 17-3), lo cual tal vez contribuye a su tendencia a inducir priapismo y sedación, respectivamente.

Por último, los antidepresivos atípicos similares desde el punto de vista estructural, *mirtazapina* y *mianserina*, tienen potentes efectos antagonistas en varios tipos de receptores de serotonina postsinápticos (incluso receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_3), y pueden producir regulación descendente gradual de los receptores 5-HT_{2A} (Golden *et al.*, 1998). La mirtazapina también limita la eficacia de heteroceptores adrenérgicos α_2 en neuronas serotoninérgicas, así como autorreceptores α_2 inhibidores y heteroceptores 5-HT_{2A} en neuronas noradrenérgicas. Estos efectos pueden aumentar liberación de ambas aminas, y varias de estas acciones probablemente contribuyen a los efectos antidepresivos de estos fármacos. La mirtazapina es también un potente antagonista del receptor H_1 histamínico con acción relativamente sedante. La mianserina no se utiliza en Estados Unidos, en gran medida porque se la ha vinculado con la supresión de médula ósea.

Inhibidores de monoaminooxidasa. Las monoaminooxidasas incluyen dos enzimas con flavina que guardan relación estructural mutua llamadas MAO-A y MAO-B que comparten, en promedio, 70% de sus aminoácidos, pero que son codificadas por genes diferentes (Abell y Kwan, 2000). Están situadas en las membranas mitocondriales y distribuidas ampliamente en todo el cuerpo en las terminaciones nerviosas, en hígado, mucosa intestinal, plaquetas y otros órganos. En el interior del SNC, MAO-A se expresa de modo predominante en las neuronas noradrenérgicas, en tanto que MAO-B se expresa en las serotoninérgicas e histaminérgicas y en la glia. La actividad de MAO guarda un vínculo funcional muy estrecho con una reductasa y una deshidrogenasa de aldehído, según el sustrato y el tejido.

Las monoaminooxidasas regulan la degradación metabólica de catecolaminas, serotonina y otras aminas endógenas en SNC y tejidos periféricos. MAO de hígado desempeña una función crucial defensiva para inactivar monoaminas o compuestos circulantes como sería la tiramina, simpaticomimético de acción indirecta, que está en alimentos o que se produce en el intestino y es absorbida en la circulación portal. La inhibición de este sistema enzimático por los inhibidores de MAO disminuye el metabolismo y hace que más adelante aumenten las concentraciones de aminas biógenas. De las dos especies moleculares principales MAO-A desamina de preferencia adrenalina, noradrenalina y serotonina y es inhibida de manera selectiva por la clorgilina. MAO-B metaboliza fenetilamina y es inhibida por selegilina. La dopamina y la tiramina son metabolizadas por las dos isoenzimas de MAO y ambos tipos son inhibidos por fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida.

En el terreno experimental, se piensa que los inhibidores selectivos de MAO-A son más eficaces para tratar la depresión mayor, que los inhibidores de tipo B (Krishnan, 1998). La selegilina, inhibidor de MAO-B, ha sido aprobada para tratar la enfermedad de Parkinson incipiente, y actúa al potenciar la dopamina residual en las neuronas nigroestriatales en degeneración y tal vez al disminuir el daño neuronal por los productos reactivos del metabolismo oxidativo de la dopamina u otras neurotoxinas posibles (*véase* cap. 20). La selegilina posee también efecto antidepresivo, en particular en dosis mayores de 10 mg, que también inhiben MAO-A o generan metabolitos anfetaminiformes. En el uso experimental con una dosis transdérmica, la selegilina posee un efecto limitado en MAO-A en el intestino y posiblemente permite liberalizar una dieta con restricción de tiramina, que en otras circunstancias sería necesaria para evitar crisis de hipertensión que pueden ser mortales (Wecker *et al.*, 2003). Algunos inhibidores selectivos de acción breve de MAO-A (como brofaromina, meclobemida, y la *toloxatona*) tienen

como mínimo efectos antidepresivos moderados y una menor posibilidad de potenciar las acciones presoras de la tiramina y otras aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, que son inhibidoras no selectivas e irreversibles de MAO (Delini-Stula *et al.*, 1988; Kuhn y Muller, 1996; Lotufo-Neto *et al.*, 1999; Mann *et al.*, 1989).

En seres humanos se produce rápido la inhibición de la monoaminooxidasa y alcanza su punto máximo en término de días. Al igual que ocurre con otros antidepresivos, los beneficios clínicos por lo regular surgen lentamente en el curso de semanas; este retraso no se ha podido explicar, aunque puede reflejar adaptaciones secundarias, que incluyen la disminución del número de los receptores serotoninérgicos y adrenérgicos (minusregulación). La evaluación de la actividad de MAO en seres humanos que ingieren un inhibidor de MAO ha generado la impresión de que es posible que surjan respuestas favorables cuando MAO-B de plaquetas de seres humanos es inhibida, como mínimo, 85% por inhibidores no selectivos de la MAO; la relación se ha definido mejor en lo que se refiere a la fenelzina, inhibidor de MAO-A y MAO-B, y sugiere la necesidad de utilizar dosis intensivas para obtener el máximo potencial terapéutico de los inhibidores de MAO. Por último, a pesar de la inhibición duradera de MAO por sus inhibidores irreversibles, la obtención de beneficio óptimo al parecer obliga a la administración diaria de estos fármacos.

Absorción y biodisponibilidad. Casi todos los antidepresivos se absorben satisfactoriamente después de ingeridos. Una excepción notable sería la biodisponibilidad de nefazodona que es sólo de 20%, aproximadamente. Los inhibidores de MAO se absorben con facilidad después de ingeridos. Las dosis altas de los antidepresivos tricíclicos fuertemente anticolinérgicos (cuadro 17-1) puede lentificar la actividad de vías gastrointestinales y prolongar el tiempo de vaciamiento estomacal, con lo cual la absorción del fármaco es más lenta o irregular y complica el tratamiento de la sobredosificación aguda. Las concentraciones séricas de muchos antidepresivos tricíclicos alcanzan su máximo en cuestión de horas. Alguna vez se usó la administración intravenosa de algunos antidepresivos tricíclicos (en particular clomipramina) o la inyección intramuscular (amitriptilina), en particular en sujetos anoréxicos muy deprimidos que rechazaban la ingestión de fármacos (DeBattista y Schatzberg, 1999), pero en Estados Unidos no se cuenta ya con presentaciones inyectables.

Distribución y vigilancia de los valores en suero. Una vez absorbidos, los antidepresivos tricíclicos se distribuyen ampliamente. Son fármacos relativamente lipófilos y están muy unidos a las proteínas plasmáticas y a componentes de los tejidos, lo que da pie a volúmenes de distribución aparentes grandes, que con algunos antidepresivos pueden ser de hasta 10 a 50 L/kg. La tendencia de los antidepresivos tricíclicos y de sus metabolitos de anillo hidroxi relativamente cardiotóxicos a acumularse en el tejido cardíaco, se suma a sus riesgos de cardiotoxicidad (Pollock y Perel, 1989; Prouty y Anderson, 1990; Wilens *et al.*, 1992). No se encuentran establecidas con seguridad las concentraciones séricas de los antidepresivos que se correlacionan de manera significativa con efectos clínicos, salvo para algunos antidepresivos tricíclicos (en particular amitriptilina, desipramina, imipramina y nortriptilina), de manera clásica a concentraciones de alrededor de 100 a 250 ng/ml (Perry *et al.*, 1994) (cuadro 17-4). Pueden esperarse efectos tóxicos de los antidepresivos tricíclicos a concentraciones séricas mayores de 500 ng/ml, y las cifras de más de 1 μg/ml pueden resultar letales (Burke y Preskorn, 1995; Catterson *et al.*, 1997; Preskorn, 1997; van Harten, 1993).

La utilidad de la vigilancia de fármacos terapéuticos en el uso clínico sistemático de antidepresivos es limitada, y la seguridad relativa de los antidepresivos modernos ha conducido a disminución del interés por este método para guiar la dosificación clínica. La variación individual de las concentraciones de antidepresivos tricíclicos en reacción a una dosis dada es de hasta 10 a 30 veces, y se debe en gran parte al control genético de isoenzimas hepáticas citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) (DeVane y Nemeroff, 2000). Las relaciones predecibles entre la disposición inicial de una dosis de prueba relativamente pequeña de nortriptilina o desipramina, y las dosis necesarias para alcanzar concentraciones séricas en teoría óptimas se han propuesto como una guía para la dosificación clínica de pacientes individuales. Las concentraciones séricas de antidepresivos pueden ser desorientadoras cuando se obtienen *post mortem* para propósitos forenses (Prouty y Anderson, 1990).

Metabolismo, semividas y duración del efecto. Los antidepresivos tricíclicos se oxidan por medio de enzimas microsómicas hepáticas, lo cual va seguido por conjugación con ácido glucurónico. El principal metabolito de la imipramina es desipramina; la biotransformación de uno u otro compuesto ocurre en gran parte por oxidación hacia metabolitos 2-hidroxi, que retienen cierta capacidad para bloquear la captación de aminas y pueden tener acciones depresoras del corazón en particular notorias. En contraste, la amitriptilina y su principal subproducto desmetilado, nortriptilina, sufren oxidación preferente en la posición 10; los metabolitos 10-hidroxi quizá tengan cierta actividad biológica, pero tal vez sean menos cardiotóxicos que los metabolitos 2-hidroxi de la imipramina o la desipramina (Pollock y Perel, 1989). La conjugación de metabolitos hidroxilados en anillo con ácido glucurónico extingue cualquier actividad biológica restante. Los metabolitos *N*-desmetilados de algunos antidepresivos tricíclicos son farmacológicamente activos y pueden acumularse en concentraciones cercanas a las del fármaco original o incluso rebasarlas, y así contribuir en grado variable a la actividad farmacodinámica global.

La amoxapina se oxida predominantemente hasta llegar a su metabolito 8-hidroxi y, en grado menor, el metabolito 7-hidroxi. El primer metabolito es farmacológicamente activo, y en ello incluye interacciones antagonistas con receptores dopamínicos D_2. La amoxapina conlleva un riesgo moderado de producir efectos adversos extrapiramidales que incluyen discinesia tardía, semejante a los que genera un congénere *N*-metilado, la loxapina, neuroléptico típico (*véase* cap. 18).

La mirtazapina también sufre *N*-desmetilación, e hidroxilación aromática. La trazodona y la nefazodona sufren *N*-desalquilación, y producen *meta*-clorofenilpiperazina (*meta-chlorophenylpiperazine*, mCCP), un metabolito activo con

Cuadro 17-4
Biotransformación de antidepresivos

FÁRMACO	SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN* EN HORAS DEL COMPUESTO ORIGINAL (METABOLITO ACTIVO)	CONCENTRACIONES TÍPICAS EN SUERO ng/ml	ISOENZIMAS CYP PREFERIDAS‡
Antidepresivos tricíclicos amínicos terciarios			2D6, 2C19, 3A3/4
Amitriptilina	16 (30)	100-250	
Clomipramina	32 (70)	150-500	
Doxepina	16 (30)	150-250	
Imipramina	12 (30	175-300	
Trimipramina	16 (30)	100-300	
Antidepresivos tricíclicos amínicos secundarios			2D6, 2C19, 3A3/4
Amoxapina	8 (30)	200-500	
Desipramina	30	125-300	
Maprotilina	48	200-400	
Nortriptilina	30	60-150	
Protriptilina	80	100-250	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina			
R,S-Citalopram	36	75-150	3A4, 2C19
S-Citalopram	30	40-80	3A4, 2C19
Fluoxetina	50 (240)	100-500	2D6, 2C9
Fluvoxamina	18	100-200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetina	22	30-100	2D6
Sertralina	24 (66)	25-50	2D6
Venlafaxina†	5 (11)	—	2D6, 3A4
Agentes atípicos			
Atomoxetina	5 (niños: 3)	—	2D6, 3A3/4
Bupropión†	14	75-100	2B6
Duloxina	11	—	2D6
Mirtazapina	16-30	—	2D6
Nefazodona	3	—	3A3/4
Reboxetina	12	—	—
Trazodona	6	800-1 600	2D6

*La semivida es el tiempo aproximado de eliminación *(β)* (datos escasos respecto a agentes nuevos). Las cifras de la semivida entre paréntesis corresponden a metabolitos activos (comúnmente *N*-desmetilados) que contribuyen a la duración global de acción. †Agentes en presentación de liberación lenta que retrasan la absorción pero no la semivida de eliminación; la venlafaxina también inhibe el transporte de noradrenalina en dosis más altas. ‡Algunos inhibidores de la recaptación de serotonina inhiben la oxidación de otros agentes en el hígado: entre los inhibidores potentes están fluoxetina (2D6 y otras isoenzimas CYP), fluvoxamina (1A2, 2C8 y 3A3/4), la paroxetina (2D6) y la nefazodona (3A3/4); la sertralina produce efectos moderados con dosis altas (2D6 y otros); el citalopram (2C19) y la venlafaxina tienen interacciones débiles. Las concentraciones séricas son los niveles que surgen con dosis clínicas típicas y no constituyen pautas directrices para la posología óptima. La información se obtuvo de los resúmenes del producto farmacéutico hechos por los fabricantes.

actividad serotoninérgica. El bupropión produce metabolitos activos que incluyen compuestos parecidos a anfetamina. Clomipramina, fluoxetina, sertralina y *venlafaxina* sufren *N*-desmetilación hacia norclomipramina, norfluoxetina, norsertralina y desmetilvenlafaxina, respectivamente (DeVane y Nemeroff, 2000; van Harten, 1993). Como ocurre con los antidepresivos tricíclicos amínicos terciarios, los metabolitos de los inhibidores de la recaptación de serotonina *N*-desmetilados también se eliminan con mayor lentitud, y algunos tienen actividad farmacológica. La norclomipramina contribuye a la actividad noradrenérgica. La norfluoxetina es un inhibidor de muy larga acción del transporte de serotonina (su semivida de eliminación es de unos 10 días) (cuadro 17-4) y para ser eliminada se necesita el transcurso de semanas (Wong *et al.*, 1993). El fármaco en cuestión también compite por CYP de hígado y con ello incrementa los niveles sanguíneos de otros agentes, incluidos los antidepresivos tricíclicos. Los efectos mencionados persisten días después que se ha interrumpido

la administración del fármaco original. La norsertralina, aunque también se elimina con relativa lentitud (semivida de 60 a 70 h), parece contribuir a la actividad farmacológica limitada o al riesgo de interacciones farmacológicas. La nornefazodona contribuye poco a la actividad biológica de la nefazodona o a la duración de acción de la misma.

La inactivación y la eliminación de la mayor parte de los antidepresivos se produce durante un período de varios días, pero hay algunas excepciones notables. En general, los antidepresivos tricíclicos amínicos secundarios y los derivados *N*-desmetilados de los inhibidores de la recaptación de serotonina tienen semieliminaciones cercanas al doble de las de los fármacos originarios (van Harten, 1993). De todas maneras, la mayor parte de los compuestos tricíclicos se ha eliminado casi por completo en plazo de siete a 10 días. Un antidepresivo tricíclico de acción excepcionalmente prolongada es la protriptilina (semivida de casi 80 h). Muchos de los inhibidores de MAO poseen acción larga porque se necesita que transcurran una a dos semanas para que el sujeto se recupere de sus efectos, y para ello se necesita la síntesis de nueva enzima.

En el otro extremo, la trazodona, nefazodona y venlafaxina tienen semivida breve (alrededor de 3 a 6 h), al igual que el metabolito 4-hidroxi activo de la venlafaxina (semivida de aproximadamente 11 h). La semivida del bupropión es de alrededor de 14 h. La semivida de la nefazodona es breve (unas 3 h), a causa de la hidroxilación aromática rápida. La duración más breve de acción de tales agentes obliga por lo común a administrar múltiples dosis al día. Se han preparados algunos antidepresivos de acción breve en la forma de productos de liberación lenta (en particular bupropión y venlafaxina) y así permitir una menor frecuencia de dosificación y atemperar los efectos adversos que incluyen la agitación y perturbaciones de vías gastrointestinales.

Los antidepresivos son metabolizados más rápido por niños y más lentamente por personas mayores de 60 años, en comparación con lo observado en adultos jóvenes (Wilens *et al.*, 1992). Con base en tales hechos se ajustan las dosis de modo que en ocasiones las dosis diarias para niños rebasan las que de manera típica se administran a adultos (Wilens *et al.*, 1992).

Se piensa que los inhibidores de la hidrazida de la MAO se segmentan, con liberación resultante de productos activos (p. ej., hidrazinas). Se inactivan primordialmente por acetilación. Cerca de 50% de la población de Estados Unidos y Europa (y un número aún mayor en algunos países asiáticos y árticos) son "acetiladores lentos" de los fármacos del tipo de la hidrazina, entre ellos la fenelzina, lo cual podría contribuir a los efectos intensificados que se observan en algunos pacientes que reciben dosis estándar de este último fármaco (*véanse* caps. 3 y 4).

Interacciones con las isoenzimas del citocromo P450. El metabolismo de muchos de los antidepresivos depende en gran medida de la actividad de las CYP del hígado (*véase* cap. 3). Casi todos los fármacos tricíclicos son oxidados extensamente por CYP1A2. El *citalopram*, la imipramina y el metabolito *meta*-clorofenilpiperidina de la trazodona y la nefazodona son sustratos de CYP2C19, en tanto que son sustratos de CYP2D6 atomoxetina, *duloxetina*, mirtazapina, paroxetina, trazodona y algunos tricíclicos. La nefazodona y algunos tricíclicos y antidepresivos SSRI son oxidados por CYP3A3/4 (DeVane y Nemeroff, 2000; Lantz *et al.*, 2003; Sauer *et al*., 2003; Skinner *et al*., 2003; van Harten, 1993). En términos generales, CYP1A2 y CYP2D6 median la hidroxilación aromática y CYP3A3/4 media las reacciones de *N*-desalquilación y *N*-oxidación en el metabolismo de los antidepresivos.

Algunos antidepresivos, además de ser sustratos para el metabolismo de CYP, también inhiben la eliminación metabólica de otros fármacos y a veces producen interacciones medicamentosas clínicamente importantes (*véase* más adelante en este capítulo). Entre las interacciones inhibidoras notables están la de fluvoxamina con CYP1A2; de fluoxetina y fluvoxamina con CYP2C9, y de fluvoxamina con CYP1A2 y CYP2C19; de paroxetina, fluoxetina y con menor intensidad, sertralina con CYP2D6; de norfluoxetina con CYP3A4, y de fluvoxamina y nefazodona con CYP3A3/4. El citalopram o el *S*-citalopram y la venlafaxina interactúan en menor grado con CYP (Caccia, 2004; DeVane y Nemeroff, 2000; Hansten y Horn, 2000; Hemeryck y Belpaire, 2002; Preskorn, 1997; Spina *et al.*, 2003; Weber, 1999). La atomoxetina tiene efectos débiles en el metabolismo de muchos de los demás agentes, pero su eliminación es inhibida por algunos SSRI que incluyen la paroxetina (Sauer *et al.*, 2003). La duloxetina inhibe el metabolismo de agentes como la desipramina que son metabolizados extensamente con la intervención de CYP2D6, y algunos SSRI, incluida la paroxetina, inhiben su propio metabolismo (Lantz *et al.*, 2003; Skinner *et al.*, 2003).

Entre las interacciones que pueden tener importancia clínica están la tendencia de la fluvoxamina a incrementar las concentraciones circulantes de benzodiazepinas que se metabolizan por mecanismos oxidativos, clozapina, teofilina y warfarina. La sertralina y la fluoxetina aumentan los niveles de benzodiazepinas, clozapina y warfarina. La paroxetina incrementa los niveles de clozapina, teofilina y warfarina. La fluoxetina también potencia la acción de los antidepresivos tricíclicos y algunos de los antiarrítmicos de clase IC con un índice terapéutico angosto (que incluyen *encainida, flecainida* y *propafenona; véase* cap. 34). La nefazodona potencia la acción de benzodiazepinas diferentes de *lorazepam* y *oxazepam*.

Tolerancia y dependencia física. El uso ininterrumpido de los fármacos tiende a originar moderada tolerancia a los efectos sedantes y autónomos de los antidepresivos tricíclicos y a las náuseas iniciales que suelen surgir con el uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina. Las publicaciones médicas contienen señalamientos de casos de posible "tolerancia" a los efectos terapéuticos de los antidepresivos, después de uso ininterrumpido. Sin embargo, es importante destacar que varios de estos últimos han sido utilizados durante meses o años por pacientes con depresión recurrente profunda, sin que pierdan manifiestamente su eficacia, aunque la tolerancia terapéutica a ellos puede surgir más a menudo con los inhibidores de la recaptación de serotonina que con agentes más antiguos (Viguera *et al.*, 1998). A veces esta

pérdida del beneficio puede ser superada por el incremento de la dosis del antidepresivo, por la adición temporal de litio o quizá con el uso de una dosis pequeña de un antipsicótico o al cambiar a un antidepresivo de diferente clase (Byrne y Rothschild, 1998). Cuando se utilizan las estrategias mencionadas, se necesita enorme cautela para evitar efectos tóxicos y el desencadenamiento del "síndrome serotonínico" (*véase* "Interacciones medicamentosas", más adelante en este capítulo).

A veces, los enfermos muestran dependencia física a los antidepresivos tricíclicos, que incluyen malestar general, escalofríos, coriza, mialgias y trastornos del sueño después de interrumpir repentinamente el uso de los fármacos, en particular con el uso de altas dosis. También aparecen reacciones similares junto con síntomas de vías gastrointestinales y sensitivos (parestesias) e irritabilidad, al interrumpir de repente el uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina, sobre todo la paroxetina y la venlafaxina (Schatzberg *et al.*, 1997; Tollefson y Rosenbaum, 1998). Las reacciones de abstinencia que surgen al interrumpir el uso de inhibidores de MAO pueden ser graves y comenzar 24 a 72 h después de tal interrupción. Las reacciones de abstinencia vinculadas con un inhibidor de MAO son más frecuentes en pacientes que reciben tranilcipromina e isocarboxazida en dosis que rebasan con mucho los límites terapéuticos usuales. Los últimos varían desde náuseas, vómitos y malestar general, hasta pesadillas, agitación, psicosis y convulsiones.

Algunos efectos de la abstención pudieran reflejar una mayor actividad colinérgica, después de su inhibición por agentes como amitriptilina, imipramina y paroxetina, pero los mecanismos serotoninérgicos pudieran contribuir a los efectos de la interrupción repentina del uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina. Algunas de las reacciones en cuestión pueden ser confundidas con el empeoramiento de síntomas depresores. La aparición de reacciones de agitación o maníacas también se ha observado después de la interrupción repentina del uso de tricíclicos. Las reacciones al fenómeno mencionado (antidepresivos) indican que es prudente interrumpir poco a poco su uso en término de una semana, como mínimo, o más, si es factible.

Se sospecha otra reacción a la suspensión de tratamiento con varios psicotrópicos, lo cual comprende un periodo de riesgo de recurrencia de la morbilidad, mayor que el predicho por la evolución natural de la enfermedad no tratada, en particular si el medicamento de sostén a largo plazo se suspende con rapidez (Baldessarini *et al.*, 1999; Viguera *et al.*, 1998). Este riesgo probablemente se extiende durante varios meses. Las pruebas de la aparición de este fenómeno son en particular fuertes para el litio en el trastorno bipolar, es probable en el caso de algunos antipsicóticos, y también pueden ocurrir con antidepresivos (Baldessarini *et al.*, 1999; Viguera *et al.*, 1998). Ese riesgo puede reducirse por medio de suspensión gradual de los medicamentos a largo plazo en el transcurso de al menos varias semanas (*véase* cap. 18).

Efectos adversos. Los antidepresivos suelen generar efectos secundarios importantes. Los antidepresivos tricíclicos producen de manera sistemática efectos adversos en el sistema nervioso autónomo, relacionados en parte con sus acciones antimuscarínicas relativamente potentes. Éstos incluyen boca seca y un sabor agrio o metálico, molestias epigástricas, estreñimiento, mareos, taquicardia, palpitaciones, visión borrosa (acomodación inadecuada, con incremento del riesgo de glaucoma) y retención urinaria. Los efectos cardiovasculares incluyen hipotensión ortostática, taquicardia sinusal, y prolongación variable de los tiempos de conducción cardíaca, con el potencial de arritmias, en particular cuando hay sobredosis.

En ausencia de cardiopatía, el principal problema relacionado con fármacos parecidos a la imipramina es la hipotensión postural, quizá relacionada con acciones antiadrenérgicas α_1. La hipotensión puede ser grave, con caídas y lesiones (Ray *et al.*, 1987; Roose, 1992). Entre los tricíclicos, la nortriptilina puede plantear un riesgo relativamente bajo de inducir cambios de la presión arterial posturales. Los antidepresivos tricíclicos se evitan después de un infarto agudo de miocardio, en presencia de defectos de la conducción por ramas del haz, o cuando se están administrando otros depresores del corazón (incluidos otros psicotrópicos, como tioridazina). Tienen acciones directas depresoras del corazón, como las de antiarrítmicos clase I, relacionadas con acciones en canales del Na^+ rápidos (*véase* cap. 34). La insuficiencia cardíaca congestiva leve, y la presencia de algunas arritmias cardíacas no contraindican por necesidad el uso a corto plazo de un antidepresivo cuando la depresión y sus riesgos médicos acompañantes son graves, y se proporciona cuidado médico apropiado (Glassman *et al.*, 1993). A pesar de ello, los antidepresivos no tricíclicos modernos (en particular los SSRI) conllevan menor riesgo y constituyen una opción prudente para cardiópatas. También puede ser una opción de terapia electroconvulsiva.

La debilidad y la fatiga son atribuibles a efectos centrales de los antidepresivos tricíclicos, en particular aminas terciarias (cuadro 17-1) y mirtazapina, que tienen potentes efectos antihistamínicos centrales. La trazodona y la nefazodona también generan sedación relativa. Otros efectos en el SNC comprenden riesgo variable de confusión o delirio, debido en gran parte a efectos parecidos a la atropina de los antidepresivos tricíclicos. También sobrevienen crisis convulsivas epilépticas; esto es en especial probable con dosis de bupropión de más de 450 mg, de maprotilina de más de 250 mg/día, o sobredosis agudas de amoxapina o tricíclicos (Johnston *et al.*, 1991). El peligro de efectos tóxicos en cerebro o corazón puede agravarse si se usan dosis relativamente grandes de dichos agentes, en particular si se les combina con SSRI que inhiben su metabolismo (cuadro 17-4). Los inhibidores de la MAO pueden inducir sedación o excitación del comportamiento, y plantean un riesgo alto de inducir hipotensión postural, a veces con aumentos leves y sostenidos de la presión arterial diastólica.

Los efectos tóxicos diversos de los antidepresivos tricíclicos incluyen ictericia, leucopenia y exantemas, pero son muy poco frecuentes. El aumento de peso es un efecto adverso

frecuente de casi todos los antidepresivos; es menos probable con los inhibidores de la recaptación de serotonina, y es raro con el bupropión (cuadro 17-1). También suele haber sudación excesiva, pero se desconoce su fisiopatología.

Los antidepresivos más nuevos por lo general suscitan menos efectos secundarios y riesgos tóxicos, o diferentes, que los tricíclicos y los inhibidores de la MAO más antiguos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como grupo, plantean un riesgo alto de náuseas y vómitos, cefalea y disfunción sexual, incluso eyaculación inhibida en varones y alteraciones del orgasmo en mujeres. Los antidepresivos tricíclicos también generan efectos sexuales adversos, pero son mucho menos frecuentes con el bupropión, la nefazodona y la mirtazapina. La trazodona puede generar priapismo en varones, quizá debido a acciones antiadrenérgicas. Algunos inhibidores de la recaptación de serotonina, y quizá la fluoxetina en particular, se han relacionado con agitación e inquietud que semeja acatisia (*véase* cap. 18) (Hamilton y Opler, 1992). El bupropión puede actuar como un estimulante, con agitación, anorexia e insomnio. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, mientras en general tienen menos probabilidades de producir efectos cardiovasculares adversos que los antidepresivos más antiguos, pueden desencadenar cambios electrofisiológicos en el tejido cardíaco, incluso interferencia con los canales del Na^+ y del Ca^{2+} (Pacher *et al.*, 1999). Los SSRI también inducen el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, con hiponatremia (*véase* cap. 29) (Fisher *et al.*, 2002). Se ha vinculado el uso de la nefazodona con un riesgo mayor de efectos tóxicos en hígado, lo que obligó a retirarla del mercado en algunos países. Las reacciones mencionadas no se observan con los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de MAO, pero rara vez surgen con el uso de SSRI (Lucena *et al.*, 2003).

Otro riesgo de los antidepresivos en pacientes vulnerables (en particular aquellos con trastorno bipolar no reconocido) es el cambio, a veces repentino, desde depresión hacia excitación hipomaníaca o maníaca, o estados maniacodepresivos disfóricos-agitados, mixtos. Este efecto se relaciona hasta cierto grado con la dosis, y parece ser un poco más probable con antidepresivos tricíclicos que con inhibidores de la recaptación de serotonina, o bupropión, y quizá con los inhibidores de la MAO. El riesgo de manía con los antidepresivos sedantes más nuevos, incluso nefazodona y mirtazapina, también puede ser relativamente bajo, pero puede esperarse algo de riesgo de inducir manía con cualquier tratamiento que mejore el estado de ánimo (Sachs *et al.*, 1994), incluidos niños que no se presuma que tienen trastornos bipolares (Baldessarini *et al.*, 2005).

Seguridad durante todo el ciclo de vida. Casi todos los antidepresivos parecen ser en general seguros durante el embarazo, por cuanto las relaciones teratógenas propuestas en recién nacidos expuestos a varios antidepresivos tricíclicos y algunos antidepresivos más nuevos (en particular fluoxetina) no son convincentes (McGrath *et al.*, 1999; Wisner *et al.*, 1999). Casi todos los antidepresivos y el litio se secretan en la leche materna, al menos en pequeñas cantidades, y su seguridad en lactantes alimentados al seno materno no se encuentra establecida, ni se supone seguridad (Birnbaum *et al.*, 1999). Para depresión grave durante el embarazo y la lactancia, la terapia electroconvulsiva (ECT) puede ser una alternativa relativamente segura y eficaz.

Los trastornos mayores de la afectividad se han identificado con mayor frecuencia en niños, y por ello en tal grupo de edad se han utilizado cada vez más los antidepresivos. Los niños son vulnerables a los efectos cardiotóxicos e inductores de convulsiones, que conllevan las dosis altas de los antidepresivos tricíclicos (Kutcher, 1997). Se ha sabido de fallecimientos en niños después de la sobredosificación accidental o deliberada, con sólo algunos cientos de miligramos del fármaco, y se ha notificado de algunos casos de muerte súbita inexplicada en preadolescentes tratados con desipramina (Biederman *et al.*, 1995). Casi todos los niños están relativamente protegidos por los mecanismos de eliminación metabólica intensos propios del hígado, que eliminan a muy breve plazo a muchos fármacos. Sobre tal base, para alcanzar las concentraciones séricas de desipramina similares a las observadas en adultos (cuadro 17-4) se necesitan a veces dosis de 5 mg/kg de peso corporal (o más en algunos escolares), en comparación con 2 a 3 mg/kg en adultos solamente (Wilens *et al.*, 1992). No se han definido los beneficios de la ecuación riesgo-beneficio de los antidepresivos en poblaciones de niños, en particular porque muchas investigaciones con ellos (tricíclicos) en niños no han mostrado superioridad neta respecto al placebo. En niños, la eficacia de agentes modernos que incluyen SSRI no se ha confirmado con toda certeza, salvo en el caso de la fluoxetina (Kutcher, 1997; Milin *et al.*, 2003; Ryan, 2003; Wagner *et al.*, 2003; Williams y Miller, 2003) y de la sertralina; los dos productos han mostrado eficacia en niños deprimidos, en investigaciones en que los testigos recibieron placebo (Emslie *et al.*, 2002; Wagner *et al.*, 2003). Se han hecho escasas evaluaciones de otros antidepresivos en jóvenes con diversos trastornos (Emslie *et al.*, 1999; Kutcher, 1997; Steingard *et al.*, 1995; Milin *et al.*, 2003; Ryan, 2003). Los antidepresivos al parecer son más eficaces en adolescentes. En niños, existe el riesgo de que induzcan estados de agitación que pudieran representar manías en un trastorno bipolar juvenil no diagnosticado (Baldessarini *et al.*, 2005). Se ha sugerido también la posibilidad de que aumente el riesgo de suicidio en algunos jóvenes tratados con SSRI y por ello se han planteado restricciones de su uso (Whittington *et al.*, 2004).

Cuando se administran antidepresivos tricíclicos en pacientes geriátricos, se encuentran con frecuencia mareos, hipotensión postural, estreñimiento, retraso del inicio de la micción, edema y temblor; estos pacientes tienen muchas más probabilidades de tolerar inhibidores de la recaptación de serotonina y otros antidepresivos modernos (Catterson *et al.*, 1997; Flint, 1998; Newman y Hassan, 1999; Oshima e Higuchi, 1999; Small, 1998). Sus riesgos aumentan debido a depuración metabólica menos eficaz de antidepresivos, y menos habilidad para tolerarlos.

Efectos tóxicos de las sobredosis "agudas". La intoxicación aguda con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de MAO puede causar la muerte. Los fallecimientos son mucho menos frecuentes desde la fecha en que los antidepresivos actuales sustituyeron en gran medida a tales fármacos; sin embargo, los índices de suicidio no han disminuido de modo congruente conforme ha aumentado el uso de los antidepresivos modernos en seres humanos (Tondo *et al.*, 2003; Helgason *et al.*, 2004). Se han informado muertes con dosis de alrededor de 2 g de imipramina, y puede esperarse intoxicación grave en dosis por arriba de 1 g o por el medicamento que se surte para alrededor de una semana. Si un paciente tiene depresión grave, es en potencia suicida, impulsivo, o tiene un antecedente de consumo excesivo de drogas, un paso apropiado es prescribir un antidepresivo relativamente seguro, con vigilancia clínica estrecha. Si se prescribe un fármaco en potencia letal, es mejor surtirlo en cantidades pequeñas, subletales, con riesgo de que el apego sostenido al tratamiento recomendado pueda quedar alterado.

La intoxicación aguda por un antidepresivo tricíclico a menudo es compleja en clínica (Nicotra *et al.*, 1981). Un modelo clásico es la excitación e inquietud breves, a veces con mioclono, crisis convulsivas tonicoclónicas, o distonía, seguidas por aparición rápida de coma, a menudo con respiración deprimida, hipoxia, reflejos deprimidos, hipotermia e hipotensión. Los antidepresivos que tienen potencia antimuscarínica relativamente fuerte por lo general inducen midriasis, piel y mucosas secas, rubor, falta de ruidos intestinales, retención urinaria, y taquicardia u otras arritmias cardíacas. Un paciente con intoxicación por antidepresivo tricíclico debe tratarse en etapas tempranas en una unidad de cuidados intensivos. A veces resulta útil el lavado gástrico con carbón activado, pero la diálisis y la diuresis resultan ineficaces. El coma se abate de manera gradual en el transcurso de uno a tres días, pero la excitación y el delirio pueden reaparecer. El riesgo de arritmias cardíacas que ponen en peligro la vida continúa durante al menos varios días, lo cual requiere supervisión médica estrecha (Settle, 1998; Buckley y Faunce, 2003; Cheeta *et al.*, 2004).

A veces es especialmente difícil tratar los efectos tóxicos en el corazón y la hipotensión en individuos que han recibido dosis excesivas de antidepresivos tricíclicos. El efecto más común en el corazón es la taquicardia sinusal, a causa de los efectos anticolinérgicos y la menor captación de noradrenalina. La despolarización tardía por inhibición de la corriente de sodio se manifiesta por prolongación del intervalo QT o ensanchamiento del complejo QRS. La administración intravenosa de soluciones de bicarbonato de sodio mejora la hipotensión y las arritmias, aunque no se ha definido la utilidad exacta de la alcalinización, en comparación con el mayor nivel de sodio. Están contraindicados los glucósidos de acción en corazón y los antiarrítmicos de tipo I como quinidina, procainamida y disopiramida, pero contra las arritmias ventriculares cabe recurrir a fenilhidantoína y lidocaína. Si la prolongación del intervalo QT origina una taquicardia polimorfa *(torsades de pointes)*, cabe utilizar magnesio, isoproterenol y un marcapaso auricular. La hipotensión que no mejora con la alcalinización debe combatirse con noradrenalina y soluciones intravenosas.

Los efectos de la sobredosis con inhibidores de MAO incluyen agitación, alucinaciones, hiperreflexia, fiebre y convulsiones. Surgen a veces hipotensión o hipertensión. El tratamiento de la intoxicación mencionada es difícil, pero a menudo se obtienen buenos resultados con medidas conservadoras.

Interacciones medicamentosas. Los antidepresivos se acompañan de algunas interacciones medicamentosas de importancia clínica (Hansten y Horn, 2000; Leipzig y Mendelowitz, 1992). La unión de los fármacos tricíclicos a la albúmina plasmática puede disminuir por competencia con diversos medicamentos que incluyen fenilhidantoína, aspirina, aminopirina, escopolamina y fenotiazinas. Los barbitúricos y muchos anticonvulsivos (en particular la carbamazepina) y el humo de cigarrillos pueden intensificar el metabolismo de los antidepresivos al inducir la acción de citocromo P450.

Por el contrario, la tendencia que tienen algunos SSRI a competir por el metabolismo de otros fármacos puede originar interacciones medicamentosas importantes y que pueden ser graves. Por ejemplo, si se combinan SSRI con antidepresivos tricíclicos, como a veces se practica para obtener un efecto terapéutico más rápido o en la terapia de sujetos deprimidos resistentes al tratamiento, las concentraciones séricas de los tricíclicos pueden llegar a niveles tóxicos. La interacción mencionada persiste durante días después de interrumpir el uso de fluoxetina, por la semivida duradera de eliminación de la norfluoxetina (Nelson *et al.*, 1991). Como se comentó, algunos inhibidores de la recaptación de serotonina son inhibidores potentes de las CYP del hígado del ser humano (Crewe *et al.*, 1992). La venlafaxina, el citalopram y la sertralina parecen generar riesgo relativamente bajo de esas interacciones (Caccia, 1998; Ereshefsky *et al.*, 1996; Preskorn, 1997; Preskorn, 1998). Las interacciones importantes quizá sean más probables en personas que metabolizan por medio del sistema de oxidasa microsómico con relativa rapidez, incluso niños (DeVane y Nemeroff, 2000; Preskorn, 1997; Preskorn, 1998).

Los ejemplos de interacciones farmacológicas con inhibidores de la recaptación de serotonina comprenden potenciación de fármacos metabolizados de manera notoria por la CYP1A2 (p. ej., antagonistas de los receptores adrenérgicos β, cafeína, varios antipsicóticos y la mayor parte de los antidepresivos tricíclicos); CYP2C9 (carbamazepina); CYP2C19 (barbitúricos, imipramina, propranolol y fenilhidantoína); CYP2D6 (antagonistas de los receptores adrenérgicos β, algunos antipsicóticos y muchos antidepresivos), y CYP3A3/4 (benzodiazepinas, carbamazepina, muchos antidepresivos y varios antibióticos). Este tema especializado se revisa en otras publicaciones (DeVane y Nemeroff, 2000; Hansten y Horn, 2000; Preskorn, 1997; Weber, 1999) (*véase* cap. 3).

Los antidepresivos potencian los efectos del alcohol y tal vez de otros sedantes. Dada la actividad anticolinérgica de los antidepresivos tricíclicos, puede sumarse a la de antiparkinsonianos, antipsicóticos de baja potencia (en especial, clozapina y tioridazina) u otros compuestos con actividad antimuscarínica para producir efectos tóxicos. Los antidepresivos tricíclicos tienen interacciones relevantes y peligrosas con las aminas biógenas, como noradrenalina, que normalmente se retiran de su sitio de acción por captación neuronal. Sin embargo, los fármacos que inhiben el transporte de noradrenalina también bloquean los efectos de las aminas de acción indirecta, como la tiramina, que debe ser captada por las neuronas simpáticas para que se libere noradrenalina. Tal vez por un mecanismo semejante, los antidepresivos tricíclicos impiden la acción antihipertensiva de los compuestos de bloqueo de las neuronas

adrenérgicas como guanadrel. Los tricíclicos y la trazodona pueden bloquear también la acción antihipertensiva de la clonidina mediada de manera central.

Los SSRI y prácticamente todo fármaco con actividad que la potencie pueden interactuar de manera peligrosa o incluso fatal con inhibidores de MAO (en particular los inhibidores de MAO de acción larga). Se ha dicho que también otros agentes intervienen en interacciones peligrosas con los inhibidores mencionados, incluidos meperidina y tal vez otros analgésicos fenilpiperidínicos como pentazocina, dextrometorfán, fenfluramina y en algunas ocasiones los antidepresivos tricíclicos (Ener *et al.*, 2003). Se ha calificado a las reacciones resultantes como "síndrome de serotonina". Tal síndrome suele surgir en individuos que reciben combinaciones de dos o más agentes serotoninérgicos. Además de combinación de inhibidores de MAO y SSRI, otras combinaciones medicamentosas o situaciones que incrementan la síntesis de serotonina (como L-triptófano) o la liberación (anfetaminas y cocaína) que actúan como agonistas serotonínicos (como buspirona, dihidroergotamina y sumatriptán) o por lo demás los que aumentan su actividad en serotonina (como ECT y litio), según algunos expertos, han intervenido en la génesis del síndrome en cuestión. De manera típica, dicho cuadro incluye inquietud similar a la acatisia, contracciones musculares y mioclonía, hiperreflexia, sudación, erección del pene, escalofríos y temblores como preludio a un estado de intoxicación más intenso en que surgen delirio, convulsiones y coma. La reacción suele desaparecer por sí sola si se hace el diagnóstico rápido y se interrumpe la acción de los patógenos. No se conocen los mecanismos fisiopatológicos exactos que son el punto de partida de tales síndromes tóxicos. Hay que pensar en algunos nuevos inhibidores de MAO (como selegilina, meclobemida y tal vez preparados de hipérico) como productos que conllevan algún riesgo de tales interacciones (Mason *et al.*, 2000; Ener *et al.*, 2003).

Para evitar efectos tóxicos de fármacos y también el desencadenamiento de algún síndrome serotonínico, hay que pensar en la duración del efecto cuando se hagan cambios entre uno y otro antidepresivos. Por ejemplo, es aconsejable no comenzar el uso de un inhibidor de MAO durante cinco semanas después de haber interrumpido el consumo de fluoxetina y deben transcurrir dos a tres semanas entre el momento en que se deja de utilizar un inhibidor no selectivo de MAO y el comienzo del uso de un antidepresivo tricíclico.

Las reacciones de toxicidad en encéfalo vinculadas con los inhibidores de MAO se diferencian de la interacción hipertensiva de dichos inhibidores con fenetilaminas presoras de acción indirecta (*véase* cap. 10) como la tiramina. La interacción en cuestión obliga a evitar de manera indefectible y meticulosa el uso de muchos agentes, como serían antigripales que se adquieren sin receta y que contienen simpaticomiméticos de acción indirecta (*véase* cap. 10) (Gardner *et al.*, 1996; Healy, 1997; Leipzig y Mendelowitz, 1992). En tales reacciones hipertensivas se ha sabido de casos de hemorragia intracraneal letal. La cefalea es el síntoma frecuente y a menudo la crisis hipertensiva se acompaña de fiebre. Nunca se utilizará meperidina en tales cefaleas (pudiera ser fatal) y hay que evaluar de inmediato la tensión arterial cuando una persona recibe un inhibidor de MAO y señala cefalea intensa pulsátil o una sensación de compresión cefálica. Los inhibidores de MAO también potencian los efectos de los estimulantes y del bupropión (Weber, 1999; Hansten y Horn, 2000).

Aplicaciones terapéuticas. Además de utilizarse en el síndrome de depresión mayor del adulto (*véase* "Farmacoterapia de los trastornos del ánimo", más adelante en este capítulo), los antidepresivos diversos han sido útiles en general, en otros trastornos que pudieran tener o no relación psicobiológica con los trastornos del ánimo. El aliento para detectar nuevas indicaciones ha aumentado con el advenimiento de agentes nuevos menos tóxicos, más sencillos de usar y a menudo mejor aceptados por médicos y pacientes (Edwards, 1995; Edwards *et al.*, 1997; Tollefson y Rosenbaum, 1998). Entre las aplicaciones actuales se incluyen supresión rápida aunque temporal de la enuresis con antidepresivos tricíclicos en bajas dosis (como 25 mg) antes de la hora de acostarse, incluidos imipramina y nortriptilina, en que intervienen mecanismos no esclarecidos en niños y ancianos, y también el efecto beneficioso de la duloxetina en la incontinencia urinaria por esfuerzo (Moore, 2004).

Los antidepresivos tienen una participación cada vez mayor en otros padecimientos, entre ellos *trastorno de déficit de atención con hiperactividad* en niños y adultos, para el cual imipramina, desipramina y nortriptilina parecen eficaces, incluso en sujetos que muestran poca reacción a los estimulantes, o que no los toleran (p. ej., metilfenidato), que han sido los fármacos estándar para tratar esta entidad clínica. Contra dicho trastorno pueden ser útiles los nuevos inhibidores de la recaptación selectiva de noradrenalina; para tal aplicación se ha aprobado a la atomoxetina (Biederman *et al.*, 2004; Kratochvil *et al.*, 2003; Simpson y Plosker, 2004). No se encuentra establecida la eficacia de los inhibidores de la recaptación de serotonina en este síndrome, y el bupropión, a pesar de su similitud con los estimulantes, parece tener eficacia limitada (Kutcher, 1997; Spencer *et al.*, 1993; Wilens *et al.*, 1992). Los antidepresivos tienden a producir una mejoría más sostenida y continua de los síntomas de hiperactividad con déficit de atención en este trastorno que los estimulantes, y no inducen tics u otros movimientos anormales que, en ocasiones, conlleva el uso de estimulantes. De hecho, desipramina y nortriptilina son eficaces para tratar incluso trastornos de tic, sea los que ocasiona el uso de estimulantes o los originados en pacientes con alteraciones de la atención del tipo del síndrome de Tourette (Spencer *et al.*, 1993). Los antidepresivos son fármacos de primera línea en el tratamiento de trastornos de ansiedad grave e incluyen el trastorno de pánico con agorafobia, el trastorno de ansiedad generalizada, fobias sociales y trastornos obsesivocompulsivos (Feighner, 1999; Geller *et al.*, 2003; Masand y Gupta, 1999; Pigott y Seay, 1999; Pollack *et al.*, 2003; Rickels y Rynn, 2002; Sheehan, 2002; Waugh y Goa, 2003) y también entidades comunes como la ansiedad que coexiste en cuadros depresivos (Boerner y Moller, 1999; Hoehn-Saric *et al.*, 2000). Los antidepresivos, en particular SSRI, se utilizan también para combatir el trastorno de estrés postraumático que se caracteriza por ansiedad, despertamiento exagerado, recuerdo doloroso de hechos traumáticos y trastornos del sueño (Asnis *et al.*, 2004). En el comienzo, los pacientes ansiosos casi no toleran los antidepresivos no sedantes (cuadro 17-1) y por ello se necesita incrementar lentamente las dosis. De manera típica, sus beneficios comienzan a surgir semanas después, en los trastornos de ansiedad, en la misma forma que se observa en la depresión mayor.

Para trastorno de pánico, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO, así como las benzodiazepinas de alta potencia (entre las que destacan alprazolam, clonazepam

y lorazepam) (*véase* cap. 16) son eficaces para bloquear la expresión del pánico en sí en el sistema nervioso autónomo, lo cual facilita un programa de rehabilitación integral (Argyropoulos y Nutt, 1999; Sheehan, 2002). La imipramina y la fenelzina son antidepresivos bien estudiados para trastorno de pánico. Los inhibidores de la recaptación de serotonina también pueden resultar eficaces (Sheehan, 2002), pero los antagonistas de los receptores adrenérgicos β, la buspirona y las benzodiazepinas de baja potencia por lo general no lo son, y el bupropión puede empeorar la ansiedad (Taylor, 1998).

Los inhibidores de la recaptación de serotonina son los mejores fármacos para la terapéutica de trastorno obsesivo-compulsivo, así como de síndromes posiblemente relacionados de alteraciones del control de impulsos o de preocupaciones obsesivas, incluso hábitos compulsivos, tricotilomanía, bulimia nerviosa (pero casi nunca anorexia), y trastorno dismórfico corporal (Agras 1998; Geller *et al.*, 1998; Hoehn-Saric *et al.*, 2000; Pigott y Seay, 1999; Sadock y Sadock, 2000). En tanto sus beneficios pueden ser limitados, los inhibidores de la recaptación de serotonina ofrecen un avance importante en el tratamiento médico de estos trastornos a menudo crónicos y a veces minusvalidantes, para los cuales ninguna otra terapéutica médica ha resultado constantemente eficaz por sí misma. La eficacia de la farmacoterapia de estos trastornos que por lo general resisten al tratamiento aumenta mucho mediante el uso de terapias del comportamiento (Miguel *et al.*, 1997).

Además del uso amplio de los antidepresivos actuales para combatir la depresión que acompaña a enfermedades médicas generales (Schwartz *et al.*, 1989), algunos trastornos psicosomáticos pueden mejorar, cuando menos parcialmente, con la administración de antidepresivos tricíclicos, inhibidores de MAO o SSRI; comprenden cuadros de dolor crónico, que incluyen los síndromes de neuropatía diabética o periférica de otro tipo (en estos últimos los aminotricíclicos terciarios quizá sean mejores que la fluoxetina, y duloxetina y venlafaxina también pueden ser eficaces); fibromialgia; úlcera péptica y síndrome de colon irritable; bochornos de la menopausia; fatiga crónica; cataplejía; tics; migraña, y apnea durante el sueño (Bradley *et al.*, 2003; Goldstein *et al.*, 2004; Gruber *et al.*, 1996; Guttuso, 2004; Masand y Gupta, 1999; Nemeroff *et al.*, 2002; Spencer *et al.*, 1993; Vu, 2004). Los trastornos mencionados pudieran tener alguna relación psicobiológica con los trastornos del ánimo o la ansiedad (Hudson y Pope, 1990).

Farmacoterapia de los trastornos del ánimo

Los trastornos del ánimo *(o de la afectividad)* son muy frecuentes, en medicina general y en la psiquiatría. La gravedad de los trastornos es muy amplia e importante porque varía desde las reacciones normales de luto y duelo y la distimia, hasta cuadros psicóticos y melancólicos profundos e incapacitantes que pueden culminar en la muerte. El peligro permanente de suicidio en las formas graves de los principales trastornos de la afectividad que obligan a hospitalización va de 10 a 15%, pero en algunos pacientes extrahospitalarios con trastornos menos graves puede llegar a 3 a 5%. Las estadísticas no representan las complicaciones, ni el costo de estos trastornos muy a menudo subdiagnosticados y subtratados. Quizá 30 a 40% de los casos de depresión clínica se diagnostican, y es tratada adecuadamente sólo una proporción mucho menor de tales entidades (Isacsson *et al.*, 1992; Katon *et al.*, 1992; Kind y Sorensen, 1993; McCombs *et al.*, 1990; Suominen *et al.*, 1998).

No todos los tipos de luto y dolor de los seres humanos necesitan de tratamiento médico, e incluso los trastornos más graves de la afectividad muestran muy a menudo remisión espontánea a condición de que transcurra tiempo suficiente (a veces meses). Los antidepresivos por lo común se reservan para las enfermedades depresivas más graves e incapacitantes. Los resultados más satisfactorios se observan en individuos que tienen cuadros moderadamente graves con características "endógenas" o "melancólicas" sin rasgos psicóticos (American Psychiatric Association, 2000; Montgomery, 1995; Peselow *et al.*, 1992; Sadock y Sadock, 2000). Los datos obtenidos de investigaciones en seres humanos en pro de la eficacia de los antidepresivos contra la depresión mayor del adulto por lo general son convincentes (Burke y Preskorn, 1995; Keller *et al.*, 1998; Kasper *et al.*, 1994; Montgomery y Roberts, 1994; Workman y Short, 1993). Sin embargo, todos los medicamentos utilizados para combatir trastornos de la afectividad conllevan diversas desventajas.

Un problema importante con los antidepresivos es que dado que los índices de respuesta de tipo placebo tienden a llegar a 30 a 40% en sujetos de investigación diagnosticados con depresión mayor (Healy, 1997) y tal vez una cifra más alta en algunos trastornos de ansiedad. Por ello, es difícil corroborar diferencias estadísticas y clínicas entre un fármaco activo y un placebo (Fairchild *et al.*, 1986; Kahn *et al.*, 2000). Los cambios basados en evaluaciones en los índices clínicos de síntomas depresivos y no la categorización de "que reaccionan al tratamiento" suelen generar pequeñas diferencias promedio entre los antidepresivos activos y el placebo en estudios actuales de pacientes extrahospitalarios en que participaron adultos con cuadros depresivos que tenían sólo moderada intensidad, e incluso efectos de menor cuantía y menos constantes en la depresión juvenil (Healy, 1997; Kahn *et al.*, 2000; Moncrieff *et al.*, 2004; Storosum *et al.*, 2004; Whittington *et al.*, 2004). La diferenciación de los índices de respuesta a los antidepresivos activos, en comparación con el placebo, mejora cuando se escoge a pacientes cuyo cuadro tiene intensidad moderada, pero no es extremo; por la presencia y la persistencia de los clásicos síntomas de melancolía o de tipo endógeno, y el hecho de que no haya rasgos psicóticos o estados bipolares mixtos. Los estudios metabólicos, endocrinos o fisiológicos de otro tipo sólo permiten anticipar con límites apenas satisfactorios las respuestas a los antidepresivos usados en terapia, y su utilidad clínica (Baldessarini, 2000). Tales circunstancias destacan la trascendencia de con-

fiar siempre en los datos de estudios en que el grupo comparativo recibe placebo, en la obtención de nuevos agentes, porque las comparaciones con los agentes corrientes que no generan diferencia alguna pueden propiciar el riesgo de que se extraigan deducciones erróneas de eficacia igual.

Sigue siendo escasa la información sobre poblaciones especiales que muestran depresión (niños, ancianos, sujetos con cuadros médicos, personas hospitalizadas, individuos con trastornos recurrentes o crónicos y también pacientes con depresión y trastorno bipolar) a pesar de que desde hace mucho se necesita en medicina tal información. Los estudios en niños no han señalado que los antidepresivos sean superiores en comparación con el placebo, en particular los más antiguos, pero también se ha observado tal situación con muchos de los inhibidores de la recaptación de serotonina y no hay certeza respecto al futuro de los antidepresivos en niños (Hazell *et al.*, 2002; Milin *et al.*, 2003; Whittington *et al.*, 2004). La depresión en ancianos incluye un "exceso" de enfermedades crónicas y psicóticas que no responden tan satisfactoriamente al uso de los antidepresivos solos, pero pudieran tener mejores resultados con ECT o cuando se agrega un antipsicótico (Schatzberg, 2003). A pesar de que no siempre se ha demostrado de modo convincente su eficacia, los antidepresivos modernos han sustituido en gran medida a los tricíclicos como opciones de primera línea en niños, adolescentes y ancianos, en gran parte por su inocuidad relativa (*véase* antes en este capítulo "Seguridad durante todo el ciclo de vida") (Montano, 1999). Por último, respecto a este tipo de fármacos son muy escasos los datos de dosis/respuesta y dosis/riesgo en seres humanos.

Selección de los antidepresivos y sus dosis. Las dosis y límites de dosis usuales de los antidepresivos se incluyen en el cuadro 17-1, junto con la intensidad de los efectos adversos. Por lo común se les usa inicialmente en fracciones, pero las semividas relativamente largas y la gran amplitud de las concentraciones toleradas de muchos de los antidepresivos permite una transición gradual a una sola dosis al día. Con este tipo de fármacos, la dosificación es más inocua con dosis únicas que lleguen a un equivalente de 150 mg de imipramina.

Inhibidores tricíclicos y selectivos de la recaptación de serotonina. Los tricíclicos similares a imipramina han sido sustituidos en gran medida por agentes nuevos de tipo SSRI, menos tóxicos, y otros atípicos aceptados en términos generales, como fármacos de primera línea, en particular en casos de individuos con trastornos médicos o que pueden ser suicidas y en ancianos y jóvenes (Brown y Khan, 1994; Flint, 1998; Oshima e Higuchi, 1999; Small, 1998; Whittington *et al.*, 2004). Los inhibidores de MAO por lo general se reservan para personas que no mejoran con lapsos intensivos, cuando menos, con uno de los agentes nuevos y un antidepresivo tricíclico estándar solos, o junto con litio o dosis pequeñas de triyodotironina para intensificar su eficacia terapéutica global (Bauer y Döpfmer, 1999; Lasser y Baldessarini, 1997; Yamada y Yashuhara, 2004). Los tricíclicos amínicos secundarios menos anticolinérgicos y en particular la nortriptilina y la desipramina pueden ser usados de manera alternativa o como productos de segunda línea en ancianos o individuos con enfermedades médicas, sobre todo si se administran en dosis fraccionadas y moderadas (cuadro 17-1). A pesar de la posibilidad de respuestas menos satisfactorias a los antidepresivos simples, los individuos con depresión duradera, discapacitante, psicóticos, suicidas o bipolares, necesitan intervención médica intensiva e inmediata. El diagnóstico insuficiente de enfermedades depresivas surge en parte del cuadro clínico inicial a veces desorientador de muchos individuos deprimidos e incluye manifestaciones somáticas inespecíficas, ansiedad o insomnio. En el pasado, el tratamiento deficiente surgía de la aversión de los médicos a recetar antidepresivos inhibidores de MAO tricíclicos farmacológicamente complejos o que podían ser tóxicos, de modo especial en personas con cuadros médicos o en ancianos. Tal tendencia ha cambiado con la aceptación amplia de antidepresivos menos tóxicos y más aceptados, entre los inhibidores de la recaptación de serotonina y los agentes atípicos (Anderson, 2001; Montano, 1999).

Inhibidores de MAO. Las indicaciones para usar estos inhibidores son escasas y es importante compararlas con sus posibles efectos tóxicos e interacciones complejas con otros medicamentos. Los inhibidores de esta categoría por lo común son considerados como fármacos de última línea para tratar la depresión profunda, a pesar de que son convincentes las pruebas de la eficacia de dosis adecuadas de tranilcipromina o fenelzina. A pesar de los resultados satisfactorios obtenidos con la primera y con dosis de la segunda mayores de 45 mg/día (Davis *et al.*, 1987; Krishnan, 1998), la posibilidad de que surjan reacciones tóxicas ha restringido su aceptación por parte de médicos y pacientes (Yamada y Yasuhara, 2004). A pesar de ello, los inhibidores en cuestión a veces se utilizan cuando los lapsos de prueba intensivos con algunos antidepresivos corrientes no han sido satisfactorios o si la persona rechaza ECT. Además, los inhibidores mencionados pueden tener beneficios selectivos en cuadros diferentes de la típica depresión mayor, e incluyen trastornos caracterizados por fobias y ansiedad o pánico y también disforia y tal vez en cuadros distímicos crónicos (Liebowitz, 1993; Versiani, 1998). Sin embargo, se pueden obtener beneficios similares con agentes imipraminiformes o inhibidores selectivos de la captación de serotonina.

Estimulantes y modalidades experimentales. Los estimulantes, con sedantes o sin ellos adicionados, constituyen un tratamiento anticuado e ineficaz de la depresión intensa. Los estimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas han tenido eficacia definida para tratar trastornos de atención de niños y adultos (Zhang y Baldessarini, 2005) y algunos clínicos han persistido en su uso para tratar por lapsos breves a otros pacientes escogidos (Fawcett y Busch, 1998), entre ellos algunos ancianos y los que tienen disforia leve, desmoralización temporal o astenia que surge junto con algunas enfermedades médicas. Sin embargo, no han sido objeto de investigaciones sistemáticas algunas de las indicaciones mencionadas posibles (Chiarello y Cole, 1987).

Los tratamientos experimentales de las formas psicóticas de la depresión profunda incluyen la confinación de glucocorticoides/mifepristona que es un abortifaciente-antagonista de receptores de progesterona (RU-486) (Belanoff *et al.*, 2002; Schatzberg, 2003).

Formas bipolares de la depresión. Un problema clínico particularmente difícil es el tratamiento inocuo y eficaz de la depresión bipolar (*véase* cap. 18). Al cuadro mencionado a veces se le diagnostica erróneamente en individuos con un trastorno bipolar cuyas manifestaciones iniciales incluyen una mezcla de disforia y agitación del ánimo, que son tratados de manera inapropiada con un antidepresivo sin un estabilizador de la afectividad, para protegerlos de la agitación o manía cada vez peor (Wehr y Goodwin, 1987; Ghaemi *et al.*, 2004; Baldessarini *et al.*, 2005). Por dicha razón, el tratamiento de los estados de afectividad depresivos, mixtos o maníacos en cuadros bipolares se basa más bien en el litio u otros estabilizadores del ánimo, en particular la lamotrigina, un anticonvulsivo como fármaco primario (*véase* cap. 18). Puede agregarse de manera cauta y temporal un antidepresivo para combatir la depresión bipolar, pero no se ha probado que se obtenga algún beneficio adicional ni inocuidad de las combinaciones de un antidepresivo con un estabilizante del ánimo (Ghaemi *et al.*, 2003, 2004; Hadjipavlou *et al.*, 2004; Post *et al.*, 2003), No hay certidumbre en la selección de algún antidepresivo contra la depresión bipolar. En el pasado se utilizaron dosis moderadas de desipramina o nortriptilina; en la actualidad, se usan SSRI de acción breve, como son bupropión, nefazodona o mirtazapina,

aunque no hay datos que fundamenten de modo racional la selección del agente, su dosis o momento adecuado (Zornberg y Pope, 1993; Ghaemi *et al.*, 2003; Martin *et al.*, 2004). El bupropión y los SSRI en dosis moderadas pueden tener una menor tendencia a inducir manías o desestabilizar la afectividad. En fecha reciente en Estados Unidos la FDA aprobó la primera combinación de SSRI/antipsicóticos atípicos (fluoxetina/olanzapina; SYMBYAX) para tratar crisis depresivas que acompañan al trastorno bipolar (Ketter *et al.*, 2004).

Duración del tratamiento. La evolución natural de la depresión mayor (en la forma de depresión unipolar o fases depresivas del trastorno bipolar) es que los episodios individuales tienden a mostrar remisión espontánea en el curso de seis a 12 meses; sin embargo, hay un gran peligro de que la depresión reaparezca algunos meses después de interrumpir un lapso de prueba fructífero con antidepresivos. Se ha calculado que el riesgo es de 50% en término de seis meses y 65 a 70% al año de vigilancia y llega a 85% a los tres años (Baldessarini y Tohen, 1988; Viguera *et al.*, 1998). Para llevar al mínimo tal riesgo, será mejor continuar con el uso del antidepresivo no menos de seis meses después de la recuperación clínica manifiesta. Se recomienda el uso ininterrumpido de las dosis terapéuticas iniciales, aunque la tolerancia y la aceptación por parte de los pacientes a veces obliga a flexibilidad, en etapas ulteriores.

Muchos individuos deprimidos tienen una evolución recurrente de enfermedad episódica, a menudo con niveles menores de síntomas y discapacidad entre uno y otro episodios mayores y por ello, conviene considerar algún fármaco de sostén a largo plazo para disminuir el peligro de recidiva, sobre todo en personas con tres crisis relativamente graves o más, depresión crónica o trastornos distímicos (Keller *et al.*, 1998; Viguera *et al.*, 1998). El tratamiento en cuestión ha sido valorado incluso durante cinco años y para ello se han utilizado dosis relativamente altas de imipramina, y ha habido pruebas de que la disminución temprana de la dosis originó un mayor peligro de recidiva (Frank *et al.*, 1993; Kupfer *et al.*, 1992). La complementación de un antidepresivo con litio durante largo tiempo pudiera mejorar los resultados (Baldessarini y Tohen, 1988). Rara vez se ha valorado por más de un año a los antidepresivos nuevos, para el tratamiento duradero de sostén de individuos con depresión mayor recidivante, y son muy escasos los datos de dosis/respuesta por largo tiempo con cualquier producto de ese tipo (Frank *et al.*, 1993; Hirschfeld, 2000; Keller *et al.*, 1998; Viguera *et al.*, 1998). La decisión de seguir indefinidamente el tratamiento duradero de sostén con un antidepresivo se orienta por los antecedentes de múltiples recidivas, en especial las graves o fatales, y la impresión de que el riesgo de que reaparezca el problema es mayor en personas adultas mayores. Ante los datos de que la interrupción rápida o incluso la disminución inmediata de dosis de antidepresivos y litio puede contribuir a una frecuencia excesiva de la recidiva temprana de la enfermedad, se recomienda la disminución gradual y la vigilancia clínica minuciosa en el curso de varias semanas, como mínimo, cuando se necesita interrumpir el tratamiento de sostén, y en circunstancias óptimas incluso cuando se interrumpe la terapia de continuación en término de meses de que la persona se recuperó de la crisis aguda de la depresión (Greden, 1998; Viguera *et al.*, 1998; Baldessarini *et al.*, 1999).

Otros inhibidores reversibles de MAO-A de acción breve (como brofaromina o meclobemida) parecen tener moderada eficacia como antidepresivos, y un menor riesgo de inducir hipertensión cuando se combinan con aminas presoras simpaticomiméticas de acción directa (*véase* cap. 10).

FARMACOTERAPIA DE LA ANSIEDAD

La ansiedad es un síntoma cardinal de muchos trastornos psiquiátricos, y un componente casi inevitable de muchos trastornos médicos y quirúrgicos. De hecho, es una emoción humana universal estrechamente relacionada con el miedo apropiado, y que en muchos casos tiene finalidades adaptativas desde el punto de vista psicobiológico. Una generalización clínica de máxima importancia consiste en que la ansiedad es, con una frecuencia bastante escasa, una "enfermedad" en sí misma. La ansiedad, que se acompaña de manera característica de trastornos "psiconeuróticos" anteriores, no se explica con facilidad en términos biológicos o psicológicos; las hipótesis contemporáneas que atribuyen la producción de este problema a la sobreactividad de los sistemas adrenérgicos o a la desregulación de los sistemas serotoninérgicos en el SNC (Stein y Uhde, 1998). Además, los síntomas de ansiedad concurren a menudo con depresión y, en especial, con trastorno distímico (depresión crónica de gravedad moderada), pánico, agorafobia y otras fobias específicas, trastorno obsesivocompulsivo, alteraciones de la alimentación y muchos trastornos de la personalidad (Boerner y Moller, 1999; Liebowitz, 1993). En ocasiones, a pesar de la valoración concienzuda de un paciente, no se encuentra una enfermedad primaria tratable o, si se encuentra una y se trata, al mismo tiempo será conveniente afrontar de manera directa la ansiedad. En estas situaciones se usan a menudo, y de manera apropiada, ansiolíticos (Taylor, 1998).

En la actualidad, los fármacos más utilizados en las enfermedades médicas contra algunos trastornos de ansiedad clínicos frecuentes son las benzodiazepinas y los SSRI (*véase* cap. 16). Algunas benzodiazepinas de alta potencia (alprazolam, clonazepam y lorazepam) son eficaces para tratar la ansiedad grave con sobreactividad autónoma intensa (trastorno de pánico), al igual que diversos antidepresivos, como se mencionó. Para la ansiedad generalizada inespecífica, parece tener poca importancia la benzodiazepina que se seleccione (Rickels y Rynn, 2002). En los pacientes ancianos o en los que tienen trastornos de la función hepática, se favorece en muchos casos la prescripción de oxazepam en dosis pequeñas divididas, a causa de la brevedad de su acción y de su conjugación y eliminación directas. Esta última propiedad la comparte el lorazepam, pero no el alprazolam (*véase* cap. 16). Las benzodiazepinas se administran a veces a pacientes externos con ansiedad aunada a síntomas de depresión, aunque no se ha demostrado con claridad la eficacia de estos fármacos en la alteración de los aspectos centrales de la depresión mayor grave (Argyropoulos y Nutt, 1999; Boerner y Moller, 1999; Liebowitz, 1993).

Las reacciones más favorables a las benzodiazepinas se obtienen en situaciones que se caracterizan por manifestaciones de ansiedad relativamente agudas en pacientes médicos o psiquiátricos que tienen una enfermedad primaria modificable o trastornos de ansiedad primarios. Sin embargo, los individuos ansiosos de este grupo tienen también una tasa alta de reacción a los placebos, y es probable que experimenten mejoría espontánea. Se utilizan también ansiolíticos para tratar los trastornos de ansiedad primarios más persistentes o recurrentes; están menos claras en estas situaciones las normas de referencia para su aplicación apropiada (Hollister *et al.*, 1993; Zohar, 2003).

Aunque preocupa el potencial de habituación y abuso de benzodiazepinas, algunos estudios sugieren que los médicos tienden a ser conservadores y pueden incluso tratar de manera deficiente a los pacientes ansiosos. Quizá se abstengan de prescribir estos fármacos a menos que sean graves los síntomas o la disfunción, o que al interrumpir el tratamiento en plazo de unas cuantas semanas, haya una gran proporción de recurrencias. Los pacientes con trastorno de personalidad o antecedentes de abuso de sedantes o alcohol pueden estar particularmente en peligro de incremento de la dosis y dependencia de las benzodiazepinas. Estos fármacos entrañan cierto riesgo de producir trastornos cognitivos y de las funciones motoras que requieren habilidad, sobre todo en los ancianos, en quienes son causa frecuente de confusión, delirio (considerado de manera errónea en ocasiones como demencia primaria) y caídas que ocasionan fracturas (Ray *et al.*, 1987; Lawlor *et al.*, 2003). Es limitado el riesgo de mortalidad por sobredosis aguda de benzodiazepinas en ausencia de otras encefalotoxinas o alcohol.

Un aspecto muy controvertido del uso de benzodiazepinas, en especial las de potencia alta, es el tratamiento prolongado de los pacientes con síntomas sostenidos o recurrentes de ansiedad (Argyropoulos y Nutt, 1999; Hollister *et al.*, 1993; Soumerai *et al.*, 2003). En estos casos se han observado beneficios durante varios meses por lo menos, pero no está claro en qué grado pueden distinguirse los beneficios a largo plazo de los efectos inespecíficos ("placebo") después de originarse tolerancia, por una parte, o la prevención de la ansiedad relacionada con la abstinencia por el otro.

En épocas pasadas, se utilizaron para sedación diurna y combatir la ansiedad otras clases de fármacos neuroactivos que incluyeron los *carbamatos de propanediol* (en particular el meprobamato) y los barbitúricos (*véase* cap. 16). Su utilización contra la ansiedad es obsoleta, más bien por su tendencia a originar grados no deseados de sedación o efectos tóxicos francos en dosis necesarias para aplacar la ansiedad. Los meprobamatos y los barbitúricos también inducen tolerancia, dependencia física de acciones intensas de abstinencia y efectos tóxicos mortales si se usan dosis excesivas.

La *hidroxizina*, un antihistamínico, es un ansiolítico eficaz, pero sólo en dosis que originan sedación profunda (unos 400 mg/día) (*véase* cap. 24). El *propranolol* y el *metoprolol*, antagonistas lipófilos del receptor adrenérgico β que penetran en el SNC, disminuyen los síntomas autónomos (nerviosidad, taquicardia y temblor muscular) que acompañan a fobias situacionales o sociales específicas, pero al parecer no son eficaces contra la ansiedad generalizada o el trastorno de pánico (*véase* cap. 10). De modo semejante, otros antiadrenérgicos que incluyen *clonidina* pueden modificar la expresión autónoma de la ansiedad, pero no se ha demostrado de manera convincente su utilidad en el tratamiento de trastornos de ansiedad intensos (*véanse* caps. 10 y 32).

Otra categoría de agentes con efectos beneficiosos en trastornos caracterizados por ansiedad o disforia de intensidad moderada son las azapironas (azaspirodecanedionas) actualmente representadas para consumo humano por la buspirona (BUSPAR) (Ninan *et al.*, 1998). Tales fármacos poseen escasas acciones antidopaminérgicas *in vivo* y no inducen efectos extrapiramidales adversos. Además, no interactúan con los sitios de fijación para las benzodiazepinas ni facilitan la acción del GABA, no son anticonvulsivas (y pueden incluso disminuir débilmente el umbral convulsivo), no parecen producir tolerancia ni reacciones de abstinencia, y no manifiestan tolerancia cruzada con las benzodiazepinas u otros sedantes. La buspirona y varios de sus congéneres experimentales (p. ej., *gepirona, ipsapirona, tiospirona*) tienen afinidad selectiva por los receptores de serotonina del tipo 5-HT_{1A}, de los cuales parecen ser agonistas parciales (*véase* cap. 11).

La buspirona posee efectos beneficiosos en individuos ansiosos, particularmente los que tienen ansiedad generalizada leve o moderada (Ninan *et al.*, 1998; Taylor, 1998). A diferencia de las benzodiazepinas y antidepresivos potentes, la buspirona no ejerce acciones beneficiosas en la ansiedad profunda con ataques de pánico. Tampoco es eficaz como fármaco único contra el trastorno obsesivocompulsivo, aunque puede serlo cuando se agrega a SSRI activos contra obsesiones (éstos son eficaces como fármacos únicos). La ausencia de tolerancia cruzada es compatible con la falta de protección clínica contra la ansiedad al superar el cuadro de abstinencia al cambiar repentinamente del uso de una benzodiazepina, a la buspirona; hay mayor posibilidad de que el sujeto tolere la transición gradual con el uso de estas categorías de ansiolíticos (Lader, 1987). Como aspecto destacable, es muy pequeño el peligro de suicidio, si se usa buspirona.

RESUMEN CLÍNICO

Los trastornos mayores de la afectividad y la ansiedad siguen constituyendo las enfermedades psiquiátricas más frecuentes y son los que más a menudo atienden los médicos generales. La depresión mayor también puede representar a muy diversos trastornos cuya intensidad varía de los leves y autorremitentes que acompañan a las aflicciones de todos los días, hasta enfermedades extraordinariamente graves, psicóticas, incapacitantes y fatales. Los índices de diagnóstico y tratamiento apropiado de los trastornos graves de la afectividad han mejorado moderadamente en años recientes cuando han surgido fármacos mejor aceptados y más inocuos que modifican el ánimo. Sin embargo, la mayor parte de los individuos con depresión o trastorno bipolar es diagnosticada después de años de retraso, si es que lo es, y muchos son tratados o estudiados inadecuadamente, en particular niños, ancianos, personas con depresión bipolar y los que sufren las formas psicóticas, crónicas y graves de la depresión.

La limitación principal en la obtención de nuevos antidepresivos y ansiolíticos es que se carece básicamente de un cuadro fisiopatológico y etiológico coherente de la depresión mayor, del trastorno bipolar y las entidades de ansiedad común. Los fármacos actuales (SSRI y antidepresivos tricíclicos) se centran en el bloqueo de la captación de noradrenalina y serotonina y con ello prolongan sus efectos a nivel de la sinapsis. Los buenos resultados relativos de dichos agentes han creado un estancamiento conceptual que limita la identificación de nuevos "candidatos" terapéuticos contra dichos trastornos (Murphy *et al.*, 1995; Healy, 1997). Sin embargo, están en fase de estudio y aprobación diversos productos nuevos destinados a combatir la depresión o los trastornos de ansiedad (NDA Pipeline, 2004); incluyen otros inhibidores del transporte neuronal de una o más monoaminas, que incluyen la noradrenalina o la dopamina y también la serotonina (como BTS-74398, DOV-216303, MCI-225; *milnacipran* [DALCIPRAN, IXEL]); agonistas de serotonina (como *sunepitrón*, PRX-0002), en gran parte contra la ansiedad; antagonistas

de serotonina (como AR-A2, *deramciclane*, SB-243213), básicamente contra la depresión; agentes con efectos agonistas parciales en los receptores dopamínicos y serotonínicos muy similares a algunos antipsicóticos atípicos (como SLV-308, SLV-318); inhibidores de MAO-A (meclobemida, selegilina); inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (como MEM-1414); reguladores del receptor del ácido glutámico, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) receptores moduladores (*ampaquinas;* p. ej., CX-516); agonistas del receptor metabotrópico de glutamato contra ansiedad (como LY-544344); agonistas del receptor $GABA_A$ contra ansiedad (como CP-615003, DOV-51892; *ocinaplón*, *pagoclone*); inhibidores de los receptores de neurocinina-1 (sustancia P) (como CP-122721, GB-823296, GW-597599, R-673, SB-823296); ligando de los sitios sigma-2 en encéfalo (como LU-28179); antagonistas de receptor de corticotropina (CRF-1) (como AG-561, AVE-4579, DPC-368, NBI-30775, SB-733620), y el donante metílico metabólico *S-adenosil-L-metionina*.

BIBLIOGRAFÍA

Abell, C.W., and Kwan, S.W. Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.*, **2000,** *65:*129–156.

Anderson, I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br. Med. Bull.*, **2001,** *57:*161–178.

Argyropoulos, S.V., and Nutt, D.J. The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **1999,** *9*(suppl 6): S407–S412.

Ascher, J.A., Cole, J.O., Colin, J.N., *et al*. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J. Clin. Psychiatry*, **1995,** *56:*395–401.

Asnis, G.M., Kohn, S.R., Henderson, M., and Brown, N.L. SSRIs vs. non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: update with recommendations. *Drugs*, **2004,** *64:*383–404.

Azmitia, E.C., and Whitaker-Azmitia, P.M. Anatomy, cell biology, and plasticity of the seronergic system. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.L., eds.) Raven Press, New York, **1995,** pp. 443–449.

Baldessarini, R.J., Faedda, G.L., and Itennen, J. Risk of mania with serotonin reuptake inhibitors vs. tricyclic antidepressants in children, adolescents and young adults. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, **2005,** 159:298-299.

Baldessarini, R.J., and Jamison, J.R. Effects of medical interventions on suicidal behavior. Summary and conclusions. *J. Clin. Psychiatry*, **1999,** *60*(suppl 2):117–122.

Baldessarini, R.J., and Tohen, M. Is there a long-term protective effect of mood-altering agents in unipolar depressive disorder? In, *Psychopharmacology: Current Trends*. (Casey, D.E., and Christensen, A.V., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **1988,** pp. 130–139.

Baldessarini, R.J., Tondo, L., and Viguera, A.C. Discontinuing psychotropic agents. *J. Psychopharmacology*, **1999,** *13:*292–293.

Barker, E.L., and Blakely, R.D. Norepinephrine and serotonin transporters: molecular targets of antidepressant drugs. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.L., eds.) Raven Press, New York, **1995,** pp. 321–333.

Bauer, M., and Döpfmer, S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1999,** *19:*427–434.

Beasley, C.M., Masica, D.N., and Potvin, J.H. Fluoxetine: a review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1992,** *107:*1–10.

Belanoff, J.K., Rothschild, A.J., Cassidy, F., *et al*. Open-label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol. Psychiatry*, **2002,** *52:*386–392.

Berger, F.M. The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3 propanediol dicarbamate (MILTOWN), a new interneuronal blocking agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1954,** *112:*413–423.

Biederman, J., Spencer, T., and Wilens, T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **2004,** *7:*77–97.

Biederman, J., Thisted, R.A., Greenhill, L.L., and Ryan, N.D. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. *J. Clin. Psychiatry*, **1995,** *56:*87–93.

Birnbaum, C.S., Cohen, L.S., Bailey, J.W., *et al*. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. *Pediatrics*, **1999,** *104:*1–11.

Blier, P., de Montigny C., and Chaput, Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *J. Clin. Psychiatry*, **1990,** *51*(suppl):14–20.

Boerner, R.J., and Moller, H.J. The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*, **1999,** *32:*119–126.

Bradley, R.H., Barkin, R.L., Jerome, J., DeYoung, K., and Dodge, C.W. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am. J. Ther.*, **2003,** *10:*318–323.

Brown, W.A., and Khan, A. Which depressed patients should receive antidepressants? *CNS Drugs*, **1994,** *1:*341–347.

Buckley, N.A., and Faunce, T.A. 'Atypical' antidepressants in overdose: clinical considerations with respect to safety. *Drug Saf.*, **2003,** *26:*539–551.

Burke, M.J., and Preskorn, S.H. Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressants. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.L., eds.) Raven Press, New York, **1995,** pp. 1053–1065.

Byrne, S.E., and Rothschild, A.J. Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: possible mechanisms and treatments. *J. Clin. Psychiatry*, **1998,** *59:*279–288.

Caccia, S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34:*281–302.

Caccia S. Metabolism of the newest antidepressants: comparisons with related predecessors. *Drugs*, **2004,** *7:*143–150.

Carlsson A., and Wong, D.T. Correction: a note on the discovery of selective serotonin reuptake inhibitors. *Life Sci.*, **1997,** *61:*1203.

Catterson, M.L., Preskorn, S.H., and Martin, R.L. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. *Psychiatr. Clin. North Am.*, **1997,** *20:*205–218.

Cesura, A.M., and Pletscher, A. The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *Prog. Drug Res.*, **1992,** *38:*171–297.

Chaput, Y., de Montigny, C., and Blier, P. Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments. An *in vivo* electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacology*, **1991,** *5:*219–229.

Cheeta, S., Schifano, F., Oyefeso, A., Webb, L., and Ghodse, A.H. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. Br. J. Psychiatry, **2004,** *184:*41–47.

Chiarello, R.J., and Cole, J.O. The use of psychostimulants in general psychiatry. A reconsideration. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1987,** *44:*286–295.

Crewe, H.K., Lennard, M.S., Tucker, G.T., Woods, F.R., and Haddock, R.E. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1992,** *34:*262–265.

Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J. Affect. Disord*., **1993,** *28:*105–116.

Davis, J.M., Janicak, P.G., and Bruninga, K. The efficacy of MAO inhibitors in depression; a meta-analysis. *Psychiatric Ann*., **1987,** *17:*825–831.

Delgado, P.L., and Michaels, T. Reboxetine: a review of efficacy and tolerability. *Drugs Today*, **1999,** *35:*725–737.

Delini-Stula, A., Radeke, E., and Waldmeier, P.S. Basic and clinical aspects of the new monoamine oxidase inhibitors. In, *Psychopharmacology: Current Trends*. (Casey, D.E., and Christensen, A.V., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **1988,** pp. 147–158.

Ditto, K.E. SSRI discontinuation syndrome. *Postgrad. Med.*, **2003,** *114:*79–84.

Duman, R.S., Heninger, G.R., and Nestler, E.J. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1997,** *54:*597–606.

Edwards, J.G. Drug choice in depression: selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants? *CNS Drugs*, **1995,** *4:*141–159.

Edwards, J.G., Inman, W.H.W., Wilton, L., Pearce, G.L., and Kubota, K. Drug safety monitoring of 12,692 patients treated with fluoxetine. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, **1997,** *12:*127–137.

Emslie, G.J., Heiligenstein, J.H., Wagner, K.D., *et al*. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo controlled, randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **2002,** *41:*1205–1215.

Emslie, G.J., Walkup, J.T., Pliszka, S.R., and Ernst, M. Nontricyclic antidepressants: current trends in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **1999,** *38:*517–528.

Ener, R.A., Meglathery, S.B., Van Decker, W.A., and Gallagher, R.M. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med.*, **2003,** *4:*63–74.

Ereshefsky, L., Riesenman, C., and Lam, Y.W. Serotonin selective reuptake inhibitor drug interactions and the cytochrome P450 system. *J. Clin. Psychiatry*, **1996,** *57*(suppl 8):17–24.

Fairchild, C.J., Rush, A.J., Vasavada, N., Giles, D.E., and Khatami, M. Which depressions respond to placebo? *Psychiatry Res.*, **1986,** *18:*217–226.

Fisher, A., Davis, M., Croft-Baker, J., Purcell, P., and McLean, A. Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure. *Adverse Drug React., Toxicol. Rev.*, **2002,** *21:*179–187.

Flint, A.J. Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents. *Drugs Aging*, **1998,** *13:*269–280.

Foote, S.L., and Aston-Jones, G.S. Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.L., eds.) Raven Press, New York, **1995,** pp. 335–345.

Frank, E., Kupfer, D.J., Perel, J.M., *et al*. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J. Affect. Disord*., **1993,** *27:*139–145.

Gardner, D.M., Shulman, K.I., Walker, S.E., and Tailor, S.A. The making of a user-friendly MAOI diet. *J. Clin. Psychiatry*, **1996,** *57:*99–104.

Geller, D.A., Biederman, J., Stewart, S.E., *et al*. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry*, **2003,** *160:*1919–1928.

Ghaemi, S.N., Hsu, D.J., Soldani, F., and Goodwin, F.K. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*., **2003,** *5:*421–433.

Ghaemi, S.N., Rosenquist, K.J., Ko, J.Y., *et al*. Antidepressant treatment in bipolar vs. unipolar depression. *Am. J. Psychiatry*, **2004,** *161:*163–165.

Glassman, A.H., Roose, S.P., and Bigger, J.T. Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *J.A.M.A.*, **1993,** *269:*2673–2675.

Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., *et al*. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics*, **2004,** *45:*17–28.

Greden, J.F. Do long-term treatments alter lifetime course? *J. Psychiatr. Res.*, **1998,** *32:*197–199.

Gruber, A.J., Hudson, J.I., and Pope, H.G. Jr. The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, migraine, irritable bowel syndrome, atypical facial pain, and premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatr. Clin. North Am*., **1996,** *19:*351–369.

Guttuso, T. Jr. Hot flashes refractory to HRT and SSRI therapy but responsive to gabapentin therapy. *J. Pain Symptom Manage*., **2004,** 27:274–276.

Hadjipavlou, G., Mok, H., and Yatham, L.N. Pharmacotherapy of bipolar II disorder: a critical review of current evidence. *Bipolar Disord*., **2004,** *6:*14–25.

Hamilton, M.S., and Opler, L.A. Akathisia, suicidality, and fluoxetine. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53:*401–406.

van Harten, J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24:*203–220.

Hazell, P., O'Connell, D., Heathcote, D., and Henry, D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2002,** *2:*CD002317.

Helgason, T., Tómasson, H., and Zoëga, T. Antidepressants and public health in Iceland: time series analysis of national data. *Br. J. Psychiatry*, **2004,** *184:*157–162.

Hemeryck, A., and Belpaire, F.M. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr. Drug Metab.*, **2002,** *3:*13–37.

Heninger, G.R., and Charney, D.S. Mechanisms of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In, *Psycopharmacology: The Third Generation of Progress*. (Meltzer, H.Y., ed.) New York, Raven Press, **1987,** pp. 535–544.

Hoehn-Saric, R., Ninan, P., Black, D.W., *et al*. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, **2000,** *57:*76–82.

Hirschfeld, R.M. Antidepressants in long-term therapy: review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl*., **2000,** *403:*35–38.

Hudson, J.I., and Pope, H.G. Jr. Affective spectrum disorder: does antidepressant response identify a family of disorders with a common pathophysiology? *Am. J. Psychiatry*, **1990,** *147:*552–564.

Hyman, S.E., and Nestler, E.J. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am. J. Psychiatry*, **1996,** *153:*151–162.

Isacsson, G., Boëthius, G., and Bergman, U. Low level of antidepressant prescription for people who later commit suicide: 15 years of experience from a population-based drug database in Sweden. *Acta Psychiatr. Scand*., **1992,** *85:*444–448.

Johnston, J.A., Lineberry, C.G., Ascher, J.A., *et al*. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J. Clin. Psychiatry*, **1991,** *52:*450–456.

Kahn, A., Warner, H.A., and Brown, W.A. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch. Gen. Psychiatry*, **2000,** *57:*311–317.

Kasper, S., Höflich, G., Scholl, H.-P., and Möller, H.-J. Safety and antidepressant efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Hum. Psychopharmacol*., **1994,** *9:*1–12.

Katon, W., von Korff M., Lin, E., Bush, T., and Ormel, J. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med. Care*, **1992,** *30:*67–76.

Keller, M.B., Kocsis, J.K., Thase, M.E., *et al*. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.*, **1998,** *280:*1665–1672.

Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., *et al*. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States.

Results from the National Comorbidity Study. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1994,** *51:*8–19.

Ketter, T.A., Wang, P.W., Nowakowska, C., and Marsh, W.K. New medication treatment options for bipolar disorders. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, **2004,** (suppl. 422):18–33.

Kind, P., and Sorensen, J. The costs of depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **1993,** *7:*191–195.

Kitamura, Y., Zhao, X.H., Takei, M., and Nomura, Y. Effects of antidepressants on the glutamatergic system in mouse brain. *Neurochem. Int.*, **1991,** *19:*247–253.

Kitayama, I., Janson, A.M., Cintra, A., *et al*. Effects of chronic imipramine treatment on glucocorticoid receptor immunoreactivity in various regions of the rat brain. Evidence for selective increases of glucocorticoid receptor immunoreactivity in the locus coeruleus and 5-hydroxytryptamine nerve cell groups of the rostral ventromedial medulla. *J. Neural Transm.*, **1988,** *73:*191–203.

Kline, N.S. Clinical experience with iproniazid (marsilid). *J. Clin. Exp. Psychopathol.*, **1958,** *19*(suppl):72–78.

Knapp, M.J., Knopman, D.S., Solomon, P.R., *et al*. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA*, **1994,** *271:*985–991.

Kuhn, R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry*, **1958,** *115:*459–464.

Kratochvil, C.J., Vaughan, B.S., Harrington, M.J., and Burke, W.J. Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin. Pharmacother.*, **2003,** *4:*1165–1174.

Kuhn, W., and Muller, T. The clinical potential of deprenyl in neurologic and psychiatric disorders. *J. Neural Transm. Suppl.*, **1996,** *48:*85–93.

Kupfer, D.J., Frank, E., Perel, J.M., *et al*. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1992,** *49:*769–773.

Lader, M. Long-term anxiolytic therapy: the issue of drug withdrawal. *J. Clin. Psychiatry*, **1987,** *48*(suppl 12):12–16.

Lasser, R.A., and Baldessarini, R.J. Thyroid hormones in depressive disorders: a reappraisal of clinical utility. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1997,** *4:*291–305.

Lawlor, D.A., Patel, R., and Ebrahim, S. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross sectional study. *B.M.J.*, **2003,** *327:*712–717.

Liebowitz, M.R. Depression with anxiety and atypical depression. *J. Clin. Psychiatry*, **1993,** *54*(suppl):10–14.

Lotufo-Neto, F., Trivedi, M., and Thase, M.E. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, **1999,** *20:*226–247.

Lucena, M.I., Carvajal, A., Andrade, R.J., and Velasco, A. Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin. Drug Safety*, **2003,** *2:*249–262.

McCombs, J.S., Nichol, M.B., Stimmel, G.L., *et al*. The cost of antidepressant drug therapy failure: a study of antidepressant use patterns in a Medicaid population. *J. Clin. Psychiatry*, **1990,** *51*(suppl):60–69.

McGrath, C., Buist, A., and Norman, T.R. Treatment of anxiety during pregnancy: effects of psychotropic drug treatment on the developing fetus. *Drug Saf.*, **1999,** *20:*171–186.

Mann, J.J., Aarons, S.F., Wilner, P.J., *et al*. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (–)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1989,** *46:*45–50.

Martin, A., Young, C., Leckman, J.F., *et al*. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, **2004,** *158:*773–780.

Mason, P.J., Morris, V.A., and Balcezak, T.J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, **2000,** *79:*201–209.

Miguel, E.C., Rauch, S.L., and Jenicke, M.A. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.*, **1997,** *20:*863–883.

Milin, R., Walker, S., and Chow, J. Major depressive disorder in adolescence: a brief review of the recent treatment literature. *Can. J. Psychiatry*, **2003,** *48:*600–606.

Moncrieff, J., Wessely, S., and Hardy, R. Active placebos vs. antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2004,** *1:*CD003012.

Montano, C.B. Primary care issues related to the treatment of depression in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry*, **1999,** *60*(suppl 20):45–51.

Montgomery, S.A., and Roberts, A. SSRIs: well tolerated treatment for depression. *Hum. Psychopharmacol.*, **1994,** *9*(suppl 1):S7–S10.

Montgomery, S.A. Selective serotonin reuptake inhibitors in the acute treatment of depression. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.L., eds.) Raven Press, New York, **1995,** pp. 1043–1051.

Moore K. Duloxetine: New approach for treating stress urinary incontinence. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **2004,** *86*(suppl. 1):S53–S62.

NDA Pipeline. Available at: http://www.ndapipeline.com. Accessed Dec. 2004.

Nelson, J.C., Mazure, C.M., Bowers, M.B. Jr., and Jatlow, P.I. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1991,** *48:*303–307.

Nemeroff, C.B., Schatzberg, A.F., Goldstein, D.J., *et al*. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.*, **2002,** *36:*106–132.

Nestler, E.J., McMahohn, A., Sabban, E.L., Tallman, J.F., and Duman, R.S. Chronic antidepressant administration decreases the expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990,** *87:*7522–7526.

Newman, S.C., and Hassan, A.I. Antidepressant use in the elderly population in Canada: results from a national survey. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **1999,** *54:*M527–M530.

Nicotra, M.B., Rivera, M., Pool, J.L., and Noall, M.W. Tricyclic antidepressant overdose: clinical and pharmacologic observations. *Clin. Toxicol.*, **1981,** *18:*599–613.

Oshima, A., and Higuchi, T. Treatment guidelines for geriatric mood disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **1999,** *53*(suppl):S55–S59.

Owens, M.J., Morgan, W.N., Plott, S.J., and Nemeroff, C.B. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997,** *283:*1305–1322.

Pacher, P., Ungvari, Z., Nanasi, P.P., Furst, S., and Kecskemeti, V. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? *Curr. Med. Chem.*, **1999,** *6:*469–480.

Perry, P.J., Zeilman, C., and Arndt, S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1994,** *14:*230–240.

Peselow, E.D., Sanfilipo, M.P., Difiglia, C., and Fieve, R.R. Melancholic/endogenous depression and response to somatic treatment and placebo. *Am. J. Psychiatry*, **1992,** *149:*1324–1334.

Pigott, T.A., and Seay, S.M. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, **1999,** *60:*101–106.

Pollock, B.G., and Perel, J.M. Hydroxy metabolites of tricyclic antidepressants: evaluation of relative cardiotoxicity. In, *Clinical Pharmacology in Psychiatry: From Molecular Studies to Clinical Reality.* (Dahl, S.G., and Gram, L.F., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **1989,** pp. 232–236.

Pollack, M.H., Allgulander, C., Bandelow, B., *et al*. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectrums*, **2003,** *8*(8 suppl 1):17–30.

Post, R.M., Baldassano, C.F., Perlis, R.H., and Ginsberg, D.L. Treatment of bipolar depression. *CNS Spectrums*, **2003,** *8:*1–10.

Preskorn, S.H. Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. *J. Psychopharmacol*., **1998,** *12:*S89–S97.

Prouty, R.W., and Anderson, W.H. The forensic science implications of site and temporal influences on postmortem blood-drug concentrations. *J. Forensic Sci*., **1990,** *35:*243–270.

Racagni, G., Tinelli, D., and Bianchi, E. cAMP-dependent binding proteins and endogenous phosphorylation after antidepressant treatment. In, *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry: A Spectrum of Ideas*. (Sandler, M., Coppen, A., and Hartnet, S., eds.) Oxford University Press, New York, **1991,** pp. 116–123.

Raskin, J., Goldstein, D.J., Mallinckrodt, C.H., and Ferguson, M.B. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, **2003,** *64:*1237–1244.

Ray, W.A., Griffin, M.R., Schaffner, W., Baugh, D.K., and Melton, L.J. III. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N. Engl. J. Med*., **1987,** *316:*363–369.

Rickels, K., and Rynn, M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry*, **2002,** *63*(suppl 14):9–16.

Roose, S.P., Glassman, A.H., Attia, E., and Woodring, S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am. J. Psychiatry*, **1994,** *151:*1735–1739.

Roose, S.P. Modern cardiovascular standards for psychotropic drugs. *Psychopharmacol. Bull*., **1992,** *28:*35–43.

Ryan, N.D. Child and adolescent depression: short-term treatment effectiveness and long-term opportunities. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.*, **2003,** *12:*44–53.

Sachs, G.S., Lafer, B., Stoll, A.L., *et al*. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry*, **1994,** *55:*391–393.

Sauer, J.M., Ponsler, G.D., Mattiuz, E.L., *et al*. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride. *Drug Metab. Dispos.*, **2003,** *31:*98–107.

Schatzberg, A.F., Haddad, P., Kaplan, E.M., *et al*. Serotonin reuptake discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J. Clin. Psychiatry*, **1997,** *58*(suppl 7):5–10.

Schatzberg, A.F. New approaches to managing psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry*, **2003,** *64*(suppl 1)*:*19–23.

Schwartz, J.A., Speed, N., and Bereford, T.P. Antidepressants in the medically ill: prediction of benefits. *Int. J. Psychiatry Med*., **1989,** *19:*363–369.

Settle, E.C. Jr. Antidepressant drugs: disturbing and potentially dangerous adverse effects. *J. Clin. Psychiatry*, **1998,** *59*(suppl 16):25–30.

Sheehan, D.V. The management of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, **2002,** *63*(suppl 14)*:*17–21.

Simpson D., and Plosker, G.L. Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, **2004,** *64:*205–222.

Siuciak, J.A., Lewis, D.R., Wiegand, S.J., and Lindsay, R.M. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1997,** *56:*131–137.

Skinner, M.H., Kuan, H.Y., Pan, A., *et al*. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P450-2D6 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2003,** *73:*170–177.

Small, G.W. Treatment of geriatric depression. *Depression Anxiety*, **1998,** *8*(suppl 1):32–42.

Soumerai, S.B., Simoni-Wastila, L., Singer, C., *et al*. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr. Serv.*, **2003,** *54:*1006–1011.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Steingard, R., and Geist, D. Nortriptyline treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette's syndrome. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **1993,** *32:*205–210.

Spina, E., Scordo, M.G., and D'Arrigo, C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundament. Clin. Pharmacol*., **2003,** *17:*517–538.

Steingard, R.J., DeMaso, D.R., Goldman, S.J., Shorrock, K.L., and Bucci, J.P. Current perspectives on the pharmacotherapy of depressive disorders in children and adolescents. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1995,** *2:*313–326.

Storosum, J.G., Elferink, A.J., van Zwieten, B.J., van den Brink, W., and Huyser, J. Natural course and placebo response in short-term, placebo controlled studies in major depression: a meta-analysis of published and non-published studies. *Pharmacopsychiatry*, **2004,** *37:*32–36.

Suominen K.H., Isometsä, E.T., Hendriksson, M.M., Ostamo, A.I., and Lönnqvist, J.K. Inadequate treatment for major depression both before and after attempted suicide. *Am. J. Psychiatry*, **1998,** *155:*1778–1780.

Thase, M.E., and Nolen, W. Tricyclic antidepressants and classical monoamine oxidase inhibitors: contemporary clinical use. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley, P.F., and Waddington, J.L., eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000,** pp. 85–99.

Tome, M.B., Isaac, M.T., Harte, R., and Holland, C. Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int. Clin. Psychopharmacol*., **1997,** *12:*81–89.

Tondo, L., Isacsson, L., and Baldessarini, R.J. Suicidal behavior in bipolar disorder: Risk and prevention. *CNS Drugs*, **2003,** *17:*491–511.

Versiani, M. Pharmacotherapy of dysthymic and chronic depressive disorders: overview with focus on moclobemide. *J. Affect. Disord.*, **1998,** *51:*323–332.

Viguera, A.C., Baldessarini, R.J., and Friedberg, J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1998,** *5:*293–306.

Vu, T.N. Current pharmacologic approaches to treating neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Report*, **2004,** *8:*15–18.

Wagner, K.D., Ambrosini, P., Rynn, M., *et al*. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *J.A.M.A.*, **2003,** *290:*1033–1041.

Wamsley, J.K., Byerley, W.F., McCabe, R.T., *et al*. Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis. *J. Clin. Psychiatry*, **1987,** *48*(suppl):19–25.

Waugh, J., and Goa, K.L. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs*, **2003,** *17:*343–362.

Wecker, L., James, S., Copeland, N., and Pacheco, M.A. Transdermal selegiline: targeted effects on monoamine oxidases in the brain. *Biol. Psychiatry*, **2003,** *54:*1099–1104.

Wehr, T.A., and Goodwin, F.K. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am. J. Psychiatry*, **1987,** *144:*1403–1411.

Whittington, C.J., Kendall, T., Fonagy, P., *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*, **2004,** *363:*1341–1345.

Wilens, T.E., Biederman, J., Baldessarini, R.J., Puopolo, P.R., and Flood, J.G. Developmental changes in serum concentrations of desipramine and 2-hydroxydesipramine during treatment with desipramine. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **1992,** *31:*691–698.

Williams, T.P., and Miller, B.D. Pharmacologic management of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr. Opin. Pediatr.*, **2003,** *15:*483–490.

Wisner, K.L., Gelenberg, A.J., Leonard, H., Zarin, D., and Frank, E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *J.A.M.A.*, **1999,** *282:*1264–1269.

Wong, D.T., and Bymaster, F.P. Development of antidepressant drugs. Fluoxetine (PROZAC) and other selective serotonin reuptake inhibitors. *Adv. Exp. Med. Biol*., **1995,** *363:*77–95.

Wong, D.T., Bymaster, F.P., Reid, L.R., *et al*. Norfluoxetine enantiomers as inhibitors of serotonin uptake in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, **1993,** *8:*337–344.

Wong, K.L., Bruch, R.C., and Farbman, A.I. Amitriptyline-mediated inhibition of neurite outgrowth from chick embryonic cerebral explants involves a reduction in adenylate cyclase activity. *J. Neurochem*., **1991,** *57:*1223–1230.

Workman, E.A., and Short, D.D. Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, **1993,** *54:*5–12.

Yamada, M., and Yasuhara, H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, **2004,** *25:*215–221.

Zhu, M.-Y., Kim, C.-H., Hwang, D.-Y., Baldessarini, R.J., and Kim, K.-S. Effects of desipramine treatment on norepinephrine transporter gene expression in cultured SK-N-BE(2)M17 cells and rat brain tissue. *J. Neurochem.*, **2002,** *82:*146–153.

Zhu, M.-Y., Wang, W.-P., Baldessarini, R.J., Kim, K.-S. Effects of desipramine treatment on tyrosine hydroxylase gene expression in cultured SK-N-BE(2)M17 cells and rat brain tissue. *J. Neurochem*., **2004,** in press.

Zornberg, G.L., and Pope, H.G. Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J. Clin. Psychopharmacol*., **1993,** *13:*397–408.w

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Agras, W.S. Treatment of eating disorders. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 869–879.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV,* 4th ed., text revision. APA Press, Washington, D.C., **2000.**

Baldessarini, R.J. Fifty years of biomedical psychiatry and psychopharmacology in America. In, *American Psychiatry After World War II: (*1944–1994*)*. (Menninger R., and Nemiah, J., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **2000,** pp. 371–412.

Buckley, P.F., and Waddington, J.L., eds. *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. Butterworth-Heinemann, Boston, **2000.**

Caldwell, A.E. History of psychopharmacology. In, *Principles of Psychopharmacology,* 2nd ed. (Clark, W.G., and del Giudice, J., eds.) Academic Press, New York, **1978,** pp. 9–40.

Cornish, J.W., McNicholas, L.F., and O'Brien, C.P. Treatment of substance-related disorders. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology,* 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 851–867.

DeBattista, C., and Schatzberg, A.F. Universal psychotropic dosing and monitoring guidelines. *The Economics of Neuroscience (TEN)*, **1999,** *1:*75–84.

DeVane, C.L., and Nemeroff, C.B. Psychotropic drug interactions. *The Economics of Neuroscience (TEN)*, **2000,** *2:*55–75.

Fawcett, J., and Busch, K.A. Stimulants in psychiatry. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 503–522.

Feighner, J.P. Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry*, **1999,** *60*(suppl 22):18–22.

Frazer, A. Antidepressants. *J. Clin. Psychiatry*, **1997,** *58*(supp. 6):9–25.

Fuller, R.W. Basic advances in serotonin pharmacology. *J. Clin. Psychiatry*, **1992,** *53*(suppl):36–45.

Geller, D.A., Biederman, J., Jones, J., *et al*. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1998,** *5:*260–273.

Golden, R.N., Dawkins, K., Nicholas, L., and Bebchuk, J.M. Trazodone, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology,* 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 251–269.

Grossberg, G.T., Corey-Bloom, J., Small, G.W., and Tariot, P.N. Emerging therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry*, **2004,** *65:*255–266.

Hansten, P.D., and Horn, J.R. *Drug Interactions Analysis and Management Quarterly.* Applied Therapeutics, Vancouver, Wa., **2000.**

Healy, D. *The Antidepressant Era*. Harvard University Press, Cambridge, Ma., **1997.**

Hollister, L.E., Müller-Oerlinghausen, B., Rickels, K., and Shader, R.I. Clinical uses of benzodiazepines. *J. Clin. Psychopharmacol*., **1993,** *13:*1S–169S.

Kent, J.M. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*, **2000,** *355:*911–918.

Krishnan, K.R.R. Monoamine oxidase inhibitors. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology,* 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 239–249.

Kutcher, S.P. *Child & Adolescent Psychopharmacology*. Saunders, Philadelphia, **1997.**

Leipzig, R.M., and Mendelowitz, A. Adverse psychotropic drug interactions. In, *Adverse Effects of Psychotropic Drugs.* (Kane, J.M., and Lieberman, J.A., eds.) Guilford Press, New York, **1992,** pp. 13–76.

Leonard, B.E., and Richelson, E. Synaptic effects of antidepressants. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley, P.F., and Waddington, J.L., eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000,** pp. 67–84.

Marin, D.B., and Davis, K.L. Cognitive enhancers. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology,* 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 473–486.

Masand, P.S., and Gupta, S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1999,** *7:*69–84.

Murphy, D.L., Mitchell, P.B., and Potter, W.Z. Novel pharmacological approaches to the treatment of depression. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.L., eds.) Raven Press, New York, **1995,** pp. 1143–1153.

Musselman, D.L., DeBattista, C., Nathan, K.I., *et al*. Biology of mood disorders. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 549–588.

Ninan, P.T., Cole, J.O., and Yonkers, K.A. Nonbenzodiazepine anxiolytics. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 287–300.

Potter, W.Z., Manji, H.K., and Rudorfer, M.V. Tricyclics and tetracyclics. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 199–218.

Preskorn, S.H. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet*., **1997,** *32*(suppl 1):1–21.

Rudorfer, M.V., Henry, M.E., and Sackein, H.A. Electroconvulsive therapy. In, *Psychiatry*, Vol. 1. (Tasman, A., Kay, J., and Lieberman, J.A., eds.) Saunders, Philadelphia, **1997,** pp. 1535–1551.

Sadock, B.J., and Sadock, V.A., eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2000.**

Singer, T.P., Von Korff, R.W., and Murphy, D., eds. *Monoamine Oxidase: Structure, Function, and Altered Functions*. Academic Press, New York, **1979.**

Stein, M.B., and Uhde, T.W. Biology of anxiety disorders. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 609–628.

Sulser, F., and Mobley, P.L. Biochemical effects of antidepressants in animals. In, *Psychotropic Agents. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 55, Pt. I. (Hoffmeister, F. and Stille, G., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **1980,** pp. 471–490.

Taylor, C.B. Treatment of anxiety disorders. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 775–789.

Tollefson, G.D., and Rosenbaum, J.F. Selective serotonin-reuptake inhibitors. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 219–237.

Weber, S.S. Drug interactions with antidepressants. *CNS Special Edition*, **1999,** *1:*47–55.

Zhang, K., Davids, E., and Baldessarini, R.J. Attention deficit hyperactivity disorder. In, *Neurological and Psychiatric Disorders: From Bench to Bedside*. (Tarazi, F.I., and Schatz, J.A., eds.) Humana Press, Totawa, N.J., **2005,** pp. 229–250.

Zohar, J. (ed.) WCA recommendations for the long-term treatment of anxiety disorders. *CNS Spectrums*, **2003,** *8*(suppl 1):1–52.

CAPÍTULO 18

FARMACOTERAPIA DE LAS PSICOSIS Y LAS MANÍAS

Ross J. Baldessarini y Frank I. Tarazi

I. Fármacos usados en el tratamiento de las psicosis

Los trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, la fase maníaca de la enfermedad bipolar (maniacodepresiva), las enfermedades psicóticas idiopáticas agudas y otros trastornos caracterizados por agitación intensa. En todas surgen graves perturbaciones de la razón, a menudo con delirios y alucinaciones. Varias clases de fármacos son eficaces para combatir los síntomas. Los antipsicóticos son alternativas útiles en vez de la terapia electroconvulsiva (*electroconvulsive therapy*, ECT) en la depresión profunda con rasgos psicóticos, y a veces se utilizan para tratar a individuos con trastornos psicóticos que acompañan al delirio o la demencia senil o inducida por otros agentes (como los estimulantes o L-dopa).

Entre los antipsicóticos eficaces utilizados en seres humanos están las *fenotiazinas*, y productos con estructuras similares como *tioxantenos*, *benzepinas*, *butirofenonas* (fenilbutilpiperidinas), *difenilbutilpiperidinas*, *indolonas* y otros compuestos heterocíclicos. Los fármacos con diferencias químicas antes mencionados comparten muchas propiedades y, por tal razón, se ha destinado este capítulo para señalar sus características farmacológicas y usos en medicina. Se ha prestado atención particular a la *clorpromazina*, el prototipo de los antipsicóticos derivados de fenotiazina/tioxanteno y al *haloperidol*, la butirofenona original, y que ha representado a diversas clases afines de derivados butilpiperidínicos aromáticos. También se destacan las diferencias con los agentes químicamente distintos de la actualidad.

El término *neuroléptico* suele aplicarse a medicamentos que en experimentos y en seres humanos han generado efectos relativamente notables de antagonismo de la actividad del receptor dopamínico D_2 y un peligro notable de que originen efectos extrapiramidales adversos en el sistema nervioso (*véase* cap. 12) y una mayor liberación de prolactina. El calificativo de *antipsicóticos atípicos* se aplica a agentes que poseen riesgos mucho menores de generar los efectos extrapiramidales mencionados. Entre los ejemplos representativos están *aripiprazol*, *clozapina*, *quetiapina*, *ziprasidona*, y dosis bajas de *olanzapina* y *risperidona* (Blin, 1999; Gardner, *et al.*, 2005; Markowitz *et al.*, 1999).

Los antipsicóticos han revolucionado la práctica médica y psiquiátrica y aportado beneficios, pero hay que destacar sus aspectos negativos, en particular los efectos adversos de los antiguos agentes típicos o neurolépticos. Los fármacos nuevos son atípicos porque generan un riesgo menor de presentar efectos extrapiramidales, pero también tienen su propia gama de consecuencias indeseables que incluyen hipotensión, convulsiones, incremento ponderal un mayor peligro de que surja diabetes mellitus de tipo 2 e hiperlipidemia entre otros.

Las psicosis constituyen los cuadros psiquiátricos más graves, porque no se advierte mejoría neta en el comportamiento y también surge la incapacidad profunda de pensar de manera coherente, captar la realidad o tener autoconciencia de tales anormalidades. Los trastornos mencionados, que son frecuentes y que afectan quizá a 1% de la población estadounidense en algún momento, incluyen de manera típica síntomas de ideas falsas *(delirios)* y sensaciones anormales *(alucinaciones)*. No se ha identificado su origen, aunque se han planteado algunos factores causales de índole genética, del desarrollo neurológico y ambientales. Entre los síndromes representativos en esta categoría están esquizofrenia, psicosis breves y trastornos delirantes. Los rasgos psicóticos también pueden aparecer en los trastornos mayores de la afectividad, en particular manía y depresión melancólica intensa. Las enfermedades psicóticas se caracterizan por desorden en los procesos del pensamiento (como se deduce de las comunicaciones ilógicas o fuertemente idiosincráticas) con desorganización o irracionalidad del comportamiento y grados variables de alteraciones de la afectividad que van desde la agitación excitada hasta el retraimiento emocional profundo. Las psicosis idiopáticas caracterizadas por trastornos crónicos del intelecto y retraimiento emocional se acompañan a menudo de delirios y alucinaciones auditivas y han sido llamadas *esquizofrenias*. También se observan psicosis idiopáticas agudas y recidivantes que no guardan una relación precisa con la esquizofrenia ni con los trastornos mayores de la afectividad. Los delirios más o menos aislados son característicos del *trastorno delirante* o *paranoia.*

Los efectos beneficiosos de los antipsicóticos no se circunscriben a la esquizofrenia; se les utiliza también en cuadros que van desde el delirio posoperatorio y la intoxicación por anfetaminas, hasta la paranoia, las manías, la depresión psicótica y la agitación de la demencia

de Alzheimer. Son particularmente útiles en la depresión profunda y tal vez en otros trastornos caracterizados por agitación o hiperactividad intensa.

ANTIPSICÓTICOS TRICÍCLICOS

A nivel mundial se utilizan algunas docenas de antipsicóticos fenotiazínicos y agentes químicamente afines. Otras fenotiazinas se distribuyen en el mercado más bien por sus efectos antieméticos, antihistamínicos o anticolinérgicos.

Historia. Swazey (1974) y Caldwell (1978) han resumido la obtención inicial de los antipsicóticos, situación que también ha sido recopilada por las observaciones personales de Tuillier (1999). En los comienzos del decenio de 1950, se obtuvieron algunos efectos antipsicóticos con extractos de *Rauwolfia*, y después con dosis grandes de su alcaloide activo purificado *reserpina*, que más tarde sintetizó Woodward. La reserpina y alcaloides similares que también agotan las reservas de monoaminas de su sitio de almacenamiento vesicular en las terminaciones nerviosas ejercen efectos antipsicóticos, pero éstos son relativamente débiles y se acompañan de manifestaciones adversas graves como sedación, hipotensión, diarrea, anergia y depresión de la afectividad. Por ello, la utilidad clínica original de la reserpina fue en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Las fenotiazinas fueron sintetizadas inicialmente en Europa a finales del siglo XIX como consecuencia de la obtención de colorantes anilínicos como el azul de metileno. A finales del decenio de 1930 se advirtió que un derivado fenotiazínico, la *prometazina,* poseía efectos antihistamínicos y sedantes. Tal descubrimiento originó intentos relativamente infructuosos para usar dicho fármaco y otros antihistamínicos para tratar la agitación en pacientes psiquiátricos. Se observó que la prometazina prolongaba el tiempo de dormir que originaban los barbitúricos en los roedores y se introdujo el fármaco en la anestesia de seres humanos como agente potenciador y estabilizador del sistema autónomo. Las investigaciones fueron el punto de partida de la búsqueda de derivados fenotiazínicos con efectos similares y entre 1949 y 1950, Charpentier sintetizó la clorpromazina. Poco después, Laborit *et al.* describieron la capacidad de dicho compuesto para potenciar anestésicos y producir "hibernación artificial". La propia clorpromazina no originaba inconsciencia, pero disminuyó el nivel de despertamiento y la movilidad y mostró moderada tendencia a estimular el dormir (sueño). Estas acciones en el sistema nervioso central pronto fueron conocidas como *atarácticas* o *neurolépticas.*

Paraire y Sigwald (Swazey, 1974) fueron los primeros en intentar el tratamiento de las enfermedades mentales con clorpromazina, en París, en 1951 y a principios de 1952. En este último año, Delay y Deniker se convencieron de que la clorpromazina lograba algo más que alivio sintomático de la agitación o la ansiedad, y que tenía un efecto de mejoría en los mecanismos psicóticos en diversos trastornos, incluidos manía y esquizofrenia. En 1954, Lehmann y Hanrahan, así como Winkelman, informaron la aplicación inicial de la clorpromazina en Estados Unidos para el tratamiento de la excitación psicomotora y los estados maníacos, lo mismo que la esquizofrenia (Swazey, 1974). Los estudios clínicos revelaron pronto que la clorpromazina era eficaz para tratar trastornos psicóticos de diversos tipos.

Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad. La fenotiazina tiene una estructura de tres anillos, en la cual hay dos anillos benceno enlazados entre sí por un átomo de azufre y uno de nitrógeno (cuadro 18-1). Los tioxantenos, químicamente afines, poseen un carbono en el sitio del nitrógeno en posición 10, con la fracción R_1 con una doble ligadura. La sustitución de un grupo que elimina electrones en la posición 2 incrementa la eficacia de las fenotiazinas y otros congéneres tricíclicos (p. ej., clorpromazina, a diferencia de *promazina*). La naturaleza del sustitutivo en la posición 10 influye también en la actividad farmacológica. Como se observa en el cuadro 18-1, fenotiazinas y tioxantenos se pueden clasificar en tres grupos con base en la sustitución en este sitio. Los compuestos con una cadena lateral alifática incluyen a la clorpromazina y la *trifluprom*azina. Tienen potencia relativamente pequeña, pero no muestran eficacia clínica. Los productos con un anillo *piperidínico* en la cadena lateral incluyen *tioridazina* y *mesoridazina;* con ellos es un poco menor la incidencia de efectos extrapiramidales adversos tal vez por una mayor actividad antimuscarínica central, pero deprimen la conducción cardíaca y la repolarización. Algunos compuestos antipsicóticos fenotiazínicos potentes poseen un grupo *piperazínico* en la cadena lateral; entre los ejemplos están *flufenazina*, *perfenazina* y *trifluoperazina*. Muchos de estos compuestos poseen actividad antimuscarínica relativamente débil; su uso en las dosis corrientes conlleva un mayor peligro de inducir efectos extrapiramidales adversos, pero muestran una menor tendencia a originar sedación o efectos autónomos adversos como la hipotensión. Algunas fenotiazinas piperazínicas son esterificadas en el punto del hidroxilo libre, con ácidos grasos de cadena larga para producir profármacos fuertemente lipófilos de larga acción. Los *decanoatos* de flufenazina y haloperidol se utilizan comúnmente en Estados Unidos; se pueden obtener en otros países productos de otra índole (que incluyen ésteres de *pipotiazina* y perfenazina).

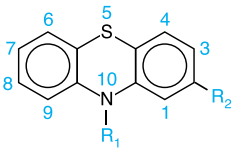
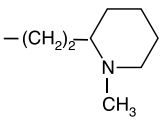
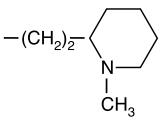
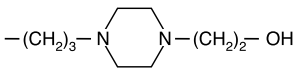
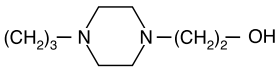
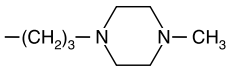
Los tioxantenos tienen también sustitutivos de cadena lateral alifáticos o de piperazina. El análogo de la clorpromazina entre los tioxantenos es el *clorprotixeno.* Los tioxantenos con piperazina sustitutiva son *clopentixol, cis-flupentixol, piflutixol* y *tiotixeno;* todos son antipsicóticos potentes y eficaces, aunque sólo tiotixeno (NAVANE) está disponible en Estados Unidos. Como los tioxantenos tienen un doble enlace olefínico entre el átomo de carbono del anillo central en la posición 10 y la cadena lateral, hay isómeros geométricos; los isómeros *cis* son los más activos. Diversos antipsicóticos en experimentación *(acridanos)* conservan el azufre y sustituyen el nitrógeno del anillo central fenotiazínico por un átomo de carbono.

Las fenotiazinas antipsicóticas y los tioxantenos tienen tres átomos de carbono interpuestos entre la posición 10 del anillo central y el primer átomo amino del nitrógeno de la cadena lateral en esta posición; la amina es siempre terciaria. Las fenotiazinas antihistamínicas (p. ej., prometazina) y las fenotiazinas intensamente anticolinérgicas (p. ej., *etopropazina*, *dietazina*) tienen sólo dos átomos de carbono que separan al grupo amino de la posición 10 del anillo central. La *N*-desalquilación metabólica de la cadena lateral o el incremento de tamaño de los sustitutivos *N*-alquil amino reducen la actividad antipsicótica.

Antipsicóticos tricíclicos adicionales son los constituidos por las benzepinas, que contienen un anillo central de siete

Cuadro 18-1

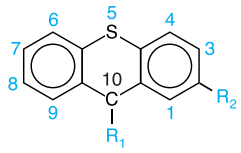
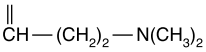
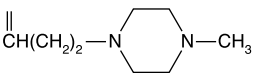
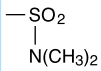
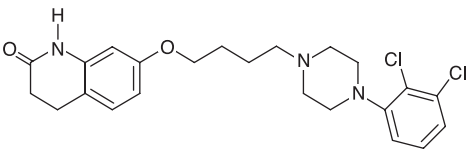
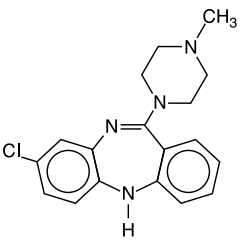
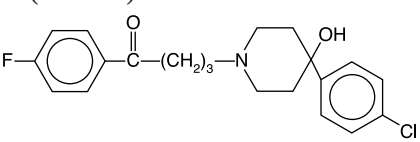
*Algunos antipsicóticos escogidos: estructuras químicas, dosis y presentaciones, y efectos adversos**

NOMBRE CORRIENTE/NOMBRE COMERCIAL		DOSIS Y PRESENTACIONES			EFECTOS ADVERSOS		
Fenotiazinas 		*Dosis orales de antipsicóticos para adultos (diarias)*		*Dosis IM única‡*	*Sedantes*	*Extra-piramidales*	*Hipo-tensores*
R_1	R_2	Usuales en mg	Extremas§ en mg	Usual en mg			
Clorhidrato de clorpromazina (THORAZINE) $—(CH_2)_3—N(CH_3)_2$	—Cl	200-800	30-2 000 O, SR, L, I, S	25-50	+++	++	IM+++ Oral++
Besilato de mesoridazina (SERENTIL) 	$—SCH_3$ (=O)	75-300	30-400 O, L, I	25	+++	+	++
Clorhidrato de tioridazina (MELLARIL) 	$—SHC_3$	150-600	20-800 O, L		+++	+	+++
Clorhidrato de flufenazina Enantato de flufenazina Decanoato de flufenazina (PERMITIL y PROLIXIN) (PROLIXIN) 	$—CF_3$	2-20	0.5-30 O, L, I	1.25-2.5 (decanoato o enantato: 12.5-50 cada 1-4 semanas)	+	++++	+
Perfenazina (TRILAFON) 	—Cl	8-32	4-64 O, L, I	5-10	++	++	+
Clorhidrato de tirfluoperazina (STELAZINE) 	$—CF_3$	5-20	2-30 O, L, I	1-2	+	+++	+

(Continúa)

Cuadro 18-1

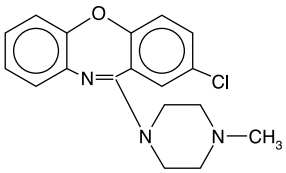
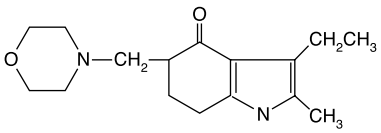
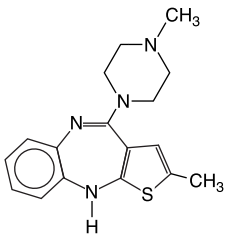
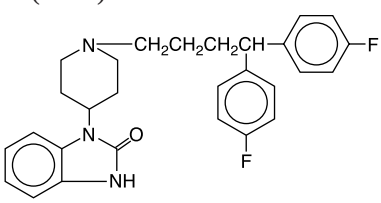
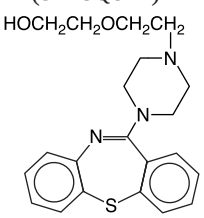
Algunos antipsicóticos escogidos: estructuras químicas, dosis y presentaciones, y efectos adversos (continuación)*

NOMBRE CORRIENTE/NOMBRE COMERCIAL		DOSIS Y PRESENTACIONES			EFECTOS ADVERSOS		
Tioxantenos 		*Dosis orales de antipsicóticos para adultos (diarias)*		*Dosis IM única‡*	*Sedantes*	*Extra-piramidales*	*Hipo-tensores*
R_1	R_2	Usuales en mg	Extremas§ en mg	Usual en mg			
Clorprotixeno (TARACTAN) 	—Cl	50-400	30-600 O, L, I	25-50	+++	++	++
Clorhidrato de tiotixeno (NAVANE) 		5-30	2-30 O, L, I	2-4	+ a ++	+++	++
Otros compuestos heterocíclicos Aripiprazol (ABILIFY) 		10-15	5-30 O		0/+	0	0/+
Clozapina (CLOZARIL) 		150-450	12.5-900 O		+++	0	+++
Haloperidol; decanoato de haloperidol (HALDOL) 		2-20	1-100 O, L, I	2-5 (decanoato de haloperidol 25-250 cada 2-4 semanas)	+	++++	+

(Continúa)

Cuadro 18-1

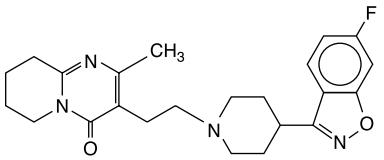
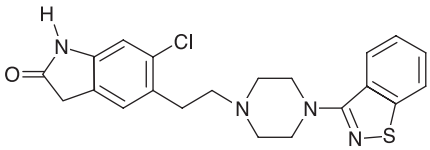
Algunos antipsicóticos escogidos: estructuras químicas, dosis y presentaciones, y efectos adversos (continuación)*

NOMBRE CORRIENTE/NOMBRE COMERCIAL	DOSIS Y PRESENTACIONES			EFECTOS ADVERSOS		
Otros compuestos heterocíclicos (cont.)	*Dosis orales de antipsicóticos para adultos (diarias)*		*Dosis IM única‡*	*Sedantes*	*Extra-piramidales*	*Hipo-tensores*
R_1	Usuales en mg	Extremas§ en mg	Usual en mg			
Succinato de loxapina (LOXITANE) 	60-100	20-250	12.5-50	+	++	+
		O, L, I				
Clorhidrato de molindona (MOBAN) 	50-225	15-225		++	++	+
		O, L				
Olanzapina (ZYPREXA SYMBYAX) 	5-10	2.5-20		+	+	++
		O, I				
Pimozida (ORAP) 	2-6	1-10		+	+++	+
		O				
Fumarato de quetiapina (SEROQUEL) 	300-500	50-750		+++	0	++
		O				

(Continúa)

Cuadro 18-1

Algunos antipsicóticos escogidos: estructuras químicas, dosis y presentaciones, y efectos adversos (continuación)*

NOMBRE CORRIENTE/NOMBRE COMERCIAL	DOSIS Y PRESENTACIONES			EFECTOS ADVERSOS		
Otros compuestos heterocíclicos (cont.)	*Dosis orales de antipsicóticos para adultos (diarias)*		*Dosis IM única‡*	*Sedantes*	*Extra-piramidales*	*Hipo-tensores*
R_1	Usuales en mg	Extremas§ en mg	Usual en mg			
Risperidona (RISPERDALCONSTA) 	2-8	0.25-16	O, I (larga acción)	++	++	+++
Ziprasidona (GEODON) 	80-160	20-160	O, I [clorhidrato (O), mesilato (I)]	+/++	0/+	+

*Los antipsicóticos que se utilizan en niños menores de 12 años incluyen clorpromazina, clorprotixeno (mayores de seis años), tioridazina y triflupromazina (entre los agentes de baja potencia); y la proclorperazina y la trifluoperazina (mayores de seis años) (entre los agentes de gran potencia). También se ha usado ampliamente en niños el haloperidol (oral). †Las presentaciones están indicadas en la forma siguiente: I, inyección corriente o de larga acción; L, forma líquida o concentrado líquido ingerible; O, forma sólida oral; S, supositorio; SR, forma ingerible de liberación sostenida *(sustained-release)*. ‡Salvo en lo que se refiere al enantato y el decanoato de flufenazina y el decanoato de haloperidol, la dosis se puede aplicar por vía intramuscular incluso cada 6 h, en enfermos agitados. También se ha usado por vía intravenosa el lactato de haloperidol, aunque sólo en forma experimental. §Los límites extremos de dosis a veces se exceden con cautela y sólo cuando han sido ineficaces otras medidas apropiadas. Efectos adversos: 0, ausentes; +, pequeños; ++, moderados; +++, moderadamente grandes; ++++, grandes. No se incluyen las sales indicadas en las fórmulas, pero son las presentaciones de los fármacos en el comercio.

miembros, y de las cuales son expresiones *loxapina* (una dibenzoxazepina; cuadro 18-1) y clozapina (una dibenzodiazepina), las cuales están disponibles en Estados Unidos. La del tipo de la loxapina incluye neurolépticos clásicos con actividad antidopaminérgica relevante (p. ej., *clotiapina, metiapina, zotepina* y otros compuestos). Tienen una mitad que elimina electrones en la posición 2, relativamente cerca de los átomos de nitrógeno de la cadena lateral. Los antipsicóticos atípicos similares a clozapina quizá no tengan un sustitutivo en el anillo aromático (como quetiapina que es una dibenzotiazepina) y tienen en vez un sustitutivo metilo análogo (notablemente olanzapina; cuadro 18-1) o un sustitutivo donante de electrones en posición 8 (como clozapina, *fluperlapina* y otros más). Además de la potencia moderada en los receptores dopamínicos los agentes similares a clozapina interactúan con diversas afinidades, con otras clases de receptores (adrenérgicos α_1 y α_2, [5-hidroxitriptamina] 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, colinérgicos muscarínicos, H_1 histamínico y otros). Algunos son productos antipsicóticos muy eficaces; en particular la clozapina ha resultado eficaz incluso en individuos con trastornos crónicos que casi no mejoran con los neurolépticos estándar (Baldessarini y Frankenburg, 1991).

La introducción de la clozapina estimuló de manera profunda la búsqueda de agentes nuevos e inocuos con actividad antipsicótica y un riesgo atípicamente bajo de mostrar efectos extrapiramidales adversos en sistema nervioso. La búsqueda culminó en la obtención de una serie de antipsicóticos atípicos (cuadro 18-1) que poseían algunas semejanzas farmacológicas con la clozapina: la olanzapina y la quetiapina, estructuralmente semejantes, y el antidopaminérgico-antiserotoninérgico mixto, risperidona (un benzisoxazol) (Owens y Risch, 1998; Waddington y Casey, 2000), y los agentes nuevos ziprasidona (derivado benzisotiazolpiprazinilindolona) (Seeger *et al.*, 1995) y el aripiprazol (derivado quinolinónico) (Inoue *et al.*, 1996).

Los neurolépticos del tipo de la butirofenona (fenilbutilpiperidina) incluyen el haloperidol, sintetizado originalmente como derivado sustituido de la meperidina, analgésico fenilpiperidínico (Janssen, 1974). Otras fenilbutilpiperidinas con sustitución heterocíclica y en experimentación incluyen las *espiperonas*. Un compuesto análogo, el *droperidol*, que es un neuroléptico de acción brevísima y fuertemente sedante, se utiliza hoy en día casi de manera exclusiva en anestesia (*véase* cap. 13). Análogos adicionales en la serie de difenilbutilpiperidina incluyen *fluspirileno, penfluridol* y *pimozida* (Neumeyer y Booth, 2002). Son neurolépticos potentes de acción prolongada. En Estados Unidos, la pimozida está indicada en el tratamiento del síndrome de la Tourette y otros tics, aunque también es un antipsicótico eficaz.

Otras clases de compuestos heterocíclicos ejercen efectos antipsicóticos, pero son muy pocos los que se distribuyen en el comercio o no están lo suficiente bien definidos como para permitir conclusiones en cuanto a relaciones de estructura-actividad (Abraham, 2003; Neumeyer y Booth, 2003). Incluyen algunos compuestos indólicos (en particular *molindona* y *oxipertina*) y otros estructuralmente similares (que incluyen *sertindol* y ziprasidona). Otro compuesto experimental, el *butaclamol*, es un potente antidopaminérgico que tiene una estructura pentacíclica con un centro dibenzepina y similitud estructural y farmacológica con dibenzepinas parecidas a loxapina más que semejantes a clozapina. Sus formas enantioméricas activas (dextrorrotatorias) e inactivas han sido útiles para caracterizar la estereoquímica de sitios de acción de neurolépticos en receptores de dopamina.

La risperidona posee notable actividad antiserotoninérgica (5-HT_{2A}), antidopaminérgica (parecidas a D_2); antiadrenérgica (α_1) y antihistamínica (H_1), y pequeñísima actividad antimuscarínica. Ella y la clozapina comparten afinidades relativamente grandes por los receptores 5-HT_{2A} serotonínicos y menores por los receptores dopamínicos D_2, pero la risperidona posee una actividad antidopaminérgica mucho más potente y otra antimuscarínica menos potente. A diferencia de la clozapina, induce síntomas extrapiramidales y notable hiperprolactinemia. A pesar de ello, cabe considerar a tal fármaco como un antipsicótico "atípico" porque sus efectos extrapiramidales adversos en sistema nervioso se limitan a dosis diarias pequeñas (6 mg o menos) por lo común con adecuados efectos antipsicóticos.

Un grupo creciente de antipsicóticos heterocíclicos es el constituido por las *benzamidas* enantioméricas sustituidas. Éstos incluyen los agentes gastroenterológicos *metoclopramida* y *cisaprida*, que tienen acciones antiserotoninérgicas, lo mismo que antidopaminérgicas D_2. Además, hay varias benzamidas, como las butirofenonas y sus congéneres, que son antagonistas relativamente selectivos al nivel de los receptores dopamínicos D_2, y muchas tienen actividad neuroléptica y antipsicótica. Entre los ejemplos experimentales están *epideprida, eticloprida, nemonaprida, racloprida, remoxiprida* y *sultoprida*. La *sulpirida* se utiliza clínicamente como sedante fuera de Estados Unidos y su congénere *amisulprida* es un antipsicótico eficaz, pero no se distribuye en dicho país.

La búsqueda de compuestos nuevos que compartan las acciones antidopaminérgica y antiserotoninérgica potentes de la risperidona y la clozapina permitió la obtención de la ziprasidona, agente heterocíclico similar a indol. La ziprasidona (GEODON) se utiliza en seres humanos, aunque su uso se acompaña de prolongación del intervalo QTc. Muestra una combinación de efectos como serían antagonista del receptor dopamínico D_2/$5HT_{2A,2C,1D}$ y agonista de 5-HT_{1A} (Gunasekara *et al.*, 2002; Stimmel *et al.*, 2002). Además, ella posee una característica farmacológica similar a la de un antidepresivo: inhibe la recaptación de 5-HT y de noradrenalina con potencia moderada. La combinación de efectos como el antagonismo de 5-HT_{1D}, agonismo por 5-HT_{1A} y la inhibición de la recaptación de monoamina por la ziprasidona, es congruente con su capacidad antidepresiva o ansiolítica en personas con trastornos psicóticos. La ziprasidona también está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia y la manía (Stimmel *et al.*, 2002).

Los intentos para obtener agonistas parciales del receptor dopamínicos D_2 que pudieran ser antipsicóticos atípicos culminaron en la obtención del *aripiprazol* (ABILIFY). Además de su actividad de agonista parcial de receptores D_2, el fármaco en cuestión posee efectos de agonismo parcial a nivel de los receptores 5-HT_{1A} serotonínicos y también actividad antagonista a nivel de los receptores 5-HT_{2A} (Potkin *et al.*, 2003). Están en experimentación clínica otros agentes similares como el *bifeprunox*.

Propiedades farmacológicas

Los productos antipsicóticos comparten muchos efectos farmacológicos y aplicaciones terapéuticas (Davis *et al.*, 2003; Lehman *et al.*, 2003; Leucht *et al.*, 2003a; Leucht *et al.*, 2003b; Owens y Risch, 1998). La clorpromazina y el haloperidol son prototipos de los antiguos agentes neuroleptiformes estándar, con los cuales se comparaban y contrastaban los agentes nuevos. Muchos antipsicóticos y en particular la clorpromazina y otros productos de menor potencia poseen un notable efecto sedante, situación que se advierte en particular en los comienzos del tratamiento, aunque por lo regular surge alguna tolerancia. La sedación pudiera ser una ventaja adicional en el tratamiento de individuos psicóticos muy agitados. Los neurolépticos, a pesar de sus efectos sedantes, por lo común no se utilizan para combatir trastornos de ansiedad ni insomnio, en gran medida por sus efectos adversos en el sistema autónomo y en el nervioso los que, paradójicamente, incluyen a veces ansiedad profunda e inquietud (acatisia). El peligro de que surjan efectos extrapiramidales adversos que incluyen discinesia tardía después de la administración de neurolépticos por largo tiempo, los vuelve menos convenientes que otros tratamientos contra los trastornos de ansiedad (*véase* cap. 17).

El término *neuroléptico* se acuñó para referirse a los efectos de la clorpromazina y la reserpina en el comportamiento de animales de laboratorio y en pacientes psiquiátricos, con la intención de hacer contraste entre los efectos de estos sedantes

y los de depresores del sistema nervioso central (SNC). El síndrome neuroléptico consiste en supresión de los movimientos espontáneos y de los comportamientos complejos, a la vez que se conservan intactos los reflejos raquídeos y los comportamientos nociceptivos de evitación no condicionados. En el ser humano, los neurolépticos reducen la iniciativa y el interés por el ambiente, lo mismo que las manifestaciones de las emociones. Esos efectos condujeron a que se consideraran "tranquilizantes" antes que sus efectos antipsicóticos singulares estuvieran bien establecidos. En su uso clínico, es posible que haya algo de lentitud inicial en la reacción a los estímulos externos y somnolencia. Sin embargo, los sujetos despiertan con facilidad, pueden responder a preguntas, y conservan intacta la cognición. En dosis ordinarias no se producen ataxia, incoordinación ni disartria. De manera característica, los pacientes psicóticos se vuelven pronto menos agitados, y los sujetos aislados o autistas en ocasiones son más reactivos y comunicativos; disminuye el comportamiento agresivo e impulsivo. De manera gradual (por lo general en plazo de unos cuantos días) disminuyen síntomas psicóticos, como alucinaciones, delirios y pensamiento desorganizado o incoherente. Los neurolépticos también ejercen efectos neurológicos característicos, entre ellos bradicinesia, rigidez leve, cierto temblor e inquietud subjetiva (acatisia) que son similares a los signos de la enfermedad de Parkinson.

Aunque en su acepción temprana el término *neuroléptico* parece haberse referido en su totalidad al síndrome recién descrito, y todavía se usaba neuroléptico como sinónimo de *antipsicótico,* hoy se tiende a utilizar para poner de relieve los aspectos más neurológicos del síndrome (es decir, los efectos parkinsonianos y extrapiramidales de otros tipos). Salvo la clozapina, el aripiprazol, la quetiapina, la ziprasidona y dosis pequeñas de olanzapina y risperidona, los antipsicóticos que se distribuyen en Estados Unidos también ejercen efectos en el movimiento y la postura, y podrían llamarse neurolépticos. Sin embargo, es preferible el término más general *antipsicótico,* y esta tendencia ha sido reforzada por el número cada vez mayor de los antipsicóticos atípicos actuales con escasa acción extrapiramidal.

Efectos en la conducta. Se ha propuesto el uso de algunos modelos conductuales de animales que remedan diversos aspectos de los trastornos psicóticos y permiten anticipar la eficacia a los posibles efectos adversos de los antipsicóticos (Arnt y Skarsfeld, 1998; Geyer y Ellenbroek, 2003). Entre los más antiguos está la *evitación condicionada* en reacción a un estímulo aversivo, como sería el choque del pie después de un estímulo "precautorio". Las respuestas de huida o evitación en tales circunstancias son inhibidas de manera selectiva por muchos antipsicóticos, en tanto que no lo son las de escape no condicionado o de evitación. Las correlaciones mencionadas entre la eficacia de antipsicóticos y las pruebas de evitación condicionadas son eficaces en muchos tipos de antipsicóticos, y por ello han sido importantes en técnicas de detección farmacéutica. A pesar de todo, incluso a pesar de su utilidad empírica y características cuantitativas, los efectos en la evitación condicionada no han aportado datos trascendentales sobre el origen de los efectos antipsicóticos clínicos. Por ejemplo, los efectos de los antipsicóticos en la evitación condicionada, pero no sus acciones en seres humanos, están sometidos a la tolerancia y son bloqueados por los anticolinérgicos. Además, la correlación estrecha entre la potencia de fármacos en las pruebas de evitación condicionada y su capacidad de bloquear los efectos conductuales de agonistas dopaminérgicos sugieren que dichas pruebas de evitación pueden "seleccionar" a los antidopaminérgicos con efectos extrapiramidales y neurológicos de otra índole (Fielding y Lal, 1978; Janssen y Van Bever, 1978; Arnt y Skarsfeldt, 1998).

Otro modelo clásico en animales sería el efecto de los antipsicóticos en la *actividad motora*. Casi todos los compuestos de esa categoría, incluidos los agentes nuevos, disminuyen la actividad motora espontánea y revierten los incrementos en dicha actividad inducida por apomorfina, anfetamina o fenciclidina (*phencyclidine*, PCP) (Ellenbroek, 1993). Los antipsicóticos también bloquean en los ratones el acto de trepar inducido por apomorfina que, según se piensa, refleja la activación del receptor similar a D_2.

El tercer modelo es la *inhibición latente,* es decir, los efectos de retardo de la exposición a un estímulo previo, en nuevos aprendizajes de respuesta a estímulos (Feldon y Weiner, 1992). Muchos antipsicóticos revierten la disminución inducida por anfetamínicos en la inhibición latente. Un modelo afín sería la *inhibición prepulso* (*prepulse inhibition*, PPI) del despertar, que remeda los déficit en la "selección" sensitiva y procesamiento de información documentado en muchos individuos psicóticos (Perry *et al.*, 1999). La PPI es la disminución de la respuesta de despertamiento después de la "presentación" de un estímulo de baja intensidad que no origina despertamiento (el prepulso) poco antes de aplicar un estímulo más intenso de ese tipo (Swerdlow *et al.*, 1994). La PPI se puede deteriorar por la administración de agonistas y liberadores de antagonistas de receptores de dopamina (apomorfina y anfetamina, respectivamente), serotonina (2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina [*2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine,* DOI]), y 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), y también los de glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (PCP, ketamina). Como cabría esperar, casi todos los antipsicóticos típicos y atípicos con notable afinidad por los receptores D_2 bloquean la alteración de PPI inducida por apomorfina. A diferencia de ello, sólo los antipsicóticos atípicos y no los neurolépticos típicos revierten tal trastorno de PPI inducido por los agonistas o liberadores de serotonina o por antagonistas de *N*-metil-D-aspartato.

La *"selección" sensorial auditiva* (*auditory sensory gating,* ASG) entraña la respuesta a dos estímulos idénticos. Disminuye en muchos sujetos psicóticos y se perturba en animales que reciben anfetamina o PCP (Ellenbroek *et al.*, 1999). Los neurolépticos típicos como el haloperidol normalizan los déficit inducidos por anfetaminas y PCP en tal comportamiento, pero no se han estudiado con tanto detalle los efectos de los nuevos agentes atípicos.

Los llamados síntomas sociales y cognitivos "negativos" de la esquizofrenia, en particular el retraimiento y el aislamiento sociales, pueden ser remedados cuando menos en dos modelos animales: aislamiento social inducido por anfetaminas en monos y aislamiento social inducido por PCP en ratas. En los dos modelos, los animales que reciben los fármacos evitan las interacciones con sus congéneres. Estos déficit sociales son revertidos en parte con los nuevos antipsicóticos, pero no por los neurolépticos antiguos (Ellenbroek *et al.*, 1999).

Efectos extrapiramidales de los antipsicóticos. Los efectos clínicos agudos de los antipsicóticos en seres humanos se "remedan" mejor en los animales al evaluar la catalepsia en ratas (inmovilidad que permite al animal ser colocado en posturas anormales que persisten) o la distonía en monos. Los efectos discinéticos tardíos de los antipsicóticos están representados por la aparición de movimientos "vacuos" de masticación en ratas (Casey, 1996; Ellenbroek *et al.*, 1999).

Un efecto adverso particularmente molesto de muchos antipsicóticos es la actividad incesante llamada *acatisia* que no puede ser reproducida fácilmente en la conducta de animales. La inmovilidad cataléptica de animales tratados con los antipsicóticos clásicos se asemeja a la catatonia de algunos pacientes psicóticos y de diversos trastornos metabólicos y neurológicos que afectan al sistema nervioso central. En los enfermos, los antipsicóticos corrigen los signos catatónicos junto con otros rasgos de enfermedades psicóticas. Sin embargo, la rigidez y la bradicinesia que remedan la catatonia se pueden inducir por administración de grandes dosis de los neurolépticos tradicionales potentes y se pueden revertir al eliminarlos o por adición de un antiparkinsoniano-antimuscarínico (Fielding y Lal, 1978; Janssen y Van Bever, 1978). Más adelante en este capítulo se señalan las teorías sobre los mecanismos que explican tales reacciones extrapiramidales y se harán descripciones de su cuadro clínico inicial y de su tratamiento.

Efectos en las funciones cognitivas. En los esquizofrénicos hay deterioro de diversas funciones cognitivas como serían el "procesamiento" y la atención auditiva, la organización espacial, el aprendizaje verbal, la memoria semántica y verbal y funciones directivas que constituyen una fuente importante de disfunción y discapacidad social y ocupacional (Saykin *et al.*, 1991). Los potentes neurolépticos antagonistas de D_2 tienen escasísimos efectos beneficiosos en tales funciones. Algunos antipsicóticos atípicos con actividad mixta en D_2/5-HT_{2A} (incluidos clozapina, quetiapina, olanzapina y risperidona) y también el aripiprazol, agonista parcial de D_2, al parecer mejoran las funciones cognitivas en los enfermos psicóticos (Kasper y Resinger, 2003; Purdon, 2000). A pesar de todo, no se han corroborado los aspectos provechosos a largo plazo en las funciones sociales y ocupacionales durante el tratamiento a largo plazo en personas psicóticas crónicas.

Efectos en el sueño. Los antipsicóticos no tienen efectos constantes en los perfiles del dormir, pero tienden a normalizar las perturbaciones en esa esfera que son características de muchas psicosis y manías. La capacidad de prolongar e intensificar el efecto de opioides y de hipnóticos al parecer corre paralela con su potencia sedante y no con la neuroléptica de un agente particular, de suerte que los antipsicóticos potentes menos sedantes no estimulan el dormir.

Efectos en áreas específicas del sistema nervioso. Los antipsicóticos modifican todos los niveles del sistema nervioso central. No son completos los conocimientos de las acciones en que se basa la capacidad de estos fármacos y muchos de los efectos neurológicos de los mismos, pero las teorías fundadas en su facultad de antagonizar las acciones de la dopamina como neurotransmisor en los ganglios basales y porciones límbicas del prosencéfalo son las más notables. Las teorías en cuestión, a pesar de ser reforzadas por un gran cúmulo de datos, reflejan cierto grado de "circularidad" al considerar los posibles antipsicóticos que pueden ser sintetizados, después de identificar su actividad antidopaminérgica (Baldessarini, 2000).

Corteza cerebral. Como las psicosis son trastornos de las funciones superiores y los procesos del pensamiento, resultan de gran interés los efectos corticales de los antipsicóticos. Estos últimos interactúan con proyecciones dopaminérgicas de las regiones prefrontal y temporal profunda (límbica) de la corteza cerebral, con la falta relativa de cambios adaptativos en estas áreas en el metabolismo de la dopamina, que sugerirían tolerancia a las acciones de los neurolépticos (Bunney *et al.*, 1987).

Umbral para la aparición de convulsiones. Muchos neurolépticos disminuyen el umbral para que surjan convulsiones e inducen perfiles de descarga en el electroencefalograma (EEG), efectos vinculados con los trastornos epilépticos. La clozapina, la olanzapina y las fenotiazinas alifáticas de poca potencia (como la clorpromazina) tienen capacidad particular para mostrar tales efectos, en tanto que hay menor posibilidad de que los presenten las fenotiazinas piperazínicas más potentes y los tioxantenos (en particular la flufenazina y el tiotixeno), la risperidona y la quetiapina (Baldessarini y Frankenburg, 1991; Centorrino *et al.*, 2002). Las butirofenonas y la molindona rara vez causan convulsiones, signo variable e impredecible con ellas. La clozapina muestra el peligro de inducir anormalidades EEG y convulsiones en sujetos no epilépticos, riesgo claramente vinculado con la dosis (Baldessarini y Frankenburg, 1991; Centorrino *et al.*, 2002). Es importante *usar con extrema cautela* los antipsicóticos, en particular la clozapina, la olanzapina y las fenotiazinas y tioxantenos de escasa potencia y mejor no usarlos en epilépticos sin tratamiento y en pacientes que serán sometidos a una fase de abstención de los depresores del SNC como alcohol, barbitúricos o benzodiazepinas. Muchos antipsicóticos, en particular las piperazinas y también los nuevos agentes atípicos como aripiprazol, quetiapina, risperidona y ziprasidona, se pueden utilizar inocuamente en sujetos epilépticos si poco a poco se llega a dosis moderadas y si se conserva concomitantemente la administración de anticonvulsivos (*véase* cap. 19).

Ganglios basales. Dada la relevancia de los efectos extrapiramidales de la mayor parte de los antipsicóticos usados en clínica, han atraído un enorme interés en las acciones de estos medicamentos sobre los ganglios basales, en particular núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleos relacionados, que desempeñan una función crucial en el control de la postura y en los aspectos extrapiramidales de los movimientos. El papel crítico de una deficiencia de dopamina en esta región en la patogenia de la enfermedad de Parkinson, la actividad potente de los neurolépticos que actúan como antagonistas de los receptores de la dopamina, y la notable similitud entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson y los efectos neurológicos de los neurolépticos

han llamado la atención hacia una posible deficiencia de actividad dopaminérgica en algunos de los efectos extrapiramidales inducidos por los neurolépticos (Carlsson, 1992).

La hipótesis de que la interferencia con la función transmisora de la dopamina en el prosencéfalo del mamífero podría contribuir a los efectos neurológicos, y posiblemente también antipsicóticos, de los neurolépticos surgió de la observación de que estos agentes incrementaban de manera sostenida las concentraciones de los metabolitos de la dopamina, pero tenían efectos variables en el metabolismo de otros neurotransmisores. Los estudios histoquímicos respaldaron también la importancia de la dopamina, los cuales indicaron una distribución preferencial de las fibras que contenían dopamina entre el mesencéfalo (porción media del encéfalo) y los ganglios basales (sobre todo el haz nigroestriado) y dentro del hipotálamo (*véase* cap. 12) (Neumeyer *et al.,* 2003). Se proyectan otras neuronas que contienen dopamina desde los núcleos tegmentarios del mesencéfalo hacia regiones del prosencéfalo relacionadas con el sistema límbico, lo mismo que hacia las zonas de la corteza cerebral temporales y prefrontales estrechamente relacionadas con el sistema límbico. Por todo lo señalado, surge un concepto simplista pero atractivo: muchos efectos extrapiramidales y neuroendocrinos adversos de los neurolépticos son mediados por efectos antidopaminérgicos en los ganglios basales y sistemas hipotalámicos, en tanto que sus efectos antipsicóticos son mediados por la modificación de la neurotransmisión dopaminérgica en los sistemas límbico y mesocortical.

Una acción importante de muchos antipsicóticos es el antagonismo que tienen por la neurotransmisión sináptica mediada por dopamina (Carlsson, 1992). De este modo, inicialmente los neurolépticos (pero no sus congéneres inactivos) incrementan la rapidez de producción de los metabolitos dopamínicos, el índice de conversión del aminoácido precursor L-tirosina y a L-dihidroxifenilalanina (L-dopa) y sus metabolitos, e incrementan inicialmente la velocidad de estimulación de neuronas que contienen dopamina, en el mesencéfalo. Los efectos mencionados tal vez representen respuestas adaptativas de los sistemas neuronales orientados a aplacar el impacto de las perturbaciones en la transmisión sináptica a nivel de las terminaciones dopaminérgicas en el prosencéfalo.

Las pruebas en pro de la interpretación mencionada incluyen la observación de que dosis pequeñas de neurolépticos bloquean los efectos conductuales y neuroendocrinos de agonistas dopaminérgicos administrados por vía sistémica o inyectados en el interior del encéfalo. Entre los ejemplos están el comportamiento "mordicante" (de roer) estereotipado e inducido por apomorfina y la liberación de la hormona del crecimiento en las ratas. Muchos antipsicóticos bloquean también los efectos de agonistas en la adenililciclasa sensible a dopamina vinculada con los receptores dopamínicos D_1/D_5 en tejido prosencefálico (fig. 18-1). Los antipsicóticos atípicos como la clozapina y la quetiapina se caracterizan por su escasa afinidad o acciones débiles en tales estudios (Campbell *et al.,* 1991). En el comienzo, los antipsicóticos corrientes incrementan el envío de impulsos y la actividad metabólica en neuronas dopaminérgicas. Al final, las respuestas en cuestión son sustituidas por una menor actividad presináptica ("inactivación de la despolarización") con una menor descarga y menor producción de dopamina, sobre todo en los ganglios basales extrapiramidales (Bunney *et al.,* 1987). El momento en que surgen dichos cambios adaptativos después de administrar neurolépticos guarda correlación neta con la evolución gradual de la bradicinesia parkinsoniana en el curso de días (Tarsy *et al.,* 2002).

Se han utilizado pruebas de fijación de radioligandos y autorradiografía para los subtipos de receptores de dopamina, a fin de definir con mayor precisión el mecanismo de acción de los neurolépticos (Baldessarini y Tarazi, 1996; Civelli *et al.,* 1993; Neve y Neve, 1997; Tarazi *et al.,* 1997, 2001) (cuadro 18-2 y fig. 18-1). Los cálculos de la potencia clínica de la mayor parte de los antipsicóticos se correlacionan bien con la potencia relativa de éstos *in vitro* para inhibir la fijación de estos ligandos a los receptores dopamínicos D_2. Esta relación queda un tanto enmascarada por la tendencia de los neurolépticos a acumularse en el tejido cerebral en grados diferentes (Tsuneizumi *et al.,* 1992; Cohen *et al.,* 1992). De todas maneras, casi todos los antipsicóticos de eficacia clínica (con la notable excepción de la clozapina y quetiapina) tienen, de manera característica, gran afinidad por los receptores D_2. Aunque algunos antipsicóticos (en especial tioxantenos, fenotiazinas y clozapina) se fijan relativamente con gran afinidad a los receptores D_1, también bloquean a los receptores D_2 y a otros de este tipo, incluso los subtipos de receptores D_3 y D_4 (Sokoloff *et al.,* 1990; Van Tol *et al.,* 1991; Baldessarini y Tarazi, 1996; Tarazi y Baldessarini, 1999; Tarazi *et al.,* 1997, 2001). Las butirofenonas y sus congéneres, como haloperidol, pimozida, *N*-metilespiperona, y los neurolépticos benzamídicos experimentales son antagonistas relativamente selectivos de los receptores dopamínicos D_2 y D_3, con gran afinidad (nemonaprida) o poca (eticloprida, racloprida, remoxiprida) por receptores D_4. No están claras aún las consecuencias fisiológicas y clínicas del bloqueo selectivo de los receptores D_1/D_5, de manera selectiva, aunque se conocen benzazepinas experimentales (p. ej., SCH-23390 y SCH-39166 [*ecopipam*]) con estas propiedades, pero al parecer con efectos antipsicóticos débiles (Daly y Waddington, 1992; Karlsson *et al.,* 1995; Kebabian *et al.,* 1997).

Otros muchos antipsicóticos muestran activamente antagonismo adrenérgico α_1 (Baldessarini *et al.,* 1992; Richelson, 1999). Dicha acción pudiera contribuir a sus efectos adversos sedantes e hipotensores, o pudiera explicar los efectos psicotrópicos útiles, si bien son escasas las evaluaciones de la capacidad psicotrópica de los antiadrenérgicos con actividad central.

Muchos antipsicóticos tienen también afinidad por los receptores serotonínicos $5\text{-}HT_{2A}$ del prosencéfalo que incluyen aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona (Chouinard *et al.,* 1993; Leysen *et al.,* 1994) (*véase* cap. 11). Esta mezcla de afinidades moderadas por algunos tipos de receptores del SNC (incluidos los de acetilcolina-muscarínicos e histamínicos H_1) pudieran contribuir a los perfiles farmacológicos peculiares del antipsicótico atípico clozapina (Baldessarini y Frankenburg, 1991) y otros antipsicóticos nuevos atípicos (Ichikawa y Meltzer, 1999; Meltzer y Nash, 1991).

Sistema límbico. Las proyecciones dopaminérgicas desde el mesencéfalo terminan en los núcleos del tabique, tubérculo olfatorio y el prosencéfalo basal, la amígdala y otras estructuras dentro de los lóbulos temporal y prefrontal encefálicos y el hipocampo. La hipótesis sobre la dopamina ha prestado atención considerable a los sistemas mesolímbico y mesocortical como sitios posibles en que son mediados los efectos antipsicóticos. Desde hace mucho, las especulaciones en cuanto a la fisiopatología de las psicosis idiopáticas como la esquizofrenia se han orientado a las funciones dopaminérgicas en el sistema límbico (Baldessarini, 2000). La especulación mencionada ha recibido estímulos indirectos de "experimentos de la naturaleza" repetidos, en que ha habido fenómenos psiquicopsicóticos y lesiones del lóbulo temporal y otras partes del sistema límbico y también síndromes psicóticos producidos por la exposición excesiva a psicoestimulantes.

Algunos efectos importantes de los antipsicóticos son semejantes en las regiones extrapiramidal y límbica, que incluyen aquellos que se ejercen en las técnicas de unión con ligandos respecto a receptores dopaminérgicos. Sin embargo, las acciones extrapiramidales y antipsicóticas de tales medicamentos difieren en varios aspectos. Por ejemplo, si bien algunos efectos extrapiramidales agudos de los neurolépticos tienden a disminuir o desaparecer con el tiempo o con la administración simultánea de anticolinérgicos, tal situación no ocurre con los efectos antipsicóticos. Los subsistemas dopaminérgicos en el prosencéfalo difieren desde el punto de vista funcional y en la regulación fisiológica de

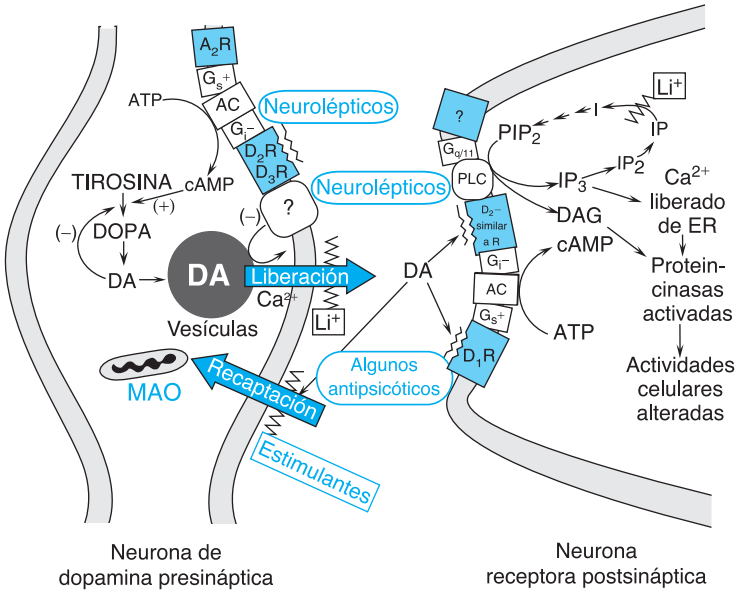


Figura 18-1. ***Sitios de acción de los neurolépticos y el litio.*** En las varicosidades ("terminaciones") a lo largo de las arborizaciones terminales de las neuronas de dopamina (DA) que se proyectan desde el mesencéfalo hasta el prosencéfalo, la tirosina se oxida hasta dihidroxifenilalanina (*dihydroxyphenylalanine,* DOPA) por acción de la hidroxilasa de la tirosina (*tyrosine hydroxylase,* TH), etapa limitante del ritmo en la biosíntesis de catecolamina, y a continuación se descarboxila hasta DA por acción de la descarboxilasa de los L-aminoácidos aromáticos (L-*amino acid decarboxylase,* AAD) y se almacena en vesículas. Después de la liberación exocítica (inhibida por el litio) por despolarización en presencia de Ca^{2+}, la DA interactúa con los receptores postsinápticos (R) de los tipos D_1 y D_2 (y semejantes desde el punto de vista estructural, pero menos preponderantes que los receptores del tipo D_1 y del tipo D_2), al igual que con autorreceptores D_2 y D_3 presinápticos. Hay inactivación de la comunicación transináptica primordialmente por transporte activo ("recaptación") de la DA hacia las terminaciones presinápticas (inhibidas por muchos estimulantes), con desaminación consecutiva hasta monoaminooxidasa (MAO) mitocondrial. Los receptores D_1 postsinápticos, por medio de proteínas G del tipo G_s, activan a la adenililciclasa (AC) para aumentar el AMP cíclico (*cyclic adenosine monophosphate,* cAMP), en tanto que los receptores D_2 inhiben a la AC por medio de proteínas G_i. Los receptores D_2 activan también a los canales del K^+ operados por receptores, suprimen corrientes de Ca^{2+} sensibles a voltaje y estimulan a la fosfolipasa C (*phospholipase C,* PLC), quizá *por medio de* subunidades $\beta\gamma$ liberadas a partir de la proteína G_i activada (*véase* cap. 1), activando la vía trifosfato de inositol (*inositol triphosphate,* IP_3)-Ca^{2+}, con lo cual se regula una variedad de actividades dependientes del Ca^{2+}, incluyendo las proteincinasas. El litio inhibe a la fosfatasa que libera inositol (I) a partir del fosfato de inositol (*inositol phosphate,* IP). Tanto el Li^+ como el valproato pueden modificar la abundancia de proteínas G y de efectores, o la función de los mismos, así como de cinasas de proteína y varios factores reguladores celulares y nucleares. Los autorreceptores parecidos a D_2 suprimen la síntesis de DA al disminuir la fosforilación de la TH limitante del ritmo, lo mismo que al limitar la liberación de DA (posiblemente por regulación de las corrientes de Ca^{2+} o K^+). En contraste, los receptores de adenosina A_2 (*A_2 adenosine receptors,* A_2R) presinápticos activan a la AC y, *por medio de* producción del AMP cíclico, la actividad de la TH. Casi todos los antipsicóticos bloquean a los receptores y a los autorreceptores D_2; algunos bloquean también los receptores D_1 (cuadro 18-2). Al principio del tratamiento antipsicótico, las neuronas DA se activan y liberan más DA pero, después del tratamiento repetido, entran en un estado de inactivación por despolarización fisiológica, con producción y liberación de DA disminuidas, además del bloqueo sostenido del receptor. ER, retículo endoplásmico *(endoplasmic reticulum);* ATP, trifosfato de adenosina *(adenosine triphosphate);* DAG, diacilglicerol.

sus reacciones a los fármacos (Bunney *et al.*, 1987; Moore, 1987; Wolf y Roth, 1987). Por ejemplo, los anticolinérgicos bloquean el incremento de recambio de la dopamina al nivel de los ganglios basales inducido por los neurolépticos, pero no en las áreas límbicas que contienen terminaciones dopaminérgicas. Más aún, la tolerancia al efecto de los antipsicóticos para incrementar el recambio de la dopamina no es tan notable en las áreas límbicas como en las extrapiramidales (Carlsson, 1992).

Nuevos receptores dopaminérgicos en ganglios basales y sistema límbico. La identificación de que los receptores D_3 y D_4 se expresan de preferencia en áreas límbicas ha estimulado el intento de identificar inhibidores selectivos de tales receptores que pudieran tener eficacia antipsicótica y poco peligro de producir efectos extrapiramidales. La clozapina tiene escasa selectividad por los receptores dopamínicos D_4, en comparación con otros tipos de receptores de esa índole. En las regiones encefálicas límbicas y corticales están localizados de modo preferente y en número relativamente pequeño los receptores D_4 (Tarazi y Baldessarini, 1999; Van Tol *et al.*, 1991) y son plusregulados (aumenta su número) después de administración repetida de muchos de los antipsicóticos típicos y atípicos (Tarazi *et al.*, 1997, 2001). Dichos receptores pudieran contribuir a las acciones antipsicóticas en seres humanos, pero no han sido eficaces en el tratamiento de pacientes psicóticos con agentes con selectividad por D_4 (como L-745,870, *sonepiprazol*) o antagonistas mixtos de D_4/5-HT_{2A} (como la *fananserina*) (Baldessarini, 1997; Corrigan *et al.*, 2004; Kebabian *et al.*, 1997; Kramer *et al.*, 1997; Lahti *et al.*, 1998; Tarazi y Baldessarini, 1999; Truffinet *et al.*, 1999). Pudieran surgir algunos nuevos compuestos con selectividad por D_4 para el tratamiento de otros trastornos neuropsiquiátricos que incluyen el de déficit de atención con hiperactividad o los síntomas de los trastornos psicóticos en la esfera cognitiva (Tarazi y Baldessarini, 1999; Zhang *et al.*, 2004).

Cuadro 18-2

Potencias de los antipsicóticos corrientes y de experimentación a nivel de los receptores neurotransmisores[*†‡]*

RECEPTOR	ACCIÓN EN D_2 DOPAMÍNICOS	ACCIÓN EN 5-HT_2 SEROTONÍNICOS	PROPORCIÓN 5-HT_{2A}/D_2	DOPAMINA		MUSCARÍNICOS COLINÉRGICOS	ADRENÉRGICOS		H_1 HISTAMÍNICOS
				D_1	D_4		α_1	α_2	
Fármacos									
Ziprasidona	0.42	0.42	1.0	525	32	≥1 000	10	260	47
cis-Tiotixeno	0.45	130	289	340	77	2 500	11	200	6.0
Sertindol	0.45	0.38	0.84	28	21	≥10 000	0.77	1 700	500
Flufenazina	0.80	19	24	15	9.30	2 000	9	1 600	21
Zotepina	1.0	0.63	0.63	84	5.80	550	3.40	960	3.40
Perfenazina	1.40	5.60	4.0	—	—	1 500	10	510	—
Tioridazina	2.30	41	17.8	22	12	10	1.10	—	—
Pimozida	2.50	13	5.20	—	30	—	—	—	—
Risperidona	3.30	0.16	0.05	750	17	>10 000	2.0	56	59
Aripiprazol	3.40	3.40	1.0	265	44	>10 000	57	—	61
Haloperidol	4.0	36	9.0	45	10	>20 000	6.20	3 800	1 890
Ziprasidona	4.79	0.42	0.09	339	39	≥10 000	10	—	47
Mesoridazina	5.00	6.30	1.26	—	13	—	—	—	—
Sulpirida	7.40	≥1 000	135	≥1 000	52	≥1 000	≥1 000	—	—
Olanzapina	11	4	0.36	31	9.60	1.89	19	230	7.14
Clorpromazina	19	1.40	0.07	56	12	60	0.60	750	9.10
Loxapina	71	1.69	0.02	—	12	62	28	2 400	5.0
Pipamperona	93	1.20	0.01	2 450	—	≥5 000	66	680	≥5 000
Molindona	125	5 000	40	—	—	—	2 500	625	>10 000
Amperozida	140	20	0.14	260	—	1 700	130	590	730
Quetiapina	160	294	1.84	455	1 164	120	62	2 500	11
Clozapina	180	1.60	0.01	38	9.6	7.50	9.0	160	2.75
Melperona	199	32	0.16	—	230	—	—	—	—
Remoxiprida	275	≥10 000	36	≥10 000	3 690	≥10 000	≥10 000	2 900	≥10 000

[*]Los datos están expresados en cifras de *Ki* (nM) obtenidas por competencia con radioligandos en lo que toca a unión con los receptores indicados. [†]Los compuestos están situados en un orden por rangos, y afinidad por receptor dopamínico D_2; la razón o proporción 5-HT_{2A}/D_2 indica la preferencia relativa por el receptor D_2 en comparación con los receptores serotonínicos de 5-HT_{2A}. Los compuestos incluyen los utilizados en seres humanos y los experimentales. [‡]Las cifras de K_i de receptores colinérgicos-muscarínicos incluyen resultados "conjuntos" obtenidos con radioligandos que no son selectivos por los subtipos de receptor muscarínico o que son selectivos por el subtipo M_1.

FUENTES: Los datos han sido promediados a partir de los obtenidos de Roth *et al.*, 1995; Seeger *et al.*, 1995; Schotte *et al.*, 1996; Richelson, 1999, y una comunicación personal escrita de E. Richelson 1/26/00.

A diferencia de los efectos en los receptores D_2 y D_4, la administración a largo plazo de los antipsicóticos típicos y atípicos no altera el número de receptores D_3 en regiones del prosencéfalo en la rata (Tarazi *et al.*, 1997, 2001). Los datos mencionados sugieren que posiblemente los receptores D_3 no intervengan decisivamente en las acciones antipsicóticas de los fármacos, tal vez porque su afinidad muy ávida por la dopamina endógena impide su interacción con los antipsicóticos (Levant, 1997). Los agentes con selectividad parcial por el receptor dopamínico D_3 incluyen algunas hidroxiaminotetralinas (en particular R[+]-7-hidroxi-*N*,*N*-dipropilaminotetralina; el análogo tricíclico PD-128,907); las hexahidrobenzofenantridinas, *nafadotrida* y BP-897 y otras en fase de refinamiento (Baldessarini *et al.*, 1993; Sautel *et al.*, 1995; Kebabian *et al.*, 1997; Pilla *et al.*, 1999). Las actividades funcionales sutiles y atípicas de los receptores D_3 cerebrales sugieren que los agonistas de D_3 y no los antagonistas pudieran tener efectos psicotrópicos útiles, particularmente para antagonizar comportamientos de recompensa a estímulos y dependencia (Shafer y Levant, 1998; Pilla *et al.*, 1999).

Ocupación* in vivo *de receptores de neurotransmisores cerebrales. La magnitud de ocupación de receptores de dopamina y otros receptores en el cerebro de seres humanos puede valorarse con tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) en pacientes tratados con antipsicóticos. Esos análisis no sólo apoyan conclusiones que surgen a partir de estudios de laboratorio de ocupación de receptor (cuadro 18-2), sino también ayudan a predecir eficacia clínica y efectos adversos extrapiramidales, así como la dosificación clínica, incluso antes de efectuar estudios clínicos con testigos (Farde *et al.*, 1995; Kasper *et al.*, 2002; Kapur y Seeman, 2001; Waddington y Casey, 2000). Por ejemplo, la ocupación de más de 75% de los receptores parecidos a D_2 en los ganglios basales se relaciona con riesgo de efectos secundarios extrapiramidales agudos, y por lo general surge con dosis clínicas de neurolépticos típicos (Farde *et al.*, 1995). En contraste, las dosis terapéuticas de clozapina por lo general originan cifras más bajas de ocupación de receptores D_2 (que promedian 40 a 50%), pero más altas (70 a 90%) de ocupación de receptores 5-HT_{2A} corticales (Kapur *et al.*, 1999; Kapur y Seeman, 2001; Nordstrom *et al.*, 1995). De los antipsicóticos atípicos novedosos, la quetiapina tiene un notable perfil de ocupación de receptores *in vivo* parecido al de la clozapina; semeja las cifras de ocupación de clozapina de receptores tanto D_2 (40 a 50%) como 5-HT_{2A} (50 a 70%) (Gefvert *et al.*, 2001). La olanzapina y la risperidona también bloquean los receptores 5-HT_{2A} corticales a cifras altas (80 a 100%), con mayores efectos en sitios D_2 (de manera característica 50 a 90%) que la clozapina o quetiapina (Farde *et al.*, 1995; Nordstrom *et al.*, 1998; Kapur *et al.*, 1999). Además de sus cifras relativamente altas de ocupación de receptor D_2, la olanzapina es más antimuscarínica que la risperidona, lo cual tal vez explica su menor riesgo de generar efectos extrapiramidales agudos (cuadros 18-1 y 18-2).

Los estudios con PET en seres humanos también indican que la ziprasidona ocupa los receptores D_2 y los 5-HT_{2A}. En las dosis clínicas corrientes, dicho fármaco ocupó 77% de los receptores D_2 del estriado y más de 98% de los receptores 5-HT_{2A} corticales (Bench *et al.*, 1996). El aripiprazol (10 a 30 mg) produjo una ocupación incluso de 84 a 94% de receptores D_2, fenómeno que dependió de la dosis (Yokoi *et al.*, 2002). A pesar de los niveles muy altos de ocupación del receptor D_2, prácticamente con el aripiprazol no surgen los efectos extrapiramidales agudos y ello es congruente con pruebas de que actúa como un agonista parcial de D_2.

Hipotálamo y sistemas endocrinos. Surgen cambios endocrinos por los efectos de los antipsicóticos en el hipotálamo o la hipófisis, incluidas sus acciones antidopaminérgicas. Muchos de los antipsicóticos antiguos como la reserpina y la risperidona intensifican la secreción de prolactina.

El efecto en cuestión en la secreción de prolactina probablemente depende de bloqueo de las acciones hipofisarias, de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, mismas que establecen proyecciones desde el núcleo arqueado del hipotálamo hasta la eminencia media, sitio en el cual suministran dopamina a la adenohipófisis a través de los vasos del sistema portal hipofisario. Los receptores dopaminérgicos D_2 en las células lactotropas de la adenohipófisis median la acción tónica inhibidora de prolactina, propia de la dopamina (Ben-Jonathan, 1985) (*véase* cap. 55).

Las correlaciones entre las potencias de los antipsicóticos para estimular la secreción de prolactina y originar efectos conductuales son excelentes en lo que toca a muchos tipos de tales agentes (Sachar, 1978). Aripiprazol, clozapina, quetiapina y ziprasidona, como rasgo excepcional, ejercen efectos mínimos o transitorios en la prolactina (Argo *et al.*, 2004; Arvanitis y Miller, 1997; Compton y Miller, 2002), y la olanzapina origina sólo incrementos menores y transitorios en los niveles de prolactina (Tollefson y Kuntz, 1999). La risperidona ejerce un efecto extraordinariamente potente de aumento del nivel de prolactina incluso en dosis con escasos efectos extrapiramidales (Grant y Fitton, 1994). Los efectos de los neurolépticos en la secreción de prolactina por lo común surgen con dosis menores de las que se usan para obtener sus efectos antipsicóticos; ello pudiera traducir su acción fuera de la barrera hematoencefálica en la adenohipófisis o diferencias en la regulación de los receptores D_2 hipofisarios y cerebrales. Surge escasa tolerancia al efecto de los antipsicóticos en la secreción de prolactina incluso después de años del tratamiento, y ello guarda correlación con una falta relativa de la regulación aditiva y sustractiva (aumento o disminución) de los receptores D_2 hipofisarios y su sensibilidad relativa a los agonistas parciales dopamínicos como la bromocriptina (Baldessarini *et al.*, 1994; Campbell *et al.*, 1989). Sin embargo, el efecto hiperprolactinémico de los antipsicóticos es revertido rápido cuando se interrumpe su uso (Bitton y Schneider, 1992). Se supone que dicha actividad es la que explica la ingurgitación mamaria y la galactorrea que a veces acompañan a su uso, incluso en varones que reciben dosis altas de neurolépticos.

Los antipsicóticos se utilizan a largo plazo, y por ello ocasionan hiperprolactinemia sostenida; por tal razón, ha habido preocupación y duda en cuanto a su posible contribución al riesgo de carcinoma de la mama, aunque no se cuenta con pruebas clínicas de apoyo (Dickson y Glazer, 1999; Mortensen, 1994). A pesar de ello, es mejor no usar en mujeres con carcinoma neto de la mama, en particular si tienen metástasis, los antipsicóticos y otros agentes que estimulan la secreción de prolactina. Algunos fármacos de esta categoría, quizá por los efectos de hiperprolactinemia, disminuyen la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales que puede originar amenorrea en mujeres y disfunción sexual o infecundidad en varones.

No se han definido con tanta precisión los efectos de los antipsicóticos corrientes en otras funciones neuroendocrinas hipotalámicas, si bien ellos inhiben la liberación de hormona del crecimiento y pueden aplacar la secreción de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), inducida por estrés. A pesar de su capacidad de inter-

ferir en la secreción de hormona del crecimiento hipofisario, los antipsicóticos clásicos no son el mejor tratamiento contra la acromegalia y no hay pruebas de que retarden el crecimiento o el desarrollo en niños. Además, algunos de ellos pueden disminuir la secreción de hormonas neurohipofisarias.

Además de los efectos neuroendocrinos, es probable que otros efectos autónomos de los antipsicóticos sean mediados por el hipotálamo. Un ejemplo importante es el efecto poiquilotérmico de la clorpromazina y otros neurolépticos, que trastorna la capacidad del cuerpo para regular la temperatura, de modo que pueden sobrevenir hipotermia e hipertermia, según la temperatura ambiente. La clozapina a veces induce incrementos moderados de la temperatura corporal que pueden originar confusión clínica. Los efectos centrales en la regulación de la temperatura y la función cardiovascular y respiratoria probablemente contribuyen a las manifestaciones que componen el *síndrome maligno por neurolépticos* (*véase* más adelante en este capítulo).

Tallo encefálico. Las dosis clínicas de los antipsicóticos por lo general tienen escaso efecto en la respiración. Sin embargo, los reflejos vasomotores mediados por el hipotálamo o el tallo encefálico muestran depresión por acción de algunos de dichos agentes y ello puede ocasionar hipotensión. El riesgo en cuestión aparece particularmente con los antiguos antipsicóticos de baja potencia y también con la risperidona. Incluso en casos de sobredosificación aguda con intentos suicidas, los antipsicóticos por lo común no originan coma fatal ni suprimen las funciones vitales. Se ha administrado el haloperidol por vía intravenosa en dosis mayores de 500 mg/24 h para controlar la agitación en individuos delirantes (Tesar *et al.*, 1985), si bien dichas dosis altísimas agravan las posibilidades de que surjan efectos depresivos en el corazón, que pueden causar la muerte (Hassaballa y Balk, 2003).

Zona quimiorreceptora desencadenante. La mayor parte de los neurolépticos tiene efecto protector contra los efectos inductores de náuseas y vómito de la apomorfina y de ciertos alcaloides del cornezuelo del centeno, todos los cuales pueden interactuar con los receptores dopaminérgicos centrales en la zona quimiorreceptora desencadenante (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ) del bulbo raquídeo. El efecto antiemético de la mayor parte de los neurolépticos se produce con dosis bajas. Puede contribuir a la toxicidad de dosis agudas de agentes combinados al impedir su eliminación por vómito. Los fármacos u otros estímulos que producen emesis por una acción en el ganglio nudoso, o de manera local en el tubo digestivo, no son antagonizados por los antipsicóticos, pero en ocasiones son eficaces las piperazinas y las butirofenonas contra las náuseas causadas por la estimulación vestibular.

Sistema nervioso autónomo. Como diversos antipsicóticos tienen interacciones antagonistas al nivel de los receptores periféricos adrenérgicos α, de serotonina ($5\text{-}HT_{2A/2C}$) y de histamina (H_1), sus efectos en el sistema nervioso autónomo son complejos e impredecibles. La clorpromazina, la clozapina y la tioridazina tienen actividad antagonista adrenérgica α particularmente importante. Los potentes neurolépticos tricíclicos del grupo de la piperazina (p. ej., flufenazina, trifluoperazina), lo mismo que el haloperidol y la risperidona, ejercen efectos antipsicóticos incluso cuando se utilizan en dosis bajas y manifiestan poca actividad antiadrenérgica en los pacientes.

Los efectos muscarínicos colinérgicos de los antipsicóticos son relativamente débiles, pero la visión borrosa experimentada en muchos casos cuando se ingiere clorpromazina se puede deber a la acción anticolinérgica de este agente en el músculo ciliar. La clorpromazina produce con regularidad miosis, que puede deberse a bloqueo adrenérgico α. Otras fenotiazinas pueden causar midriasis; ésta es probable en especial con la clozapina o la tioridazina, el antagonista muscarínico potente. La clorpromazina puede producir estreñimiento y reducir la secreción y la motilidad gástricas, y la clozapina puede disminuir la eficacia de la eliminación de saliva, e inducir deterioro grave de la motilidad intestinal (Rabinowitz *et al.*, 1996; Theret *et al.*, 1995). La disminución de la sudación y la salivación es una manifestación adicional de los efectos anticolinérgicos de dichos fármacos. Es rara la retención urinaria aguda, pero puede ocurrir en pacientes con prostatismo. Los efectos anticolinérgicos son causados con mínima frecuencia por los potentes antipsicóticos, como el haloperidol y la risperidona. Sin embargo, la olanzapina posee notable actividad anticolinérgica que puede rebasar sus considerables efectos antidopamínicos D_2 en el sistema extrapiramidal (Tarazi *et al.*, 2001). La clozapina es lo suficiente anticolinérgica como para inducir una intoxicación atropiniforme con dosis excesivas (Schuster *et al.*, 1977). La norclozapina, su notable metabolito farmacológicamente activo, posee efectos agonistas alostéricos en el receptor acetilcolínico M_1 y pudiera potenciar la función de los receptores glutamato NMDA (Sur *et al.*, 2003). Las fenotiazinas inhiben la eyaculación sin interferir en la erección. La tioridazina origina este efecto con cierta regularidad y por ello a veces ha frenado su aceptación por parte de varones.

Riñón y equilibrio de electrólitos. La clorpromazina puede tener efectos diuréticos débiles en animales y seres humanos, a causa de su acción depresora de la secreción de vasopresina, también llamada hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH), o de su inhibición de la resorción del agua y electrólitos por acción directa en el túbulo renal, o incluso por ambos factores. El síndrome de polidipsia idiopática con hiponatremia potencial ha mejorado con clozapina, quizá *por mecanismos* en el sistema nervioso central (SNC) (Siegel *et al.*, 1998).

Aparato cardiovascular. La clorpromazina ejerce acciones complejas en el aparato cardiovascular en que hay afección directa del corazón y vasos sanguíneos y acción indirecta por medio de reflejos del SNC y autónomos. Ella y los antipsicóticos menos potentes así como reserpina, risperidona y olanzapina pueden originar hipotensión ortostática, aunque con la aparición rápida de tolerancia (Ray *et al*., 1987).

La tioridazina, la mesoridazina y otras fenotiazinas de poca potencia así como ziprasidona, droperidol y quizá dosis altas de haloperidol a veces tienen acción inotrópica negativa directa que pudiera tener trascendencia clínica y un efecto quinidiniforme en el corazón. Los cambios en el electrocardiograma (ECG) incluyen prolongación de los intervalos QTc y PR, "menor altura" de las ondas T y depresión del segmento ST. La tioridazina en particular origina una alta cifra de cambios de QTc y de onda T y a veces produce arritmias ventriculares y muerte súbita (Zareba y Lin, 2003). Los efectos mencionados son menos frecuentes con los antipsicóticos potentes. La ziprasidona también muestra la propensión de prolongar QTc y hay que tener enormes precauciones cuando el agente mencionado, la tioridazina y la mesoridazina se combinan con otros fármacos que deprimen la conducción cardíaca (*véase* cap. 34) (Daniel, 2003; Taylor, 2003).

Efectos farmacológicos diversos. Las interacciones de los antipsicóticos con neurotransmisores centrales distintos de la dopamina pueden contribuir a sus efectos antipsicóticos o a otras acciones. Por ejemplo, muchos antipsicóticos incrementan el recambio de acetilcolina, sobre todo en los ganglios basales, quizá de manera consecutiva al bloqueo de los heteroceptores de dopamina que se encuentran sobre las neuronas colinérgicas. Además, como se mencionó, hay una relación inversa entre la potencia antimuscarínica de los antipsicóticos en el encéfalo y la probabilidad de efectos extrapiramidales (Snyder y Yamamura, 1977). La clorpromazina y los antipsicóticos de baja potencia, entre ellos clozapina y quetiapina, tienen acciones antagonistas en receptores de histamina, que probablemente contribuyen a sus efectos sedantes.

Absorción, distribución, biotransformación y excreción.

Algunos antipsicóticos siguen perfiles erráticos e impredecibles de absorción después de ingeridos. La administración

intramuscular o parenteral mejora la biodisponibilidad del fármaco activo, cuatro a 10 veces. Muchos antipsicóticos son fuertemente lipófilos, se ligan de manera ávida a la membrana o a sus proteínas y se acumulan en encéfalo, pulmones y otros tejidos con abundante circulación sanguínea. También penetran en la circulación fetal y aparecen en la leche materna. Es casi imposible e innecesario eliminarlos por diálisis.

Las semividas de eliminación mencionadas en cuanto a las concentraciones totales en plasma son de 20 a 40 h, típicamente. Sin embargo, a veces surgen con algunos agentes perfiles complejos de eliminación lenta y tardía, sobre todo con las butirofenonas y sus congéneres (Cohen *et al.*, 1992). Los efectos biológicos de dosis únicas de muchos antipsicóticos por lo común persisten durante 24 h, como mínimo, y ello permite administrarlos una sola vez al día, cuando el paciente se ajustó a los efectos adversos iniciales. La eliminación del plasma puede ser más rápida que desde los sitios de contenido y fijación altos de lípidos, en particular en el SNC, pero son escasos e inconcluyentes los estudios farmacocinéticos directos a este respecto (Sedvall, 1992). Se han identificado metabolitos de algunos medicamentos en la orina, hasta durante varios meses después de haber interrumpido la administración del fármaco. Su lenta eliminación puede contribuir a la tasa característicamente lenta de exacerbación de la psicosis después de interrumpir el tratamiento farmacológico. Los preparados de reposición ("depósito") de ésteres de los neurolépticos en preparaciones de larga duración se absorben y eliminan con mucho mayor lentitud que los preparados orales. Por ejemplo, en tanto se elimina la mitad de una dosis oral de clorhidrato de flufenazina en cerca de 20 h, los ésteres de decanoato después de una inyección intramuscular tienen una semivida supuesta de siete a 10 días. La depuración del decanoato de flufenazina y la normalización de la hiperprolactinemia después de la administración repetida pueden requerir seis a ocho meses (Sampath *et al.*, 1992). Los efectos de la risperidona de larga acción (RISPERIDAL CONSTA) persisten dos a tres semanas, por la lenta biodegradación de las microesferas, y subsisten como mínimo dos semanas después de interrumpir las inyecciones del fármaco (Harrison y Goa, 2004).

Los antipsicóticos son metabolizados por procesos oxidativos mediados en gran medida por las isoenzimas del citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) del hígado y por glucuronidación, sulfación y otros fenómenos de conjugación. Los metabolitos hidrófilos de tales fármacos son excretados en la orina y en cierta medida en la bilis. Muchos de los metabolitos oxidados de los antipsicóticos son biológicamente inactivos; unos cuantos (como el caso de 7-hidroxiclorpromazina, mesoridazina, algunos metabolitos *N*-desmetilados de fenotiazinas y el metabolito hidroxi lábil del haloperidol, 9-hidroxirisperidona y la dehidroaripiprazol) son activos. Estos últimos pueden contribuir a la actividad biológica del compuesto original y dificultar la correlación de los niveles del fármaco en sangre correspondientes, con los efectos clínicos (Baldessarini *et al.*, 1988). Los antipsicóticos menos potentes, como la clorpromazina, pueden inducir débilmente su propio metabolismo en el hígado, dado que sus concentraciones en la sangre son menores después de varias semanas de que el sujeto recibe la misma dosis. Las alteraciones de la motilidad de vías gastrointestinales también pueden contribuir a tal fenómeno. El feto, el lactante y el anciano tienen menor capacidad de metabolizar y eliminar antipsicóticos, en tanto que los niños de corta edad tienden a metabolizarlos con mayor rapidez que los adultos (Kowatch y DelBello, 2003; Kutcher, 1997; Frazier *et al.*, 2003).

En lo que se refiere a algunos antipsicóticos, mejora en cierto grado la biodisponibilidad y la aceptación de ellos por parte de los enfermos hospitalizados, con los concentrados líquidos y comprimidos de desintegración rápida, que generan concentraciones séricas máximas de clorpromazina; o lanzapina y otros antipsicóticos en término de 2 a 4 h. La administración intramuscular evita gran parte del metabolismo entérico "de primer paso" y permite alcanzar concentraciones mesurables en plasma, en término de 15 a 30 min. Se puede incrementar la biodisponibilidad de clorpromazina hasta 10 veces con inyecciones, pero la dosis clínica suele disminuirse en tres a cuatro veces. Los alimentos modifican de manera impredecible la absorción gastrointestinal de clorpromazina, y quizá la disminuyen los antiácidos. El suministro concurrente de antiparkinsonianos anticolinérgicos quizá no disminuye de manera apreciable la absorción intestinal de neurolépticos (Simpson *et al.*, 1980). La clorpromazina y otros antipsicóticos se fijan en grado importante a membranas y proteínas plasmáticas. De manera característica, cerca de 85% del contenido de medicamento en el plasma se fija en albúmina. Las concentraciones de algunos neurolépticos (p. ej., haloperidol) en el encéfalo pueden ser más de 10 veces las de la sangre (Tsuneizumi *et al.*, 1992), y su volumen manifiesto de distribución puede ser de hasta 20 L/kilogramo.

Cuadro 18-3
Semividas de eliminación de antipsicóticos

FÁRMACO	SEMIVIDAS (HORAS)*
Aripiprazol	75
Clorpromazina	24 (8-35)
Clozapina	12 (4-66)
Flufenazina	18 (14-24)
Haloperidol	24 (12-36)†
Loxapina	8 (3-12)
Mesoridazina	30 (24-48)
Molindona	12 (6-24)
Olanzapina	30 (20-54)
Perfenazina	12 (8-21)
Pimozida	55 (29-111)†
Quetiapina	6
Risperidona	20-24‡
Tioridazina	24 (6-40)
Tiotixeno	34
Trifluoperazina	18 (14-24)§
Ziprasidona	7.5

*Promedio e intervalo. †Puede tener eliminación multifásica con semivida terminal mucho más prolongada. ‡Semivida del metabolito activo principal (semivida del fármaco original ca. 3 a 4 h). §Calculada, con la suposición de que haya similitud con la flufenazina. FUENTES: Ereshefsky (1996) y United States Pharmacopoeia (2004).

La desaparición de la clorpromazina del plasma incluye una fase rápida de distribución (semivida cercana a 2 h) y otra de eliminación más lenta (semivida aproximada de 30 h). No se conoce la semivida de eliminación desde el cerebro humano, pero se puede establecer mediante técnicas modernas de gammagrafía cerebral (Sedvall, 1992). En el cuadro 18-3 se presenta la semivida de eliminación aproximada de los antipsicóticos que suelen utilizarse en clínica.

No han sido fructíferos los intentos de correlacionar las concentraciones plasmáticas de clorpromazina o sus metabolitos, con respuestas clínicas (Baldessarini *et al.,* 1988; Cooper *et al.,* 1976). Las investigaciones han señalado variaciones amplias (como mínimo, de 10 veces) en las concentraciones plasmáticas, de una persona a otra. Es posible que las concentraciones plasmáticas de clorpromazina menores de 30 ng/ml no produzcan una respuesta antipsicótica adecuada y que los niveles mayores de 750 ng/ml quizá no sean tolerados de manera adecuada (Rivera-Calimlim y Hershey, 1984), pero se desconocen las concentraciones plasmáticas que se acompañan de óptimas respuestas clínicas. Una vez más, es probable que se identifiquen correlaciones de ocupación de receptores y concentraciones plasmáticas de fármacos específicos gracias a las modernas técnicas de imagen de encéfalo que utilizan radioligandos destinados a importantes receptores encefálicos, como se ha señalado en el caso del haloperidol (Wolkin *et al.,* 1989), y con otros escasos agentes (Gefvert *et al.,* 2001; Tauscher *et al.,* 2002).

En los seres humanos se identifican como mínimo 10 metabolitos de clorpromazina en cantidades apreciables (Morselli, 1977). Desde el aspecto cuantitativo, los más importantes de ellos son la nor$_2$-clorpromazina (bis-desmetilada); la clorofenotiazina (desalquilación), los productos metoxi e hidroxi y los conjugados glucurónidos de los compuestos hidroxilados. En la orina, predominan los metabolitos 7-hidroxilados y *N*-desalquilados (nor y nor$_2$) y sus conjugados. La clorpromazina y otras fenotiazinas son metabolizadas extensamente por citocromo P450 2D6.

La farmacocinética y el metabolismo de la tioridazina y de la flufenazina son semejantes a los de la clorpromazina, pero la acción anticolinérgica poderosa de la tioridazina sobre el intestino puede modificar su propia absorción. Entre los principales metabolitos de tioridazina y flufenazina están los productos *N*-desmetilados, de anillo hidroxilado y *S*-oxidados (Neumeyer y Booth, 2001). Las concentraciones de tioridazina en el plasma son relativamente altas (cientos de nanogramos por mililitro), tal vez por su hidrofilia relativa. La tioridazina se convierte de manera notoria en el producto activo mesoridazina, lo que tal vez contribuye a la actividad antipsicótica de la tioridazina.

La biotransformación de los tioxantenos es semejante a la de las fenotiazinas, salvo que en ellos es frecuente el metabolismo hasta sulfóxidos, y son poco comunes los productos de anillo hidroxilado. Los derivados piperazínicos de las fenotiazinas y los tioxantenos se sujetan a un proceso muy semejante al de la clorpromazina, aunque ocurre metabolismo del propio anillo de piperidina.

La eliminación del haloperidol y de fármacos relacionados desde el punto de vista químico, del plasma de seres humanos, no es una función logarítmica lineal, y la semivida aparente aumenta con el tiempo, con una semivida terminal muy prolongada de alrededor de una semana (Cohen *et al.,* 1992). El haloperidol y otras butirofenonas se metabolizan de manera primaria por medio de una reacción de *N*-desalquilación; los fragmentos inactivos resultantes pueden conjugarse con ácido glucurónico. Los metabolitos del haloperidol son inactivos, con la posible excepción de un producto hidroxilado que se forma por reducción de la porción ceto que puede volver a oxidarse hacia haloperidol (Korpi *et al*., 1983). Se ha descrito un derivado en potencia neurotóxico del haloperidol, una fenilpiperidina sustituida, análoga al fármaco inductor de parkinsonismo metilfeniltetrahidropiridina (*methylphenyltetrahydropyridine,* MPTP), y se encuentra en cantidades nanomolares en el tejido cerebral *post mortem* de personas que habían recibido tratamiento con haloperidol (Castagnoli *et al.,* 1999). Se desconoce la importancia fisiopatológica de este hecho. Las concentraciones plasmáticas características de haloperidol que se encuentran en clínica son de alrededor de 5 a 20 ng/ml, y corresponden a ocupación de 80 a 90% de receptores dopamínicos D_2 en ganglios basales de seres humanos, según se demostró por medio de exploración del encéfalo con PET (Wolkin *et al.,* 1989).

Las concentraciones séricas máximas clásicas de clozapina después de una dosis única de 200 mg por vía oral (100 a 770 ng/ml) se alcanzan a las 2.5 h después de la administración, y las cifras séricas características durante el tratamiento son de 300 a 500 ng/ml. La clozapina se metaboliza de preferencia por medio de la CYP3A4 hacia derivados desmetilados (norclozapina activa), hidroxilados y *N*-óxido, inactivos desde el punto de vista farmacológico, antes de excreción en la orina y las heces. La semivida de eliminación de la clozapina varía con la dosis y con la frecuencia de dosificación, pero promedia alrededor de 12 h (cuadro 18-3; Baldessarini y Frankenburg, 1991).

La olanzapina análogo de la clozapina también se absorbe bien, pero alrededor de 40% de una dosis por vía oral se metaboliza antes de llegar a la circulación general. Las concentraciones plasmáticas de olanzapina alcanzan un máximo alrededor de las 6 h después de la administración por vía oral, y su semivida de eliminación varía de 20 a 54 h (cuadro 18-3). Los principales metabolitos de la olanzapina, que se excretan con facilidad, son los derivados 10-*N*-glucurónido y 4'-nor inactivos, que se forman principalmente por la acción de la CYP1A2; la CYP2D6 es una vía alternativa menor (United States Pharmacopoeia, 2004).

La quetiapina análogo de la clozapina se absorbe con facilidad después de administración por vía oral, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas luego de 1.5 h, con una semivida de 6 h (cuadro 18-3). Se metaboliza por medio de la CYP3A4 hacia derivados sulfóxido y ácidos inactivos que se excretan con facilidad (United States Pharmacopoeia, 2004).

La risperidona se absorbe bien y se metaboliza en el hígado por medio de la isoenzima CYP2D6 hacia un metabolito activo, 9-hidroxirrisperidona. Dado que este metabolito y la risperidona son casi equipotentes, la eficacia clínica del fármaco expresa ambos compuestos. Después de la administración de risperidona por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas de dicho fármaco y de su metabolito 9-hidroxi ocurren a la 1 y 3 h, respectivamente. La semivida de ambos compuestos es de unas 22 h (cuadro 18-3).

La absorción de ziprasidona después de ingerida aumenta dos veces con los alimentos, y su semivida de eliminación es de 6 a 7 h (Beedham *et al.,* 2003; Stimmel *et al.,* 2002). La ziprasidona es metabolizada extensamente hasta que genera cuatro metabolitos importantes, pero de ellos sólo uno, la S-metildihidroziprasidona, es el que quizá contribuya a su actividad clínica. En los seres humanos, menos de 5% de la dosis se excreta sin cambios. La reducción por la oxidasa de aldehído explica en promedio 66% del metabolismo de dicho fármaco; el resto del metabolismo se hace por dos vías oxidativas en que interviene CYP3A4 del hígado.

La biodisponibilidad del aripiprazol se acerca a 87%, y en cuestión de 3 a 5 h después de administrarlo se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas. Es metabolizado por deshidrogenación, hidroxilación oxidativa y *N*-desalquilación mediadas en gran medida por CYP3A4 y 2D6 del hígado (Winans, 2003). La semivida de eliminación es de unas 75 h y el metabolito activo, dehidroaripiprazol, tiene una semivida de eliminación de unas 94 h (cuadro 18-3).

Tolerancia y dependencia física. Los antipsicóticos no causan adicción, según se define este término en el capítulo 23. Sin embargo, puede haber cierto grado de dependencia física, con malestar y dificultades para dormir que se presentan varios días después de la interrupción repentina de su administración prolongada.

Suele surgir en cuestión de días o semanas moderada tolerancia a los efectos sedantes de los antipsicóticos. No se sabe que tales agentes pierdan su eficacia con su administración duradera. Sin embargo, se demuestran también tolerancia a los antipsicóticos y tolerancia cruzada entre ellos en experimentos del comportamiento y bioquímicos en ani-

males, en particular los destinados a valorar el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales (Baldessarini y Tarsy, 1979). Esta forma de tolerancia puede ser menos relevante en las áreas límbicas y corticales del prosencéfalo. Un elemento de correlación de tolerancia en los sistemas dopaminérgicos del prosencéfalo es la aparición de supersensibilidad de los mismos, que probablemente es mediada por plusregulación (incremento numérico) y sensibilización de receptores dopamínicos y en particular los D_2. Dichos cambios pueden explicar el fenómeno clínico de las discinesias que surgen con la abstinencia (como la coreoatetosis con interrupción repentina del uso de los antipsicóticos, en particular después del uso duradero de dosis altas de agentes potentes) y pudiera contribuir a los aspectos fisiopatológicos de las discinesias tardías (Baldessarini *et al.*, 1980).

A veces surge tolerancia cruzada entre diversos antipsicóticos, pero los problemas clínicos acaecen al hacer cambios rápidos a partir de dosis altas de un tipo de agente, a otro. A veces se observan sedación, hipotensión y otros efectos autónomos, o reacciones extrapiramidales agudas. El empeoramiento del estado clínico que se observa de manera sistemática después de la suspensión del tratamiento de sostén con antipsicóticos parece depender de la tasa de suspensión del fármaco (Viguera *et al.*, 1997). El empeoramiento clínico de los síntomas psicóticos es en particular probable después de la suspensión rápida de clozapina, y es difícil de controlar con antipsicóticos alternativos (Baldessarini *et al.*, 1997).

Preparados y dosis. El número de agentes utilizados en clínica y que poseen efectos antipsicóticos probados es grande. El cuadro 18-1 incluye los que se distribuyen en el mercado estadounidense para tratamiento de los trastornos psicóticos o las manías.

La *proclorperazina* (COMPAZINE) tiene utilidad dudosa como antipsicótico y en muchos casos produce reacciones extrapiramidales agudas; por tanto, no se utiliza con frecuencia en psiquiatría, aunque sí se prescribe como antiemético.

La *tietilperazina* (TORECAN), que se expende únicamente como antiemético, es un antagonista dopaminérgico potente con muchas propiedades similares a las de los neurolépticos. En dosis altas, puede ser un antipsicótico eficaz (Rotrosen *et al*., 1978). En otros países se distribuyen preparados de larga acción y de depósito, de diversos antipsicóticos: fenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas, difenilbutilpiperidinas y benzamidas. Sin embargo, en Estados Unidos suelen utilizarse, en la forma de preparados de depósito de larga acción, sólo los decanoatos de flufenazina y haloperidol y un preparado inyectable de risperidona en microesferas de carbohidratos.

Reacciones tóxicas y efectos adversos. Los antipsicóticos poseen un alto índice terapéutico y por lo común son agentes inocuos. Además, muchas fenotiazinas, el haloperidol, la clozapina y la quetiapina generan curvas de dosis/respuesta relativamente planas y se pueden utilizar en límites muy amplios de dosificación (cuadro 18-1). Aunque se han informado defunciones ocasionales por sobredosificación, esto es raro si el paciente recibe asistencia médica y si la sobredosificación no se complica por la ingestión concurrente de alcohol u otras sustancias. Con base en datos obtenidos en animales, el índice terapéutico es mínimo para la tioridazina y la clorpromazina, más que en el caso de los agentes más potentes como fenotiazinas (Janssen y Van Bever, 1978). Pacientes adultos han sobrevivido a dosis de clorpromazina de hasta 10 g, y al parecer no se han informado muertes por la sola sobredosificación de haloperidol, aunque el síndrome maligno por neurolépticos y las reacciones distónicas que alteran la respiración pueden resultar letales.

Los efectos adversos suelen ser extensiones de las muchas acciones farmacológicas de estos fármacos. Las más importantes son las que ocurren en aparato cardiovascular, sistemas nerviosos autónomo y central, y funciones endocrinas. Otros efectos peligrosos son convulsiones, agranulocitosis, toxicidad cardíaca y degeneración pigmentaria de la retina, fenómenos todos ellos raros (*véase* más adelante en este capítulo).

Dosis terapéuticas de las fenotiazinas pueden ocasionar lipotimias, palpitaciones y efectos anticolinérgicos que incluyen congestión de vías nasales, xerostomía, visión borrosa, estreñimiento, empeoramiento del glaucoma y retención urinaria en varones prostáticos.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos. El efecto cardiovascular adverso más frecuente es la hipotensión ortostática que puede originar síncope, caídas y lesiones. Hay mayor posibilidad de que la hipertensión surja con la administración de las fenotiazinas que tienen cadenas laterales alifáticas o con los antipsicóticos atípicos. Los neurolépticos potentes por lo común originan menos hipotensión.

Algunos antipsicóticos deprimen la repolarización cardíaca, tal como se refleja en el intervalo QT corregido, con base en la frecuencia cardíaca (QTc). Las prolongaciones mayores de 500 ms pueden ser peligrosas en clínica, en particular porque incrementan el peligro de taquicardia polimorfa *(torsades de pointes)* que suele ser precursora de un paro cardíaco fatal (*véase* cap. 34). Los efectos depresores en el corazón que hemos mencionado son especialmente notables con la tioridazina y su metabolito activo, la mesoridazina y también con pimozida y tal vez con dosis altas de haloperidol, y en cierta medida con la ziprasidona (Daniel, 2003; Hassaballa y Balk, 2003; Taylor, 2003). Los medicamentos anteriores deben usarse con gran cautela (si es que se usan) en combinación con otros que poseen efectos cardiodepresores identificados como los antidepresivos tricíclicos (*véase* cap. 17), algunos antiarrítmicos (*véase* cap. 34), otros antipsicóticos con acciones similares (como pimozida y tioridazina) o con agonistas dopamínicos específicos (cisaprida y metoclopramida; *véase* cap. 37).

Sólo en raras ocasiones se ha vinculado el uso de clozapina con la miocarditis y la miocardiopatía (La Grenade *et al.*, 2001). Algunas observaciones en seres humanos han sugerido que aumenta el peligro de accidente cerebrovascular en ancianos tratados con risperidona, y tal vez con la olanzapina (Wooltorton, 2002). No se ha dilucidado la importancia clínica de estos trastornos cardíacos y cerebrovasculares poco comunes.

Efectos neurológicos adversos. Surgen muchos síndromes neurológicos, en particular en el sistema motor extrapiramidal, después de utilizar muchos de los antipsicóticos. Las reacciones en cuestión son particularmente notables con los antagonistas de receptores dopamínicos D_2, de gran potencia (como las piperazinas tricíclicas y las butirofenonas). Hay menor posibilidad de que surjan los efectos extrapiramidales agudos con el uso de aripiprazol, clozapina, quetiapina, tioridazina y ziprasidona, o con dosis bajas de olanzapina o risperidona. Se ha hecho una revisión detallada de los efec-

Cuadro 18-4

Efectos neurológicos adversos de los neurolépticos

REACCIÓN	ASPECTOS	TIEMPO DE RIESGO MÁXIMO	MECANISMO PROPUESTO	TRATAMIENTO
Distonía aguda	Espasmo de los músculos de lengua, cara, cuello y dorso; puede dar la impresión de convulsiones; *no es* histeria	1-5 días	No se conoce	Los antiparkinsonianos son diagnósticos y curativos*
Acatisia	Inquietud motora; *no es* ansiedad ni "agitación"	5-60 días	No se conoce	Reducir la dosis o cambiar de fármaco; pueden ser de utilidad los antiparkinsonianos,† las benzodiazepinas o el propranolol‡
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidez, temblor variable, facies de máscara, marcha pesada	5-30 días; puede recurrir incluso después de una dosis única	Antagonismo de la dopamina	Resultan útiles los antiparkinsonianos†
Síndrome neuroléptico maligno	Catatonia, estupor, fiebre, presión arterial inestable, mioglobinemia; pueden ser letales	Semanas; quizá persista durante días después de terminar la administración del neuroléptico	Puede contribuir al antagonismo de la dopamina	Detener de inmediato el neuroléptico; pueden ser de utilidad el dantroleno o la bromocriptina;§ no son eficaces los antiparkinsonianos
Temblor peribucal ("síndrome del conejo")	Temblor peribucal (puede ser una variante tardía del parkinsonismo)	Después de meses o años de tratamiento	No se conoce	Suelen resultar útiles los antiparkinsonianos†
Discinesia tardía	Discinesia bucofacial; coreoatetosis o distonía generalizada	Después de meses o años de tratamiento (peor durante la abstinencia)	Se supone una función excesiva de la dopamina	Es crucial la prevención: el tratamiento es insatisfactorio

*Se afirma que muchos fármacos tienen utilidad para la distonía aguda. Entre los agentes más utilizados están el clorhidrato de difenhidramina, en dosis de 25 o 50 mg por vía intramuscular, o el mesilato de benztropina, en dosis de 1 o 2 mg por vía intramuscular o intravenosa lenta, a lo que sigue medicación oral con el mismo agente durante un periodo de días o, quizá, varias semanas. †*Véase* en el texto y el capítulo 20, donde se encontrarán detalles relacionados con el uso de antiparkinsonianos. ‡El propranolol suele ser eficaz en dosis relativamente bajas (20 a 80 mg/día). Son menos eficaces los antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_1. §A pesar de la reacción al dantroleno, no hay pruebas de una anomalía en el transporte de Ca^{2+}, en el músculo estriado; en caso de efectos neurolépticos persistentes, se puede tolerar la bromocriptina en grandes dosis (10 a 40 mg/día).

tos neurológicos que surgen con los antipsicóticos (Baldessarini y Tarsy, 1979; Baldessarini *et al.*, 1980; Baldessarini, 1984; Baldessarini *et al.*, 1990; Kane *et al.*, 1992; Tarsy *et al.*, 2002).

Se han identificado seis síndromes neurológicos precisos que surgen de manera característica con los antiguos neurolépticos-antipsicóticos. De ellos, cuatro (distonía aguda, acatisia, parkinsonismo y el raro síndrome neuroléptico maligno) al parecer surgen poco después de la administración del fármaco. Dos (discinesias o distonías tardías, y un raro temblor peribucal) surgen tardíamente y evolucionan durante el tratamiento duradero. Las características clínicas de los síndromes en cuestión y las pautas para su tratamiento se incluyen en el cuadro 18-4.

Las *reacciones distónicas agudas* suelen surgir con el comienzo de la administración de neurolépticos, en particular con agentes de gran potencia, y pueden incluir gesticulación, tortícolis, crisis oculogíricas y contracción anormal de músculos pararraquídeos (incluidos opistótonos) y de los músculos que intervienen en la respiración. Estos síndromes se pueden confundir con reacciones histéricas o con convulsiones, pero reaccionan de modo impresionante a la administración parenteral de anticolinérgicos antiparkinsonianos. La administración oral de anticolinérgicos puede prevenir también la distonía, sobre todo en varones jóvenes que han recibido un neuroléptico de gran potencia (Arana *et al.*, 1988). Aunque se tratan con facilidad, las reacciones distónicas agudas son aterradoras para los pacientes; ha sobrevenido muer-

te súbita en casos raros, quizá por trastorno de la respiración causado por la distonía de los músculos faríngeos, laríngeos y otros. La distonía es muy frecuente en varones jóvenes; no suele surgir de inmediato, sino que lo hace en término de las 24 a 48 h de iniciar el tratamiento, y después de ese lapso disminuye el peligro de que lo haga, salvo con las inyecciones repetidas de agentes de larga acción. Tal orden cronológico, en relación con la aparición gradual de bradicinesia, es reflejo de las adaptaciones presinápticas que surgen en las neuronas dopaminérgicas en término de la primera semana de exposición a los agentes neurolépticos.

La *acatisia* denota las potentes sensaciones de molestia ansiosa o incomodidad y una necesidad incontrolable de estar en movimiento incesante, en vez de seguir cualquier perfil cinético específico. De manera típica, las personas sienten que deben estar de pie y caminar y continuamente están desplazándose y no pueden controlar tal tendencia. La acatisia se confunde a menudo con agitación en los pacientes psicóticos, y es indispensable establecer la distinción, puesto que la agitación podría tratarse con incremento del programa de dosificación. Como la reacción de la acatisia a los antiparkinsonianos suele ser insatisfactoria, el tratamiento requiere, de manera característica, reducción del programa de dosificación del antipsicótico o un cambio de medicamento. En estos casos quizá sean beneficiosos los ansiolíticos, o las dosis moderadas de un antagonista de receptores adrenérgicos β relativamente lipófilo, como propranolol (Lipinski *et al.*, 1984; Reiter *et al.*, 1987). Este síndrome frecuente no suele diagnosticarse, y en muchos casos interfiere con la aceptación del tratamiento neuroléptico. Surge acatisia con los nuevos antipsicóticos, que incluyen risperidona, olanzapina y a veces inclusive con la clozapina (Tarsy *et al.*, 2002). Tal situación se suma a la impresión de que los aspectos histopatológicos básicos difieren de los de las reacciones extrapiramidales más claras como distonía y bradicinesia.

Por lo común surge poco a poco después de administrar los antipsicóticos un *síndrome parkinsoniano* prácticamente idéntico a la enfermedad de Parkinson idiopática *(parálisis agitante);* dicho efecto, que casi siempre traduce una deficiente función dopaminérgica en los ganglios basales extrapiramidales muestra incidencia variable con agentes diferentes (cuadros 18-1 y 18-4). En lo que se refiere al cuadro clínico, hay lentificación y empobrecimiento generalizado de movimientos voluntarios (bradicinesia o acinesia) con facies de "máscara" o inmóvil y disminución de los movimientos de oscilación de los brazos durante la marcha. De manera característica, el síndrome evoluciona poco a poco en el curso de días y semanas conforme disminuye el riesgo de distonía aguda. Los síntomas más notables son la lentificación de los movimientos y a veces rigidez y un temblor variable en el reposo, sobre todo en las extremidades escapulares. A veces se observan los movimientos de "pildorero" y otros tipos de temblor en el reposo (con una frecuencia de 3 a 5 Hz como en la enfermedad de Parkinson), aunque son menos intensos en el parkinsonismo inducido por neurolépticos que en la enfermedad idiopática de ese tipo. A veces se acepta de manera errónea como depresión clínica a la bradicinesia y a la facies "en máscara"; dicha reacción por lo general se puede tratar con antiparkinsonianos que posean propiedades anticolinérgicas, o con amantadina (*véase* cap. 20). El uso de levodopa o un agonista dopamínico de acción directa conlleva a veces el peligro de inducir agitación y empeorar la enfermedad psicótica. En ocasiones se necesitan antipsicóticos en el tratamiento clínico de sujetos con la enfermedad de Parkinson idiopática y que muestran de manera espontánea un cuadro psicótico o reacciones de este tipo, a la administración de dopaminérgicos (*véase* cap. 20). Hay menor posibilidad con la clozapina y tal vez con la quetiapina, de que empeoren el trastorno neurológico (Menza *et al.*, 1999; Parkinson Study Group, 1999). Los sujetos con enfermedad de Parkinson casi no toleran el uso de risperidona, olanzapina y neurolépticos típicos, y en esta situación no se han estudiado de modo adecuado aripiprazol y ziprasidona (Tarsy *et al.*, 2002).

El raro *síndrome neuroléptico maligno* (*neuroleptic malignant syndrome*, NMS) se asemeja a la forma gravísima del parkinsonismo, con temblores manifiestos (gruesos) y catatonia, cuya intensidad es fluctuante. Comprende signos de inestabilidad autónoma (hipertermia y labilidad del pulso, de la tensión arterial y de la frecuencia respiratoria), estupor o delirio, aumento de la cinasa de creatina en el suero y a veces mioglobinemia, con posibilidad de efectos tóxicos en el riñón. En la forma más grave, el síndrome puede persistir por más de una semana después de interrumpir el patógeno. La mortalidad rebasa el 10% y obliga a suministrar atención médica inmediata; la reacción mencionada se ha vinculado con algunos tipos de antipsicóticos, pero su prevalencia puede ser mayor cuando se utilizan dosis relativamente grandes de agentes potentes y en particular cuando se usa la vía parenteral. Salvo la interrupción de la administración de los antipsicóticos y el suministro de medidas de apoyo, el tratamiento específico es insatisfactorio. Puede ser útil la administración de *dantroleno* o de la *bromocriptina*, agonista dopaminérgico (Addonizio *et al.*, 1987; Pearlman, 1986). El dantroleno también se utiliza para combatir el síndrome de hipertermia maligna inducida por los anestésicos generales, pero la forma de catatonia y de hipertermia inducidas por neurolépticos quizá no tenga relación alguna con un defecto en el metabolismo del calcio en el músculo estriado. Algunos antipsicóticos atípicos, como clozapina, olanzapina y risperidona, se vinculan con un síndrome atípico que puede ser fatal, similar al neuroléptico maligno, caracterizado por fiebre y delirio, sin rigidez muscular (Farver, 2003).

La *discinesia tardía* es un síndrome neurológico de aparición tardía (o síndromes) que surge con el uso de algunos neurolépticos. Aparece con mayor frecuencia en adultos mayores y ancianos y el peligro al parecer es un poco mayor en individuos con trastornos de la afectividad, que en quienes tienen esquizofrenia. Su prevalencia es de 15 a 25%, en promedio, en adultos jóvenes tratados por más de un año con antiguos antipsicóticos. Se observa una incidencia anual de 3 a 5% y un índice anual un poco menor de remisión espontánea, incluso con la continuación de la administración de neu-

rolépticos. El riesgo es mucho mejor con la clozapina; menor con aripiprazol, olanzapina y ziprasidona, e intermedio con la risperidona (Correll *et al.*, 2004; Tarsy *et al.*, 2002). La discinesia tardía se caracteriza por movimientos coreiformes rápidos (similares a tics), involuntarios, indoloros, repetitivos y estereotípicos de la cara, los párpados (parpadeos o espasmo), boca (gesticulación), lengua, extremidades o tronco. Se advierten grados variables de atetosis más lenta (movimientos de "giro") y posturas distónicas sostenidas, más frecuentes en varones jóvenes, y que pueden ser discapacitantes. También aparecen tardíamente trastornos caracterizados más bien por distonía o acatisia (inquietud). Los movimientos mencionados desaparecen durante el dormir (al igual que otros síndromes extrapiramidales), su incidencia varía con el tiempo y dependen del nivel de despertamiento o angustia emocional y a veces reaparecen durante enfermedades psiquiátricas agudas después que han desaparecido por largo tiempo.

Los movimientos discinéticos tardíos se pueden suprimir en parte con el uso de un neuroléptico potente, y quizá con un agente agotador de la dopamina, como reserpina o tetrabenazina, pero estas intervenciones se reservan para la discinesia grave inevitable, en particular con psicosis sostenida. Algunos pacientes discinéticos, de manera característica los que manifiestan aspectos distónicos, pueden beneficiarse del uso de clozapina, con la cual el riesgo de discinesia tardía es muy bajo. Los síntomas persisten en ocasiones por tiempo indefinido después de interrumpir la medicación neuroléptica; con mayor frecuencia disminuyen o desaparecen de modo gradual con el paso de los meses de vigilancia, y tienen más probabilidades de resolverse de manera espontánea en pacientes más jóvenes (Gardos *et al.*, 1994; Morgenstern y Glazer, 1993; Smith y Baldessarini, 1980). De manera característica, los antiparkinsonianos tienen poco efecto en la discinesia tardía y otras formas de coreoatetosis, como la enfermedad de Huntington, o las pueden exacerbar. Hasta la fecha no se cuenta con tratamiento adecuado para estos padecimientos (Adler *et al.*, 1999; Soares y McGrath, 1999; Tarsy *et al.*, 2002).

No hay una neuropatología establecida en la discinesia tardía, y sus bases fisiopatológicas siguen sin aclararse. Pueden participar incrementos compensadores en la función de la dopamina como neurotransmisor en los ganglios basales, con inclusión de abundancia y sensibilidad aumentadas de receptores parecidos a dopamina D_2 originadas por administración a largo plazo de diferentes clases de antipsicóticos (Baldessarini y Tarsy, 1979; Tarazi *et al.*, 1997, 2001). Esta idea encuentra apoyo en las diferencias de las reacciones terapéuticas en los pacientes con enfermedad de Parkinson y los que experimentan discinesia tardía, y las semejanzas en las reacciones de los pacientes con otras discinesias coreoatetósicas, como enfermedad de Huntington (*véase* cap. 20). Por tanto, los antidopaminérgicos tienden a suprimir las manifestaciones de discinesia tardía o de enfermedad de Huntington, en tanto que los agonistas dopaminérgicos empeoran estos trastornos; a diferencia del parkinsonismo, los antimuscarínicos tienden a empeorar la discinesia tardía, pero los colinérgicos suelen ser ineficaces. En animales de laboratorio, la hipersensibilidad a los agonistas dopaminérgicos por lo común dura sólo unas semanas después de interrumpir el uso de antagonistas de dopamina. El fenómeno muy probablemente interviene en la aparición de las variantes de la discinesia tardía que muestran resolución rápida, conocidas a veces como *discinesias que surgen con la abstinencia*. Se han revisado en detalle los aspectos teóricos y clínicos de este problema (Baldessarini y Tarsy, 1979; Baldessarini *et al.*, 1980; Kane *et al.*, 1992).

Un trastorno cinético raro que a veces surge tardíamente en la administración a largo plazo de los antipsicóticos es el *temblor peribucal* conocido a menudo como el "síndrome del conejo" (Schwartz y Hocherman, 2004), por los peculiares movimientos que lo caracterizan. El síndrome en cuestión comparte muchos signos con el parkinsonismo porque el temblor posee una frecuencia aproximada de 3 a 5 Hz y suele mejorar con los anticolinérgicos y la eliminación del patógeno.

Es necesario cumplir con algunos lineamientos terapéuticos para llevar al mínimo la aparición de síndromes neurológicos que a veces complican el uso de los antipsicóticos. Suele ser innecesario el uso sistemático de antiparkinsonianos para evitar las reacciones extrapiramidales tempranas; esto incrementaría la complejidad, los efectos adversos y los gastos ocasionados por el plan terapéutico. Lo mejor es reservar los antiparkinsonianos para el caso de reacciones extrapiramidales manifiestas en que son favorables los resultados de dicha intervención. De ordinario, la necesidad de tratar con estos agentes las reacciones distónicas agudas disminuye con el tiempo, pero tienden a persistir parkinsonismo y acatisia. La utilización sensata y conservadora de antipsicóticos en pacientes con trastornos psicóticos crónicos o a menudo recurrentes casi con plena certeza reducirá el riesgo de discinesia tardía. Aunque la mejor manera de volver mínimos los efectos neurológicos adversos es reducir la dosis del antipsicótico en cuestión, quizás esto no sea práctico en un paciente que tiene una enfermedad psicótica incontrolable. La mejor práctica preventiva es utilizar la dosis mínima y eficaz de un antipsicótico. El número cada vez mayor de modernos agentes atípicos de esa categoría, que conllevan poco riesgo de inducir efectos extrapiramidales, constituye una alternativa para muchos enfermos, en particular aquellos en quienes persisten los síntomas psicóticos y además la discinesia (Baldessarini y Frankenburg, 1991; Tarsy *et al.*, 2002).

Incremento ponderal y efectos metabólicos. Con la administración duradera de muchos antipsicóticos y antimaníacos puede haber incremento ponderal, con sus complicaciones a largo plazo. Dicho incremento es muy frecuente con la clozapina y la olanzapina; un poco menos común con quetiapina, e incluso menos frecuente con la flufenazina, el haloperidol y la risperidona, y su frecuencia es poca con aripiprazol, molindona y ziprasidona (Allison *et al.*, 1999). Entre los efectos adversos del incremento ponderal está el mayor peligro de que aparezca o se empeore la diabetes mellitus de tipo 2, así como hipertensión e hiperlipidemia. Sólo algunas de las consecuencias en cuestión son explicadas por factores de riesgo que son propios de los trastornos psiquiátricos mayores por sí mismos. No se ha precisado en detalle la trascendencia que a largo plazo tendrán tales problemas en la salud pública (Cohen, 2004; Gaulin *et al.*, 1999; Henderson *et al.*, 2000; McIntyre *et al.*, 2003; Wirshing *et al.*, 1998). En algunos sujetos cuyo peso aumenta de manera exagerada, puede haber deterioro de la ventilación *(síndrome de Pickwick)*, en par-

ticular durante el sueño (que incluye *apnea durante el sueño*).

Discrasias sanguíneas. En ocasiones, se presentan leucocitosis leve, leucopenia y eosinofilia con los antipsicóticos, en particular cuando se administra clozapina y menos a menudo con las fenotiazinas de baja potencia. Es difícil saber si la leucopenia que ocurre durante la administración de tales antipsicóticos es una advertencia de agranulocitosis inminente. Esta complicación grave, pero rara, se genera en no más de 1:10 000 pacientes que reciben clorpromazina u otros agentes de baja potencia distintos de la clozapina; suele aparecer durante las primeras ocho a 12 semanas del tratamiento (Alvir *et al.*, 1993).

El uso de clozapina se ha vinculado con la supresión de médula ósea o con menor frecuencia, con agranulocitosis. La incidencia es cercana a 1% en el curso de algunos meses de tratamiento, independientemente de la dosis, sin la cuantificación regular de leucocitos. Dado que puede surgir de manera repentina una discrasia sanguínea, hay que tener cuidado si surgen fiebre, malestar general o alguna infección respiratoria manifiesta en una persona que recibe un antipsicótico, y se practicará de inmediato una biometría hemática completa. El riesgo de agranulocitosis disminuye enormemente, aunque no del todo, con la práctica frecuente de cuantificaciones de leucocitos en personas tratadas con clozapina, tal como se exige en Estados Unidos (cada semana durante seis meses y cada 15 días después de esa fecha). No hay que aceptar el hecho de que se reanude el uso de clozapina u otros antipsicóticos en dosis pequeñas, después que desapareció la agranulocitosis, entraña alguna seguridad (Iqbal *et al.*, 2003).

Reacciones cutáneas. En 5% de los pacientes, aproximadamente, que reciben clorpromazina, surgen reacciones en la piel a esta categoría de fármacos, que incluyen urticaria o dermatitis. Puede aparecer dermatitis por contacto en el personal que manipula dicho fármaco o puede haber algún grado de sensibilidad cruzada con otras fenotiazinas. Se observan quemaduras solares y fotosensibilidad que recuerdan las quemaduras intensas por luz de sol y obligan a utilizar una pantalla solar eficaz. La queratopatía epitelial suele observarse en individuos que han recibido por largo tiempo clorpromazina y también se han identificado opacidades en la córnea y en el cristalino. Ha habido señalamiento de retinopatía pigmentaria, sobre todo después del uso de dosis de tioridazina mayores de 1 000 mg/día. Se recomienda una dosis diaria máxima de 800 mg. Pocas veces surgen reacciones dermatológicas a los modernos antipsicóticos atípicos.

Efectos en vías gastrointestinales y en hígado. En los comienzos del tratamiento típicamente aparece ictericia leve en algunos pacientes que reciben clorpromazina. El prurito es raro. La reacción quizá sea una manifestación de hipersensibilidad, porque sin importar la dosis, aparecen eosinofilia e infiltración del hígado por eosinófilos. Con la administración repetitiva, a veces se advierte desensibilización a la clorpromazina y puede reaparecer la ictericia si se usa de nuevo el mismo fármaco. Si un trastorno psiquiátrico obliga a usar de manera ininterrumpida el fármaco en un sujeto con ictericia inducida por un neuroléptico, probablemente lo más seguro sea usar dosis pequeñas de un agente potente no semejante. Pocas veces hay disfunción del hígado con otros antipsicóticos.

De manera específica la clozapina conlleva dos riesgos importantes de disfunción intestinal: íleo adinámico que puede ser grave (Theret *et al.*, 1995) y sialorrea, que quizá provenga de deficiencias de los mecanismos de limpieza laringoesofágicos y que se advierten con mayor nitidez durante el sueño (Rabinowitz *et al.*, 1996).

Interacciones con otros fármacos. Fenotiazinas y tioxantenos, en especial los preparados de baja potencia, afectan las acciones de otros fármacos diversos, en ocasiones con consecuencias clínicas importantes (DeVane y Nemeroff, 2000; Goff y Baldessarini, 1993). Los antipsicóticos pueden potenciar de manera intensa las acciones de los sedantes y analgésicos prescritos con finalidades médicas, lo mismo que las de alcohol, sedantes e hipnóticos de venta libre, antihistamínicos y remedios para el resfriado. La clorpromazina incrementa los efectos mióticos y sedantes de la morfina, y puede potenciar sus acciones analgésicas. Más aún, el fármaco incrementa de manera notable la depresión respiratoria producida por la meperidina, y cabe esperar que ejerza efectos similares cuando se proporcione junto con otros opioides. Obviamente, los productos neurolépticos inhiben las acciones de los agonistas dopaminérgicos y la levodopa y empeoran los síntomas neurológicos de la enfermedad de Parkinson (Tarsy *et al.*, 2002).

Otras interacciones incluyen las del aparato cardiovascular. La clorpromazina, otros antipsicóticos y sus metabolitos *N*-desmetilados pueden bloquear los efectos antihipertensores de la guanetidina tal vez al bloquear su captación en los nervios simpáticos. Hay menor posibilidad de que surja dicho efecto con la molindona y los antipsicóticos más potentes. Las fenotiazinas de baja potencia pueden estimular la aparición de hipotensión postural, tal vez por sus propiedades de bloqueo adrenérgico α. Por todo lo expuesto, son impredecibles las interacciones entre las fenotiazinas y los antihipertensores.

La acción antimuscarínica de la clozapina y la tioridazina puede originar taquicardia e intensificar efectos periféricos y centrales (confusión, delirio) que causan otros anticolinérgicos como los antidepresivos tricíclicos y los antiparkinsonianos.

Los sedantes o los anticonvulsivos (como la *carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital* y *fenilhidantoína*, pero no el *valproato*) inducen la actividad de CYP (*véase* cap. 3), lo cual intensifica el metabolismo de los antipsicóticos y otros agentes más (incluidos anticoagulantes y anticonceptivos orales) a veces con graves consecuencias clínicas. Por el contrario, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, incluidos *fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, sertralina* y *nefazodona* (*véase* cap. 17) compiten con las enzimas mencionadas y pueden hacer que aumenten los niveles circulantes de los neurolépticos (Goff y Baldessarini, 1993).

FARMACOTERAPIA DE LA PSICOSIS

Tratamiento a corto plazo. Los antipsicóticos no son específicos contra el tipo de enfermedades que se busca tratar. Son eficaces netamente contra psicosis agudas de origen desconocido, que incluyen manías, psicosis idiopáticas agudas y exacerbaciones agudas de esquizofrenia. Las indicaciones mejor estudiadas son las fases aguda y crónica de la esquizofrenia y manía aguda. Los fármacos en cuestión se utilizan también de manera empírica en otros trastornos neuroclínicos e idiopáticos que incluyen notables síntomas psicóticos y agitación intensa.

Poco a poco se logró la aceptación de que los neurolépticos poseen propiedades antipsicóticas. Sin embargo, los datos de innumerables investigaciones en seres humanos y cinco decenios de experiencia clínica han definido que son eficaces y mejores que los sedantes como los barbitúricos y benzodiazepinas o que pueden utilizarse en vez de otras modalidades, como el choque electroconvulsivo u otras terapias médicas o psicológicas (Baldessarini *et al.*, 1990). Entre los síntomas particulares contra los cuales son especialmente eficaces los antipsicóticos están agitación, combatividad, hostilidad, alucinaciones, delirios agudos, insomnios, anorexia, descuido personal, negativismo y a veces aislamiento y confinamiento voluntario. Algunas manifestaciones más variables o tardías incluyen mejorías en la motivación y las funciones psíquicas, que incluyen la introspección, el juicio, la memoria, la orientación y la recuperación funcional. El pronóstico más favorable es el que tienen los sujetos con enfermedades agudas breves, quienes antes de la enfermedad tenían funciones generales relativamente satisfactorias.

Ningún fármaco o combinación de ellos modifica de modo selectivo algún complejo sintomático particular en grupos de pacientes psicóticos. Individuos aislados al parecer pueden responder mejor con un fármaco que con otro, pero ello sólo se puede conocer por un método de "tanteo". A veces se afirma que algunos medicamentos (en particular los antipsicóticos nuevos) muestran eficacia específica contra síntomas "negativos" en enfermedades psicóticas (como abulia, retraimiento social y falta de motivación). Sin embargo, no son congruentes las pruebas que refuerzan estas supuestas afirmaciones, y en este caso los beneficios por lo común son escasos (Moller, 1999; Arango *et al.*, 2004). Por lo regular, los síntomas "positivos" (irracionalidad, delirios, agitación y alucinaciones) y los "negativos" tienden a mejorar o no, junto con la mejoría clínica global. Esta tendencia ha sido corroborada con precisión en el caso de los neurolépticos típicos y también con los antipsicóticos atípicos modernos. Es patente que aripiprazol, clozapina, quetiapina y ziprasidona inducen en grado menor bradicinesia y otros efectos parkinsonianos, que los neurolépticos típicos. Además, aripiprazol y ziprasidona poseen efecto sedante mínimo. Llevar al grado mínimo los efectos adversos mencionados a veces ha sido interpretado clínicamente como mejoría específica en la reactividad afectiva y el nivel de energía, disminuidos.

Ha sido muy difícil de corroborar la superioridad clínica a corto plazo, de los modernos antipsicóticos, en comparación con los antiguos neurolépticos, y algunas investigaciones comparativas han incluido posologías no equivalentes de uno y otros tipos de agentes. Además, son mucho más escasas las comparaciones que se hacen con los agentes actuales, y sus datos en gran medida no son concluyentes (Gardner *et al.*, 2005). Sin embargo, cuando menos en Estados Unidos, los nuevos agentes atípicos han tendido a predominar en la práctica clínica, más bien porque se ha percibido una mayor tolerancia y aceptación con ellos.

Es importante simplificar el régimen terapéutico y asegurar que el enfermo reciba el fármaco. En casos en que se sospeche falta de colaboración neta y peligrosa o ineficacia del tratamiento oral se puede recurrir a las inyecciones de decanoato de flufenazina o de haloperidol y otros preparados de larga acción, incluidas las microesferas de risperidona.

No se puede seleccionar un antipsicótico tan sólo sobre la base de un efecto terapéutico previsto, razón por la cual la selección del medicamento suele depender de la posible tolerancia a efectos adversos específicos, la necesidad de sedación o una respuesta favorable en situaciones pasadas. Si la persona tiene el antecedente de enfermedad cardiovascular o accidente cerebrovascular y es grave la amenaza de hipotensión, habrá que recurrir a un agente atípico moderno o un neuroléptico antiguo potente, en las dosis mínimas eficaces (cuadro 18-1; DeBattista y Schatzberg, 1999). Si parece importante llevar al mínimo el peligro de síntomas extrapiramidales agudos, habrá que pensar en el uso de aripiprazol, clozapina, quetiapina, ziprasidona o dosis pequeñas de olanzapina o risperidona. Si hay enorme preocupación del enfermo por deterioro de la eyaculación o riesgos graves de efectos tóxicos en aparato cardiovascular o de tipo autónomo de otra índole, habrá que recurrir a dosis pequeñas de algún neuroléptico potente. Si no convienen los efectos sedantes, es preferible el agente potente en cuestión (aripiprazol o ziprasidona). Las dosis pequeñas de antipsicóticos de potencia grande o moderada pueden ser más inocuas en los ancianos en quienes habrá que tomar en consideración el posible peligro de accidente cerebrovascular con la risperidona o la olanzapina. Cuando el sujeto tiene alterada la función hepática o hay peligro de que sufra ictericia, podrán utilizarse dosis bajas de un agente de potencia alta. La experiencia del médico con un fármaco particular puede superar todas las otras consideraciones. *La habilidad en el uso de los antipsicóticos depende de la selección de una dosis adecuada pero no excesiva, los conocimientos sobre lo que se debe esperar, y el juicio acerca del momento en que deben interrumpirse el tratamiento o cambiarse los medicamentos.*

Algunos enfermos no reaccionan de manera satisfactoria a la administración de antipsicóticos, y muchos individuos con esquizofrenia crónica, si bien son beneficiados durante periodos de exacerbación aguda de su enfermedad, pueden mostrar respuestas insatisfactorias durante intervalos más cortos. Es imposible identificar con antelación y certeza a individuos que no mejorarán, pero una minoría importante de sujetos psicóticos evolucionará de modo insatisfactorio con antipsicóticos, incluida la clozapina. Si la persona no mejora después de un ciclo de tratamiento aparentemente adecuado y no mejora con otro fármaco que se suministra en dosis adecuadas, habrá que revalorar el diagnóstico.

Por lo regular, se requieren dos a tres semanas más para demostrar efectos positivos evidentes en los pacientes esquizofrénicos. Los beneficios máximos en los individuos crónicamente enfermos pueden requerir varios meses. En contraste, es posible observar mejoría de algunos pacientes agudamente psicóticos en plazo de 48 h. No se ha observado que los programas posológicos enérgicos o la administración parenteral de un antipsicótico al principio de una psicosis aguda mejoren la magnitud o la tasa de aparición de reacciones terapéuticas (Baldessarini *et al.*, 1988). Sin embargo, se puede obtener sedación rápida con agentes parenterales en dosis moderadas y llegan a ser útiles para el control conductual inmediato. Se pueden utilizar sedantes, como las benzodiazepinas potentes, por periodos breves, durante el inicio del tratamiento antipsicótico, pero carecen de eficacia para la terapéutica prolongada del psicótico crónico y, en especial, el paciente esquizofrénico (Bradwejn *et al.*, 1990). Después de la reacción inicial, los fármacos suelen proporcionarse en conjunto con medidas terapéuticas psicológicas, de sostén y de rehabilitación.

No se cuenta con pruebas convincentes de que las combinaciones de antipsicóticos ofrezcan ventajas constantes. En algunos casos es útil la combinación de un antipsicótico y un antidepresivo, sobre todo en los pacientes psicóticos deprimidos o en los casos de depresión mayor agitada con rasgos psicóticos. En fecha reciente, en Estados Unidos la FDA aprobó la primera combinación de un antipsicótico y un antidepresivo (olanzapina/fluoxetina; SYMBYAX) para combatir las crisis depresivas que surgen junto con algún trastorno bipolar. Sin embargo, es poco probable que los antidepresivos y los estimulantes aplaquen la apatía del aislamiento en la esquizofrenia, y pueden inducir empeoramiento clínico en algunos casos. La adición y complemento de litio o un anticonvulsivo antimaníaco puede ser beneficioso en algunos individuos psicóticos cuyos síntomas notables se relacionan con la afectividad, la agresividad o resistencia (Hosak y Libiger, 2002) y puede originar mejorías más tempranas en los síntomas psicóticos de los individuos con esquizofrenia aguda (Casey *et al.*, 2003).

La dosificación óptima de los antipsicóticos obliga a su individualización en cada persona, para conocer las dosis que son eficaces, toleradas y aceptadas por ellas. Las relaciones de dosis/respuesta respecto a efectos antipsicóticos y adversos suelen "superponerse" y es difícil a veces conocer un punto final de la respuesta terapéutica deseada (DeBattista y Schatzberg, 1999). Las dosis diarias típicamente eficaces van de 300 a 500 mg de clorpromazina; 5 a 15 mg de haloperidol; 200 a 500 mg de clozapina; 5 a 15 mg de olanzapina; 4 a 6 mg de risperidona; 400 a 800 mg de quetiapina; 80 a 160 mg de ziprasidona, y 5 a 30 mg de aripiprazol o su equivalente. También pueden ser eficaces y mejor toleradas en muchos enfermos dosis incluso de 50 a 200 mg/día de clorpromazina (o 2 a 6 mg de haloperidol o flufenazina, 2 mg de risperidona o 5 mg de olanzapina), en particular después que hubo mejoría inicial de los síntomas agudos (Baldessarini *et al.*, 1988, 1990). La mejor guía en la posología es la observación cuidadosa de la reacción cambiante del enfermo.

Para el control de los síntomas en el tratamiento de la psicosis aguda se aumentará la dosis del antipsicótico, según sea tolerada, los primeros días. Después de tal medida se ajustará la dosis en las siguientes semanas, conforme lo justifique el estado del paciente. A veces conviene recurrir a fármacos parenterales de acción breve en individuos con agitación aguda; se aplican por vía intramuscular 5 mg de haloperidol o flufenazina o una dosis similar de otro agente. Se han creado algunos preparados inyectables de acción breve de olanzapina y ziprasidona (Altamura *et al.*, 2003; Wright *et al.*, 2003; Zimbroff, 2003). Por lo común se obtienen los efectos clínicos buscados con la administración de dosis adicionales a intervalos de 4 a 8 h en las primeras 24 a 72 h, porque puede retrasarse varias horas la aparición de los efectos. Rara vez es necesario administrar una dosis diaria total mayor de 20 a 30 mg de flufenazina o haloperidol, 600 a 900 mg de clozapina, 6 a 8 mg de risperidona, 15 a 20 mg de olanzapina, 120 a 160 mg de ziprasidona (incluso 40 mg por vía intramuscular) o 20 a 30 mg de aripiprazol (o una cantidad equivalente de otro agente). La agitación intensa y mal controlada por lo general se combate de manera innocua con algún sedante complementario (como sería una benzodiazepina como el lorazepam) y la supervisión minuciosa en un entorno seguro.

El médico debe estar siempre alerta en busca de reacciones distónicas agudas que surgen en particular en fase temprana con el uso intensivo de neurolépticos potentes. Hay mayor posibilidad de que aparezca hipotensión si se administra un agente de poca potencia como la clorpromazina, en una dosis alta o por inyección, y puede surgir en los comienzos de la administración de antipsicóticos atípicos. Se pueden administrar algunos antipsicóticos que incluyen flufenazina, otras piperazinas y haloperidol en dosis de cientos de miligramos al día, sin efectos adversos graves. Sin embargo, las dosis altas de agentes potentes no siempre originan resultados siempre superiores en el tratamiento de la psicosis aguda o crónica, e incluso pueden ocasionar efectos antipsicóticos inferiores, con mayor peligro de que aparezcan manifestaciones adversas en sistema nervioso, aparato cardiovascular y otros órganos (Baldessarini *et al.*, 1989, 1990). Después de un periodo inicial de estabilización, suelen ser eficaces e inocuos regímenes basados en una sola dosis diaria (típicamente 5 a 10 mg/día de haloperidol o flufenazina, 2 a 4 mg de risperidona, 5 a 15 mg de olanzapina o su equivalente). El momento de administración puede variar, para llevar al mínimo sus efectos adversos.

En el cuadro 18-1 se muestran los límites posológicos ordinarios y extremos de los antipsicóticos que se utilizan en Estados Unidos (DeBattista y Schatzberg, 1999; United States Pharmacopoeia, 2004). Estos límites se han establecido, en su mayor parte, para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos o maníacos. Aunque los sujetos internados con trastornos agudos suelen requerir dosis más altas de un antipsicótico que los pacientes externos, más estables, el concepto de que bastará con una dosis de sostén baja o flexible durante la asistencia prolongada de un individuo psicótico recuperado en parte, o crónico, encuentra apoyo en diversas pruebas apropiadamente controladas (Baldessarini *et al.*, 1988, 1990; Herz *et al.*, 1991).

A pesar de los muy buenos resultados de los antipsicóticos, su uso como monoterapia no constituye una medida óptima en los pacientes psicóticos o maníacos. También asume importancia capital la atención inmediata, la protección y el apoyo de tales enfermos y su atención y rehabilitación a largo plazo. Se han hecho revisiones detalladas del uso clínico de los antipsicóticos (Baldessarini *et al.*, 1990; Marden, 1998; Worrel *et al.*, 2000).

Tratamiento prolongado. En las revisiones de casi 30 estudios prospectivos con testigos que abarcaron varios cientos de pacientes esquizofrénicos, la tasa media global de recurrencia fue de 58% en los pacientes en quienes se suprimió la administración de antipsicóticos y se dio un placebo, *en comparación con* sólo 16% de los que prosiguieron bajo tratamiento farmacológico (Baldessarini *et al.*, 1990; Gilbert *et al.*, 1995; Viguera *et al.*, 1997). A menudo, el plan de dosificación en los casos crónicos puede disminuirse a valores del orden de 50 a 200 mg de clorpromazina (o su equivalente) al día, sin signos de recidiva (Baldessarini *et al.*, 1988), pero la disminución de la dosis, o la suspensión, rápida parece aumentar el riesgo de exacerbación o recurrencia (Viguera *et al.*, 1997). Puede resultar útil un tratamiento flexible en el cual el plan de dosificación se ajuste a los requisitos cambiantes, y entraña la posibilidad de reducir la incidencia de efectos adversos.

En caso de que los antipsicóticos modernos o atípicos sean superiores respecto a los neurolépticos antiguos, tal ventaja se localizaría de modo predominante en el tratamiento a largo plazo de las enfermedades psicóticas crónicas o recurrentes, en las que ha sido práctica corriente seguir de manera indefinida la terapia de sostén con dosis moderadas y toleradas de algún antipsicótico, en la medida en que sean perfectamente claras las indicaciones clínicas, los beneficios y la tolerabilidad. La clozapina es el único agente con superioridad probada de manera adecuada, no sólo respecto a los neurolépticos antiguos sino también con algunos de los fármacos modernos (Baldessarini y Frankenburg, 1991; Bagnall *et al.*, 2003; Davis *et al.*, 2003; Kane *et al.*, 1988; Leucht *et al.*, 2003a, 2003b; Tuunainen *et al.*, 2004; Wahlbeck *et al.*, 1999). A pesar de ello, hay algunos datos que prueban que los modernos antipsicóticos atípicos pueden generar resultados superiores en el tratamiento a largo plazo, tan sólo por su tolerabilidad superior y por el cumplimiento de la terapia (Bagnall *et al.*, 2003; Czernansky *et al.*, 2003). El análisis de costo-beneficio no siempre se inclina por los agentes modernos más caros (Rosenheck *et al.*, 2003; Gardner *et al.*, 2005).

Un esquema de sostén muy eficaz podrían ser las inyecciones del éster decanoato de flufenazina o de haloperidol cada dos a cuatro semanas o con microesferas de larga acción de la risperidona, cada dos a tres semanas (Kane *et al.*, 1983; Harrison y Goa, 2004; Lasser *et al.*, 2005). Sin embargo, los estudios publicados no han reforzado la esperada superioridad de los antipsicóticos inyectados de larga acción, porque muchas de las investigaciones incluyen la aleatorización de enfermos que estaban en un tratamiento con productos ingeribles, por colaboración y por largo tiempo (Adams *et al.*, 2001; Bhanji *et al.*, 2004; Schooler, 2003). Se necesitan nuevos estudios en circunstancias óptimas, hechos en poblaciones difíciles y complejas, y que casi no cumplen con los lineamientos del tratamiento de individuos psicóticos crónicos.

Poblaciones especiales. Otro uso aceptado de los antipsicóticos es para tratar algunos síntomas y comportamientos propios de cuadros como delirio o demencia senil. Se pueden administrar de modo temporal, mientras con gran ahínco se busca una causa específica y corregible, sea de tipo estructural, infeccioso, metabólico o tóxico. A veces se les utiliza por largo tiempo en situaciones en que no se identifica una causa corregible. Para tales indicaciones no hay fármacos de primera línea ni pautas claramente establecidas de posología, aunque los antiguos neurolépticos muy potentes son los preferidos (Prien, 1973). Los modernos agentes atípicos todavía no tienen un sitio establecido en el tratamiento

del delirio o la demencia senil (Ely *et al.*, 2004). En individuos delirantes sin posibilidad de convulsiones pudieran ser eficaces para controlar la agitación, dosis frecuentes y pequeñas de haloperidol (como 2 a 6 mg) u otro antipsicótico potente. Es mejor no usar los fármacos de poca potencia porque muestran una mayor tendencia a producir sedación, hipotensión y convulsiones, ni aquellos cuyos efectos anticolinérgicos en sistema nervioso central podrían empeorar la confusión y la agitación.

Una población especialmente difícil de tratar incluye a las personas con enfermedad de Parkinson con síntomas psicóticos vinculados con la administración de dopaminérgicos (Neumeyer *et al.*, 2003) (*véase* cap. 20). Los neurolépticos corrientes, la risperidona (incluso en dosis pequeñas) y la olanzapina suelen producir empeoramiento inaceptable de la bradicinesia-acinesia. La clozapina es tolerada relativamente bien y es eficaz, aunque su uso es más complejo. Se necesitan más investigaciones en el uso de dosis moderadas de agentes nuevos con muy pequeño riesgo de generar un cuadro de parkinsonismo (aripiprazol, quetiapina, ziprasidona) (Tarsy *et al.*, 2002).

Muchos antipsicóticos manifiestan eficacia rápida en el tratamiento de las manías y a menudo se les utiliza junto con otra terapia como litio o anticonvulsivos (*véase* más adelante en este capítulo). Se han publicado en años recientes datos de estudios adecuados de posibles efectos preventivos a largo plazo de los antipsicóticos en enfermedades maniacodepresivas (Tohen *et al.*, 2003; Yatham, 2003).

Los antipsicóticos pudieran tener utilidad pequeña en el tratamiento de la depresión profunda. Estudios comparativos han demostrado la eficacia de algunos de ellos en determinados enfermos deprimidos, en particular los que tienen signos notables de agitación o psicóticos y la adición de un antipsicótico a un antidepresivo contra la depresión psicótica pudiera generar resultados similares a los obtenidos con terapia electroconvulsiva (ECT) (Brotman *et al.*, 1987; Chan *et al.*, 1987). Los antipsicóticos por lo común no se utilizan para tratar trastornos de ansiedad. El uso de clozapina en individuos con esquizofrenia y un gran riesgo de comportamiento suicida puede disminuir el peligro de intentos de atentar contra la propia vida. La clozapina es el primer fármaco en Estados Unidos que ha aprobado la FDA con indicaciones para impedir el suicidio (Meltzer *et al.*, 2003; Hennen y Baldessarini, 2004).

El tratamiento farmacológico de la psicosis de la infancia y de otros trastornos del comportamiento en niños es confuso, a causa de incongruencias en el diagnóstico y de la escasez de estudios con testigos. Los antipsicóticos pueden beneficiar a los niños con trastornos caracterizados por aspectos que se observan en las psicosis del adulto o manía, lo mismo que a los que experimentan el síndrome de Tourette. Suelen preferirse dosis bajas de los fármacos más potentes, con objeto de evitar la interferencia con las actividades diurnas o el rendimiento escolar (Kutcher, 1997; Findling *et al.*, 1998). El trastorno de atención, con hiperactividad o sin ella, reacciona mal a los antipsicóticos, pero a menudo muy bien a estimulantes y algunos antidepresivos (Faedda *et al.*, 2004; Kutcher, 1997). Es limitada la información acerca de la posología de los antipsicóticos en niños, y sucede lo mismo con el número de medicamentos aprobados en la actualidad en Estados Unidos para la administración en preadolescentes. Las dosis recomendadas de antipsicóticos para los niños en edad escolar con grados moderados de agitación son más bajas que las que se recomiendan para los niños con psicosis agudas, que pueden requerir dosis semejantes a las proporcionadas a los adultos (Kutcher, 1997; cuadro 18-1).

La experiencia más importante es la obtenida con la clorpromazina, cuya dosis única recomendada es de cerca de 0.5 mg/kg de peso corporal administrados a intervalos de 4 a 6 h por vía oral, o de 6 a 8 h por vía intramuscular. Los límites posológicos sugeridos son de 200 mg/día (por vía oral) en preadolescentes, 75 mg/día (vía intramuscular) en niños de cinco a 12 años de edad o que pesan 23 a 45 kg, y 40 mg/día (por vía intramuscular) para niños menores de cinco años de edad o hasta de 23 kg de peso corporal. Las dosis únicas ordinarias de otros agentes de potencia relativamente baja son 0.25 a 0.5 mg/kg de tioridazina y 0.5 a 1.0 mg/kg de clorprotixeno, hasta un total de 100 mg/día (después de los seis años de edad). En el caso de los neurolépticos de alta potencia, las dosis diarias de trifluoperazina son de 1 a 15 mg (seis a 12 años de edad) y de 1 a 30 mg (más de 12 años de edad); las de flufenazina de 0.05 a 0.10 mg/kg hasta llegar a 10 mg (después de los cinco años de edad), y 0.05 a 0.10 mg/kg de perfenazina hasta llegar a 6 mg (después del año de edad). Se han utilizado en niños haloperidol y pimozida, sobre todo para el síndrome de Tourette; se recomienda el haloperidol en dosis de 2 a 16 mg/día en niños mayores de 12 años de edad. Las dosis de los modernos antipsicóticos atípicos para niños y adolescentes con cuadros psicóticos o maníacos por lo común comienzan en el extremo inferior de la escala que se usa en los adultos (Findling, 2002; King *et al*., 2003; Sikich *et al.*, 2004; Stigler *et al.*, 2001).

Con frecuencia, la mala tolerancia a los efectos adversos de los antipsicóticos limita el plan de dosificación que puede administrarse a los ancianos. Se debe proceder con precaución en estos casos, mediante dosis pequeñas y repartidas de medicamentos de potencia moderada o alta, con la esperanza de que los ancianos requieran dosis que sean de la mitad o menos de las que requieren los adultos jóvenes (Eastham y Jeste, 1997; Jeste *et al.*, 1999a, 1999b; Zubenko y Sunderland, 2000). Como se mencionó, hay que considerar la posibilidad del riesgo de accidente cerebrovascular que surge con el uso de risperidona y olanzapina en ancianos (Wooltorton, 2002).

USOS MÉDICOS DIVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos se usan en diversas situaciones, además de su uso para tratar a los pacientes psicóticos o maníacos. Entre tales indicaciones están el tratamiento de las náuseas y los vómitos, la alucinosis alcohólica, algunas enfermedades neuropsiquiátricas como los autismos, y otras caracterizadas por trastornos cinéticos (como en el síndrome de la Tourette y la enfermedad de Huntington) y a veces prurito e hipo rebelde.

Náuseas y vómito. Muchos antipsicóticos pueden prevenir el vómito de causa específica cuando se proporcionan en dosis no sedantes relativamente bajas. En el capítulo 37 se comenta esta aplicación.

Otros trastornos neuropsiquiátricos. Los antipsicóticos resultan útiles para el tratamiento de diversos síndromes con rasgos psiquiátricos que se caracterizan también por trastornos del movimiento. Entre ellos se incluyen el *síndrome de Gilles de la Tourette* (caracterizado por tics, otros movimientos involuntarios, explosiones de agresividad, gruñidos y vocalizaciones que en muchos casos son obscenos) y la enfermedad de Huntington (caracterizada por coreoatetosis grave y progresiva, síntomas psiquiátricos y demencia, con una base claramente genética; *véase* cap. 20). En la actualidad, el haloperidol se considera el fármaco preferente en estos trastornos, aunque tal vez no sea único en sus acciones antidiscinéticas. Se utiliza también pimozida, una difenilbutilpiperidina (de manera característica, en dosis diarias de 2 a 10 mg). La pimozida entraña cierto riesgo de trastornar la repolarización cardíaca, y debe interrumpirse su administración si la duración del intervalo QTc pasa de 500 ms. La clonidina y los antidepresivos tricíclicos como la nortriptilina también pueden ser eficaces en el síndrome de Tourette (Spencer *et al.*, 1993).

Síndromes de abstinencia. Los antipsicóticos *carecen* de utilidad en el tratamiento de la abstinencia de opioides, y está contraindicada su aplicación para tratar la abstinencia de barbitúricos y otros sedantes, o de alcohol, por el gran riesgo de que produzcan convulsiones. Se pueden utilizar de manera eficaz y sin riesgos en las psicosis que concurren con el alcoholismo crónico, en especial el síndrome conocido como *alucinosis alcohólica* (Sadock y Sadock, 2000).

II. Tratamiento de la manía

FÁRMACOS ANTIMANÍACOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO: LITIO

El carbonato de litio se empezó a utilizar en psiquiatría en 1949 en el tratamiento de la manía (Cade, 1949; Mitchell *et al.*, 1999). Sin embargo, no fue aprobado con esta finalidad por la FDA en Estados Unidos hasta 1970, en parte por preocupaciones de médicos estadounidenses respecto de la seguridad de esta terapéutica después de la aparición de informes de intoxicación grave con cloruro de litio, por su uso liberal como sustitutivo del cloruro de sodio en cardiópatas. Hay pruebas tanto de la seguridad como de la eficacia de las sales de litio para tratar la manía y prevenir las crisis recurrentes de la enfermedad maniacodepresiva tanto abundantes como convincentes (Baldessarini *et al.*, 2002; Davis *et al.*, 1999; Geddes *et al.*, 2004; Mitchell *et al.*, 1999). En los últimos años, se han reconocido mejor tanto las limitaciones como los efectos adversos de las sales de litio, y se han intensificado los esfuerzos por encontrar agentes antimaníacos o estabilizadores del ánimo equivalentes (Davis *et al.*, 1999; Goodwin y Jamison, 1990). Otros fármacos a los que se puede recurrir, solos o como complemento del litio, con los que se obtienen mejores resultados, hasta la fecha son los anticonvulsivos carbamazepina, *lamotrigina* y el ácido valproico. Al parecer también son útiles los antipsicóticos atípicos (Baldessarini *et al.*, 2003b; Goldsmith *et al.*, 2004; Post, 2000; Tohen *et al.*, 2003).

Historia. El urato de litio es soluble, y en el siglo XIX se usaron sales de litio para tratar la gota. En ese entonces se utilizó bromuro de litio como sedante (incluso en pacientes maníacos), lo mismo que como anticonvulsivo putativo. Luego se utilizaron menos las sales de litio, hasta finales del decenio de 1940, cuando se recomendó el cloruro de litio como sustitutivo de la sal, para cardiópatas y enfermos crónicos de otros tipos. Esta práctica, hoy desaconsejable, dio origen a diversos informes de intoxicación grave y muerte, y a notoriedad considerable en relación con las sales de litio entre la profesión médica. En su búsqueda de sustancias nitrogenadas tóxicas en la orina de enfermos mentales, Cade, en Australia, administró sales de litio a cobayos, con la intención de incrementar la solubilidad de los uratos. El carbonato de litio puso letárgicos a estos animales, de modo que Cade, en un "chispazo" inductivo, proporcionó carbonato de litio a varios enfermos psiquiátricos, agitados gravemente o maníacos, e informó que este tratamiento parecía tener un efecto específico en la manía (Cade, 1949; Mitchell *et al.*, 1999).

Propiedades químicas. El litio es el más ligero de los metales alcalinos (grupo Ia); las sales de este catión monovalente comparten algunas características con las de Na^+ y K^+. El Li^+ se identifica con facilidad en los líquidos biológicos, y puede detectarse en tejido cerebral por medio de espectroscopia con resonancia magnética (Riedl *et al.*, 1997). De este ion normalmente se encuentran indicios en los tejidos animales, pero no tiene una función fisiológica conocida. En la actualidad, en Estados Unidos tiene aplicación terapéutica el carbonato como el citrato de litio.

Propiedades farmacológicas

Las concentraciones terapéuticas del ion litio (Li^+) no generan casi efectos psicotrópicos perceptibles en los individuos normales. No es un sedante, un depresor o un euforizante, y estas características distinguen al Li^+ de otros psicotrópicos. Se han revisado en detalle, en otros sitios, la biología general y la farmacología del Li^+ (Jefferson *et al.*, 1983). Sigue sin dilucidarse el mecanismo preciso de acción del Li^+ como estabilizador del ánimo, aunque se han identificado muchos efectos celulares y moleculares del ion, así como semejanzas de los efectos de otros estabilizadores del ánimo, entre ellos valproato (Manji *et al.*, 1999b, 2003; Manji y Zarate, 2002).

Una característica importante del Li^+ consiste en que tiene un gradiente de distribución relativamente pequeño a través de las membranas biológicas, a diferencia del Na^+ y el K^+. Aunque puede sustituir al Na^+ en el apoyo de un solo potencial de acción en una célula nerviosa, no es un "sustrato" adecuado para la bomba de Na^+ y, por tanto, no puede conservar los potenciales de membrana. No está claro si las concentraciones terapéuticas del Li^+ (alrededor de 0.5 a 1 meq/L) influyen en el transporte de otros cationes monovalentes o divalentes por las células nerviosas.

Sistema nervioso central. Además de la posibilidad de distribución alterada de los iones en el SNC, se ha prestado gran atención a los efectos de las concentraciones bajas del Li^+ en el metabolismo de las monoaminas biógenas que se han implicado en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, así como en mecanismos de segundo mensajero y otros mecanismos moleculares intracelulares comprendidos en la transducción de señales, la regulación génica y la supervivencia celular (Jope, 1999; Lenox y Manji, 1998; Manji *et al.*, 1999a, 1999b, 2003; Manji y Zarate, 2002).

En el tejido encefálico de animales, el Li^+, a concentraciones de 1 a 10 meq/L, inhibe la secreción de noradrenalina y dopamina desde las terminaciones nerviosas, pero *no* de serotonina, provocada por despolarización y dependiente del Ca^{2+} (Baldessarini y Vogt, 1988). El Li^+ puede incluso intensificar la liberación de serotonina, especialmente en el sistema límbico, al menos de manera transitoria (Treiser *et al.*, 1981; Manji *et al.*, 1999a, 1999b; Wang y Friedman, 1989). Dicho ion ejerce efectos escasos en la actividad de la adenililciclasa sensible a catecolaminas o en la unión de ligandos con receptores monoamínicos en tejido encefálico (Manji *et al.*, 1999b; Turkka *et al.*, 1992). Sin embargo, el litio puede modificar algunas respuestas hormonales mediadas por la adenililciclasa o la fosfolipasa C en otros tejidos, que incluyen las acciones de la vasopresina y la hormona estimulante del tiroides en los tejidos periféricos en que ejercen su efecto (Manji *et al.*, 1999b; Urabe

et al., 1991). Hay algunos datos de que el litio puede inhibir los efectos de agentes que bloquean receptores y que originan hipersensibilidad en dichos sistemas (Bloom *et al.*, 1983). Las acciones del Li^+ pueden expresar en parte su capacidad para interferir con la actividad de proteínas G (G_s y G_i) tanto estimulantes como inhibidoras, al mantenerlas en su estado trímero $\alpha\beta\gamma$ menos activo (Jope, 1999; Manji *et al.*, 1999b).

Una acción selectiva, informada de manera constante, del Li^+ es inhibir a la monofosfatasa de inositol (Berridge *et al.*, 1989) y así interferir con la vía del fosfatidilinositol (fig. 18-1). Este efecto puede conducir a decrementos de las concentraciones cerebrales de inositol, que pueden detectarse por medio de espectroscopia con resonancia magnética en el tejido cerebral humano (Manji *et al.*, 1999a, 1999b). Las consecuencias fisiológicas de tal efecto pueden incluir interferencia en los mecanismos de neurotransmisión, al alterar la vía de fosfatidilinositol (Lenox y Manji, 1998; Manji *et al.*, 1999b).

La administración de litio también permite la disminución constante en el funcionamiento de cinasas de proteína en tejido encefálico, que incluyen proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC) (Jope, 1999; Lenox y Manji, 1998) y en particular los subtipos α y β (Manji *et al.*, 1999b). Entre otros agentes antimaníacos o estabilizadores de la afectividad propuestos, dicho efecto también puede ser compartido con el ácido valproico (sobre todo en lo que toca a PKC), pero no con la carbamazepina (Manji *et al.*, 1993). A su vez, los efectos en cuestión pueden alterar la liberación de neurotransmisores amínicos y hormonas (Wang y Friedman, 1989; Zatz y Reisine, 1985) y también la actividad de la hidroxilasa de tirosina (Chen *et al.*, 1998). Un sustrato importante para la proteincinasa C encefálica es la proteína que sirve de sustrato a PKC-cinasa con abundante alanina miristoilada (*myristoylated alanine-rich PKC-kinase substrate*, MARCKS) que, según expertos, interviene en la plasticidad sináptica y neuronal. La expresión de la proteína MARCKS disminuye con la administración de litio y ácido valproico, pero no por acción de carbamazepina o antipsicóticos, antidepresivos o sedantes (Watson y Lenox, 1996; Watson *et al.*, 1998). El litio y el ácido valproico inhiben la cinasa 3β sintasa de glucógeno (*glycogen synthase kinase-3*β, GSK-3β) que interviene en los fenómenos de regulación neuronal y nuclear, incluida la limitación de la expresión de la catenina β, proteína reguladora (Chen *et al.*, 1999b; Manji *et al.*, 1999b). Los dos fármacos recién mencionados interactúan con factores reguladores de núcleo que modifican la expresión de genes. Tales efectos incluyen una mayor unión de DNA a la proteína-1 activadora (*activator protein-1*, AP-1) del factor de transcripción y la expresión alterada de otros factores de transcripción como serían AMI-1β o PEBP-2β (Chen *et al.*, 1999a, 1999c).

La administración de litio y ácido valproico se ha vinculado con una mayor expresión de la proteína-2 de linfocitos B (*B-cell lymphocyte protein-2*, bcl-2), una proteína reguladora, que se vincula con un fenómeno protector contra la degeneración neuronal (Chen *et al.*, 1999c; Manji *et al.*, 1999c). No se ha esclarecido la importancia de las interacciones de los estabilizadores de la afectividad con factores reguladores celulares y su posible utilidad para evitar la pérdida celular u otros cambios patológicos en el tejido encefálico y diversas enfermedades neuropsiquiátricas (Bauer *et al.*, 2003; Manji *et al.*, 2003; Manji y Zarate, 2002).

Absorción, distribución y excreción. El litio es absorbido en las vías gastrointestinales de manera fácil y casi totalmente. La absorción completa se produce en unas 8, y 2 a 4 h después de una dosis ingerida se alcanzan las concentraciones máximas en plasma. Con los preparados de liberación lenta de carbonato de litio se tiene una menor rapidez de absorción y con ello se llevan al mínimo los "picos" tempranos de las concentraciones plasmáticas del ion, pero la absorción puede ser variable, pueden intensificarse los síntomas de la porción baja de vías gastrointestinales, y con tales preparados no se altera la velocidad de eliminación. Inicialmente el litio se distribuye en líquido extracelular y poco a poco se acumula en diversos tejidos; no se liga en grado importante con las proteínas plasmáticas. El gradiente de concentración a uno y otro lados de las membranas plasmáticas es mucho menor que el correspondiente al sodio y al potasio. El volumen final de distribución (0.7 a 0.9 L/kg) se acerca al del agua corporal total y es mucho menor que el observado con otros muchos psicotrópicos, que son lipófilos y ligados a proteínas. El paso por la barrera hematoencefálica es lento, y una vez que la ha cruzado, alcanza un estado de equilibrio dinámico en que la concentración de litio en el líquido cefalorraquídeo y en tejido encefálico es 40 a 50% de la concentración en plasma. Los aspectos cinéticos del litio pueden ser vigilados en el encéfalo del ser humano por medio de espectroscopia con resonancia magnética (Plenge *et al.*, 1994; Riedl *et al.*, 1997).

Se elimina por la orina una proporción aproximada de 95% de una sola dosis del Li^+. Se excretan durante una fase inicial de 6 a 12 h entre 33 y 66% de la dosis aguda, a lo que sigue excreción lenta durante los 10 a 14 días siguientes. La semivida es de 20 a 24 h. Con la administración repetida, la excreción del Li^+ se incrementa durante los cinco a seis primeros días, hasta que se alcanza un estado sostenido o de saturación entre la ingestión y la excreción. Cuando se interrumpe el tratamiento con Li^+, sobreviene una fase rápida de eliminación renal, seguida de una fase lenta de 10 a 14 días. Como 80% del Li^+ filtrado se resorbe por los túbulos renales proximales, la depuración renal de este ion es aproximadamente de 20% la de la creatinina, y varía entre 15 y 30 ml/min. Ésta es un poco más baja en los pacientes de edad avanzada (10 a 15 ml/min). La carga con Na^+ produce un incremento pequeño de la excreción del Li^+, pero la deficiencia de Na^+ promueve un grado clínicamente importante de retención del litio.

Las características farmacocinéticas del litio varían enormemente de un sujeto a otro, pero el volumen de distribución y eliminación es relativamente estable en un paciente individual. A pesar de ello, el régimen establecido puede ser complicado por periodos ocasionales de pérdida de sodio, como puede observarse cuando hay enfermedades intercurrentes de tipo febril, diarreicas o de otra índole, como las pérdidas o restricciones de líquidos y electrólitos o durante la administración de un diurético. La sudación excesiva puede ser una excepción, por la secreción preferente de litio en comparación con el sodio en el sudor (Jefferson *et al.*, 1982).

Gran parte de la resorción de litio en túbulos renales se lleva a cabo en el túbulo proximal. Aun así, puede incrementarse la retención de este ion con cualquier diurético que produzca deficiencia de Na^+, en particular las tiazidas (*véase* capítulo 28) (Siegel *et al.*, 1998). Es posible incrementar la concentración renal mediante la administración de diuréticos osmóticos, acetazolamida o aminofilina, aunque esto tiene poca utilidad en el tratamiento de la intoxicación por Li^+. El triamtereno puede aumentar la excreción de este ion, lo cual sugiere que puede ocurrir alguna resorción del mismo en la nefrona distal; sin embargo, la espironolactona no incrementa la excreción del Li^+. Algunos antiinflamatorios no esteroideos pueden facilitar la resorción tubular renal proximal del Li^+ y, por tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas hasta valores tóxicos. La interacción mencionada al parecer es particularmente notable con la indometacina, aunque también puede hacerlo con *ibuprofén*, *naproxén* e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), aunque lo sea en menor grado con el *sulindac* y la *aspirina* (Siegel *et*

al., 1998; Phelan *et al.*, 2003). Una posible interacción medicamentosa puede surgir con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ocasionar retención de litio (*véase* cap. 29).

Menos de 1% del Li^+ ingerido se elimina por las heces, y 4 a 5% se excreta en el sudor. El Li^+ se elimina en la saliva en cifras cercanas al doble de las plasmáticas, en tanto que su concentración en las lágrimas es más o menos la misma que en el plasma. Como el ion se excreta también en la leche humana, las mujeres que reciben Li^+ no deben amamantar.

Mediciones seriadas del nivel sérico y dosificación. Debido al pequeño índice terapéutico del litio, la cuantificación periódica de sus concentraciones séricas es de suma importancia. Es imposible usar el litio con inocuidad satisfactoria en individuos en quienes no se pueden hacer regularmente dichas cuantificaciones. Las concentraciones consideradas como eficaces y aceptablemente inocuas están entre 0.6 y 1.25 meq/L. Los límites de 0.9 a 1.1 meq/L son los más aceptados para tratar a individuos con manías o hipomanías agudas. Se considera que los valores un poco menores (0.6 a 0.75 meq/L) son adecuados y más seguros para uso por largo tiempo, para evitar las enfermedades maniacodepresivas recurrentes. Algunos individuos quizá no muestran recidivas con concentraciones incluso de 0.5 a 0.6 meq/L y por lo regular niveles menores son mejor tolerados (Maj *et al.*, 1986; Tondo *et al.*, 1998, 2001a). La concentración recomendada por lo común se alcanza con dosis de 900 a 1 500 mg/día de carbonato de litio en sujetos no hospitalizados y 1 200 a 2 400 mg/día en personas maníacas hospitalizadas. La dosis óptima tiende a ser mayor en personas más jóvenes y más sanas.

Se ha observado que las concentraciones séricas de litio siguen una clara relación de dosis/efecto, entre 0.4 y 0.9 meq/L, y hay un incremento correspondiente en la poliuria y el temblor (incremento que depende de la dosis) como índice de efectos adversos, y son pocos los beneficios que se obtienen con niveles mayores de 0.75 meq/L (Maj *et al.*, 1986). El perfil mencionado indica la necesidad de individualizar niveles séricos para obtener una relación fructífera de riesgo-beneficio. La concentración del mineral en la sangre por lo común se mide en el nivel mínimo de las oscilaciones diarias que son consecuencia de la administración repetitiva (como serían las cifras obtenidas de muestras extraídas 10 a 12 h después de la última dosis ingerida, del día). Los puntos máximos (picos) pueden ser dos a tres veces mayores en el estado de equilibrio dinámico. Una vez que se alcanzan los picos puede surgir intoxicación, incluso si las concentraciones en las muestras de plasma matinal en el punto diario más bajo están en límites aceptables de 0.6 a 1 meq/L. Las dosis únicas diarias con oscilaciones relativamente grandes de la concentración plasmática de litio disminuyen a veces la poliuria que en ocasiones surge con este tratamiento, pero la disminución promedio es muy pequeña (Baldessarini *et al.*, 1996b; Hetmar *et al.*, 1991). A pesar de ello, dado el escaso margen de seguridad del litio y su breve semivida durante la distribución inicial, por lo regular está indicado fraccionar las dosis diarias, incluso en presentaciones de liberación lenta.

Reacciones tóxicas y efectos adversos. La presencia de intoxicación se relaciona con la concentración sérica del Li^+ y su tasa de incremento después de la administración. La intoxicación aguda se caracteriza por vómito, diarrea profusa, temblor burdo, ataxia, coma y convulsiones. Es más probable que ocurran síntomas de intoxicación más leve al nivel del máximo de absorción del Li^+ y consisten en náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, sedación y temblor fino. Los efectos más graves atañen al sistema nervioso central y consisten en confusión mental, hiperreflexia, temblor burdo, disartria, convulsiones y signos neurológicos de pares craneales y focales, que progresan hasta coma y muerte; en ocasiones, la lesión neurológica tanto cognitiva como motora es irreversible. Otros efectos tóxicos consisten en arritmias cardíacas, hipotensión y albuminuria. Otros efectos adversos y frecuentes, incluso dentro de límites terapéuticos de dosis, incluyen náuseas, diarrea, somnolencia diurna, poliuria, polidipsia, incremento ponderal, temblor fino de manos y reacciones en la piel, incluido acné (Baldessarini *et al.*, 1996b).

El tratamiento con Li^+ se acompaña, al principio, de incremento transitorio en la excreción de 17-hidroxicorticosteroides, Na^+, K^+ y agua. Este efecto no suele persistir más de 24 h. Durante los cuatro a cinco días subsecuentes, la excreción de K^+ se vuelve normal. Se retiene Na^+ y en algunos casos se produce edema de zonas péndulas. La retención de Na^+ conlleva un aumento de la secreción de aldosterona y reacciona a la administración de espironolactona; sin embargo, este hecho entraña el riesgo de promover la retención del Li^+ y de incrementar su concentración en el plasma (*véase* cap. 28). Edema y retención de Na^+ suelen desaparecer de manera espontánea después de varios días.

Un número pequeño de pacientes tratados con Li^+ genera aumento tiroideo difuso, no hipersensible y benigno, que sugiere trastorno de la función tiroidea. Este efecto puede ir precedido de tiroiditis, en particular en mujeres maduras. En pacientes tratados con Li^+, se incrementa la captación tiroidea de yodo, el yodo fijo a proteínas plasmáticas y la tiroxina libre tienden a ser levemente bajos, y puede aumentar en grado moderado la secreción de hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH). Estos efectos parecen deberse a interferencia en la yodación de la tirosina y, por tanto, a la síntesis de tiroxina. Sin embargo, los pacientes suelen conservarse eutiroideos, y es poco frecuente el hipotiroidismo manifiesto. En quienes aparece bocio, la interrupción del Li^+ o el tratamiento con hormona tiroidea da por resultado retracción del tamaño de la glándula. Puede obtenerse utilidad clínica con la adición de complementos de hormonas tiroideas al tratamiento de sujetos con trastorno bipolar y que tienen niveles subnormales de la hormona mencionada y depresión ininterrumpida o anergia, aunque este es un punto que ha generado controversia notable. Además, no se ha definido que las altas dosis de tiroxina (T_4) para el control del trastorno bipolar cíclico rápido sean una práctica inocua (Bauer y Whybrow, 1990; Baumgartner *et al.*, 1994; Lasser y Baldessarini, 1997).

La capacidad de los riñones para concentrar orina disminuye durante la administración de litio. La polidipsia y la poliuria se observan en sujetos tratados con dicho ion, a veces en un grado muy molesto. En personas con concentraciones terapéuticas del ion en plasma, se observa a veces diabetes insípida nefrógena (*véase* cap. 29) (Siegel *et al.*, 1998). De manera característica, en los comienzos del tratamiento surge poliuria leve, pero desaparece después. La poliuria de aparición tardía es indicación para valorar la función de riñones, disminuir la dosis de litio

o pensar en la adición de un agente ahorrador de potasio como la amilorida (preferida a las tiazidas con las que se pierde potasio) para antagonizar la poliuria (*véase* cap. 28) (Batlle *et al.*, 1985; Kosten y Forrest, 1986). La poliuria desaparece cuando se interrumpe la administración de litio. El mecanismo de dicha anomalía pudiera incluir la inhibición de la acción de la vasopresina en la adenililciclasa renal, como se refleja por mayor nivel de vasopresina circulante y falta de reactividad a la vasopresina exógena o análogos sintéticos (Boton *et al.*, 1987; Siegel *et al.*, 1998). El resultado es que disminuye la estimulación que ejerce la vasopresina en la resorción de agua por riñones. Sin embargo, el litio también puede alterar la función de dichos órganos en algunas fases que van más allá de la síntesis de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. El efecto del Li^+ en el metabolismo del agua no se puede pronosticar con la certeza suficiente para que tenga utilidad terapéutica en el tratamiento del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Se han encontrado pruebas de cambios inflamatorios crónicos en el tejido renal de biopsia en una minoría de los pacientes que han recibido Li^+ durante periodos prolongados. Como es raro el trastorno progresivo de importancia clínica de la función renal, éstos se consideran datos incidentales según la mayoría de los expertos; de todas maneras, deben vigilarse las concentraciones plasmáticas de creatinina y el volumen urinario durante el uso prolongado del Li^+ (Boton *et al.*, 1987; Hetmar *et al.*, 1991).

El litio ejerce también una acción débil en el metabolismo de carbohidratos y hace que aumente el glucógeno de músculo estriado, acompañado de disminución de dicho polisacárido, en el hígado.

La utilización prolongada de Li^+ genera depresión benigna y reversible de la onda T del electrocardiograma (ECG), efecto que no está relacionado con el agotamiento del Na^+ o del potasio.

El Li^+ origina de manera sistemática cambios electroencefalográficos (EEG), caracterizados por retraso difuso, espectro de frecuencia ampliado y potenciación con desorganización del ritmo de fondo. Se han informado convulsiones en pacientes no epilépticos con concentraciones plasmáticas de Li^+ dentro de límites terapéuticos. La miastenia grave puede empeorar durante el tratamiento con este elemento (Neil *et al.*, 1976).

Durante la administración prolongada de Li^+, se produce un incremento benigno sostenido de los leucocitos polimorfonucleares circulantes, que se suprime a menos de una semana de concluido el tratamiento.

Tal vez ocurran reacciones alérgicas como dermatitis y vasculitis cuando se administra Li^+. Un problema frecuente es el empeoramiento del acné vulgar y algunos pacientes pueden tener alopecia leve.

En el embarazo, el litio puede exacerbar la poliuria de la gestante. El uso concomitante de litio y natriuréticos y una dieta con poco sodio durante la gestación pueden contribuir a la intoxicación por litio en madre y neonato. En la diuresis posparto es posible anticipar que aparezca la retención de litio potencialmente tóxica por la madre. El mineral cruza libremente la placenta y pueden surgir efectos tóxicos en feto o neonato cuando los niveles sanguíneos de la madre se encuentran dentro de límites terapéuticos. El litio también es secretado en la leche de madres que amamantan. El uso del mineral en el embarazo se ha vinculado con bocio del neonato, depresión del SNC, hipotonía (síndrome del "bebé laxo") y soplos cardíacos. Todas estas manifestaciones muestran reversión con el paso del tiempo y no se han observado secuelas neuroconductuales permanentes (Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics, 2000; Iqbal *et al.*, 2001; Pinelli *et al.*, 2002).

El uso de litio en los comienzos del embarazo se acompaña a veces de un incremento en la incidencia de anormalidades cardiovasculares del neonato, en particular la malformación de Ebstein (Cohen *et al.*, 1994). El riesgo "basal" de que surja la anormalidad mencionada (malformación de válvula tricúspide, por lo común con un defecto del tabique) es de uno por cada 20 000 neonatos vivos y puede aumentar varias veces, pero quizá no más arriba de uno por 2 500. Además, de manera típica, el defecto se puede detectar *in utero* por ultrasonografía y suele ser corregible quirúrgicamente después del nacimiento. A diferencia de ello, los anticonvulsivos antimaníacos ácido valproico y tal vez carbamazepina conllevan un riesgo de originar espina bífida irreversible que puede ser superior a 1%, y por ello no constituyen una alternativa racional para utilizar en embarazadas (Viguera *et al.*, 2000, 2002). Al ponderar los riesgos y beneficios del uso del Li^+ durante el embarazo, es importante valorar el riesgo del trastorno maniacodepresivo no tratado, y considerar medidas conservadoras, como diferir la intervención hasta que surjan síntomas, o recurrir a un tratamiento más seguro, como un neuroléptico o terapia electroconvulsiva (Cohen *et al.*, 1994; Viguera *et al.*, 2000, 2002).

Tratamiento de la intoxicación con litio. No se cuenta con un antídoto específico para la intoxicación por Li^+, y el tratamiento es de sostén. El vómito inducido por la concentración plasmática rápidamente creciente de este ion tal vez tienda a limitar la absorción, pero han ocurrido defunciones. Se debe tener cuidado de corroborar que el paciente no sufra deficiencia de Na^+ y agua. La diálisis es el medio más eficaz para retirar el ion del cuerpo y debe considerarse su uso en intoxicaciones graves; por ejemplo, en pacientes que manifiestan síntomas de intoxicación o en quienes tienen concentraciones de Li^+, mayores de 4 meq/L en caso de sobredosificación aguda, o que pasan de 1.5 meq/L en la sobredosificación crónica.

Interacción con otros fármacos. Antes en este capítulo se expusieron las interacciones entre litio y los diuréticos (en particular espironolactona y amilorida) y con antiinflamatorios no esteroideos (*véase* antes en este capítulo "Absorción, distribución y excreción", y "Reacciones tóxicas y efectos adversos"; Siegel *et al.*, 1998). En relación con las tiazidas y otros diuréticos que agotan el sodio, la retención de litio puede ser frenada durante la administración de la amilorida, un agente débilmente natriurético y también con la furosemida, diurético con acción en asa de Henle. Se han utilizado con seguridad amilorida y otros diuréticos (en ocasiones con dosis reducidas de Li^+) para suprimir el síndrome de diabetes insípida que a veces ocurre con el tratamiento con este elemento (Batlle *et al.*, 1985; Boton *et al.*, 1987) (*véase* cap. 29).

Con frecuencia, se administra Li^+ junto con antipsicóticos, sedantes, antidepresivos y anticonvulsivos. Algunos informes de casos sugieren un riesgo de incremento de la toxicidad del Li^+ en el SNC cuando se combina con haloperidol; sin embargo, este dato indica una variación con respecto a los muchos años de experiencia con esta combinación. Los antipsicóticos podrían prevenir las náuseas, las cuales pueden constituir un signo de intoxicación por Li^+. Sin embargo, no hay contraindicación absoluta para el uso concurrente de este ion y psicotrópicos. Por último, los anticolinérgicos y otros medicamentos que alteran la motilidad gastrointestinal pueden alterar también la concentración del Li^+, en sangre, con el paso del tiempo.

Aplicaciones terapéuticas

Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. El tratamiento con Li^+ resulta ideal en pacientes cooperadores con ingestión normal de Na^+, y funciones cardíaca y renal también normales. En ocasiones, los sujetos con enfermedades generales graves pueden tratarse con Li^+, en tanto las indicaciones sean lo bastante convincentes. La terapéutica de la manía aguda y la prevención de las recurrencias de la manía

en adultos o adolescentes por lo demás sanos son las únicas aplicaciones aprobadas en la actualidad por la autoridad sanitaria de Estados Unidos (FDA), aun cuando la indicación primaria para tratamiento con Li^+ es la prevención a largo plazo de recidivas de enfermedad afectiva mayor, en particular tanto manía como depresión en trastorno bipolar I o II (Baldessarini *et al.*, 1996b, 2002; Goodwin y Jamison, 1990; Shulman *et al.*, 1996; Tondo *et al.*, 1998).

Además, con base en las pruebas irrefutables de eficacia, el litio a veces se utiliza como alternativo o complemento de los antidepresivos en casos de depresión recurrente grave, especialmente melancólica, como complemento del antidepresivo en la depresión mayor aguda, incluidos sujetos cuyo cuadro clínico inicial incluye sólo leves intensificaciones de la afectividad o hipomanía (trastorno bipolar II) o como complemento cuando no es satisfactoria la respuesta ulterior al solo antidepresivo (Austin *et al.*, 1991; Bauer y Döpfmer, 1999). En los trastornos mayores de la afectividad, el litio genera pruebas de mayor peso que señalan disminución del peligro de suicidio, en comparación con otros tratamientos (Baldessarini *et al.*, 2003a; Tondo *et al.*, 2001b).

Estos efectos beneficiosos en la depresión mayor se pueden acompañar de datos clínicos o biológicos que se encuentran también en el trastorno afectivo bipolar (Goodwin y Jamison, 1990; Baldessarini *et al.*, 1996b). Experiencia clínica creciente sugiere también la utilidad del Li^+ en la terapéutica de los trastornos de la infancia que se caracterizan por manía y depresión del tipo del adulto, o por crisis de cambios del ánimo y el comportamiento, que son precursores probables del trastorno bipolar mejor conocido en los adultos (Baldessarini *et al.*, 1996b; Faedda *et al.*, 1995, 2004).

Se ha valorado al litio en otros trastornos más, caracterizados por su evolución episódica, como serían la disforia premenstrual, el abuso episódico de alcohol y la violencia episódica (Baldessarini *et al.*, 1996b, 2002). Las pruebas de eficacia no han sido convincentes en muchos de los trastornos comentados. Los efectos adversos del Li^+ han sido explotados en el tratamiento de hipertiroidismo y en el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y también en la corrección de leucopenias espontáneas o farmacoinducidas, pero con escaso beneficio.

Preparados. La mayor parte de los preparados que hoy se utilizan en Estados Unidos comprende comprimidos o cápsulas de carbonato de litio. Se dispone también de preparados de este compuesto pero de liberación lenta, lo mismo que de una presentación líquida de citrato de litio (con 8 meq de Li^+, equivalente a 300 mg de sal de carbonato, por 5 ml de una cucharadita de citrato en forma líquida). Se han usado sales distintas al carbonato, pero esta última es la favorecida para los comprimidos y las cápsulas porque es relativamente menos higroscópica y menos irritante para el intestino que las otras sales, en especial el cloruro.

Farmacoterapia de la manía y tratamiento profiláctico del trastorno bipolar. El tratamiento moderno de las fases maníaca, depresiva y mixta del trastorno bipolar se revolucionó con la aparición del litio en 1949, su adopción gradual al nivel mundial en el decenio de 1960, y la aceptación oficial ulterior en Estados Unidos, en 1970, al principio sólo para la manía aguda, y más tarde primordialmente para la prevención de las recurrencias de la manía. El litio es eficaz en la manía aguda, pero hoy no se utiliza con frecuencia como agente terapéutico único, a causa del inicio lento de su acción y las dificultades potenciales en la terapéutica segura en el paciente maníaco muy agitado y que no colabora. Más bien, suele utilizarse un antipsicótico o una benzodiazepina sedante potente (como *lorazepam* o *clonazepam*) para lograr cierto grado de control de la agitación aguda (Licht, 1998; Tohen y Zarate, 1998). Como otra posibilidad, se pueden lograr efectos antimaníacos rápidos con el anticonvulsivo valproato sódico (Pope *et al.*, 1991; Bowden *et al.*, 1994), en particular con dosis incluso de 30 mg/kg, y más adelante se utilizan 20 mg/kg diariamente para obtener a muy breve plazo concentraciones séricas de 90 a 120 μg/ml (Grunze *et al.*, 1999; Hirschfeld *et al.*, 1999). Una vez que los pacientes se estabilizan y colaboran, podrá introducirse el litio para estabilizar a largo plazo la afectividad o continuar sólo con el anticonvulsivo (*véase* más adelante en este capítulo).

Por lo regular se continúa el uso del litio u otro agente antimaníaco durante varios meses, como mínimo, después de la recuperación total de una crisis maníaca, ante el gran peligro de recidiva o de volver cíclicamente a la depresión en término de 12 meses (Goodwin y Jamison, 1990). La decisión clínica de recomendar un lapso más duradero del tratamiento de sostén se basa en la comparación y "equilibrio" de la frecuencia e intensidad de ataques previos de enfermedad maniacodepresiva, la edad de la persona y su fiabilidad calculada, y el peligro de efectos adversos (Baldessarini *et al.*, 1996b; Zarin y Pass, 1987). Sea cual sea el número de crisis previas de manía o depresión, o retraso para emprender el tratamiento de sostén, con mucho el litio sigue siendo el tratamiento mejor establecido a largo plazo para evitar recidivas de la manía (y la depresión bipolar) (Baethge *et al.*, 2003; Baldessarini *et al.*, 2002; Bratti *et al.*, 2003; Davis *et al.*, 1999; Geddes *et al.*, 2004; Goodwin y Jamison, 1990). Hay pruebas de peso de una disminución sustancial de riesgo de suicidio e intentos en este sentido durante el tratamiento con litio, pero no con carbamazepina ni con *divalproex* (Baldessarini *et al.*, 2003a; Goodwin *et al.*, 2003; Thies-Flechtner *et al.*, 1996; Tondo *et al.*, 2001).

Ante la escasa tolerabilidad del litio y la protección imperfecta que brinda contra las recurrencias de enfermedad bipolar, también se han utilizado con fin profiláctico en el trastorno bipolar anticonvulsivos antimaníacos, en particular valproato sódico y carbamazepina. Sin embargo, los datos de investigaciones que refuerzan su uso a largo plazo son escasos (Calabrese *et al.*, 1992, 2002; Davis *et al.*, 1999; Bowden *et al.*, 2000; Davis *et al.*, 2000). Hay un número cada vez mayor de pruebas de la inferioridad de la carbamazepina en comparación con el litio (Dardennes *et al.*, 1995; Davis *et al.*, 1999; Denicoff *et al.*, 1997; Greil *et al.*, 1997; Post *et al.*, 1998; Post, 2000) y en Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso de carbamazepina sólo para manía aguda. La FDA ha aprobado contra la manía el uso de divalproex, que

es la sal sódica del ácido valproico, y se utiliza ampliamente para indicaciones fuera de las establecidas, para la profilaxia a largo plazo en personas con trastorno bipolar. Además, la lamotrigina es el primer agente que la FDA aprobó para la profilaxia a largo plazo del trastorno bipolar sin indicaciones contra la manía aguda; es particularmente eficaz contra la depresión bipolar con mínimo riesgo de inducir manía (Bowden *et al.*, 2004; Calabrese *et al.*, 2002; Goldsmith *et al.*, 2004). Están en investigación otros anticonvulsivos que pudieran ser útiles en el trastorno bipolar *(topiramato, zonisamida* y el congénere carbamazepínico *oxcarbazepina)* (Centorrino *et al.*, 2003; Evins, 2003).

En el capítulo 19 se presentan los datos farmacológicos y las pautas para dosificación pertinentes para los anticonvulsivos. Se supone que las dosis establecidas para obtener sus efectos anticonvulsivos son apropiadas para el tratamiento de pacientes maniacodepresivos, aunque se carece de estudios de dosis-respuesta expresos en pacientes psiquiátricos. Así, la dosificación regularmente se ajusta para proporcionar concentraciones plasmáticas de 6 a 12 μg/ml para la carbamazepina, y 60 a 120 μg/ml para el ácido valproico. También es frecuente combinar Li^+ con un anticonvulsivo, en particular valproato, cuando la monoterapia no protege por completo contra recurrencias de enfermedad bipolar (Freeman y Stoll, 1998).

Los antipsicóticos se han utilizado comúnmente sobre bases empíricas para tratar enfermedades maníacas y psicóticas en sujetos con trastorno bipolar. Sobre tal base, los neurolépticos corrientes han sido el fundamento para la terapia de la manía aguda (en Estados Unidos sólo la clorpromazina ha sido aprobada por la FDA para tal indicación, aunque también se ha usado ampliamente el haloperidol) y para tratar las crisis maníacas que surgen a pesar de las medidas profilácticas a base de litio o un anticonvulsivo (Segal *et al.*, 1998; Sernyak *et al.*, 1994; Tohen y Zarate, 1998). A pesar de ello, no se utilizan de manera sistemática los antipsicóticos más viejos para la profilaxia y tratamiento a largo plazo en el trastorno bipolar, porque no se ha probado su eficacia, algunos podrían empeorar la depresión, y el riesgo de discinesia tardía que conllevan tales síndromes pudiera ser mayor que en el caso de la esquizofrenia (Kane, 1999).

En Estados Unidos, la FDA en fecha reciente ha aprobado el uso de algunos antipsicóticos actuales y mejor tolerados (aripiprazol olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona) (Baldessarini *et al.*, 2003b; Keck y Licht, 2001; Tohen *et al.*, 1999, 2003; Vieta *et al.*, 2004). (Keck *et al.*, 2003; Yatham, 2003). También ha habido pruebas de la eficacia a largo plazo de la olanzapina y aripiprazol en el trastorno bipolar I (Tohen *et al.*, 2003) en la cual la FDA ha aprobado la indicación para usar olanzapina. Están en investigación otros antipsicóticos atípicos para la profilaxia a largo plazo del trastorno bipolar. Se necesitan más estudios sobre los riesgos y beneficios de los antipsicóticos atípicos quetiaprina y ziprasidona, para tratar el trastorno bipolar. La ziprasidona ha estimulado las acciones intensificadoras del ánimo, con un riesgo no precisado de inducir manía (Baldassano *et al.*, 2003).

Otras alternativas en vez del litio (como bloqueadores de los canales del calcio, ácidos grasos insaturados de cadena larga) no han sido evaluadas de manera adecuada y no constituyen opciones establecidas para el trastorno bipolar (Dubovsky, 1998; Pazzaglia *et al.*, 1998; Stoll *et al.*, 1999).

La interrupción del tratamiento de sostén con Li^+ entraña un riesgo alto de recurrencias tempranas y de comportamiento suicida durante un periodo de varios meses, si bien el tratamiento ha dado buenos resultados durante varios años; las recidivas son mucho más rápidas de lo esperado por la evolución natural del trastorno bipolar no tratado, en el cual el promedio de duración de los ciclos es de cerca de un año (Baldessarini *et al.*, 1996, 1999; Tondo *et al.*, 1998). Este riesgo tal vez se pueda moderar si se retrasa la eliminación gradual del Li^+ cuando es posible, desde el punto de vista médico (Faedda *et al.*, 1993; Baldessarini *et al.*, 1999). Se sospecha también un riesgo importante después de la interrupción rápida, o incluso de una reducción definida del plan de dosificación, durante el tratamiento de sostén con otros fármacos, al menos incluso con antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos (Baldessarini *et al.*, 1996, 1999). El fenómeno anterior ha hecho que los investigadores clínicos no utilicen ni interpreten los resultados de estudios con diseños comunes en que se interrumpe el tratamiento de sostén constante para comparar el tratamiento continuo y un placebo, con otro tratamiento, o cotejar dosis altas comparadas con las bajas (Baldessarini *et al.*, 1996a). Como consecuencia, son escasas las comparaciones directas entre diversas opciones de sostén.

Tratamientos nuevos contra trastornos psicóticos

La aceptación de la clozapina para uso general y las pruebas cada vez más numerosas de que no ha sido mayor la eficacia antipsicótica de ningún otro fármaco en comparación con la clozapina, han estimulado el interés para identificar otros antipsicóticos con un pequeño riesgo de efectos adversos extrapiramidales y gran eficacia, y sin la necesidad de practicar estudios hematológicos para buscar signos de toxicidad de la clozapina en sangre (Baldessarini y Frankenburg, 1991). No cabe la sorpresa de que estén en fase de evaluación muy diversos antipsicóticos nuevos, que tengan efectos en los sistemas dopaminérgicos (NDA Pipeline, 2004); incluyen los antagonistas *D_2 dopamínicos/5-HT_{2A} serotonínicos en combinación* (como AD-5423, *asenapina, blonanserina, clotiapina, DHA-clozapina*, GSK-773812, *iloperidona, mazapertina* y *tergurida*). Otros son *agonistas parciales de D_2* como el aripiprazol (como el caso de *bifeprunox*, CI-1007, DAB-452, *roxindol*). Unos más combinan la actividad de antagonista de D_2 con actividad *agonista* o *antagonista muscarínica* (Bu-TAC, AC-42, AC-90222). Otros más son *antagonistas del receptor D_3* (AVE-5997, DTA-201, S-33138) cuyos efectos en la conducta no se han valorado. Se ha emprendido el estudio en seres humanos, de algunos antagonistas de D_4, pero no

han sido eficaces para tratar los síntomas típicos de esquizofrenia.

No hay certeza respecto a tratamientos que incluyan incluso principios más nuevos de acción antipsicótica, pero se ha hecho el planteamiento de algunos de ellos. Algunos comprenden "objetivos" distintos de los receptores dopamínicos, que han predominado durante más de 50 años en la obtención de antipsicóticos. Se han obtenido algunas pistas interesantes de compuestos que intensifican la neurotransmisión glutamatérgica. Algunos actúan al estimular el *sitio regulador de glicina* del receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato) (p. ej., L-glicina, serina, D-cicloserina, S-18841). Otras son *ampakinas* que estimulan los receptores del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (*α-amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*, AMPA) (CX-516, ORG-23430, ORG-24448). Ambos tipos de intensificadores de glutamato pueden aumentar los beneficios terapéuticos de antipsicóticos atípicos, particularmente al mejorar las funciones intelectuales, pero quizá no sean eficaces ni bien tolerados cuando se administran solos (Goff *et al.*, 1999, 2001). Además, estudios preclínicos sugieren que los compuestos nuevos orientados de manera selectiva a los *receptores de glutamato metabotrópicos* acoplados a proteína G, GluR2/3 (LY354740, LY379268), mGluR3 (*N*-acetilaspartilglutamato [NAAG]), o mGlu5 (2-metil-6-[feniletinil]-piridina [*2-methyl-6-{phenylethynyl}-pyridine*, MPEP]) pueden mejorar las deficiencias cognitivas en la esquizofrenia (Moghaddam, 2004). Por último, la *norclozapina*, el metabolito activo, al parecer potencia la actividad del receptor glutamatérgico NMDA y el colinérgico M_1 (Sur *et al.*, 2003).

La obtención de antipsicóticos que alteren la neurotransmisión serotoninérgica y progresos recientes para definir los tipos de receptor 5-HT han estimulado la síntesis de fármacos que son selectivos en varios receptores serotonínicos (*véase* cap. 11). Dichos antipsicóticos nuevos potenciales incluyen agonistas inversos del receptor 5-HT_{2A} (AC-90179, ACP-103, AR-116081), antagonistas del receptor 5-HT_6 (SB-271046, SB-742457) y antagonistas del receptor 5-HT_7 (SB-269970). No se ha corroborado la utilidad de tales agentes en seres humanos.

También están en fase de síntesis y estudio más productos nuevos que actúan en diferentes elementos moleculares y vías celulares y que están orientados para mejorar los síntomas particulares de la esquizofrenia; incluyen agonistas del receptor nicotínico (α_4, β_2) (S1B-1553A), un antagonista CB_1 de cannabinoide (SR141716), antagonistas de neurocinina 3 (SB-223412, SR-142801), reguladores de neurotensina (AC-7954, NT-69L, SR-48692), un estimulador de somatostatina (FK-960), un agonista de urotensina-2 (AC-7954), un agonista/regulador de receptores de adenosina (alopurinol, dipiridamol), un inhibidor de fosfolipasa A_2 (*phospholipase* A_2, PLA_2) (SC-111), un inhibidor de PDE5 (T-0156), un inhibidor de PDE10A *(papaverina)*, reguladores del sitio de sigma-1 (E-5842, NE-100), inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (celecoxib, GSK-644784) y neuroesteroides [*dehidroepiandrosterona* (DHEA) y su derivado sulfato (DHEA-S)] (Miyamoto *et al.*, 2004; NDA Pipeline, 2004).

Tratamientos nuevos del trastorno bipolar

Los buenos resultados obtenidos con valproato y carbamazepina como agentes antimaníacos en seres humanos y de la lamotrigina como producto estabilizador del ánimo han estimulado netamente la exploración del número cada vez mayor de otros anticonvulsivos introducidos en la práctica neurológica (*véase* cap. 19). En la actualidad están en fase de estudio algunos de ellos, en investigaciones clínicas (Ferrier y Calabrese, 2000; Keck y McElroy, 1998; Manji *et al.*, 2000; Post *et al.*, 1998; Post, 2000). Además de extensiones de los principios sabidos de aplicar anticonvulsivos y antipsicóticos para tratar el trastorno bipolar, han surgido conceptos altamente innovadores. Ante las acciones "superpuestas" de litio y valproato, quizá sería factible obtener nuevos antimaníacos que actuaran de manera directa en mecanismos efectores que median las acciones de los receptores adrenérgicos y otros neurotransmisores (Manji *et al.*, 1999b). Están en fase de experimentación fármacos que modifican proteincinasa C (PKC) como el *tamoxifén* un antiestrógeno (Bebchuk *et al.*, 2000) y otros agentes nuevos inhibidores de cinasa. En el caso del trastorno bipolar, un problema crítico es contar con antidepresivos seguros y eficaces que no induzcan manía y estabilizadores de la afectividad que siempre rebasen al litio en su eficacia general y tengan una mayor inocuidad (*véanse* Baldessarini *et al.*, 1996b, 2002; Stoll *et al.*, 1994).

RESUMEN CLÍNICO

Los antipsicóticos con eficacia en clínica incluyen fenotiazinas tricíclicas, tioxantenos y benzapinas, así como las butirofenonas y sus congéneres, otros heterocíclicos y benzamidas que aún no están en fase experimental. Casi todos los fármacos mencionados bloquean los receptores dopamínicos D_2 y disminuyen la neurotransmisión dopaminérgica en el prosencéfalo; algunos también interactúan con los receptores D_1, D_3, D_4, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, α y H_1. Los antipsicóticos muestran lipofilia relativa y son metabolizados principalmente por las enzimas oxidativas del hígado; algunos de los fármacos muestran una cinética de eliminación compleja. Estos medicamentos permiten combatir de modo eficaz los síntomas de trastornos psicóticos a orgánicos e idiopáticos, con inocuidad y aspectos prácticos aceptables. Los antipsicóticos muy potentes tienden a generar más efectos extrapiramidales adversos; agentes menos potentes tienen más efectos adversos de tipo sedante, hipotensor y autónomo. En el caso de los antipsicóticos típicos o "neurolépticos" antiguos, entre las reacciones adversas neurológicas características se incluyen distonía, acatisia, bradicinesia, temblor y discinesias agudas y tardías. Otros antipsicóticos (como aripiprazol, clozapina,

quetiapina, ziprasidona y dosis bajas de olanzapina y risperidona) poseen escasos efectos extrapiramidales y por ello han sido considerados como "atípicos". El tratamiento de una enfermedad psiquiátrica aguda, de manera típica, entraña usar dosis diarias hasta el equivalente de 10 a 20 mg de flufenazina o haloperidol (en concentraciones séricas de 5 a 20 ng/ml, aproximadamente); 300 a 600 mg de clorpromazina, 200 a 500 mg de clozapina, 10 a 20 mg de olanzapina, 4 a 6 mg de risperidona o una dosis equivalente de otro fármaco nuevo. Las dosis altas por lo común no son más eficaces, pero incrementan el peligro de que surjan efectos adversos. La administración de sostén por largo tiempo obliga por lo común a usar dosis relativamente pequeñas y la pérdida tardía de la eficacia (tolerancia) casi no se le conoce.

El tratamiento de la manía y recidivas de manía y depresión en el trastorno bipolar han dependido en gran medida del uso del litio. El litio posee un bajo índice terapéutico y su nivel de inocuidad exige el control íntimo de las concentraciones en suero. Los antipsicóticos por lo general se utilizaban para controlar la manía aguda con signos psicóticos o sin ellos. Algunos agentes (como la olanzapina) al parecer tienen efectos estabilizantes del ánimo, durante largo tiempo. Las benzodiazepinas potentes con propiedades sedantes-anticonvulsivas, en particular el clonazepam y el lorazepam (*véase* cap. 16), se utilizan de manera complementaria para la sedación rápida en casos de manía aguda. Otra alternativa o tratamiento complementario contra la manía incluye los anticonvulsivos divalproex sódico y carbamazepina. La lamotrigina genera efectos protectores por largo tiempo en el trastorno bipolar, sobre todo en la depresión. Otros anticonvulsivos que han generado apoyo preliminar en cuanto a su eficacia en el trastorno bipolar son *levetiracetam*, oxcarbazepina, *topiramato* y *zonisamida* (*véase* cap. 19).

BIBLIOGRAFÍA

Adams, C.E., Fenton, M.K., Quraishi, S., and David, A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry,* **2001,** *179:*290–299.

Addonizio, G., Susman, V.L., and Roth, S.D. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol. Psychiatry,* **1987,** *22:*1004–1020.

Adler, L.A., Rotrosen, J., Edson, R., *et al*. Vitamin E treatment for tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1999,** *56:*836–841.

Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., *et al*. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry,* **1999,** *156:*1686–1696.

Altamura, A.C., Sassella, F., Santini, A., *et al*. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs,* **2003,** *63:*493–512.

Alvir, J.M., Lieberman, J.A., Safferman, A.Z., Schwimmer, J.L., and Schaaf, J.A. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N. Engl. J. Med.,* **1993,** *329:*162–167.

Arana, G.W., Goff, D.C., Baldessarini, R.J., and Keepers, G.A. Efficacy for anticholinergic prophylaxis of neuroleptic-induced acute dystonia. *Am. J. Psychiatry,* **1988,** *145:*993–996.

Arango, C., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., and Carpenter, W.T. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur. Psychiatry,* **2004,** *19:*21–26.

Argo, T.R., Carnahan, R.M., and Perry, P.J. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy,* **2004,** *24:*212–228.

Arnt, J., and Skarsfeldt, T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology,* **1998,** *18:*63–101.

Arvanitis, L.A., and Miller, B.G. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol. Psychiatry,* **1997,** *42:*233–246.

Austin, M.P., Souza, F.G., and Goodwin, G.M. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Br. J. Psychiatry,* **1991,** *159:*510–514.

Baethge, C., Baldessarini, R.J., Bratti, I.M., and Tondo, L. Effect of treatment-latency on outcome in bipolar disorder. *Can. J. Psychiatry,* **2003,** *48:*449–457.

Baldassano, C.F., Ballas, C., Datto, S.M., *et al*. Ziprasidone-associated mania: case series and review of the mechanism. *Bipolar Disord.,* **2003,** *5:*72–75.

Baldessarini, R.J., Campbell A., Ben-Jonathan N., *et al*. Effects of aporphine isomers on rat prolactin. *Neurosci. Lett.,* **1994,** *176:*269–271.

Baldessarini, R.J., Cohen, B.M., and Teicher, M.H. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1988,** *45:*79–91.

Baldessarini, R.J., Hennen, J., Wilson, M., *et al*. Olanzapine vs. placebo in acute mania: Treatment responses in subgroups. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **2003b,** *23:*370–376.

Baldessarini, R.J., Huston-Lyons, D., Campbell, A., *et al*. Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? *Br. J. Psychiatry Suppl.,* **1992,** *17:*12–16.

Baldessarini, R.J., Kula, N.S., McGrath, C.R., *et al*. Isomeric selectivity at dopamine D_3 receptors. *Eur. J. Pharmacol.,* **1993,** *239:*269–270.

Baldessarini, R.J., Suppes, T., and Tondo, L. Lithium withdrawal in bipolar disorder: implications for clinical practice and experimental therapeutics research. *Am. J. Therapeutics,* **1996a,** *3:*492–496.

Baldessarini, R.J., Tarazi, F.I., Kula, N.S., and Gardner, D.M. Clozapine withdrawal: serotonergic or dopaminergic mechanisms? *Arch. Gen. Psychiatry,* **1997,** *45:*761–762.

Baldessarini, R.J., Tondo, L., and Hennen, J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord.,* **2003c,** *5:*169–179.

Baldessarini, R.J., Tondo, L. Hennen, J., and Viguera, A.C. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv. Rev. Psychiatry,* **2002,** *10:*59–75.

Baldessarini RJ, Tondo L., and Hennen J: Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: Update and new findings. *J. Clin. Psychiatry,* **2003a,** *64*(suppl 5):44–52.

Baldessarini, R.J., Tondo, L., and Viguera, A.C. Effects of discontinuing lithium maintenance treatment. *Bipolar Disord.,* **1999,** *1:*17–24.

Baldessarini, R.J., and Vogt, M. Release of [^{3}H]dopamine and analogous monoamines from rat striatal tissue. *Cell. Mol. Neurobiol.,* **1988,** *8:*205–216.

Batlle, D.C., von Riotte, A.B., Gaviria, M., and Grupp, M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N. Engl. J. Med.,* **1985,** *312:*408–414.

Bauer, M., Alda, M., Priller, J., and Young, L.T. Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry,* **2003,** *36*(suppl 3): S250–S254.

Bauer, M., and Döpfmer, S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **1999,** *19:*427–434.

Bauer, M.E., and Whybrow, P.C. Rapid cycling bipolar affective disorder II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1990,** *47:*435–440.

Baumgartner, A., Bauer, M., and Hellweg, R. Treatment of intractable non–rapid cycling bipolar affective disorder with high-dose thyroxine: an open clinical trial. *Neuropsychopharmacology,* **1994,** *10:*183–189.

Bebchuk, J.M., Arfken, C.L., Dolan-Manji, S., *et al*. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch. Gen. Psychiatry*, **2000,** *57:*95–97.

Beedham, C., Miceli, J.J., and Obach, R.S. Ziprasidone metabolism, aldehyde oxidase, and clinical implications. *J. Clin. Psychopharmacol*., **2003,** *23:*229–232.

Bench, C.J., Lammertsma, A.A., Grasby, P.M., *et al*. The time course of binding to striatal dopamine D_2 receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059-01) determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1996,** *124:*141–147.

Berridge, M.J., Downes, C.P., and Hanley, M.R. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*, **1989,** *59:*411–419.

Bhanji, N.H., Chouinard, G., and Margolese, H.C. Review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol*., **2004,** *14:*87–92.

Bitton, R., and Schneider, B. Endocrine, metabolic, and nutritional effects of psychotropic drugs. In, *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. (Kane, J.M., and Leiberman, J.A., eds.) Guilford Press, New York, **1992,** pp. 341–355.

Blin, O. A comparative review of new antipsychotics. *Can. J. Psychiatry*, **1999,** *44:*235–244.

Bloom, F.E., Baetge, G., Deyo, S., *et al*. Chemical and physiological aspects of the actions of lithium and antidepressant drugs. *Neuropharmacology*, **1983,** *22*(3 Spec. No.):359–365.

Boton, R., Gaviria, M., and Batlle, D.C. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am. J. Kidney Dis.*, **1987,** *10:*329–345.

Bowden, C.L., Asnis, G.M., Ginsberg, L.D., *et al*. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf.*, **2004,** *27:*173–184.

Bowden, C.L., Brugger, A.M., Swann, A.C., *et al*. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *J.A.M.A.*, **1994,** *271:*918–924.

Bowden, C.L., Calabrese, J.R., McElroy, S.L., *et al*. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in the treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Bipolar Study Group. *Arch. Gen. Psychiatry*, **2000,** *57:*481–489.

Bradwejn, J., Shriqui, C., Koszycki, D., and Meterissian, G. Double blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1990,** *10:*403–408.

Bratti, I.M., Baldessarini, R.J., Baethge, C., and Tondo, L. Pretreatment episode count and response to lithium treatment in manic-depressive illness. *Harvard Rev. Psychiatry*, **2003,** *11:*245–256.

Brotman, A.W., Falk, W.E., and Gelenberg, A.J. Pharmacologic treatment of acute depressive subtypes. In, *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. (Meltzer, H.Y., ed.) Raven Press, New York, **1987,** pp. 1031–1040.

Bunney, B.S., Sesack, S.R., and Silva, N.L. Midbrain dopaminergic systems: neurophysiology and electrophysiological pharmacology. In, *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. (Meltzer, H.Y., ed.) Raven Press, New York, **1987,** pp. 113–126.

Cade, J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Austral*., **1949,** *2:*349–352.

Calabrese, J.R., Markovitz, P.J., Kimmel, S.E., and Wagner, S.C. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J. Clin. Psychopharmacol*., **1992,** *12:*53S–56S.

Calabrese, J.R., Shelton, M.D., Rapport, D.J., Kimmel, S.E., and Elhaj, O. Long-term treatment of bipolar disorder with lamotrigine. *J. Clin. Psychiatry*, **2002,** *63*(suppl 10):18–22.

Campbell, A., Baldessarini, R.J., Cremens, C., *et al*. Bromocriptine antagonizes behavioral effects of cocaine in the rat. *Neuropsychopharmacology*, **1989,** *2:*209–224.

Campbell, A., Yeghiayan, S., Baldessarini, R.J., and Neumeyer, J.L. Selective antidopaminergic effects of S(+)N-*n*-propylnoraporphines in limbic versus extrapyramidal sites in rat brain: comparisons with typical and atypical antipsychotic agents. *Psychopharmacology*, **1991,** *103:*323–329.

Casey, D.E., Daniel, D.G., Wassef, A.A., *et al*. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **2003,** *28:*182–192.

Casey, D.E. Side effect profiles of new antipsychotic agents. *J. Clin. Psychiatry*, **1996,** *57*(suppl 11):40–45.

Castagnoli, N. Jr., Castagnoli, K.P., Van der Schyf, C.J., *et al*. Enzyme catalyzed bioactivation of cyclic tertiary amines to form potential neurotoxins. *Pol. J. Pharmacol*., **1999,** *51:*31–38.

Centorrino, F., Albert, M.J., Berry, J.M., *et al*. Oxcarbazepine: clinical experience with hospitalized psychiatric patients. *Bipolar Disord*., **2003,** *5:*370–374.

Centorrino, F., Price, B.H., Tuttle, M., *et al*. Electroencephalographic abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry*, **2002,** *159:*109–115.

Chan, C.H., Janicak, P.G., Davis, J.M., *et al*. Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J. Clin. Psychiatry*, **1987,** *48:*197–200.

Chen, G., Huang, L.D., Jiang, Y.M., and Manji, H.K. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J. Neurochem*., **1999b,** *72:*1327–1330.

Chen, G., Yuan, P.X., Jiang, Y.M., *et al*. Lithium increases tyrosine hydroxylase levels both *in vivo* and *in vitro*. *J. Neurochem*., **1998,** *70:*1768–1771.

Chen, G., Yuan, P.X., Jiang, Y.M., *et al*. Valproate robustly enhances AP-1 mediated gene expression. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **1999a,** *64:*52–58.

Chen, G., Zeng, W.Z., Yuan, P.X., *et al*. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J. Neurochem*., **1999c,** *72:*879–882.

Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., *et al*. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol*., **1993,** *13:*25–40.

Cohen, D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry*, **2004,** *37:*1–11.

Cohen, L.S., Friedman, J.M., Jefferson, J.W., *et al*. A reevaluation of risk of *in utero* exposure to lithium. *J.A.M.A.*, **1994,** *271:*146–150.

Cohen, B.M., Tsuneizumi, T., Baldessarini, R.J., *et al*. Differences between antipsychotic drugs in persistence of brain levels and behavioral effects. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1992,** *108:*338–344.

Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible side effects on the fetus and newborn. *Pediatrics*, **2000,** *105:*880.

Compton, M.T., and Miller, A.H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol. Bull.*, **2002,** *36:*143–164.

Correll, C.U., Leucht, S., and Kane, J.M. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: systematic review of 1-year studies. *Am. J. Psychiatry*, **2004,** *161:*414–425.

Corrigan, M.H., Gallen, C.C., Bonura, M.L., and Merchant, K.M., for the Sonepiprazole Study Group. Effectiveness of the selective D4 antagonist sonepiprazole in schizophrenia: A placebo-controlled study. *Biol. Psychiatry*, **2004,** *55:*445–451.

Csernansky, J.G., Mahmoud, R., and Brenner, R. Comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*16–22.

Daly, S.A., and Waddington, J.L. Two directions of dopamine D1/D2 receptor interaction in studies of behavioural regulation: a finding generic to four new, selective dopamine D1 receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol*., **1992,** *213:*251–258.

Daniel, D.G. Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective. *J. Clin. Psychiatry*, **2003,** *64*(suppl 19):40–49.

Dardennes, R., Even, C., Bange, F., and Heim, A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, **1995,** *166:*378–381.

Davis, J.M., Chen, N., and Glick, I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry*, **2003,** *60:*553–564.

Davis, J.M., Janicak, P.G., and Hogan, D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta. Psychiatr. Scand*., **1999,** *100:*406–417.

Denicoff, K.D., Smith-Jackson, E.E., Bryan, A.L., *et al*. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry,* **1997,** *154:*1456–1458.

Denicoff, K.D., Smith-Jackson, E.E., Disney, E.R., *et al*. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry,* **1997,** *58:*470–478.

Dickson, R.A., and Glazer, W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr. Res.,* **1999,** *35*(suppl):S75–S86.

Eastham, J.H., and Jeste, D.V. Treatment of schizophrenia and delusional disorder in the elderly. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.,* **1997,** *247:*209–218.

Ellenbroek, B.A., Sams Dodd, F., and Cools, A.R. Simulation models for schizophrenia. In, *Atypical Antipsychotics.* (Ellenbroek, B.A., and Cools, A.R., eds.) Birkhauser Verlag, Basel, **1999,** pp. 121–142.

Ellenbroek, B.A. Treatment of schizophrenia: clinical and preclinical evaluation of neuroleptic drugs. *Pharmacol. Ther.,* **1993,** *57:*1–78.

Ely, E.W., Stephens, R.K, Jackson, J.C., *et al*. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit. Care Med.*, **2004,** *32:*106–112.

Ereshefsky, L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry,* **1996,** *57*(suppl 11):12–25.

Evins, A.E. Efficacy of newer anticonvulsant medications in bipolar spectrum mood disorders. *J. Clin. Psychiatry,* **2003,** *64*(suppl 8):9–14.

Faedda, G.L., Baldessarini, R.J., Glovinsky, I.P., and Austin, N.B. Mania with antidepressant and stimulant treatment in pediatric manicdepressive illness. *J. Affect. Disord.*, **2004,** *82*:149–158.

Faedda, G.L., Baldessarini, R.J., Suppes, T., *et al*. Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public health problem. *Harv. Rev. Psychiatry,* **1995,** *3:*171–195.

Faedda, G.L., Tondo, L., Baldessarini, R.J., Suppes, T., and Tohen, M. Outcome after rapid *vs.* gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1993,** *50:*448–455.

Farde, L., Nyberg, S., Oxenstierna, G., *et al*. Positron emission tomography studies on D_2 and $5HT_2$ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **1995,** *15:*19S–23S.

Farver, D.K. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert Opin. Drug Saf.,* **2003,** *2:*21–35.

Feldon. J., and Weiner I. From an animal model of an attentional deficit towards new insights into the pathophysiology of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.,* **1992,** *26:*345–366.

Findling, R.L. Use of quetiapine in children and adolescents. *J. Clin. Psychiatry,* **2002,** *63*(suppl 13):27–31.

Frazier, J.A., Cohen, L.G., Jacobsen, L., *et al*. Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **2003,** *23:*87–91.

Freeman, M.P., and Stoll, A.L. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am. J. Psychiatry,* **1998,** *155:*12–21.

Gardner, D., Baldessarini, R.J., and Waraich, P. Modern antipsychotic agents: A brief overview. *Can. Med. Assoc. J.*, **2005,** 172:1703–711.

Gardos, G., Casey, D.E., Cole, J.O., *et al*. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry,* **1994,** *151:*836–841.

Gaulin, B.D., Markowitz, J.S., Caley, C.F., *et al*. Clozapine-associated elevation of serum triglycerides. *Am. J. Psychiatry,* **1999,** *156:*1270–1272.

Geddes, J.R., Burgess, S., Hawton, K., *et al*. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Psychiatry,* **2004,** *161:*217–222.

Gefvert O., Lundberg T., Wieselgren I.M., *et al*. D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: PET study. *Eur. Neuropsychopharmacol.,* **2001,** *11:*105–110.

Geyer M.A., and Ellenbroek, B. Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,* **2003,** *27:*1071–1079.

Gilbert, P.L., Harris, M.J., McAdams, L.A., and Jeste, D.V. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1995,** *52:*173–188.

Goff, D.C., and Baldessarini, R.J. Drug interactions with antipsychotic agents. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **1993,** *13:*57–67.

Goff, D.C., Leahy, L., Berman, I., *et al.* A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **2001,** *21:*484–487.

Goff, D.C., Tsai, G., Levitt, J., *et al*. A placebo-controlled trial of Dcycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1999,** *56:*21–27.

Goldsmith, D.R., Wagstaff, A.J., Ibbotson, T., and Perry, C.M. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs,* **2004,** *18:*63–67.

Goodwin, F.K., Fireman, B., Simon, G.E., *et al*. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *J.A.M.A.*, **2003,** *290:*1467–1473.

Grant, S., and Fitton, A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs,* **1994,** *48:*253–273.

Greil, W., Ludwig-Mayerhofer, W., Erazo, N., *et al*. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomized study. *J. Affect. Disord.*, **1997,** *43:*151–161.

Grunze, H., Erfurth, A., Amann, B., *et al*. Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **1999,** *19:*303–309.

Harrison, T.S., and Goa, K.L. Long-acting risperidone: review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs,* **2004,** *18:*113–132.

Hassaballa, H.A., and Balk, R.A. *Torsade de pointes* associated with the administration of intravenous haloperidol: review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opin. Drug Saf.,* **2003,** *2:*543–547.

Henderson, D.C., Cagliero, E., Gray, C., *et al*. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry,* **2000,** *157:*975–981.

Hennen, J., and Baldessarini, R.J. Reduced suicidal risk during treatment with clozapine: A meta-analysis. *Schizophrenia Res.,* **2004,** in press.

Herz, M.I., Glazer, W.M., Mostert, M.A., *et al*. Intermittent *vs.* maintenance medication in schizophrenia. Two-year results. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1991,** *48:*333–339.

Hetmar, O., Povlsen, U.J., Ladefoged, J., and Bolwig, T.G. Lithium: long-term effects on the kidney. A prospective follow-up study ten years after kidney biopsy. *Br. J. Psychiatry,* **1991,** *158:*53–58.

Hirschfeld, R.M., Allen, M.H., McEvoy, J.P., *et al*. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry,* **1999,** *60:*815–818.

Ichikawa, J., and Meltzer, H.Y. Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.,* **1999,** *249*(suppl 4):90–98.

Inoue, T., Domae, M., Yamada, K., and Furukawa, T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **1996,** *277:*137–143.

Iqbal, M.M., Gundlapalli, S.P., Ryan, W.G., *et al*. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South. Med. J.*, **2001,** *94:*304.

Iqbal, M.M., Rahman, A., Husain, Z., *et al*. Clozapine: clinical review of adverse effects and management. *Ann. Clin. Psychiatry,* **2003,** *15:*33–48.

Jefferson, J.W., Greist, J.H., Clagnaz, P.J., *et al*. Effect of strenuous exercise on serum lithium level in man. *Am. J. Psychiatry,* **1982,** *139:*1593–1595.

Jeste, D.V., Lacro, J.P., Bailey, A., *et al*. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J. Am. Geriatr. Soc.,* **1999a,** *47:*716–719.

Jeste, D.V., Rockwell, E., Harris, M.J., *et al*. Conventional *vs.* newer antipsychotics in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry,* **1999b,** *7:*70–76.

Jope, R.S. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol. Psychiatry,* **1999,** *4:*21–25.

Kane, J.M., Honigfeld, G., Singer, J., and Meltzer, H.Y. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1988,** *45:*789–796.

Kane, J.M., Rifkin, A., Woerner, M., *et al*. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1983,** *40:*893–896.

Kane, J.M. Tardive dyskinesia in affective disorders. *J. Clin. Psychiatry,* **1999,** *60*(suppl 5):43–47.

Kapur, S., and Seeman, P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: new hypothesis. *Am. J. Psychiatry,* **2001,** *158:*360–369.

Kapur, S., Zipursky, R.B., and Remington, G. Clinical and theoretical implications of 5-HT_2 and D_2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry,* **1999,** *156:*286–293.

Karlsson, P., Smith, L., Farde, L., *et al*. Lack of apparent antipsychotic effect of the D_1-dopamine receptor antagonist SCH-39166 in acutely ill schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl.),* **1995,** *121:*309–316.

Kasper, S., and Resinger, E. Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology,* **2003,** *28*(suppl 1):27–38.

Kasper, S., Tauscher, J., Willeit, M., *et al*. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder: implications for psychopharmacology. *World J. Biol. Psychiatry,* **2002,** *3:*133–146.

Keck, P.E., Jr., Marcus, R., Tourkodimitris, S., *et al*. Placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am. J. Psychiatry,* **2003,** *160:*1651–1658.

Korpi, E.R., Phelps, B.H., Granger, H., *et al*. Simultaneous determination of haloperidol and its reduced metabolite in serum and plasma by isocratic liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin. Chem.,* **1983,** *29:*624–628.

Kosten, T.R., and Forrest, J.N. Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. *Am. J. Psychiatry,* **1986,** *143:*1563–1568.

Kowatch, R.A., and DelBello, M.P. Use of mood stabilizers and atypical antipsychotics in children and adolescents with bipolar disorders. *CNS Spectrums,* **2003,** *8:*273–280.

Kramer, M.S., Last, B., Getson, A., and Reines, S.A. The effects of a selective D_4 dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D_4 Dopamine Antagonist Group. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1997,** *54:*567–572.

La Grenade, L., Graham, D., and Trontell, A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N. Engl. J. Med.,* **2001,** *345:*224–225.

Lahti, A.C., Weiler, M., Carlsson, A., and Tamminga, C.A. Effects of the D_3 and autoreceptor-preferring dopamine antagonist (+)-UH232 in schizophrenia. *J. Neural Transm.,* **1998,** *105:*719–734.

Lasser, R.A., and Baldessarini, R.J. Thyroid hormones in depressive disorders: a reappraisal of clinical utility. *Harv. Rev. Psychiatry,* **1997,** *4:*291–305.

Lasser, R.A., Bossie, C., Gharabawi, G.M., and Baldessarini, R.J. Clinical improvements in 336 stable, chronically psychotic patients changed form oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005, 8:427–438.

Lehman, A.F., Buchanan, R.W., Dickerson, F.B., *et al.* Evidence-based treatment for schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.,* **2003,** *26:*939–954.

Leucht, S., Barnes, T.R.E., Kissling, W., *et al*. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* **2003a,** *160:*1209–1222.

Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J., and Kissling, W. New generation antipsychotics *vs.* low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet,* **2003b,** *361:*1582–1589.

Leysen, J.E., Janssen, P.M., Megens, A.A., and Schotte, A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J. Clin. Psychiatry,* **1994,** *55*(suppl):5–12.

Licht, R.W. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta. Psychiatr. Scand.,* **1998,** *97:*387–397.

Lipinski, J.F. Jr., Zubenko, G.S., Cohen, B.M., and Barreira, P.J. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am. J. Psychiatry,* **1984,** *141:*412–415.

McIntyre, R.S., Trakas, K., Lin, D., *et al*. Risk of weight gain associated with antipsychotic treatment. *Can. J. Psychiatry,* **2003,** *48:*689–694.

Maj, M., Starace, F., Nolfe, G., and Kemali, D. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis in DSM III bipolar disorder: a prospective study. *Pharmacopsychiatry,* **1986,** *19:*420–423.

Manji, H.K., Etcheberrigaray, G., Chen, R., and Olds, J.L. Lithium decreases membrane-associated protein kinase C in hippocampus: selectivity for the alpha isozyme. *J. Neurochem.,* **1993,** *61:*2303–2310.

Markowitz, J.S., Brown, C.S., and Moore, T.R. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann. Pharmacother.,* **1999,** *33:*73–85.

Meltzer, H.Y., Alphs, L., Green, A.I., *et al*. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry,* **2003,** *60:*82–91.

Meltzer, H.Y., and Nash, J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol. Rev.,* **1991,** *43:*587–604.

Menza, M.M., Palermo, B., and Mark, M. Quetiapine as an alternative to clozapine in the treatment of dopamimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Ann. Clin. Psychiatry,* **1999,** *11:*141–144.

Moghaddam, B. Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.),* **2004,** *174:*39–44.

Moller, H.J. Atypical neuroleptics: a new approach in the treatment of negative symptoms. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.,* **1999,** *249*(suppl 4):99–107.

Moore, K.E. Hypothalamic dopaminergic neuronal systems. In, *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. (Meltzer, H.Y., ed.) Raven Press, New York, **1987,** pp. 127–139.

Morgenstern, H., and Glazer, W.M. Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1993,** *50:*723–733.

Mortensen, P.B. The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients. *Schizophr. Res.,* **1994,** *12:*185–194.

NDA Pipeline. Available at: http://www.ndapipeline.com. Accessed Dec., **2004.**

Neil, J.F., Himmelhoch, J.M., and Licata, S.M. Emergence of myasthenia gravis during treatment with lithium carbonate. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1976,** *33:*1090–1092.

Nordstrom, A.L., Farde, L., Nyberg, S., *et al*. D_1, D_2, and 5-HT_2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry,* **1995,** *152:*1444–1449.

Nordstrom, A.L., Nyberg, S., Olsson, H., and Farde, L. Positron emission tomography finding of a high striatal D_2 receptor occupancy in olanzapine-treated patients. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1998,** *55:*283–284.

Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.,* **1999,** *340:*757–763.

Pazzaglia, P.J., Post, R.M., Ketter, T.A., *et al*. Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **1998,** *18:*404–413.

Pearlman, C.A. Neuroleptic malignant syndrome: a review of the literature. *J. Clin. Psychopharmacology,* **1986,** *6:*257–273.

Perry, W., Geyer M.A., and Braff, D.L. Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1999,** *56:*277–281.

Phelan, K.M., Mosholder, A.D., and Lu, S. Lithium interaction with the cyclooxygenase-2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Clin. Psychiatry,* **2003,** *64:*1328–1334.

Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., *et al*. Selective inhibition of cocaineseeking behaviour by a partial D_3 receptor agonist. *Nature,* **1999,** *400:*371–375.

Pinelli, J.M., Symington, A.J., Cunningham, K.A., and Paes, B.A. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* **2002,** *187:*245.

Plenge, P., Stensgaard, A., Jensen, H.V., *et al*. 24-hour lithium concentration in human brain studied by ^{7}Li magnetic resonance spectroscopy. *Biol. Psychiatry,* **1994,** *36:*511–516.

Pope, H.G. Jr., McElroy, S.L., Keck, P.E. Jr., and Hudson, J.I. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1991,** *48:*62–68.

Post, R.M., Denicoff, K.D., Frye, M.A., *et al*. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century. *Neuropsychobiology*, **1998,** *38:*152–166.

Potkin, S.G., Saha, A.R., Kujawa, M.J., *et al*. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone *vs.* placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry,* **2003,** *60:*681–690.

Purdon, S.E. Measuring neuropsychological change in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *J. Psychiatry Neurosci.*, **2000,** *25:*108–116.

Rabinowitz, T., Frankenburg, F.R., Centorrino, F., and Kando, J. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study. *Biol. Psychiatry,* **1996,** *40:*1132–1134.

Ray, W.A., Griffin, M.R., Schaffner, W., *et al*. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N. Engl. J. Med.*, **1987,** *316:*363–369.

Reiter, S., Adler, L., Angrist, B., Corwin, J., and Rotrosen, J. Atenolol and propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1987,** *7:*279–280.

Richelson, E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J. Clin. Psychiatry,* **1999,** *60*(suppl 10):5–14.

Riedl, U., Barocka, A., Kolem, H., *et al*. Duration of lithium treatment and brain lithium concentration in patients with unipolar and schizoaffective disorder: a study with magnetic resonance spectroscopy. *Biol. Psychiatry,* **1997,** *41:*844–850.

Rosenheck, R., Perlick, D., Bingham, S., *et al*. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.*, **2003,** *290:*2693–2702.

Roth, B.L., Tandra, S., Burgess, L.H., *et al.* D_4 dopamine receptor affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl.),* **1995,** *120:*365–368.

Rotrosen, J., Angrist, B.M., Gershon, S., *et al*. Thiethylperazine: clinical antipsychotic efficacy and correlation with potency in predictive systems. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1978,** *35:*1112–1118.

Sampath, G., Shah, A., Krska, J., and Soni, S.D. Neuroleptic discontinuation in the very stable schizophrenic patient: relapse rates and serum neuroleptic levels. *Hum. Psychopharmacol.*, **1992,** *7:*255–264.

Sautel, F., Griffon, N., Sokoloff, P., *et al*. Nafadotide, a potent preferential dopamine D_3 receptor antagonist, activates locomotion in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995,** *275:*1239–1246.

Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., *et al*. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1991,** *48:*618–624.

Schooler, N.R. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry,* **2003,** *64*(suppl 16):14–17.

Schotte, A., Janssen, P.F., Gommeren, W., *et al*. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: *in vitro* and *in vivo* receptor binding. *Psychopharmacology (Berl.),* **1996,** *124:*57–73.

Schuster, P., Gabriel, E., Kufferle, B., *et al*. Reversal by physostigmine of clozapine-induced delirium. *Clin. Toxicol.*, **1977,** *10:*437–441.

Schwartz, M., and Hocherman, S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. *CNS Drugs,* **2004,** *18:*213–220.

Sedvall, G. The current status of PET scanning with respect to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology,* **1992,** *7:*41–54.

Seeger, T.F., Seymour, P.A., Schmidt, A.W., *et al*. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonists activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **1995,** *275:*101–113.

Segal, J., Berk, M., and Brook, S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin. Neuropharmacol.*, **1998,** *21:*176–180.

Sernyak, M.J., Griffin, R.A., Johnson, R.M., *et al*. Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic. *Am. J. Psychiatry,* **1994,** *151:*133–135.

Shafer, R.A., and Levant, B. The D_3 dopamine receptor in cellular and organismal function. *Psychopharmacology (Berl.),* **1998,** *135:*1–16.

Siegel, A.J., Baldessarini, R.J., Klepser, M.B., and McDonald, J.C. Primary and drug-induced disorders of water homeostasis in psychiatric patients: principles of diagnosis and management. *Harv. Rev. Psychiatry,* **1998,** *6:*190–200.

Sikich, L., Hamer, R.M., Bashford, R.A., *et al*. Pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth. *Neuropsychopharmacology,* **2004,** *29:*133–145.

Simpson, G.M., Cooper, T.B., Bark, N., *et al*. Effect of antiparkinsonian medication on plasma levels of chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1980,** *37:*205–208.

Smith, J.M., and Baldessarini, R.J. Changes in prevalence, severity, and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1980,** *37:*1368–1373.

Snyder, S.H., and Yamamura, H.I. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1977,** *34:*236–239.

Soares, K.V., and McGrath, J.J. The treatment of tardive dyskinesia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.*, **1999,** *39:*1–16.

Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., *et al*. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D_3) as a target for neuroleptics. *Nature,* **1990,** *347:*146–151.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., *et al*. Nortriptyline treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette's syndrome. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry,* **1993,** *32:*205–210.

Stigler, K.A., Potenza, M.N., and McDougle, C.J. Tolerability profile of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr. Drugs,* **2001,** *3:*927–942.

Stimmel, G.L., Gutierrez, M.A., and Lee, V. Ziprasidone: An atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin. Ther.,* **2002,** *24:*24–37.

Stoll, A.L., Mayer, P.V., Kolbrener, M., *et al*. Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am. J. Psychiatry,* **1994,** *151:*1642–1645.

Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P., *et al*. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1999,** *56:*407–412.

Sur, C., Mallorga, P.J., Wittmann, M., *et al*. N-desmethyclozapine, an allosteric agonist at muscarinic-1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* **2003,** *100:*13674–13679.

Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Taaid, N., and Geyer, M.A. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1994,** *51:*139–154.

Tarazi, F.I., Yeghiayan, S.K., Baldessarini, R.J., *et al*. Long-term effects of S(+)N-*n*-propylnorapomorphine compared with typical and atypical antipsychotics: differential increases of cerebrocortical D_2-like and striatolimbic D_4-like dopamine receptors. *Neuropsychopharmacology,* **1997,** *17:*186–196.

Tarazi, F.I., Zhang, K., and Baldessarini, R.J. Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on dopamine receptor subtypes: Implications for antipsychotic drug treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001,** *297:*711–717.

Tarsy, D., Baldessarini, R.J., and Tarazi, F.I. Extrapyramidal dysfunction associated with modern antipsychotic drugs. *CNS Drugs,* **2002,** *16:*23–45.

Tauscher, J., Jones, C., Remington, G., *et al*. Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol. Psychiatry,* **2002,** *7:*317–321.

Tesar, G.E., Murray, G.B., and Cassem, N.H. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1985,** *5:*344–347.

Taylor, D. Ziprasidone in the management of schizophrenia: the QT interval issue in context. *CNS Drugs,* **2003,** *17:*423–430.

Theret, L., Germain, M.L., and Burde, A. Current aspects of the use of clozapine in the Chalons-sur-Marne Psychiatric Hospital: intestinal occlusion with clozapine. *Ann. Med. Psychol. (Paris),* **1995,** *153:*474–477.

Thies-Flechtner, K., Müller-Oerlinghausen, B., Seibert, W., *et al*. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders: Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry,* **1996,** *29:*103–107.

Tohen, M., Ketter, T.A, Zarate, C.A., *et al.* Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: 47-week study. *Am. J. Psychiatry,* **2003,** *160:*1263–1271.

Tohen, M., Sanger, T.M., McElroy, S.L., *et al*. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine Study Group. *Am. J. Psychiatry,* **1999,** *156:*702–709.

Tohen, M., and Zarate, C.A. Jr. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry,* **1998,** *59*(suppl 1):38–48.

Tollefson, G.D., and Kuntz, A.J. Review of recent clinical studies with olanzapine. *Br. J. Psychiatry Suppl.,* **1999,** 30–35.

Tondo, L., Baldessarini, R.J., and Floris, G. Long-term effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br. J. Psychiatry,* **2001a,** *178*(suppl 40):184–190.

Tondo, L., Baldessarini, R.J., Hennen, J., and Floris, G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and II bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry,* **1998,** *155:*638–645.

Tondo, L., Hennen, J., and Baldessarini, R.J. Reduced suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: A meta-analysis. *Acta. Psychiatr. Scand.,* **2001b,** *104:*163–172.

Turkka, J., Bitram, J.A., Manji, H.K., *et al*. Effects of chronic lithium on agonist and antagonist binding to β-adrenergic receptors of rat brain. *Lithium,* **1992,** *3:*43–47.

Treiser, S.L., Cascio, C.S., O'Donohue, T.L., *et al*. Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science,* **1981,** *213:*1529–1531.

Truffinet, P., Tamminga, C.A., Fabre, L.F., *et al*. Placebo-controlled study of the D_4/5-HT_{2A} antagonist fananserin in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry,* **1999,** *156:*419–425.

Tsuneizumi, T., Babb, S.M., and Cohen, B.M. Drug distribution between blood and brain as a determinant of antipsychotic drug effects. *Biol. Psychiatry,* **1992,** *32:*817–824.

Urabe, M., Hershmann, J.M., Pang, X.P., *et al*. Effect of lithium on function and growth of thyroid cells *in vitro*. *Endocrinology,* **1991,** *129:*807–814.

Van Tol, H.H., Bunzow, J.R., Guan, H.C., *et al*. Cloning of the gene for a human dopamine D_4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature,* **1991,** *350:*610–614.

Vieta, E., Brugue, E., Goikolea, J.M., *et al*. Acute and continuation risperidone monotherapy in mania. *Hum. Psychopharmacol.,* **2004,** *19:*41–45.

Viguera, A.C., Baldessarini, R.J., Hegarty, J.M., *et al*. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1997,** *54:*49–55.

Viguera, A.C., Cohen, L.S., Baldessarini, R.J., and Nonacs, R. Managing bipolar disorder in pregnancy: Weighing the risks and benefits. *Can. J. Psychiatry,* **2002,** *47:*426–436.

Viguera, A.C., Nonacs, R., Cohen, L.S., *et al*. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am. J. Psychiatry,* **2000,** *157:*179–184.

Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A., and Adams, C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry,* **1999,** *156:*990–999.

Wang, H.Y., and Friedman, E. Lithium inhibition of protein kinase C activation–induced serotonin release. *Psychopharmacology* (*Berl.*), **1989,** *99:*213–218.

Watson, D.G., and Lenox, R.H. Chronic lithium-induced down-regulation of MARCKS in immortalized hippocampal cells: potentiation by muscarinic receptor activation. *J. Neurochem.,* **1996,** *67:*767–777.

Watson, D.G., Watterson, J.M., and Lenox, R.H. Sodium valproate down-regulates the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in immortalized hippocampal cells: a property of protein kinase C–mediated mood stabilizers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **1998,** *285:*307–316.

Wirshing, D.A., Spellberg, B.J., Erhard, S.M., *et al*. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol. Psychiatry,* **1998,** *44:*778–783.

Wolkin, A., Brodie, J.D., Barouche, F., *et al*. Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. *Arch. Gen. Psychiatry,* **1989,** *46:*482–484.

Wooltorton, E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *C.M.A.J.,* **2002,** *26:*1269–1270.

Wright, P., Lindborg, S.R., Birkett, M., *et al*. Intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in acute schizophrenia: antipsychotic efficacy and extrapyramidal safety during the first 24 hours of treatment. *Can. J. Psychiatry,* **2003,** *48:*716–721.

Yatham, L.N. Efficacy of atypical antipsychotics in mood disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.,* **2003,** *23*(3 suppl 1):S9–S14.

Yokoi, F., Grunder, G., Biziere, K., *et al*. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [^{11}C]raclopride. *Neuropsychopharmacology,* **2002,** *27:*248–259.

Zareba, W., and Lin, D.A. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr. Quart.*, **2003,** *74:*291–306.

Zarin, D.A., and Pass, T.M. Lithium and the single episode. When to begin long-term prophylaxis for bipolar disorder. *Med. Care,* **1987,** *25:* S76–S84.

Zatz, M., and Reisine, T.D. Lithium induces corticotropin secretion and desensitization in cultured anterior pituitary cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* **1985,** *82:*1286–1290.

Zhang, K., Grady, C.J., Tsapakis, E.M., *et al*. Regulation of working memory by dopamine D_4 receptor in rats. *Neuropsychopharmacology,* **2004,** *29:*1648–1655.

Zimbroff, D.L. Management of acute psychosis: from emergency to stabilization. *CNS Spectrums,* **2003,** *8*(11 suppl 2):10–15.

Zubenko, G.S., and Sunderland, T. Geriatric psychopharmacology: why does age matter? *Harv. Rev. Psychiatry,* **2000,** *7:*311–333.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Abraham, D. (ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6th ed. Wiley, New York, **2003.**

Bagnall, A.M., Jones, L., Ginnelly, L., *et al*. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol. Assess.*, **2003,** *7:*1–193.

Baldessarini, R.J. American biological psychiatry and psychopharmacology 1944–1994. Chapter 16. In, *American Psychiatry After World War II 1944–1994*. (Menninger, R.W. and Nemiah, J.C., eds.) APA Press, Washington, D.C., **2000,** pp. 371–412.

Baldessarini, R.J., and Frankenburg, F.R. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N. Engl. J. Med.*, **1991,** *324:*746–754.

Baldessarini, R.J., and Tarazi, F.I. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1996,** *3:*301–325.

Baldessarini, R.J., Cohen, B.M., and Teicher, M.H. Pharmacological treatment. In, *Schizophrenia: Treatment of Acute Psychotic Episodes.* (Levy, S.T., and Ninan, P.T., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1990,** pp. 61–118.

Baldessarini, R.J., Cole, J.O., Davis, J.M., *et al*. *Tardive Dyskinesia: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. Task Force Report No. 18. American Psychiatric Association, Washington, D.C., **1980.**

Baldessarini, R.J. Dopamine receptors and clinical medicine. In, *The Dopamine Receptors.* (Neve, K.A., and Neve, R.L., eds.) Humana Press, Totowa, N.J., **1997,** pp. 457–498.

Baldessarini, R.J., Faedda, G.L., and Suppes, T. Treatment response in pediatric, adult, and geriatric bipolar disorder patients. In, *Mood Disorders Across the Life Span*. (Shulman, K., Tohen, M., and Kutcher, S.P., eds.) Wiley-Liss, New York, **1996b,** pp. 299–338.

Baldessarini, R.J., and Tarsy, D. Relationship of the actions of neuroleptic drugs to the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Int. Rev. Neurobiol.*, **1979,** *21:*1–45.

Ben-Jonathan, N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr. Rev.*, **1985,** *6:*564–589.

Caldwell, A.E. History of psychopharmacology. In, *Principles of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Clark, W.G., and del Giudice, J., eds.) Academic Press, New York, **1978,** pp. 9–40.

Carlsson, A. Fifteen years of continued research in psychopharmacology. *Pharmacopsychiatry*, **1992,** *25:*22–24.

Civelli, O., Bunzow, J.R., and Grandy, D.K. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1993,** *33:*281–307.

Cooper, T.B., Simpson, G.M., and Lee, J.H. Thymoleptic and neuroleptic drug plasma levels in psychiatry: current status. *Int. Rev. Neurobiol.*, **1976,** *19:*269–309.

Davis, J.M., Janicak, P.G., and Hogan, D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta. Psychiatr. Scand.*, **1999,** *100:*406–417.

Davis, L.L., Ryan, W., Adinoff, B., and Petty, F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **2000,** *20:*1S–17S.

DeBattista, C., and Schatzberg, A.F. Universal psychotropic dosing and monitoring guidelines. *The Economics of Neuroscience (TEN)*, **1999,** *1:*75–84.

DeVane, C.L., and Nemeroff, C.B. Psychotropic drug interactions. *The Economics of Neuroscience (TEN)*, **2000,** *2:*55–75.

Dubovsky, S.L. Calcium channel antagonists as novel agents for the treatment of bipolar disorder. In, *Textbook of Psychopharmacology* (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 455–469.

Ferrier, N., and Calabrese, J. Lamotrigine, gabapentin, and the new anticonvulsants: efficacy in mood disorders. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley, P.F., and Waddington, J.L., eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000,** pp. 190–198.

Fielding, S., and Lal, H. Behavioral actions of neuroleptics. In, *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. 10. (Iversen, L.L., Iversen, S.D., and Snyder, S.H., eds.) Plenum Press, New York, **1978,** pp. 91–128.

Findling, R.L., Schulz, S.C., Reed, M.D., and Blumer, J.L. The antipsychotics. A pediatric perspective. *Pediatr. Clin. North Am.*, **1998,** *45:*1205–1232.

Goodwin, F.K., and Jamison, K.R. *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, **1990.**

Gunasekara, N.S., Spencer, C.M., and Keating, G.M. Ziprasidone: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*, **2002,** *62:*1217–1251.

Hosak, L., and Libiger, J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur. Psychiatry*, **2002,** *17:*371–378.

Janssen, P.A.J., and Van Bever, W.F. Preclinical psychopharmacology of neuroleptics. In, *Principles of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Clark, W.G., and del Giudice, J., eds.) Academic Press, New York, **1978,** pp. 279–295.

Janssen, P.A.J. Butyrophenones and diphenylbutylpiperidines. In, *Psychopharmacological Agents*, Vol. 3. (Gordon, M., ed.) Academic Press, New York, **1974,** pp. 128–158.

Jefferson, J.W., Greist, J.H., and Ackerman, D.L. *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice*. American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1983.**

Kane, J.M., Jeste, D.V., Barnes, T.R.E., *et al*. *Tardive Dyskinesia: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. American Psychiatric Association, Washington, D.C., **1992.**

Kebabian, J.W., Tarazi, F.I., Kula, N.S., and Baldessarini, R.J. Compounds selective for dopamine receptor subtypes. *Drug Discov. Today*, **1997,** *2:*333–340.

Keck, P., and Licht, R. Antipsychotic medications in the treatment of mood disorders. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley, P.F., and Waddington, J.L., eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000,** pp. 199–211.

Keck, P., and McElroy, S.L. Antiepileptic drugs. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 431–454.

King, B., Zwi, K., Nunn, K., *et al*. Use of risperidone in a paediatric population. *J. Paediatr. Child Health*, **2003,** *39:*523–527.

Kutcher, S.P. *Child & Adolescent Psychopharmacology*. Saunders, Philadelphia, **1997.**

Lenox, R.H., and Manji, H.K. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 379–429.

Levant, B. The D_3 dopamine receptor: neurobiology and potential clinical relevance. *Pharmacol. Rev.*, **1997,** *49:*231–252.

Manji, H.K., Bebchuck, J.M., Moore, G.J., *et al*. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications. *J. Clin. Psychiatry*, **1999a,** *60*(suppl 2):27–39.

Manji, H.K., Bowden, C.L., and Belmaker, R.H., eds. *Bipolar Medications: Mechanisms of Action*. American Psychiatric Press, Washington, D.C., **2000.**

Manji, H.K., McNamara, R., Chen, G., and Lenox, R.H. Signalling pathways in the brain: cellular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Aust. N.Z. J. Psychiatry*, **1999b,** *33*(suppl):S65–S83.

Manji, H.K., Moore, G.J., and Chen, G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol. Psychiatry*, **1999c,** *46:*929–940.

Manji, H.K., Quiroz, J.A., Payne, J.L., *et al*. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*, **2003,** *2:*137–146.

Manji, H.K., and Zarate, C.A. Molecular and cellular mechanisms underlying mood stabilization in bipolar disorder: implications for the development of improved therapeutics. *Mol. Psychiatry*, **2002,** *7*(suppl 1):S1–S7.

Marder, S.R. Antipsychotic medications. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 309–321.

Mitchell, P.B., Hadzi-Pavlovic, D., and Manji, H.K., eds. Fifty years of treatment for bipolar disorder: a celebration of John Cade's discovery. *Aust. N.Z. J. Psychiatry*, **1999,** *33*(suppl):S1–S122.

Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E., and Lieberman, J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry*, **2005,** *10:*79–104.

Morselli, P.L. Psychotropic drugs. In, *Drug Disposition During Development*. (Morselli, P.L., ed.) Halsted Press, New York, **1977,** pp. 431–474.

Neumeyer, J.L., and Booth, R.G. Neuroleptics and anxiolytic agents. In, *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th ed. (Foye, W.O., Williams, D.A., and Lemke, T.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2002,** pp. 408–433.

Neumeyer, J.L., Booth, R.G., and Baldessarini, R.J. Therapeutic and diagnostic agents for Parkinson's disease. Chapter 12 in Vol. 6. (Abraham, D. ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6th ed. Wiley, New York, **2003,** pp. 711–741.

Neve, K.A., and Neve, R.L., eds. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, Totowa, N.J., **1997.**

Owens, M.J., and Risch, S.C. Atypical antipsychotics. In, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology* (Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B., eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **1998,** pp. 323–348.

Post, R.M. Psychopharmacology of mood-stabilizers. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley, P.F., and Waddington, J.L., eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000,** pp. 127–154.

Prien, R.F. Chemotherapy in chronic organic brain syndrome: a review of the literature. *Psychopharmacol. Bull.*, **1973,** *9:*5–20.

Rivera-Calimlim, L., and Hershey, L. Neuroleptic concentrations and clinical response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1984,** *24:*361–386.

Sachar, E.J. Neuroendocrine responses to psychotropic drugs. In, *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. (Lipton, M.A., DiMascio, A., and Killam, K.F., eds.) Raven Press, New York, **1978,** pp. 499–507.

Sadock, B.J., and Sadock, V.A., eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2000.**

Shulman, K., Tohen, M., and Kutcher, S.P., eds. *Mood Disorders Across the Life Span*. Wiley, New York, **1996.**

Swazey, J.P. *Chlorpromazine in Psychiatry: A Study in Therapeutic Innovation*. M.I.T. Press, Cambridge, MA, **1974.**

Tarazi, F.I., and Baldessarini, R.J. Dopamine D_4 receptors: significance for molecular psychiatry at the millennium. *Mol. Psychiatry*, **1999,** *4:*529–538.

Thuillier, J. *The Ten Years That Changed the Face of Mental Illness* (Healy, D., translator). Martin Dunitz, London, **1999.**

Tuunainen, A., Wahlbeck, K., and Gilbody, S.M. Newer atypical antipsychotic medication *vs.* clozapine for schizophrenia (Cochrane Review). In, *The Cochrane Library*, John Wiley & Sons, Chichester, UK, Issue 2, **2004.**

United States Pharmacopoeia. *USP DI. Drug Information for the Health Care Provider.* Micromedex, Englewood, CO, **2004.**

Waddington, J., and Casey, D. Comparative pharmacology of classical and novel (second-generation) antipsychotics. In, *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley, P.F., and Waddington, J.L., eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000,** pp. 1–13.

Wagstaff, A.J., and Bryson, H.M. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *CNS Drugs*, **1995,** *4:*370–400.

Winans E. Aripiprazole. *Am. J. Health Syst. Pharmacy*, **2003,** *60:*2437–2445.

Wolf, M.E., and Roth, R.H. Dopamine autoreceptors. In, *Dopamine Receptors.* (Creese, I., and Fraser, C.M., eds.) A.R. Liss, New York, **1987,** pp. 45–96.

Worrel, J.A., Marken, P.A., Beckman, S.E., and Ruehter, V.L. The atypical antipsychotic agents: a critical review. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **2000,** *57:*238–255.

Zhang, K., Davids, E., and Baldessarini, R.J. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In, *Neurological and Psychiatric Disorders: From Bench to Bedside* (Tarazi, F.I., and Schetz, J.A., eds). Humana Press, Totawa, N.J., **2005,** pp. 229–250.

CAPÍTULO 19

FARMACOTERAPIA DE LAS EPILEPSIAS

James O. McNamara

Las epilepsias son trastornos frecuentes, y a menudo devastadores, que afectan a cerca de 2.5 millones de personas, tan sólo en Estados Unidos. Se han identificado más de 40 formas diferentes de epilepsia. Las convulsiones epilépticas suelen generar alteración transitoria del conocimiento, dejan al individuo en riesgo de lesión corporal y a menudo obstaculizan las actividades de estudio y trabajo de éste. El tratamiento es sintomático, puesto que, si bien los fármacos disponibles inhiben las convulsiones, no se cuenta con profilaxia eficaz ni con métodos de curación. Para el paciente cumplir con el programa prescrito es un problema de primer orden, dada la necesidad de tratamiento a largo plazo, que en el caso de muchos de los agentes terapéuticos conlleva efectos adversos.

Los mecanismos de acción de los anticonvulsivos encajan en tres categorías principales. Los medicamentos eficaces contra las modalidades más frecuentes de crisis epilépticas, sean parciales o tonicoclónicas generalizadas, parecen actuar por uno de dos mecanismos. Uno consiste en limitar la activación repetitiva y sostenida de una neurona, efecto mediado por la promoción del estado inactivado de los canales del Na^+ activados por voltaje. El otro mecanismo parece comprender un incremento de la inhibición sináptica mediada por ácido aminobutírico γ (γ-GABA), efecto mediado por una acción presináptica o postsináptica. Los fármacos eficaces contra una forma menos frecuente de trastorno epiléptico, llamada crisis de ausencia, limitan la activación de un canal del Ca^{2+} causada por voltaje de tipo particular que se denomina corriente T.

Se cuenta con innumerables tratamientos, pero ha surgido enorme interés para obtener estrategias nuevas. Muchas de ellas se orientan a dilucidar las causas genéticas y a conocer los mecanismos celulares y moleculares por los cuales el encéfalo normal se torna epiléptico, y obtener ideas esclarecedoras para identificar moléculas "blanco" para hacer terapia sintomática y preventiva.

TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES EPILÉPTICAS

El término *convulsión* se refiere a un trastorno transitorio del comportamiento, causado por la activación desordenada, sincrónica y rítmica de poblaciones enteras de neuronas cerebrales. Se denomina *epilepsia* a un trastorno de la función cerebral que se caracteriza por el surgimiento periódico e impredecible de convulsiones. Éstas pueden ser "no epilépticas", cuando se evocan en un encéfalo normal mediante recursos como electrochoque o agentes convulsivos químicos, o "epilépticas", cuando ocurren sin provocación manifiesta. Los fármacos de uso actual inhiben las convulsiones, por lo que se les aplica la denominación general de anticonvulsivos. No se ha establecido si alguno de estos compuestos tiene valor profiláctico para prevenir la epilepsia (epileptogénesis).

Se considera que las convulsiones se originan en la corteza cerebral, y no en otras estructuras del sistema nervioso central (SNC), como tálamo, tallo encefálico o cerebelo. Las crisis epilépticas se han clasificado en convulsiones *parciales*, que se inician de manera focal en un sitio cortical, y *generalizadas*, que abarcan ambos hemisferios desde el principio (Commission on Classification and Terminology, 1981). Las manifestaciones del comportamiento en las crisis convulsivas dependen de las funciones que ejerza normalmente el sitio de la corteza donde se originan las convulsiones. Por ejemplo, la crisis convulsiva que afecta la corteza motora se relaciona con sacudidas crónicas de la parte del cuerpo controlada por esa región de la corteza. Una convulsión parcial *simple* se vincula con preservación del conocimiento o estado de conciencia. Una convulsión parcial *compleja* conlleva un trastorno del conocimiento. La mayor parte de las convulsiones parciales complejas se origina en el lóbulo temporal. Son ejemplos de convulsiones generalizadas las de ausencia, las mioclónicas y las tonicoclónicas. Del tipo de crisis epiléptica depende el fármaco que se elija para el tratamiento. En el cuadro 19-1 se ofrece información más detallada.

Cuadro 19-1
Clasificación de las convulsiones epilépticas

TIPO DE CONVULSIÓN	CARACTERÍSTICAS	ANTICONVULSIVOS CLÁSICOS	ANTICONVULSIVOS DE CREACIÓN RECIENTE
Convulsiones parciales:			
Parciales simples	Diversas manifestaciones que dependen de la región de la corteza activada por la crisis convulsiva (p. ej., si la corteza motora expresa al pulgar izquierdo, se producen sacudidas de dicho dedo; si la corteza somatosensitiva expresa al pulgar izquierdo, se generarán parestesias del pulgar izquierdo) que duran aproximadamente 20 a 60 s. *El aspecto clave es la conservación del conocimiento*.	Carbamazepina, fenilhidantoína, valproato	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parciales complejas	Pérdida del conocimiento que dura 30 s a 2 min, en muchos casos aunada a movimientos propositivos, como chasquear los labios o agitar la mano	Carbamazepina, fenilhidantoína, valproato	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera consecutiva	La convulsión simple o parcial compleja evoluciona hasta convulsión tonicoclónica, con pérdida del conocimiento y contracciones sostenidas (tónicas) de los músculos de todo el cuerpo, a lo que siguen periodos de contracción muscular alternada con periodos de relajación (convulsiones clónicas), que de manera característica duran 1 a 2 min	Carbamazepina, fenobarbital, fenilhidantoína, primidona, valproato	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Convulsiones generalizadas:			
Crisis de ausencia	Inicio repentino de pérdida del conocimiento, aunado a mirada fija e interrupción de las actividades que se estaban efectuando, y que dura de manera característica menos de 30 s	Etosuximida, valproato	Lamotrigina
Convulsión mioclónica	Contracción muscular breve (quizá de 1 s de duración) de tipo choque eléctrico, sea circunscrita a parte de una extremidad, o generalizada	Valproato	Lamotrigina, topiramato
Convulsión tonicoclónica	Lo mismo que en el caso de las convulsiones parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera consecutiva, salvo que no van precedidas por una convulsión parcial	Carbamazepina, fenobarbital, fenilhidantoína, primidona, valproato	Lamotrigina, topiramato

Aparte de esta clasificación de las convulsiones epilépticas, hay otra que especifica los *síndromes epilépticos*, es decir, grupos de síntomas que suelen concurrir y que incluyen tipo de convulsión, causa, edad de inicio y otros factores (Commission on Classification and Terminology, 1989). Se han identificado más de 40 tipos distintos de síndromes epilépticos, los cuales han sido clasificados en epilepsias parciales y epilepsias generalizadas. Las parciales pueden consistir en cualesquier de los tipos de convulsiones de esta clase (cuadro 19-1) y constituyen cerca de 60% de todas las formas de epilepsia. La causa consiste, con frecuencia, en una lesión de alguna parte de la corteza, como tumor, malformación del desarrollo, lesión por traumatismo o choque, etcétera. Estas lesiones suelen tornarse evidentes en estudios de imagen cerebrales, como la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). De manera alternativa, puede haber un origen genético. Las epilepsias

generalizadas suelen caracterizarse por uno o más de los tipos de convulsiones generalizadas que se señalan en el cuadro 19-1, y constituyen casi 40% de todas las formas de epilepsia. La causa suele ser genética. La epilepsia generalizada más común se denomina epilepsia mioclónica juvenil, y abarca cerca de 10% de todos los síndromes epilépticos. La edad de inicio es al principio de la adolescencia y el trastorno se expresa de modo característico por convulsiones mioclónicas y tonicoclónicas y, en muchos casos, por crisis de ausencia. Al igual que la mayor parte de las epilepsias de inicio generalizado, la mioclónica juvenil es un padecimiento genético complejo, causado tal vez por la herencia de múltiples genes de sensibilidad; hay acumulación familiar de casos, pero el modelo hereditario no es mendeliano. La clasificación de los síndromes epilépticos orienta en la evaluación y el tratamiento clínicos, y en algunos casos, en la selección de anticonvulsivos.

NATURALEZA Y MECANISMO DE LAS CONVULSIONES Y ANTICONVULSIVOS

Epilepsias parciales. Hace más de un siglo, John Hughlings Jackson, el padre de los conceptos modernos sobre la epilepsia, postuló que las convulsiones eran causadas por "descargas ocasionales, repentinas, excesivas, rápidas y locales de la sustancia gris", y que sobrevenía una crisis convulsiva generalizada cuando el tejido cerebral normal se veía invadido por actividad convulsiva iniciada en un foco anormal. Esta importante deducción brindó una estructura muy valiosa a los conceptos sobre los mecanismos de la epilepsia parcial. El advenimiento del electroencefalograma (EEG), en el decenio de 1930, permitió el registro de la actividad eléctrica a partir del cuero cabelludo del ser humano que sufría epilepsia, y demostró que las diversas formas de esta enfermedad eran anormalidades de la excitabilidad neuronal.

La función primordial de la sinapsis para mediar la comunicación entre las neuronas en el encéfalo del mamífero sugirió que la función sináptica defectuosa podría originar convulsiones. Es decir, cabría esperar que la reducción de la actividad sináptica inhibidora y el fomento de la actividad sináptica excitadora desencadenaran una crisis convulsiva; estudios farmacológicos acerca de las convulsiones dieron cierto apoyo a este concepto. Los neurotransmisores que median de manera global la transmisión sináptica en el cerebro del mamífero son aminoácidos, ácido aminobutírico γ (GABA) y glutamato, como principales neurotransmisores inhibidores y excitadores, respectivamente (cap. 12). Los estudios farmacológicos pusieron en claro que los *antagonistas* del receptor $GABA_A$, o de los *agonistas* en diferentes subtipos de receptores del glutamato (*N*-metil-D-aspartato [NMDA], ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico [AMPA] o *ácido caínico;* cap. 12) desencadenan convulsiones en animales de experimentación *in vivo*. A la inversa, los agentes farmacológicos que estimulan la inhibición sináptica mediada por el GABA inhiben las convulsiones en diversos modelos. Los antagonistas del receptor del glutamato bloquean también las convulsiones en varios modelos, entre ellas las evocadas por electrochoque y por convulsivos químicos como pentilenotetrazol.

Estos estudios parecen apoyar la idea de que la regulación farmacológica de la función sináptica puede alterar la proclividad a las convulsiones, y brindan un marco teórico a los análisis electrofisiológicos destinados a aclarar la función de los mecanismos tanto sinápticos como no sinápticos en la expresión de las crisis y de la epilepsia. El progreso en las técnicas de electrofisiología ha estimulado el perfeccionamiento progresivo del nivel de análisis de los mecanismos de crisis convulsivas; en un principio sólo se disponía del electroencefalograma (EEG), pero progresivamente ha sido posible analizar poblaciones de neuronas (potenciales del campo), las neuronas individuales, las sinapsis individuales y los canales individuales de iones de neuronas individuales. Los estudios electrofisiológicos celulares de la epilepsia efectuados durante casi dos decenios, a partir de mediados del decenio de 1960, se centraron en la dilucidación de los mecanismos que fundamentan la *desviación de despolarización* (*depolarization shift*, DS), la correlación intracelular de la "espiga interictal" (fig. 19-1). La espiga interictal (entre crisis) es la onda en forma de aguja registrada en el EEG de pacientes epilépticos; es asintomática porque no conlleva cambios perceptibles en el comportamiento del sujeto. La localización de la espiga interictal ayuda a localizar la región cerebral en la cual se originan las convulsiones en un paciente determinado. La DS consiste en una gran despolarización de la membrana neuronal, aunada a una descarga de potenciales de acción. En la mayor parte de las neuronas corticales, la DS es generada por una gran corriente sináptica excitadora que puede intensificarse por activación de las corrientes intrínsecas de la membrana reguladas por el voltaje. Aunque los mecanismos que generan la DS se van conociendo mejor, aún no ha podido dilucidarse si la espiga interictal desencadena una convulsión, la inhibe o es un epifenómeno con respecto a la aparición de convulsiones en un encéfalo epiléptico. Si bien no ha podido responderse a estas interrogantes, el estudio de los mecanismos de la generación de los cambios de despolarización estableció las bases para investigar los mecanismos celulares de las convulsiones.

Durante el decenio de 1980, se crearon diversos modelos *in vitro* de crisis convulsivas en preparaciones de corte de cerebro aisladas, donde quedan preservadas muchas conexiones sinápticas. Se han generado sucesos electrográficos con aspectos semejantes a los registrados durante las convulsiones *in vivo*, en rebanadas de hipocampo, mediante muchos procedimientos, entre ellos alteración de los constitutivos fónicos de los medios de baño en las rebanadas de encéfalo (McNamara, 1994), como Ca^{2+} bajo, Mg^{2+} de cero o K^+ alto. La accesibilidad y el control experimental obtenidos con estas preparaciones han permitido investigar los procesos de inducción de convulsiones. El análisis de múltiples modelos *in vitro* confirmó la importancia de la función sináptica para iniciar las convulsiones y demostró que las reducciones leves (p. ej., 20%) de la función sináptica inhibidora podrían desencadenar la actividad epileptiforme, y que la activación de las sinapsis excitadoras sería un aspecto central en el inicio de estos fenómenos. Se identificaron otros factores importantes, entre ellos el volumen del espacio extracelular, así como las propiedades intrínsecas de algunas neuronas, como las de canales de iones regulados por voltaje que hacen de compuertas de K^+, Na^+ y Ca^{2+} (Traynelis y Dingledine, 1988). La identificación de estos factores sinápticos y no sinápticos controladores de las convulsiones *in vitro* señala objetivos farmacológicos potencialmente valiosos para regular la sensibilidad convulsiva *in vivo*.

Otros estudios se han centrado en la comprensión de los mecanismos mediante los cuales un cerebro normal se transforma en uno epiléptico. Algunas formas frecuentes de epilepsia parcial surgen meses a años después de lesión de la corteza sufrida como consecuencia de apoplejía, traumatismo u otros factores. Una profilaxia eficaz administrada a pacientes que tienen riesgo alto sería muy deseable. Los fármacos descritos en este capítulo proporcionan tratamiento sintomático; es decir, inhiben las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia. No se ha identificado un antiepileptógeno eficaz.

La comprensión de los mecanismos de la epileptogénesis en términos celulares y moleculares proporcionaría un marco para la creación de nuevos métodos terapéuticos. La disponibilidad de modelos en animales brinda una oportunidad para investigar los mecanismos subyacentes. Un modelo, denominado "activación inducida", se induce mediante estimulación eléctrica periódica, breve y de baja intensidad a las amígdalas u otras estructuras límbicas. Las estimulaciones iniciales desencadenan una crisis convulsiva eléctrica breve registrada en el EEG, sin cambio

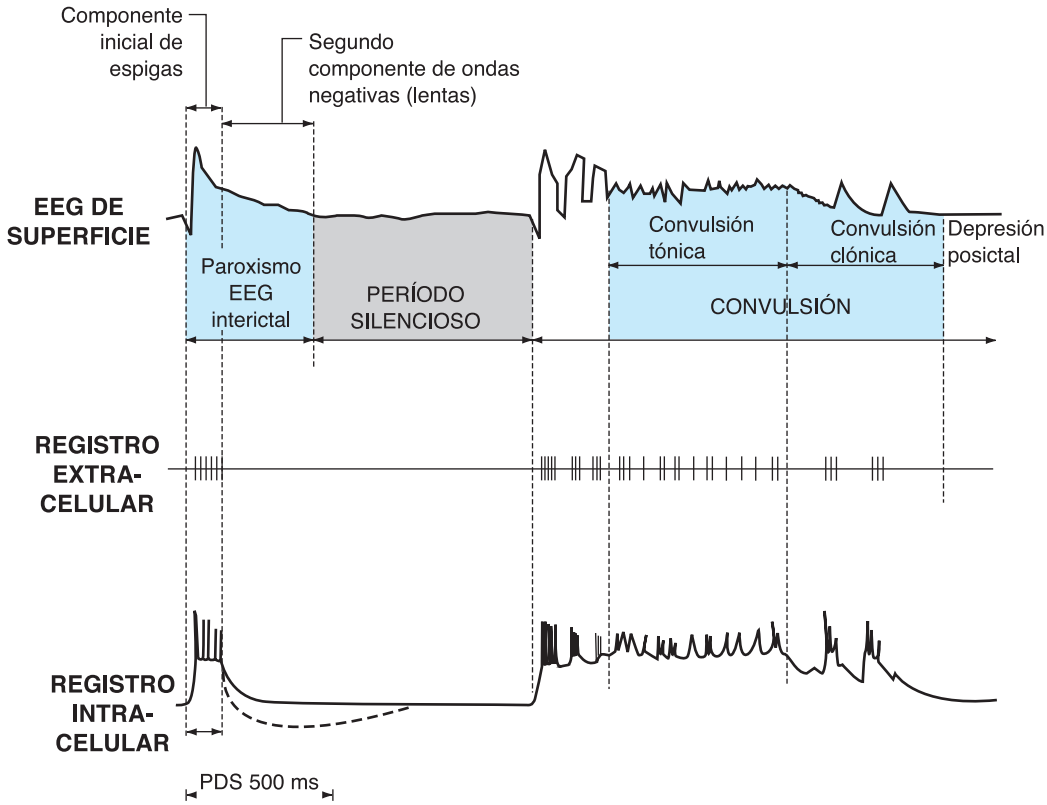


Figura 19-1. ***Relaciones entre los registros electrocardiográficos (EEG) corticales extracelulares e intracelulares en un foco convulsivo inducido por aplicación local de un fármaco convulsivo en la corteza de mamífero.*** El registro extracelular se efectúa a través de un filtro de paso alto (paso de frecuencias altas). Obsérvese la activación de alta frecuencia de la neurona, manifiesto tanto en el registro extracelular como en el intracelular durante el cambio de despolarización paroxístico (*paroxysmal depolarization shift,* PDS). (Modificado con autorización de Ayala *et al.*, 1973.)

del comportamiento, pero las estimulaciones repetidas (p. ej., 10 a 20) dan por resultado intensificación progresiva de las crisis convulsivas, lo cual culmina en crisis convulsivas tonicoclónicas. Una vez establecida, la sensibilidad aumentada a la estimulación eléctrica persiste durante el resto de la vida del animal. A pesar de la propensión extrema a crisis convulsivas intensas, no ocurren crisis convulsivas espontáneas o un padecimiento en verdad epiléptico, sino hasta que se han administrado 100 a 200 estimulaciones. La facilidad de control de la actividad inducida (esto es, estimulaciones administradas a conveniencia del investigador), su inicio gradual, y la facilidad para cuantificar la epileptogénesis (número de estimulaciones necesario para desencadenar crisis convulsivas tonicoclónicas) simplifican el estudio experimental. En los ratones, la deleción del gen que codifica al receptor de cinasa de tirosina *(tyrosine kinase),* TrkB, evita la epileptogénesis en el modelo con "activación" (He *et al.*, 2004), lo que sugiere que TrkB y sus vías de señalización corriente abajo son blancos atractivos para crear inhibidores de nuevas moléculas para evitar la epilepsia en sujetos con alto riesgo de padecerla.

Se han obtenido modelos adicionales por inducción de convulsiones incesantes durante horas ("estado epiléptico"), gracias a que se ha usado un estimulante, que es un quimioconvulsivo, como el ácido caínico o la *pilocarpina,* o estimulación eléctrica sostenida. El episodio rápido del estado epiléptico es seguido semanas después, por el comienzo de convulsiones espontáneas, paralelo intrigante en una situación de convulsiones febriles complejas en niños de corta edad, antes que años más tarde surjan convulsiones espontáneas. En contraste con la pérdida neuronal limitada o nula característica del modelo de activación inducida, en los modelos tanto con pilocarpina como con cainato ocurre destrucción manifiesta de neuronas del hipocampo, lo cual expresa aspectos de la esclerosis del hipocampo observada en seres humanos con crisis convulsivas graves de origen límbico. De hecho, el descubrimiento reciente de que las crisis convulsivas de origen febril complicadas pueden causar esclerosis del hipocampo en niños de corta edad (VanLandingham *et al.*, 1998) establece otro atributo común entre estos modelos y el padecimiento en seres humanos.

Surgen varias preguntas respecto de estos modelos. ¿Qué pasa durante el periodo latente entre estado epiléptico inducido por pilocarpina o cainato, y la aparición de crisis convulsivas espontáneas que causan la epilepsia? ¿Podrían mecanismos similares ser operativos en la aparición de la actividad inducida y durante el periodo latente después de estado epiléptico? ¿Un antiepileptógeno eficaz en uno de estos modelos podría ser útil en los otros?

Durante los dos últimos decenios se han obtenido datos importantes sobre los mecanismos de acción de los fármacos que son eficaces contra las convulsiones parciales (Macdonald y Greenfield, 1997). Estas observaciones se deben en gran parte a los estudios electrofisiológicos de modelos *in vitro* relativamente simples, como las neuronas aisladas del SNC del mamífero y conservadas en cultivo primario. El control experimental y la accesibilidad de estos modelos, junto con la atención cuidadosa a las concentraciones clínicamente importantes de los fármacos utilizados, permitieron aclarar los mecanismos. Aunque es difícil demostrar de manera inequívoca que el efecto de un medicamento determinado observado *in vitro* sea tanto necesario como suficiente para inhibir una crisis convulsiva en un animal o un ser humano *in vivo,* son excelentes las probabilidades de que, en realidad, los procesos putativos

identificados sean la base para los efectos anticonvulsivos de importancia clínica.

Los análisis electrofisiológicos de neuronas individuales durante una crisis convulsiva parcial muestran que las neuronas presentan despolarización y potenciales de acción de activación a frecuencias altas (fig. 19-1). Este modelo de activación neuronal es característico de las convulsiones y es poco frecuente durante la actividad neuronal fisiológica. Por tanto, cabría esperar que la inhibición selectiva de este modelo de activación redujera convulsiones con efectos indeseables mínimos. *Carbamazepina, lamotrigina, fenilhidantoína* y *ácido valproico* inhiben la activación de alta frecuencia a concentraciones que se sabe son eficaces para limitar las convulsiones en seres humanos (Macdonald y Greenfield, 1997). La inhibición de la activación de alta frecuencia se considera mediada por el decremento de la capacidad de los canales del Na^+ para recuperarse de dicha activación (fig. 19-2). Esto es, se requiere la abertura desencadenada por la despolarización de los canales del Na^+ en la membrana axoniana de una neurona, para que se origine un potencial de acción; después de su abertura, los canales se cierran de manera espontánea, proceso que se denomina *inactivación.* Se piensa que esta inactivación da origen al periodo rebelde, lapso breve después de un potencial de acción durante el cual es imposible evocar otro potencial. Al recuperarse de la inactivación, los canales del Na^+ quedan de nuevo preparados para participar en otro potencial de acción. Como la activación a una velocidad baja da un tiempo suficiente para que los canales del Na^+ se recuperen de la inactivación, ésta tiene poco o ningún efecto en la estimulación de baja frecuencia. Sin embargo, el decremento de la velocidad de recuperación de los canales de Na^+ limitaría la capacidad de una neurona para activar a frecuencias altas, efecto que tal vez sea la base de los de carbamazepina, lamotrigina, fenilhidantoína, *topiramato*, ácido valproico y *zonisamida* contra las convulsiones parciales.

La información obtenida acerca de los mecanismos de las convulsiones sugiere que el incremento de la inhibición sináptica mediada por el GABA reduciría la excitabilidad neuronal y aumentaría el umbral convulsivo. Se supone que diversos fármacos bloquean las convulsiones al regular la inhibición sináptica mediada por el GABA a través de una actividad en sitios distintos de la sinapsis (Macdonald y Greenfield, 1997). El principal receptor postsináptico del GABA liberado a nivel de la sinapsis se denomina receptor $GABA_A$ (cap. 16). La activación de éste inhibe a la célula postsináptica al incrementar el flujo de iones de Cl^- hacia el interior de la célula, lo cual tiende a hiperpolarizar la neurona. Las concentraciones clínicamente importantes tanto de benzodiazepinas como de barbitúricos pueden intensificar la inhibición mediada por el receptor $GABA_A$ a través de distintas acciones en dicho receptor (fig. 19-3), y este incremento en la inhibición tal vez sea la base de la eficacia de estos compuestos contra las convulsiones parciales y tonicoclónicas en el ser humano. A concentraciones más altas, como las que se utilizarían para estado epiléptico sostenido, estos fármacos pueden inhibir también la activación de alta frecuencia de los potenciales de acción. Un segundo mecanismo de intensificación de la inhibición sináptica mediada por el GABA parece ser el fundamento del mecanismo anticonvulsivo de la *tiagabina;* esta última inhibe el transportador de GABA, GAT-1, y reduce la captación neuronal y glial del GABA (Suzdak y Jansen, 1995) (fig. 19-3).

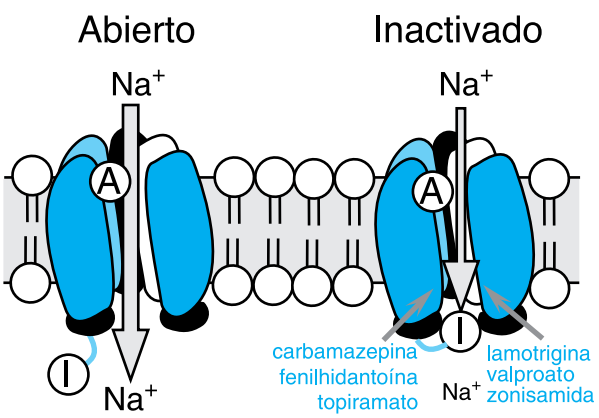


Figura 19-2. Inactivación del canal del Na^+ intensificada por el anticonvulsivo. Algunos anticonvulsivos (cuyos nombres se muestran en tipografía en color azul) prolongan la inactivación de los canales del Na^+ y, por tanto, reducen la capacidad de las neuronas para efectuar activación a frecuencias altas. Obsérvese que el propio canal inactivado parece conservarse abierto, pero que está bloqueado por la compuerta de inactivación (I). A, compuerta de activación.

Epilepsias de inicio generalizado: crisis de ausencia.

A diferencia de las crisis parciales, originadas en regiones circunscritas de la corteza cerebral, las de inicio generalizado se producen en la activación recíproca del tálamo y de dicha corteza (Huguenard, 1999). Entre las diversas formas de convulsiones generalizadas estudiadas más a fondo están las llamadas crisis de ausencia. La sincronía sobresaliente en la aparición de las descargas convulsivas generalizadas en zonas diseminadas de la neocorteza dio origen a la idea de que sincronizaba estas descargas una estructura situada en el tálamo, el tallo encefálico ("centrencéfalo") o en ambos sitios. Se prestó particular atención al tálamo tras la demostración de que la estimulación de baja frecuencia de las estructuras talámicas de la línea media desencadenaba ritmos EEG en la corteza, semejantes a las descargas de ondas en espiga características de las crisis de ausencia. Los registros intracerebrales con electrodos en seres humanos mostraron, de manera subsecuente, afección talámica y neocortical en la descarga de ondas y espigas propias de las crisis de ausencia.

Se han dilucidado las propiedades estructurales y funcionales del tálamo y la neocorteza que ocasionan descargas generalizadas de espiga/onda (Huguenard, 1999). El signo EEG definitorio de una crisis de ausencia lo son las descargas de espiga y onda generalizadas, con una frecuencia de tres por segundo (3 Hz). Estas descargas sincrónicas bilaterales de espiga y onda registradas localmente con electrodos en el tálamo y la neocorteza representan oscilaciones entre el tálamo y la neocorteza. La comparación del EEG y de los registros intracelulares expresa que las espigas del EEG concurren con la activación de potenciales de acción, seguidos de la onda lenta con bloqueo prolongado. Estos ritmos reverberantes de baja frecuencia son posibles por una combinación de factores, como conexiones sinápticas excitadoras recíprocas entre neocorteza y tálamo, lo mismo que propiedades intrínsecas de las neuronas del tálamo (Huguenard, 1999). Una propiedad intrínseca de las neuronas talámicas que posee una función central en la generación de espigas y ondas con una frecuencia de 3 Hz es una forma particular de corriente de Ca^{2+} regulada por voltaje, la corriente de umbral (*threshold*, "T") bajo. No obstante su pequeño tamaño en la mayor parte de las neuronas, en muchas de las del tálamo la corriente T es de gran amplitud. De hecho, las descargas de potenciales de acción de las neuronas talámicas son mediadas por activación de la corriente T. Esta corriente cumple una función amplificadora en las variaciones talámicas, y una oscilación es la espiga y la onda con una frecuencia de 3 Hz de la crisis de ausencia. Tiene importancia que el mecanismo principal por medio del cual parece actuar la mayor parte de los fármacos en las crisis de ausencia (*etosuximida*, ácido valproico) sea la inhibición

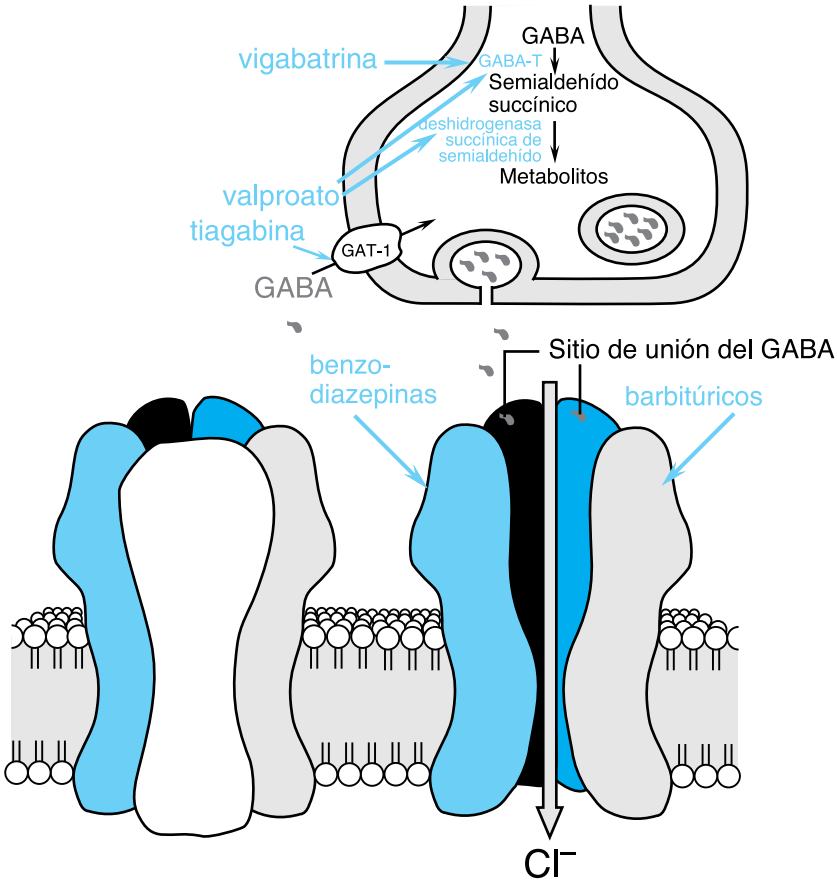


Figura 19-3. ***Transmisión sináptica incrementada del GABA.*** En presencia del GABA, el receptor $GABA_A$ (estructura del lado izquierdo) se abre, lo cual permite la entrada de Cl^-, que a su vez incrementa la polarización de la membrana (cap. 16). Algunos anticonvulsivos (cuyos nombres se indican con letras en color azul) actúan mediante reducción del metabolismo del GABA. Otros tienen efecto al nivel del receptor $GABA_A$ e incrementan la entrada de Cl^- por reacción al GABA. Como se describió en el texto, la gabapentina tiene al nivel presináptico el efecto de promover la descarga de GABA; en la actualidad se investiga su objetivo molecular. GABA-T, transaminasa de GABA; GAT-1, transportador de ácido aminobutírico γ (GABA).

de la corriente T (fig. 19-4) (Macdonald y Kelly, 1993). Por tanto, el bloqueo de los canales de iones regulados por voltaje es un mecanismo frecuente de acción de los anticonvulsivos, de los medicamentos contra las convulsiones parciales que bloquean los canales del Na^+ activados por voltaje, y de los fármacos contra las crisis de ausencia que bloquean los canales del Ca^{2+} activados por voltaje.

Estrategias genéticas en el tratamiento de las epilepsias. Las causas genéticas contribuyen a una enorme diversidad de epilepsias en seres humanos. Los orígenes genéticos son los encargados tan sólo de algunas formas raras heredadas por mecanismos autosómicos dominante o recesivo. Las causas mencionadas son principalmente el origen de algunas modalidades frecuentes, como la epilepsia mioclónica juvenil (*juvenile myoclonic epilepsy,* JME) o epilepsia con ausencia propia de la niñez (*childhood absence epilepsy*, CAE), trastornos que quizá se deben a la herencia de dos o más genes de sensibilidad. Los determinantes genéticos también pueden contribuir con cierto grado

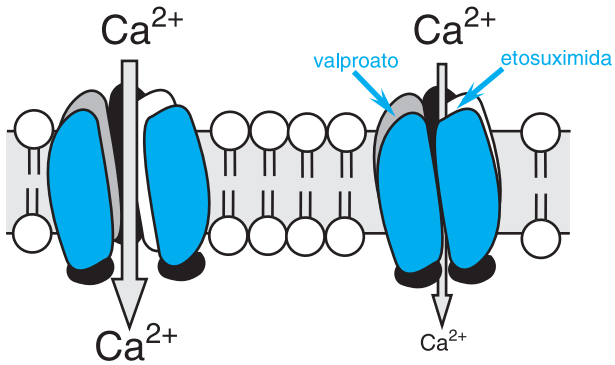


Figura 19-4. ***Reducción de la corriente por los canales de Ca^{2+} del tipo T inducida por los anticonvulsivos.*** Algunos antiepilépticos (en tipografía en color azul) reducen el flujo de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} del tipo T (cap. 12), con lo que se reduce la corriente de marcapaso subyacente al ritmo talámico en espigas y ondas que se registra en las crisis de ausencia generalizadas.

de riesgo a epilepsias causadas por lesión de la corteza cerebral.

Se han hecho enormes progresos en los conocimientos sobre el origen genético de la epilepsia de mamíferos. Se han identificado genes mutantes de epilepsias sintomáticas en que el trastorno al parecer es una manifestación de alguna enfermedad neurodegenerativa profunda. Casi todos los individuos con epilepsia, neurológicamente son normales y por ello, asume interés particular dilucidar cuáles son los genes mutantes que serían el punto de origen de la epilepsia familiar en personas por lo demás normales; ello hizo que se identificaran de manera satisfactoria 11 genes diferentes que intervenían en síndromes epilépticos distintos aunque raros de tipo idiopático, que explicaban menos de 1% de todas las epilepsias de seres humanos. Como aspecto interesante, casi todos los genes mutantes codifican canales iónicos regulados por voltaje o ligandos (Scheffer y Berkovic, 2003). Se han identificado mutaciones en los canales de sodio y de potasio regulados por voltaje, y en canales regulados por GABA y acetilcolina. Son complejas las correlaciones genotipo/fenotipo de tales síndromes genéticos; la misma mutación en un canal puede acompañarse de síndromes clínicos divergentes que van desde convulsiones febriles simples hasta convulsiones rebeldes con deterioro intelectual. Por el contrario, algunos síndromes de epilepsia prácticamente idénticos se han vinculado con mutación de genes distintos. El planteamiento de que genes codifican canales iónicos en la epilepsia de tipo familiar es muy interesante, porque trastornos episódicos en que participan otros órganos pudieran ser consecuencia de mutaciones de tales genes. Por ejemplo, se han vinculado trastornos episódicos del corazón (arritmias); músculo estriado (parálisis periódicas); cerebelo (ataxia episódica); vasos (migraña hemipléjica familiar), y otros órganos, con mutaciones en genes que codifican componentes de los canales de iones regulados por voltaje (Ptacek, 1997).

Las consecuencias electrofisiológicas celulares de algunas de las mutaciones mencionadas guardan una relación desconcertante con mecanismos de convulsiones y anticonvulsivos. Por ejemplo, la epilepsia generalizada con convulsiones febriles (*generalized epilepsy with febrile seizures*, GEFS+) es causada por la mutación puntual en la subunidad β del canal de sodio regulado por voltaje *(SCN1B)*. Como se describió, algunos anticonvulsivos actúan en los canales de sodio para inactivarlos; el fenotipo del canal mutado de sodio al parecer entraña defectos en la inactivación (Wallace *et al.*, 1998).

En ningún caso se ha dilucidado la forma en que un genotipo ocasiona un fenotipo epiléptico, pero la obtención de ratones con mutaciones en los genes "candidatos" seguramente constituirá una herramienta de gran capacidad para dilucidar la forma en que el genotipo produce el fenotipo. Sin embargo, los conductos humanos mutados e identificados sugieren que hay algunas moléculas "desconcertantes" que sirven de blanco para la obtención de anticonvulsivos que actúan por mecanismos nuevos. Además, es probable que se identifiquen otros genes adicionales de epilepsia.

ANTICONVULSIVOS: CONSIDERACIONES GENERALES

Historia. Los primeros antiepilépticos fueron los *bromuros* que se utilizaron a finales del siglo XIX. El *fenobarbital* fue el primer agente orgánico sintético que, según investigaciones, poseía actividad anticonvulsiva. Sin embargo, su utilidad se circunscribía sólo a las crisis tonicoclónicas generalizadas, y en menor grado a las convulsiones parciales simples y complejas. No tuvo efecto alguno en las crisis de ausencia. Merritt y Putnam crearon el método de electrochoque en animales de experimentación para identificar la eficacia anticonvulsiva de algunos agentes químicos; en una sesión de investigación de diversos productos identificaron que la *difenilhidantoína* (llamada más adelante fenilhidantoína [fenitoína]) suprimía las convulsiones, sin poseer efectos sedantes. La prueba de electrochoque es muy útil, porque los medicamentos que son eficaces contra la extensión tónica de la pata trasera inducida por el electrochoque por lo común resultaron eficaces contra las convulsiones parciales y tonicoclónicas en seres humanos. Otra prueba de detección, la de las convulsiones inducidas por el pentilenotetrazol, un quimioconvulsivo, ha tenido su mayor utilidad para identificar medicamentos eficaces contra las convulsiones mioclónicas en seres humanos. Los dos métodos se usan todavía. Las estructuras químicas de muchos de los fármacos introducidos antes de 1965 guardaban relación estrecha con el fenobarbital e incluyeron las hidantoínas y las succinimidas. Entre la fecha mencionada y 1990 se introdujeron las benzodiazepinas con estructuras químicamente diferentes, un iminoestilbeno (carbamazepina) y el ácido carboxílico con cadena ramificada (ácido valproico) y en el decenio de 1990 se identificaron la feniltriazina (lamotrigina), un análogo tricíclico de GABA *(gabapentina)*, un monosacárido con sustitución de sulfamato (topiramato), un derivado del ácido nipecótico (tiagabina) y un derivado pirrolidínico *(levetiracetam)*.

Aspectos terapéuticos. El anticonvulsivo ideal suprimiría todas las convulsiones, sin generar efectos adversos de ninguna clase. Los medicamentos de uso actual logran el control de la actividad convulsiva en algunos pacientes, no sin causar, en muchos casos, efectos no deseados que varían en gravedad desde trastorno mínimo del sistema nervioso central hasta muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática. El clínico que trata pacientes epilépticos afronta, por tanto, el riesgo de seleccionar el fármaco apropiado o la combinación que logre el mejor control de las convulsiones en un sujeto dado, a más de un nivel aceptable de efectos indeseables. Por lo general, se sostiene que se pueden suprimir por completo las convulsiones hasta en 50% de los pacientes, y que esta supresión mejora en grado importante en una proporción adicional de 25%. El grado de éxito varía en función del tipo de crisis convulsivas, la causa, y otros factores.

Para reducir la toxicidad, debe preferirse el tratamiento con un solo fármaco. Si no se eliminan las convulsiones con concentraciones plasmáticas adecuadas del medicamento inicial, se prefiere sustituir al primer fármaco por un segundo, en vez de efectuar administración concurrente de otra sustancia. Sin embargo, quizá se requiera terapéutica con fármacos múltiples, en especial cuando ocurren dos o más tipos de convulsiones en el mismo paciente.

La medición de las concentraciones plasmáticas del fármaco facilita lograr una medicación anticonvulsiva óptima, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, después de los ajustes posológicos, en caso de fracaso de la terapéutica, cuando se manifiestan efectos tóxicos, o cuando se instituye tratamiento con muchos medicamentos. Sin embargo, los efectos clínicos de algunos compuestos no se correlacionan bien con sus cifras plasmáticas, y las concentraciones recomendadas son, por tanto, sólo guías de referencia para el tratamiento. El programa terapéutico final debe definirse según la valoración clínica del efecto y la toxicidad.

A continuación se resumen los principios generales de la farmacoterapia de las epilepsias, después de una descripción de cada sustancia por separado.

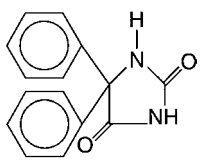
HIDANTOÍNAS

Fenilhidantoína (fenitoína)

Este fármaco (difenilhidantoína; DILANTIN) es eficaz contra todos los tipos de convulsiones parciales y tonicoclónicas, pero no contra las crisis de ausencia. En ediciones anteriores de este libro se describen las propiedades de otras hidantoínas (*etotoína*, PEGANONE).

Historia. Si bien Biltz sintetizó la fenilhidantoína en 1908, su actividad anticonvulsiva no se descubrió hasta 1938. En contraste con el descubrimiento accidental previo de las propiedades anticonvulsivas del bromuro y el fenobarbital, la fenilhidantoína fue producto de la búsqueda de compuestos para suprimir las convulsiones por electrochoque en animales de laboratorio entre las sustancias no sedantes estructuralmente relacionadas con el fenobarbital; en ese mismo año, empezó a administrarse para el tratamiento de la epilepsia. Como este fármaco no es sedante a dosis ordinarias, se estableció que los anticonvulsivos no necesitan inducir somnolencia, y ello motivó la búsqueda de sustancias con acción anticonvulsiva selectiva.

Relaciones entre estructura y actividad. La fórmula estructural de la fenilhidantoína es la siguiente:



FENILHIDANTOÍNA

Parece esencial un sustitutivo 5-fenilo u otro de tipo aromático para la actividad contra las convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Los sustitutivos alquilo en la posición 5 contribuyen a la sedación, propiedad de que carece la fenilhidantoína. El carbono en la posición 5 produce la asimetría, pero parece haber poca diferencia en la actividad entre isómeros.

Efectos farmacológicos. ***Sistema nervioso central.*** La fenilhidantoína ejerce actividad anticonvulsiva sin producir depresión general del SNC. A dosis tóxicas, puede originar signos excitadores y, a valores letales, cierto tipo de rigidez de descerebración.

El efecto más importante de la fenilhidantoína es su propiedad para modificar el modelo de las convulsiones máximas por electrochoque. La fase tónica característica se puede abolir por completo, pero quizás intensifique y prolongue la fase convulsiva clónica residual. Esta acción modificadora de las convulsiones se observa con muchos otros anticonvulsivos que tienen eficacia contra las convulsiones tonicoclónicas generalizadas. En contraste, la fenilhidantoína no inhibe las convulsiones clónicas evocadas por el pentilenotetrazol.

Mecanismo de acción. La fenilhidantoína limita la activación repetitiva de los potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida de las neuronas de la médula espinal del ratón conservadas *in vitro* (McLean y Macdonald, 1986b). Este efecto es mediado por retraso en la velocidad de recuperación de los canales del Na^+ activados por voltaje a partir de la inactivación, una acción que depende tanto del voltaje (mayor efecto si la membrana está despolarizada) como del uso. Estos efectos de la fenilhidantoína son evidentes dentro del margen terapéutico de concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del ser humano, valores que se correlacionan con la cifra de fenilhidantoína libre (o no fija) en plasma. A estas concentraciones, los efectos en los canales del Na^+ son selectivos, puesto que no se identifican cambios de la actividad espontánea o reacciones al GABA o al glutamato aplicados de manera iontoforética. A concentraciones 5 a 10 veces mayores, se ponen de manifiesto efectos múltiples de la fenilhidantoína, entre ellos reducción de la actividad espontánea, intensificación de las reacciones al GABA y otros más; estos efectos pueden ser subyacentes a cierta parte de la toxicidad indeseable que conllevan las concentraciones altas de fenilhidantoína.

Propiedades farmacocinéticas. La fenilhidantoína (fenitoína) se distribuye en dos tipos de presentaciones ingeribles, con diferencias en sus características farmacocinéticas: son las formas de liberación rápida y de liberación extendida. Es factible administrar una sola dosis al día sólo con las presentaciones de liberación extendida, y a causa de diferencias en la disolución y otros factores que dependen de la presentación, el nivel plasmático de fenilhidantoína puede modificarse cuando se cambia de una presentación a otra. También puede surgir confusión porque las diferentes presentaciones incluyen fenilhidantoína sola o sódica. Por tal razón, dosis similares se pueden calcular de modo aproximado si se consideran los "equivalentes de fenilhidantoína", pero también se necesita medir de manera seriada los niveles séricos para asegurar la "seguridad" o inocuidad terapéutica.

Las propiedades farmacocinéticas de la fenilhidantoína están influidas de manera notoria por su unión a proteínas séricas, falta de linealidad de su cinética de eliminación, y su metabolismo por citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP). La fenilhidantoína se encuentra extensamente unida (alrededor de 90%) a proteínas séricas, sobre todo a albúmina. Pequeñas variaciones del porcentaje de fenilhidantoína que está unida influyen de manera notoria sobre la cantidad absoluta de fármaco libre (activo); en recién nacidos son evidentes proporciones aumentadas de fármaco libre, así como en pacientes con hipoalbuminemia y urémicos. Algunos medicamentos, como el *valproato*, pueden competir con la

Cuadro 19-2
*Interacciones de anticonvulsivos con enzimas microsómicas hepáticas**

FÁRMACO	INDUCE EL CYP	INDUCE LA UGT	INHIBE CYP	INHIBE UGT	METABOLIZADO MEDIANTE CYP	METABOLIZADO POR UGT
Carbamazepina	Familias 2C9;3A	Sí			1A2;2C8;2C9;3A4	No
Etosuximida	No	No	No	No	Dudoso	Dudoso
Fenilhidantoína	Familias 2C;3A	Sí	Sí	No	2C9;2C19	No
Fenobarbital	Familias 2C;3A	Sí	Sí	No	2C9;2C19	No
Gabapentina	No	No	No	No	No	No
Lamotrigina	No	Sí	No	No	No	Sí
Levetiracetam	No	No	No	No	No	No
Oxcarbazepina	3A4/5	Sí	2C19	Débil	No	Sí
Primidona	Familias 2C;3A	Sí	Sí	No	C9;2C19	No
Tiagabina	No	No	No	No	3A4	No
Topiramato	No	No	2C19	No		
Valproato	No	No	2C9	Sí	2C9;2C19	Sí
Zonisamida	No	No	No	No	3A4	Sí

*CYP, citocromo P450; UGT, uridina difosfato-glucuronosiltransferasa. FUENTE: Basado en Anderson, 1998.

fenilhidantoína por sitios de unión en proteínas plasmáticas; cuando se combina con inhibición del metabolismo de fenilhidantoína mediado por valproato, pueden sobrevenir aumentos notorios de la fenilhidantoína libre. La medición de esta última, más que de la total, permite la valoración directa de este problema potencial en el tratamiento de pacientes.

La fenilhidantoína es uno de los pocos medicamentos cuya velocidad de eliminación varía en función de su concentración (esto es, la tasa es no lineal). La semivida plasmática de este medicamento varía entre 6 y 24 h a concentraciones plasmáticas de menos de 10 μg/ml, pero aumenta cuando hay concentraciones más altas; como resultado, la cifra plasmática aumenta de modo desproporcionado a medida que se incrementa la dosificación, incluso con ajustes pequeños para cifras cerca del límite terapéutico.

La mayor parte de la fenilhidantoína (95%) se metaboliza principalmente en el retículo endoplásmico hepático, y por medio de la isoforma del citocromo P450 2C9/10, y en menor grado por la CYP2C19 (cuadro 19-2). El principal metabolito, un derivado parahidroxifenilo, es inactivo. Debido a que su metabolismo es sensible de saturación, otros fármacos que se metabolizan mediante estas enzimas pueden inhibir el metabolismo de la fenilhidantoína y generar aumento de la concentración de la misma. Por el contrario, ésta puede bloquear la velocidad de desintegración de otros compuestos que son sustratos para estas enzimas; uno de esos medicamentos es la *warfarina*, y la adición de fenilhidantoína en un paciente que esté recibiendo warfarina puede ocasionar trastornos del sangrado (cap. 54). Surge un mecanismo alternativo de interacciones farmacológicas a partir de la capacidad de la fenilhidantoína para inducir diversos CYP (cap. 3); la administración concomitante de esta sustancia y medicamentos metabolizados por estas enzimas puede conducir a incremento de la desintegración de esos fármacos. A este respecto cabe hacer particular mención de los anticonceptivos orales, que se metabolizan por medio de la CYP3A4; el tratamiento con fenilhidantoína podría aumentar el metabolismo de los anticonceptivos orales y conducir a embarazo no planeado. El efecto teratógeno potencial de la fenilhidantoína subraya la importancia de la atención a esta interacción. La carbamazepina, la *oxcarbazepina*, el fenobarbital y la *primidona* también pueden inducir la CYP3A4 y, de igual modo, podrían incrementar la desintegración de anticonceptivos orales.

La solubilidad acuosa baja de la fenilhidantoína dio por resultado diversos problemas para el uso por vía intravenosa, y condujo a la producción de la *fosfenilhidantoína*, un profármaco hidrosoluble. La fosfenilhidantoína (CEREBYX) se convierte en fenilhidantoína por medio de fosfatasas en el hígado y los eritrocitos, con una semivida de 8 a 15 min. La fosfenilhidantoína se liga extensamente (95 a 99%) a proteínas del plasma de seres humanos, de preferencia albúmina; dicha unión es saturable y el compuesto mencionado desplaza a la fenilhidantoína de los sitios de unión con proteínas. La fosfenilhidantoína es útil en adultos con convulsiones parciales o generalizadas cuando conviene la administración intravenosa o intramuscular.

Toxicidad. Los efectos tóxicos de la fenilhidantoína dependen de la vía de administración, el tiempo de exposición y el programa de dosificación.

Cuando la fosfenilhidantoína, el profármaco hidrosoluble, se da por vía intravenosa con rapidez excesiva en el tratamiento urgente del estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas, con hipotensión o sin ella, depresión del SNC o diversas manifestaciones de esta clase juntas. Aunque ocurre toxicosis cardíaca con mayor frecuencia en los pacientes geriátricos y en quienes portan cardiopatía diagnos-

ticada, se puede desarrollar también en pacientes jóvenes y sanos. Estas complicaciones se tornan mínimas al administrar la fosfenilhidantoína a una tasa de menos de 150 mg de equivalentes de fenilhidantoína sódica por minuto, un ritmo que por tanto no debe excederse. La sobredosificación oral aguda da por resultado signos relacionados con efectos en el cerebelo y el sistema vestibular; las dosis altas se han relacionado con atrofia cerebelosa notable. Los efectos tóxicos vinculados con la medicación prolongada son también, primordialmente, efectos cerebelosos y vestibulares vinculados con la dosis, pero incluyen otras acciones en el SNC, cambios del comportamiento, incremento de la frecuencia de las convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. El hirsutismo es un efecto adverso muy preocupante en mujeres jóvenes. Por lo general, estos fenómenos pueden volverse tolerables mediante ajuste apropiado del programa de dosificación. Los efectos adversos graves, entre ellos los de piel, médula ósea e hígado, son quizá manifestaciones de alergia al fármaco. Aunque poco frecuentes, requieren interrumpir la administración de este medicamento. En ocasiones, se observa incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de las enzimas a las que se recurre para valorar la función hepática; como estos cambios son transitorios y pueden resultar, al menos en parte, de inducción de la síntesis de enzimas, no obligan a interrumpir el suministro del fármaco.

Se produce hiperplasia gingival en casi 20% de todos los sujetos durante el tratamiento a largo plazo, y tal vez sea la manifestación más frecuente de la intoxicación por fenilhidantoína en niños y adolescentes jóvenes; puede ser más frecuente en individuos que presentan también rasgos faciales burdos. El crecimiento excesivo de tejido parece caracterizarse por metabolismo alterado de la colágena. No se ven afectadas las porciones adóncicas de las encías. El trastorno no necesita supresión forzosa de medicamento, y se puede volver mínimo mediante buena higiene bucal.

Son diversos los efectos endocrinos notificados. Se ha observado inhibición de la liberación de hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH) en pacientes con secreción inapropiada de esta hormona. Hiperglucemia y glucosuria tal vez se deban a inhibición de la secreción de insulina. La osteomalacia, con hipocalcemia y aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, se ha atribuido tanto a trastorno del metabolismo de la vitamina D como a inhibición de la absorción intestinal del Ca^{2+}. La fenilhidantoína incrementa el metabolismo de la vitamina K y reduce la concentración de proteínas dependientes de esta vitamina que son importantes para el metabolismo normal del Ca^{2+} en el hueso. Esto explicaría por qué no siempre mejora la osteomalacia con la administración de vitamina D.

Entre las reacciones de hipersensibilidad se encuentran exantema morbiliforme en 2 a 5% de los pacientes y, a veces, reacciones cutáneas más graves, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson. Se ha informado lupus eritematoso generalizado y necrosis hepática potencialmente letal. Entre las reacciones hematológicas están neutropenia y leucopenia. Se han registrado también casos de aplasia eritrocítica, agranulocitosis y trombocitopenia leve. La linfadenopatía, que remeda enfermedad de Hodgkin y linfoma maligno, conlleva una menor producción de inmunoglobulina A (IgA). Han ocurrido hipoprotrombinemia y hemorragia en neonatos de mujeres que recibieron fenilhidantoína durante el embarazo; el tratamiento y la profilaxia con vitamina K son eficaces.

Concentraciones plasmáticas del fármaco. Suele observarse una buena correlación entre la concentración total de fenilhidantoína en plasma y su efecto clínico. Por lo general, se logra control de las convulsiones con concentraciones mayores de 10 μg/ml, en tanto surgen efectos tóxicos como nistagmo con cifras cercanas a 20 μg/mililitro.

Interacciones farmacológicas. La administración concurrente de cualquier fármaco metabolizado por CYP2C9 o CYP2C10 puede aumentar la concentración plasmática de fenilhidantoína al disminuir su tasa de metabolismo. La carbamazepina, que puede intensificar el metabolismo de la fenilhidantoína, produce una *reducción* bien comprobada de la concentración de este último fármaco. A la inversa, la fenilhidantoína reduce la concentración de carbamazepina. La interacción entre fenilhidantoína y fenobarbital es variable.

Aplicaciones terapéuticas. ***Epilepsia.*** La fenilhidantoína es uno de los anticonvulsivos más utilizados y resulta eficaz contra las convulsiones parciales y tonicoclónicas, pero no en las crisis de ausencia. El uso de fenilhidantoína y otros compuestos para el tratamiento de las epilepsias se describe con mayor amplitud al final de este capítulo. Los preparados de fenilhidantoína difieren de manera significativa en cuanto a su biodisponibilidad e índice de absorción. En términos generales, se necesita tratar constante y congruentemente a los pacientes con el mismo fármaco de un solo fabricante. Sin embargo, en caso de que se torne necesario hacer cambios temporales entre un producto y otro, se tendrá gran cuidado de escoger un fármaco con equivalencia terapéutica y hay que estudiar a los pacientes en cuanto a si se perdió el control de las convulsiones o ha comenzado a padecer nuevos efectos tóxicos.

Otras aplicaciones. Algunos casos de neuralgia del trigémino y otras relacionadas parecen reaccionar a la fenilhidantoína, pero en estos casos quizá sea preferible la carbamazepina. En el capítulo 34 se analiza el uso de la fenilhidantoína para tratar las arritmias cardíacas.

BARBITÚRICOS ANTICONVULSIVOS

En el capítulo 16 se estudia la farmacología de los barbitúricos como clase; en este capítulo, el análisis se limita a los dos barbitúricos utilizados en el tratamiento de las epilepsias.

Fenobarbital

Éste (LUMINAL, otros productos) fue el primer anticonvulsivo orgánico eficaz. Tiene toxicidad relativamente baja, es barato y se conserva como uno de los fármacos más eficaces y de mayor uso con esta finalidad.

Relaciones entre estructura y actividad. En el capítulo 16 se ilustra la fórmula estructural del fenobarbital (ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico). Se han estudiado a fondo las relaciones entre estructura y actividad de los barbitúricos. Se logra la actividad anticonvulsiva máxima cuando el sustitutivo en la posición 5 es un grupo fenilo. El derivado 5,5-difenilo tiene menos potencia anticonvulsiva que el fenobarbital, pero carece virtualmente de actividad hipnótica. En cambio, el ácido 5,5-dibenzilbarbitúrico produce convulsiones.

Propiedades anticonvulsivas. La mayor parte de los barbitúricos posee propiedades anticonvulsivas. Sin embargo, la capacidad de algunos de tales compuestos, como el fenobarbital, para ejercer acción anticonvulsiva máxima a dosis inferiores a las requeridas para la hipnosis, es lo que determina su utilidad clínica como anticonvulsivos. El fenobarbital es

activo en la mayor parte de las pruebas anticonvulsivas en animales, pero es relativamente no selectivo. Inhibe la extensión tónica de los cuartos traseros en los modelos de electrochoque máximo, de convulsiones crónicas evocadas por el pentilenotetrazol y de convulsiones por activación inducida.

Mecanismo de acción. El mecanismo por el cual el fenobarbital inhibe las convulsiones incluye, posiblemente, potenciación de la inhibición sináptica por una acción en el receptor $GABA_A$. Los registros intracelulares de las neuronas corticales o raquídeas del ratón pusieron de manifiesto que el fenobarbital intensifica las reacciones al GABA aplicado de manera iontoforética. Estos efectos se han observado a concentraciones terapéuticamente importantes de fenobarbital. Los análisis de canales únicos en parches exteriorizados aislados de neuronas de la médula espinal del ratón revelaron que el fenobarbital incrementaba la corriente mediada por el receptor de $GABA_A$, al aumentar la duración de las descargas de corrientes mediadas por el receptor del $GABA_A$, sin cambiar la frecuencia de estas descargas (Twyman *et al.*, 1989). A concentraciones que exceden a las terapéuticas, el fenobarbital limita también la activación repetitiva sostenida. Éste puede ser el mecanismo de base de alguno de los efectos anticonvulsivos de las concentraciones más altas de fenobarbital que se logran durante el tratamiento del estado epiléptico.

Propiedades farmacocinéticas. La absorción oral de fenobarbital es completa, pero lenta en cierto grado; se obtienen concentraciones plasmáticas máximas varias horas después de administrar una sola dosis. Se fija en una proporción de 40 a 60% en proteínas plasmáticas, y en un grado similar a los tejidos, entre ellos el cerebral. Incluso 25% de una dosis es eliminada por la excreción del fármaco original, por los riñones, y depende del pH; el resto es inactivado por las enzimas microsómicas del hígado, en particular CYP2C9, y hay un grado menor de metabolismo por parte de CYP2C19 y CYP2E1. El fenobarbital induce la actividad de la enzima uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) y también las subfamilias de CYP2C y CYP3A. Los fármacos metabolizados por dichas enzimas pueden ser degradados con mayor rapidez si también se administra fenobarbital conjuntamente; como dato importante, los anticonceptivos orales son metabolizados por citocromo P450 3A4.

Toxicidad. La sedación, efecto adverso más frecuente del fenobarbital, es notable en cierto grado en todos los pacientes al iniciarse el tratamiento, pero aparece tolerancia durante la medicación prolongada. Ocurren nistagmo y ataxia con la dosificación excesiva. En ocasiones, el fenobarbital produce irritabilidad e hiperactividad en niños, y agitación y confusión en los sujetos de avanzada edad.

En 1 a 2% de los pacientes sobreviene un exantema escarlatiniforme o morbiliforme, quizá con otras manifestaciones de alergia al fármaco. Es poco frecuente la dermatitis exfoliativa. Se ha observado hipoprotrombinemia con hemorragia en los neonatos de mujeres que han recibido fenobarbital durante el embarazo; la vitamina K es eficaz en el tratamiento o la profilaxia. Al igual que en la fenilhidantoína, se producen anemia megaloblástica que reacciona al folato, y osteomalacia que reacciona a las dosis altas de vitamina D durante la terapéutica a largo plazo de la epilepsia con fenobarbital. En el capítulo 16 se analizan otros efectos adversos del fenobarbital.

Concentraciones plasmáticas del fármaco. Durante el tratamiento prolongado en adultos, la concentración plasmática de fenobarbital promedio es de 10 μg/ml por dosis diaria de 1 mg/kg de peso; en niños, el valor es de 5 a 7 μg/ml por 1 mg/kg de peso. Aunque no hay una relación precisa entre los resultados terapéuticos y la concentración plasmática del fármaco, suele recomendarse que ésta alcance valores de 10 a 35 μg/ml en el control de las convulsiones.

Las relaciones entre la concentración plasmática de fenobarbital y sus efectos adversos varían con el desarrollo de tolerancia. No suele haber sedación, nistagmo ni ataxia con concentraciones menores de 30 μg/ml durante el tratamiento prolongado, pero se manifestarán efectos adversos por varios días con cifras más bajas cuando se inicia el tratamiento, o en todos los casos en que se incrementa la dosificación. Concentraciones mayores de 60 μg/ml pueden causar intoxicación notable en el individuo sin tolerancia.

Como puede haber efectos tóxicos graves en el comportamiento a pesar de la ausencia de signos manifiestos, el médico debe resistirse a la tendencia de mantener a los pacientes, en particular niños, bajo planes demasiado altos de fenobarbital. La concentración plasmática del fármaco ha de incrementarse por arriba de 30 a 40 μg/ml sólo si el tratamiento se tolera de manera adecuada, y nada más en los casos en que contribuya de modo importante al control de las convulsiones.

Interacciones farmacológicas. Las interacciones entre el fenobarbital y otros fármacos suelen consistir en los fenómenos de inducción de las CYP hepáticas por el fenobarbital (caps. 3 y 16). Ya se comentó la interacción variable con la fenilhidantoína. Las cifras plasmáticas de fenobarbital se pueden incrementar hasta 40% durante la administración concurrente de ácido valproico (*véase* más adelante en este capítulo).

Aplicaciones terapéuticas. El fenobarbital es un fármaco eficaz para tratar las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y las parciales. Su eficacia, su baja toxicidad y su costo reducido lo han convertido en un agente terapéutico importante en estos tipos de epilepsia. Sin embargo, sus efectos sedantes y su tendencia a trastornar el comportamiento en los niños han disminuido su aplicación como medicamento primario.

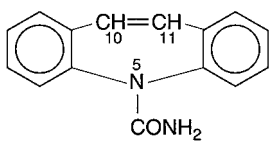
El *mefobarbital* (MEBARAL) es el *N*-metilfenobarbital; éste es *N*-desmetilado en el retículo endoplásmico hepático, y la mayor parte de su actividad durante el tratamiento a largo plazo se puede atribuir a la acumulación de fenobarbital. Como consecuencia, propiedades farmacológicas, toxicidad y aplicaciones clínicas del mefobarbital son las mismas que las del fenobarbital.

IMINOESTILBENOS

Carbamazepina

Ésta (TEGRETOL, CARBATROL, otros productos) inicialmente se aprobó en Estados Unidos como anticonvulsivo en 1974. Se ha utilizado desde el decenio de 1960 para tratar la neuralgia del trigémino. En la actualidad, se considera un medicamento primario para la terapéutica de las convulsiones parciales y tonicoclónicas.

Propiedades químicas. Desde el punto de vista químico, la carbamazepina se relaciona con los antidepresivos tricíclicos. Es un derivado del iminoestilbeno, con un grupo carbamilo en la posición 5; esta mitad es esencial para la actividad anticonvulsiva potente. Su fórmula estructural es la siguiente:



CARBAMAZEPINA

Efectos farmacológicos. Aunque en animales y seres humanos, los efectos de la carbamazepina son similares en muchos sentidos a los de la fenilhidantoína, ambos fármacos difieren en varios aspectos importantes. Se ha encontrado que la carbamazepina genera reacciones terapéuticas en pacientes maniacodepresivos, entre ellos algunos en los que es ineficaz el carbonato de litio. Más aún, tiene efectos antidiuréticos que en ocasiones conllevan reducción de las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) en plasma. No se conocen con claridad los mecanismos de tales efectos de la carbamazepina.

Mecanismo de acción. Al igual que la fenilhidantoína, la carbamazepina limita la activación repetitiva de potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida de la médula espinal del ratón o las neuronas corticales conservadas *in vitro* (McLean y Macdonald, 1986b). Este fenómeno aparece mediado por un decremento en la velocidad de recuperación de los canales del Na^+ activados por voltaje, a partir de la inactivación. Estas acciones de la carbamazepina se manifiestan con concentraciones que se hallan dentro de los límites terapéuticos del fármaco en el LCR del ser humano. Los efectos de la carbamazepina son selectivos a estas concentraciones, puesto que no hay influencia alguna en la actividad espontánea ni en las reacciones al GABA o al glutamato aplicados de manera iontoforética. El metabolito de la carbamazepina, 10,11-epoxicarbamazepina, limita también la activación repetitiva sostenida a concentraciones de importancia terapéutica, lo cual sugiere que este metabolito puede contribuir a la eficacia anticonvulsiva de la carbamazepina.

Propiedades farmacocinéticas. Las características farmacocinéticas de la carbamazepina son complejas. Dependen de su solubilidad acuosa limitada y de la eficacia de muchos anticonvulsivos, entre ellos la propia carbamazepina, para incrementar su conversión en metabolitos activos por las enzimas oxidativas hepáticas.

Administrada por vía oral, la carbamazepina se absorbe con lentitud y de manera errática. Suelen observarse cifras plasmáticas máximas en plazo de 4 a 8 h después de la ingestión, pero éstas se pueden retrasar hasta 24 h, sobre todo después de proporcionar una dosis grande. El medicamento se distribuye con rapidez por todos los tejidos. En promedio, 75% de la carbamazepina se liga a proteínas plasmáticas y sus concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al parecer corresponden a la concentración del fármaco libre en el plasma.

La vía predominante del metabolismo en el ser humano consiste en su conversión en 10,11-epóxido. Este metabolito es tan activo como el compuesto original en varias especies animales, y sus concentraciones en plasma y encéfalo pueden llegar a 50% de las de la carbamazepina, en especial durante la administración concurrente de fenilhidantoína o fenobarbital. El 10,11-epóxido se metaboliza en mayor grado aun hasta compuestos inactivos, que se excretan por la orina principalmente como conjugados del ácido glucurónico. La carbamazepina también es inactivada por conjugación e hidroxilación. La CYP3A4 del hígado es la subenzima encargada predominantemente de la biotransformación de la carbamazepina. Esta última induce la actividad de CYP2C, CYP3A y UGT y así estimula el metabolismo de fármacos degradados por tales enzimas. Tiene importancia particular en tal situación el caso de los anticonceptivos orales que también son metabolizados por citocromo P450 3A4.

Toxicidad. La intoxicación aguda con carbamazepina puede culminar en estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante el tratamiento prolongado, los efectos adversos más frecuentes del fármaco son somnolencia, vértigo, ataxia, diplopía y visión borrosa. Puede incrementarse la frecuencia de convulsiones, sobre todo en caso de sobredosificación. Otros efectos adversos son náusea, vómito, toxicosis hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia). Una complicación tardía del tratamiento con carbamazepina es la retención de agua, con disminución de la osmolalidad y la concentración del Na^+ en plasma, sobre todo en sujetos geriátricos cardiópatas.

Aparece cierta tolerancia a los efectos neurotóxicos de la carbamazepina, y éstos se pueden volver mínimos mediante incremento gradual del programa de dosificación o ajuste de la dosis de sostén. Se han informado diversas anomalías hepáticas o pancreáticas durante el tratamiento con carbamazepina, más a menudo incremento transitorio de las enzimas hepáticas en plasma en 5 a 10% de los pacientes. Sobreviene leucopenia leve transitoria en casi 10% de los enfermos durante el inicio de la terapéutica, y suele resolverse dentro de los cuatro primeros meses de la administración sostenida; se ha observado también trombocitopenia transitoria. En cerca de 2% de los sujetos, se presenta leucopenia persistente, que requiere suspender la administración del fármaco. No se ha demostrado el concepto inicial de que la anemia aplásica podría ser una complicación frecuente del tratamiento prolongado con carbamazepina. En la mayor parte de los casos, la administración de muchos medicamentos o la presencia de otra enfermedad de base han vuelto difícil establecer una relación causal. En todo caso, la prevalencia de anemia aplásica parece ser de 1:200 000 pacientes tratados con el fármaco. No está claro si la vigilancia de la función hematológica puede evitar o no la aparición de anemia aplásica irreversible. Aunque la carbamazepina es carcinógena en la rata, no se sabe que lo sea en el ser humano. Más adelante en este capítulo, se analiza la inducción de malformaciones fetales por este compuesto durante el tratamiento de embarazadas.

Concentraciones plasmáticas del fármaco. No hay una relación simple entre la dosis de carbamazepina y sus concentraciones en plasma. Se ha informado que las cifras terapéuticas son de 6 a 12 μg/ml, aunque ocurren variaciones considerables. Son frecuentes los efectos adversos relacionados con el SNC al usar concentraciones superiores a 9 μg/mililitro.

Interacciones farmacológicas. Fenobarbital, fenilhidantoína y valproato pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina al inducir a CYP3A4; ésta incrementa, a su vez, la biotransformación de la fenilhidantoína. La administración de carbamazepina disminuye las concentraciones de valproato, lamotrigina, tiagabina y topiramato proporcionados de manera concurrente. La carbamazepina reduce tanto la cifra plasmática como el efecto terapéutico del *haloperidol*. *Propoxifeno, eritromicina, cimetidina, fluoxetina* e *isoniazida* pueden inhibir el metabolismo de la carbamazepina.

Aplicaciones terapéuticas. La carbamazepina es útil en pacientes con convulsiones tonicoclónicas generalizadas y crisis parciales tanto simples como parciales complejas. Cuando se proporciona, deben vigilarse las funciones renal y hepática, y los datos hematológicos. Al final de este capítulo, se estudiará con mayor amplitud la aplicación terapéutica de este medicamento.

La carbamazepina fue introducida por Blom, a principios del decenio de 1960, y en la actualidad es el compuesto primario para el tratamiento de las neuralgias del trigémino y glosofaríngea. Es también eficaz para mitigar el dolor tabético por emaciación. Se beneficia al principio la mayoría de los pacientes neurálgicos, pero sólo 70% logra alivio sostenido. Los efectos adversos han requerido que se interrumpa el medicamento en 5 a 20% de los enfermos. Los límites terapéuticos de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento anticonvulsivo sirven como guía de referencia para su administración en caso de neuralgia. Esta última ha encontrado también aplicación en la terapéutica de las enfermedades reales bipolares, aplicación que se analiza con mayor amplitud en el capítulo 18.

Oxcarbazepina

Este fármaco (TRILEPTAL) (10,11-dihidro-10-oxocarbamazepi-na) es un análogo ceto de la carbamazepina. La oxcarbazepina funciona como un profármaco, por cuanto se convierte casi de inmediato en su principal metabolito activo, un derivado 10-monohidroxi, que se inactiva por conjugación con glucurónido, y se elimina por medio de excreción renal. Su mecanismo de acción es similar al de la carbamazepina. La oxcarbazepina es un inductor de enzimas menos potente que la carbamazepina, y la sustitución de carbamazepina por oxcarbazepina se relaciona con aumento de las concentraciones de fenilhidantoína y ácido valproico, tal vez debido a inducción reducida de enzimas hepáticas. La oxcarbazepina no induce enzimas hepáticas que participan en su desintegración.

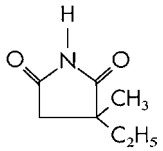
Aunque este último fármaco no parece reducir el efecto anticoagulante de la warfarina, induce a la CYP3A y, así, disminuye las concentraciones plasmáticas de anticonceptivos esteroideos orales. Se ha aprobado para monoterapia o tratamiento coadyuvante de crisis convulsivas parciales en adultos, y como terapéutica coadyuvante de dichas crisis en niños de cuatro a 16 años de edad.

SUCCINIMIDAS

Etosuximida

La etosuximida (ZARONTIN) es el agente primario para tratar las crisis de ausencia.

Relaciones entre estructura y actividad. La etosuximida tiene la siguiente fórmula estructural:



ETOSUXIMIDA

La relación entre estructura y actividad de las succinimidas concuerda con las de otras clases de anticonvulsivos. La *metsuximida* (CELONTIN) tiene sustitutivos fenilo y es más activa contra las convulsiones máximas por electrochoque. No es de uso frecuente en la actualidad. Se encontrará una descripción de sus propiedades en ediciones previas de esta obra. La etosuximida, con sustitutivos alquilo, es la más activa de las succinimidas contra las convulsiones inducidas por el pentilenotetrazol y es la sustancia más selectiva para tratar las crisis clínicas de ausencia.

Efectos farmacológicos. La característica más relevante de etosuximida a dosis no tóxicas es la protección contra las convulsiones motrices crónicas inducidas por el pentilenotetrazol. En contraste, a dosis no tóxicas, la etosuximida no inhibe la extensión tónica de los cuartos traseros característica de las convulsiones por electrochoque o de las convulsiones de ignición o activación inducida. Estas propiedades se relacionan con la eficacia en las crisis de ausencia en el ser humano.

Mecanismo de acción. La etosuximida reduce las corrientes del Ca^{2+}, de bajo umbral (corrientes T) en las neuronas talámicas (Coulter *et al.*, 1989). El tálamo cumple una función importante en la generación de ritmos de espigas y ondas de 3 Hz característicos de las crisis de ausencia (Coulter, 1998). Las neuronas del tálamo manifiestan espigas de corriente T de gran amplitud, subyacentes a las descargas de potenciales de acción, y del mismo modo desempeñan una función importante en la actividad talámica oscilatoria, como es la actividad de espigas y ondas de 3 Hz. A concentraciones de importancia clínica, la etosuximida inhibe la corriente T,

a juzgar por los registros de voltaje de pinzado en neuronas talámicas ventrobasales aisladas de manera aguda de la rata y el cobayo. La etosuximida reduce esta corriente sin modificar la dependencia del voltaje de la inactivación de estado de meseta o la duración del tiempo de recuperación a partir de la inactivación. En contraste, los derivados de la succinimida con propiedades convulsivas no bloquean esta corriente. La etosuximida no inhibe la activación repetitiva sostenida ni incrementa las reacciones del GABA a concentraciones de importancia clínica. Los datos actuales son compatibles con la idea de que el bloqueo de las corrientes T es el mecanismo por medio del cual la etosuximida inhibe las crisis de ausencia.

Propiedades farmacocinéticas. La absorción de etosuximida parece ser completa, y ocurren concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 3 h siguientes a la administración de una sola dosis oral. No se fija en grado importante a proteínas plasmáticas; durante el tratamiento a largo plazo, la cifra en el LCR es semejante a la plasmática. El volumen manifiesto de distribución promedia 0.7 L/kg de peso.

Se excreta alrededor de 25% del fármaco sin cambios en orina. La parte restante se metaboliza por acción de las enzimas microsómicas hepáticas, pero se desconoce si participan o no CYP. El metabolito principal, el derivado hidroxietilo, constituye cerca de 40% del fármaco administrado, es inactivo, y se excreta como tal y como glucuronato en la orina. La semivida plasmática de la etosuximida es de 40 a 50 h en el adulto y de cerca de 30 h en el niño.

Toxicidad. Entre los efectos adversos relacionados con la dosis, los más frecuentes son manifestaciones gastrointestinales (náusea, vómito y anorexia) y efectos en el SNC (somnolencia, letargo, euforia, mareos, cefalea e hipo). Se genera cierta tolerancia a estos efectos. Se han informado también síntomas de tipo parkinsoniano y fotofobia. Han ocurrido inquietud, agitación, ansiedad, agresividad, incapacidad para concentrarse y otros efectos en el comportamiento, primordialmente en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

De igual manera se han atribuido a la acción de este fármaco urticaria y otras reacciones cutáneas, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson, lo mismo que lupus eritematoso generalizado, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemia aplásica. La leucopenia puede ser transitoria a pesar de que se continúe el medicamento, pero se han producido varias muertes por depresión de la médula ósea. No se ha informado la aparición de toxicosis renal o hepática.

Concentraciones plasmáticas del fármaco. Durante el tratamiento prolongado, la concentración plasmática de la etosuximida promedia cerca de 2 μg/ml por dosis diaria de 1 mg/kg. Suele requerirse una concentración plasmática de 40 a 100 μg/ml para el control satisfactorio de las crisis de ausencia.

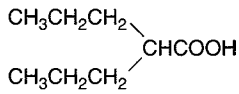
Aplicaciones terapéuticas. La etosuximida es bastante eficaz contra las crisis de ausencia, pero no contra las tonicoclónicas.

La dosis inicial de 250 mg en niños de tres a seis años de edad, y de 500 mg en los mayores y en adultos, se incrementa en 250 mg a intervalos semanales, hasta que se controlan las convulsiones o sobreviene intoxicación. En ocasiones, se requiere dosificación dividida para prevenir la náusea o la somnolencia que conlleva el programa de una sola dosis diaria. La dosis ordinaria de sostén es de 20 mg/kg de peso al día. Se requiere precaución si la dosis diaria excede de 1 500 mg en adultos o de 750 a 1 000 mg en niños. Al final de este capítulo, se analiza con mayor detalle el uso de la etosuximida y otros anticonvulsivos.

ÁCIDO VALPROICO

Las propiedades anticonvulsivas del ácido valproico (DEPAKENE, otros preparados) se descubrieron por casualidad, cuando este medicamento se utilizó como vehículo de otros compuestos que se estaban investigando en cuanto a actividad anticonvulsiva.

Propiedades químicas. El ácido valproico (ácido *n*-dipropilacético) es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple; su fórmula estructural es la siguiente:



ÁCIDO VALPROICO

Otros ácidos carboxílicos de cadena ramificada tienen potencias semejantes a las del ácido valproico para antagonizar las convulsiones inducidas por pentilenotetrazol. Sin embargo, al aumentar a nueve el número de átomos de carbono, se obtienen propiedades sedantes notables. Los ácidos de cadena recta tienen poca o ninguna actividad.

Efectos farmacológicos. El ácido valproico difiere notablemente tanto de la fenilhidantoína como de la etosuximida, por su eficacia para poder inhibir las convulsiones en diversos modelos. Al igual que la fenilhidantoína y la carbamazepina, el valproato bloquea la extensión tónica de los cuartos traseros en los modelos de convulsiones máximas por electrochoque, y en los de convulsiones por ignición o activación inducida en dosis no tóxicas. Lo mismo que la etosuximida, el ácido valproico inhibe las convulsiones motoras clónicas inducidas por el pentilenotetrazol a dosis subtóxicas. Su eficacia en diversos modelos es paralela a la eficacia en las crisis de ausencia, lo mismo que en las convulsiones parciales y tonicoclónicas generalizadas en el ser humano.

Mecanismo de acción. En neuronas aisladas, el ácido valproico muestra efectos semejantes a los de fenilhidantoína y etosuximida. A concentraciones de valor terapéutico, el valproato inhibe la activación repetitiva sostenida, inducida por la despolarización de las neuronas corticales o de la médula espinal, en el ratón (McLean y Macdonald, 1986a). Esta acción es semejante a las de fenilhidantoína y carbamazepina, y parece mediada por recuperación prolongada de los canales del Na^+ activados por voltaje, a partir de la inactivación. El ácido valproico no modifica las reacciones neuronales al GABA aplicado de manera iontoforética. En las neuronas aisladas de una región definida, como el ganglio nudoso, el valproato produce también pequeñas reducciones de la corriente del Ca^{2+}, de umbral (T) bajo (Kelly *et al.*, 1990) a concentraciones de valor clínico pero ligeramente mayores a las que limitan la activación repetitiva sostenida; este efecto en las corrientes T es semejante al de la etosuximida en las neuronas talámicas (Coulter *et al.*, 1989). En conjunto, estas acciones de limitación de la activación repetitiva sostenida y de reducción de las corrientes T pueden contribuir a la eficacia del ácido valproico en las convulsiones parciales y tonicoclónicas y en las crisis de ausencia, respectivamente.

Otro mecanismo que puede contribuir a las acciones anticonvulsivas del valproato se refiere al metabolismo del GABA. Aunque el valproato no tiene efecto en las reacciones al GABA, incrementa la cantidad del GABA que se pueda recuperar del cerebro después de administrar este fármaco en animales. *In vitro*, el valproato puede estimular la actividad de la enzima sintética del GABA, descarboxilasa del ácido glutámico, e inhibir a las enzimas degradadoras del GABA, transaminasa de GABA y deshidrogenasa succínica de semialdehído. Hasta ahora, ha sido difícil relacionar el incremento de las concentraciones del GABA con la actividad anticonvulsiva del valproato.

Propiedades farmacocinéticas. El ácido valproico se absorbe con rapidez y por completo después de la administración oral. Se observa una concentración plasmática máxima en plazo de 1 a 4 h, aunque se puede retrasar varias horas si el fármaco se da en comprimidos con capa entérica o se ingiere con los alimentos. El volumen manifiesto de distribución del valproato es de unos 0.2 L/kg de peso. El grado de su fijación a proteínas plasmáticas suele ser de 90%, pero la fracción fija se reduce al incrementarse la concentración total de valproato dentro de los límites terapéuticos. Aunque las cifras de valproato en LCR sugieren equilibrio con el fármaco libre en sangre, se cuenta con pruebas de un transporte mediado por portadores de valproato tanto hacia el interior como hacia el exterior del líquido cefalorraquídeo.

Casi todo el valproato (95%) sufre metabolismo hepático; menos de 5% se excreta sin cambios. Su metabolismo hepático ocurre sobre todo por medio de enzimas UGT y de oxidación β. El valproato es un sustrato para la CYP2C9 y CYP2C19, pero el metabolismo por estas enzimas explica una porción relativamente menor de su eliminación. Algunos de los metabolitos de los fármacos, en particular el ácido 2-propil-2-pentanoico y el ácido 2-propil-4-pentanoico, son anticonvulsivos casi tan potentes como el compuesto original; sin embargo, sólo el primero (ácido 2-en-valproico) se acumula en plasma y en el encéfalo en un grado potencialmente importante. La semivida del valproato es de casi 15 h, pero se reduce en los pacientes que toman otros antiepilépticos.

Toxicidad. Los efectos adversos más frecuentes consisten en síntomas gastrointestinales transitorios, como anorexia, náusea y vómito, en cerca de 16% de los pacientes. Los efectos en el SNC consisten en sedación, ataxia y temblor; estos síntomas ocurren con poca frecuencia y suelen reaccionar a la disminución de las dosis. Se han observado en ocasiones erupciones, alopecia y estimulación del apetito, y también ha surgido incremento ponderal con la administración de ácido valproico por largo tiempo en algunos enfermos. El ácido valproico ejerce diversos efectos en la función hepática. Hay aumento de las enzimas hepáticas en plasma hasta en 40% de los enfermos, y suele presentarse de manera asintomática durante los primeros meses del tratamiento.

Una complicación poco frecuente es la hepatitis fulminante, en muchos casos letal (Dreifuss *et al.*, 1989). El análisis de patología revela esteatosis microvesicular, sin pruebas de inflamación o reacción de hipersensibilidad. Hubo una tendencia especial a la lesión hepática letal entre los niños menores de dos años de edad con otros trastornos médicos que recibieron anticonvulsivos múltiples. En el otro extremo, no hubo defunciones en los sujetos mayores de 10 años de edad que recibieron sólo valproato. Con el uso de ácido valproico, suele relacionarse también pancreatitis aguda e hiperamoniemia. Dicha sustancia también llega a causar efectos teratógenos, como defectos del tubo neural.

Concentraciones plasmáticas del fármaco. La concentración aproximada de valproato en plasma que se relaciona con efectos terapéuticos es de casi 30 a 100 μg/ml. Sin embargo, es débil la correlación entre la concentración y la eficacia. Parece existir un umbral de casi 30 a 50 μg/ml; ésta es la cifra a la cual quedan saturados los sitios de fijación en la albúmina plasmática.

Interacciones farmacológicas. El valproato inhibe de manera primaria el metabolismo de fármacos que son sustratos de la CYP2C9, entre ellos la fenilhidantoína y el fenobarbital; también inhibe a la UGT y, así, el metabolismo de la lamotrigina y el lorazepam. Una proporción alta del valproato está unida a albúmina, y las concentraciones molares altas de dicho fármaco en la situación clínica hacen que desplace a la fenilhidantoína y otros fármacos desde la albúmina. En lo que se refiere a la fenilhidantoína en particular, la inhibición del metabolismo del fármaco por el valproato se contrarresta por el desplazamiento de la fenilhidantoína desde la albúmina. La administración concurrente de valproato y *clonazepam* se ha relacionado con ocurrencia de estado epiléptico de ausencia; sin embargo, esta complicación parece ser infrecuente.

Aplicaciones terapéuticas. El valproato es eficaz en las crisis de ausencia, mioclónicas, parciales y tonicoclónicas. La dosis inicial suele ser de 15 mg/kg, que se incrementa a intervalos semanales de 5 a 10 mg/kg de peso al día, hasta alcanzar una dosis diaria máxima de 60 mg/kg de peso. El fármaco debe darse en dosis repartidas cuando la dosificación total excede de 250 mg. Al final de este capítulo, se comentan con mayor detalle las aplicaciones terapéuticas del valproato.

BENZODIAZEPINAS

La principal aplicación clínica de las benzodiazepinas se refiere a sus efectos sedantes y ansiolíticos; en los capítulos 16 y 17 se estudia su farmacología. En el presente, la exposición se limita de modo primordial a su utilidad en el tratamiento de las epilepsias. Son muchas las benzodiazepinas con propiedades anticonvulsivas amplias, pero sólo el clonazepam (KLONOPIN) y el *clorazepato* (TRANXENE-SD, otros productos) se han aprobado en Estados Unidos para el tratamiento a largo plazo de algunos tipos de convulsiones. *Diazepam* (VALIUM, DIASTAT, otros preparados) y *lorazepam* (ATIVAN) tienen funciones claramente definidas en la terapéutica del estado epiléptico.

En el capítulo 16 se muestran las estructuras de las benzodiazepinas.

Propiedades anticonvulsivas. En animales, es mucho más relevante la prevención de las convulsiones inducidas por pentilenotetrazol por las benzodiazepinas, que su modificación en cuanto al modelo convulsivo máximo por electrochoque. El clonazepam es extraordinariamente potente para antagonizar los efectos del pentilenotetrazol, pero carece casi de acción en las convulsiones inducidas por el electrochoque máximo. Las benzodiazepinas, entre ellas clonazepam, suprimen la amplitud de las convulsiones por activación inducida y las crisis generalizadas causadas por estimulación de la amígdala, pero no destruyen la descarga anormal en el sitio de estimulación.

Mecanismo de acción. Los efectos anticonvulsivos de las benzodiazepinas, lo mismo que otros causados por las dosis no sedantes, son resultado en gran parte de su capacidad para intensificar la inhibición sináptica mediada por GABA. La donación molecular y el estudio de los receptores recombinantes han mostrado que el receptor de benzodiazepinas es parte integral del receptor $GABA_A$ (cap. 16). A concentraciones importantes desde el punto de vista terapéutico, las benzodiazepinas actúan en subgrupos de receptores $GABA_A$ y aumentan la frecuencia, no así la duración, de aberturas en canales de cloruro activados por GABA (Twyman *et al.*, 1989). A concentraciones más altas, el diazepam y otras muchas benzodiazepinas pueden reducir la activación sostenida de alta frecuencia de las neuronas, un efecto semejante a las acciones de fenilhidantoína, carbamazepina y valproato. Aunque estas cifras corresponden a las alcanzadas durante el tratamiento del estado epiléptico con diazepam, son bastante más altas que las que se relacionan con efectos anticonvulsivos o ansiolíticos en pacientes ambulatorios.

Propiedades farmacocinéticas. Las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral, y las cifras plasmáticas suelen ser máximas en plazo de 1 a 4 h. Después de administración intravenosa, se redistribuyen a la manera característica de los compuestos muy liposolubles (cap. 1). Se logran pronto efectos centrales, pero se disipan con rapidez conforme los fármacos pasan a otros tejidos. El diazepam se redistribuye con especial rapidez, con una semirredistribución cercana a 1 h. El grado de fijación de las benzodiazepinas a proteínas plasmáticas se correlaciona con su solubilidad en lípidos y varía entre 99%, en el caso del diazepam, y 85% en el del clonazepam (Apéndice II).

El metabolito principal del diazepam, *N*-desmetildiazepam, es un poco menos activo que el medicamento original y puede actuar como agonista parcial. Este metabolismo se produce también por descarboxilación rápida del clorazepato después de su ingestión. Tanto diazepam como *N*-desmetildiazepam se hidroxilan con lentitud hasta otros metabolitos activos, como *oxazepam*. La semivida del diazepam en plasma es de uno a dos días, en tanto que la del *N*-desmetildiazepam es de casi 60 h. El clonazepam se metaboliza sobre todo por reducción del grupo nitro para generar derivados 7-amino inactivos. Se recupera menos de 1% del fármaco sin cambios en la orina. La semivida del clonazepam en plasma es de casi un día. El lorazepam se metaboliza principalmente por conjugación con ácido glucurónico; su semivida en plasma es de casi 14 horas.

Toxicidad. Los principales efectos adversos del tratamiento oral a largo plazo con clonazepam son somnolencia y letargo. Se generan en casi 50% de los pacientes al principio, pero a menudo aparece tolerancia con el suministro continuo. Son menos frecuentes incoordinación muscular y ataxia. Aunque estos síntomas suelen conservarse a grados tolerables al reducir la dosificación o la velocidad a la cual se incrementa ésta, en ocasiones obligan a interrumpir el medicamento. Otros efectos adversos son hipotonía, disartria y mareos. Pueden ocurrir muchos problemas en relación con trastornos del comportamiento, sobre todo en niños, que consisten en agresividad, hiperactividad, irritabilidad y dificultad para concentrarse. Se han informado tanto anorexia como hiperfagia. El incremento de las secreciones salivales y bronquiales genera alteraciones en niños. A veces, se exacerban las convulsiones, y puede desencadenarse estado epiléptico si el medicamento se interrumpe de manera repentina. En el capítulo 16 se analizan otros aspectos de la toxicidad de las benzodiazepinas. Puede haber depresión cardiovascular y respiratoria después de la administración intravenosa de diazepam, clonazepam o lorazepam, en particular si se han dado con anterioridad otros anticonvulsivos o depresores centrales.

Concentraciones plasmáticas del fármaco. Dado que la tolerancia afecta la relación entre la concentración del fármaco y el efecto del mismo contra crisis convulsivas, las concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas tienen utilidad limitada.

Aplicaciones terapéuticas. El clonazepam es útil para tratar las crisis de ausencia, lo mismo que las convulsiones mioclónicas en niños. Sin embargo, suele crearse tolerancia a sus efectos anticonvulsivos después de uno a seis meses de uso, tiempo tras el cual algunos sujetos no reaccionarán ya al clonazepam a ninguna posología. El programa de dosificación inicial de este medicamento para el adulto no debe pasar de 1.5 mg/día, y de 0.01 a 0.03 mg/kg de peso al día en niños.

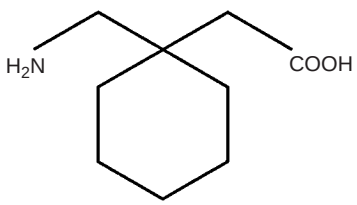
Los efectos adversos dependientes de la dosis se reducen si el plan total se administra en dos o tres dosis al día. La dosificación se puede incrementar cada tres días en cantidades de 0.25 a 0.5 mg/día en niños y de 0.5 a 1 mg/día en adultos. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día en adultos y de 0.2 mg/kg de peso al día en niños.

El diazepam es un agente eficaz para tratar el estado epiléptico, pero una de sus desventajas es que su acción dura poco, y ello obliga al uso más frecuente del lorazepam. Aunque el diazepam carece de utilidad como fármaco oral en la terapéutica de los trastornos convulsivos, combinado con otros compuestos el clorazepato resulta eficaz para tratar las crisis parciales. La dosis máxima inicial de clorazepato es de 22.5 mg/día, divididos en tres partes para el adulto; y de 15 mg/día divididos en dos dosis en niños. No se recomienda en menores de nueve años de edad.

OTROS ANTICONVULSIVOS

Gabapentina

La gabapentina (NEURONTIN) es un anticonvulsivo que consiste en una molécula de GABA ligada de manera covalente a un anillo ciclohexano lipófilo. Se diseñó para actuar como agonista del GABA de actividad central, y su alta solubilidad en lípidos tiene como finalidad facilitar su transferencia a través de la barrera hematoencefálica. La estructura de la gabapentina es la siguiente:



GABAPENTINA

Efectos farmacológicos y mecanismos de acción. La gabapentina inhibe la extensión tónica de los cuartos traseros en el modelo de convulsiones por electrochoque. Curiosamente, bloquea también las convulsiones clónicas inducidas por el pentilenotetrazol. Su eficacia en ambas pruebas es paralela a la del ácido valproico y la distingue de la fenilhidantoína y la carbamazepina. Se desconoce el mecanismo de acción anticonvulsivo de la gabapentina. A pesar de su diseño como un agonista de GABA, dicho medicamento no imita al GABA cuando se aplica mediante iontoforesis en neuronas en cultivo primario. La gabapentina puede favorecer la liberación no vesicular de GABA por medio de un mecanismo que se entiende poco (Honmou *et al.*, 1995), y se une a una proteína en membranas corticales con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la subunidad $\alpha 2\delta$ del tipo L del canal del Ca^{2+} sensible a voltaje. Aun así, la gabapentina no afecta las corrientes de Ca^{2+} de los tipos T, N o L de canales del Ca^{2+} en las células de los ganglios de la raíz dorsal (Macdonald y Greenfield, 1997). No se ha observado que reduzca de manera sostenida la activación repetitiva de los potenciales de acción (Macdonald y Kelly, 1993).

Farmacocinética. La gabapentina se absorbe después de haber sido ingerida y no es metabolizada en los seres humanos. Tampoco se liga a las proteínas plasmáticas. Se le excreta sin modificaciones, principalmente por la orina. La semivida de la gabapentina, cuando se usa como fármaco único, va de 4 a 6 h. No presenta interacciones sabidas con otros anticonvulsivos.

Aplicaciones terapéuticas. La gabapentina es eficaz contra las convulsiones parciales, con generalización secundaria o sin ella, cuando se agrega a otros anticonvulsivos.

Los estudios doble ciego en que los testigos recibieron placebo hechos en adultos con convulsiones parciales rebeldes señalaron que la adición de gabapentina a otros anticonvulsivos fue mejor que el placebo (Sivenius *et al.*, 1991). En un estudio doble ciego hecho con gabapentina como único fármaco (900 o 1 800 mg/día), se advirtió que el fármaco en cuestión equivaldría a 600 mg de carbamazepina/día en el caso de epilepsia parcial o generalizada recién diagnosticada (Chadwick *et al.*, 1998). La gabapentina también se ha utilizado para tratar migraña, dolor crónico y trastorno bipolar.

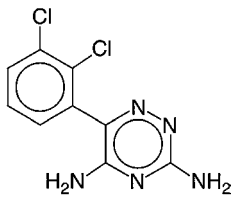
El fármaco mencionado suele ser eficaz en dosis de 900 a 1 800 mg al día, en tres fracciones, si bien a veces se necesitan 3 600 mg en algunos individuos para obtener un control razonable de las convulsiones. La terapia por lo regular se comienza con dosis pequeñas (300 mg una vez, en el primer día) que aumenta en incrementos diarios de 300 mg hasta que se alcanza una dosis eficaz.

Toxicidad. De modo global, la gabapentina es tolerada satisfactoriamente y tiene como sus efectos adversos comunes somnolencia, mareo, ataxia y fatiga. Tales efectos por lo regular son leves o moderados, pero muestran resolución en términos de dos semanas del comienzo, durante el tratamiento ininterrumpido.

Lamotrigina

La lamotrigina (LAMICTAL) es una feniltriazina derivada inicialmente como un medicamento contra folato con base en la idea incorrecta de que la reducción de este último combatiría con eficacia las crisis convulsivas. Estudios de estructura y actividad indican que su eficacia como anticonvulsivo no se relaciona con sus propiedades contra folato (Macdonald y Greenfield, 1997). La Food and Drug Administration

(FDA) aprobó este fármaco en 1994. Su estructura química es:



LAMOTRIGINA

Efectos farmacológicos y mecanismos de acción. La lamotrigina suprime la extensión tónica de los cuartos traseros en el modelo con electrochoque máximo, y las crisis convulsivas parciales y con generalización consecutiva en el modelo de activación inducida, pero no inhibe las convulsivas motoras inducidas por pentilenotetrazol. La lamotrigina bloquea la activación repetitiva sostenida de neuronas de la médula espinal de ratón, y retrasa la recuperación luego de inactivación de canales del Na^+ recombinantes, mecanismos similares a los de la fenilhidantoína y la carbamazepina (Xie *et al.*, 1995). Esto bien puede explicar las acciones de la lamotrigina sobre las crisis convulsivas parciales y con generalización consecutiva. Sin embargo, como se menciona más adelante, la lamotrigina es eficaz contra una gama más amplia de crisis convulsivas que la fenilhidantoína y la carbamazepina, lo cual sugiere que la lamotrigina puede tener acciones además de regular la recuperación luego de inactivación de canales del Na^+. No se entienden por completo los mecanismos que fundamentan su espectro de acción amplio. Una posibilidad comprende la inhibición de la liberación de glutamato por la lamotrigina en cortes de corteza de rata tratados con veratridina, un activador de los canales del Na^+, lo cual suscita la posibilidad de que la lamotrigina inhibe la liberación sináptica de glutamato al actuar en los canales del Na^+ mismos.

Farmacocinética. La lamotrigina se absorbe totalmente de vías gastrointestinales y es metabolizada de modo predominante, por glucuronidación. La semivida plasmática de una sola dosis es de 15 a 30 h. La administración de fenilhidantoína, carbamazepina o fenobarbital acorta la semivida y disminuye las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Por el contrario, la adición de valproato aumenta mucho las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente al inhibir la glucuronidación. La adición de esta sustancia al ácido valproico disminuye las cifras de valproato casi 25% durante unas cuantas semanas. El uso concurrente de lamotrigina y carbamazepina se acompaña de incrementos del 10,11-epóxido de carbamazepina y produce intoxicación clínica en algunos pacientes.

Aplicaciones terapéuticas. La lamotrigina es útil para monoterapia y tratamiento adicional de crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas con generalización consecutiva en adultos, y de síndrome de Lennox-Gastaut tanto en niños como en adultos. Este último síndrome es un trastorno propio de la niñez, que se caracteriza por múltiples tipos de crisis convulsivas, retraso mental y resistencia a anticonvulsivos.

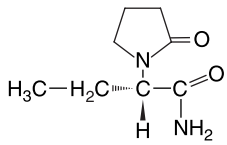
En una comparación doble ciego de lamotrigina y carbamazepina como fármacos únicos y también de lamotrigina y fenilhidantoína como fármacos únicos en convulsiones tonicoclónicas parciales o generalizadas recién diagnosticadas, se observó que la lamotrigina era equivalente a la carbamazepina o a la fenilhidantoína, respectivamente (Brodie *et al.*, 1995; Steiner *et al.*, 1999). Los datos de un estudio doble ciego en que los testigos recibieron placebo, en que se agregó lamotrigina a los anticonvulsivos existentes demostró, todavía más, la eficacia de dicho medicamento contra las convulsiones tonicoclónicas y ataques de "caídas" en niños con el síndrome de Lennox-Gastaut (Motte *et al.*, 1997). También se detectó que la lamotrigina era superior al placebo en una investigación doble ciego de niños con epilepsia parcial (de ausencias), recién diagnosticada (Frank *et al.*, 1999).

En pacientes que han estado tomando un anticonvulsivo inductor de las enzimas hepáticas (como carbamazepina, fenilhidantoína, fenobarbital o primidona, pero no valproato), la lamotrigina debe darse al principio a dosis de 50 mg/día durante dos semanas. A continuación, la dosis se incrementa a 50 mg dos veces al día, por otras dos semanas y, por último, se efectúan incrementos de 100 mg/día cada semana hasta alcanzar una dosificación de sostén de 300 a 500 mg/día, repartida en dos dosis. En los pacientes que toman valproato además de un anticonvulsivo inductor de enzimas, la dosis inicial debe ser de 25 mg cada tercer día durante dos semanas, seguida de un incremento a 25 mg/día, durante dos semanas; a continuación, la dosis se puede aumentar 25 a 50 mg/día cada una a dos semanas, hasta alcanzar un plan de sostén de 100 a 150 mg/día, divididos en dos dosis.

Toxicidad. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, ataxia, visión borrosa o doble, náusea, vómito y exantema cuando se añade lamotrigina a otro anticonvulsivo. Se han informado unos cuantos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de coagulación intravascular diseminada. La incidencia de erupción grave en niños (en promedio 0.8%) es mayor que en la población de adultos (0.3%).

Levetiracetam

Este medicamento (KEPPRA) es una pirrolidina, el enantiómero *S* puro desde el punto de vista racémico de la α-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida. Su estructura es:



LEVETIRACETAM

Efectos farmacológicos y mecanismo de acción. El levetiracetam muestra un perfil farmacológico nuevo por cuanto inhibe crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas con

generalización consecutiva en el modelo de activación inducida, pero es ineficaz contra crisis convulsivas inducidas por electrochoque máximo y por pentilenotetrazol, datos congruentes con eficacia clínica contra crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas con generalización ulterior. Se desconoce el mecanismo por el cual el levetiracetam ejerce sus efectos anticonvulsivos. No han surgido pruebas de una acción sobre canales del Na^+ sensibles a voltaje o transmisión sináptica mediada por GABA o glutamato. Se ha identificado un sitio de unión estereoselectivo en membranas de células encefálicas de rata, y la proteína SVZA de vesícula sináptica ha resultado ser un "blanco" de levetiracetam para su unión con receptores encefálicos (Lynch *et al.*, 2004).

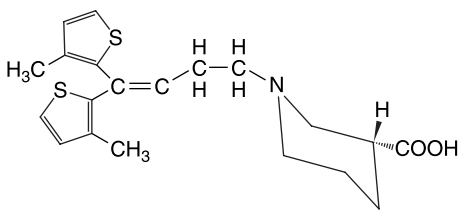
Farmacocinética. El levetiracetam se absorbe de manera rápida y casi completa después de ingerido y no se liga a proteínas plasmáticas. Noventa y cinco por ciento del fármaco y su metabolito se excreta en la orina, 65% del cual es fármaco sin cambios; 24% del medicamento se metaboliza por medio de hidrólisis del grupo acetamida. No induce isoformas de CYP ni enzimas de glucuronidación, ni es un sustrato con alta afinidad para las mismas y, así, no tiene interacciones conocidas con otros anticonvulsivos, anticonceptivos orales, o anticoagulantes.

Aplicaciones terapéuticas. Un estudio doble ciego, con testigos que recibieron placebo, de adultos con crisis convulsivas parciales resistentes a tratamiento demostró que la adición de levetiracetam a otros anticonvulsivos fue mejor que el placebo. No se cuenta con suficientes datos respecto al uso de levetiracetam como fármaco único contra la epilepsia parcial o generalizada.

Toxicidad. El fármaco se tolera bien. Los efectos adversos informados más a menudo son somnolencia, astenia y mareo.

Tiagabina

La tiagabina (GABITRIL) es un derivado del ácido nipecótico aprobado por la Food and Drug Administration en 1998 para tratar crisis convulsivas parciales en adultos cuando se utiliza además de otros fármacos. Su estructura es como sigue:



TIAGABINA

Efectos farmacológicos y mecanismo de acción. La tiagabina inhibe el transportador del GABA, GAT-1 y, así, reduce la captación de GABA hacia neuronas y neuroglia. En neuronas CA1 del hipocampo, incrementa la duración de corrientes sinápticas inhibidoras, datos congruentes con prolongación del efecto del GABA en sinapsis inhibidoras al reducir su recaptación por GAT-1. La tiagabina inhibe las crisis convulsivas por electrochoque máximo y las crisis tonicoclónicas tanto límbicas como con generalización ulterior en el modelo de activación inducida, resultados sugerentes de eficacia clínica contra crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas.

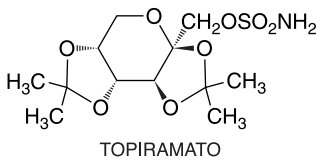
Farmacocinética. La tiagabina se absorbe con rapidez después de administración por vía oral, se une de manera extensa a proteínas, y se metaboliza sobre todo en el hígado y de modo predominante por la CYP3A. Su semivida es de unas 8 h, pero se acorta hacia 2 a 3 h cuando se administra de manera concomitante con fármacos inductores de enzimas hepáticas, como fenobarbital, fenilhidantoína o carbamazepina.

Aplicaciones terapéuticas. Estudios doble ciego, con testigos que recibieron placebo, han establecido la eficacia de la tiagabina como un tratamiento adicional de crisis parciales con generalización ulterior o sin ella, resistentes a la terapéutica. Todavía no se ha establecido su eficacia como monoterapia para esta indicación.

Toxicidad. Los principales efectos adversos comprenden mareos, somnolencia y temblor; parecen ser leves a moderados y sobrevienen poco después del inicio de la administración del fármaco. El hecho de que se cree que la tiagabina y otros medicamentos aumentan los efectos del GABA liberado en sinapsis puede facilitar las descargas de espiga y onda en modelos de crisis de ausencia en animales, suscita la posibilidad de que la tiagabina esté contraindicada en pacientes con epilepsia de ausencia generalizada. Se ha señalado que individuos con el antecedente de descargas de espigas y ondas han mostrado exacerbaciones de sus anormalidades electroencefalográficas.

Topiramato

Este fármaco (TOPAMAX) es un monosacárido con sustitución sulfamato. Su estructura es como sigue:



TOPIRAMATO

Efectos farmacológicos y mecanismos de acción. El topiramato reduce corrientes de Na^+ sensibles a voltaje en

células granulosas del cerebelo, y puede actuar sobre el estado inactivado del canal de una manera similar a la de la fenilhidantoína. Además, activa la hiperpolarización de la corriente de K^+, aumenta las corrientes de receptor $GABA_A$ postsinápticas, y limita también la activación del subtipo o los subtipos AMPA-cainato de receptor de glutamato. Asimismo, es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica. El topiramato inhibe crisis convulsivas inducidas por electrochoque máximo y por pentilenotetrazol, así como crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas con generalización consecutiva en el modelo de activación inducida, datos predictivos de un espectro amplio de acciones anticonvulsivas en clínica.

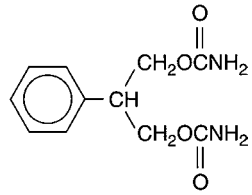
Farmacocinética. El topiramato se absorbe rápido después de ingerido, es poca su unión con las proteínas plasmáticas (10 a 20%) y se excreta predominantemente sin cambios por la orina. El resto sufre metabolismo mediante hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación; ningún metabolito explica más de 5% de una dosis por vía oral. Su semivida es de alrededor de un día. Se observan concentraciones plasmáticas reducidas de estradiol con la administración concurrente de topiramato, lo cual sugiere la necesidad de dosis más altas de anticonceptivos orales cuando se coadministran con este fármaco.

Aplicación terapéutica. Los datos de un estudio doble ciego indicaron que el topiramato es equivalente al valproato y a la carbamazepina en niños y adultos con epilepsia generalizada parcial y primaria recién diagnosticada (Privitera *et al.*, 2003). Estudios adicionales detectaron que el topiramato era eficaz como fármaco único en epilepsia parcial difícil de tratar (Sachdeo *et al.*, 1997) y en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas rebeldes (Biton *et al.*, 1999). Se advirtió también que era mucho más eficaz que el placebo contra ataques de "caídas" y convulsiones tonicoclónicas en personas con síndrome de Lennox-Gastaut (Sachdeo *et al.*, 1999).

Toxicidad. El topiramato es tolerado satisfactoriamente. Sus efectos adversos más comunes son somnolencia, fatiga, pérdida ponderal y nerviosismo; puede desencadenar la formación de cálculos renales muy probablemente causada por inhibición de la anhidrasa carbónica. El uso de dicho fármaco se ha vinculado con deficiencias cognitivas y los pacientes a veces señalan un cambio en el sabor de bebidas carbonatadas.

Felbamato

El *felbamato* (FELBATOL) es un dicarbamato aprobado en 1993 por la Food and Drug Administration para tratar las convulsiones parciales. La relación entre el felbamato y la anemia aplásica en por lo menos 10 casos dio por resultado recomendación de la Food and Drug Administration y del fabricante para que se suspendiera de inmediato la utilización en la mayoría de los pacientes que recibían este fármaco. La estructura del felbamato es la siguiente:



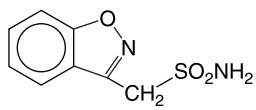
FELBAMATO

El felbamato es eficaz en los modelos de convulsiones por electrochoque máximo, así como en las producidas por pentilenotetrazol. Las concentraciones de importancia clínica de felbamato inhiben las reacciones evocadas por NMDA, y potencian las evocadas por el GABA en registros de voltaje de pinzado celular completos de neuronas cultivadas del hipocampo de la rata (Rho *et al.*, 1994). Esta acción doble sobre las reacciones transmisoras excitadoras e inhibidoras puede contribuir al amplio espectro de acción del fármaco en los modelos de convulsiones.

En un procedimiento de control activo, aleatorio y doble ciego, se demostró la eficacia del felbamato en pacientes con convulsiones parciales y generalizadas de manera consecutiva, que estaban mal controladas (Sachdeo *et al.*, 1992). Se observó, además, que el felbamato era útil contra las convulsiones en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome, 1993). La eficacia clínica de este compuesto, que inhibió las reacciones a la NMDA y potenció las reacciones al GABA, pone de relieve el valor potencial de los anticonvulsivos adicionales con mecanismos semejantes de acción.

Zonisamida

Ésta (ZONEGRAN) es un derivado de sulfonamida. Su estructura es como sigue:



ZONISAMIDA

Efectos farmacológicos y mecanismo de acción. La zonisamida inhibe las corrientes de Ca^{2+} tipo T. Además, bloquea la activación repetitiva y sostenida de neuronas de la médula espinal, probablemente al prolongar el estado inactivado de los canales del Na^+ sensibles a voltaje, de una manera similar a las acciones de la fenilhidantoína y la carbamazepina. La zonisamida inhibe la extensión de la parte posterior de las extremidades desencadenada por electrochoque máximo, e inhibe crisis convulsivas tanto parciales como con generalización consecutiva en el modelo de activación inducida, resultados predictivos de eficacia clínica contra crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas con generalización ulterior. La zonisamida no inhibe las crisis convulsivas clónicas mínimas inducidas por pentilenotetrazol, lo cual sugiere que no tendrá eficacia clínica contra crisis convulsivas mioclónicas.

Farmacocinética. La zonisamida se absorbe casi por completo después de administración por vía oral, tiene semivida prolongada (unas 63 h), y alrededor de 40% está unido a proteínas plasmáticas. Casi el 85% de una dosis administrada por vía oral se excreta en la orina, sobre todo como zonisamida no metabolizada, y como un glucurónido de fenol de sulfamoil-acetilo, un producto del metabolismo mediante CYP3A4. El fenobarbital, la fenilhidantoína y la carbamazepina disminuyen la proporción entre concentración plasmática y dosis de zonisamida, en tanto que la lamotrigina aumenta esta proporción. Por el contrario, la zonisamida tiene poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de otros anticonvulsivos.

Aplicaciones terapéuticas. Estudios doble ciego, con testigos que recibieron placebo, de individuos con crisis convulsivas parciales resistentes a tratamiento demostraron que la adición de zonisamida a otros fármacos fue mejor que el placebo. No hay pruebas suficientes de su eficacia como fármaco único contra la epilepsia recién diagnosticada o la difícil de tratar.

Toxicidad. En general, la zonisamida se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes comprenden somnolencia, ataxia, anorexia, nerviosismo y fatiga. Alrededor de 1% de los individuos presenta cálculos renales durante tratamiento con zonisamida, lo cual podría tener relación con su capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica.

Acetazolamida

En el capítulo 28 se describe la *acetazolamida,* prototipo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Sus acciones anticonvulsivas se expusieron en ediciones previas de esta obra. Aunque en ocasiones es eficaz contra las crisis de ausencia, su utilidad se ve limitada por la aparición rápida de tolerancia. Sus efectos adversos son mínimos cuando se utiliza en dosificaciones moderadas durante periodos limitados.

PRINCIPIOS GENERALES Y ELECCIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS

El diagnóstico y el tratamiento tempranos de los trastornos convulsivos con un solo medicamento apropiado ofrecen las mayores probabilidades de lograr periodos prolongados libres de convulsiones, con el riesgo más bajo de intoxicación. Debe hacerse lo posible por identificar la causa de la epilepsia, con el fin de descubrir una lesión corregible, sea estructural o metabólica. Los fármacos más usados contra diferentes tipos de convulsiones se incluyen en el cuadro 19-1. La combinación de su eficacia con sus efectos no deseados en lo referente a un producto en particular son los elementos que rigen el carácter óptimo de un producto, sobre todo en un individuo particular.

El primer problema que surge es si debe iniciarse tratamiento o no, y cuándo. Por ejemplo, quizá no sea necesario iniciar terapéutica anticonvulsiva después de una crisis tonicoclónica aislada en un adulto joven saludable sin antecedentes familiares de epilepsia y en quien el examen neurológico, el EEG, y la resonancia magnética (MRI) del cerebro resultan normales. Es decir, las probabilidades de recurrencia de las crisis convulsivas en el transcurso del año siguiente (15%) se aproximan al riesgo de una reacción farmacológica cuya gravedad baste para justificar que se suspenda el medicamento (Bazil y Pedley, 1998). De manera alternativa, una crisis convulsiva similar que sobreviene en un individuo con antecedentes familiares de epilepsia y resultados anormales en el examen neurológico, el EEG y la MRI, conlleva un riesgo de recurrencia de alrededor de 60%, una probabilidad que favorece el inicio de tratamiento.

A menos que haya circunstancias extenuantes, como estado epiléptico, la farmacoterapia se iniciará con monoterapia. La dosificación inicial regularmente es la que se espera que proporcione una concentración plasmática del medicamento durante el estado de meseta al menos en la porción inferior del límite vinculado con eficacia clínica. A fin de minimizar los efectos adversos relacionados con la dosis, el tratamiento con muchos fármacos se inicia con dosificación reducida. La dosificación se aumenta a intervalos apropiados, según se requiera para el control de las crisis convulsivas o como lo limite la toxicidad, y es preferible que ese tipo de ajuste se ayude mediante vigilancia de las concentraciones plasmáticas del medicamento. El apego a un fármaco único seleccionado de manera apropiada, a la dosificación tolerada máxima, da por resultado control completo de las crisis convulsivas en alrededor de 50% de los afectados. Si aparece una crisis convulsiva a pesar de concentraciones óptimas del medicamento, es necesario valorar la presencia de factores precipitantes potenciales, como privación del sueño, una enfermedad febril y concurrente, o fármacos; estos últimos podrían constar de grandes cantidades de cafeína o bien medicamentos que se expenden sin receta, que pueden incluir compuestos que pueden disminuir el umbral convulsivo.

Si se ha confirmado apego a la prescripción y, aun así, persisten las crisis convulsivas, debe sustituirse el medicamento. A menos que los efectos adversos graves del fármaco dicten lo contrario, la dosificación siempre debe reducirse de manera gradual cuando se esté suspendiendo un fármaco, a fin de minimizar el riesgo de recurrencia de las crisis convulsivas. En caso de crisis convulsivas parciales en adultos, la diversidad de medicamentos disponibles permite la selección de un segundo fármaco que actúe por medio de un mecanismo distinto. Entre individuos que no habían sido tratados, el primer fármaco eliminó las convulsiones en 47% de ellos, y un 14% adicional también logró tal meta con un segundo o tercer medicamento (Kwan y Brodie, 2000).

En caso de que el tratamiento con un segundo fármaco único también resulte inadecuado, muchos médicos recurren a terapéutica con dos medicamentos a la vez. Esta decisión no debe tomarse a la ligera, porque la mayoría de los pacientes

obtiene control óptimo de las crisis convulsivas con la menor cantidad de efectos no deseados cuando toma un fármaco único. De cualquier modo, algunos individuos no tendrán control adecuado sin el uso de dos o más anticonvulsivos a la vez. No se han efectuado estudios con testigos de manera apropiada en los que se compare de modo sistemático una combinación de medicamentos particular con otra. No son grandes las posibilidades de control completo con tal estrategia como lo han señalado Kwan y Brodie (2000), quienes advirtieron que la epilepsia era controlada con la administración de dos fármacos sólo en 3% de los pacientes. Parece prudente seleccionar dos compuestos que actúen mediante mecanismos distintos (p. ej., uno que favorezca la inactivación de los canales del Na^+, y otro que aumente la inhibición sináptica mediada por GABA). Otros problemas que justifican consideración cuidadosa son los efectos indeseables de cada medicamento, y las interacciones farmacológicas potenciales. Como se especifica en el cuadro 19-2, muchos de estos compuestos inducen expresión de enzimas CYP y, así, tienen efecto sobre el metabolismo de sí mismos, o de otros fármacos, o de ambos. En general, los anticonvulsivos creados en fecha más reciente (después de 1990) plantean menos problemas respecto de interacciones farmacológicas.

En el tratamiento óptimo de la epilepsia, resulta esencial que el enfermo o un familiar llene una cédula de datos acerca del problema convulsivo. Quizá se requieran visitas frecuentes al médico o a la clínica neurológica muy al principio del periodo terapéutico, puesto que los efectos hematológicos adversos y de otros tipos podrían requerir que se considerara cambiar el medicamento. Es apropiado efectuar vigilancia a largo plazo, con pruebas neurológicas y posiblemente EEG y estudios de neuroimagen. De mayor importancia para la eficacia del tratamiento es la regularidad del medicamento, puesto que el incumplimiento del programa es la causa más frecuente de fracaso de la terapéutica anticonvulsiva.

La medición de la concentración plasmática de los fármacos a intervalos apropiados facilita en gran medida el ajuste inicial del plan según las diferencias individuales en la eliminación del medicamento, y su ajuste subsecuente para volver mínimos los efectos adversos relacionados con la dosis, sin sacrificar el control de las convulsiones. La vigilancia periódica durante la terapéutica de sostén permite identificar el eventual incumplimiento del programa prescrito. Será especialmente útil conocer la concentración plasmática del medicamento durante el tratamiento farmacológico múltiple. Si sobreviene intoxicación, la vigilancia ayudará a identificar al compuesto o compuestos causales, y si se produce interacción farmacológica, la vigilancia podrá orientar el reajuste del plan de dosificación.

Duración de la terapéutica. Una vez comenzada la administración de los anticonvulsivos se continúa, de manera típica, durante dos años, como mínimo. Si después de ese lapso la persona no muestra convulsiones, habrá que pensar en disminuir poco a poco la dosis e interrumpirla finalmente. Entre los factores vinculados con el gran peligro de que reaparezcan las convulsiones una vez interrumpido el tratamiento, están las anormalidades EEG, una lesión estructural identificada, anormalidades en el examen neurológico, y el antecedente de convulsiones frecuentes o convulsiones médicamente rebeldes antes del control. Por el contrario, entre los factores relacionados con un riesgo pequeño de que reaparezcan las convulsiones están epilepsia idiopática, trazos EEG normales, el hecho de que el trastorno comience en la niñez, y convulsiones controladas con facilidad por un solo fármaco. El peligro de que reaparezcan las convulsiones se acerca 25% en personas de bajo riesgo y rebasa el 50% en las de riesgo alto (Anonymus, 1996). De manera característica, 80% de las recidivas aparecerá en término de cuatro meses de interrumpir el tratamiento. El clínico y el paciente deben comparar el peligro de que reaparezcan las convulsiones, y sus posibles consecuencias nocivas (como perder la posibilidad de obtener una licencia de manejo de vehículos), con las consecuencias de continuar el medicamento, incluidos costos, efectos adversos, consecuencias del diagnóstico de epilepsia y otras más. En circunstancias óptimas, habría que disminuir lentamente la dosificación en el transcurso de varios meses.

Convulsiones tonicoclónicas parciales y generalizadas de manera consecutiva, de tipos simple y complejo. En un estudio doble ciego prospectivo, se examinaron las eficacias y toxicidades de carbamazepina, fenobarbital y fenilhidantoína en la terapéutica de convulsiones tonicoclónicas parciales y generalizadas de manera secundaria, en adultos (Mattson *et al.*, 1985). En un estudio doble ciego prospectivo subsecuente, se compararon la carbamazepina y el valproato (Mattson *et al.*, 1992). De manera global, la carbamazepina y la fenilhidantoína fueron los compuestos más eficaces en el tratamiento de convulsiones tonicoclónicas parciales o generalizadas con un solo fármaco. La elección entre carbamazepina y fenilhidantoína requirió valoración de los efectos tóxicos de ambos medicamentos. Con los tres fármacos se relacionaron disminución de la libido e impotencia (carbamazepina, 13%; fenobarbital, 16%, y fenilhidantoína, 11%). El estudio en que se compararon carbamazepina y valproato reveló que la primera brindaba un mejor control de las convulsiones parciales complejas. Con respecto a los efectos adversos, la carbamazepina produjo con mayor frecuencia exantemas cutáneos; el valproato, temblor y aumento de peso. En términos globales, los datos obtenidos demostraron que carbamazepina y fenilhidantoína eran preferibles en el tratamiento de las convulsiones parciales, pero también son eficaces fenobarbital y ácido valproico.

El control de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera secundaria no difiere en grado importante del que se logra con carbamazepina, fenobarbital, fenilhidantoína o primidona (Mattson *et al.*, 1985). El valproato resultó tan eficaz como la carbamazepina para controlar las convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera consecutiva (Mattson *et al.*, 1992). Las convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera secundaria suelen coexistir con convulsiones parciales, razón por la cual los datos anteriores indican que entre los fármacos introducidos antes de 1990, la carbamazepina y la fenilhidantoína constituyen los productos de primera línea contra tales trastornos.

Un aspecto fundamental que afronta el médico es seleccionar el fármaco óptimo para emprender el tratamiento en el sujeto recién diagnosticado con epilepsia parcial o generalizada de comienzo reciente. A primera vista, el problema podría ser poco importante porque en promedio la mitad de los pacientes de ese tipo se libra de las convulsiones con el primer fármaco, se utilicen productos antiguos o nuevos (Kwan y Brodie, 2000). Sin embargo, los que reaccionan reciben de modo típico el fármaco inicial durante años, lo cual destaca la importancia de escoger el producto más apropiado. Entre los fármacos con que se contaba antes de 1990, la fenilhidantoína, la carbamazepina y el fenobarbital inducen la actividad de las enzimas CYP del hígado, y ello complica el uso de varios de los productos anticonvulsivos, de modo simultáneo y también trasciende en el metabolismo de anticonceptivos orales, warfarina y otros muchos medicamentos. Los productos en cuestión también intensifican el metabolismo de compuestos endógenos que incluyen esteroides gonadales y vitamina D y así pueden alterar la función reproductiva y la densidad de huesos. A diferencia de lo señalado, muchos de los fármacos nuevos tienen escaso efecto en las enzimas CYP, si es que lo tienen. Entre los factores que se han aducido en contra del uso de los

fármacos de introducción reciente, están sus costos más altos y la menor experiencia obtenida con ellos en seres humanos.

En circunstancias óptimas, un estudio prospectivo sistemáticamente compararía los nuevos anticonvulsivos, con fármacos asequibles antes de 1990, en un diseño de investigación en que se ajustara la dosis, según fuese necesario, y se observaran las respuestas por largos periodos (p. ej., dos años o más) de modo muy similar al que se ha utilizado cuando se han comparado los antiguos anticonvulsivos entre sí, como se describió antes en este capítulo (Mattson *et al.*, 1985).

Desafortunadamente, no se ha practicado dicho estudio. Muchas de las investigaciones citadas al describir fármacos nuevos compararon un anticonvulsivo nuevo con otro antiguo, pero el diseño de la investigación no permitió declarar como claramente superior a alguno de ellos; aún más, diferencias en el diseño del estudio y las poblaciones de pacientes impidieron comparar un fármaco nuevo con otros muchos antiguos o con otros productos nuevos. El uso de anticonvulsivos de introducción reciente contra epilepsia recién diagnosticada se consideró de modo meticuloso después de un análisis integral de las publicaciones científicas hechas de manera conjunta por subcomités de la American Academy of Neurology y la American Epilepsy Society (French *et al.*, 2004a; French *et al.*, 2004b). Estos autores concluyeron que las pruebas disponibles reforzaban el uso de gabapentina, lamotrigina y topiramato en trastornos convulsivos parciales o mixtos recién diagnosticados. Sin embargo, en Estados Unidos la FDA no ha aprobado algunos de los productos mencionados para usar en tales indicaciones. No hay pruebas suficientes en los demás fármacos recién introducidos como para permitir una evaluación significativa de su eficacia para tal indicación.

Crisis de ausencia. Los mejores datos indican que la etosuximida y el valproato tienen igual eficacia en el tratamiento de las crisis de ausencia (Mikati y Browne, 1988). Es posible liberar de tales crisis a 50 a 75% de sujetos recién diagnosticados, gracias a uno y otro fármacos. Si se presentaran con antelación las convulsiones tonicoclónicas o surjan durante el tratamiento, el valproato es el agente de primera línea. French *et al.* concluyeron que las pruebas publicadas indicaban que la lamotrigina también era eficaz en el caso de epilepsia de ausencia recién diagnosticada, a pesar de que dicho medicamento no ha sido aprobado por la FDA para tal indicación.

Crisis mioclónicas. El ácido valproico es el medicamento más indicado en las convulsiones mioclónicas en el síndrome de epilepsia mioclónica juvenil en el cual dichas convulsiones suelen coexistir con otras de tipo tonicoclónico y también crisis de ausencia. No se han hecho investigaciones que valoren a cualesquier de los fármacos recién introducidos en sujetos con epilepsia mioclónica juvenil u otros síndromes de epilepsia generalizada idiopática.

Convulsiones febriles. Una proporción de 2 a 4% de los niños presenta una crisis convulsiva relacionada con una enfermedad febril. Entre 25 y 33% de estos casos tendrá otra crisis convulsiva febril. Sólo 2 a 3% se vuelven epilépticos en los años ulteriores. Esto constituye un riesgo seis veces mayor que en la población general. Diversos factores se relacionan con el mayor riesgo de tener epilepsia: trastorno neurológico preexistente o retraso del desarrollo, antecedentes familiares de epilepsia o crisis convulsiva febril complicada (es decir, la que duró más de 15 min ocurrió de un solo lado o precedió a una segunda crisis convulsiva ese mismo día). Presentes todos estos factores, el riesgo de generar epilepsia será de sólo 10 por ciento.

La preocupación relacionada con el mayor riesgo de que aparezca epilepsia u otras secuelas neurológicas hizo que muchos médicos prescribieran anticonvulsivos de manera profiláctica después de una crisis convulsiva febril. Las incertidumbres relacionadas con la eficacia de la profilaxia para reducir la epilepsia, combinada con los efectos adversos importantes de la profilaxia con fenobarbital (Farwell *et al.*, 1990) se oponen al uso de tratamiento prolongado con finalidades profilácticas (Freeman, 1992). En niños con alto riesgo de generar convulsiones febriles recurrentes y epilepsia, el diazepam administrado por vía rectal en el momento de la crisis febril puede prevenir las convulsiones recurrentes y evitar los efectos adversos del tratamiento a largo plazo.

Convulsiones en lactantes y niños pequeños. Los espasmos infantiles con hipsarritmia son resistentes a los anticonvulsivos ordinarios; los medicamentos más comúnmente utilizados en estos casos son *corticotropina* o glucocorticoides. En un estudio con distribución al azar se encontró que la *vigabatrina* (γ-vinilo GABA) es eficaz en comparación con el placebo (Appleton *et al.*, 1999). Se ha informado constricción de los campos visuales en algunos adultos tratados con vigabatrina (Miller *et al.*, 1999). El fármaco es único para tratar los espasmos infantiles en Estados Unidos en 2000 y también está disponible en otros países.

El síndrome de Lennox-Gastaut es una forma grave de epilepsia que por lo general empieza durante la niñez y se caracteriza por alteraciones cognitivas y múltiples tipos de crisis convulsivas, entre ellas tonicoclónicas, tónicas, atónicas, mioclónicas, y de ausencia atípicas. En un estudio doble ciego, la adición de lamotrigina a otros anticonvulsivos dio por resultado mejoría del control de las crisis convulsivas en comparación con el placebo (Motte *et al.*, 1997), lo cual demuestra que este fármaco es eficaz y se tolera bien para esta forma de epilepsia resistente a tratamiento. También se encontró que el felbamato es eficaz para crisis convulsivas en este síndrome, pero la aparición ocasional de anemia aplásica ha limitado su uso (French *et al.*, 1999). Se ha demostrado también que el topiramato es eficaz en el síndrome de Lennox-Gastaut (Sachdeo *et al.*, 1999).

Estado epiléptico y otras urgencias convulsivas. El estado epiléptico es una urgencia neurológica. Su mortalidad en adultos es de aproximadamente 20% (Lowenstein y Alldredge, 1998). La finalidad del tratamiento es la terminación rápida de la actividad convulsiva clínica y eléctrica; cuanto más se retrase el tratamiento de la crisis de estado epiléptico, tanto más difícil será controlarlo y más probable que ocurra lesión cerebral permanente. De importancia crítica en el tratamiento es un plan bien definido, con administración inmediata de fármacos eficaces, a dosis adecuadas, y atención de la hipoventilación e hipotensión. Ya que pueden causar hipoventilación las dosis altas usadas en la terapéutica, podría ser necesario brindar asistencia respiratoria temporal. Los fármacos deben darse sólo por vía intravenosa. Dada la absorción lenta y poco fiable por la vía intramuscular, ésta no tiene sitio alguno en el tratamiento del estado epiléptico. Para valorar el programa farmacológico inicial óptimo, en un estudio multicéntrico, doble ciego, se compararon cuatro tratamientos por vía intravenosa: diazepam seguido por fenilhidantoína; lorazepam; fenobarbital, y fenilhidantoína sola (Treiman *et al.*, 1998). Se mostró que los tratamientos tienen eficacia similar, por cuanto las tasas de resultados satisfactorios variaron de 44 a 65%, pero el lorazepam solo fue mucho mejor que la fenilhidantoína sola. No se hallaron diferencias importantes en cuanto a recurrencias o reacciones adversas.

Tratamiento anticonvulsivo y embarazo. El uso de anticonvulsivos tiene diversas inferencias de gran importancia para la salud de la mujer, temas que se consideran en las pautas articuladas por la American Academy of Neurology (Morrell, 1998). Estos temas comprenden interacciones con anticonceptivos orales, efectos teratógenos potenciales, y efectos sobre el metabolismo de la vitamina K en embarazadas.

La eficacia de los anticonceptivos orales parece reducirse por el uso concomitante de anticonvulsivos. La tasa de fracaso de los anticonceptivos orales es de 3.1/100 años en mujeres que reciben anticonvulsivos, en comparación con 0.7/100 años en mujeres no epilépticas. Una explicación atractiva del incremento de la tasa de fracaso es el aumento de la tasa de metabolismo de anticonceptivos orales causado por anticonvulsivos que inducen enzimas hepáticas (cuadro 19-2); se requiere particu-

lar precaución con cualquier anticonvulsivo que induzca el citocromo P450 3A4.

Datos epidemiológicos sugieren que los anticonvulsivos poseen efectos teratógenos, mismos que se suman a las consecuencias nocivas de la ineficacia de los anticonceptivos orales. En lactantes de madres epilépticas, el riesgo de malformaciones congénitas importantes es dos veces mayor que en la descendencia de madres no epilépticas (4 a 8% en comparación con 2 a 4%). Estas malformaciones comprenden defectos cardíacos congénitos, defectos del tubo neural, y otras. Inferir causalidad a partir de las relaciones encontradas en estudios epidemiológicos grandes con muchas variables no controladas puede ser peligroso, pero la relación entre defectos congénitos y concentraciones más altas de un fármaco, o con politerapia, en comparación con monoterapia, sugieren una participación causal de los anticonvulsivos. La fenilhidantoína, la carbamazepina, el valproato y el fenobarbital se han relacionado con efectos teratógenos. Los anticonvulsivos introducidos después de 1990 ejercen efectos teratógenos en animales, pero no se ha dilucidado si los mismos efectos surgen en seres humanos. Una consideración para una mujer con epilepsia que desee quedar embarazada es un periodo de prueba libre de anticonvulsivos; otra alternativa es la monoterapia con atención cuidadosa a las concentraciones del fármaco. Se evitará la politerapia con concentraciones tóxicas. El United States Public Health Service ha recomendado complementos de folato (0.4 mg/día) para todas las mujeres en edad de procreación, a fin de disminuir la probabilidad de defectos del tubo neural en sus hijos, y esto también parece apropiado para epilépticas.

Los anticonvulsivos que inducen a las enzimas del citocromo P450 se han relacionado con deficiencia de vitamina K en recién nacidos, que puede dar por resultado una coagulopatía y hemorragia intracerebral en los mismos. Se ha recomendado tratamiento profiláctico con vitamina K_1, 10 mg/día, durante el último mes de la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson, G.D. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann. Pharmacother.*, **1998,** *32:*554–563.

Appleton, R.E., Peters, A.C., Mumford, J.P., and Shaw, D.E. Randomized, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*, **1999,** *40:*1627–1633.

Ayala, G.F., Dichter, M., Gumnit, R.J., Matsumoto, H., and Spencer, W.A. Genesis of epileptic interictal spikes. New knowledge of cortical feedback systems suggests a neurophysiological explanation of brief paroxysms. *Brain Res.*, **1973,** *52:*1–17.

Biton, V., Montouris, G.D., Ritter, F., *et al*. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures: Topiramate YTC Study Group. *Neurology*, **1999,** *52:*1330–1337.

Brodie, M.J., Richens, A., and Yuen, A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*, **1995,** *345:*476–479.

Chadwick, D.W., Anhut, H., Grenier, M.J., *et al*. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures: International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology*, **1998,** *51:*1282–1288.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, **1981,** *22:*489–501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, **1989,** *30:*389–399.

Coulter, D.A., Huguenard, J.R., and Prince, D.A. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann. Neurol.*, **1989,** *25:*582–593.

Dreifuss, F.E., Langer, D.H., Moline, K.A., and Maxwell, J.E. Valproic acid hepatic fatalities. II. U.S. experience since 1984. *Neurology*, **1989,** *39:*201–207.

Farwell, J.R., Lee, Y.J., Hirtz, D.G., *et al*. Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *N. Engl. J. Med.*, **1990,** *322:*364–369.

The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N. Engl. J. Med.*, **1993,** *328:*29–33.

Frank, L.M., Enlow, T., Holmes, G.L., *et al*. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizure in children. *Epilepsia*, **1999,** *40:*973–979.

He, X.P., Kotloski, R., Nef, S., *et al*. Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model. *Neuron*, **2004,** *43:*31–42.

Honmou, O., Kocsis, J.D., and Richerson, G.B. Gabapentin potentiates the conductance increase induced by nipecotic acid in CA1 pyramidal neurons *in vitro*. *Epilepsy Res.*, **1995,** *20:*193–202.

Kelly, K.M., Gross, R.A., and Macdonald, R.L. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci. Lett.*, **1990,** *116:*233–238.

Kwan, P., and Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, **2000,** *342:*314–319.

Lynch, B.A., Lambeng, N., Nocka, K., *et al*. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2004,** *101:*9861–9866.

McLean, M.J., and Macdonald, R.L. Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1986b,** *238:*727–738.

McLean, M.J., and Macdonald, R.L. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high-frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1986a,** *237:*1001–1011.

Mattson, R.H., Cramer, J.A., and Collins, J.F. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N. Engl. J. Med.*, **1992,** *327:*765–771.

Mattson, R.H., Cramer, J.A., Collins, J.F., *et al*. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N. Engl. J. Med.*, **1985,** *313:*145–151.

Miller, N.R., Johnson, M.A., Paul, S.R., *et al*. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology*, **1999,** *53:*2082–2087.

Morrell, M.J. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*, **1998,** *51:*S21–S27.

Motte, J., Trevathan, E., Arvidsson, J.F., *et al*. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*1807–1812.

Privitera, M.D., Brodie, M.J., Mattson, R.H., *et al*. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, **2003,** *107:*165–175.

Ptacek, L.J. Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. *Neuromuscul. Disord.*, **1997,** *7:*250–255.

Rho, J.M., Donevan, S.D., and Rogawski, M.A. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on *N*-methyl-D-aspartate and $GABA_A$ receptors. *Ann. Neurol.*, **1994,** *35:*229–234.

Sachdeo, R.C., Glauser, T.A., Ritter, F., *et al*. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: Topiramate YL Study Group. *Neurology*, **1999,** *52:*1882–1887.

Sachdeo R., Kramer, L.D., Rosenberg, A., and Sachdeo, S. Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizures. *Ann. Neurol.*, **1992,** *32:*386–392.

Sachdeo, R.C., Leroy, R.F., Krauss, G.L., *et al*. Tiagabine therapy for complex partial seizures: a dose-frequency study: the Tiagabine Study Group. *Arch. Neurol.*, **1997,** *54:*595–601.

Sivenius, J., Kalviainen, R., Ylinen, A., *et al*. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*, **1991,** *32:*539–542.

Steiner, T.J., Dellaportas, C.I., Findley, L.S., *et al*. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*, **1999,** *40:*601–607.

Suzdak, P.D., and Jansen, J.A. A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: a potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor. *Epilepsia*, **1995,** *36:*612–626.

Traynelis, S.F., and Dingledine, R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J. Neurophysiol*., **1988,** *59:*259–276.

Treiman, D.M., Meyers, P.D., Walton, N.Y., *et al*. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med*., **1998,** *339:*792–798.

Twyman, R.E., Rogers, C.J., and Macdonald, R.L. Differential regulation of γ-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann. Neurol*., **1989,** *25:*213–220.

VanLandingham, K.E., Heinz, E.R., Cavazos, J.E., and Lewis, D.V. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann. Neurol*., **1998,** *43:*413–426.

Wallace, R.H., Wang, D.W., Singh, R., *et al*. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na^+-channel β1 subunit gene *SCN1B. Nat. Genet.*, **1998,** *19:*366–370.

Xie, X., Lancaster, B., Peakman, T., and Garthwaite, J. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na^+ channels and with native Na^+ channels in rat hippocampal neurones. *Pflugers Arch*., **1995,** *430:*437–446.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Anonymous. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients—summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **1996,** *47:*600–602.

Bazil, C.W., and Pedley, T.A. Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu. Rev. Med*., **1998,** *49:*135–162.

Coulter, D.A. Thalamocortical anatomy and physiology. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Vol. 1. (Engel, J. Jr., and Pedley, T.A., eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1998,** pp. 341–353.

Freeman, J.M. The best medicine for febrile seizures. *N. Engl. J. Med*., **1992,** *327:*1161–1163.

French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., *et al*. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*, **2004a,** *62:*1252–1260.

French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., *et al*. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **2004b,** *62:*1261–1273.

French, J., Smith, M., Faught, E., and Brown, L. Practice advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **1999,** *52:*1540–1545.

Huguenard, J.R. Neuronal circuitry of thalamocortical epilepsy and mechanisms of antiabsence drug action. *Adv. Neurol*., **1999,** *79:*991–999.

Lowenstein, D.H., and Alldredge, B.K. Status epilepticus. *N. Engl. J. Med*., **1998,** *338:*970–976.

Macdonald, R.L., and Greenfield, L.J. Jr. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Curr. Opin. Neurol*., **1997,** *10:*121–128.

Macdonald, R.L., and Kelly, K.M. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia*, **1993,** *34*(suppl 5):51–58.

McNamara, J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J. Neurosci*., **1994,** *14:*3413–3425.

Mikati, M.A., and Browne, T.R. Comparative efficacy of antiepileptic drugs. *Clin. Neuropharmacol*., **1988,** *11:*130–140.

Scheffer, I.E., and Berkovic, S.F. The genetics of human epilepsy. *Trends. Pharm. Sci*., **2003,** *24:*428-433.

CAPÍTULO 20

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEGENERATIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

David G. Standaert y Anne B. Young

Los trastornos neurodegenerativos se caracterizan por pérdida progresiva e irreversible de neuronas de regiones específicas del encéfalo. Los padecimientos neurodegenerativos prototípicos son la enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease,* PD) y la de Huntington (*Huntington's disease,* HD), en las cuales la pérdida de neuronas de estructuras de los ganglios basales da por resultado anomalías en el control de los movimientos; la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease,* AD), en la que la pérdida de las neuronas del hipocampo y corticales produce trastornos de la memoria y de la cognición, y por último, la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis,* ALS), en la cual la debilidad muscular es resultado de degeneración de las neuronas motoras raquídeas, bulbares y corticales. En conjunto, estos trastornos son relativamente frecuentes y constituyen problemas de tipo médico y social importantes. Se trata, ante todo, de alteraciones de la parte final de la vida que aparecen en individuos normales desde el punto de vista neurológico, aunque se han reconocido formas de cada uno de ellos que se inician en la infancia. La PD se observa en más de 1% de personas mayores de 65 años de edad (Tanner, 1992), en tanto que la AD afecta hasta 10% de la misma población (Evans *et al.,* 1989). La HD, que es un trastorno autosómico dominante determinado de manera genética, es menos frecuente en la población general pero afecta a 50% de cada generación en familias que portan el gen. La ALS es también relativamente infrecuente, pero en muchos casos culmina pronto en incapacidad y muerte (Kurtzke, 1982).

En la actualidad, el tratamiento farmacológico de los padecimientos neurodegenerativos se limita a terapéuticas sintomáticas que no alteran la evolución de la enfermedad subyacente. En general, el tratamiento sintomático de la PD en la que está bien definido el déficit neuroquímico producido por la enfermedad es relativamente satisfactorio, y para ello se cuenta con diversos fármacos eficaces. La eficacia de los tratamientos disponibles para AD, HD y ALS es mucho más limitada, de modo que resulta urgente la creación de nuevas estrategias.

VULNERABILIDAD SELECTIVA Y ESTRATEGIAS NEUROPROTECTORAS

Vulnerabilidad selectiva. La característica más sobresaliente de este grupo de trastornos es la especificidad que muestran los procesos patológicos por tipos particulares de neuronas. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Parkinson se produce destrucción extensa de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, en tanto que no se ven afectadas las de la corteza y de otras partes del encéfalo (Gibb, 1992; Fearnley y Lees, 1994). En contraste, en la enfermedad de Alzheimer la lesión neural es más grave en hipocampo y neocorteza, e incluso dentro de ésta, la pérdida de neuronas no es uniforme, sino que varía en un grado impresionante en las diferentes regiones funcionales (Arnold *et al.,* 1991). Aún más impresionante es la observación de que, en la enfermedad de Huntington, el gen mutante que causa el trastorno se expresa por todo el encéfalo y en muchos otros órganos y, sin embargo, los cambios patológicos se restringen en gran medida al cuerpo neoestriado (Vonsattel *et al.,* 1985; Landwehrmeyer *et al.,* 1995). En caso de la esclerosis lateral amiotrófica, hay pérdida de neuronas motoras raquídeas y de las neuronas corticales, que ofrecen la emisión de impulsos descendentes (Tandan y Bradley, 1985). La diversidad de estos modelos de degeneración neural ha hecho que se proponga que el proceso de lesión neural deba considerarse como una interacción de influencias genéticas y ambientales con las características fisiológicas intrínsecas de las poblaciones de neuronas afectadas. Estos factores intrínsecos pueden incluir sensibilidad a la lesión excitotóxica, variación regional en la capacidad para el metabolismo oxidativo, y generación de radicales libres tóxicos como productos del metabolismo celular (fig. 20-1). Estos factores que entrañan vulnerabilidad selectiva pueden resultar objetivos importantes para los agentes neuroprotectores, con el propósito de retrasar el progreso de los trastornos neurodegenerativos.

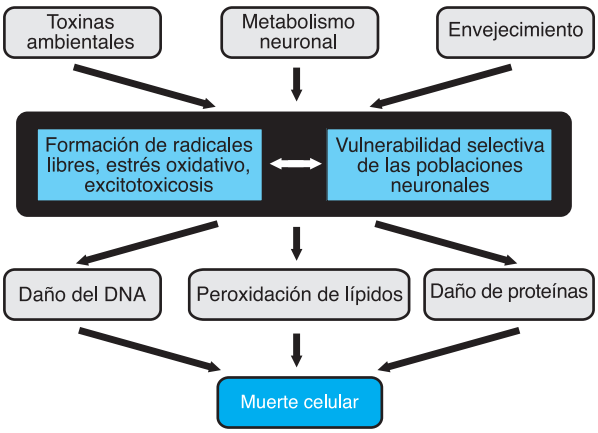


Figura 20-1. ***Mecanismos de la vulnerabilidad neuronal selectiva en las enfermedades neurodegenerativas.***

Genética. Desde hace mucho se ha sospechado que la predisposición genética interviene importantemente en el origen de los trastornos neurodegenerativos y se han descubierto algunos de los mecanismos patógenos. La HD se transmite por un mecanismo de herencia autosómica dominante y se ha definido la naturaleza molecular del defecto genético *(que expondremos más adelante en este capítulo)*. Muchos de los casos de PD, AD y ALS son esporádicos, pero se han identificado grupos familiares con una alta incidencia de cada una de las enfermedades mencionadas, estudios que han generado pistas importantes que orientan en su patogenia. En el caso de PD, las mutaciones en cuatro proteínas distintas pueden dar por resultado formas genéticamente determinadas de la enfermedad: sinucleína α, proteína sináptica abundante; parkina, una hidrolasa de ubiquitina; UCHL1, que también participa en la degradación de proteínas encefálicas, mediada por ubiquitina; y DJ-1, proteína que, según expertos, interviene en la respuesta neuronal al estrés (Gwinn-Hardy, 2002). En la AD, las mutaciones de los genes que codifican para la proteína precursora amiloide (*amyloid precursor protein*, APP) y las proteínas conocidas como presenilinas (que tal vez participen en el procesamiento de APP) conducen a formas hereditarias de la enfermedad (Selkoe, 2002). Las mutaciones del gen que codifica para la dismutasa de superóxido (*superoxide dismutase*, SOD1) de cobre-zinc explican alrededor de 2% de los casos de ALS de inicio en el adulto (Cudkowicz y Brown, 1996). Aunque estas mutaciones son raras, su importancia se extiende más allá de las familias que las portan, porque señalan hacia vías y mecanismos que pueden fundamentar los casos esporádicos más frecuentes de estas enfermedades.

Los casos conocidos por mecanismos genéticos de PD, AD y ALS son raros, pero es probable que el trasfondo genético de un individuo tenga importancia en la valoración de la probabilidad de adquirir estas enfermedades. Se ha identificado a la apolipoproteína E (apo E) como la primera de los muchos factores genéticos de riesgo posibles de que surja AD. Se ha sabido con precisión que intervienen cuatro isoformas diferentes de la proteína en el transporte de colesterol y lípidos en la sangre. Aunque todas las isoformas desempeñan igual de bien su función primaria en el metabolismo de lípidos, los individuos homocigotos para el alelo de apo E 4 ("4/4") tienen riesgo mucho más alto de AD toda la vida que los homocigotos para el alelo apo E 2 ("2/2"). Se desconoce el mecanismo mediante el cual la proteína apo E 4 aumenta el riesgo de AD, pero se ha sugerido una función secundaria de la proteína amiloide β en el metabolismo de la APP (Roses, 1997).

Desencadenantes ambientales. Se ha propuesto que agentes infecciosos, toxinas ambientales y lesión cerebral adquirida tienen una función en la causa de los trastornos neurodegenerativos. La participación de la infección se documenta mejor en los muchos casos de PD que aparecieron después de la epidemia de encefalitis letárgica (encefalitis de Von Economo) a principios del siglo XX. La mayor parte de los casos actuales de PD no es precedida por encefalitis, y no hay pruebas convincentes de una participación infecciosa en HD, AD o ALS. La lesión cerebral de origen traumático se ha sugerido como un desencadenante de trastornos neurodegenerativos y, en el caso de la AD, hay algunas pruebas que apoyan esta opinión (Cummings *et al.*, 1998). Al menos una toxina, la *N*-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina ([*N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*, MPTP]; *véase* más adelante en este capítulo), puede inducir un padecimiento que semeja de manera estrecha PD. En fecha reciente, la rotenona, plaguicida de amplio uso en la agricultura, indujo un cuadro parkinsoniano en roedores, pero sólo se necesitó tratamiento parenteral sostenido (Betarbet, 2002). No se sabe si la exposición ambiental a los agentes en cuestión u otros semejantes pudieran contribuir a la aparición de PD de seres humanos.

Excitotoxicosis. El término *excitotoxicosis* fue acuñado por Olney (1969) para referirse a la lesión neural resultante del exceso de glutamato en el cerebro. Muchos sistemas neurales diferentes utilizan al glutamato como neurotransmisor, y se piensa que es mediador de la mayor parte de la transmisión sináptica excitadora en el encéfalo del mamífero (*véase* cap. 12). Aunque se requiere glutamato para la función cerebral normal, su presencia en cantidades excesivas puede originar muerte celular excitotóxica (Lipton y Rosenberg, 1994). Los efectos destructivos del glutamato son mediados por receptores de este último; en particular los del tipo del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). A diferencia de otros canales de iones accionados por glutamato que regulan primordialmente el flujo del Na^+, los canales activados por el receptor de NMDA permiten la entrada del Ca^{2+}, que en exceso puede activar diversos procesos potencialmente destructivos. La actividad de los canales de receptores de NMDA se encuentra regulada no sólo por la concentración de glutamato en el espacio sináptico, sino también por el bloqueo dependiente del voltaje del canal por el Mg^{2+}; por tanto, la entrada del Ca^{2+} en las neuronas por los canales de receptores de NMDA requiere fijación del glutamato a los receptores de NMDA, lo mismo que despolarización de la neurona (p. ej., a causa de

la actividad del glutamato en los receptores que no son de NMDA), lo cual alivia el bloqueo de los canales de NMDA por el Mg^{2+} extracelular. Se supone que la lesión excitotóxica contribuye en grado importante a la muerte natural que ocurre durante trastornos agudos, como los accidentes apopléticos y los traumatismos craneoencefálicos (Choi y Rothman, 1990). En los padecimientos neurodegenerativos crónicos, está menos clara la función de la excitotoxicosis, pero se piensa que pueden contribuir a la vulnerabilidad selectiva las diferencias regionales y celulares de sensibilidad a la lesión excitotóxica, producida, por ejemplo, por las diferencias en los tipos de receptores del glutamato.

Energía, metabolismo y envejecimiento. La hipótesis excitadora establece un vínculo entre modelos selectivos de lesión neuronal, efectos del envejecimiento y observaciones acerca de las propiedades metabólicas de las neuronas (Beal *et al.*, 1993). Como la posibilidad del Mg^{2+} para bloquear al canal del receptor de NMDA depende del potencial de membrana, los trastornos que alteran la capacidad metabólica de las neuronas tienden a aliviar el bloqueo por el Mg^{2+} y a predisponer a lesión excitotóxica. La capacidad de las neuronas para el metabolismo oxidativo disminuye de manera progresiva al avanzar la edad, en parte quizá por acumulación creciente de mutaciones en el genoma mitocondrial (Wallace, 1992). Los pacientes con enfermedad de Parkinson manifiestan diversos defectos del metabolismo energético, que son incluso mayores que los esperados para su edad, en particular la reducción de la función del complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (Schapira *et al.*, 1990). Se obtienen pruebas adicionales relativas a la función de los defectos metabólicos en la causa de la degeneración neural a partir del estudio de pacientes que se administraron de manera inadvertida MPTP, un "fármaco de diseñador" que ocasionó síntomas de parkinsonismo grave e irreversible (Ballard *et al.*, 1985). En estudios subsecuentes, se ha demostrado que un metabolito del MPTP induce una degeneración de las neuronas semejante a la observada en caso de enfermedad de Parkinson idiopática, y que este mecanismo de acción parece relacionarse con la propiedad de alterar el metabolismo energético mitocondrial en las neuronas dopaminérgicas (Przedborski y Jackson-Lewis, 1998). El plaguicida rotenona, que también induce la lesión dopaminérgica, posee un mecanismo similar de acción (Beterbet *et al.*, 2002). En el roedor, se puede producir una degeneración neural semejante a la observada en caso de enfermedad de Huntington, sea mediante administración directa de grandes dosis de agonistas del receptor de NMDA o por aplicación más prolongada de inhibidores del metabolismo oxidativo mitocondrial, lo cual sugiere que la patología selectiva de la enfermedad de Huntington puede incluir también trastornos subyacentes del metabolismo energético (Beal *et al.*, 1986, 1993).

Estrés oxidativo. Aunque las neuronas dependen del metabolismo oxidativo para sobrevivir, una consecuencia de este mecanismo es la producción de compuestos reactivos como peróxido de hidrógeno y oxirradicales (Cohen y Werner, 1994). Si no encuentran algún tipo de freno, estas especies reactivas quizás originen lesión del DNA, peroxidación de los lípidos de la membrana y muerte neuronal. Son varios los mecanismos que limitan este *estrés oxidativo*, incluso en presencia de compuestos reductores, como ascorbato y glutatión, y mecanismos enzimáticos, como dismutasa de superóxido que cataliza la reducción de los radicales superóxido. El estrés oxidativo se puede aliviar también con aminoesteroides que fungen como depredadores de los radicales libres. En la enfermedad de Parkinson, llama la atención la posibilidad de que el estrés oxidativo inducido por el metabolismo de dopamina sea un aspecto básico de la vulnerabilidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas (Jenner, 1998). La monoaminooxidasa (MAO) cataliza la vía catabólica primaria de la dopamina hasta ácido 3,4-dihidroxifenilacético (*3,4-dihydroxyphenylacetic acid*, DOPAC) y genera peróxido de hidrógeno. Éste, en presencia de ion ferroso, que es relativamente abundante en los ganglios basales, puede producir radicales hidroxilo libres (reacción de Fenton) (fig. 20-2). Si los mecanismos protectores son insuficientes a causa de deficiencia heredada o adquirida, los radicales quizá generen degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Con base en esta hipótesis, se ha propuesto el uso de diversos agentes terapéuticos para retrasar la pérdida neuronal en caso de PD. Dos fármacos probables, el depredador de radicales libres *tocoferol* (vitamina E) y el inhibidor de la MAO *selegilina (que se analiza más adelante en este capítulo)*, se han sujetado a prueba en un estudio clínico de gran escala, pero no se demostró que alguno tuviera un efecto neuroprotector importante (Parkinson Study Group, 1993).

ENFERMEDAD DE PARKINSON (PD)

Revisión clínica. El parkinsonismo es un síndrome clínico que abarca cuatro aspectos cardinales: bradicinesia (lentitud y escasez de movimientos), rigidez muscular, temblor en reposo (que suele abatirse durante los movimientos voluntarios) y trastorno del equilibrio postural, que genera alteraciones de la marcha y caídas al suelo (Lang, 1998). La causa más común de parkinsonismo es la enfermedad de Parkinson idiopática, descrita por primera vez por James Parkinson en 1817 con el nombre de *parálisis agitante*, o "parálisis temblorosa", de quien toma su nombre actual. El sello patológico de la PD es la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas de la parte compacta de la sustancia negra, con aparición de inclusiones intracelulares llamadas *cuerpos de Lewy* (Gibb, 1992; Fearnley y Lees, 1994). La pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas es un aspecto del envejecimiento normal; sin embargo, la mayoría de las personas no pierde la proporción de 70 a 80% de neuronas dopaminérgicas que se requiere para que se produzca PD sintomática. Sin tratamiento, la PD evoluciona en plazo de 5 a 10 años hasta un estado acinético rígido en el cual los pacientes no se valen por

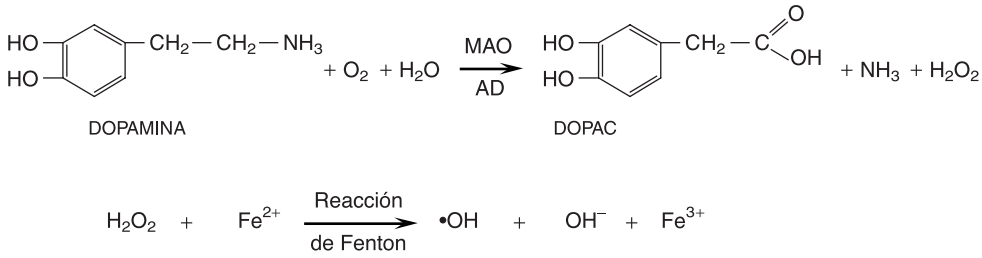


Figura 20-2. ***Producción de radicales libres por el metabolismo de la dopamina.*** La dopamina se convierte, por acción de la monoaminooxidasa (MAO) y la deshidrogenasa de aldehído (*aldehyde dehydrogenase,* AD), en ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), lo cual da por resultado producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En presencia de hierro ferroso, el H_2O_2 presenta conversión espontánea y forma un radical hidroxilo libre (reacción de Fenton).

sí mismos. La muerte suele sobrevenir por complicaciones de la inmovilidad, entre ellas neumonía por broncoaspiración o embolia pulmonar. La disponibilidad de tratamiento farmacológico eficaz ha cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad de Parkinson; en la mayor parte de los casos, se puede conservar una buena movilidad funcional durante muchos años, y la esperanza de vida de los pacientes tratados de manera adecuada se incrementa en grado sustancial. Es importante reconocer que trastornos distintos de la PD son sensibles de generar también parkinsonismo, entre ellos algunos problemas neurodegenerativos relativamente infrecuentes, accidentes apopléticos e intoxicación con antagonistas de los receptores de dopamina. Medicamentos de uso frecuente en clínica que pueden resultar en parkinsonismo son antipsicóticos como *haloperidol* y *torazina* (*véase* cap. 18) y antieméticos como *procloperazina* y *metoclopramida* (*véase* cap. 37). Aunque está fuera del alcance de este capítulo un análisis completo de los criterios para el diagnóstico clínico del parkinsonismo, es importante distinguir entre enfermedad de Parkinson y otras causas de parkinsonismo, porque el que se origina en otras causas suele ser resistente a todas las modalidades de tratamiento.

Fisiopatología. El déficit primario en caso de PD es pérdida de las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra, que brindan inervación dopaminérgica al cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen). Los conocimientos actuales de los aspectos fisiopatológicos de PD provienen de investigaciones neuroquímicas que demostraron una disminución en el contenido de dopamina del núcleo estriado, mayor de 80%. Fue un fenómeno paralelo a la pérdida de neuronas de la sustancia negra, lo cual sugiere que la restitución de la dopamina puede restablecer la función (Cotzias *et al.*, 1969; Hornykiewicz, 1973). Estas observaciones básicas dieron pie a un esfuerzo amplio de investigación para comprender el metabolismo y las acciones de la dopamina, y para aprender de qué manera un déficit de la dopamina origina los aspectos clínicos de la PD. Este esfuerzo culminó en un modelo actual de función de los ganglios basales que, por supuesto, es incompleto, pero que aun así es de gran utilidad.

Síntesis y metabolismo de dopamina. La dopamina, una catecolamina, es sintetizada en las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas a partir de la tirosina, y almacenada, liberada y metabolizada por los procesos descritos en el capítulo 6 y resumidos en las figuras 20-3 y 20-4.

Receptores de dopamina. Los efectos de este fármaco en el encéfalo son mediados por una familia de proteínas que le son receptoras

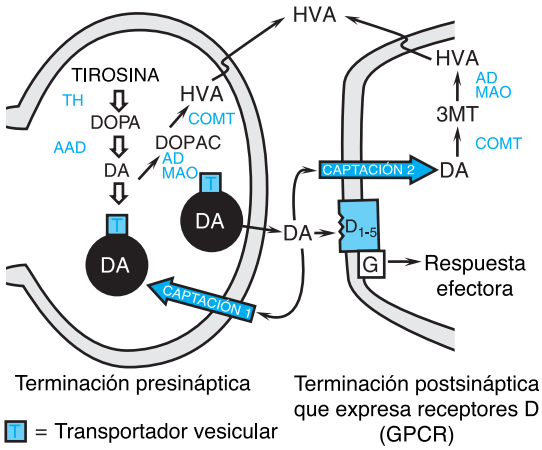


Figura 20-3. ***Terminación dopaminérgica.*** La dopamina (DA) es sintetizada en las terminaciones neuronales a partir de la tirosina, por la actividad seriada de la hidroxilasa de tirosina (TH) que produce los productos intermediarios L-hidroxifenilalanina (L-DOPA) y la descarboxilasa de L-aminoácido aromático (AAD). En la terminación comentada, la DA es transportada al interior de vesículas de almacenamiento por medio de un transportador (T) de membrana vesicular. La liberación, desencadenada por la despolarización y la penetración de calcio, permite que la DA actúe en diversos GPCR postsinápticos para DA. Los receptores D_1 y D_2 son importantes en regiones encefálicas e intervienen en la enfermedad de Parkinson. Las acciones diferenciales de la DA en los "blancos" postsinápticos que poseen tipos diferentes de receptores DA causan consecuencias importantes en la función de los circuitos neuronales. Las acciones de la DA terminan al haber recaptación en la terminación nerviosa (sitio en que la DA se puede almacenar de nuevo o metabolizar) o la captación al interior de una célula postsináptica (sitio en el cual es metabolizada la DA). El metabolismo se produce por las acciones seriadas de las enzimas catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), monoaminooxidasa (MAO) y deshidrogenasa de aldehído (AD). 3MT, 3-metoxitiramina; DOPAC, ácido 3,4-dihidroxifenilacético; HVA, ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (*véase* fig. 20-4). En los seres humanos, HVA es el principal metabolito de la DA. (Con autorización de Cooper *et al.*, 1996.)

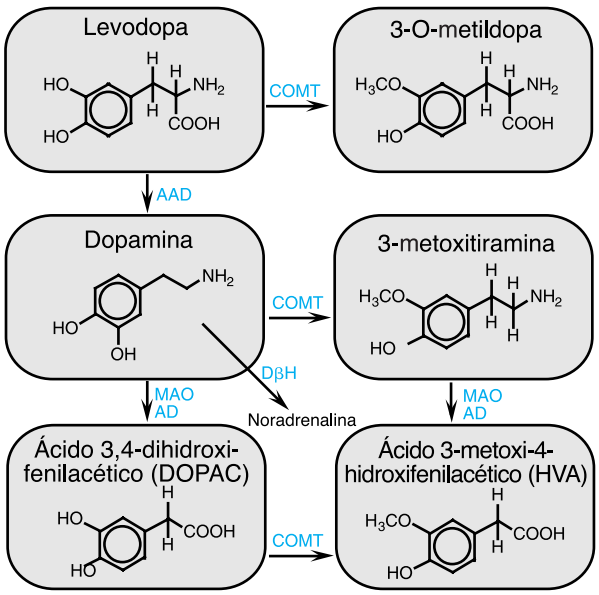


Figura 20-4. Metabolismo de la levodopa (L-DOPA). AD, deshidrogenasa de aldehído; COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; DβH, hidroxilasa β de dopamina *(dopamine β-hydroxylase);* AAD, descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos; MAO, monoaminooxidasa.

(fig. 20-5). Se identificaron dos tipos de receptores de la dopamina en el encéfalo del mamífero por medio de técnicas farmacológicas: receptores D_1, que estimulan la síntesis del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) segundo mensajero intracelular, y receptores D_2, que inhiben la síntesis de cAMP y suprimen las corrientes de Ca^{2+} y activan corrientes de K^+ operadas por receptor. La aplicación de la genética molecular al estudio de los receptores de dopamina ha revelado una situación de los receptores más compleja que lo que se consideró originalmente. En la actualidad, se han identificado cinco receptores dopamínicos particulares (*véanse* Missale *et al.*, 1998, y cap. 12). Todos los receptores en cuestión son receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) heptahelicoidales (*véase* cap. 1).

Los cinco receptores dopamínicos se pueden clasificar en dos grupos con base en sus propiedades farmacológicas y estructurales (fig. 20-5). Las proteínas D_1 y D_5 tienen una cola carboxiterminal intracelular larga y son miembros de la clase D_1 definida desde el punto de vista farmacológico; estimulan la formación de cAMP y la hidrólisis del fosfatidilinositol. Los receptores D_2, D_3 y D_4 comparten una tercera asa intercelular de gran tamaño, y son de la clase D_2. Disminuyen la formación de cAMP y regulan las corrientes de K^+ y Ca^{2+}. Cada una de las cinco proteínas receptoras de dopamina posee un modelo anatómico definido de expresión en el encéfalo. Las proteínas D_1 y D_2 son abundantes en el cuerpo estriado y constituyen los sitios receptores de mayor importancia con respecto a causas y tratamiento de la PD. Las proteínas D_4 y D_5 son, en gran medida, extraestriatales, en tanto que la expresión D_3 es baja en el núcleo caudado y el putamen, pero más abundante en el núcleo auditivo y el tubérculo olfatorio.

Mecanismo neural del parkinsonismo. Se han dedicado esfuerzos considerables al conocimiento de la manera en que la pérdida de la estimulación dopaminérgica a las neuronas del cuerpo neoestriado origina los datos clínicos de la PD (para su revisión *véanse:* Albin *et al.*, 1989; Mink y Thach, 1993; Wichmann y DeLong, 1993). Los ganglios basales se pueden considerar como un asa lateral reguladora del flujo de información desde la corteza cerebral hacia las neuronas motoras de la médula espinal (fig. 20-6). El neoestriado es la principal estructura alimentadora de los ganglios basales y recibe estimulación glutamatérgica excitadora de muchas zonas de la corteza. La mayor parte de las neuronas que se hallan dentro del cuerpo estriado comprende neuronas de protección que inervan otras estructuras de los ganglios basales. Un subgrupo pequeño, pero importante, de neuronas estriatales incluye interneuronas que interconectan a las neuronas dentro del cuerpo estriado, pero que no se proyectan más allá de sus límites. Las interneuronas estriatales utilizan acetilcolina, lo mismo que neuropéptidos, como transmisores.

La emisión de impulsos desde el cuerpo estriado se efectúa por dos *vías* distintas, que se denominan *directa* e *indirecta*. La vía directa está

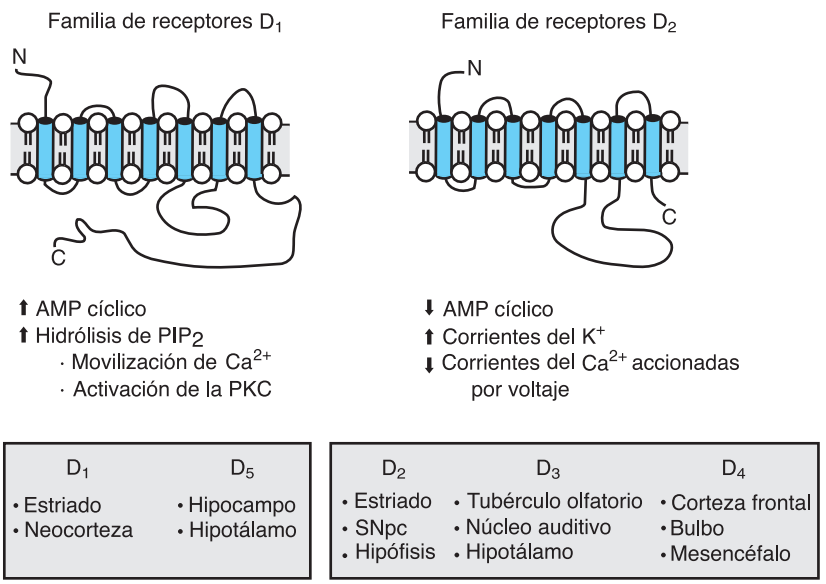


Figura 20-5. ***Distribución y características de los receptores de dopamina en el sistema nervioso central.*** SNpc, parte compacta de la sustancia negra.

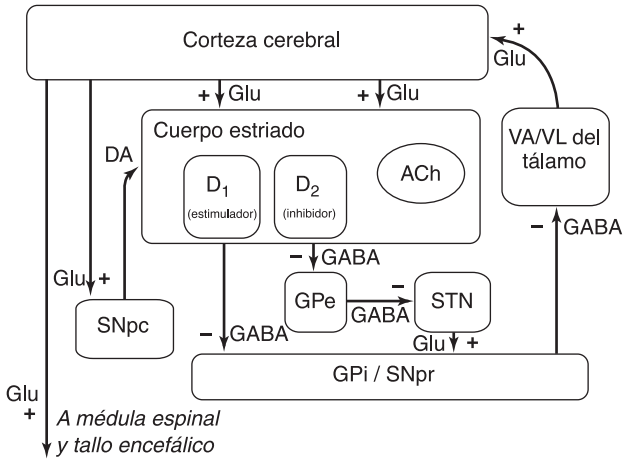


Figura 20-6. ***Esquema de relaciones de los ganglios basales.*** El cuerpo estriado es la principal estructura de "ingreso de estímulos" de los ganglios basales y recibe estímulos glutamatérgicos excitadores provenientes de muchas áreas de la corteza encefálica. El cuerpo estriado contiene neuronas de proyección que expresan predominantemente receptores dopamínicos D_1 o D_2, así como neuronas internunciales que utilizan la acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) como neurotransmisor. Los estímulos de salida desde el cuerpo estriado siguen dos vías. La vía directa, que va del cuerpo estriado a la parte reticulada de la sustancia negra (SNpr) y a la porción interna del globo pálido (GPi), utiliza GABA como transmisor inhibidor. La vía indirecta, que va del cuerpo estriado y que pasa por la parte externa del globo pálido (GPe) y el núcleo subtalámico (STN) hasta llegar a SNpr y GPi, consiste en dos vínculos GABAérgicos inhibidores y otra proyección glutamatérgica excitadora (Glu). La parte compacta de la sustancia negra (SNpc) brinda inervación dopaminérgica a las neuronas del cuerpo estriado y así origina las dos vías directa e indirecta y regula la actividad relativa de ambas. SNpr y GPi constituyen las estructuras de salida de impulsos de ganglios basales y brindan retroalimentación a la corteza cerebral por medio de los núcleos ventroanterior y ventrolateral (VA/VL) del tálamo.

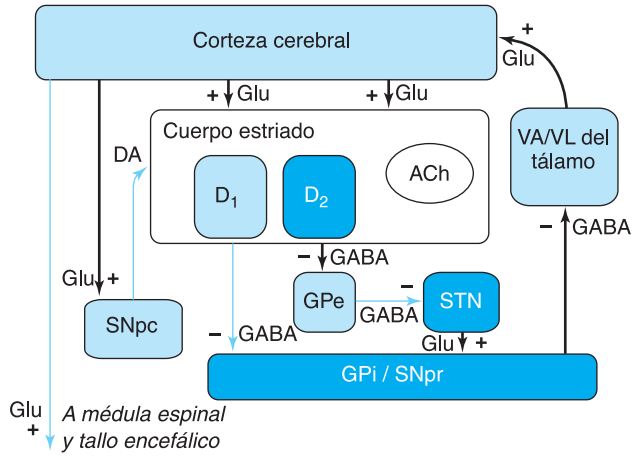


Figura 20-7. ***Ganglios basales en la enfermedad de Parkinson.*** El defecto primario incluye la destrucción de las neuronas dopaminérgicas de SNpc. Las neuronas estriatales que forman la vía directa desde el cuerpo estriado hasta SNpr y GPi expresan predominantemente el receptor dopamínico D_1 *excitador*, en tanto que las neuronas estriatales que se proyectan hasta GPe y forman la vía indirecta expresan el receptor dopamínico D_2 *inhibidor*. Por todo lo comentado, la pérdida de estímulos de ingreso dopaminérgicos al cuerpo estriado ejerce efecto diferencial en las dos vías de salida; la vía directa a SNpr y GPi es menos activa (*estructuras en azul pálido*), en tanto que la actividad en la vía indirecta aumenta *(estructuras en azul oscuro)*. El efecto neto es que las neuronas de SNpr y GPi se tornan más activas; ello intensifica la inhibición de VA/VL talámicos y disminuye la entrada de estímulos excitadores a la corteza. (*Véase* fig. 20-6 en cuanto a definiciones de abreviaturas anatómicas.)

formada por neuronas del cuerpo estriado que se proyectan directamente hacia las etapas de emisión de impulsos de los ganglios basales, la parte reticulada de la sustancia negra (*substantia nigra pars reticulata*, SNpr) y la parte interna o media del globo pálido (*globus pallidus interna*, GPi); a su vez, estas neuronas actúan como relevos de la transmisión hacia las porciones ventroanterior y ventrolateral del tálamo, lo cual brinda estimulación excitadora a la corteza. El neurotransmisor de ambos enlaces de la vía directa es el ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid*, GABA), que es inhibidor, de modo que el efecto neto de la estimulación de la vía directa al nivel del cuerpo estriado consiste en incremento de la emisión de impulsos excitadores del tálamo a la corteza. La vía indirecta está compuesta por neuronas estriatales que se proyectan hacia la parte externa o lateral del globo pálido (*globus pallidus externa*, GPe). Esta estructura inerva, a su vez, al núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*, STN), que envía impulsos a las etapas de estimulación SNpr y GPi. Como sucede en la vía directa, los dos primeros enlaces, las proyecciones desde el cuerpo estriado hacia GPe y desde GPe hacia STN, utilizan al neurotransmisor inhibidor GABA; sin embargo, el enlace final, la proyección desde el STN al SNpr y GPi, es una vía glutamatérgica excitadora. Por tanto, el efecto neto de la estimulación de la vía indirecta al nivel del cuerpo estriado consiste en reducir el flujo excitador desde el tálamo hacia la corteza cerebral.

El aspecto clave de este modelo de función de los ganglios basales, que explica los síntomas observados en caso de enfermedad de Parkinson (PD) a causa de la pérdida de neuronas dopaminérgicas, es el efecto diferencial de la dopamina en las vías directa e indirecta (fig. 20-7). Las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (*substantia nigra pars compacta*, SNpc) inervan todas las partes del cuerpo estriado; sin embargo, las neuronas estriatales precondicionadas expresan tipos distintos de receptores de dopamina. Las neuronas estriatales que originan la vía directa expresan primordialmente la proteína D_1 *excitadora* receptora de dopamina, en tanto que las neuronas estriatales que forman la vía indirecta expresan fundamentalmente el tipo D_2 *inhibidor*. Por tanto, la dopamina que se libera en el cuerpo estriado tiende a incrementar la actividad de la vía directa y a reducir la de la vía indirecta, en tanto que el agotamiento que ocurre en caso de PD tiene el efecto opuesto. El efecto neto de la recepción reducida de impulsos dopaminérgicos en caso de PD consiste en aumento notable de la emisión de impulsos, inhibidores desde la SNpr y el GPi hacia el tálamo, y en reducción de la excitación de la corteza motora.

Se han identificado algunas limitaciones de dicho modelo de función de ganglios basales (Parent y Ciccetti, 1998). En particular, investigaciones recientes han indicado que las conexiones anatómicas son mucho más complejas de lo que se pensó originalmente. Además, muchas de las vías que intervienen utilizan varios neurotransmisores y no sólo uno. Por ejemplo, los neuropéptidos sustancia P y dinorfina aparecen de modo predominante en neuronas del cuerpo estriado que integran la vía directa, en tanto que gran parte de las neuronas de la vía indirecta expresa encefalina. Se espera que tales transmisores muestren efectos reguladores lentos en el envío de señales, a diferencia de los efectos

Cuadro 20-1

Fármacos de uso frecuente para la terapéutica de la enfermedad de Parkinson

FÁRMACO	DOSIS INICIAL CLÁSICA	DOSIS DIARIA (LÍMITES DE EFICACIA)	COMENTARIOS
Carbidopa/levodopa	25 mg de carbidopa + 100 mg de levodopa (tableta de "25/100"), dos o tres veces al día	200-1 200 mg de levodopa	
Carbidopa/levodopa de liberación sostenida	50 mg de carbidopa + 200 mg de levodopa ("tableta de liberación prolongada de 50/200"), dos veces al día	200-1 200 mg de levodopa	Biodisponibilidad de 75% de la modalidad de liberación inmediata
Bromocriptina	1.25 mg dos veces al día	3.75-40 mg	Titúlese con lentitud
Pergolida	0.05 mg una vez al día	0.75-5 mg	Titúlese con lentitud
Ropinirol	0.25 mg tres veces al día	1.5-24 mg	
Pramipexol	0.125 mg tres veces al día	1.5-4.5 mg	
Entacapona	200 mg con cada dosis de levodopa/carbidopa	600-2 000 mg	
Tolcapona	100 mg dos veces al día o tres veces al día	200-600 mg	Puede ser hepatotóxica; requiere vigilancia de las enzimas hepáticas
Selegilina	5 mg dos veces al día	2.5-10 mg	
Amantadina	100 mg dos veces al día	100-200 mg	
Clorhidrato de trihexifenidilo	1 mg dos veces al día	2-15 mg	

rápidos del glutamato y GABA, pero no se ha dilucidado la importancia funcional de dichos efectos reguladores. Sin embargo, el modelo es útil y tiene consecuencias importantes para el diseño y uso racionales de agentes farmacológicos en la enfermedad de Parkinson. En primer lugar, sugiere que, para restaurar el equilibrio del sistema mediante estimulación de los receptores de la dopamina, debe considerarse el efecto complementario de las acciones al nivel de los receptores tanto D_1 como D_2, lo mismo que el peligro de los efectos adversos que pueden ser mediados por los receptores D_3, D_4 o D_5. En segundo lugar, explica por qué la restitución de dopamina no es el único criterio para el tratamiento de la PD. Desde hace mucho tiempo se han utilizado fármacos que inhiben los receptores colinérgicos en la terapéutica del parkinsonismo. Aunque no se comprenden de manera cabal sus mecanismos de acción, parece probable que su efecto sea mediado al nivel de las neuronas estriatales de proyección que reciben normalmente estimulación colinérgica de las interneuronas estriatales colinérgicas. En la actualidad se cuenta con pocos fármacos de utilidad clínica contra el parkinsonismo, según las acciones a través de los receptores de GABA y glutamato, aunque ambos tienen funciones cruciales en los circuitos de los ganglios basales. Sin embargo, constituyen un camino promisorio para la creación de fármacos (Hallet y Standaert, 2004).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En el cuadro 20-1 se resumen los medicamentos utilizados con frecuencia en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson.

Levodopa

Ésta (L-DOPA, LARODOPA, L-3,4-dihidroxifenilalanina), precursora metabólica de la dopamina, es el medicamento más eficaz en el tratamiento de la PD. En sí misma es inerte en gran medida; sus efectos terapéuticos, lo mismo que adversos, son resultado de su descarboxilación hasta dopamina. Cuando se administra por vía oral, la levodopa se absorbe con rapidez por el intestino delgado, por medio de un sistema de transporte activo de aminoácidos aromáticos. Las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan su valor máximo entre 0.5 y 2 h después de la administración de una dosis oral. Su semivida en el plasma es breve (1 a 3 h). La velocidad y el grado de absorción de la levodopa dependen del ritmo de vaciamiento gástrico, pH del jugo gástrico y tiempo que queda el fármaco expuesto a las enzimas desintegradoras de las mucosas gástrica e intestinal. La competencia por los sitios de absorción de los aminoácidos dietéticos en el intestino delgado puede tener también un efecto notable en la absorción de levodopa; la ingestión de la levodopa con los alimentos retrasa su absorción y reduce las concentraciones plasmáticas máximas. La entrada del medicamento en el sistema nervioso central (SNC) a través de la barrera hematoencefálica es también un proceso activo mediado por un portador de aminoácidos aromáticos, y a este nivel puede ocurrir competencia entre las proteínas de la dieta y la levodopa. En el encéfalo, esta última se convierte en dopamina por descarboxilación,

primordialmente dentro de las terminaciones presinápticas de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado. La dopamina producida genera la eficacia terapéutica del fármaco en caso de PD; después de su liberación, se transporta de nuevo hacia las terminaciones dopaminérgicas por el mecanismo de captación presináptica o se metaboliza por las acciones de MAO y catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (fig. 20-4).

En la práctica, casi siempre se administra levodopa en combinación con un inhibidor de acción periférica de la descarboxilasa del L-aminoácido aromático como *carbidopa* o *benserazida* (se distribuye sólo fuera de Estados Unidos), que no penetran de manera satisfactoria en el sistema nervioso central. Si la levodopa se proporciona sola, el fármaco se descarboxila en gran medida por acción de las enzimas de la mucosa intestinal y otros sitios periféricos, de modo que es relativamente escasa la cantidad del medicamento intacto que alcanza la circulación cerebral, y tal vez penetre menos de 1% en el sistema nervioso central. Además, la dopamina liberada en la circulación por la conversión periférica de la levodopa genera efectos indeseables, en particular náusea. La inhibición de la descarboxilasa periférica incrementa en grado notable la fracción de levodopa administrada que queda sin metabolizarse y disponible para cruzar la barrera hematoencefálica (*véase* fig. 20-9), y reduce la incidencia de efectos gastrointestinales adversos. En la mayoría de los individuos, la dosis diaria de 75 mg de carbidopa es suficiente para prevenir la aparición de náusea. Por este motivo, la forma prescrita con mayor frecuencia de carbidopa/levodopa (SINEMET, ATAMET) es la de *25/100*, que contiene 25 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa. Con esta presentación, los programas de dosificación de tres o más comprimidos al día brindan inhibición aceptable de la descarboxilasa en la mayoría de los individuos. En ocasiones, los pacientes requerirán dosis mayores de carbidopa para volver mínimos los efectos gastrointestinales adversos, y tal vez sea beneficioso el uso de carbidopa (LODOSYN) complementaria sola.

El tratamiento con levodopa puede tener un efecto notable en todos los signos y síntomas de enfermedad de Parkinson. Muy al principio de la evolución de la enfermedad quizá sea casi completo el grado de remisión del temblor, de la rigidez y la bradicinesia. Al principio de la PD, la duración de los efectos beneficiosos de levodopa puede exceder a la vida plasmática del fármaco, lo cual sugiere que el sistema nigroestriatal de dopamina retiene cierta capacidad para almacenar y liberar dopamina. Una limitación importante del tratamiento con levodopa a largo plazo consiste en que, con el paso del tiempo, se pierde esta propiedad "amortiguadora" aparente, y en que el estado motor del paciente puede fluctuar en un grado impresionante con cada dosis de levodopa. Un problema habitual es la aparición del fenómeno de "desgaste"; cada dosis de levodopa mejora de modo eficaz la movilidad durante cierto periodo, quizás 1 a 2 h, pero rigidez y acinesia vuelven pronto al final del intervalo entre dosis. Si se incrementan dosis y frecuencia de administración, tal vez mejore la situación, pero esta ventaja se ve limitada a menudo por la aparición de *discinesias*, que son movimientos involuntarios excesivos y anormales. Las discinesias se observan con mayor frecuencia cuando la concentración plasmática de levodopa es alta, aunque en algunos individuos pueden desencadenarse discinesias o distonía cuando la concentración está aumentando o disminuyendo. Estos movimientos pueden ser tan molestos e incapacitantes como rigidez y acinesia de la PD. En las etapas tardías de la enfermedad de Parkinson, los pacientes pueden fluctuar con rapidez entre estar "inactivos", sin efectos beneficiosos de sus medicamentos, y estar "activos" pero con discinesias incapacitantes, situación que se ha denominado *fenómeno de actividad e inactividad* ("encendido y apagado").

Pruebas recientes indican que la inducción de dicho fenómeno y de las discinesias puede resultar de un proceso activo de adaptación a variaciones en las concentraciones cerebrales y plasmáticas de levodopa. Este proceso de adaptación parece ser complejo y consiste no sólo en alteraciones en la expresión de las proteínas receptoras de dopamina, sino también en cambios corriente abajo en las neuronas estriatales postsinápticas, incluso modificación de receptores de glutamato NMDA (Mouradian y Chase, 1994; Chase, 1998; Hallet y Standaert, 2004). Cuando las concentraciones de levodopa se conservan constantes mediante aplicación de solución intravenosa, se reducen en gran medida las discinesias y las fluctuaciones, y se preserva la mejoría clínica hasta por varios días después de retornar a la administración oral de levodopa (Mouradian *et al.*, 1990). Se ha lanzado al mercado una presentación de liberación sostenida constituida por carbidopa y levodopa en una matriz cérea erosionable (SINEMET CR) con la finalidad de producir concentraciones plasmáticas de levodopa más estables que las que se obtienen con la administración oral de preparados estándar de carbidopa y levodopa. Esta preparación resulta útil en algunos casos, pero es imposible pronosticar con absoluta certeza la absorción que tendrá la presentación de liberación sostenida. Otra técnica a la que se ha recurrido para superar el fenómeno de actividad e inactividad consiste en sumar la dosis diaria total de carbidopa y levodopa, y proporcionar cantidades iguales cada 2 h, en vez de cada 4 o 6 horas.

Una pregunta importante, aún no resuelta, en cuanto al uso de levodopa en caso de enfermedad de Parkinson, se refiere a si este medicamento altera la evolución de la enfermedad subyacente o simplemente modifica los síntomas. Preocupan dos aspectos del tratamiento con levodopa y los resultados en la PD. En primer lugar, se ha sugerido que si la producción de radicales libres resultante del metabolismo de la dopamina contribuye a la muerte de las neuronas nigroestriatales, la adición de levodopa podría acelerar este proceso, aunque hasta hoy no se tienen pruebas convincentes de un efecto de esta clase. En segundo lugar, está claramente establecido que las fluctuaciones de "encendido y apagado" y los fenómenos de desgaste, que son indeseables, se observan casi de modo exclusivo en sujetos tratados con levodopa, pero no se sabe si al retrasar la terapéutica con levodopa se retrasará también la aparición de estos efectos. Dadas tales incertidumbres, la mayor parte de los médicos ha adoptado un criterio pragmático y utiliza levodopa sólo cuando los síntomas de PD originan trastorno funcional.

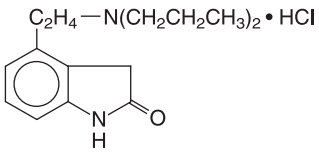
Además de fluctuaciones motoras y náusea, quizá se detecten otros efectos adversos cuando se da terapéutica con levodopa. Uno de éstos, frecuente y preocupante, es la inducción de confusión y alucinaciones; estas acciones son particularmente comunes en sujetos geriátricos y en enfermos con disfunción cognitiva previa, y en muchos casos limitan la habilidad para tratar de manera adecuada los síntomas parkinsonianos. Los antipsicóticos ordinarios, como las fenotiazinas, tienen eficacia contra la psicosis inducida por levodopa, pero pueden dar lugar a empeoramiento notable del parkinsonismo, quizá por acciones ejercidas al nivel del receptor dopamínico D_2. Un criterio de aplicación reciente

ha sido el uso de antipsicóticos "atípicos", que es eficaz para tratar las psicosis pero no genera ni empeora el parkinsonismo (*véase* cap. 18). Los más eficaces de éstos son *clozapina* y *quetiapina* (Friedman y Factor, 2000).

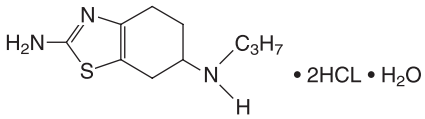
La descarboxilación periférica de la levodopa y la liberación de dopamina en la circulación pueden activar a los receptores vasculares de esta última y producir hipotensión ortostática. Las acciones de la dopamina en los receptores adrenérgicos α y β pueden inducir arritmias cardíacas, sobre todo en pacientes con trastornos preexistentes de la conducción. La administración de levodopa con inhibidores inespecíficos de la MAO, como *fenelzina* y *tranilcipromina*, intensifica de manera notable las acciones de levodopa y puede desencadenar crisis hipertensivas e hiperpirexia que ponen en peligro la vida; siempre se interrumpirá la administración de inhibidores inespecíficos de la MAO por lo menos 14 días antes de proporcionar levodopa (obsérvese que esta prohibición no incluye al inhibidor específico de subtipo de la MAO-B *selegilina* que, como se señaló antes, suele aplicarse con buen margen de seguridad en combinación con levodopa). La interrupción repentina del uso de levodopa o de otros dopaminérgicos puede desencadenar el *síndrome neuroléptico maligno*, observado con mayor frecuencia después del tratamiento con antagonistas de dopamina.

Agonistas del receptor de dopamina. El uso de agonistas directos de los receptores nigroestriatales de dopamina ofrece varias ventajas potenciales sobre la administración de levodopa. Puesto que su actividad no requiere conversión enzimática, estos medicamentos no dependen de las propiedades funcionales de las neuronas nigroestriatales. La mayor parte de los agonistas receptores de la dopamina que hoy se encuentran en aplicación clínica, tiene acciones de duración mucho más prolongada que la de levodopa, y en muchos casos resultan útiles para tratar las fluctuaciones del estado motor relacionadas con la dosis. Por último, si es correcta la hipótesis de que la formación de radicales libres resultante del metabolismo de la dopamina contribuye a la muerte neuronal, cabrá concluir que los agonistas receptores de la dopamina tienen el potencial de modificar la evolución de la enfermedad al reducir la liberación endógena de dopamina, lo mismo que la necesidad de levodopa exógena.

Se dispone de cuatro agonistas de receptores de dopamina para tratamiento de PD por vía oral: dos fármacos más antiguos, *bromocriptina* (PARLODEL) y *pergolida* (PERMAX), y dos más nuevos y más selectivos, *ropinirol* (REQUIP) y *pramipexol* (MIRPEX). Bromocriptina y pergolida son derivados del cornezuelo de centeno y comparten una gama similar de acciones terapéuticas y efectos adversos. La bromocriptina es un fuerte agonista de la clase D_2 de receptores de dopamina, y antagonista parcial de los receptores D_1, en tanto que la pergolida es un agonista de ambas clases. El ropinirol y pramipexol (fig. 20-8) tienen actividad selectiva en sitios clase D_2 (de manera específica, en las proteínas receptoras D_2 y D_3), y poca o ninguna actividad en sitios clase D_1. Los cuatro fármacos se absorben bien por vía oral y tienen acciones terapéuticas similares; al igual que levodopa, pueden aliviar los síntomas clínicos de PD. La duración de acción de los agonistas de la dopamina (8 a 24 h) a menudo es más prolongada que la de levodopa (6 a 8 h), y son en particular eficaces en el tratamiento de pacientes que han presentado fenómenos de "encendido y apagado". Los cuatro pueden producir alucinosis o confusión, similar a la observada con levodopa, y empeorar la hipotensión ortostática.



CLORHIDRATO DE ROPINIROL



CLORHIDRATO DE PRAMIPEXOL

Figura 20-8. ***Estructuras de agonistas selectivos de receptores dopamínicos D_2.***

La distinción principal entre los fármacos más nuevos y más selectivos, y los derivados del cornezuelo de centeno más antiguos, yace en su tolerabilidad y rapidez de titulación. El tratamiento inicial con bromocriptina y pergolida puede causar hipertensión profunda, de modo que deben iniciarse en dosificación baja. Los derivados del cornezuelo de centeno también suelen inducir náusea y fatiga con el tratamiento inicial. Los síntomas regularmente son transitorios, pero requieren ajuste ascendente lento de la dosis, en el transcurso de semanas a meses. El ropinirol y el pramipexol pueden iniciarse con mayor rapidez; se alcanzan dosis útiles desde el punto de vista terapéutico en una semana o menos. Por lo general, causan menos alteraciones gastrointestinales que los derivados del cornezuelo de centeno, pero quizá produzcan náusea y somnolencia. Esta última en algunos pacientes puede ser muy intensa, y se han señalado algunos casos de ataques repentinos de sueño irresistible que culminaron en accidentes por vehículos motorizados (Frucht *et al.*, 1999). El efecto en cuestión parece ser infrecuente, pero es prudente orientar a los pacientes respecto a dicha posibilidad y cambiar a otro tratamiento si la somnolencia interfiere en las actividades de la vida diaria. Señalamientos recientes han vinculado el uso a largo plazo de pergolida con valvulopatía cardíaca grave. Si se confirman los señalamientos mencionados, constituiría otro factor importante que podría orientar en el uso de agentes que no provinieran del cornezuelo.

La introducción del pramipexol y del ropinirol ha conducido a un considerable cambio del uso clínico de agonistas de dopamina en la PD. Dado que estos agonistas selectivos se toleran bien, se utilizan cada vez más como tratamiento inicial para PD, más que como coadyuvantes para la levodopa. Dos factores han impulsado este cambio: 1) la creencia de que debido a su duración de acción más prolongada, los agonistas de la dopamina pueden tener menos probabilidades que la levodopa de inducir efectos de "encendido y apagado" y discinesias, y 2) la preocupación de que la levodopa puede contribuir al estrés oxidativo, lo cual acelera la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Dos estudios clínicos grandes, con

testigos, en los que se comparó la levodopa con el pramipexol o el ropinirol como tratamiento inicial de PD, han revelado a últimas fechas una tasa reducida de fluctuación motora en pacientes tratados con estos agonistas. Tal beneficio se acompañó de un mayor índice de efectos adversos en los estudios, en particular la somnolencia y las alucinaciones (Parkinson Study Group, 2000; Rascol *et al.*, 2000). En la actualidad, muchos expertos se inclinan por los agonistas dopamínicos como terapia inicial en personas jóvenes con enfermedad de Parkinson, y por levodopa como terapia inicial en sujetos de mayor edad que pudieran ser más vulnerables a los efectos adversos en la esfera cognitiva, que tienen los agonistas.

La *apomorfina* (APOKYN) es un agonista dopaminérgico que se puede aplicar por inyección subcutánea. Tiene gran afinidad por los receptores D_4; afinidad moderada por D_2, D_3, D_5 y los receptores adrenérgicos α1D, α2B y α2C, y poca afinidad por los receptores D_1. Se la ha utilizado en Europa durante años y en fecha reciente en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso como "terapia de último recurso" en el tratamiento intermitente inmediato de episodios de "apagado" (etapas en que no se tienen efectos beneficiosos de los medicamentos), en pacientes con una respuesta fluctuante a la administración de dopaminérgicos. Además de acompañarse de los efectos adversos comentados en párrafos anteriores en el caso de los agonistas dopamínicos ingeribles, la apomorfina es fuertemente emetógena y hay que recurrir a los antieméticos antes y después del tratamiento. En esos casos se recomienda ingerir una dosis de 300 mg de trimetobenzamida (TIGAN) tres veces al día, que se iniciará tres días antes de la primera dosis de apomorfina y continuará, como mínimo, en los primeros dos meses de tratamiento. Con base en señalamientos de hipertensión profunda e inconsciencia cuando se administró apomorfina con ondansetrón, está contraindicado el uso simultáneo de la apomorfina con antieméticos de la clase de antagonistas de 5-HT_3. Otros posibles efectos adversos graves de la apomorfina incluyen prolongación de QT, reacciones en el sitio de inyección y la aparición de un perfil de abuso caracterizado por la necesidad de consumir con mayor frecuencia las dosis, lo cual culminó en alucinaciones, discinesia y comportamiento anormal. Ante los posibles efectos adversos mencionados, el uso de apomorfina es adecuado sólo cuando no se han podido controlar los episodios de "apagado" con otras medidas como los agonistas dopamínicos ingeribles o los inhibidores de COMT. La administración de apomorfina se emprenderá en un entorno en que el individuo pueda ser vigilado de manera cuidadosa, y se comenzará con una dosis de prueba de 2 mg. Si se tolera, se puede ajustar poco a poco hasta llegar a una dosis máxima de 6 mg. Para el control eficaz de los síntomas, los enfermos necesitan a veces tres inyecciones o más al día.

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Constituyen una clase de fármacos recién creada para el tratamiento de PD. La COMT y la MAO se encargan de la catabolia de la levodopa, así como de la dopamina. La COMT transfiere un grupo metilo desde el donador *S*-adenosil-L-metionina, lo cual produce los compuestos inactivos desde el punto de vista farmacológico 3-*O*-metil DOPA (a partir de la levodopa), y 3-metoxitiramina (a partir de la dopamina) (fig. 20-9). Cuando se administra levodopa por vía oral, cerca de 99% del fármaco se cataboliza y no llega al encéfalo. La mayor parte se convierte por medio de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (*aromatic L-amino acid decarboxylase*, AAD) en dopamina, lo cual produce náusea e hipotensión. La adición de un inhibidor de la AAD, como carbidopa, reduce la formación de dopamina pero aumenta la fracción de levodopa que se metila mediante la COMT. La principal acción terapéutica de los inhibidores de la COMT es bloquear esta conversión periférica de la levodopa en 3-*O*-metil DOPA; ello aumenta tanto la semivida plasmática de la levodopa, como la fracción de cada dosis que llega al sistema nervioso central.

Se dispone de dos inhibidores de la COMT para uso en Estados Unidos, *tolcapona* (TASMAR) y *entacapona* (COMTAN). En estudios doble ciego se ha mostrado que estos dos fármacos reducen los síntomas clínicos de "desaparición" en pacientes tratados con levodopa y carbidopa (Parkinson Study Group, 1997; Kurth *et al.*, 1997). Aunque la magnitud de sus efectos clínicos y mecanismos de acción son similares, difieren respecto de las propiedades farmacocinéticas y los efectos adversos. La tolcapona tiene duración de acción relativamente prolongada, lo cual permite administración dos a tres veces al día, y parece actuar mediante inhibición tanto central como periférica de la COMT. La duración de acción de la entacapona es breve, de alrededor de 2 h, de modo que por lo general se proporciona al mismo tiempo con cada dosis de levodopa y carbidopa. La acción de

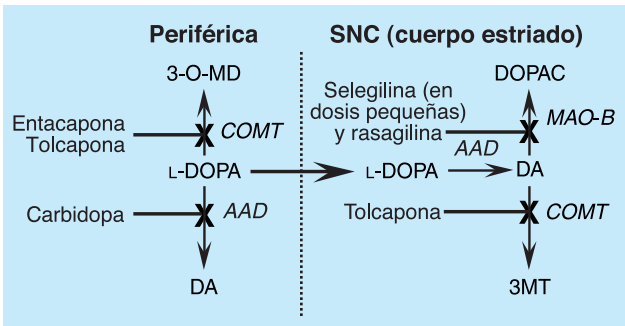


Figura 20-9. ***Conservación de L-DOPA y dopamina estriatal por medio de fármacos.*** El sitio principal de acción de los inhibidores de catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (como tolcapona y entacapona) está en la circulación periférica. Ambos productos bloquean la *O*-metilación de la levodopa (L-DOPA) e incrementan la fracción del fármaco activo para llegar al encéfalo. La tolcapona también ejerce efectos en el sistema nervioso central (SNC). Los inhibidores de MAO-B como la selegilina y la rasagilina en dosis pequeñas actuarán en el interior del SNC para disminuir la desaminación oxidativa de dopamina y con ello aumentarán las reservas vesiculares. AAD, descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos; DA, dopamina; DOPAC, ácido 3,4-dihidroxifenilacético; MAO, monoaminooxidasa; 3MT, 3-metoxiltiramina; 3-O-MD, 3-*O*-metil DOPA.

la entacapona es atribuible principalmente a inhibición periférica de la COMT. Los efectos adversos frecuentes de estos fármacos son similares a los que se observan en pacientes tratados con la combinación sola de levodopa y carbidopa, e incluyen náusea, hipotensión ortostática, sueños vívidos, confusión y alucinaciones. Un efecto adverso importante relacionado con la tolcapona es la hepatotoxicidad. En estudios clínicos, se notó que hasta 2% de los pacientes tratados presentó incremento de la aminotransferasa de alanina y de la transaminasa de aspartato séricas; después de la comercialización, se observaron tres casos letales de insuficiencia hepática fulminante en sujetos que estuvieron tomando tolcapona, lo cual hizo que se colocara una advertencia en la etiqueta. En la actualidad, esta última sólo debe utilizarse en personas que no hayan mostrado reacción a otros tratamientos, y con vigilancia apropiada por si hubiera lesión hepática. La entacapona no se ha relacionado con hepatotoxicidad y no requiere vigilancia especial. La entacapona también se expende en combinaciones con dosis fijas mezclada con levodopa/carbidopa (STALEVO).

Inhibidores selectivos de MAO-B. Dos isoenzimas de la MAO oxidan a las monoaminas. Aunque ambas isoenzimas (MAO-A y MAO-B) se encuentran en la periferia e inactivan las monoaminas de origen intestinal, la isoenzima MAO-B es la modalidad predominante en el cuerpo estriado, y la que hace posible la mayor parte del metabolismo oxidativo de la dopamina en el cerebro. A dosis bajas a moderadas (10 mg/día o menos), la *selegilina* (ELDEPRYL) es un inhibidor selectivo de la MAO-B, lo cual resulta en inhibición irreversible de la enzima (Olanow, 1993). A diferencia de los inhibidores inespecíficos de la MAO (como fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida), la selegilina no bloquea el metabolismo periférico de las catecolaminas; por tanto, se puede tomar con seguridad con levodopa. La selegilina tampoco produce la potenciación letal de la acción de las catecolaminas que se observa cuando los pacientes que toman inhibidores inespecíficos de la MAO ingieren aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, como la tiramina que se encuentra en ciertos quesos y en el vino. Las dosis de selegilina mayores de 10 mg/día pueden causar inhibición de la MAO-A, por lo que deben evitarse.

La selegilina se ha utilizado durante varios años como agente terapéutico sintomático en la enfermedad de Parkinson, aunque sus beneficios son moderados. La eficacia de la selegilina se atribuye principalmente a su propiedad de retrasar la desintegración de la dopamina en el cuerpo estriado. Dado el interés reciente en la función potencial de los radicales libres y la tensión oxidativa en la patogenia de la PD, se postula que la capacidad de la selegilina para retrasar el metabolismo de la dopamina podría conferir propiedades neuroprotectoras. A favor de esta idea, se observó que la selegilina protegía a los animales contra el parkinsonismo inducido por la *N*-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) al bloquear la conversión de MPTP en su metabolito tóxico (ion 1-metil-4-fenilpiridio), transformación mediada por la MAO-B. En pruebas multicéntricas de distribución al azar, se valoró la función protectora potencial de la selegilina en la enfermedad de Parkinson idiopática; estos estudios pusieron de manifiesto un efecto sintomático de la selegilina en este padecimiento, pero la vigilancia a mayor plazo no dio pruebas claras de la posibilidad de retrasar la pérdida de neuronas dopaminérgicas (Parkinson Study Group, 1993).

En general, la selegilina es tolerada bien por los pacientes que tienen PD temprana o leve. En quienes portan PD más avanzada o trastorno cognitivo subyacente, la selegilina puede intensificar los efectos motores y cognitivos adversos del tratamiento con levodopa. Los metabolitos de la selegilina son anfetamina y metanfetamina, que pueden causar ansiedad, insomnio y otros síntomas adversos. La rasagilina, un compuesto similar, también actúa al inhibir MAO-B, pero no forma los metabolitos indeseables comentados. Ha sido eficaz en las fases temprana y avanzada de PD, pero su uso no ha sido aprobado en Estados Unidos. Curiosamente, la selegilina, al igual que los inhibidores inespecíficos de la MAO, ocasiona estupor, rigidez, agitación e hipertermia después de haber administrado el analgésico meperidina; no está clara la base de esta interacción. También se han emitido informes de efectos adversos originados por interacciones entre selegilina y antidepresivos tricíclicos, y entre selegilina e inhibidores de la recaptación de serotonina. La combinación de selegilina e inhibidores de la recaptación de serotonina es tolerada al parecer de manera satisfactoria en sujetos con PD, y muchos enfermos reciben tales combinaciones farmacológicas sin que surjan interacciones adversas netas; sin embargo, habrá de tenerse gran cautela en la administración concomitante de selegilina y serotoninérgicos.

Antagonistas de los receptores muscarínicos. Los antagonistas de los receptores muscarínicos de acetilcolina se utilizaron con amplitud en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson (PD) antes del descubrimiento de la levodopa. No se ha dilucidado por completo la base biológica de los efectos terapéuticos de los anticolinérgicos. Parece probable que actúen dentro del neoestriado a través de receptores que median, en condiciones normales, la reacción a la inervación colinérgica intrínseca de esta estructura, la cual se origina de modo primordial en las interneuronas estriatales colinérgicas. Se han clonado algunos receptores colinérgicos muscarínicos (*véanse* caps. 7 y 12); a semejanza de los receptores dopamínicos, son GPCR. Se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos; se encuentran en el cuerpo estriado por lo menos cuatro, y tal vez los cinco, aunque cada uno tiene una distribución distinta (Hersch *et al.*, 1994). En la actualidad, se usan diversos fármacos con propiedades anticolinérgicas para el tratamiento de la PD, entre ellos *trihexifenidilo* (ARTANE, 2 a 4 mg, tres veces al día), *mesilato de benztropina* (COGENTIN, 1 a 4 mg, dos veces al día) y *clorhidrato de difenhidramina* (BENADRYL, 25 a 50 mg, tres a cuatro veces al día). La *difenhidramina* también es un antagonista H_1 de la histamina (*véase* cap. 24). Todos estos fármacos tienen acción antiparkinsoniana moderada, que es útil en el

tratamiento de la PD temprana o como coadyuvante de la actividad dopamimética. Los efectos adversos de estos medicamentos son resultado de sus propiedades anticolinérgicas. Causan más problemas la sedación y la confusión mental. También pueden originar estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa a causa de cicloplejía; deben utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Amantadina. La *amantadina* (SYMMETREL), un antivírico utilizado en la profilaxia y el tratamiento de la influenza A (*véase* cap. 49), posee actividad antiparkinsoniana. Ejerce varios efectos farmacológicos; no se ha dilucidado cuál de sus propiedades es la que tiene acción antiparkinsoniana. Al parecer el fármaco altera la liberación dopamínica en el núcleo estriado y también tiene propiedades anticolinérgicas. La acción más notable de la amantadina quizá sea su capacidad de bloquear los receptores de glutamato NMDA (Hallett y Standaert, 2004). Sea como sea, son pequeños los efectos del fármaco en la enfermedad de Parkinson. Se le ha utilizado como terapia inicial en los casos leves de la enfermedad. También puede ser útil como complemento en sujetos que reciben levodopa, con fluctuaciones y discinesias vinculadas con la dosis. Las propiedades antidiscinéticas de la amantadina han sido atribuidas a acciones en los receptores NMDA, aunque al parecer no posee tal efecto un antagonista muy afín del receptor NMDA que es la *memantina* (que expondremos más adelante en este capítulo). La amantadina suele administrarse a razón de 100 mg, dos veces al día, y se tolera bien. En ocasiones se observan mareos, letargo, efectos anticolinérgicos y trastornos del sueño, lo mismo que náusea y vómito, pero aun cuando ocurran, estos efectos serán leves y reversibles.

Tratamientos neuroprotectores para la enfermedad de Parkinson. Sería deseable identificar algún tratamiento que modificara la degeneración progresiva que es el fenómeno fundamental en PD y no simplemente controlara los síntomas. Las estrategias actuales de investigación se basan en enfoques mecanísticos descritos (como metabolismo energético, estrés oxidativo, elementos ambientales desencadenantes y excitotoxicidad) y en descubrimientos vinculados con la genética de la enfermedad (Cantuti-Castelvetri y Standaert, 2004). Algunas de las pruebas de mayor peso de la acción neuroprotectora se han obtenido de estudios a largo plazo de los efectos de los agonistas dopamínicos pramipexol y ropinirol. Los efectos terapéuticos de ambos productos se han vinculado con acciones a nivel de los receptores dopamínicos postsinápticos, pero también activan autorreceptores presinápticos que están en las terminaciones dopamínicas y que son principalmente de la clase D_2. Al estimular los receptores presinápticos, el pramipexol y el ropinirol pueden disminuir la producción y la liberación de dopamina endógena y con ello aplacar el estrés oxidativo. En dos investigaciones se ha intentado explorar el efecto de uno u otro fármaco en la neurodegeneración de PD (Whone *et al.*, 2003; Parkinson Study Group, 2002). En los dos estudios se observó que en sujetos tratados con uno de los dos agonistas disminuía la rapidez con que se perdían los marcadores de la neurotransmisión dopaminérgica medida por estudios de imagen del encéfalo, en comparación con un grupo similar de pacientes tratados con levodopa. Los datos desconcertantes mencionados deben ser considerados con gran cautela, en particular porque no hay certeza respecto a la relación de las técnicas de imagen utilizadas y la rapidez real de neurodegeneración (Albin y Frey, 2003). Otra estrategia en estudio sería utilizar compuestos que aumenten el metabolismo energético celular como la coenzima Q10, un cofactor necesario para la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. Un estudio pequeño ha demostrado que el fármaco es tolerado de manera adecuada en PD y ha sugerido que la coenzima Q10 pudiera lentificar la evolución de la enfermedad (Shults *et al.*, 2002).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (AD)

Revisión clínica. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por trastorno de las habilidades cognitivas que es de inicio gradual, pero de progreso irrefrenable. La primera manifestación clínica suele ser la alteración de la memoria de acontecimientos recientes, en tanto que se preservan relativamente bien los recuerdos más antiguos durante la evolución de la enfermedad. Conforme progresa el trastorno, se van dañando otras funciones cognitivas, entre ellas la habilidad para efectuar cálculos, ejercicios, destrezas visuoespaciales y para manipular objetos e instrumentos comunes (apraxia ideomotora). El grado de excitación o de estado de alerta del paciente no se afecta hasta que el trastorno está muy avanzado, ni hay debilidad motora, aunque las contracturas musculares son un aspecto casi universal de las etapas avanzadas de la enfermedad. La muerte, más a menudo por una complicación de la inmovilidad, como neumonía o embolia pulmonar, suele sobrevenir en plazo de 6 a 12 años después de iniciarse el trastorno. El diagnóstico de AD se basa en la valoración clínica cuidadosa del paciente y en las pruebas apropiadas de laboratorio para excluir otros padecimientos que pueden dar la impresión de enfermedad de Alzheimer; en la actualidad, no hay prueba de confirmación antes de la muerte del sujeto.

Fisiopatología. La enfermedad de Alzheimer (AD) se caracteriza por atrofia notable de la corteza encefálica y pérdida de neuronas corticales y subcorticales. Los datos patológicos clave de la AD son placas seniles, acumulaciones esféricas de la proteína amiloide β aunadas a procesos neuronales en degeneración, y marañas neurofibrilares compuestas por filamentos helicoidales pares y otras proteínas (Arnold *et al.*, 1991; Braak y Braak, 1994). Aunque pueden observarse cantidades pequeñas de placas seniles y de marañas neurofibrilares en individuos con intelecto normal, son mucho más abundantes en la AD, y la gran cantidad de marañas es casi proporcional a la gravedad del trastorno cognitivo. En caso de AD avanzada, son muchas las placas seniles y las marañas neurofibrilares. Hay mayor abundancia en el hipocampo y en las regiones de asociación de la corteza, en tanto que están relativamente indemnes áreas como las cortezas visual y motora. Esto concuerda con los aspectos clínicos de un trastorno notable de la memoria y del raciocinio

abstracto, con preservación de la visión y los movimientos. No se han identificado los factores subyacentes de la vulnerabilidad sensible de las neuronas corticales particulares en relación con los efectos patológicos de la enfermedad de Alzheimer.

Neuroquímica. Se han estudiado de manera intensiva los trastornos neuroquímicos que se originan en caso de enfermedad de Alzheimer (AD) (Johnston, 1992). El análisis directo del contenido de neurotransmisores en la corteza cerebral pone de manifiesto una reducción de muchas sustancias transmisoras que es paralela a la pérdida neuronal; hay una deficiencia impresionante y desproporcionada de acetilcolina. Las bases anatómicas del déficit colinérgico son la atrofia y degeneración de las neuronas colinérgicas subcorticales, en particular las de la parte basal del cerebro anterior (núcleo basal de Meynert), que brindan inervación colinérgica a toda la corteza cerebral. La deficiencia selectiva de acetilcolina en caso de AD, lo mismo que la observación de que los antagonistas colinérgicos centrales como atropina pueden inducir un estado de confusión que guarda cierta similitud con la demencia de la AD, han dado lugar a la "hipótesis colinérgica", según la cual la deficiencia de acetilcolina tiene importancia crítica en la génesis de los síntomas de esta entidad patológica (Perry, 1986). Si bien la concepción de la AD como "síndrome de deficiencia colinérgica", en paralelo al "síndrome de deficiencia dopaminérgica" de la enfermedad de Parkinson, ofrece una estructura valiosa, es importante recordar que en el caso de la AD el déficit es bastante más complejo, pues abarca múltiples sistemas neurotransmisores, como los de serotonina, glutamato y neuropéptidos, y que en la AD hay destrucción no sólo de las neuronas colinérgicas, sino también de objetivos corticales y del hipocampo que reciben estimulación colinérgica.

Función del amiloide β. La presencia de agregados de amiloide β es un dato constante de la enfermedad de Alzheimer. Hasta hace poco no se sabía si la proteína amiloide estaba relacionada de manera causal con el mecanismo patológico o era, simplemente, un producto derivado de la muerte neuronal. La aplicación de la genética molecular ha arrojado luz considerable sobre esta interrogante. El amiloide β se aisló de encéfalos afectados, y se encontró que era un polipéptido corto de 42 a 43 aminoácidos. Esta información condujo a la donación de la proteína precursora de amiloide (APP), proteína mucho más grande que contiene más de 700 aminoácidos y que expresan con amplitud las neuronas de todo el encéfalo en individuos normales, lo mismo que en los que tienen AD. No se ha identificado la función de la APP, aunque los aspectos estructurales de la proteína sugieren que puede funcionar como receptor de superficie celular para un ligando hasta ahora no identificado. La producción de amiloide β a partir de la APP parece ser resultado de la segmentación proteolítica anormal de esta última mediante la enzima aislada a últimas fechas BACE (enzima de división de la APP en el sitio β *[β-site APP-cleaving enzyme]*). Esto quizá sea un objetivo importante de tratamientos futuros (Vassar *et al.*, 1999).

El análisis de la estructura del gen de la APP en genealogías que manifiestan herencia autosómica dominante de la AD ha demostrado que en algunas familias se encuentran mutaciones de la región formadora de amiloide β de la APP, en tanto que en otros casos el problema se atribuye a las mutaciones de las proteínas que participan en el procesamiento de la APP (Selkoe, 2002). Estos resultados muestran que quizá las anomalías de la APP o de su procesamiento produzcan AD. Sin embargo, la incidencia de AD familiar es mínima, y en los casos esporádicos registrados no se ha observado de manera sostenida una alteración estructural de la APP o de las proteínas relacionadas. Como se mencionó, se ha encontrado que los alelos frecuentes de la proteína apo E influyen sobre la probabilidad de aparición de AD. Muchos investigadores piensan que al modificar el metabolismo de la APP se alteraría la evolución de AD en casos familiares y esporádicos, pero no se ha elaborado alguna estrategia práctica de uso clínico.

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Un criterio de primera importancia en la terapéutica de la AD incluye esfuerzos por incrementar la función colinérgica del encéfalo (Johnston, 1992). Uno inicial fue el uso de precursores de la síntesis de acetilcolina, como *cloruro de colina* y *fosfatidilcolina (lecitina).* Aunque por lo general estos complementos se toleran bien, las pruebas efectuadas al azar no han mostrado eficacia clínica importante.

Una estrategia que hasta cierto punto ha dado mejores resultados ha sido el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (*acetylcholinesterase,* AChE), enzima catabólica de la acetilcolina (*véase* cap. 8). La *fisostigmina*, inhibidor de la AChE reversible de acción rápida, origina reacciones mejoradas en modelos animales de aprendizaje, y en pacientes con enfermedad de Alzheimer algunos estudios han detectado mejoría transitoria leve de la memoria después del tratamiento con fisostigmina. El uso de este fármaco se ha visto limitado por su semivida breve y su tendencia a producir síntomas de exceso colinérgico general con dosis terapéuticas.

Cuatro inhibidores de la AChE están aprobados por la United States Food and Drug Administration para tratamiento de enfermedad de Alzheimer: *tacrina* (1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridina; COGNEX), *donepezilo* (ARICEPT), *rivastigmina* (EXCELON) y *galantamina* (RAZADYNE) (Mayeux y Sano, 1999). La tacrina es un potente inhibidor de acción central de la AChE (Freeman y Dawson, 1991). Los estudios de la tacrina por vía oral en combinación con lecitina han confirmado que la tacrina de hecho tiene un efecto sobre algunas mediciones del rendimiento de la memoria, pero la mejoría observada con la combinación de lecitina y tacrina es moderada en el mejor de los casos (Chatellier y Lacomblez, 1990). Los efectos adversos de la tacrina a menudo son importantes y limitadores de la dosis; se observan cólicos abdominales, anorexia, náusea, vómito y diarrea en hasta 33% de quienes reciben dosis terapéuticas, y aumentos de las transaminasas séricas en hasta 50% de los individuos tratados. Debido al perfil de efectos secundarios importantes, la tacrina no se utiliza ampliamente en la práctica clínica. El donepezilo es un inhibidor selectivo de la AChE en el SNC, con poco efecto sobre la AChE en tejidos periféricos. Produce mejorías moderadas de puntuaciones cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Rogers y Friedhoff, 1988), y tiene semivida prolongada (*véase* Apéndice II), lo cual permite dosificación una vez al día. La rivastigmina y galantamina se dosifican dos veces al día, y producen un grado similar de mejoría cognitiva. Los efectos adversos relacionados con donepezilo, rivastigmina y galantamina son de características similares, pero por lo general menos frecuentes y menos graves que los observados con tacrina; incluyen náusea, diarrea, vómito e insomnio. Donepezilo, rivastigmina y galantamina no se relacionan con la hepatotoxicidad que limita el uso de tacrina.

Otra estrategia para tratar la enfermedad de Alzheimer es el uso de memantina (NAMENDA), antagonista de receptor de glutamato NMDA. El fármaco produce un bloqueo de los receptores NMDA que depende del uso. En personas con la

forma moderada o grave de la enfermedad, la utilización de memantina se acompaña de lentificación del deterioro clínico (Reisberg *et al.*, 2003). No se ha dilucidado si tal hecho proviene de un efecto real de modificación de la enfermedad, tal vez disminución de la excitotoxicidad o es un efecto sintomático del medicamento. Los efectos adversos de la memantina por lo común son leves y reversibles e incluyen a veces cefalea o mareos.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Aspectos clínicos. La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno de herencia dominante, caracterizado por inicio gradual de incoordinación motora y disminución cognitiva durante los años de la madurez. Los síntomas evolucionan de manera insidiosa, sea por la manifestación de sacudidas breves de extremidades, tronco, cara y cuello (corea), de cambios de la personalidad o de ambas cosas. Los primeros datos consisten en incoordinación motora fina y trastorno de los movimientos oculares rápidos. En ocasiones, sobre todo cuando los síntomas se inician antes de los 20 años de edad, los movimientos coreicos son menos notorios y, en su lugar, predominan bradicinesia y distonía. Al avanzar el padecimiento, los movimientos involuntarios se vuelven más graves, aparecen disartria y disfagia y se altera el equilibrio. El trastorno cognitivo se manifiesta en primer término por mecanismos mentales más lentos, con dificultad para organizar las tareas complejas. Se afecta la memoria, pero las personas que presentan el padecimiento rara vez pierden el recuerdo de parientes, amigos y situación inmediata. Estos sujetos suelen tornarse irritables, ansiosos y deprimidos. Con menor frecuencia, se ponen de manifiesto paranoia y estados delirantes. En todos los casos, el desenlace de la HD es letal; en plazo de 15 a 30 años, la persona afectada se vuelve totalmente inválida e incapaz de comunicarse, y requerirá cuidados de tiempo completo; la muerte sobreviene por complicaciones de la inmovilidad (Hayden, 1981; Harper, 1991).

Anatomía patológica y fisiopatología. La enfermedad de Huntington (HD) se caracteriza por pérdida neuronal importante del núcleo caudado y putamen (Vonsattel *et al.*, 1985). La atrofia de estas estructuras sigue un orden determinado, con afección inicial de la cola del núcleo caudado, y a continuación hacia adelante, en sentidos mediodorsal y ventrolateral. Se afectan también otras regiones del encéfalo, aunque en grado mucho menor; los análisis morfométricos indican que hay menos neuronas en corteza cerebral, hipotálamo y tálamo. Incluso en el interior del cuerpo estriado, la degeneración neuronal de la HD es selectiva. Quedan en gran medida indemnes las interneuronas y las terminaciones aferentes, en tanto que las neuronas de la proyección estriatal (neuronas del huso medio) están gravemente afectadas. Esto produce grandes disminuciones de las concentraciones estriatales del GABA, en tanto se preservan de manera relativa las de somatostatina y dopamina (Ferrante *et al.*, 1987).

Al parecer, el aspecto clínico más sobresaliente de la HD, el surgimiento de corea, tiene como factor de base la vulnerabilidad selectiva. En la mayor parte de los casos de inicio en la edad adulta, las neuronas de la porción espinosa media que se proyectan hacia la porción interna del globo pálido y la parte reticulada de la sustancia negra (vía indirecta) parecen verse afectadas con mayor prontitud que las que se proyectan hacia la parte externa del globo pálido (vía directa) (Albin *et al.*, 1992). El trastorno desproporcionado de la vía indirecta incrementa el impulso excitador hacia la neocorteza, con lo que se producen movimientos coreiformes involuntarios (fig. 20-10). En algunos individuos, el dato clínico predominante es la rigidez más que la corea; esto sucede sobre todo en los casos de inicio juvenil. En ellos, están alteradas en grado equivalente las neuronas estriatales que originan las vías tanto directa como indirecta.

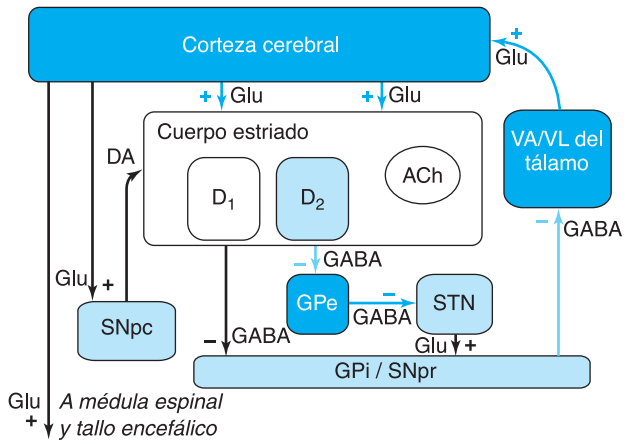


Figura 20-10. ***Los ganglios basales en la enfermedad de Huntington (HD).*** La HD se caracteriza por pérdida de neuronas en el cuerpo estriado. Las neuronas que establecen proyecciones desde el cuerpo estriado hasta GPe y forman la vía indirecta son las afectadas tempranamente en la enfermedad, en comparación con las que establecen proyecciones con GPi. Ello origina pérdida de la inhibición de GPe. A su vez, la mayor actividad de dicha estructura inhibe STN, SNpr y GPi, con lo cual se pierde la inhibición de VA/VL talámicos y hay una intensificación de los impulsos excitadores talamocorticales. Las estructuras en color *azul claro* muestran menor actividad en la HD, en tanto que las mostradas en *azul oscuro* tienen mayor actividad (*véase* fig. 20-6 respecto a definiciones de las abreviaturas anatómicas).

Genética. La enfermedad de Huntington es un trastorno autosómico dominante de penetrancia casi completa. La edad promedio de inicio es de 35 a 45 años, pero los límites varían desde la etapa temprana de los dos años de edad hasta mediados del octavo decenio de la vida. Aunque la enfermedad se hereda por igual de madre y de padre, más de 80% de los individuos que generan síntomas antes de los 20 años de edad heredó el defecto del padre. Éste es un ejemplo de *anticipación*, o la tendencia a que la edad de inicio de una enfermedad decline con cada generación sucesiva, lo cual también se observa en otras enfermedades neurodegenerativas con mecanismos genéticos similares. Los homocigotos identificados en cuanto a HD manifiestan características clínicas idénticas a las del heterocigoto clásico de HD, lo cual indica que el cromosoma no afectado no atenúa los síntomas de enfermedad. Hasta el descubrimiento del defecto genético que origina la HD, se consideraban infrecuentes las nuevas mutaciones productoras de ésta, pero ahora está claro que la enfermedad puede surgir a partir de progenitores no afectados, en especial cuando uno porta un "alelo intermedio" (*véase* más adelante en este capítulo).

El descubrimiento de la mutación genética de la cual depende la enfermedad de Huntington fue el producto de un arduo esfuerzo de colaboración, por parte de múltiples investigadores, de 10 años de duración. En 1993 se encontró que una región cercana al telómero del cro-

mosoma 4 contenía una repetición de trinucleótido polimorfa $(CAG)_n$, que se ampliaba en grado importante en todos los individuos con HD (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). La expansión de esta repetición del trinucleótido es la alteración genética que causa la HD. Los límites de la repetición de CAG en los sujetos normales se hallan entre 9 y 34 tripletos, con una longitud de repetición mediana sobre los cromosomas normales de 19. La longitud de repetición en el gen HD varía entre 40 y más de 100. Las longitudes repetidas de 35 a 39 expresan alelos intermedios; algunos de estos individuos presentan HD en etapas avanzadas de la vida, en tanto otros no quedan afectados. La longitud de repetición se correlaciona de manera inversa con la edad de inicio. Cuando esta última es más temprana, hay más probabilidad de un número de repetición grande. Esta correlación es más potente en individuos con inicio antes de los 30 años de edad; cuando el inicio es luego de los 30 años, la correlación es más débil. Así, la longitud de repetición no puede servir como un factor predictivo adecuado de la edad de inicio en la mayoría de los individuos. Algunas otras enfermedades neurodegenerativas también surgen por expansión de una repetición CAG, incluso ataxias espinocerebelosas hereditarias y enfermedad de Kennedy, un raro trastorno hereditario de neuronas motoras.

Vulnerabilidad selectiva. No se ha aclarado el mecanismo por el cual la repetición ampliada del trinucleótido produce los datos clínicos y patológicos de la enfermedad de Huntington (HD). La mutación de la HD se encuentra dentro del gen *IT15.* Este gen es muy grande (10 kilobases), y se codifica una proteína de casi 348 000 daltones o de 3 144 aminoácidos. La repetición del trinucleótido, que codifica al aminoácido glutamina, se produce al nivel del extremo 5 del *IT15,* y va seguida directamente de una segunda repetición más corta de $(CCG)_n$, que codifica al aminoácido prolina. La proteína, llamada *huntingtina,* no semeja cualquier otra proteína conocida y no se ha identificado su función normal. Los ratones con deleción *("knockout")* genética de huntingtina fallecen en etapas tempranas de la vida embrionaria, de modo que debe tener una función celular esencial. Se cree que la mutación origina una *ganancia de función;* esto es, la proteína mutante adquiere una nueva función o propiedad que no se encuentra en la proteína normal.

El gen HD se expresa con amplitud por todo el cuerpo. Se encuentran valores altos de expresión en encéfalo, páncreas, intestino, músculo, hígado, glándulas suprarrenales y testículos. En el cerebro, la expresión del *IT15* no parece guardar correlación con la vulnerabilidad de las neuronas; aunque el cuerpo estriado es el más afectado, las neuronas de todas las regiones del encéfalo expresan valores similares de mRNA del *IT15* (Landwehrmeyer *et al.,* 1995).

La capacidad de la mutación HD para producir degeneración neural selectiva, a pesar de la expresión casi universal del gen entre las neuronas, quizá se relacione con mecanismos metabólicos o excitotóxicos. Por muchos años, los pacientes con HD tienden a ser delgados, lo cual sugiere la presencia de un trastorno general del metabolismo energético. En modelos animales, la inyección de agonistas para el subtipo NMDA de receptores de aminoácidos excitadores en el cuerpo estriado puede generar una entidad patológica semejante a la observada en caso de HD (Beal *et al.,* 1986). Es interesante el hecho de que los inhibidores del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial pueden producir también lesiones estriatales del tipo de las observadas en caso de HD, aun cuando se administren de manera sistemática (Beal *et al.,* 1993). Más aún, los antagonistas de los receptores de NMDA tal vez disminuyan esta enfermedad, lo cual sugiere que éste es un ejemplo de trastorno metabólico que origina la lesión neuronal excitotóxica. Por tanto, el enlace entre la expresión generalizada del gen de la proteína *IT15* anormal en caso de HD y la vulnerabilidad selectiva de las neuronas en la enfermedad puede originarse en la interacción de un defecto generalizado del metabolismo energético con las propiedades intrínsecas de las neuronas estriatales, incluso su capacidad y necesidad para el metabolismo oxidativo, lo mismo que según los tipos de receptores del glutamato que existan.

Otro mecanismo para explicar la neurodegeneración observada en HD ha surgido de estudios de efectos de la enfermedad en la expresión de genes. En la enfermedad de seres humanos y en modelos animales, se advierten notables alteraciones selectivas en los perfiles de expresión génica; ello ha hecho que se plantee la "hipótesis de transcripción" que sugiere que la función anormal de la huntingtina mutante pudiera ser su capacidad de alterar o interferir con mecanismos de transcripción génica (Cha, 2000).

Estas dos hipótesis han sido el punto de partida de estudios de los tipos de terapias en modelos animales y en pacientes de HD, que han abordado, por una parte, los defectos metabólicos y de energía, por medio del tratamiento con agentes como la coenzima Q10, y por otra parte, fármacos que alteran la transcripción génica. No se ha definido la eficacia de algunas de las estrategias en cuestión para modificar la evolución de la enfermedad.

Tratamiento sintomático de la enfermedad de Huntington. En el tratamiento práctico de la HD sintomática tiene gran importancia el uso selectivo de medicamentos (Shoulson, 1992). Ningún fármaco actual retrasa el avance de la enfermedad, y muchos pueden trastornar la función a causa de sus efectos adversos. Requieren tratamiento los pacientes que están deprimidos, irritables, paranoides, excesivamente ansiosos o psicóticos. La depresión se puede tratar de manera eficaz mediante antidepresivos ordinarios, con la desventaja de que los medicamentos que tienen características anticolinérgicas importantes pueden exacerbar la corea. La *fluoxetina* (*véase* cap. 17) es eficaz tanto en la depresión como en la irritabilidad manifiestas en la HD sintomática. También se ha observado que la *carbamazepina* (*véase* cap. 19) es eficaz contra la depresión. Paranoia, estados delirantes y psicosis suelen requerir terapéutica con antipsicóticos, pero por lo general las dosis requeridas son menores que las que suelen darse para tratar los padecimientos psiquiátricos primarios. Estos medicamentos reducen también la función cognitiva y trastornan la movilidad y, por tanto, deben utilizarse a las dosis más bajas posibles e interrumpirse cuando se hayan suprimido los síntomas psiquiátricos. En los individuos con HD predominantemente rígida, tal vez sean más eficaces *clozapina*, *quetiapina* (*véase* cap. 18) o carbamazepina para el tratamiento de paranoia y psicosis.

Por sí solos, los trastornos motores propios de la enfermedad de Huntington sólo en casos raros ameritan terapéutica farmacológica. Cuando una corea de gran amplitud origina caídas y lesiones frecuentes, puede hacerse la prueba con agentes agotadores de dopamina, como *tetrabenazina* o *reserpina* (*véase* cap. 32), si bien es indispensable vigilar a los pacientes en busca de hipotensión y depresión. Es posible utilizar psicóticos, aunque no suelen mejorar la función global porque disminuyen la coordinación motora fina e incrementan la rigidez. Muchos pacientes con HD manifiestan empeoramiento de los movimientos involuntarios como resultado de la ansiedad o el estrés. En estas situaciones, puede ser de gran utilidad el uso sensato de benzodiazepinas sedantes o ansiolíticas. En casos de inicio juvenil en los que la rigidez predomina sobre la corea, los agonistas de la dopamina han tenido eficacia variable en la reducción de la rigidez. En ocasiones, estos individuos generan también mioclonía

y convulsiones, que pueden reaccionar a *clonazepam, ácido valproico* u otros anticonvulsivos.

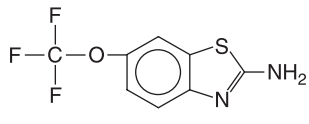
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ALS)

Aspectos clínicos y anatomía patológica. La esclerosis lateral amiotrófica es un trastorno de las neuronas motoras del asta ventral de la médula espinal y las neuronas corticales que les brindan sus impulsos aferentes. La proporción entre varones y mujeres afectados es de casi 1.5:1 (Kurtzke, 1982). El trastorno se caracteriza por debilidad de avance rápido, atrofia y fasciculaciones musculares, espasticidad, disartria, disfagia y anormalidades respiratorias. Por lo general, se conserva indemne la función sensitiva, lo mismo que las actividades cognitiva, autónoma y oculomotora. La ALS suele ser progresiva y letal, y la mayor parte de los pacientes afectados muere a causa de trastornos respiratorios y neumonía después de dos a tres años, aunque algunos individuos presentan una evolución más indolente y sobreviven por muchos años. Las características histopatológicas de la ALS corresponden de manera estrecha a sus aspectos clínicos: hay pérdida considerable de neuronas motoras raquídeas y del tallo encefálico, que se proyectan hacia los músculos estriados (aunque quedan indemnes las neuronas oculomotoras), lo mismo que pérdida de grandes neuronas motoras piramidales en la capa V de la corteza motora que son el origen de los fascículos corticoespinales descendentes. En los casos familiares, se afectan en ocasiones la columna de Clarke y las astas dorsales (Rowland, 1994).

Causas. Alrededor de 10% de los casos de ALS es familiar (*familial ALS*, FALS), por lo general con herencia autonómica dominante. No se ha identificado la mayor parte de las mutaciones causales, pero un importante subgrupo de pacientes con FALS pertenece a familias con una mutación del gen que codifica para la enzima dismutasa de superóxido (SOD1) (Rosen *et al.*, 1993). Las mutaciones de esta proteína explican alrededor de 20% de los casos de FALS. La mayor parte de las mutaciones comprende alteraciones de aminoácidos únicos, pero se han encontrado más de 30 alelos diferentes en distintas familias. Los ratones transgénicos que expresan *SOD1* humana mutante presentan degeneración progresiva de neuronas motoras, que imita de manera estrecha la enfermedad en seres humanos, lo cual proporciona un importante modelo en animales para investigación y para estudios farmacéuticos. Despierta interés que muchas de las mutaciones de la *SOD1* que pueden causar enfermedad no reducen la capacidad de la enzima para desempeñar su función primaria: la catabolia de radicales superóxido en potencia tóxicos. Así, como tal vez suceda en la HD, las mutaciones de la *SOD1* quizá confieran una "ganancia de función" tóxica, cuya naturaleza precisa no está clara.

Más de 90% de los casos de ALS esporádica no se relaciona con anormalidades de la *SOD1* o de cualquier otro gen conocido. Se desconoce la causa de la pérdida de neuronas motoras en la ALS esporádica, pero las teorías comprenden autoinmunidad, excitotoxicidad, toxicidad por radicales libres e infección vírica (Rowland, 1994; Cleveland, 1999). Los datos disponibles no apoyan bien la mayor parte de estas ideas, pero hay pruebas de que la recaptación de glutamato puede ser anormal en la enfermedad, lo que da pie a acumulación de glutamato y a lesión excitotóxica (Rothstein *et al.*, 1992). El único tratamiento aprobado en la actualidad para ALS, el *riluzol*, se basa en estas observaciones.

Tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica con riluzol. El *riluzol* (2-amino-6-[trifluorometoxi]benzotiazol; RILUTEK) es un fármaco con acciones complejas en el sistema nervioso central (Bryson *et al.*, 1996). Su estructura es como sigue:



RILUZOL

El riluzol se absorbe por vía oral y está muy unido a proteína. Sufre metabolismo extenso en el hígado por medio de hidroxilación mediada por citocromo P450 y por glucuronidación. Su semivida es de unas 12 h. Estudios *in vitro* han mostrado que el riluzol tiene efectos tanto presinápticos como postsinápticos. Inhibe la liberación de glutamato, pero también bloquea receptores de glutamato tipo NMDA y cainato postsinápticos e inhibe canales del sodio dependientes de voltaje. Algunos de los efectos del riluzol *in vitro* quedan bloqueados por la toxina de la tos ferina, lo cual indica la interacción del fármaco con un receptor acoplado a proteína G (GPCR) todavía no identificado. En estudios clínicos, el riluzol tiene efectos moderados pero genuinos sobre la supervivencia de pacientes con ALS. En el estudio más grande efectuado hasta la fecha, con cerca de 1 000 sujetos, la supervivencia mediana se extendió alrededor de 60 días (Lacomblez *et al.*, 1996). La dosis recomendada es de 50 mg cada 12 h, tomados 1 h antes de una comida o 2 h después. El riluzol por lo general se tolera bien, aunque pueden sobrevenir náusea o diarrea. Rara vez, el riluzol puede producir lesión hepática con aumento de las transaminasas séricas, y se recomienda vigilancia periódica de éstas. Aunque el riluzol tiene poco efecto sobre la ALS, es importante en el tratamiento de una enfermedad resistente a todas las terapéuticas previas.

Tratamiento sintomático de la ALS: espasticidad. La espasticidad es un componente importante del cuadro clínico de la esclerosis lateral amiotrófica, puesto que suele producir dolor y molestia considerables y reduce la movilidad, ya de sí trastornada a causa de la debilidad. Más aún, la espasticidad es el aspecto de la ALS más accesible a las maneras actuales de tratamiento. Se define *espasticidad* como el incremento del tono muscular caracterizado por resistencia inicial al desplazamiento pasivo de una extremidad al nivel de una articulación, a lo que sigue relajación súbita (el llamado fenómeno de la navaja de muelle trabada). La espasticidad resulta de la pérdida de los impulsos descendentes hacia las neuronas motoras raquídeas, y su carácter depende de las vías del sistema nervioso que se encuentren afectadas (Davidoff, 1990). Se pueden generar repertorios completos de movimientos directamente al nivel de la médula espinal; sale del alcance de este capítulo describirlos en detalle. El reflejo de estiramiento tendinoso monosináptico es el más sencillo de los me-

canismos raquídeos que contribuyen a la espasticidad. Las fibras nerviosas aferentes primarias del tipo Ia provenientes de los husos musculares, que se activan cuando se estira con rapidez el músculo, hacen sinapsis directa sobre las neuronas motoras que van al músculo extendido, lo cual hace que éste se contraiga y se resista al movimiento. Una colateral de la rama aferente primaria del tipo Ia hace sinapsis sobre la "interneurona acoplada con Ia" que inhibe a las neuronas motoras que inervan al antagonista del músculo extendido, lo cual permite que la contracción no encuentre resistencia. Las neuronas motoras superiores que se hallan en la corteza cerebral (neuronas piramidales) suprimen los reflejos raquídeos, y las neuronas motoras inferiores lo hacen de manera indirecta al activar las reservas de interneuronas inhibidoras de la médula espinal. Las neuronas piramidales usan glutamato como neurotransmisor. Cuando se retiran los influjos piramidales, los reflejos quedan libres de la inhibición y se vuelven más activos, lo cual da por resultado hiperreflexia. Influyen también otras vías descendentes provenientes del tallo encefálico en la actividad de los reflejos raquídeos y abarcan las rubroespinales, reticuloespinales y vestibuloespinales, y vías catecolamínicas descendentes. Cuando se afecta justamente la vía piramidal, se ven incrementados el tono extensor en las piernas y el tono flexor en los brazos. Cuando se trastornan las vías vestibuloespinal y de catecolaminas, se observa aumento de la flexión de todas las extremidades, y la estimulación cutánea leve puede originar espasmos corporales totales incapacitantes. En caso de ALS están alteradas las vías piramidales, con preservación relativa de las otras vías descendentes, lo cual da por resultado reflejos tendinosos profundos hiperactivos, trastornos de la coordinación motora fina, incremento del tono extensor en las piernas, y aumento del tono flexor en los brazos. En ocasiones es también hiperactivo el reflejo faríngeo.

El medicamento más útil para la terapéutica sintomática de la espasticidad en la ALS es el *baclofén* (LIORESAL), un agonista de $GABA_B$. Se recomiendan dosis iniciales de 5 a 10 mg/día, pero la dosis puede aumentarse hasta 200 mg/día si es necesario. Cuando ocurre debilidad, debe disminuirse la dosis. Además de administración por vía oral, el baclofén también puede suministrarse de manera directa en el espacio alrededor de la médula espinal por medio de una bomba implantada quirúrgicamente y un catéter intratecal. Este método minimiza los efectos adversos del fármaco, en especial la sedación, pero conlleva el riesgo de depresión del SNC que en potencia pone en peligro la vida, y su uso sólo debe quedar a cargo de médicos capacitados en el suministro de tratamiento a largo plazo por vía intratecal. La *tizanidina* (ZANFLEX) es un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 en el sistema nervioso central. Reduce la espasticidad muscular y se supone que actúa al aumentar la inhibición presináptica de neuronas motoras. La tizanidina se utiliza más en la terapéutica de espasticidad en la esclerosis múltiple o después de apoplejía, pero también puede ser eficaz en pacientes con ALS. El tratamiento debe iniciarse a una dosis baja de 2 a 4 mg al acostarse, y se modifican las dosis en dirección ascendente de manera gradual. Somnolencia, astenia y mareos pueden limitar la dosis. Las *benzodiazepinas* (*véase* cap. 16), como el *clonazepam* (KLONIPIN), son antiespasmódicos eficaces, pero pueden contribuir a depresión respiratoria en pacientes con ALS avanzada. El *dantroleno* (DANTRIUM) también está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del espasmo muscular. En contraste con otros fármacos comentados, el dantroleno actúa de manera directa sobre fibras de músculo estriado, lo cual altera el flujo de ion calcio a través del retículo sarcoplásmico. Dado que puede exacerbar debilidad muscular, no se utiliza en la ALS, pero es eficaz para tratar la espasticidad vinculada con apoplejía o con lesión de la médula espinal, y en la terapéutica de hipertermia maligna (*véase* cap. 9). El dantroleno puede causar hepatotoxicidad, de modo que tiene importancia efectuar pruebas de función hepática antes del tratamiento con el fármaco y durante el mismo.

RESUMEN CLÍNICO

La característica común de todos los trastornos neurodegenerativos es la pérdida selectiva y progresiva de neuronas en estructuras encefálicas específicas. En la actualidad se cuenta con algunas terapias sintomáticas eficaces contra varios de estos trastornos, pero son muy pocos los tratamientos que lentifican en grado sustancial los procesos neurodegenerativos básicos.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra, y origina anormalidades en el control de movimientos. La terapia sintomática de la enfermedad por lo común genera muy buenos resultados, con lo cual hay un control eficaz de muchos de los signos y síntomas. El fármaco único más eficaz es la levodopa, pero su uso a largo plazo se acompaña de efectos adversos, disminución de su potencia a pesar de las dosis, y discinesias. Tampoco hay certeza del impacto que tiene la levodopa en la evolución de la enfermedad. Otra opción en vez de usar dicho fármaco serían los agonistas dopamínicos, como el pramipexol o el ropinirol. Se cuenta también con complementos terapéuticos útiles contra PD que incluirían inhibidores de la enzima COMT, la cual prolonga la acción de la levodopa, y también fármacos que actúan en los receptores acetilcolínicos y en otros sitios.

La enfermedad de Alzheimer se acompaña del depósito de cúmulos anormales de la proteína amiloide β, así como de degeneración neuronal con ovillos de neurofibrillas, y culmina en la deficiencia progresiva de la memoria y las funciones intelectuales. Afecta diferentes regiones del encéfalo, pero hay una degeneración particularmente grave de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal. Muchas de las terapias actuales se basan en intensificar la transmisión colinérgica por inhibición de la acetilcolinesterasa; tal estrategia apenas es eficaz, produce mejoría parcial en la memoria y en los síntomas conductuales, lo cual podría mejorar de manera significativa la calidad de vida de los pacientes afectados.

La enfermedad de Huntington es un trastorno autosómico dominante causado por la mutación en la proteína huntingtina. El defecto origina síntomas motores y conjuntivos progresivos. No se cuenta con tratamiento eficaz contra ese trastorno primario, aunque pudieran ser útiles para controlar síntomas específicos los antidepresivos y antipsicóticos.

La esclerosis lateral amiotrófica (o enfermedad de Lou Gehrig) es el cuadro degenerativo progresivo de neuronas motoras de la médula espinal que origina debilidad y finalmente parálisis. Es de todos los trastornos degenerativos frecuentes, la de evolución más rápida, y suele culminar en el fallecimiento en término de dos a tres años de haber comenzado. La única terapia que modifica la evolución de ALS es el fármaco riluzol, que actúa por inhibición de la liberación de glutamato y también por otros mecanismos. La ventaja del tratamiento es pequeña, porque sólo prolonga unos tres meses la supervivencia.

Un objetivo importante de la investigación actual en los fármacos contra trastornos neurodegenerativos es identificar los medicamentos que pueden lentificar el proceso degenerativo básico. Se han identificado diversos mecanismos que pueden ser "candidatos" y que son compartidos por personas con la enfermedad y están en marcha investigaciones clínicas orientadas a obtener pruebas de la eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

Albin, R.L., Reiner, A., Anderson, K.D., *et al*. Preferential loss of striato–external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann. Neurol.*, **1992,** *31*:425–430.

Arnold, S.E., Hyman, B.T., Flory, J., Damasio, A.R., and Van Hoesen, G.W. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex*, **1991,** *1*:103–116.

Ballard, P.A., Tetrud, J.W., and Lanston, J.W. Permanent human parkinsonism due to *N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): Seven cases. *Neurology*, **1985,** *35*:949–956.

Beal, M.F., Kowall, N.W., Ellison, D.W., *et al*. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature*, **1986,** *321*:168–172.

Chase, T.N. Levodopa therapy: Consequences of nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology*, **1998,** *50*:S17–S25.

Chatellier, G., and Lacomblez, L. Tacrine (tetrahydroaminoacridine; THA) and lecithin in senile dementia of the Alzheimer type: A multicentre trial. Groupe Français d'Etude de la Tetrahydromaminoacridine. *BMJ*, **1990,** *300*:495–499.

Cohen, G., and Werner, P. Free radicals, oxidative stress and neurodegeneration. In, *Neurodegenerative Diseases*. (Calne, D.B., ed.) Saunders, Philadelphia, **1994,** pp. 139–161.

Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., and Gellene, R. Modification of Parkinsonism: Chronic treatment with L-DOPA. *New Engl. J. Med.*, **1969,** *280*:337–345.

Cudkowicz, M.E., and Brown, R.H., Jr. An update on superoxide dismutase 1 in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, **1996,** *139*(suppl):10–15.

Evans, D.A., Funkenstein, H.H., Albert, M.S., *et al*. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: Higher than previously reported. *JAMA*, **1989,** *262*:2551–2556.

Ferrante, R.J., Kowall, N.W., Beal, M.F., *et al*. Morphologic and histochemical characteristics of a spared subset of striatal neurons in Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **1987,** *46*:12–27.

Friedman, J.H., and Factor, S.A. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **2000,** *15*:201–211.

Frucht, S., Rogers, J.G., Greene, P.E., Gordon, M.F., and Fahn, S. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*, **1999,** *52*:1908–1910.

Gibb, W.R. Neuropathology of Parkinson's disease and related syndromes. *Neurol. Clin.*, **1992,** *10*:361–376.

Hersch, S.M., Gutekunst, C.A., Rees, H.D., Heilman, C.J., and Levey, A.I. Distribution of m1-m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: Light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype-specific antibodies. *J. Neurosci.*, **1994,** *14*:3351–3363.

Hornykiewicz, O. Dopamine in the basal ganglia: Its role and therapeutic indications (including the clinical use of L-DOPA). *Br. Med. Bull.*, **1973,** *29*:172–178.

Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, **1993,** *72*:971–983.

Jenkins, B.G., Koroshetz, W.J., Beal, M.F., and Rosen, B.R. Evidence for impairment of energy metabolism *in vivo* in Huntington's disease using localized ^{1}H NMR spectroscopy. *Neurology*, **1993,** *43*:2689–2695.

Jenner, P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **1998,** *13*(suppl 1):24–34.

Kurth, M.C., Adler, C.H., Hilaire, M.S., *et al*. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology*, **1997,** *48*:81–87.

Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P.N., Guillet, P., and Meininger, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, **1996,** *347*:1425–1431.

Landwehrmeyer, G.B., McNeil, S.M., Dure, L.S., *et al*. Huntington's disease gene: Regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Ann. Neurol.*, **1995,** *37*:218–230.

Lipton, S.A., and Rosenberg, P.A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *330*:613–622.

Mouradian, M.M., Heuser, I.J., Baronti, F., and Chase, T.N. Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **1990,** *27*:18–23.

Olanow, C.W. MAO-B inhibitors in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, **1993,** *60*:666–671.

Olney, J.W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, **1969,** *164*:719–721.

Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *328*:176–183.

Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann. Neurol.*, **1997,** *42*:747–755 (published erratum appears in *Ann. Neurol.*, **1998,** *44*:292).

Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized, controlled trial. *JAMA*, **2000,** *284*:1931–1938.

Parkinson Study Group. Dopamine transporter imaging to asses the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*, **2002,** *287*:1653–1661.

Przedborski, S., and Jackson-Lewis, V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov. Disord.*, **1998,** *13*(suppl 1):35–38.

Rascol, O., Brooks, D.J., Korczyn, A.D., *et al*. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:1484–1491.

Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., *et al*. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:1333-1341.

Rogers, S.L., and Friedhoff, L.T. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: An interim analysis of the results of a U.S. multicentre open label extension study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **1998,** *8*:67–75.

Rosen, D.R., Siddique, T., Patterson, D., *et al*. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, **1993,** *362*:59–62 (published erratum appears in *Nature*, **1993,** *364*:362).

Roses, A.D. Apolipoprotein E, a gene with complex biological interactions in the aging brain. *Neurobiol. Dis.*, **1997,** *4*:170–185.

Rothstein, J.D., Marin, L.J., and Kuncl, R.W. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *326*:1464–1468.

Schapira, A.H., Mann, V.M., Cooper, J.M., *et al*. Anatomic and disease specificity of NADH CoQ1 reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, **1990,** *55*:2142–2145.

Shults, C.W., Oakes, D., Kieburtz, K., *et al*. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: Evidence of slowing of the functional decline. *Arch. Neurol.*, **2002,** *59*:1541–1550.

Tandan, R., and Bradley, W.G. Amyotrophic lateral sclerosis: 2. Etiopathogenesis. *Ann. Neurol.*, **1985,** *18*:419–431.

Vassar, R., Bennett, B.D., Babu-Kahn, S., *et al*. β-Secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*, **1999,** *286*:735–741.

Vonsattel, J.P., Myers, R.H., Stevens, T.J., *et al*. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **1985,** *44*:559–577.

Wallace, D.C. Mitochondrial genetics: A paradigm of aging and degenerative diseases? *Science*, **1992,** *256*:628–632.

Whone, A.L., Watts, R.L., Stoessl, A.J., *et al*. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann. Neurol.*, **2003,** *54*:93-101.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.*, **1989,** *12*:366–375.

Albin, R.L., and Frey, K.A. Initial agonist treatment of Parkinson's disease: A critique. *Neurology*, **2003,** *60*:390–394.

Beal, M.F., Hyman, B.T., and Koroshetz, W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? *Trends Neurosci.*, **1993,** *16*:125–131.

Betarbet, R., Sherer, T.B., Di Monte, D.A., and Greenamyre, J.T. Mechanistic approaches to Parkinson's disease. *Brain Pathology*, **2002,** *12*:499–510.

Braak, H., and Braak, E. Pathology of Alzheimer's disease. In, *Neurodegenerative Diseases*. (Calne, D.B., ed.) Saunders, Philadelphia, **1994,** pp. 585–614.

Bryson, H.M., Fulton, B., and Benfield, P. Riluzole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs*, **1996,** *52*:549–563.

Cantuti-Castelvetri, I., and Standaert, D.G., Neuroprotective strategies for Parkinson's disease. *Curr. Neuropharm.*, **2004,** *2*:153–168.

Cha, J.H. Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends Neurosci* **2000,** *23*:387–392.

Choi, D.W., and Rothman, S.M. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1990,** *13*:171–182.

Cleveland, D.W. From Charcot to SOD1: Mechanisms of selective motor neuron death in ALS. *Neuron*, **1999,** *24*:515–520.

Cooper, J.R., Bloom, F.E., and Roth, H.R., eds. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. Oxford University Press, New York, **1996.**

Cummings, J.L., Vinters, H.V., Cole, G.M., and Khachaturian, Z.S. Alzheimer's disease: Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, **1998,** *51*:S2–S17.

Davidoff, R.A. Spinal neurotransmitters and the mode of action of antispasticity drugs. In, *The Origin and Treatment of Spasticity*. (Benecke, R., Emre, M., and Davidoff, R.A., eds.) Parthenon Publishing Group, Carnforth, England, **1990,** pp. 63–92.

Fearnley, J., and Lees, A. Pathology of Parkinson's disease. In, *Neurodegenerative Diseases*. (Calne, D.B., ed.) Saunders, Philadelphia, **1994,** pp. 545–554.

Freeman, S.E., and Dawson, R.M. Tacrine: A pharmacological review. *Prog. Neurobiol.*, **1991,** *36*:257–277.

Gwinn-Hardy, K. Genetics of parkinsonism. *Mov. Disord.*, **2002,** *17*: 645-656.

Hallett, P.J, and Standaert, D.G. Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol. Ther.*, **2004,** *102*:155–174.

Harper, P.S., ed. *Huntington's Disease*. Saunders, London, **1991.**

Hayden, M.R. *Huntington's Chorea*. Springer-Verlag, Berlin, **1981.**

Johnston, M.V. Cognitive disorders. In, *Principles of Drug Therapy in Neurology*. (Johnston, M.V., MacDonald, R.L., and Young, A.B., eds.) Davis, Philadelphia, **1992,** pp. 226–267.

Kurtzke, J.F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. In, *Human Motor Neuron Diseases*. (Rowland, L.P., ed.) *Advances in Neurology*, Vol. 36. Raven Press, New York, **1982,** pp. 281–302.

Lang, A.E., and Lozano, A.M. Parkinson's disease. First of two parts. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *339*:1044–1053.

Mayeux, R., and Sano, M. Treatment of Alzheimer's disease. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1670–1679.

Mink, J.W., and Thach, W.T. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **1993,** *3*:950–957.

Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., and Caron, M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, **1998,** *78*:189-225.

Mouradian, M.M., and Chase, T.N. Improved dopaminergic therapy of Parkinson's disease. In, *Movement Disorders 3*. (Marsden, C.D., and Fahn, S., eds.) Butterworth-Heinemann, Oxford, **1994,** pp. 181–199.

Parent, A., and Cicchetti, F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov. Disord.*, **1998,** *13*:199–202.

Perry, E.K. The cholinergic hypothesis—ten years on. *Br. Med. Bull.*, **1986,** *42*:63–69.

Rowland, L.P. Amyotrophic lateral sclerosis: theories and therapies. *Ann. Neurol.*, **1994,** *35*:129–130.

Selkoe, D.J., and Podlisny, M.B. Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **2002,** *3*:67–99.

Shoulson, I. Huntington's disease. In, *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*. (Asbury, A.K., McKhann, G.M., and McDonald, W.I., eds.) Saunders, Philadelphia, **1992,** pp. 1159–1168.

Tanner, C.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Clin.*, **1992,** *10*:317–329.

Wichmann, T., and DeLong, M.R. Pathophysiology of parkinsonian motor abnormalities. *Adv. Neurol.*, **1993,** *60*:53–61.

CAPÍTULO 21

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Howard B. Gutstein y Huda Akil

ASPECTOS GENERALES

Los opioides han sido la piedra angular del tratamiento del dolor durante miles de años, y persisten así. Como la *heroína* y la *morfina*, ejercen sus efectos al imitar sustancias naturales, llamadas *péptidos opioides endógenos* o *endorfinas*. Se sabe mucho acerca de los aspectos biológicos básicos del sistema de opioides endógenos, y su complejidad molecular y bioquímica, anatomía difundida y diversidad. Las diversas funciones de este sistema incluyen la participación sensitiva mejor conocida, notoria en respuestas inhibidoras a estímulos dolorosos; una participación reguladora de las funciones gastrointestinal, endocrina y del sistema nervioso autónomo; una participación emocional, evidente en las potentes capacidades de recompensa y adictivas de los opioides, y una función cognitiva en la regulación del aprendizaje y la memoria. El sistema de opioides endógenos es complejo y delicado, con una gran diversidad de ligandos endógenos (más de una docena), aunque con sólo cuatro tipos de receptores principales. El capítulo presente expone hechos fundamentales respecto a la naturaleza bioquímica y funcional del sistema de opioides, que servirá de fundamento para entender las acciones de los productos utilizados en seres humanos y las estrategias para combatir el dolor.

Terminología. El término *opioide* se refiere ampliamente a todos los compuestos relacionados con el opio. La palabra *opio* se deriva de *opos*, la palabra griega para jugo; la droga se derivaba del jugo de la amapola de opio, *Papaver somniferum*. Los *opiáceos* son fármacos derivados del opio, y comprenden los productos naturales *morfina, codeína, tebaína* y muchos derivados semisintéticos. Los *péptidos opioides endógenos* son los ligandos naturales para receptores de opioides. El término *endorfina* se utiliza como sinónimo de péptidos opioides endógenos, pero también se refiere a un opioide endógeno específico, la endorfina β. El término *narcótico* se derivó de la palabra griega para "estupor". En una época, el término se refería a cualquier droga que inducía el sueño, pero después se relacionó con los opioides. Probablemente llegue a utilizarse en un contexto legal para hacer referencia a diversas drogas con potencial de abuso o adictivo.

Historia. La primera referencia incuestionable al opio se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III a.C. Los médicos árabes estuvieron bien versados en los usos del opio; los comerciantes árabes introdujeron la droga al Oriente, donde se usó principalmente para el control de disenterías. Durante la Edad Media se apreciaron muchos de los usos del opio. En 1680, Sydenham escribió: "Entre los remedios que el Dios Todopoderoso se complació en otorgar al ser humano para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal ni tan eficaz como el opio."

El opio contiene más de 20 alcaloides. En 1806, Sertürner informó el aislamiento de una sustancia pura en el opio, que denominó *morfina*, en honor a Morfeo, el dios griego de los sueños. Pronto se descubrieron otros alcaloides en el opio: en 1832, Robiquet descubrió la codeína, y en 1848, Merck, la *papaverina*. Hacia mediados del siglo XIX, empezó a difundirse en todo el mundo médico el uso de alcaloides puros más que de preparaciones de opio brutas.

Además de los notorios efectos beneficiosos de los opioides, los efectos tóxicos y el potencial adictivo de estos fármacos también se han conocido durante siglos. Estos problemas estimularon una búsqueda de analgésicos opioides sintéticos potentes, sin potencial adictivo ni otros efectos adversos. Todos los compuestos sintéticos que se han introducido en el uso clínico comparten las desventajas de los opioides clásicos. Empero, la búsqueda de nuevos agonistas opioides condujo a la síntesis de antagonistas opioides y compuestos con propiedades agonistas/antagonistas mixtas, los cuales expandieron las opciones terapéuticas y proporcionaron importantes recursos para explorar mecanismos de acciones de los opioides.

Hasta principios del decenio de 1970, el sistema de opioides endógenos se desconocía por completo. Las acciones de la morfina, heroína y otros opioides como antinociceptivos y adictivos, en tanto se describieron bien, a menudo se estudiaron en el contexto de interacciones con otros sistemas de neurotransmisores, como el monoaminérgico y el colinérgico. Algunos investigadores sugirieron la existencia de un receptor de opioide específico debido a los requerimientos estructurales singulares de los ligandos de opiáceos, pero la presencia de un sistema parecido al de los opiáceos en el cerebro permaneció sin probar. Una observación en particular desorientadora fue que la administración del antagonista de opioides, *naloxona*, a un animal normal produjo poco efecto, aunque fue eficaz para revertir los efectos de opiáceos exógenos, o para prevenirlos. Las primeras pruebas fisiológicas que sugirieron un sistema de opioides endógenos fue la demostración de que la analgesia producida mediante estimulación eléctrica de ciertas regiones cerebrales se revirtió por medio de naloxona (Akil *et al.*, 1972, 1976). También estuvieron apareciendo pruebas farmacológicas para un receptor de opiáceos. En 1973, investigadores de tres laboratorios demostraron sitios de unión a opiáceos en el encéfalo (Pert y Snyder, 1973; Simon *et al.*, 1973; Terenius, 1973). Éste fue el primer uso de valoraciones de unión a radioligando para demostrar la presencia de receptores de neurotransmisores relacionados con membrana en el cerebro.

La analgesia producida con estimulación, su reversibilidad con la naloxona, y el descubrimiento de receptores de opioides señaló con firmeza la existencia de opioides endógenos. En 1975, Hughes *et al.* identificaron un factor parecido a opiáceo, endógeno, que denominaron *encefalina* (de la cabeza). Poco después, se aislaron otras dos clases de péptidos opioides endógenos, las *dinorfinas* y *endorfinas*. Los detalles de estos descubrimientos y las propiedades singulares de los péptidos opioides se han revisado con anterioridad (Akil *et al.*, 1984).

Dado el gran número de ligandos endógenos que se estaban descubriendo, no sorprendió que también se encontraran múltiples clases de receptores de opioides. El concepto de la multiplicidad de receptores de opioides surgió poco después de la demostración inicial de sitios de unión a opiáceos. Con base en los resultados de estudios *in vivo* en perros, Martin *et al*. postularon la existencia de múltiples tipos de receptores de opiáceos (Martin *et al.*, 1976). Estudios de unión a receptor y clonación subsiguiente confirmaron la existencia de tres tipos principales de receptores, μ, δ y κ. En 1994 se efectuó la clonación de un cuarto miembro de la familia de receptores de péptidos opioides, el receptor *nociceptina/orfanina FQ* (N/OFQ). El receptor recién mencionado, estrictamente hablando, no tiene función opioide porque no interactúa con ninguno de los ligandos clásicos para opioides, pero es parte de la familia de estos compuestos, si tomamos en consideración su homología extensa de secuencias. Además de estas cuatro clases principales, se han propuesto varios subtipos, como ε, a menudo con base en biovaloraciones efectuadas en diferentes especies (Schulz *et al.*, 1979); ι (Oka, 1980); λ (Grevel y Sadee, 1983), y ζ (Zagon *et al.*, 1989). En 2000, el Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification de la International Union of Pharmacology adoptó los términos *MOP*, *DOP* y *KOP* para indicar receptores de péptidos μ, δ y κ, respectivamente. En este capítulo y en otros se utiliza la designación original con una letra griega. El Committee también recomendó el término *NOP* para el receptor nociceptina/orfanina FQ.

PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides clásicos: *encefalinas*, *endorfinas* y *dinorfinas;* cada una se deriva de un polipéptido precursor distinto, y tiene distribución anatómica característica. Estos precursores, preproopiomelanocortina (POMC), preproencefalina y preprodinorfina, están codificados por tres genes correspondientes. Cada precursor queda sujeto a complejas divisiones y modificaciones después de la traducción, lo que da por resultado la síntesis de múltiples péptidos activos. Los péptidos opioides comparten la secuencia aminoterminal común de Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met o Leu), que se ha denominado *motivo de opioides.* Éste va seguido por varias extensiones C-terminal que producen péptidos que varían de 5 a 31 residuos (cuadro 21-1).

El principal péptido opioide derivado de la proopiomelanocortina (POMC) es la endorfina β. Aunque esta última contiene la secuencia para la metencefalina en su aminoterminal, no se convierte en este péptido; la metencefalina se deriva del procesamiento de la preproencefalina. Además de la endorfina β, el precursor POMC también se transforma hacia los péptidos no opioides hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone,* ACTH), hormona estimulante de los melanocitos α (*α-melanocyte-stimulating hormone*, α-MSH) y lipotropina β (β-LPH). Investigación bioquímica previa ha sugerido un precursor común para la hormona de estrés ACTH y el péptido opioide endorfina β. Esta relación indicó un estrecho enlace fisiológico entre el eje del estrés y los sistemas de opioides, que se validó por muchos estudios del fenómeno de la analgesia inducida por estrés (Akil *et al.* 1986). La proencefalina contiene múltiples copias de metencefalina, así como una copia única de leuencefalina. La prodinorfina contiene tres péptidos de longitudes que difieren; todos empiezan con la secuencia de leuencefalina: dinorfina A, dinorfina B y neoendorfina (fig. 21-1). Mansour *et al.* (1988) han revisado a fondo la distribución anatómica de estos péptidos en el sistema nervioso central (SNC).

En 1995 se efectuó la clonación de un nuevo péptido opioide endógeno (Meunier *et al.*, 1995; Reinscheid *et al.*, 1995). Este péptido tiene una importante homología de secuencia con la dinorfina A, con una longitud idéntica de 17 aminoácidos, residuos carboxiterminal idénticos, y una modificación leve del centro opioide aminoterminal (Phe-Gly-Gly-Phe en lugar de Tyr-Gly-Gly-Phe) (cuadro 21-1). La eliminación de este grupo hidroxilo único basta para suprimir las interacciones con los tres receptores clásicos de péptidos opioides. Un grupo de investigadores llamó a este péptido *orfanina FQ* (OFQ), y otro, *nociceptina* (N), porque disminuyó el umbral de dolor en ciertas circunstancias. Al igual que los precursores opioides, la estructura del precursor N/OFQ (fig. 21-2) sugiere que puede codificar para otros péptidos que tienen actividad biológica (Nothacker *et al.*, 1996). Inmediatamente torrente abajo de N/OFQ hay un péptido de 17 aminoácidos (orfanina 2), que también empieza con fenilalanina y termina con glutamina, pero por lo demás es distinto de N/OFQ, así como un péptido putativo torrente arriba desde N/OFQ que tal vez se libere en el momento del procesamiento posterior a la traducción *(nocistatina).* El sistema de N/OFQ representa un nuevo sistema de neuropéptidos con un grado alto de identidad de secuencia con los péptidos opioides. En consecuencia, al parecer proviene de un precursor opioide común que contiene OFQ y estructuras similares a la encefalina (Danielson *et al.*, 2001). Sin embargo, los más mínimos cambios estructurales alteran de manera profunda la función. El precursor común al parecer mostró divergencia en su evolución para dar origen al opioide y las ramas no opioides de la familia (Danielson *et al.*, 2001). Por lo expuesto, N/OFQ posee propiedades conductuales y de regulación del dolor diferentes de las de los tres opioides clásicos de tipo péptido (*véase* más adelante en este capítulo).

La distribución anatómica de células productoras de POMC es relativamente limitada dentro del SNC; ocurre principalmente en el núcleo arqueado y en el núcleo del fascículo (tracto) solitario. Estas neuronas se proyectan de manera amplia hacia las zonas límbica y del tallo encefálico, y hacia la médula espinal (Lewis *et al.*, 1987). También hay pruebas de producción de POMC en la médula espinal (Gutstein *et al.*, 1992). La distribución de la POMC corresponde a áreas del cerebro humano donde la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor (Pilcher *et al.*, 1988). Los péptidos de POMC ocurren en la parte tanto intermedia como distal de la hipófisis, y están contenidos también en las células de los islotes pancreáticos. Los péptidos de la prodinorfina y la proen-

Cuadro 21-1
Péptidos opioides endógenos y sintéticos

Péptidos opioides endógenos representativos	
[Leu^5]encefalina	**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**
[Met^5]encefalina	**Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**
Dinorfina A	**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B	**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
Neoendorfina α	**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
Neoendorfina β	**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**-Arg-Lys-Tyr-Pro
Endorfina β	**Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
Nuevos péptidos relacionados con opioides endógenos	
Orfanina FQ/nociceptina	Phe-**Gly-Gly-Phe**-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln
Péptidos opioides sintéticos representativos	
DAMGO	[D-Ala^2,MePhe^4, Gly(ol)^5]encefalina
DPDPE	[D-Pen^2,D-Pen^5]encefalina
DSLET	[D-Ser^2,Leu^5]encefalina-Thr^6
DADL	[D-Ala^2,D-Leu^5]encefalina
CTOP	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH_2
FK-33824	[D-Ala^2,N-MePhe^4, Met(O)^5-ol]encefalina
[D-Ala^2]Deltorfina I	Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH_2
[D-Ala^2, Glu^4]Deltorfina (Deltorfina II)	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH_2
Morficeptina	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2
PL-017	Tyr-Pro-MePhe-D-Pro-NH_2
DALCE	[D-Ala^2,Leu^5,Cys^6]encefalina

cefalina están distribuidos ampliamente en todo el SNC y a menudo se encuentran juntos. Si bien cada familia de péptidos por lo general se ubica en diferentes grupos de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona (Weihe *et al.*, 1988). Cabe hacer notar en particular que los péptidos de proencefalina se encuentran en regiones del SNC que se cree se relacionan con la percepción de dolor (p. ej., láminas I y II de la médula espinal, el núcleo trigeminal espinal y la sustancia gris periacueductal), para la regulación del comportamiento afectivo (p. ej., amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral), para la regulación del control motor (núcleo caudado y globo pálido), y la regulación del sistema nervioso autónomo (médula oblongada) y las funciones neuroendocrinas (eminencia mediana). Aunque hay algunos haces de fibras encefalinérgicas largas, estos péptidos están contenidos de manera primaria en interneuronas con axones cortos. Los péptidos de la proencefalina también se encuentran en la médula suprarrenal y en plexos nerviosos y glándulas exocrinas del estómago y el intestino.

El precursor de N/OFQ posee una distribución anatómica peculiar (Neal *et al.*, 1999b) que sugiere que desempeña funciones importantes en el hipocampo, la corteza e innumerables sitios sensitivos. N/OFQ produce un perfil conductual complejo que incluye efectos en la "recompensa" y refuerzo respecto a fármacos (Bertorelli *et al.*, 2000), reactividad al estrés (Devine *et al.*, 2001; Koster *et al.*, 1999), comportamiento alimentario (Olszewski y Levine, 2004) e interrelación con el sistema de estrés (Nicholson *et al.*, 2002), así como procesos de aprendizaje y memoria (Koster *et al.*, 1999). Los estudios sobre el efecto de N/OFQ en la sensibilidad al dolor han generado resultados antagónicos, tal vez porque los efectos de dicha sustancia en ese terreno dependen del estado conductual primario del animal (Pan *et al.*, 2000) (*véase* más adelante en este capítulo). Mecanismos análogos podrían también explicar algu-

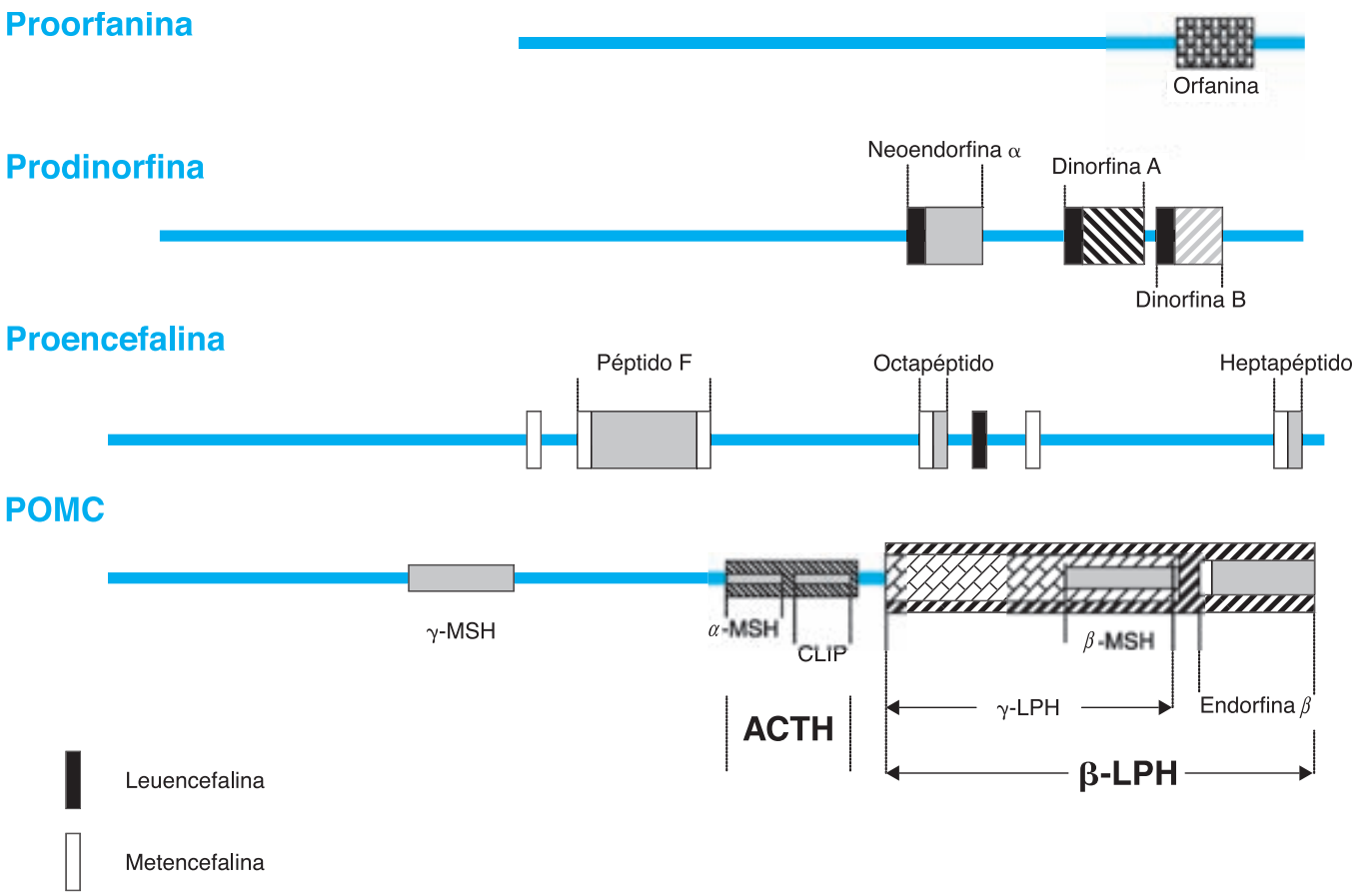


Figura 21-1. ***Precursores péptidos.*** POMC, proopiomelanocortina; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; *β*-LPH, lipotropina *β;* MSH, hormona estimulante de los melanocitos. (Tomado de Akil *et al.,* 1998.)

nos de los resultados antagónicos, con otros procesos fisiológicos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para que se pueda atribuir al sistema N/OFQ una función general que incluya la investigación de otros péptidos activos que pueden derivar del precursor (fig. 21–2). Por ejemplo, se ha probado a la nocistatina en pautas conductuales y se ha advertido que origina efectos contrarios a los de N/OFQ (Okuda-Ashitaka *et al.,* 1998). Los datos en cuestión, junto con la anatomía extensa del sistema, sugieren que el precursor de N/OFQ interviene de modo complejo en el encéfalo y que interactúa con muchas de las funciones de los opioides endógenos clásicos, a veces de modo complementario, pero también a menudo de manera opuesta. No todas las células que sintetizan un polipéptido precursor dado almacenan la misma mezcla de péptidos opioides activos y la liberan, debido a procesamiento diferencial consecutivo a variaciones del complemento celular de peptidasas que producen los fragmentos opioides activos y los desintegran (Akil *et al.,* 1984). Además, el procesamiento de estos péptidos queda alterado por requerimientos fisiológicos, lo que da pie a una mezcla diferente de péptidos que se está liberando a partir de la misma célula en circunstancias diferentes. Por ejemplo, el tratamiento con morfina a largo plazo (Bronstein *et al.,* 1990) o el estrés crónico (Akil *et al.,* 1985) puede alterar las formas de endorfina *β* liberadas por las células, lo cual posiblemente podría fundamentar algunas adaptaciones fisiológicas observadas. Aunque los péptidos opioides endógenos parecen funcionar como neurotransmisores, reguladores de la neurotransmisión, o neurohormonas, no se entiende por completo toda la magnitud de su función fisiológica (Akil *et al.,* 1988). La elucidación de las funciones fisiológicas de los péptidos opioides se ha dificultado más por su frecuente coexistencia con otros neurotransmisores putativos dentro de una neurona dada.

98-127 Nocistatina	MPRVRSLFQEQEEPEPGMEEAGEMEQKQLQ
130-146 Orfanina	FGGFTGARKSARKLANQ
149-165 Orfanina-2	FSEFMRQYLVLSMQSSQ

Figura 21-2. ***Péptidos derivados de proorfanina de seres humanos.***

RECEPTORES DE OPIOIDES

Se han estudiado de manera extensa tres tipos de receptores de opioides clásicos, *μ, δ* y *κ* (Waldhoer *et al.,* 2004). El receptor N/OFQ descubierto en fecha más reciente, al principio denominado *receptor parecido a receptor de opioide 1* (*opioid-receptor-like 1,* ORL-1), o receptor de opioide "huérfano", ha añadido una nueva dimensión al estudio de los opioides.

Cuadro 21-2

Clasificación de subtipos y acciones de los receptores de opioides según modelos animales

	SUBTIPO DEL RECEPTOR	ACCIONES DE:	
		Agonistas	*Antagonistas*
Analgesia			
Suprarraquídea	μ, κ, δ	Analgésica	Sin efecto
Raquídea	μ, κ, δ	Analgésica	Sin efecto
Función respiratoria	μ	Disminución	Sin efecto
Tubo digestivo	μ, κ	Reduce el tránsito	Sin efecto
Psicotomimesis	κ	Incrementa	Sin efecto
Alimentación	μ, κ, δ	Incrementa la alimentación	Disminuye la alimentación
Sedación	μ, κ	Incrementa	Sin efecto
Diuresis	κ	Incrementa	
Regulación hormonal			
Prolactina	μ	Incrementa la liberación	Disminuye la liberación
Hormona del crecimiento	μ, δ o ambos	Incrementa la liberación	Disminuye la liberación
Liberación de neurotransmisores			
Acetilcolina	μ	Inhibe	
Dopamina	μ, δ	Inhibe	
Bioinvestigaciones en órganos aislados			
Íleo de cobayo	μ	Disminuye contracción	Sin efecto
Conducto deferente de ratón	δ	Disminuye contracción	Sin efecto

Las acciones señaladas de los antagonistas se observan con el antagonista solo. Todas las correlaciones de este cuadro se basan en estudios efectuados en ratas y ratones, que en ocasiones indican diferencias entre especies. Por tanto, cualquier extensión de estas relaciones a seres humanos es tentativa. Los estudios clínicos indican que los receptores μ desencadenan analgesia a niveles tanto raquídeo como suprarraquídeo. La investigación preliminar con un péptido opioide sintético, [D-Ala^2, D-Leu^5]encefalina, sugiere que los agonistas δ intrarraquídeos son analgésicos en el ser humano. Modificado de Pasternak (1993).

A principios del decenio de 1980 quedaron disponibles ligandos muy selectivos que permitieron etiquetado específico para tipo de los tres receptores de opioides clásicos (p. ej., DAMGO para μ, DPDPE para δ, así como U-50,488 y U-69,593 para κ) (Handa *et al.*, 1981; Mosberg *et al.*, 1983; Vonvoightlander *et al.*, 1983). Estos recursos hicieron posible la definición de las características de unión a ligando de cada uno de los tipos de receptor, y el conocimiento de la distribución anatómica de los receptores al utilizar técnicas autorradiográficas. Cada receptor de opioide mayor tiene una distribución anatómica singular en el encéfalo, la médula espinal y la periferia (Mansour *et al.*, 1988; Neal *et al.*, 1999b). Estos modelos de localización distintivos sugirieron posibles funciones que después se han investigado en estudios farmacológicos y del comportamiento.

La síntesis de antagonistas y agonistas selectivos ayudó al estudio de las funciones biológicas de los receptores de opioides *in vivo*. Entre los antagonistas de uso más frecuente están los análogos cíclicos de la *somatostatina*, como CTOP como antagonistas de receptores μ; un derivado de la naloxona llamado *naltrindol* como antagonista de los receptores δ, y un derivado divalente de la *naltrexona* llamado *norbinaltorfimina* (nor-BNI) como antagonista de los receptores κ (Gulya *et al.*, 1986; Portoghese *et al.*, 1987, 1988). En general, los estudios funcionales con el uso de agonistas y antagonistas selectivos han revelado considerables paralelos entre receptores μ y δ, y contrastes notorios entre receptores μ/δ y κ. También se utilizaron administraciones *in vivo* de antagonistas y agonistas selectivos para establecer los tipos de receptor comprendidos en la mediación de diversos efectos de opioides (cuadro 21-2).

La mayor parte de los opioides que se utilizan en clínica son relativamente selectivos para los receptores μ, lo cual expresa su similitud con la morfina (cuadros 21-3 y 21-4). Sin embargo, tiene importancia notar que los medicamentos relativamente selectivos en dosis estándar interactúan con otros subtipos de receptores cuando se administran en dosis lo suficiente altas, lo cual da pie a posibles cambios de su perfil farmacológico. Esto es en especial cierto a medida que se aumentan las dosis a fin de superar tolerancia. Algunos medicamentos, en particular agonistas-antagonistas mixtos, interactúan con más de una clase de receptor en dosis clínicas habituales. Las acciones de estos fármacos son en particular interesantes porque pueden funcionar como agonista en un receptor, y como antagonista en otro.

Cuadro 21-3
Acciones y selectividades de algunos opioides en las diversas clases de receptores de opioides

	TIPOS DE RECEPTOR		
	μ	δ	κ
Fármacos			
Morfina	+++		+
Metadona	+++		
Etorfina	+++	+++	+++
Levorfanol	+++		
Fentanilo	+++		
Sufentanilo	+++	+	+
DAMGO	+++		
Butorfanol	P		+++
Buprenorfina	P		−−
Naloxona	−−−	−	−−
Naltrexona	−−−	−	−−−
CTOP	−−−		
Diprenorfina	−−−	−−	−−−
Funaltrexamina β	−−−	−	++
Naloxonazina	−−−	−	−
Nalorfina	−−−		+
Pentazocina	P		++
Nalbufina	−−		++
Naloxona benzoilhidrazona	−−−	−	−
Bremazocina	+++	++	+++
Etilcetociclazocina	P	+	+++
U50,488			+++
U69,593			+++
Espiradolina	+		+++
nor-Binaltorfimina	−	−	−−−
Naltrindol	−	−−−	−
DPDPE		++	
[D-Ala^2, Glu^4]deltorfina		++	
DSLET	+	++	
Péptidos endógenos			
Metencefalina	++	+++	
Leuencefalina	++	+++	
Endorfina β	+++	+++	
Dinorfina A	++		+++
Dinorfina B	+	+	+++
Neoendorfina α	+	+	+++

Las actividades de los fármacos se indican al nivel de los receptores por los cuales el agente tiene afinidad razonable. +, agonista; −, antagonista; P, agonista parcial; DAMGO, CTOP, DPDPE, DSLET, *véase* cuadro 21-1. El número de signos de "más" (+) o de "menos" (−) indica la potencia; la tasa para un fármaco determinado indica la selectividad. Estos valores se obtuvieron primordialmente de estudios en animales, y deben extrapolarse al ser humano con precaución. Tanto funaltrexamina β como naloxonazina son antagonistas μ irreversibles, pero la funaltrexamina β tiene también actividad agonista κ reversible.

Hay poco acuerdo respecto de la clasificación exacta de los subtipos de receptores de opioides. Estudios farmacológicos han sugerido la existencia de múltiples subtipos de cada receptor. La compleja literatura acerca de subtipos de receptores de opioides κ (Akil y Watson, 1994) sugiere fuertemente la presencia de al menos otro subtipo con buena afinidad por la clase benzomorfán de alcaloides opiáceos. Los datos para los subtipos de receptores de opioides δ son interesantes. En tanto el apoyo temprano de la posibilidad de múltiples receptores δ provino de estudios de unión a radioligando, las pruebas más fuertes se derivan de estudios del comportamiento (Jiang *et al.*, 1991) que condujeron a la propuesta de que hay dos sitios receptores δ: δ_1 y δ_2. En el caso del receptor μ, estudios del comportamiento y farmacológicos condujeron a la propuesta de subtipos μ_1 y μ_2 (Pasternak, 1986). Se propone que el sitio μ_1 es un receptor de afinidad muy alta, con poca discriminación entre ligandos μ y δ. Una hipótesis paralela (Rothman *et al.*, 1988) sostiene que hay un complejo μ/δ de alta afinidad más que un sitio μ separado. Aunque estudios de clonación molecular no han apoyado con facilidad la existencia de estos subtipos como moléculas separadas, datos recientes (*véase* más adelante en este capítulo) respecto de especificidad modificada para ligandos de opioides debida a heterodimerización de receptores quizá proporcionen una explicación para la diversidad farmacológica observada.

Estudios moleculares de receptores de opioides y sus ligandos

Durante muchos años, el estudio de múltiples receptores de opioides obtuvo muchos beneficios a partir de la disponibilidad de una rica gama de ligandos naturales y sintéticos, pero quedó limitada por la falta de clonas de receptores de opioides. En 1992 se efectuó clonación del receptor δ de ratón a partir de la línea de células NG-108 (Evans *et al.*, 1992). Después, se realizó clonación de los otros dos tipos principales de receptores clásicos de opioides a partir de varias especies de roedores (Meng *et al.*, 1993; Thompson *et al.*, 1993). El receptor N/OFQ se clonó como resultado de búsquedas de nuevos tipos o subtipos de receptores de opioides. Después se aislaron las regiones que codifican para los receptores de péptidos opioides, y se asignaron a cromosomas. En el caso de μ, la secuencia clonada es el receptor parecido a morfina clásico, más que el μ_1 propuesto. En δ, no parece posible la diferenciación entre los dos tipos propuestos mediante unión, y el receptor clonado reconoce todos los ligandos selectivos para δ, independientemente de su asignación de comportamiento como δ_1 o δ_2. Para κ, el receptor clonado es el receptor clásico, más que el sitio de unión a benzomorfán propuesto. Los cuatro receptores de opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) (*véase* cap. 1), y comparten extensas homologías de secuencia (fig. 21-3). El receptor N/OFQ tiene alta homología estructural con los receptores de opioides clásicos, pero tiene afinidad muy baja o nula para unión a ligandos de opioides ordinarios. Las similitudes estructurales del receptor N/OFQ y los tres receptores clásicos de opioides son más altas en las regiones transmembrana y los dominios citoplásmicos, y más bajas en los dominios extracelulares críticos para selectividad de ligando (Meng *et al.*, 1998) (fig. 21-3*B*).

Es posible que los experimentos de clonación adicionales identifiquen genes únicos que codifican para subtipos de receptor de opioide. Sin embargo, se ha sugerido que, si existen múltiples subtipos de receptores de opioides, podrían derivarse de un gen único, y quizás existan múltiples mecanismos para alcanzar perfiles farmacológicos distintos. Dos vías potenciales para la diversidad de receptores de opioides son empalme alternativo de RNA de receptor, y dimerización de proteínas de receptor.

Se cree que el empalme alternativo del RNA heteronuclear de receptor (p. ej., salto de exón y retención de intrón) tiene una importante función en la producción de diversidad *in vivo* dentro de muchos miembros de la superfamilia GPCR (Kilpatrick *et al.*, 1999). Es posible que haya variedades empalmadas dentro de cada una de las tres familias de

Cuadro 21-4

Propiedades de los receptores de opioides clonados

SUBTIPO DEL RECEPTOR	LIGANDOS SELECTIVOS		LIGANDOS NO SELECTIVOS		LIGANDOS ENDÓGENOS PUTATIVOS
	Agonistas	*Antagonistas*	*Agonistas*	*Antagonistas*	
μ	DAMGO Morfina Metadona Fentanilo Dermorfina	CTOP	Levorfanol Etorfina	Naloxona Naltrexona Funaltrexamina β	Encefalina Endorfina
κ	Espiradolina U50,488 Dinorfina A	Nor-BNI	Levorfanol Etorfina EKC	Naloxona Naltrexona	Dinorfina A
δ	DPDPE Deltorfina DSLET	Naltrindol NTB BNTX	Levorfanol Etorfina	Naloxona Naltrexona	Encefalina

ABREVIATURAS: BNTX, 7-benzilidenenaltroxona; EKC, etilcetociclazosina *(ethylketocyclazosine);* NTB, análogo benzofurano del naltrindol *(benzofuran analog of naltrindole);* Nor-BNI, norbinaltorfimina; DAMGO, CTOR, DPDPE; DSLET, *véase* cuadro 21-1. FUENTE: Modificado de Raynor *et al.*, (1994).

receptores de opioides, y este empalme alternativo de transcripciones de receptor tal vez sea trascendental para la diversidad de receptores de opioides. Una técnica ampliamente usada para identificar sitios potenciales de empalme alternativo es el mapeo de oligodesoxinucleótido (ODN) antisentido. La capacidad de los ODN antisentido para dirigirse hacia regiones específicas del cDNA permite la valoración sistemática de la contribución de exones individuales a las propiedades de receptores observadas. El uso de esta estrategia ha demostrado que los ODN antisentido "destinados" de manera selectiva al exón 1 de los receptores de opioides μ, bloquean la analgesia por morfina, en tanto que la administración de ODN antisentido con destinación al exón 2 no bloquean la analgesia por morfina, pero evita la que es producida por heroína como *fentanilo* y el metabolito morfina-6-glucurónido de la morfina (Pasternak, 2001). Los resultados anteriores, que denotan que mecanismos peculiares y únicos del receptor μ median los efectos analgésicos de diversos opioides, son congruentes con el planteamiento de que se alcanzan mecanismos particulares del receptor gracias al ayuste alternativo (corte y empalme). El uso de ODN antisentido y técnicas de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real también ha permitido identificar posibles sitios para la variación del ayuste en los receptores de opioides κ y δ (Wei *et al.*, 2004). Como punto fundamental para la afirmación de que los resultados en cuestión reflejan la existencia de variantes de ayuste está el haber aislado *in vivo* tales variantes. Se ha identificado una variante de ayuste en el receptor de opioide μ que difiere de modo considerable del receptor nativo dentro de su terminación C (Zimprich *et al.*, 1995). La variante mencionada posee un perfil de unión similar al del receptor opioide μ clonado, pero no experimenta con facilidad la desensibilización que a menudo se observa después de exposición al agonista. Por lo comentado, la existencia de esta variante de ayuste no explicaría las sensibilidades analgésicas diferenciales descritas en párrafos anteriores. Están en marcha estudios que investigan la importancia *in vivo* de las supuestas variantes de ayuste.

La interacción de dos receptores para formar una estructura particular y única (dimerización), según los expertos, también interviene de manera importante para regular la función de receptor (Agnati *et al.*, 2003; Milligan, 2004). Se ha demostrado que los receptores κ y δ existen como homodímeros (Levac *et al.*, 2002). Sin embargo, los datos más interesantes han provenido de estudios que demostraron dimerización entre diferentes tipos de receptores de opioides. Los receptores de opioides κ y δ así como los receptores μ y δ, pueden existir en heterodímeros en sistemas de expresión heteróloga e *in vivo* (Devi, 2001). La dimerización de tales receptores altera de manera profunda sus propiedades farmacológicas. La afinidad de los heterodímeros por agonistas y antagonistas altamente selectivos disminuye de modo extraordinario. En vez de ello, los heterodímeros presentan mayor afinidad por agonistas parcialmente selectivos como *bremazocina* y algunos péptidos opioides endógenos (Levac *et al.*, 2002). Las respuestas *in vivo* a la morfina también pueden ser alteradas (Gomes *et al.*, 2004), lo cual sugiere nuevas estrategias posibles para combatir el dolor. La heterodimerización del receptor pudiera explicar, cuando menos en parte, las diferencias entre las propiedades moleculares y las farmacológicas de los receptores de opioides. La heterodimerización también puede surgir entre receptores de opioides y otros tipos de GPCR (Pfeiffer *et al.*, 2003), pero no se ha dilucidado la importancia fisiológica de dichas interacciones.

Dada la presencia de cuatro familias de ligandos endógenos y receptores clonados, parece razonable emitir la pregunta de si hay correspondencia uno a uno entre ellos. Estudios previos con el uso de homogeneizados de cerebro demostraron que no hay un modelo ordenado de relación entre un grupo de productos de genes de opioides y un receptor dado. Aunque los productos proencefalina por lo general se relacionan con receptores δ y los prodinorfina con receptores κ, hay mucha "interferencia" (Mansour *et al.*, 1995). La clonación de los receptores de opioides trató de responder a esta pregunta de manera más sistemática porque cada receptor se podía expresar por separado, y después compararlos (Mansour *et al.*, 1997). El receptor κ muestra la mayor selectividad a través de ligandos endógenos, con afinidades que varían desde 0.1 nM para la dinorfina A, hasta aproximadamente 100 nM para la leuencefalina. En contraste, los receptores μ y δ sólo tienen una diferencia de 10 veces entre el ligando más y menos preferido; la mayor parte de los ligandos endógenos posee mayor afinidad por receptores δ que por receptores μ. La selectividad limitada de los receptores μ y δ sugiere que dichos receptores reconocen principalmente el centro Tyr-Gly-Gly-Phe del péptido endógeno, en tanto que el receptor κ requiere este centro *y* la arginina en la posición 6 de la dinorfina A y otros productos de prodinorfina (cuadro 21-1). Despierta interés que los productos proencefalina con arginina en la posición 6 (esto es, metencefalina-Arg-Phe y metencefalina-Arg-

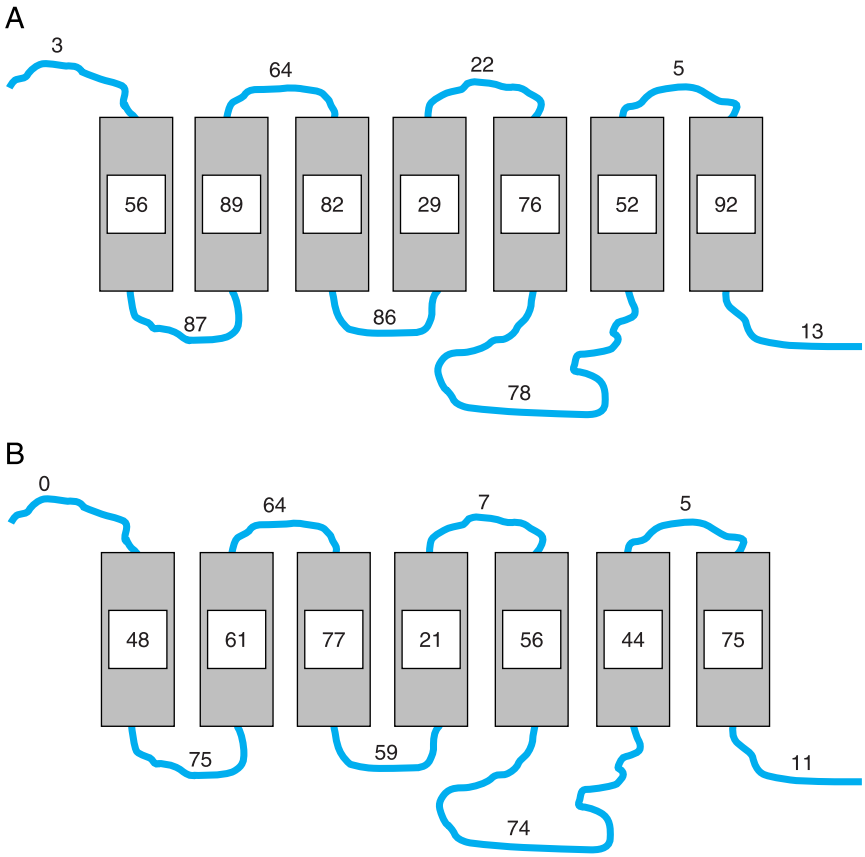


Figura 21-3. ***A, homología estructural entre los tres receptores de opioides. B, homología estructural entre los tres receptores de opioides y el receptor N/OFQ.*** Los números indican el porcentaje de aminoácidos idénticos en el segmento. (Con autorización de Akil *et al.*, 1998.)

Gly-Leu) son ligandos de receptores κ igual de buenos, lo cual arguye en contra de la idea de una relación singular entre un receptor dado y una familia de precursores de opioides dada. En resumen, es posible que haya interacciones de alta afinidad entre cada una de las familias precursoras de péptidos y entre cada uno de los tres tipos de receptores; la única excepción es la falta de interacción de alta afinidad entre péptidos derivados de POMC y receptores de opioides. Por lo demás, al menos un producto péptido proveniente de cada una de las familias muestra afinidad alta (nanomolar baja o subnanomolar) por cada receptor. La afinidad relativamente no impresionante del receptor μ hacia todos los ligandos endógenos conocidos sugiere que no se ha identificado su ligando más ávido y selectivo.

Base molecular de la selectividad de los receptores de opioides, y de la afinidad de los mismos. Estudios previos de otros receptores de péptidos sugirieron que los péptidos y las moléculas pequeñas pueden unirse de manera diferente a GPCR. Estudios de mutagénesis de receptores de ligando pequeños (p. ej., receptores adrenérgicos y de dopamina) mostraron que los residuos aminoácidos cargados en los dominios transmembrana tuvieron importancia en la unión a receptor y la activación de este último (Mansour *et al.*, 1992). Esta observación coloca a los ligandos unidos dentro del centro del receptor formado por las hélices transmembrana. Por otro lado, estudios con receptores peptidérgicos han demostrado una función crítica para asas extracelulares en el reconocimiento de ligandos (Xie *et al.*, 1990). Los tres receptores de opioides clásicos parecen combinar ambas propiedades: los residuos cargados que se ubican en dominios transmembrana, han quedado comprendidos en la unión con afinidad alta de casi todos los ligandos de opioides, sean alcaloides o péptidos (Mansour *et al.*, 1997). Con todo, también se han hallado interacciones críticas de péptidos opioides con los dominios extracelulares.

El centro péptido opioide Tyr-Gly-Gly-Phe, a veces denominado el *mensaje*, parece necesario para la interacción con la bolsa de unión a receptor; sin embargo, la *selectividad* para péptido reside en la extensión carboxiterminal más allá del centro tetrapéptido, lo cual proporciona la *dirección* (Schwyzer, 1986). Cuando el dominio carboxiterminal es largo, puede interactuar con asas extracelulares de los receptores; ello contribuye a la selectividad de una manera que no puede lograrse mediante los alcaloides mucho más pequeños. De hecho, la selectividad de la dinorfina A depende de la segunda asa extracelular del receptor κ (Meng *et al.*, 1995), en tanto los ligandos selectivos para δ y μ tienen mecanismos de selectividad más complejos que dependen de múltiples asas extracelulares. Estos datos han conducido a la propuesta de que se logra selectividad alta tanto por atracción hacia el receptor más favorecido como mediante repulsión por el receptor menos favorecido (Meng *et al.*, 1995). Por ejemplo, el receptor N/OFQ no se une a cualesquiera de los péptidos opioides endógenos clásicos. Sin embargo, la mutación de apenas cuatro aminoácidos dota al receptor N/OFQ de la capacidad para reconocer péptidos derivados de prodinorfina, en tanto retienen el reconocimiento de N/OFQ (Meng *et al.*, 1996), lo cual sugiere que han evolucionado mecanismos singulares para asegurar la selectividad del receptor N/OFQ para N/OFQ y contra péptidos opioides clásicos. Los mecanismos comprendidos en la selectividad pueden ser difíciles de separar de los incluidos en la afinidad, porque los dominios extracelulares quizá no sólo permitan interacciones con los ligandos de péptidos, sino también posean importancia en la estabilización de estas interacciones.

Los resultados de la investigación comentada indican que los alcaloides son lo suficiente pequeños como para adaptarse por completo dentro

de la boca del centro del receptor, o cerca de la misma, en tanto los péptidos se unen a las asas extracelulares y se extienden de manera simultánea al centro del receptor para activar el sitio de unión común. El hecho de que puede separarse en verdad la unión de péptidos y alcaloides se demuestra con mayor claridad por medio de un receptor κ sujeto a procedimientos de ingeniería genética (Coward *et al.,* 1998), que no reconoce ligandos de péptido endógenos, pero retiene afinidad y eficacia completas para ligandos de receptor κ sintéticos pequeños, como la *espiradolina*. Dadas estas diferencias de las interacciones de unión con el receptor, es posible que clases de ligandos singulares activen al receptor de opioide de manera diferente, lo cual da pie a cambios de conformación de calidad o duración distinta, que pueden dar por resultado magnitudes variables y posiblemente diferentes fenómenos de segundo mensajero (Kenakin, 2002). Esta hipótesis se está probando (Quillan *et al.,* 2002; Alvarez *et al.,* 2002) y, si se valida, tal vez conduzca a nuevas estrategias para alterar de manera diferencial las interacciones entre los receptores de opioides y las cascadas de transducción de señal. Con la presencia potencial de los heterodímeros de receptor y la probabilidad de que tengan perfiles y propiedades de emisión de señales, singulares, ahora hay varias direcciones nuevas para el descubrimiento de fármacos que pueden enfocarse en receptores en estados particulares (Bouvier, 2001; Wang *et al.,* 2005).

Emisión de señales de receptores de opioides y fenómenos intracelulares consecuentes

Acoplamiento de receptores de opioides a segundos mensajeros. Los receptores μ, δ y κ en situaciones neuronales endógenas están acoplados, por medio de proteínas de unión a proteínas G sensibles a toxina de tos ferina, a inhibición de la actividad de la adenililciclasa (Herz, 1993), a activación de corrientes de K^+ operadas por receptor y a supresión de corrientes de Ca^{2+} reguladas por voltaje (Duggan y North, 1983). La hiperpolarización del potencial de membrana por medio de activación por corriente de K^+, y la limitación de la entrada de Ca^{2+} mediante supresión de corrientes de Ca^{2+} son mecanismos defendibles pero no probados para explicar el bloqueo por opioides de la liberación de neurotransmisor y de la transmisión del dolor en diversas vías neuronales. Estudios con receptores clonados han mostrado que los receptores de opioides pueden acoplarse a una gama de otros sistemas de segundo mensajero, incluso activación de las cinasas de proteína activadas por mitógenos (*mitogen-activated protein,* MAP) y de la cascada mediada por fosfolipasa C (*phospholipase C,* PLC) que conduce a la formación de trifosfato de inositol y diacilglicerol (Akil *et al.,* 1997). La exposición prolongada a opioides da por resultado adaptaciones a múltiples niveles dentro de estas cascadas de emisión de señales. La importancia de estas adaptaciones en el ámbito celular yace en la relación causal que puede haber entre ellas y adaptaciones observadas al nivel del organismo, como tolerancia, sensibilización y abstinencia (Waldhoer *et al.,* 2004).

Desensibilización, internalización y secuestro de receptor después de exposición prolongada a opioides. La administración transitoria de opioides conduce a un fenómeno denominado *tolerancia aguda*, en tanto la utilización sostenida da pie a *tolerancia crónica* o *clásica. Tolerancia* se refiere simplemente a un decremento de la eficacia de un fármaco con su administración repetida (*véase* cap. 23). Algunos estudios se han centrado en los supuestos mecanismos celulares de la tolerancia "aguda" o inmediata. Es probable que la desensibilización a breve plazo del receptor, que pudiera ser el fenómeno que explique la aparición de tolerancia, incluya la fosforilación de los receptores μ y δ por parte de la cinasa de proteína C (*protein kinase C,* PKC) (Mestek *et al.,* 1995). Se ha dicho que en la desensibilización del receptor intervienen otras cinasas, que incluyen PKA y la cinasa del receptor adrenérgico β (β *adrenergic receptor kinase,* βARK) (Pei *et al.,* 1995; Wang *et al.,* 1994) (*véase* más adelante en este capítulo).

Al igual que otros GPCR, los receptores tanto μ como δ pueden sufrir internalización rápida, mediada por agonista, por medio de una *vía* endocítica clásica (Gaudriault *et al.,* 1997), en tanto los receptores κ no se internalizan después de exposición prolongada a agonista (Chu *et al.,* 1997). Despierta interés que la internalización ocurre por medio de vías endocíticas parcialmente separadas para los receptores μ y δ, lo cual sugiere interacciones específicas para receptor con mediadores diferentes de tráfico intracelular (Gaudriault *et al.,* 1997). También despierta interés que estos procesos pueden inducirse de manera diferencial en función de la estructura del *ligando*. Por ejemplo, ciertos agonistas, como *etorfina* y *encefalinas,* causan internalización rápida del receptor μ, en tanto la morfina, aunque disminuye igual de bien la actividad de la adenililciclasa, no causa internalización de receptor μ (Keith *et al.,* 1996). Además, se demostró que un receptor μ truncado, con acoplamiento normal a proteína G se recicla de manera constitutiva desde la membrana hacia el citosol (Segredo *et al.,* 1997), lo que indica que la activación de la transducción de señal y la internalización están controladas por mecanismos moleculares distintos. Dichos estudios también apoyan la hipótesis de que diferentes ligandos inducen diversos cambios de conformación en el receptor, que originan fenómenos intracelulares divergentes y pueden explicar diferencias de la eficacia y del potencial de abuso de diversos opioides. Uno de los estudios más interesantes, para valorar la importancia de estas alteraciones en la emisión de señales para las adaptaciones observadas en respuesta a exposición a opioides *in vivo,* fue la demostración de que la analgesia aguda inducida por morfina aumentó en ratones que carecían de arrestina β 2 (Bohn *et al.,* 1999). La internalización de receptores de opioides está mediada, al menos en parte, por las acciones de las cinasas de GPCR (*GPCR kinases,* GRK). Las GRK fosforilan de manera selectiva receptores unidos a agonista, lo cual favorece las interacciones con arrestinas β; ello interfiere con el acoplamiento a proteína G y favorece la internalización de receptor (Bohn *et al.,* 1999). La analgesia aumentada en ratones que carecen de arrestina β 2, es congruente con una función de las GRK y las arrestinas en la regulación de la capacidad de respuesta a opioides *in vivo*. Este resultado es aún más interesante dada la imposibilidad de la morfina para apoyar la translocación de arrestina y la internalización de receptor *in vitro* (Whistler y von Zastrow, 1998) (*véase* más adelante en este capítulo).

Tradicionalmente, se ha creído que la tolerancia a largo plazo se relaciona con aumentos de la actividad de la adenililciclasa, una contrarregulación para el decremento de las concentraciones de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico que se observa después de administración aguda de opioides (Sharma *et al.,* 1977). El tratamiento prolongado con opioides de receptores μ causa superactivación de la adenililciclasa (Avidor-Reiss *et al.,* 1996). Este efecto se evita mediante tratamiento previo con *toxina de tos ferina,* lo cual demuestra participación de proteínas $G_{i/o}$, y mediante cotransfección con recolectores de dímeros de proteína G-$\beta\gamma$, lo que indica una participación de este complejo en la superactivación. Está claro que las alteraciones de las cifras de AMP cíclico desencadenan muchos cambios consecutivos (Nestler y Aghajanian, 1997).

Datos recientes novedosos sugieren que habría que modificar la hipótesis clásica de aparición de tolerancia a los opioides. Por ejemplo, al parecer la morfina no estimula en grado eficiente la internalización del receptor μ ni la fosforilación y la desensibilización de tal receptor (von Zastrow *et al.,* 2003; Koch *et al.,* 2005). Cuando se somete a otros agonistas μ a análisis similares, surgen respuestas bioquímicas muy divergentes. A diferencia de la morfina, algunos opioides son muy eficaces para la desensibilización celular (Kovoor *et al.,* 1998). Algunos opioides inducen a muy breve plazo la internalización del receptor, en tanto que la morfina y otros agonistas de escasa eficacia no tienen tal función (Whistler *et al.,* 1999). Los estudios anteriores, de manera colectiva, sugieren que la desensibilización del receptor μ y la disminución de su número dependen del agonista y que ello denota que las conformaciones diferentes del receptor activo causadas por ligandos diferentes producen respuestas de señales muy diversas (Kenakin, 2002). Los datos de estu-

dios simultáneos de otros GPCR también han revelado que la endocitosis y el secuestro de receptores no culminan de modo invariable en la degradación del receptor sino también pueden originar desfosforilación del mismo y reciclado hasta la superficie de la célula (Krupnick y Benovic, 1998). Por la razón anterior, la internalización del receptor puede tener consecuencias divergentes, sea porque disminuya el envío de señales por inactivación o degradación del receptor, o porque estimula el envío de señales al reactivar receptores desensibilizados.

En conjunto, los datos anteriores sugieren la posibilidad de una nueva hipótesis y es que la tolerancia a opioides tal vez no se vincule con la desensibilización del receptor sino más bien con la falta de ella. Los agonistas que internalizan rápido los receptores de opioides también desensibilizarán de manera rápida el envío de señales, pero tal desensibilización, cuando menos en parte, podría ser "reiniciada" al reciclar los receptores de opioides "reactivados". Se ha planteado que la falta de desensibilización causada por la morfina puede hacer que se prolongue el envío de señales al receptor, el cual, a pesar de que sería menos eficiente que lo observado con otros agonistas, podría originar mayor adaptación celular corriente abajo, lo cual intensificaría la aparición de tolerancia (Borgland, 2001). Whistler *et al*. (1999) han sugerido también que la medición del envío de señales agonistas relativas en comparación con la endocitosis (*relative agonist signaling* versus *endocytosis*, RAVE), en lo tocante a agonistas de opioides, pudiera ser una forma de predecir la posibilidad de que surja tolerancia (Waldhoer *et al.*, 2004). Los datos de un estudio de He *et al*. (2002) constituyen un apoyo adicional para tal concepto y demuestran que *DAMGO*, un agonista μ que sólo origina internalización del receptor, también puede causar la internalización de los receptores μ en presencia de la morfina, incluso si se administra en concentraciones que, en circunstancias normales, no culminarían en la internalización del receptor. Además, estas concentraciones bajas de DAMGO inhibieron la aparición de supersensibilidad de la adenililciclasa, por parte de la morfina. Los datos *in vitro* desconcertantes que hemos señalado fueron reforzados por datos *in vivo* que demostraron que la administración coexistente de cantidades "subumbrales" de DAMGO, junto con la morfina por vía intrarraquídea en ratas, indujo la endocitosis del receptor μ en presencia de la morfina e inhibió de manera extraordinaria la aparición de tolerancia a ella (He *et al.*, 2002). Sin embargo, hallazgos recientes que han valorado aspectos de tal hipótesis *in vitro* no han corroborado los planteamientos presentados (Contet *et al.*, 2004). Se necesitan más investigaciones para someter a prueba esta nueva hipótesis.

Una "paradoja aparente". Una paradoja en la valoración de la función de sistemas de opioides endógenos es que muchos ligandos endógenos activan un número pequeño de receptores de opioides. Este modelo difiere del de muchos otros sistemas neurotransmisores, en los cuales un ligando único interactúa con un gran número de receptores que tienen estructuras y segundos mensajeros diferentes. ¿Esta riqueza y complejidad al nivel presináptico se pierde a medida que múltiples ligandos de opioides derivados de genes diferentes convergen en sólo tres receptores, o esta riqueza se preserva por medio de mecanismos aún por descubrir? Una posibilidad es que no todos los receptores de opioides se han detectado mediante clonación molecular. El que ya se haya determinado la secuencia completa de los genomas humano y murino hace esto menos probable. Otras opciones incluyen variedades de empalme, dimerización y modificación posterior a la traducción, como se comentó. Incluso al suponer que se encontrarán otros receptores y otras variedades, la unión de muchos ligandos endógenos a los tres receptores clásicos clonados sugiere mucha convergencia. Con todo, es posible que esta convergencia sólo sea aparente, dado que hay múltiples mecanismos para alcanzar reacciones distintivas en el contexto de los aspectos biológicos descritos. Algunos temas por considerar son los que siguen:

1. La *duración de acción* de ligandos endógenos puede ser una variable crítica a la cual se ha prestado poca atención, y que quizá tenga importancia clínica.
2. El *modelo o perfil de activación de múltiples receptores por un ligando*, más que la activación de un receptor único, puede ser un determinante crítico del efecto.
3. *Los genes que codifican para opioides tal vez den lugar a múltiples péptidos activos con perfiles de actividad singulares.* Este modelo puede ser muy complejo y regulable por medio de diversos estímulos.
4. Se encuentran en investigación *las diferencias en los modelos, la eficacia, o ambos, de la emisión de señales intracelulares* producidas por ligandos endógenos en receptores de opioides. Este tema puede tener particular importancia para entender alteraciones fisiológicas después de administración prolongada de opioides endógenos.
5. *El tráfico intracelular de los receptores* puede variar en función tanto del receptor como del ligando. Esto quizá tenga interesantes inferencias para adaptaciones a largo plazo durante tratamiento sostenido con opioides y después de su suspensión.

La comprensión de la complejidad de los péptidos opioides endógenos y sus modelos de interacción con múltiples receptores de opioides puede ayudar a definir las similitudes y las diferencias entre la regulación endógena de estos sistemas y su activación por medio de fármacos. Esta información tal vez posea importancia para idear estrategias de tratamiento que lleven al máximo las propiedades beneficiosas de los opioides (p. ej., alivio del dolor) en tanto limiten los efectos secundarios indeseables, como tolerancia, dependencia y adicción.

EFECTOS DE LOS OPIOIDES UTILIZADOS EN CLÍNICA

La morfina y casi todos los otros agonistas opioides que se utilizan en clínica ejercen sus efectos por medio de receptores de opioides μ. Estos medicamentos afectan una amplia gama de sistemas fisiológicos; producen analgesia; influyen sobre el estado de ánimo y el comportamiento de recompensa (*véase* cap. 23), y alteran las funciones respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal y neuroendocrina. Los agonistas de receptores de opioides δ también son analgésicos potentes en animales y, en casos aislados, han resultado útiles en seres humanos (Moulin *et al.*, 1985). Los agonistas selectivos para κ producen analgesia, la cual, en animales, según se ha mostrado, está mediada principalmente en sitios raquídeos. La depresión respiratoria y la miosis quizá sean menos graves con agonistas κ. En lugar de euforia, los agonistas de receptores κ generan efectos disfóricos y psicoticomiméticos (Pfeiffer *et al.*, 1986). En circuitos neurales que median tanto recompensa como analgesia, se ha hallado que los agonistas μ y κ tienen efectos antagonistas (*véase* más adelante en este capítulo).

Los compuestos agonistas-antagonistas mixtos se crearon para uso clínico con la esperanza de que tendrían menos potencial adictivo y generarían menos depresión respiratoria que la morfina y los fármacos relacionados. Con todo, en la práctica, ha resultado que para el mismo grado de analgesia, ocurre la misma intensidad de efectos secundarios. A menudo se observa un "efecto tope" con estos medicamentos, que limita la magnitud de analgesia alcanzable. Algunos agonistas-antagonistas mixtos, como la *pentazocina* y la *nalorfina*, pueden producir efectos psicoticomiméticos no reversibles con naloxona (ello sugiere que tales efectos secundarios indeseables no están mediados por receptores clásicos de opioides). Asimismo, la pentazocina y la nalorfina pueden precipitar supre-

sión en sujetos tolerantes a opioides. Por estas razones, el uso clínico de estos agonistas-antagonistas mixtos es limitado.

Analgesia

En el ser humano, los fármacos del tipo de la morfina producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que ocurre sin que se pierda el conocimiento. Cuando se administran dosis terapéuticas de morfina a los pacientes que experimentan dolor, éstos manifiestan que el dolor es de menor intensidad, les molesta menos o ha desaparecido por completo; sobreviene a menudo somnolencia. Además del alivio del malestar, algunos pacientes presentan euforia.

Cuando se administra morfina en la misma dosis a un individuo normal y libre de dolor, la experiencia puede ser desagradable. La náusea es frecuente y tal vez ocurra también vómito. Del mismo modo, pueden sobrevenir sensaciones de somnolencia, dificultad para pensar, apatía y disminución de la actividad física. Conforme se incrementa la dosis, se vuelven más pronunciados los efectos subjetivos, analgésicos y tóxicos, incluso depresión respiratoria. La morfina carece de actividad anticonvulsiva, y no suele producir habla farfullante, labilidad emocional ni incoordinación motora importante.

El alivio del dolor por los opioides del tipo de la morfina es relativamente selectivo, puesto que no se ven afectadas otras modalidades de la sensibilidad. Aunque a menudo persiste algún dolor, los pacientes informan sentirse más cómodos (*véase* más adelante, en este capítulo, la sección sobre "Aplicaciones terapéuticas de los analgésicos opioides"). El dolor sordo continuo se alivia con mayor eficacia que el dolor intermitente agudo, pero con cantidades suficientes de opioide es posible aliviar incluso el dolor intenso que caracteriza a los cólicos renal o biliar.

Toda descripción clara de la acción de los analgésicos debe incluir ciertas distinciones entre *el dolor como sensación específica*, que se conduce por estructuras neurofisiológicas definidas, y *el dolor como sufrimiento* (sensación original más reacciones evocadas por esa sensación). Se acepta, en general, que todos los tipos de experiencias dolorosas, sea que se produzcan de manera experimental o que ocurran en el terreno clínico como resultado de enfermedad, incluyen tanto la sensación original como la reacción a ésta. Importa también distinguir entre el dolor causado por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitido por vías neurales intactas (dolor *nociceptivo*), y el que es originado por lesión de estructuras neurales, y que en general se caracteriza por su hipersensibilidad neural (dolor *neuropático*). Aunque el dolor nociceptivo suele reaccionar a los analgésicos opioides, es característico que el neuropático reaccione mal a estos agentes y requiera dosis más altas (McQuay, 1988).

En situaciones clínicas, el dolor no puede interrumpirse a voluntad, y el significado de la sensación y la tensión que engendra se ven afectadas en grado considerable por las experiencias previas del individuo y por sus esperanzas actuales. En el dolor producido de manera experimental, no siempre se han sostenido las mediciones de los efectos de la morfina en el umbral del mismo; algunos investigadores han encontrado que los opioides aumentan el umbral, en tanto que otros no producen cambios sostenidos. En contraste, las dosis moderadas de analgésicos del tipo de la morfina resultan eficaces para aliviar el dolor clínico e incrementar la capacidad para tolerar el dolor inducido de manera experimental. Los analgésicos opioides no sólo alteran la sensación del dolor, sino que cambian también la reacción afectiva. Este último efecto se valora mejor mediante interrogatorio de los pacientes con dolor clínico sobre el grado de alivio producido por el fármaco que se les administró. Cuando el dolor no evoca sus reacciones ordinarias (ansiedad, miedo, pánico y sufrimiento), la habilidad del paciente para tolerarlo puede incrementarse en grado notable aun cuando se conserve relativamente intacta su capacidad para percibir las sensaciones. Sin embargo, está claro que la alteración de la reacción emocional a los estímulos dolorosos no es el único mecanismo de la analgesia. La administración intrarraquídea de opioides puede producir analgesia segmentaria profunda, sin cambios importantes en las funciones motoras o sensitivas o efectos subjetivos (Yaksh, 1988).

Mecanismos y sitios de la analgesia inducida por opioides. En tanto los estudios celulares y moleculares de receptores de opioides son invaluables para entender su función, es trascendental colocarlos en su contexto anatómico y fisiológico para comprender por completo el sistema de opioides. El control del dolor mediante opioides necesita considerarse en el contexto de circuitos cerebrales que regulan la analgesia, y de las funciones de los diversos tipos de receptores en estos circuitos (Fields *et al.*, 1991).

Está bien establecido que los efectos analgésicos de los opioides surgen a partir de su propiedad para inhibir de manera directa la transmisión ascendente de información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal, y para activar circuitos de control del dolor que descienden desde el tallo encefálico, *por medio de* la parte rostral ventromedial del bulbo raquídeo, hasta el asta dorsal de la médula espinal. Los péptidos opioides y sus receptores se encuentran en todos estos circuitos de control del dolor descendentes (Mansour *et al.*, 1995; Gutstein *et al.*, 1998). Se observa mRNA, o unión a ligando, de receptores de opioide μ en toda la sustancia gris periacueductal (*periaqueductal gray*, PAG), la formación reticular pontina, el rafe mediano, núcleo del rafe magno y núcleo reticular gigantocelular adyacente en la parte rostral ventromedial del bulbo raquídeo (*rostral ventromedial medulla*, RVM), y la médula espinal. La valoración de las discrepancias entre las cifras de unión a ligando y la expresión de mRNA proporciona información importante acerca de los mecanismos de analgesia mediada por receptores de opioides μ. Por ejemplo, la presencia importante de unión a ligando de receptor de opioide μ en la parte superficial del asta dorsal pero la escasez de expresión de mRNA (Mansour *et al.*, 1995) sugieren que la mayor parte de estos sitios de unión a ligando de receptores μ raquídeos se ubica en el espacio presináptico sobre las terminales de nociceptores aferentes primarios. Esta conclusión concuerda con las cifras altas de mRNA de receptores de opioides μ en los ganglios de la raíz dorsal (*dorsal root ganglia*, DRG). Se observa una desproporción similar entre unión de ligando de receptores μ y expresión de mRNA de los mismos en la PAG dorsolateral (cifras altas de unión y mRNA escaso) (Gutstein *et al.*, 1998). Se han demostrado mRNA, y unión a ligando, de receptores de opioides δ en los cuadrantes ventral y ventrolateral de la PAG, la formación reticular pontina y el núcleo reticular gigantocelular, pero sólo se observan cifras bajas en el rafe mediano y el núcleo del rafe magno. Al igual que con el receptor de opioide μ, hay números importantes de sitios de unión a receptores de opioide δ en el asta dorsal, pero no expresión detectable de mRNA, lo cual sugiere una participación importante para las acciones presinápticas de los receptores de opioides δ en la analgesia raquídea. El mRNA y la unión a ligando de receptores de opioide κ están difundidos en toda la PAG, la formación reticular pontina, el rafe mediano, el núcleo del rafe magno y el núcleo reticular gigantocelular adyacente. De nuevo, en el asta dorsal se ha encontrado unión a ligando, pero mRNA mínimo, de receptores κ. Aunque se encuentra mRNA de los tres receptores en los DRG, éstos se localizan sobre tipos distintos de células aferentes primarias. Hay mRNA de receptores de opioides μ en células de los DRG de diámetro medio y grande, δ en células de diámetro grande, y κ en células de diámetro pequeño y medio (Mansour *et al.*, 1995). Esta ubicación diferencial podría estar enlazada con diferencias funcionales de la regulación del dolor.

La distribución de receptores de opioides en circuitos de control del dolor descendentes indica superposición considerable entre receptores μ y κ. Los receptores de opioides μ y κ son más distintos desde el punto de vista anatómico de los δ en los PAG, el rafe mediano, y el núcleo del rafe magno (Gutstein *et al.*, 1998). Se observa una diferenciación similar entre los receptores μ y κ, y δ, en el tálamo, lo cual sugiere que las interacciones entre los receptores κ y μ pueden tener importancia para regular la transmisión nociceptiva desde centros nociceptivos superiores, así como en el asta dorsal de la médula espinal. Las acciones de los agonistas de receptores μ siempre son analgésicas, en tanto las de agonistas de los receptores κ pueden ser analgésicas o antianalgésicas. Congruente con la superposición anatómica entre los receptores μ y κ, las acciones antianalgésicas de los agonistas de receptores κ parecen estar mediadas por antagonismo funcional de las acciones de los agonistas de receptores μ. Los receptores μ producen analgesia dentro de circuitos de control del dolor descendentes, al menos en parte, mediante la eliminación de inhibición del ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid,* GABA) de neuronas que se proyectan hacia la RVM en los PAG, y neuronas que se proyectan hacia la médula espinal en la RVM (Fields *et al.*, 1991). Los efectos reguladores del dolor de los agonistas de los receptores κ en el tallo encefálico parecen oponerse a los de agonistas de los receptores μ. La aplicación de un agonista de opioide κ hiperpolariza las mismas neuronas de la RVM que se despolarizan mediante un agonista de opioides μ, y las microinyecciones de un agonista de receptores κ en la RVM antagonizan la analgesia que se produce por medio de microinyecciones de agonistas μ en esta región (Pan *et al.*, 1997). Esta es la prueba más fuerte hasta la fecha que demuestra que los opioides pueden tener efectos antianalgésicos, así como analgésicos. Este dato quizás explique las pruebas del comportamiento de una reducción de la hiperalgesia que aparece en ciertas circunstancias después de inyecciones de naloxona.

Como se mencionó, hay importante unión de ligando y poca expresión de mRNA de receptores de opioides detectable en el asta dorsal de la médula espinal, pero cifras altas de mRNA de receptores de opioides en los DRG. Esta distribución podría sugerir que las acciones de los agonistas de receptores de opioides importantes para la analgesia al nivel raquídeo son predominantemente presinápticas. Al menos un mecanismo presináptico con importancia clínica potencial es la inhibición de la emisión de señales de taquicinina raquídeas. Se sabe bien que los opioides disminuyen la liberación de taquicininas a partir de nociceptores aferentes primarios desencadenada por dolor. A últimas fechas, se ha cuestionado la importancia de este efecto. Trafton *et al.* (1999) han demostrado que al menos 80% de la emisión de señales de taquicinina en respuesta a estimulación nociva permanece intacta luego de aplicar grandes dosis de opioides por vía intratecal. Estos resultados sugieren que, en tanto la administración de opioides puede reducir la liberación de taquicinina a partir de nociceptores aferentes primarios, esta reducción tiene poco efecto funcional en las acciones de taquicininas sobre neuronas transmisoras de dolor postsinápticas. Esto indica que las taquicininas no son fundamentales para la emisión de señales de dolor, para la analgesia inducida por opioides al nivel raquídeo, o para ambas, o que, al contrario de las conclusiones sugeridas por estudios anatómicos, las acciones de opioides presinápticas tal vez tengan poca importancia analgésica.

De modo correspondiente a los conocimientos detallados e importantes de los mecanismos de la analgesia inducida por opioides en el tallo encefálico y la médula, también se han hecho progresos en los conocimientos de los mecanismos del prosencéfalo. Las acciones de los opioides en las vías bulboespinales son cruciales en su eficacia analgésica, pero no hay certeza en cuanto a la participación precisa de las acciones prosencefálicas de los opioides y si tales acciones son independientes de las de las vías bulboespinales. Está claro que las acciones de los opioides en el prosencéfalo contribuyen a la analgesia, porque la descerebración evita la analgesia cuando se prueba la sensibilidad del dolor en ratas por medio de la prueba con formol (Matthies y Franklin, 1992), y la microinyección de opioides en varias regiones del prosencéfalo es analgésica en esta prueba (Manning *et al.*, 1994). Aun así, dado que estas manipulaciones a menudo no cambian la eficacia analgésica de los opioides en mediciones de nocicepción fásica aguda, como la prueba de coletazo, se ha hecho una distinción entre mecanismos dependientes del prosencéfalo para analgesia inducida por morfina en presencia de lesión de tejidos, y mecanismos bulboespinales para esta analgesia en ausencia de daño de tejidos. Manning y Mayer (1995a; 1995b) han encontrado que esta distinción no es absoluta. La analgesia inducida por administración de morfina por vía general en las pruebas tanto de coletazo como con formol, se alteró al lesionar el núcleo central de la amígdala o al inactivarlo de manera reversible, lo cual demuestra que las acciones de los opioides en el prosencéfalo contribuyen a la analgesia en medidas de daño de tejido, así como de nocicepción fásica aguda.

La administración simultánea de morfina en sitios tanto raquídeos como supraespinales da por resultado sinergia de la respuesta analgésica, con una reducción de 10 veces de la dosis total de morfina necesaria para producir analgesia equivalente en uno u otro sitio solo. Los mecanismos de los cuales depende la sinergia raquídea y supraespinal se distinguen con facilidad de los comprendidos en la analgesia supraespinal (Pick *et al.*, 1992). Además de la bien descrita sinergia raquídea y supraespinal, también se han observado interacciones sinérgicas entre agonistas μ/μ y μ/δ dentro del tallo encefálico entre la sustancia gris periacueductal (PAG), el locus ceruleus y el núcleo del rafe magno (Rossi *et al.*, 1993).

Los opioides también pueden producir analgesia cuando se administran en la periferia. Hay receptores de opioides en nervios periféricos y mostrarán reacción a opioides aplicados en la periferia y a opioides endógenos liberados localmente cuando se "regulan en dirección ascendente" en estados dolorosos inflamatorios (Stein, 1993). Durante inflamación, las células inmunitarias que tienen la capacidad para liberar opioides endógenos se encuentran cerca de nervios sensitivos, y un defecto perineural permite a los opioides tener acceso a los nervios (Stein, 1993). Esto también puede ocurrir en modelos de dolor neuropáticos (Kayser *et al.*, 1995), quizá debido a la presencia de células inmunitarias cerca de nervios dañados (Monaco *et al.*, 1992) y defectos perineurales que hay en estas situaciones.

Participación de N/OFQ y su receptor en la regulación del dolor. Hay mRNA de N/OFQ, y péptido N/OFQ, en todos los circuitos de control del dolor descendentes. Por ejemplo, hay neuronas que contienen N/OFQ en la PAG, el rafe mediano, en toda la RVM, y en el asta dorsal superficial (Neal *et al.*, 1999b). Esta distribución se superpone con la de péptidos opioides, pero aún no está claro el grado de localización concomitante. Se observan unión de ligando, y mRNA, de receptor N/OFQ en la PAG, el rafe mediano y la RVM (Neal *et al.*, 1999a). Al nivel raquídeo, hay expresión más fuerte de mRNA de receptor N/OFQ en el asta ventral que en el asta dorsal, pero cifras más altas de unión de ligando en el asta dorsal. También hay cifras altas de mRNA de receptor N/OFQ en los ganglios de la raíz dorsal.

A pesar de pruebas anatómicas claras de una participación del sistema N/OFQ en la regulación del dolor, su función todavía no está clara. La alteración dirigida del receptor N/OFQ en ratones tuvo poco efecto sobre la sensibilidad basal al dolor en varias medidas, en tanto la alteración dirigida del precursor de N/OFQ aumentó de manera constante las respuestas basales en la prueba de coletazo, lo cual sugiere una participación importante para N/OFQ en la regulación de la sensibilidad basal al dolor (Koster *et al.*, 1999). Las inyecciones de N/OFQ por vía intratecal son analgésicas (Xu *et al.*, 1996); sin embargo, la administración supraespinal ha producido hiperalgesia, efectos antiopioides, o una respuesta hiperalgésica y analgésica bifásica (Mogil y Pasternak, 2001). Estos datos contradictorios pueden explicarse en parte por un estudio en el cual se mostró que N/OFQ inhibe neuronas tanto facilitadoras del dolor como facilitadoras de la analgesia en la RVM (Pan *et al.*, 2000). La activación de circuitos analgésicos endógenos quedó bloqueada me-

diante la administración de N/OFQ. Si el animal tuvo hiperalgesia, la sensibilidad aumentada al dolor también quedó bloqueada por medio de N/OFQ. Por tal razón, los efectos de N/OFQ en las respuestas al dolor al parecer dependen del estado preexistente de dolor en el animal y de los circuitos neuronales específicos inhibidos por N/OFQ (Heinricher, 2003).

Propiedades de alteraciones del estado de ánimo y gratificantes

No están por completo claros los mecanismos por los cuales los opioides producen euforia, tranquilidad y otras alteraciones del estado de ánimo (aun propiedades gratificantes o de recompensa). De cualquier modo, los sistemas neurales que median el refuerzo de opioides están separados de los que participan en la dependencia física y la analgesia (Koob y Bloom, 1988). Pruebas del comportamiento y farmacológicas orientan hacia la participación de vías dopaminérgicas, que incluyen en particular el núcleo auditivo (NAcc), en la recompensa inducida por fármacos. Hay amplias pruebas de interacciones entre opioides y *dopamina* en la mediación de recompensa inducida por opioides (*véase* cap. 23).

Una apreciación completa de los mecanismos de recompensa inducida por fármacos requiere una comprensión más completa del NAcc y de estructuras relacionadas en el ámbito anatómico, así como análisis cuidadoso de la interfase entre el sistema de opioides y los receptores de dopamina. El NAcc, partes del tubérculo olfatorio, y las porciones ventral y media del núcleo caudado-putamen constituyen un área denominada parte *ventral del cuerpo estriado* (Heimer *et al.*, 1982). Este último queda comprendido en la motivación y el afecto (funciones límbicas), en tanto que la parte dorsal del cuerpo estriado participa en funciones sensitivomotoras y cognitivas (Willner *et al.*, 1991). Las partes tanto dorsal como ventral del cuerpo estriado son estructuras heterogéneas que pueden subdividirse en compartimientos separados. En los tercios medio y caudal del NAcc, la distribución característica de las sustancias neuroactivas da por resultado dos compartimientos singulares denominados *centro* y *capa externa* (Heimer *et al.*, 1991). Tiene importancia notar que otras regiones cerebrales importantes para la recompensa (p. ej., parte lateral del hipotálamo, y medial de la corteza prefrontal), comprendidas con diversas drogas de abuso, están conectadas de manera recíproca a la *capa externa del NAcc.* Así, dicha capa es el sitio que puede quedar incluido de manera directa en los aspectos emocional y de motivación, de la recompensa inducida por fármacos.

Los péptidos opioides derivados de prodinorfina y de proencefalina se expresan de manera primaria en *neuronas eferentes* del cuerpo estriado y el NAcc. Se encuentran los tres tipos de receptores de opioides en el NAcc (Mansour *et al.*, 1988) y se cree que median, al menos en parte, los efectos de motivación de los opiáceos. Los agonistas μ y δ selectivos son gratificantes cuando se definen por preferencia de sitio (Shippenberg *et al.*, 1992) y por paradigmas de autoadministración intracraneal (Devine y Wise, 1994). Por el contrario, los agonistas selectivos para receptores κ producen efectos de evitación (Cooper, 1991; Shippenberg *et al.*, 1992). La naloxona y los antagonistas μ selectivos también generan estos últimos efectos (Cooper, 1991). Los efectos de motivación positivos de los opioides están mediados en parte por liberación de dopamina al nivel del NAcc. De este modo, la activación de receptores κ en estos circuitos inhibe la liberación de dopamina (Mulder y Schoffelmeer, 1993), en tanto que la activación de receptores μ y δ aumenta la liberación de dopamina (Devine *et al.*, 1993). Agrupaciones separadas de células en la capa externa del NAcc contienen proencefalina, prodinorfina, receptores μ y κ, así como receptores de dopamina. Estas agrupaciones probablemente podrían ser una región en la cual se procesan propiedades de motivación de dopaminérgicos y opioides.

El locus ceruleus (LC) contiene tanto neuronas noradrenérgicas como concentraciones altas de receptores de opioides, y se postula que tiene una participación trascendental en sentimientos de alarma, pánico, temor y ansiedad. La actividad neural en el LC queda inhibida tanto por opioides exógenos como por péptidos parecidos a opioides endógenos.

Otros efectos en el sistema nervioso central

En tanto los opioides se utilizan en clínica de manera primaria por sus propiedades de alivio del dolor, éstos originan muchísimos otros efectos. Tal hecho no sorprende en vista de la amplia distribución de los opioides y sus receptores, tanto en el encéfalo como en la periferia. A continuación se presenta un breve resumen de algunos de estos efectos. Las dosis altas de opioides pueden producir rigidez muscular en seres humanos. Durante anestesia con fentanilo, *alfentanilo, remifentanilo* y *sufentanilo,* se observa con cierta frecuencia rigidez de la pared torácica cuya gravedad basta para alterar la respiración (Monk *et al.*, 1988). Los opioides y los péptidos endógenos causan catalepsia, ambulación en círculos, y comportamiento estereotípico en ratas y otros animales.

Efectos en el hipotálamo. Los opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco. Sin embargo, una dosificación alta a largo plazo puede incrementar la temperatura corporal (Martin, 1983).

Efectos neuroendocrinos. La morfina actúa al nivel del hipotálamo, con inhibición de la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone,* GnRH) y hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone,* CRH), con lo que disminuye las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (*luteinizing hormone,* LH), hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone,* FSH), ACTH y endorfina β; estos dos últimos péptidos suelen liberarse de manera simultánea desde los corticotropos de la hipófisis. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, se reducen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma. La secreción de tirotropina queda relativamente indemne.

La administración de agonistas μ incrementa la concentración de prolactina en el plasma, tal vez al reducir la inhibición dopaminérgica de su secreción. Aunque algunos opioides intensifican la secreción de hormona del crecimiento, la administración de morfina o de endorfina β ejerce poco efecto en la concentración de la hormona en plasma. Con el uso prolongado se origina tolerancia a los efectos de la morfina en los factores liberadores hipotalámicos. Observaciones en pacientes que se encuentran en un programa de *metadona* expresan este fenómeno; en la mujer, el uso intermitente de heroína normaliza los ciclos menstruales que se hubieran trastornado; en el varón, las concentraciones circulantes de LH y testosterona suelen hallarse entre límites normales.

Aunque los agonistas de los receptores κ inhiben la liberación de hormona antidiurética y producen diuresis, la administración de agonistas μ de los opioides tiende a producir efectos antidiuréticos en el ser humano.

Miosis. La morfina y la mayor parte de los agonistas μ y κ generan constricción de la pupila por acción excitadora en el nervio parasimpático que inerva la pupila. Después de pro-

porcionar dosis tóxicas de agonistas *μ, la miosis es notable y las pupilas puntiformes son patognomónicas;* sin embargo, ocurre midriasis notable cuando sobreviene asfixia. Se crea cierta tolerancia al efecto miótico, pero, en los sujetos adictos con concentraciones circulantes de opioides que son altas, las pupilas siguen en constricción. Las dosis terapéuticas de morfina incrementan el poder de acomodación y disminuyen la tensión intraocular en ojos tanto normales como glaucomatosos.

Convulsiones. En animales, las dosis altas de morfina y opioides relacionados producen convulsiones. Parecen participar diversos mecanismos, y los distintos tipos de opioides originan convulsiones con características diferentes. Los fármacos del tipo de la morfina excitan ciertos grupos de neuronas, en especial las células piramidales del hipocampo; estos efectos excitadores son resultado probable de inhibición de la liberación de GABA por las interneuronas (McGinty y Friedman, 1988). Los agonistas *δ* selectivos producen efectos similares. Estas acciones pueden contribuir a las convulsiones que generan algunos agentes en dosis sólo moderadamente mayores a las requeridas para la analgesia, sobre todo en niños. No obstante, con la mayor parte de los opioides aparecen convulsiones sólo en dosis que exceden en gran medida las requeridas para producir analgesia profunda, y no se observan cuando se usan agonistas *μ* potentes para generar anestesia. La naloxona es más potente para antagonizar las convulsiones causadas por algunos opioides (p. ej., morfina, metadona y *propoxifeno*) que las causadas por otros (p. ej., *meperidina*). La causa puede ser, en parte, la producción de metabolitos convulsivos de este último agente (*véase* más adelante en este capítulo). Los anticonvulsivos quizá no sean siempre eficaces para suprimir las crisis inducidas por opioides (*véase* cap. 19).

Respiración. Los opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico. La depresión respiratoria es notable incluso con dosis demasiado pequeñas para afectar el conocimiento, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. En el ser humano, la muerte a causa de envenenamiento por morfina sobreviene casi siempre por paro respiratorio. Los efectos terapéuticos de esta sustancia en el ser humano deprimen todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar), y quizás originen también respiración irregular y periódica. El volumen respiratorio disminuido se debe ante todo a una frecuencia respiratoria más baja, y con las cantidades tóxicas este parámetro puede reducir a sólo tres o cuatro respiraciones por minuto. Aunque los efectos sobre la respiración se demuestran con facilidad, la depresión respiratoria importante en clínica rara vez ocurre con dosis estándar de morfina en ausencia de disfunción pulmonar subyacente. Una excepción importante es la situación en que se administran opioides por vía parenteral a mujeres en término de 2 a 4 h del parto, lo cual podría originar depresión respiratoria transitoria en el neonato, por el paso transplacentario de los opioides. Sin embargo, la combinación de opiáceos con otros medicamentos, como anestésicos generales, tranquilizantes, alcohol o sedantes-hipnóticos, puede plantear un riesgo mayor de depresión respiratoria. Se presenta depresión respiratoria máxima en plazo de 5 a 10 min de la aplicación intravenosa de morfina, o de 30 a 90 min después de la administración intramuscular o subcutánea, respectivamente.

Los efectos depresivos respiratorios máximos ocurren con mayor rapidez con los agentes más liposolubles. Después de la administración de dosis terapéuticas, el volumen respiratorio por minuto puede reducirse hasta 4 a 5 h. El mecanismo primario de la depresión respiratoria causada por los opioides consiste en reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al dióxido de carbono. Los opioides deprimen también los centros pontinos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica (Martin, 1983).

Puede seguir siendo aún eficaz la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores cuando los opioides han disminuido la capacidad de reacción al CO_2 y, por tanto, la inhalación de O_2 quizá genere apnea. Después de recibir grandes dosis de morfina u otros agonistas *μ,* los pacientes respirarán si se les pide hacerlo, pero sin esta orden tal vez se conserven relativamente apneicos.

A causa de la acumulación de CO_2, la frecuencia respiratoria y en ocasiones el volumen por minuto pueden resultar indicadores poco confiables del grado de depresión respiratoria que ha causado la morfina. El sueño natural hace posible también la disminución de la sensibilidad del centro bulbar al CO_2, y los efectos de morfina y sueño son aditivos.

En gran número de estudios, se han comparado las tasas de actividades analgésica y depresora de la respiración de la morfina y los opioides de su tipo, y en la mayor parte de los estudios se ha observado que, cuando se administran dosis equianalgésicas, no hay diferencia significativa. La depresión respiratoria intensa es menos probable después del uso de dosis grandes de agonistas *κ* selectivos. Se encuentran concentraciones altas de receptores de opioides y de péptidos endógenos en zonas bulbares que se consideran importantes para el control de la ventilación.

Tos. Morfina y opioides relacionados deprimen también el reflejo de la tos, al menos en parte por un efecto directo en el centro bulbar de la tos. Sin embargo, no hay una relación forzosa entre las depresiones de la respiración y de la tos, y se cuenta con antitusivos eficaces que no deprimen la respiración (*véase* más adelante). La supresión de la tos por estos agentes parece abarcar los receptores bulbares que son menos sensibles a la naloxona que los que se encargan de la analgesia.

Efectos nauseantes y eméticos. La náusea y vómito causados por los fármacos morfiniformes son efectos adversos originados por la estimulación directa de la zona de estimulación de quimiorreceptores en el área postrema del bulbo, que es emetógena. Algunas personas nunca vomitan después de recibir morfina, en tanto que otras muestran dicha complicación cada vez que se les administra.

Náusea y vómito son relativamente raros en los pacientes colocados en decúbito que reciben dosis terapéuticas de morfina, pero ocurre náu-

sea en cerca de 40% y vómito en casi 15% de los pacientes ambulatorios que reciben 15 mg del fármaco por vía subcutánea. Esto sugiere que también opera el componente vestibular. De hecho, los efectos nauseoso y emético de la morfina se incrementan en grado notable tras la estimulación vestibular, y la morfina y analgésicos sintéticos relacionados incrementan la sensibilidad vestibular. Todos los agonistas μ de utilidad clínica dan lugar a cierto grado de náusea y vómito. Los estudios clínicos cuidadosos con testigos suelen demostrar que, a posología equianalgésica, la incidencia de estos efectos adversos no es mucho menor que la observada con la morfina. Los antagonistas del receptor serotonínico 5-HT_3 han sustituido a fenotiazinas y fármacos utilizados contra la cinetosis, como los medicamentos más indicados para combatir la náusea y vómito inducidos por opioides. Otros fármacos antinauseosos y antieméticos útiles son los procinéticos gástricos como la *metoclopramida* (*véase* cap. 37).

Aparato cardiovascular. En el paciente en posición supina, las dosis terapéuticas de fármacos del tipo de la morfina no tienen efectos importantes en la presión arterial ni en la frecuencia o el ritmo cardíacos. Estas dosis producen vasodilatación periférica, reducción de la resistencia periférica e inhibición de los reflejos barorreceptores. Por tanto, cuando el paciente en posición supina adopta la postura con la cabeza alta, tal vez presente hipotensión ortostática y desmayo. La dilatación arteriolar y venosa periférica originada por la morfina abarca diversos mecanismos. La morfina y algunos opioides producen liberación de histamina, que en ocasiones desempeña una función de primera importancia en la hipotensión. Sin embargo, la vasodilatación suele bloquearse sólo en parte con antagonistas H_1, pero se corrige de manera eficaz con naloxona. La morfina embota también la vasoconstricción refleja causada por el incremento de la P_{CO_2} (*véase* cap. 15).

Los efectos en el miocardio no son importantes en los individuos normales. En pacientes con arteriopatía coronaria pero sin problemas médicos agudos, la administración intravenosa de 8 a 15 mg de morfina genera disminución del consumo de oxígeno, la presión diastólica terminal del ventrículo izquierdo y el trabajo cardíaco; los efectos en el índice cardíaco suelen ser leves. En pacientes con infarto agudo de miocardio, las reacciones cardiovasculares a la morfina pueden ser más variables que en los sujetos normales, y quizá sea más pronunciada la magnitud de los cambios (p. ej., disminución de la presión arterial) (Roth *et al.*, 1988).

La morfina puede ejercer su efecto terapéutico bien conocido en el tratamiento de la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio al disminuir la precarga, inotropía y cronotropía, lo cual altera de manera favorable determinantes del consumo miocárdico de oxígeno y ayuda a aliviar la isquemia. No está claro si las propiedades analgésicas de la morfina en esta situación se deben a la reversión de la acidosis que puede estimular canales de iones detectores de ácido locales (McCleskey y Gold, 1999), o a un efecto analgésico directo sobre fibras aferentes nociceptivas que provienen del corazón.

Se ha mostrado que la morfina, cuando se administra antes de isquemia experimental, da lugar a efectos cardioprotectores. La morfina puede imitar el fenómeno de preacondicionamiento isquémico, en el cual un ataque de isquemia breve protege de manera paradójica al corazón contra isquemia adicional. Este efecto parece estar mediado por receptores δ que emiten señales por medio de un canal del potasio sensible a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) mitocondrial en miocitos cardíacos; el efecto también se produce por otros receptores acoplados a proteína G (GPCR) que emiten señales por medio de subunidades G_i (Fryer *et al.*, 2000). A últimas fechas también se ha sugerido que los opioides δ pueden ser antiarrítmicos y antifibriladores durante periodos de isquemia y después de los mismos (Fryer *et al*., 2000). Empero, otros datos sugieren que los opioides δ pueden ser arritmógenos (McIntosh *et al.*, 1992).

Es posible usar dosis muy grandes de morfina para producir anestesia; sin embargo, la disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial plantea problemas. Fentanilo y sufentanilo, que son agonistas μ potentes y selectivos, tienden menos a crear inestabilidad hemodinámica durante la intervención quirúrgica, en parte porque no producen liberación de histamina (Monk *et al.*, 1988).

Los opioides del tipo de la morfina deben utilizarse con precaución en los pacientes que tienen disminución del volumen sanguíneo, puesto que estos agentes tienden a agravar el choque hipovolémico. Se usará morfina con gran cuidado en los pacientes con *cor pulmonale* (corazón pulmonar), puesto que se han informado defunciones después de las dosis terapéuticas ordinarias en ellos. El uso concurrente de ciertas fenotiazinas puede incrementar el riesgo de hipotensión inducida por la morfina.

La circulación cerebral no se ve afectada de manera directa con las dosis terapéuticas de morfina. Sin embargo, la depresión respiratoria y la retención de CO_2 inducidas por los opioides pueden ocasionar vasodilatación cerebral y aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo; el incremento de la presión no se produce cuando la P_{CO_2} se conserva a valores normales mediante ventilación artificial.

Tubo digestivo. ***Estómago.*** La morfina y otros agonistas μ suelen reducir la secreción de ácido clorhídrico, aunque a veces es manifiesta la estimulación de esta última. La activación de los receptores de los opioides sobre las células parietales intensifica la secreción, pero en general parecen predominar efectos indirectos, entre ellos aumento de la secreción de somatostatina desde el páncreas y reducción de la liberación de acetilcolina (Kromer, 1988). Las dosis relativamente bajas de morfina disminuyen la motilidad gástrica y, por tanto, prolongan el tiempo de vaciamiento del estómago; esto puede incrementar la posibilidad de reflujo esofágico. Aumenta el tono de la porción antral del estómago y de la primera porción del duodeno, lo cual en muchos casos vuelve más difícil la intubación terapéutica de este último. Se puede retrasar el paso del contenido gástrico a través del duodeno hasta 12 h, y se retrasa la absorción de los fármacos administrados por vía oral.

Intestino delgado. La morfina disminuye las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales (De Luca y Coupar, 1996) y retrasa la digestión de alimentos en el intestino delgado. Se incrementa el tono en reposo y se observan espasmos periódicos. Suele aumentar la amplitud de las contracciones segmentarias rítmicas de tipo no propulsor, pero disminuyen en grado notable las contracciones propulsoras. La parte superior del intestino delgado, en particular el duodeno, se ve más afectada que el íleon. Después de la hipertonicidad quizá sobrevenga un periodo de atonía relativa. El agua se absorbe de manera más completa por el paso retrasado del contenido intestinal, y disminuye la secreción del intestino, con lo que se incrementa la viscosidad de su contenido.

En presencia de hipersecreción intestinal que pudiera acompañarse de diarrea, los fármacos morfiniformes inhiben la transferencia de líquidos y electrólitos al interior del intestino, por acciones sensibles a la naloxona en la mucosa intestinal y dentro del sistema nervioso central (SNC) (De Luca y Coupar, 1996; Kromer, 1988). Las células mus-

culares entéricas también poseen receptores opioides (Holzer, 2004). Sin embargo, se sabe que los opioides poseen efectos importantes en el plexo submucoso, lo que pudiera originar una disminución en la secreción basal por parte de enterocitos, e inhibición de los efectos estimulantes de la acetilcolina, la prostaglandina E_2 y el péptido intestinal vasoactivo. Los efectos de los opioides provenientes del SNC o del plexo submucoso pueden ser mediados en gran parte por la liberación de noradrenalina y la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 en los enterocitos.

Intestino grueso. Después de la administración de morfina, disminuyen u ocurre abolición de las ondas peristálticas propulsoras en el colon, y se incrementa el tono de éste hasta el punto del espasmo. El retraso resultante del paso del contenido intestinal produce desecación considerable de las heces, lo cual, a su vez, retrasa su paso por el colon. Suele aumentarse la amplitud de las contracciones rítmicas de tipo propulsor del colon. El tono del esfínter anal aumenta en grado notable, y se reduce la relajación refleja por reacción a la distensión rectal. Estas acciones, combinadas con la falta de atención a los estímulos sensitivos normales para el reflejo de la defecación a causa de las reacciones centrales del fármaco, contribuyen al estreñimiento inducido por morfina.

Mecanismo de acción en el intestino. Los efectos gastrointestinales ordinarios de la morfina son mediados de manera primaria por receptores de opioides μ y δ en el intestino. Sin embargo, la inyección de opioides en los ventrículos cerebrales o en la vecindad de la médula espinal puede inhibir la actividad gastrointestinal propulsora en tanto se conserve intacta la inervación extrínseca del intestino. La penetración relativamente escasa de la morfina en el SNC puede explicar el motivo por el cual preparados como el *elíxir paregórico* produzcan estreñimiento en dosis menores que las analgésicas, y quizás explique los molestos efectos gastrointestinales de la administración oral de morfina para tratar el dolor del cáncer. Aunque aparece cierta tolerancia a los efectos de los opioides en la motilidad gastrointestinal, los pacientes que los toman de manera prolongada se conservan estreñidos.

Vías biliares. Tras la inyección subcutánea de 10 mg de *sulfato de morfina*, el esfínter de Oddi entra en constricción y la presión del colédoco puede incrementarse más de 10 veces en plazo de 15 min; este efecto puede persistir hasta 2 h o más. La presión del líquido quizá se incremente también en la vesícula biliar y produzca síntomas que varían entre malestar epigástrico y cólico biliar característico.

Algunas personas con cólico vesicular presentan exacerbación y no alivio del dolor cuando reciben opioides. El espasmo del esfínter de Oddi probablemente sea la causa de los incrementos del nivel de amilasa y lipasa plasmáticas que a veces se observan después de administrar morfina. Todos los opioides originan espasmo de vías biliares. La *atropina* sólo evita en parte el espasmo de dichas vías inducido por morfina, pero los antagonistas opioides lo impiden o lo corrigen. La *nitroglicerina* (0.6 a 1.2 mg) administrada por vía sublingual también aminora la mayor presión en el interior de las vías biliares (Staritz, 1988).

Otros tipos de músculo liso. ***Uréter y vejiga.*** Las dosis terapéuticas de morfina pueden incrementar el tono y la amplitud de las contracciones del uréter, aunque la reacción es variable. Cuando son notables los efectos antidiuréticos del fármaco y disminuye el flujo urinario, el uréter puede paralizarse.

La morfina inhibe el reflejo urinario de micción, y se incrementan tanto el tono del esfínter externo como la capacidad de la vejiga; en ocasiones se requiere colocar sonda después de administrar dosis terapéuticas de morfina. La estimulación de los receptores μ o δ en el encéfalo o en la médula espinal ejerce efectos semejantes en la motilidad vesical (Dray y Nunan, 1987). Hay tolerancia a estos efectos de los opioides en la vejiga.

Útero. Si el útero se ha vuelto hiperactivo por acción de agentes oxitócicos, la morfina tiende a restaurar tono, frecuencia y amplitud de las contracciones hacia valores normales.

Piel. Las dosis terapéuticas de morfina producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos. A menudo se enrojece la piel de la cara, el cuello y la parte alta del tórax. Estos cambios quizá se deban en parte a la liberación de histamina, y tal vez sean la causa de la sudación y de parte del prurito que ocurre en ocasiones después de la administración de morfina por vía general (*véase* más adelante en este capítulo). Es probable que la liberación de histamina explique la urticaria que suele observarse en el sitio de inyección; este fenómeno no es mediado por los receptores de opioides, ni bloqueado por la naloxona. Se observa con morfina y meperidina, pero no con *oximorfona*, metadona, fentanilo o sufentanilo.

El prurito es una complicación frecuente y en potencia minusvalidante del uso de opioides. Puede sobrevenir por inyecciones de estos últimos por vía intrarraquídea y sistémica, pero parece ser más intenso luego de administración por vía intrarraquídea (Ballantyne *et al.*, 1988). El efecto parece estar mediado en gran parte por neuronas del asta dorsal y es reversible por medio de naloxona (Thomas *et al.*, 1992).

Sistema inmunitario. Los efectos de los opioides sobre el sistema inmunitario son complejos. Se ha hallado que los opioides regulan la función inmunitaria por efectos directos sobre células de dicho sistema, y de modo indirecto *por medio de* mecanismos neuronales mediados centralmente (Sharp y Yaksh, 1997). Parece ser que los efectos inmunorreguladores centrales agudos de los opioides están mediados por activación del sistema nervioso simpático, en tanto los efectos crónicos de los opioides quizá comprendan regulación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) (Mellon y Bayer, 1998). Los efectos directos sobre células inmunitarias pueden comprender variedades singulares, aunque todavía no caracterizadas por completo, de los receptores de opioides neuronales clásicos; las variedades de receptor δ son más notorias (Sharp y Yaksh, 1997). Los receptores atípicos podrían explicar el hecho de que ha resultado muy difícil demostrar unión importante a opioides en células inmunitarias pese a la observación de efectos funcionales intensos. En contraste, la supresión inmunitaria inducida por morfina queda suprimida en gran parte en ratones que carecen del gen que codifica para receptores μ, lo cual sugiere que estos últimos receptores constituyen un importante blanco de las acciones de la morfina sobre el sistema inmunitario (Gaveriaux-Ruff *et al.*, 1998). Un mecanismo que se ha planteado para explicar los efectos inmunosupresores de la morfina en los neutrófilos es a través de la inhibición (dependiente de óxido nítrico) de la activación de NF-κB (Welters *et al.*, 2000). Otros investigadores han planteado que pudiera intervenir también la inducción y la activación de cinasa de proteína activada por mitógenos (MAP) (Chuang *et al.*, 1997).

Los efectos generales de los opioides sobre la función inmunitaria parecen ser supresores; se ha observado aumento de la sensibilidad a la infección y a la diseminación de neoplasias. Se ha demostrado que la administración del antagonista de receptores μ, naloxona, por vía intravenosa lenta, mejora la supervivencia después de sepsis inducida experimentalmente (Risdahl *et al.*, 1998). Esos efectos han sido inconstantes en situaciones clínicas, quizá debido al uso de tratamientos desorientadores y a analgésicos opioides necesarios. En algunas situaciones, los efectos sobre la función inmunitaria parecen ser más notorios con la

administración aguda que con la crónica, lo cual podría tener inferencias importantes para el cuidado de sujetos muy graves (Sharp y Yaksh, 1997). En contraste, se ha hallado que los opioides revierten la inmunosupresión inducida por dolor y el aumento del potencial metastásico de neoplasias en modelos en animales (Page y Ben-Eliyahu, 1997). Por ende, los opioides pueden inhibir la función inmunitaria, o aumentarla, según sea el contexto en el cual se utilizan. Dichos estudios también indican que suspender los opioides en presencia de dolor en pacientes con alteraciones inmunitarias en realidad podría empeorar la función inmunitaria. Un interesante artículo publicado a últimas fechas indicó que el agonista parcial de los receptores μ, *buprenorfina* (*véase* más adelante en este capítulo), no alteró la función inmunitaria cuando se inyectó centralmente en la sustancia gris periacueductal mesencefálica, en tanto la morfina sí lo hizo (Gomez-Flores y Weber, 2000). En conjunto, dichos estudios indican que la supresión inmunitaria inducida por opioides puede ser importante en clínica tanto para la terapéutica del dolor intenso como en la sensibilidad de los adictos a opioides a infección (p. ej., VIH, tuberculosis). Diferentes agonistas de opioides también pueden tener propiedades inmunorreguladoras singulares. La mejor comprensión de estas propiedades a la postre debe ayudar a guiar el uso racional de opioides en pacientes con cáncer o en riesgo de infección o de alteración inmunitaria.

Tolerancia y dependencia física

La aparición de tolerancia y dependencia física con el uso repetido es un dato característico de todos los opioides. *Tolerancia* al efecto de los opioides u otros fármacos significa simplemente que, con el tiempo, el medicamento pierde su eficacia, y se requiere una dosis aumentada para producir la misma reacción fisiológica. *Dependencia* se refiere a una serie de cambios complejos y poco entendidos de la homeostasia de un organismo, que generan una alteración del valor homeostásico establecido del organismo si se suspende el fármaco. Esta alteración a menudo queda de manifiesto cuando se interrumpe de manera repentina la administración de un opioide, lo cual da por resultado *síndrome de abstinencia (supresión).* La *adicción* es un comportamiento que se caracteriza por el consumo compulsivo de un fármaco e implicación abrumadora en su obtención y consumo. La tolerancia y dependencia son reacciones fisiológicas que se observan en todos los pacientes y no son predictivas de adicción (*véase* cap. 23). Estos mecanismos parecen ser bastante distintos. Por ejemplo, el dolor dependiente de cáncer suele requerir tratamiento prolongado con opioides en dosis altas, lo cual da pie a tolerancia y dependencia. Aun así, el abuso en estas circunstancias es muy raro (Foley, 1993). Ni la presencia de tolerancia y dependencia ni el temor a que puedan aparecer deben *alguna vez* interferir con el uso apropiado de opioides. Estos últimos pueden suspenderse en individuos dependientes una vez que la necesidad de analgésicos haya desaparecido, sin sujetarlos a abstinencia (*véase* cap. 23). En clínica, la dosis se puede disminuir 10 a 20% cada dos días y a la postre suspenderla sin que aparezcan signos y síntomas de abstinencia.

Estudios *in vivo* en modelos en animales demuestran la importancia de otros neurotransmisores y sus interacciones con vías de opioides en la aparición de tolerancia a la morfina. El bloqueo de las acciones del glutamato por antagonistas de receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) bloquea la tolerancia a la morfina (Trujillo y Akil, 1997). Dado que los antagonistas de NMDA no tienen efecto sobre la potencia de la morfina en animales no expuestos, su efecto no puede atribuirse a potenciación de acciones opioides. Despierta interés que se ha mostrado que el antitusivo utilizado en clínica, *dextrometorfán* (*véase* más adelante en este capítulo) funciona como un antagonista de NMDA. En animales, puede atenuar la aparición de tolerancia a opioides y revertir la que ya se encuentra establecida (Elliott *et al.,* 1994). La producción de óxido nítrico, probablemente inducida por activación de receptores NMDA, también ha quedado comprendida en la tolerancia, puesto que la inhibición de la sintasa de óxido nítrico (*nitric oxide synthase,* NOS) también bloquea la aparición de tolerancia a la morfina (Kolesnikov *et al.,* 1993). La administración de inhibidores de la NOS a animales con tolerancia a la morfina también puede revertir la tolerancia en ciertas situaciones. Aunque los antagonistas de NMDA y los inhibidores de la sintasa de óxido nítrico son eficaces contra tolerancia a la morfina y los agonistas δ, como DPDPE, tienen poco efecto contra tolerancia a los agonistas κ. Según se pensaba, la dependencia de la morfina guardaba estrecha relación con la tolerancia, porque algunos tratamientos que bloqueaban esta última a dicho opioide, también bloqueaban a la primera. Sin embargo, se piensa hoy que los dos efectos se deben a mecanismos diferentes. La deleción de la arrestina β2 inhibe la aparición de tolerancia a la morfina, pero no la dependencia física (Bohn *et al.,* 2000). La deleción de GRK3 inhibe la aparición de tolerancia al fentanilo, pero no tiene efecto alguno en el surgimiento de la tolerancia a la morfina (Terman *et al.,* 2004). La deleción de GRK3 tampoco modifica la dependencia física. En conjunto, ambos datos sugieren que los mecanismos de envío de señales en que se basa la aparición de tolerancia a opioides y dependencia física también pudieran depender de agonista.

MORFINA Y AGONISTAS DE LOS OPIOIDES RELACIONADOS

En la actualidad se cuenta con muchos compuestos que tienen propiedades farmacológicas semejantes a las de la morfina, incluso la morfina se conserva como el tipo de comparación de los nuevos analgésicos. Sin embargo, las reacciones de un paciente en particular pueden variar en un grado impresionante con los diferentes agonistas de receptores de opioides μ. Por ejemplo, algunos pacientes sin la posibilidad de tolerar este fármaco no tienen problemas con una dosis equianalgésica de metadona, en tanto que otros pueden recibir la morfina pero no esta última. Si surgen problemas con un fármaco, debe efectuarse la prueba con otro. Aún no se han dilucidado bien los mecanismos subyacentes a las variaciones en las reacciones individuales a los agonistas del tipo de la morfina.

Fuente y composición del opio. Dada la dificultad de sintetizar la morfina en el laboratorio, el fármaco sigue obteniéndose del opio o extrayéndose de la paja de la adormidera. El opio se obtiene de las cápsulas de las semillas no maduras de la adormidera *Papaver somniferum.* El jugo lechoso se deseca y se convierte en polvo para obtener opio en polvo, que contiene diversos alcaloides. Sólo algunos poseen utilidad clínica y son morfina, codeína y papaverina. Estos alcaloides se pueden clasificar en dos clases químicas definidas, *fenantrenos* y *benzilisoquinolinas.* Los principales fenantrenos son morfina (10% del opio), codeína (0.5%) y tebaína (0.2%). Las principales benzilisoquinolinas son papaverina (1%), que es un relajante del músculo liso (*véanse* la séptima edición y ediciones anteriores de este libro), y *noscapina* (6%).

Propiedades químicas de la morfina y de los opioides relacionados. En el cuadro 21-5 se encuentra la estructura de la morfina. Muchos derivados semisintéticos se elaboran mediante modificaciones relativamente simples de la morfina o la tebaína. La codeína es metilmorfina y la sustitución metilo se encuentra sobre el grupo hidroxilo fenólico. La tebaína difiere de la morfina sólo en que ambos grupos hidroxilo están metilados, y en que el anillo tiene dos enlaces dobles ($\Delta^{6,7}$, $\Delta^{8,14}$). La tebaína tiene poca acción analgésica, pero es un precursor de diversos compuestos 14-OH importantes, como *oxicodona* y naloxona. Ciertos derivados de la tebaína son más de 1 000 veces más potentes que la morfina (p. ej., *etorfina*). La *diacetilmorfina,* o heroína, se elabora a partir de la morfina por acetilación al nivel de las posiciones 3 y 6. La *apomorfina,* que se puede preparar también a partir de la morfina, es un emético y agonista dopaminérgico potente (*véase* cap. 20). *Hidromorfona,* oximorfona, *hidrocodona* y oxicodona se elaboran también mediante modificaciones de la molécula de la morfina. En el cuadro 21-5 se ilustran las relaciones estructurales entre la morfina y algunos de sus derivados y antagonistas.

Relaciones entre estructura y actividad de los opioides del tipo de la morfina. Además de morfina, codeína y derivados semisintéticos de los alcaloides naturales del opio, otras clases químicas estructuralmente diferentes de fármacos poseen acciones farmacológicas semejantes a las de la morfina. Los compuestos de utilidad clínica son morfinanos, benzomorfanos, metadonas, fenilpiperidinas y propionanilidas. Aunque las representaciones bidimensionales de estos compuestos químicamente diversos parecen ser bastante distintas, los modelos moleculares manifiestan ciertas características en común, como las indican las líneas densas de la estructura de la morfina que se ilustra en el cuadro 21-5. Entre las propiedades importantes de los opioides que se pueden alterar mediante modificación estructural están su afinidad por las diversas especies de receptores de los opioides, su actividad como agonistas o como antagonistas, su solubilidad en lípidos y su resistencia a la desintegración metabólica. Por ejemplo, el bloqueo del hidroxilo fenólico en la posición 3, como sucede con la codeína y con la heroína, reduce de manera drástica la fijación a los receptores μ; *in vivo,* estos compuestos se convierten en los analgésicos potentes morfina y 6-acetilmorfina, respectivamente.

Absorción, distribución, biotransformación y excreción.

Absorción. En general, los opioides se absorben con facilidad por el tubo digestivo; es suficiente la absorción por la mucosa rectal, y se dispone de supositorios de algunos agentes (p. ej., morfina, hidromorfona). Los opioides más lipófilos también se absorben con facilidad a través de las mucosas nasal y bucal (Weinberg *et al.,* 1988). Los que tienen la mayor solubilidad en lípidos se absorben también por vía transdérmica (Portenoy *et al.,* 1993). Los opioides se absorben con facilidad después de la inyección subcutánea o intramuscular, y pueden penetrar lo suficiente en la médula espinal después de la administración epidural o intratecal. Pequeñas cantidades de morfina introducidas al conducto raquídeo por vía epidural o intratecal pueden producir analgesia profunda que puede durar 12 a 24 h. Sin embargo, debido a la naturaleza hidrófila de la morfina, hay diseminación rostral del fármaco en el líquido cefalorraquídeo, y pueden surgir efectos adversos, en especial depresión respiratoria, hasta 24 h después a medida que el opioide alcanza los centros de control respiratorio supraespinales. Con fármacos muy lipófilos, como la hidromorfona o el fentanilo, la absorción rápida por los tejidos neurales raquídeos produce efectos muy localizados, y analgesia segmentaria. La duración de acción es más breve debido a la distribución del fármaco en la circulación general, y la gravedad de la depresión respiratoria puede ser más directamente proporcional a su concentración en el plasma, debido a un menor grado de diseminación rostral (Gustafsson y Wiesenfeld-Hallin, 1998). Sin embargo, quienes reciben fentanilo por vía epidural o intratecal aún deben vigilarse por si apareciera depresión respiratoria.

Con la mayor parte de los opioides, entre ellos la morfina, el efecto de una dosis determinada es menor después de la administración oral que después de la parenteral, a causa del metabolismo variable, pero importante, de primer paso en el hígado. Por ejemplo, la biodisponibilidad de los preparados orales de la morfina es de sólo 25%. La forma de la curva de tiempo y efecto varía también según la vía de administración, de modo que lo que dura la acción es por lo general un poco más que después del uso oral. Si se hacen ajustes con respecto a la variabilidad del metabolismo y la depuración de primer paso, es posible lograr alivio suficiente del dolor con la administración oral de morfina. La analgesia satisfactoria en los pacientes con cáncer se ha relacionado con límites muy amplios de concentraciones de estado sostenido o meseta de la morfina en el plasma (16 a 364 ng/ml) (Neumann *et al.,* 1982).

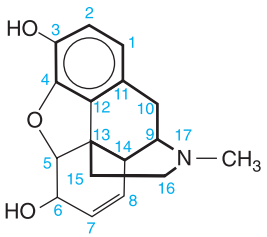
Cuando se proporcionan morfina y la mayor parte de los opioides por vía intravenosa, éstos actúan de inmediato. Sin embargo, los compuestos más liposolubles lo hacen con mayor rapidez que la morfina después de la administración subcutánea, a causa de las diferencias en las velocidades de absorción y de entrada en el SNC. En comparación con otros opioides más liposolubles, como codeína, heroína y metadona, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica a una tasa mucho más baja.

Distribución y biotransformación. En promedio, 33% de la morfina en el plasma está ligada a proteínas, después de administrar una dosis terapéutica. La propia morfina no persiste en los tejidos y 24 h después de administrar la última dosis, su concentración en ellos es pequeña.

La vía principal del metabolismo de la morfina consiste en conjugación con ácido glucurónico. Los dos metabolitos principales formados son *morfina-6-glucurónido* y *morfina-3-glucurónido.* También se forman pequeñas cantidades de morfina-3,6-diglucurónido. Aunque los 3 y 6-glucurónidos son bastante polares, pueden cruzar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos clínicos importantes (Christup, 1997). La morfina-6-glucurónido, metabolito importante de la morfina, tiene acciones farmacológicas indistinguibles de las del compuesto originario. La dosis de morfina-6-glucurónido que se administra por vía general es aproximadamente el doble de potente que la dosis equivalente de morfina en modelos animales (Paul *et al.,* 1989) y en seres humanos (Osborne *et al.,* 1988). Cuando se proporciona de manera prolongada, produce una parte importante de las acciones analgésicas de la morfina (Osborne *et al.,* 1988). De hecho, tras la administración oral a largo plazo, las concentraciones sanguíneas de morfina-6-glucurónido exceden de manera característica

Cuadro 21-5

Estructuras de los opioides y de sus antagonistas químicamente relacionados con la morfina



MORFINA

NOMBRE GENÉRICO	RADICALES QUÍMICOS Y POSICIÓN* 3	6	17	OTROS CAMBIOS†
Morfina	—OH	—OH	—CH_3	—
Heroína	—$OCOCH_3$	—$OCOCH_3$	—CH_3	—
Hidromorfona	—OH	=O	—CH_3	(1)
Oximorfona	—OH	=O	—CH_3	(1), (2)
Levorfanol	—OH	—H	—CH_3	(1), (3)
Levalorfán	—OH	—H	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (3)
Codeína	—OCH_3	—OH	—CH_3	—
Hidrocodona	—OCH_3	=O	—CH_3	(1)
Oxicodona	—OCH_3	=O	—CH_3	(1), (2)
Nalmefeno	—OH	=CH_2	—CH_2—ciclopropilo	(1), (2)
Nalorfina	—OH	—OH	—$CH_2CH{=}CH_2$	—
Naloxona	—OH	=O	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (2)
Naltrexona	—OH	=O	—CH_2—ciclopropilo	(1), (2)
Buprenorfina	—OH	—OCH_3	—CH_2—ciclopropilo	(1), (4)
Butorfanol	—OH	—H	—CH_2—ciclobutilo	(1), (2), (3)
Nalbufina	—OH	—OH	—CH_2—ciclobutilo	(1), (2)

*Los números 3, 6 y 17 se refieren a las posiciones en la molécula de morfina, según se ilustra. †Otros cambios en la molécula de morfina son: (1) Enlace sencillo en vez de doble entre C7 y C8. (2) Se añadió OH a C14. (3) No hay oxígeno entre C4 y C5. (4) Puente *endo*eteno entre C6 y C14; sustitución 1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropilo en C7.

las de morfina. Dada su mayor potencia, lo mismo que sus concentraciones más altas, la morfina-6-glucurónido puede ser la causa de la mayor parte de la actividad analgésica de la morfina en pacientes que la reciben por vía oral por tiempo prolongado. La morfina-6-glucurónido se excreta por el riñón. En caso de insuficiencia renal, sus concentraciones se pueden incrementar de manera acumulativa, lo cual tal vez explique la potencia y la acción más prolongada de la morfina en pacientes que tienen trastornos de la función renal. En adultos, la semivida de la morfina es de 2 h; la semivida de la morfina-6-glucurónido es un poco más larga. Los niños alcanzan los valores de la función renal del adulto a los seis meses de edad. En pacientes de mayor edad se recomiendan dosis más bajas de morfina, lo cual se basa en su volumen más pequeño de distribución (Owen *et al.*, 1983) y en la disminución general de la función renal en los ancianos. La morfina-3-glucurónido, otro metabolito importante (Milne *et al.*, 1996), tiene escasa afinidad por receptores de opioides

y puede contribuir a los efectos excitadores de la morfina (Smith, 2000). Algunos investigadores han demostrado que la morfina-3-glucurónido antagoniza la analgesia inducida por dicho opioide (Smith *et al.*, 1990), pero el dato anterior no ha sido corroborado de manera unánime (Christup, 1997). La *N*-desmetilación de morfina hasta la forma de normorfina es una vía metabólica menor en seres humanos, pero es más importante en los roedores (Yeh *et al.*, 1977). La *N*-desalquilación también es importante en el metabolismo de algunos congéneres de la morfina.

Excreción. Se excreta muy poca morfina sin cambios. Se elimina por filtración glomerular, de modo primordial como morfina-3-glucurónido; ocurre 90% de la excreción total durante el primer día. Se produce circulación enterohepática de la morfina y de sus glucurónidos, lo cual explica la presencia de cantidades pequeñas del fármaco en heces y orina durante varios días después de administrada la última dosis.

Codeína. A diferencia de la morfina, la codeína tiene una eficacia aproximada de 60% por vías oral y parenteral, como analgésico y como depresor respiratorio. Los análogos de codeína como *levorfanol*, oxicodona y metadona tienen una elevada razón de potencia oral/parenteral. La mayor eficacia oral de estos fármacos se debe a menor metabolismo de primer paso por el hígado. Una vez absorbida, la codeína se metaboliza en este órgano y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, en su mayor parte en formas inactivas. Una fracción pequeña (cerca de 10%) de la codeína administrada se *O*-desmetila para formar morfina, de la cual se pueden encontrar fracciones tanto libre como conjugada en la orina después de proporcionar dosis terapéuticas de codeína. Ésta tiene una afinidad excepcionalmente baja por los receptores de opioides, y su efecto analgésico se debe a su conversión en morfina. Sin embargo, sus acciones antitusivas pueden abarcar distintos receptores que fijan a la propia codeína. La semivida de este fármaco en el plasma es de 2 a 4 horas.

La conversión de codeína a morfina se efectúa por CYP2D6. Los polimorfismos genéticos bien caracterizados de CYP2D6 conducen a la incapacidad para convertir la codeína en morfina, lo cual hace que la codeína resulte ineficaz como analgésico en alrededor de 10% de la población caucásica (Eichelbaum y Evert, 1996). Otros polimorfismos pueden conducir a incremento del metabolismo y, así, a sensibilidad aumentada a los efectos de la codeína (Eichelbaum y Evert, 1996). Despierta interés que parece haber variación de la eficacia metabólica entre diferentes grupos étnicos. Por ejemplo, los chinos producen menos morfina a partir de la codeína que los caucásicos; también son menos sensibles a los efectos de la morfina. La sensibilidad reducida a la morfina quizá se deba a decremento de la producción de morfina-6-glucurónido (Caraco *et al.*, 1999). De este modo, tiene importancia considerar la posibilidad de polimorfismo de las enzimas metabólicas en cualquier paciente que no reciba analgesia adecuada a partir de codeína, o que no tenga reacción adecuada a otros profármacos administrados.

Tramadol. Este fármaco (ULTRAM) es un análogo de la codeína sintético, agonista débil de los receptores de opioides μ. Parte de sus efectos analgésicos se producen por inhibición de la captación de noradrenalina y serotonina. El tramadol parece ser tan eficaz como otros opioides débiles; es tan útil como la morfina o la meperidina en el tratamiento de dolor leve a moderado, pero es menos eficaz en la terapéutica de dolor intenso o crónico. El tramadol es tan útil como la meperidina en el tratamiento de dolor propio del trabajo de parto, y puede causar menos depresión respiratoria neonatal.

Sesenta y ocho por ciento del tramadol se encuentra biodisponible después de una dosis única por vía oral y queda disponible 100% cuando se administra por vía intramuscular. Su afinidad por el receptor de opioides μ sólo es de 1/6 000 la de la morfina. Empero, el metabolito *O*-desmetilado primario del tramadol es dos a cuatro veces más potente que el fármaco original, y puede explicar parte del efecto analgésico. El tramadol se surte como una mezcla racémica, que es más eficaz que uno u otro enantiómero solo. El enantiómero (+) se une al receptor μ e inhibe la captación de serotonina. El enantiómero (−) bloquea la captación de noradrenalina y estimula receptores adrenérgicos α_2 (Lewis y Han, 1997). El compuesto sufre metabolismo hepático y excreción renal, con una semivida de eliminación de 6 h para el tramadol, y de 7.5 h para su metabolito activo. La analgesia empieza en el transcurso de 1 h luego de la dosificación por vía oral, y el efecto alcanza un máximo en el transcurso de 2 a 3 h. La analgesia dura aproximadamente 6 h. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 miligramos.

Los efectos adversos frecuentes del tramadol incluyen náusea, vómito, mareos, boca seca, sedación y cefalea. La depresión respiratoria parece ser menor que con dosis equianalgésicas de morfina, y el grado de estreñimiento es menor que el que se observa después de proporcionar dosis equivalentes de codeína (Duthie, 1998). El tramadol puede causar crisis convulsivas y posiblemente exacerbarlas en sujetos con factores predisponentes. En tanto la analgesia inducida por este fármaco no es por completo reversible con naloxona, la depresión respiratoria inducida por él puede revertirse por medio de naloxona. No obstante, el uso de esta última aumenta el riesgo de crisis convulsivas. Se han observado dependencia física y abuso del consumo de tramadol. Aunque no está claro su potencial de abuso, este medicamento quizá deba evitarse en personas con antecedente de adicción. Debido a su efecto inhibidor sobre la captación de serotonina, el tramadol no debe utilizarse en pacientes que estén tomando inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (Lewis y Han, 1997) (*véase* más adelante en este capítulo también la sección sobre interacción de la meperidina con otros fármacos).

Heroína. La heroína (diacetilmorfina) se hidroliza con rapidez hasta dar 6-monoacetilmorfina (6-MAM), que a su vez se hidroliza en morfina. Tanto heroína como 6-MAM son más liposolubles que la morfina y entran con mayor facilidad en el encéfalo. Las pruebas con que se cuenta sugieren que la morfina y la 6-MAM son la causa de las acciones farmacológicas de la heroína. Ésta se excreta principalmente por la orina, en gran medida como morfina libre y conjugada.

Efectos adversos y precauciones. La morfina y opioides relacionados producen un espectro amplio de efectos adversos, entre ellos depresión respiratoria, náusea, vómito, mareos, embotamiento, disforia, prurito, estreñimiento, incremento de la presión en las vías biliares, retención urinaria e

hipotensión. Antes se describieron las bases de estos efectos. En contados pacientes se presenta delirio. Puede haber también incremento de la sensibilidad al dolor después de haberse disipado la analgesia.

Son diversos los factores que alteran la sensibilidad de un paciente a los analgésicos opioides, entre ellos la integridad de la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, cuando se administra morfina a un recién nacido en dosis apropiadas para el peso extrapoladas a partir de adultos, es posible observar de manera inesperada analgesia y depresión respiratoria profundas. Esto se debe a la inmadurez de la barrera hematoencefálica en recién nacidos. Como se mencionó, la morfina es hidrófila, de modo que en circunstancias normales, proporcionalmente menos morfina cruza hacia el SNC que con opioides más lipófilos. En recién nacidos y en otras situaciones con alteración de la barrera hematoencefálica, los opioides lipófilos pueden proporcionar resultados clínicos más previsibles que la morfina. En el adulto, la *duración* de la analgesia producida por la morfina se ve incrementada con la edad; sin embargo, el *grado* de analgesia obtenido con una dosis determinada cambia poco. Los cambios de los aspectos farmacocinéticos explican sólo en parte estas observaciones. El paciente con dolor intenso puede tolerar dosis mayores de morfina. Sin embargo, conforme el dolor desaparece, el paciente tiende a manifestar sedación e incluso depresión respiratoria al disminuir los efectos estimulantes del dolor. No están claras las razones de este efecto.

Todos los analgésicos opioides se metabolizan en el hígado y deben administrarse con precaución a los pacientes con hepatopatías, puesto que puede ocurrir incremento de la biodisponibilidad después de la administración o efectos acumulativos. La enfermedad renal trastorna también en grado importante la farmacocinética de morfina, codeína, *dihidrocodeína*, meperidina y propoxifeno. Aunque las dosis únicas de morfina se toleran bien, con la administración sostenida puede acumularse el metabolito activo, morfina-6-glucurónido, y quizá sobrevengan síntomas de sobredosificación de opioides (Chan y Matzke, 1987). Este metabolito puede acumularse también durante la administración repetida de codeína a pacientes con trastornos de la función renal. Cuando se dan dosis repetidas de meperidina a estos sujetos, la acumulación de normeperidina puede ocasionar temblor y convulsiones (Kaiko *et al.*, 1983). De manera similar, la administración repetida de propoxifeno entraña el peligro de toxicosis cardíaca causada por acumulación de norpropoxifeno que es insensible a la naloxona (Chan y Matzke, 1987).

La morfina y los opioides relacionados deben proporcionarse con precaución a pacientes que tienen trastornos de la función respiratoria (como enfisema, cifoescoliosis o incluso obesidad importante). Ha ocurrido la muerte en individuos con *cor pulmonale* crónico después de la administración de dosis terapéuticas de morfina. Aunque muchos pacientes con estos trastornos parecen funcionar dentro de límites normales, están utilizando en realidad mecanismos de compensación, como incremento de la frecuencia respiratoria. Muchos tienen concentraciones altas prolongadas de CO_2 en plasma y quizá sean menos sensibles a las acciones estimulantes de este último. La imposición ulterior de los efectos depresivos de los opioides puede resultar desastrosa. Los efectos depresivos de la respiración, de los opioides, y la capacidad relacionada para aumentar la presión intracraneal deben considerarse en presencia de lesión encefálica o de una presión intracraneal ya aumentada. En tanto la lesión encefálica en sí no constituye una contraindicación absoluta para el uso de opioides, es necesario considerar la posibilidad de depresión exagerada de la respiración, y la necesidad potencial de controlar la ventilación del paciente. Por último, dado que los opioides pueden producir obnubilación mental y efectos secundarios, como miosis y vómito, signos importantes en la vigilancia de la evolución clínica de sujetos con lesiones encefálicas, la conveniencia de su uso debe sopesarse con sumo cuidado en contraposición con estos riesgos.

La morfina causa liberación de histamina, que puede generar broncoconstricción y vasodilatación. La morfina tiene el potencial de precipitar crisis de asma, o de exacerbarlas. El uso de morfina se evitará en personas con antecedente de asma. Otros agonistas de los receptores μ que no liberan histamina, como los derivados del fentanilo, quizá sean mejores elecciones en estos individuos.

Los pacientes con reducción del volumen sanguíneo son mucho más sensibles a los efectos hipotensores de la morfina y fármacos afines, por lo que estos agentes deben utilizarse con precaución en los pacientes con hipotensión de cualquier origen.

Ocurren fenómenos alérgicos con los analgésicos opioides, pero no son frecuentes. Suelen manifestarse en la forma de urticaria y otros tipos de exantema cutáneo; por ejemplo, exantemas fijos, o bien, dermatitis por contacto en enfermeras y trabajadores de la industria farmacéutica. Las ronchas en el sitio de inyección de morfina, codeína y fármacos relacionados se deben probablemente a la liberación de histamina. Se han informado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa de codeína y morfina, pero son raras. Tales reacciones podrían ser las causas de algunas de las defunciones repentinas, las crisis de edema pulmonar y otras complicaciones que sobrevienen entre los adictos que consumen heroína por vía intravenosa (*véase* cap. 23).

Interacciones con otros fármacos. Fenotiazinas, inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepresivos tricíclicos pueden intensificar y prolongar los efectos depresivos de los opioides; no han podido dilucidarse los mecanismos de estos efectos supraaditivos, pero pueden entrañar alteraciones en la velocidad de transformación metabólica del opioide o afecciones en los neurotransmisores que participan en las acciones de estos últimos fármacos. Algunas de las fenotiazinas, aunque no todas, reducen la cantidad de opioide que se requiere para producir un grado determinado de analgesia. Según el agente específico, parecen intensificarse también los efectos depresivos de la respiración, se incrementa el grado de sedación y los efectos hipotensores de las fenotiazinas se vuelven una complicación adicional. Algunos derivados de fenotiazina intensifican el efecto sedante, pero al mismo tiempo parecen ser antianalgésicos e incrementan la cantidad de opioide necesaria para generar alivio satisfactorio del dolor. Las dosis pequeñas de *anfetamina* aumentan en grado importante los efectos analgésicos y euforizantes de la morfina, y pueden disminuir sus efectos sedantes adversos. Diversos

antihistamínicos manifiestan acción analgésica moderada; algunos de ellos (p. ej., *hidroxizina*) intensifican los efectos analgésicos de las dosis bajas de opioides (Rumore y Schlichting, 1986). Los antidepresivos, como *desipramina* y *amitriptilina*, se usan para tratar el dolor neuropático crónico, pero tienen acciones analgésicas intrínsecas limitadas en caso de dolor agudo. Sin embargo, los antidepresivos pueden intensificar la analgesia por morfina (Levine *et al.*, 1986). Más adelante en este capítulo y en el capítulo 26 se analiza el sinergismo analgésico entre los opioides y los fármacos del tipo de la aspirina.

OTROS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES μ

Levorfanol

El levorfanol (LEVO-DROMORAN) es el único agonista de los opioides de la serie del morfinán disponible en el comercio. El isómero D (dextrorfán) carece relativamente de acción analgésica, pero puede tener efectos inhibidores en receptores NMDA. En el cuadro 21-5 se ilustra la estructura del levorfanol.

Los efectos farmacológicos del levorfanol son estrechamente paralelos a los de la morfina. Sin embargo, los informes clínicos sugieren que produce menos náusea y vómito. El levorfanol se metaboliza con menor rapidez y tiene una semivida aproximada de 12 a 16 h; la administración repetida a intervalos breves puede producir, por tanto, acumulación plasmática del fármaco.

Meperidina y sus congéneres

En la figura 21-4 se ilustran las fórmulas estructurales de la meperidina, que es una *fenilpiperidina*, y de algunos de sus congéneres. La meperidina es, de manera predominante, un agonista receptor μ, y ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el SNC y los elementos neurales en el intestino. No se recomienda el uso de meperidina para tratar el dolor crónico, porque hay dudas en cuanto a la toxicidad de sus metabolitos; tampoco se le utilizará por más de 48 h o en dosis que excedan los 600 mg/día (Agency for Health Care Policy and Research, 1992a).

Propiedades farmacológicas. Sistema nervioso central. La meperidina genera un *perfil* de efectos semejante, aunque no idéntico, al descrito en el caso de la morfina.

Analgesia. Los efectos analgésicos de la meperidina se perciben luego de unos 15 min de su administración oral, alcanzan un valor máximo después de cerca de 1 a 2 h, y desaparecen de modo gradual. El inicio del efecto analgésico es más rápido (en plazo de 10 min) después de administración subcutánea o intramuscular, y el efecto alcanza su máximo en cerca de 1 h, lo cual corresponde de manera estrecha a las concentraciones máximas en el plasma. En la aplicación clínica, la duración de la analgesia eficaz es de aproximadamente 1.5 a 3 h. En general, la administración parenteral de 75 a 100 mg de clorhidrato de meperidina (*petidina*, DEMEROL) equivale a la de 10 mg de morfina, y en dosis equianalgésicas la meperidina produce tanta sedación, depresión respiratoria y euforia como la morfina. En cuanto al efecto analgésico total, la meperidina tiene eficacia de alrededor de 33% por la vía oral en comparación con la parenteral. Unos cuantos pacientes experimentan disforia.

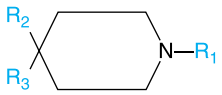
Otras acciones en el SNC. Se observa depresión respiratoria máxima en plazo de 1 h después de la administración intramuscular, y se produce retorno a lo normal cuando han transcurrido cerca de 2 h. Al igual que otros opioides, la meperidina causa constricción vascular e incremento de la sensibilidad del aparato laberíntico, y tiene efectos en la secreción de hormonas hipofisarias semejantes a los de la morfina. La meperidina en ocasiones genera una excitación del SNC que se caracteriza por temblores, fasciculaciones musculares y convulsiones; estos efectos se deben en gran medida a la acumulación de un metabolito, la *normeperidina* (*véase* más adelante en este capítulo). Como sucede con la morfina, la depresión respiratoria origina la acumulación de CO_2 que, a su vez, produce dilatación vascular cerebral, e incrementa el flujo sanguíneo encefálico y la presión del líquido cefalorraquídeo.

Aparato cardiovascular. Los efectos de la meperidina en el aparato cardiovascular son similares en general a los de la morfina, incluso la capacidad para liberar histamina cuando se administra por vía parenteral. La aplicación intramuscular de meperidina no afecta en grado importante la frecuencia cardíaca, pero la administración intravenosa la incrementa notablemente.

Músculo liso. La meperidina ejerce efectos en ciertos tipos de músculo liso cualitativamente similares a los observados con otros opioides. La meperidina no causa tanto estreñimiento como la morfina, aun cuando se proporcione durante periodos prolongados; esto puede relacionarse con su mayor capacidad para entrar en el SNC y, por tanto, de producir analgesia en concentraciones generales más bajas. Al igual que con otros opioides, las dosis clínicas de meperidina retrasan el vaciamiento gástrico lo suficiente para retardar la absorción de otros fármacos en grado importante.

La meperidina suele estimular en grado muy leve el útero de la mujer no embarazada. Administrada antes de un oxitócico no ejerce algún efecto antagonista. Las dosis terapéuticas utilizadas durante el trabajo de parto activo no retrasan el proceso del nacimiento; de hecho, en ocasiones se incrementan la duración y amplitud de las contracciones uterinas (Zimmer *et al.*, 1988). Este fármaco no interfiere con la contracción o la involución normales del útero posparto, ni incrementa la incidencia de hemorragia posparto.

Absorción, biotransformación y excreción. La meperidina se absorbe por todas las vías de administración, pero la velocidad de absorción puede ser errática después de la inyección intramuscular. La concentración plasmática máxima suele producirse en cerca de 45 min, pero los límites son amplios. Después de la administración oral, sólo escapa del metabolismo de primer paso cerca de 50% del fármaco para entrar en la circulación, y las concentraciones plasmáticas máximas suelen producirse en 1 a 2 horas.



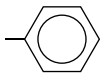
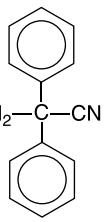
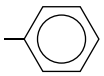
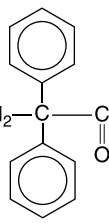
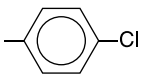
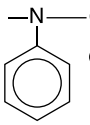
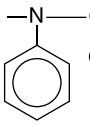
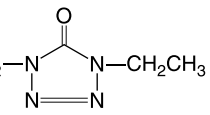
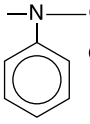
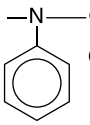
COMPUESTO	R_1	R_2	R_3
Meperidina	—CH_3		—$COCH_2CH_3$ (=O)
Difenoxilato	—CH_2CH_2—C(—CN)— 		—$COCH_2CH_3$ (=O)
Loperamida	—CH_2CH_2—C(—C(=O)—$N(CH_3)_2$)— 		—OH
Fentanilo	—CH_2CH_2—	—H	—N(—C(=O)—CH_2CH_3)— 
Sufentanilo	—CH_2CH_2—	—CH_2OCH_3	—N(—C(=O)—CH_2CH_3)— 
Alfentanilo	—CH_2CH_2—  —CH_2CH_3	—CH_2OCH_3	—N(—C(=O)—CH_2CH_3)— 
Remifentanilo	—CH_2CH_2—C(=O)—O—CH_3	—C(=O)—O—CH_3	—N(—C(=O)—CH_2CH_3)— 

Figura 21-4. ***Estructuras químicas de los analgésicos del grupo de la piperidina y la fenilpiperidina.***

En el ser humano, la meperidina se hidroliza hasta ácido meperidínico, que a su vez se conjuga de manera parcial. Además, la meperidina se *N*-desmetila hasta normeperidina, y a continuación se conjuga. Más adelante se explica en detalle la importancia clínica de la formación de normeperidina. La meperidina se metaboliza principalmente en el hígado, con una semivida aproximada de cerca de 3 h. En pacientes cirróticos, la biodisponibilidad de este agente se incrementa

hasta 80%, y se prolongan las semividas tanto de la meperidina como de la normeperidina. Cerca de 60% de la meperidina plasmática se encuentra fija en proteínas. Sólo se excreta sin cambios una cantidad pequeña de meperidina.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El perfil y la incidencia global de efectos indeseables que ocurren después de usar meperidina son semejantes a los observados después de administrar dosis equianalgésicas de morfina, salvo que estreñimiento y retención urinaria son menos frecuentes. Los pacientes que experimentan náusea y vómito con morfina pueden no hacerlo con meperidina; quizá también suceda lo contrario. Como ocurre con otros opioides, hay tolerancia a algunos de estos efectos. En pacientes o sujetos adictos que son tolerantes a los efectos depresivos de la meperidina, las grandes dosis repetidas a intervalos breves producen un síndrome de excitación que incluye alucinaciones, temblores, fasciculaciones musculares, dilatación de las pupilas, reflejos hiperactivos y convulsiones. Estos síntomas excitadores se deben a la acumulación de normeperidina, que tiene una semivida de 15 a 20 h, en comparación con las 3 h de la meperidina. Los antagonistas de los opioides pueden bloquear el efecto convulsionante de la normeperidina en el ratón. Como esta última se elimina tanto por el hígado como por el riñón, las funciones renal o hepática disminuidas incrementan la posibilidad de intoxicación de esta clase (Kaiko *et al.*, 1983).

Interacción con otros fármacos. Es posible que aparezcan reacciones graves después de la administración de meperidina en pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO. Pueden observarse dos tipos básicos de interacciones. La más notoria es una reacción excitadora ("síndrome de serotonina") con delirio, hipertermia, cefalea, hipertensión o hipotensión, rigidez, crisis convulsivas, coma y muerte. Esta reacción quizá se deba a la propiedad de la meperidina para bloquear la recaptación neuronal de serotonina y la actividad serotoninérgica excesiva resultante (Stack *et al.*, 1988). Por ende, la meperidina y sus congéneres no deben utilizarse en pacientes que estén tomando inhibidores de la MAO. El dextrometorfán también inhibe la captación neuronal de serotonina y se evitará en estos sujetos. Como se comentó, el tramadol inhibe la captación de noradrenalina y serotonina, y no ha de utilizarse de manera concomitante con inhibidores de la MAO. No se han observado en clínica interacciones similares con otros opioides utilizados de manera concurrente. En pacientes que están tomando inhibidores de la MAO, también puede observarse otro tipo de interacción, una potenciación del efecto de opioides debida a inhibición de enzimas CYP hepáticas, lo cual requiere reducción de las dosis de opioides.

La *clorpromazina* incrementa los efectos depresivos de la respiración que produce la meperidina, corno lo hacen los antidepresivos tricíclicos; no sucede lo mismo con el *diazepam*. La administración concurrente de fármacos como *prometazina* o clorpromazina puede incrementar también en gran medida la sedación inducida por meperidina, sin disminuir la depuración del fármaco. El tratamiento con *fenobarbital* o *fenilhidantoína* incrementa la depuración general y disminuye la biodisponibilidad oral de la meperidina; esto concurre con aumento de las concentraciones de normeperidina en el plasma (Edwards *et al.*, 1982). Como sucede con la morfina, el uso concomitante de anfetamina intensifica los efectos analgésicos de la meperidina y sus congéneres, a la vez que contrarresta la sedación.

Aplicaciones terapéuticas. La aplicación principal de la meperidina es para la analgesia. A diferencia de la morfina y sus congéneres, no se usa meperidina para tratar la tos o la diarrea. Las dosis únicas de esta última también parecen ser eficaces en la terapéutica de estremecimiento posanestésico. La meperidina en dosis de 25 a 50 mg se utiliza a menudo junto con antihistamínicos, corticosteroides, *paracetamol* o antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) para evitar o aplacar la sensación de frío y los escalofríos después de venoclisis, que acompañan a la administración de soluciones de *anfotericina B*, *aldesleucina* (interleucina 2), *trastuzumab* y *alemtuzumab*.

La meperidina cruza la barrera placentaria y, aun en dosis analgésicas razonables, produce un incremento importante en el porcentaje de recién nacidos que manifiestan retraso de la respiración, disminución del volumen respiratorio por minuto o de la saturación de oxígeno, o que requieren reanimación. Tanto la depresión respiratoria fetal como la materna inducidas por la meperidina se pueden tratar con naloxona. La fracción del fármaco que se fija a proteínas es menor en el feto; por tanto, las concentraciones de medicamento libre pueden ser mayores de manera considerable en éste que en la madre. De todas maneras, la meperidina produce menos depresión respiratoria en el neonato que una dosis equianalgésica de morfina o metadona (Fishburne, 1982).

Congéneres de la meperidina. ***Difenoxilato.*** Este último es un congénere de la meperidina que tiene un efecto astringente definido en el ser humano. Su única aplicación aprobada está en el tratamiento de la diarrea (*véase* cap. 37). Aunque las dosis únicas dentro de límites terapéuticos (*véase* más adelante en este capítulo) producen pocos efectos subjetivos del tipo de los de la morfina o ninguno, en dosis altas (40 a 60 mg) el fármaco pone de manifiesto actividad opioide clásica, caracterizada por euforia, desaparición de los síntomas de abstinencia y dependencia física del tipo de la causada por esta última después de la administración prolongada. Como característica particular del difenoxilato, incluso sus sales son casi insolubles en solución acuosa, lo cual elimina la posibilidad de uso excesivo por vía parenteral. Se dispone del *clorhidrato de difenoxilato*, solo o en combinación con sulfato de atropina (LOMOTIL, otros productos). La dosis diaria recomendada de difenoxilato para tratar la diarrea en adultos es de 20 mg, repartidos en varias dosis. La *difenoxina* (MOTOFEN) es uno de los metabolitos del difenoxilato; tiene acciones semejantes a las del compuesto originario.

Loperamida. Ésta (IMODIUM, otros productos), al igual que el difenoxilato, es un derivado de la piperidina (fig. 21-3). Vuelve más lenta la motilidad gastrointestinal por efectos en los músculos circular y longitudinal del intestino, quizá como resultado de sus interacciones con los receptores de opioides en el intestino. Cierta parte de su efecto antidiarreico puede deberse a reducción de la secreción gastrointestinal (*véase* antes en este capítulo) (Kromer, 1988). La loperamida es tan eficaz como el difenoxilato para controlar la diarrea crónica. En estudios clínicos, el efecto adverso más frecuente consiste en cólicos. Surge poca tolerancia a su efecto astringente.

En voluntarios que tomaron grandes dosis de loperamida, las concentraciones de ésta en plasma fueron máximas cerca de 4 h después de su ingestión; este largo periodo de latencia quizá se deba a inhibición de la motilidad gastrointestinal y a circulación enterohepática del fármaco. La semivida manifiesta es de 7 a 14 h. La loperamida no se absorbe bien después de la administración oral y, además, las dosis parecen no penetrar bien en el encéfalo a causa de exclusión por un transportador de P-glucoproteína ampliamente expresado en el endotelio encefálico (Sadeque *et al.*, 2000). Los ratones con deleciones de uno de los genes que codifican para el transportador de P-glucoproteína tienen concen-

traciones cerebrales mucho más altas y efectos centrales importantes después de la administración de loperamida (Schinkel *et al.*, 1996). La inhibición de la P-glucoproteína por muchos fármacos utilizados en clínica, como *quinidina* y *verapamilo,* posiblemente podría conducir a aumento de los efectos centrales de la loperamida.

En general, es poco probable que se abuse de este fármaco por vía parenteral, a causa de su baja solubilidad; las grandes dosis de loperamida administradas a voluntarios no producen los efectos placenteros característicos de los opioides. El programa de dosificación ordinaria es de 4 a 8 mg/día; la dosis diaria no debe pasar de 16 miligramos.

Fentanilo y sus congéneres

El fentanilo es un opioide sintético de la categoría de las fenilpiperidinas (fig. 21-3). Las acciones de dicho producto y sus congéneres, como son sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo, son semejantes a las de otros agonistas de receptores μ. Rara vez se usa el alfentanilo hoy en día y en la décima edición de este libro se pueden hallar datos en cuanto a él. El fentanilo es un fármaco de uso generalizado en la práctica anestésica debido a su tiempo más breve para alcanzar efecto analgésico máximo, terminación rápida del efecto después de dosis pequeñas administradas con rapidez, y estabilidad cardiovascular relativa (*véase* cap. 13).

Propiedades farmacológicas. ***Analgesia.*** Los efectos analgésicos del fentanilo y del sufentanilo son similares a los de la morfina y otros opioides μ. El fentanilo es alrededor de 100 veces más potente que la morfina, y el sufentanilo, unas 1 000 veces más potente. Estos fármacos se administran con mayor frecuencia por vía intravenosa, aunque ambos suelen aplicarse por vía epidural o intratecal para tratamiento del dolor posoperatorio agudo y del dolor crónico. El fentanilo y el sufentanilo son mucho más liposolubles que la morfina; así, se reduce mucho el riesgo de depresión respiratoria tardía debida a diseminación rostral hacia centros respiratorios de narcótico administrado por vía transraquídea. El tiempo para alcanzar efecto analgésico máximo después de proporcionar fentanilo y sufentanilo por vía intravenosa es menor que el que se requiere para la morfina y la meperidina; se alcanza analgesia máxima después de unos 5 min, en contraposición con alrededor de 15 min. La recuperación luego de los efectos analgésicos también es más rápida. Sin embargo, con dosis mayores o administración por vía intravenosa lenta y prolongada, las acciones de estos fármacos se hacen más duraderas; las duraciones de acción se hacen similares a las de los opioides de acción más prolongada (*véase* más adelante en este capítulo).

Otros efectos en el sistema nervioso central. Al igual que con otros opioides μ, pueden observarse náusea, vómito y escozor con el fentanilo. La rigidez muscular, en tanto es posible luego de la administración de todos los narcóticos, parece ser más frecuente después de la administración rápida de dosis de fentanilo o de sus congéneres. Se considera que este efecto está mediado por mecanismos centrales y quizá se deba en parte a su potencia aumentada en comparación con la de la morfina. La rigidez puede mitigarse al evitar dosificación rápida, con la administración más lenta de dosis rápidas, o mediante tratamiento previo con un fármaco no opioide para inducción de anestesia. La rigidez puede tratarse con bloqueadores neuromusculares despolarizantes o no despolarizantes, en tanto se controla la ventilación. Es necesario tener cuidado de asegurarse de que no suceda que el individuo tenga conciencia pero tenga imposibilidad para moverse. La depresión respiratoria es similar a la observada con otros agonistas de receptores μ, pero el inicio es más rápido. Al igual que con la analgesia, la depresión respiratoria después de dosis pequeñas es más breve que con la morfina, pero de duración similar después de dosis grandes o de administraciones prolongadas por vía intravenosa. Al igual que con la morfina y la meperidina, también puede observarse depresión respiratoria luego del uso de fentanilo, sufentanilo o alfentanilo posiblemente debido a circulación enterohepática. Las dosis grandes de fentanilo pueden causar neuroexcitación y, rara vez, actividad parecida a crisis convulsivas en seres humanos (Bailey y Stanley, 1994). El fentanilo genera efectos mínimos sobre la presión intracraneal cuando se controla la ventilación y se impide que haya aumento de la concentración arterial de dióxido de carbono.

Aparato cardiovascular. El fentanilo y sus derivados disminuyen la frecuencia cardíaca y pueden aminorar levemente la presión arterial. Sin embargo, estos fármacos no liberan histamina y en general proporcionan notoria estabilidad cardiovascular. Los efectos depresivos directos del miocardio son mínimos. Por ello, suelen usarse dosis grandes de fentanilo o sufentanilo como anestésico primario en pacientes en quienes se practica intervención quirúrgica cardiovascular, y en aquellos con función cardíaca inadecuada.

Absorción, biotransformación y excreción. Estos fármacos son muy liposolubles y cruzan con rapidez la barrera hematoencefálica. Esto se reconoce por la semivida para alcanzar equilibrio entre el plasma y el LCR de alrededor de 5 min para el fentanilo y el sufentanilo. Las concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) se reducen con rapidez debido a redistribución del fentanilo desde grupos de tejidos con riego abundante, hacia otros tejidos, como el músculo y la grasa. A medida que se satura el tejido que tiene riego menos adecuado, la duración de los efectos del fentanilo y del sufentanilo se aproxima a la duración de su semivida de eliminación de 3 a 4 h. El fentanilo y el sufentanilo son objeto de metabolismo hepático y excreción renal. Por ende, con el uso de dosis más altas o de administración por vía intravenosa lenta y prolongada, la duración de acción de ambos fármacos se torna mayor.

Aplicaciones terapéuticas. El *citrato de fentanilo* (SUBLIMAZE) y el *citrato de sufentanilo* (SUFENTA) han ganado uso generalizado difundido como coadyuvantes de la anestesia (*véase* cap. 13). Suelen utilizarse por vía intravenosa, epidural o intratecal. El uso de fentanilo y sufentanilo por vía epidural para analgesia posoperatoria o durante el trabajo de parto ha ganado uso generalizado cada vez mayor. Una combinación de opioides por vía epidural con anestésicos locales permite reducir la dosificación de ambos componentes, lo cual minimiza los efectos adversos tanto de los anestésicos locales (esto es, bloqueo motor) como de los opioides (o sea, retención urinaria, escozor y depresión respiratoria tardía en el caso de la morfina). La administración de fentanilo y sufentanilo por vía intravenosa para dolor posoperatorio ha resultado eficaz, pero se ha limitado por preocupaciones clínicas en cuanto a rigidez muscular. Empero, el uso de estos dos medicamentos en el tratamiento de dolor crónico se ha hecho más difundido. Las administraciones lentas por vía epidural e intratecal, con anestésicos locales o sin ellos, se utilizan en el tratamiento de dolor crónico de origen maligno, y en casos seleccionados de dolor no de origen maligno. Asimismo, la creación de nuevas vías de administración que conllevan menos penetración corporal para el fentanilo ha facilitado el uso de dichos compuestos en el tratamiento del dolor crónico. Se dispone de parches transdérmicos (DURAGESIC) que proporcionan liberación sostenida de fentanilo durante 48 h o más. Con todo, los factores que fomentan la absorción aumentada (p. ej., fiebre) pueden conducir a sobredosificación relativa y efectos secundarios aumentados (*véase* también más adelante en este capítulo la sección sobre vías de administración alternativas). Asimismo, el FENTANYL ORALET, en una presentación similar a un pirulí permite la absorción rápida de fentanilo a través de la mucosa de los carrillos; se probó como premedicación anestésica, pero no obtuvo aceptación difundida debido a efectos secundarios indeseables en pacientes nunca expuestos a opioides (náusea, vómito, prurito y depresión respiratoria). Esta presentación ha sido suspendida en Estados Unidos. Un producto similar de fentanilo, ACTIQ, está disponible en potencias más altas, y se utiliza para alivio de dolor por cáncer entre dosis de analgésicos (Ashburn *et al.*, 1989).

Remifentanilo. Este compuesto se sintetizó en un intento de contar con un analgésico de comienzo más rápido y final predecible de sus

efectos. El remifentanilo tiene una potencia casi igual a la del fentanilo. Las propiedades farmacológicas del remifentanilo son similares a las de fentanilo y sufentanilo. Generan incidencias similares de náusea, vómito y rigidez muscular dependiente de la dosis. Se han informado náusea, vómito, escozor y cefaleas cuando se ha utilizado remifentanilo para analgesia consciente en procedimientos dolorosos. Los cambios de la presión intracraneal son mínimos cuando se ejerce control de la ventilación. Se han informado crisis convulsivas después de la administración de remifentanilo.

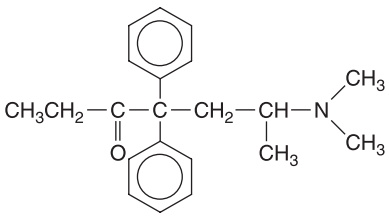
Absorción, biotransformación y excreción. El remifentanilo tiene un comienzo de acción analgésica más rápido que el fentanilo o el sufentanilo. En término de 1 a 1.5 min se manifiestan sus efectos analgésicos. El remifentanilo es singular por cuanto se metaboliza mediante esterasas plasmáticas (Burkle *et al.*, 1996). La eliminación es independiente del metabolismo hepático o de la excreción renal, y la semivida de eliminación es de 8 a 20 min. No hay prolongación del efecto con la dosificación repetida o la administración prolongada. La edad y el peso pueden influir sobre la depuración del remifentanilo, lo cual requiere decremento de la dosificación en ancianos y con base en la masa corporal magra. De cualquier modo, ninguna de estas situaciones causa cambios importantes de la duración del efecto. Después de administraciones por vía intravenosa lenta de remifentanilo durante 3 a 5 h, puede observarse recuperación de la función respiratoria en el transcurso de 3 a 5 min, en tanto que la recuperación completa de todos los efectos del remifentanilo se observa en el transcurso de 15 min (Glass *et al.*, 1999). El metabolito primario, ácido de remifentanilo es 2 000 a 4 000 veces menos potente que el remifentanilo, y se excreta por vía renal. La depresión respiratoria máxima luego de dosis de remifentanilo administradas con rapidez ocurre después de 5 min (Patel y Spencer, 1996).

Aplicaciones terapéuticas. El *clorhidrato de remifentanilo* (ULTIVA) es útil para procedimientos breves y dolorosos en que se necesita analgesia intensa y aplacamiento de las respuestas de estrés. La sensibilidad de titulación del remifentanilo y su compensación rápida y constante hacen que sea ideal para procedimientos quirúrgicos breves en los cuales la recuperación rápida es un tema que debe tomarse en cuenta. El remifentanilo también se ha utilizado con buenos resultados para procedimientos neuroquirúrgicos más prolongados, en los cuales tiene importancia la recuperación rápida luego de la anestesia. Sin embargo, cuando se requiere analgesia después del procedimiento, el remifentanilo, solo, es una elección inadecuada. En esta situación, un opioide de acción más prolongada, u otra modalidad analgésica, debe combinarse con remifentanilo para obtener anestesia durante un periodo prolongado, o ha de utilizarse otro opioide. El remifentanilo no se utiliza por vía intrarraquídea, puesto que la glicina en el vehículo del fármaco puede causar parálisis motora temporal. Regularmente se proporciona por vía intravenosa lenta y continua, y su duración de acción breve hace que la aplicación rápida sea impráctica.

Metadona y sus congéneres

La metadona es un agonista de los receptores μ de acción prolongada con propiedades farmacológicas cualitativamente semejantes a las de la morfina.

Propiedades químicas. La metadona tiene la siguiente fórmula estructural:



METADONA

La actividad analgésica del racemato se debe casi completamente a su contenido de L-metadona, que es 8 a 50 veces más potente que el D-isómero; la D-metadona carece también de acción depresiva respiratoria importante y de potencial de adicción, pero posee actividad antitusiva.

Acciones farmacológicas. Las propiedades sobresalientes de la metadona son su buena actividad analgésica, su eficacia por vía oral, su acción prolongada para suprimir los síntomas de abstinencia en los individuos con dependencia física, y su tendencia a manifestar efectos persistentes con la administración repetida. Se pueden identificar efectos mióticos y depresivos de la respiración durante más de 24 h después de dar una sola dosis y, al repetirse la administración, se observa sedación notable en algunos pacientes. Sus efectos en tos, motilidad intestinal, tono biliar y secreción de hormonas hipofisarias son cualitativamente semejantes a los de la morfina.

Absorción, biotransformación y excreción. La metadona se absorbe bien en el tubo digestivo y se puede identificar en el plasma durante los 30 min que siguen a la ingestión; alcanza concentraciones máximas en cerca de 4 h. Después de administrar dosis terapéuticas, cerca de 90% de la metadona se encuentra fija en proteínas plasmáticas. Se producen concentraciones máximas en el encéfalo en plazo de 1 a 2 h después de la administración subcutánea o intramuscular, lo cual se correlaciona bien con la intensidad y la duración de la analgesia. La metadona se absorbe también por la mucosa bucal (Weinberg *et al.*, 1988).

La metadona experimenta biotransformación extensa en el hígado. Sus metabolitos principales, resultantes de la *N*-desmetilación y la formación de compuestos cíclicos, como pirrolidina y pirrolina, se excretan por la orina y la bilis junto con pequeñas cantidades del fármaco intacto. La cantidad de metadona que se elimina con la orina se incrementa cuando se acidifica esta última. La semivida de la metadona es de 15 a 40 horas.

La metadona parece fijarse con firmeza a proteínas en los diversos tejidos, entre ellos el encefálico. Después de la administración repetida ocurre acumulación gradual en los tejidos. Cuando se interrumpe la administración, se conservan las concentraciones bajas plasmáticas por liberación lenta desde los sitios extravasculares de fijación; este proceso tal vez explique el síndrome de abstinencia relativamente leve pero prolongado.

Efectos adversos, toxicidad, interacciones farmacológicas y precauciones. Efectos adversos, toxicidad y trastornos que alteran la sensibilidad, lo mismo que el tratamiento de la intoxicación aguda son semejantes a los descritos en el caso de la morfina. Durante la administración a largo plazo puede haber sudación excesiva, linfocitosis e incremento de las concentraciones de prolactina, albúmina y globulinas en el plasma. *Rifampicina* y fenilhidantoína aceleran el metabolismo de la metadona y pueden desencadenar síntomas de abstinencia.

Tolerancia y dependencia física. Posadictos voluntarios que recibieron metadona por vía oral o subcutánea todos los días presentaron tolerancia parcial a los efectos nauseoso, anorético, miótico, sedante, depresivo respiratorio y cardiovascular de la metadona. En algunos pacientes,

la tolerancia a la metadona surge con mayor lentitud que a la morfina, sobre todo en lo que respecta a los efectos depresivos. Sin embargo, esto puede relacionarse en parte con los efectos acumulativos del fármaco o sus metabolitos. La tolerancia al efecto astringente de la metadona no se presenta con tanta plenitud como la tolerancia a los otros efectos. El comportamiento de los adictos que consumen metadona por vía parenteral es notablemente semejante a la de los adictos a la morfina, pero muchos consumidores previos de heroína tratados con metadona oral no manifiestan virtualmente efectos evidentes sobre el comportamiento.

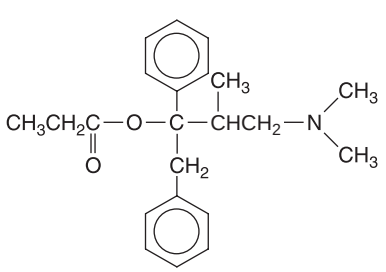
La dependencia física durante la administración prolongada de metadona se puede demostrar mediante supresión del fármaco o uso de un antagonista de los opioides. La aplicación subcutánea de 10 a 20 mg de metadona a sujetos que han sido adictos a los opioides produce euforia definida de duración igual a la causada por la morfina, y su potencial global de abuso es equivalente al de ésta.

Aplicaciones terapéuticas. Las aplicaciones primarias del *clorhidrato de metadona* (DOLOPHINE, otros productos) son alivio del dolor crónico, tratamiento de los síndromes de abstinencia de opioides y terapéutica de los consumidores de heroína. No se utiliza con amplitud como antiperistáltico. Durante el trabajo de parto no debe usarse.

Analgesia. La analgesia suele iniciarse 10 a 20 min después de la administración parenteral, y 30 a 60 min luego de la medicación oral. La concentración analgésica eficaz mínima promedio en la sangre es de cerca de 30 ng/ml (Gourlay *et al.*, 1986). La dosis oral clásica es de 2.5 a 15 mg, según la intensidad del dolor y la reacción del paciente. La dosis parenteral inicial suele ser de 2.5 a 10 mg. Debe tenerse cuidado al incrementar la dosis, a causa de la vida prolongada del fármaco y su tendencia a acumularse durante un periodo de varios días con la administración repetida. A pesar de su mayor semivida plasmática, su acción analgésica en dosis únicas dura esencialmente lo mismo que la de la morfina. Con la administración repetida se observan efectos acumulativos, de modo que se vuelve posible disminuir la dosificación o incrementar los intervalos entre una y otra dosis. A diferencia de lo que ocurre con la morfina, la metadona y muchos de sus congéneres conservan un grado considerable de eficacia administrados por vía oral. En cuanto a los efectos analgésicos totales, la metadona por vía oral tiene una eficacia aproximada de 50%, en comparación con las dosis proporcionadas por vía intramuscular; sin embargo, la razón entre la potencia oral y la parenteral es mucho menor cuando se considera el efecto analgésico máximo. En dosis equianalgésicas, son semejantes el tipo y la incidencia de efectos adversos causados por la metadona y la morfina.

Propoxifeno

Éste muestra relación estructural con la metadona (*véase* más adelante en este capítulo). Su efecto analgésico reside en el isómero D, D-propoxifeno *(dextropropoxifeno)*. Sin embargo, el *levopropoxifeno* parece tener cierta actividad antitusiva. A continuación se muestra la estructura del propoxifeno:



PROPOXIFENO

Acciones farmacológicas. Aunque un poco menos selectivo que la morfina, el propoxifeno se fija de modo primordial en los receptores μ de los opioides y produce en el sistema nervioso central (SNC) analgesia y otros efectos semejantes a los que se observan con los opioides del tipo de la morfina. Es probable que, en dosis equianalgésicas, efectos adversos, como náusea, anorexia, estreñimiento, dolor abdominal y somnolencia, sean semejantes a los de la codeína.

Como analgésico, la potencia del propoxifeno es entre 50 y 66% de la de la codeína, por vía oral. La administración oral de 90 a 120 mg de *clorhidrato de propoxifeno* igualaría los efectos analgésicos de 60 mg de codeína, dosis que suele generar tanta analgesia como el uso de 600 mg de *aspirina* (ácido acetilsalicílico). Las combinaciones de propoxifeno y aspirina al igual que las de codeína y aspirina ofrecen un grado más alto de analgesia que cualesquiera de estos agentes por sí solos (Beaver, 1988).

Absorción, biotransformación y excreción. Después de administración oral, las concentraciones de propoxifeno en plasma alcanzan sus valores más altos en 1 a 2 h. Hay gran variabilidad entre los sujetos en la velocidad de depuración y las concentraciones plasmáticas que se logran. La semivida promedio del propoxifeno en el plasma después de una sola dosis varía entre 6 y 12 h, mayor tiempo que el de la codeína. En el ser humano, la vía principal del metabolismo es la *N*-desmetilación para producir *norpropoxifeno*. La semivida del norpropoxifeno es de cerca de 30 h, y su acumulación con las dosis repetidas puede ser la causa de una parte de la toxicidad observada con este fármaco (Chan y Matzke, 1987).

Toxicidad. Por la vía oral, el propoxifeno tiene una potencia aproximada de 33% de la de la codeína, para deprimir la respiración. Las dosis moderadamente tóxicas suelen causar depresiones del SNC y respiratoria, pero con dosis aún mayores el cuadro clínico quizá se complique por convulsiones además de la depresión respiratoria. Se han observado también delirios, alucinaciones, confusión, cardiotoxicosis y edema pulmonar. Los efectos que deprimen la respiración se intensifican en grado importante cuando se ingieren de manera concurrente etanol o sedantes-hipnóticos. La naloxona antagoniza los efectos convulsivos y depresivos de la respiración del propoxifeno, y algunos de los efectos cardiotóxicos.

Tolerancia y dependencia. Las dosis muy grandes (800 mg de clorhidrato de propoxifeno [DARVON, otros compuestos] o 1 200 mg del *napsilato* [DARVON-N] al día) reducen la intensidad del síndrome de abstinencia (supresión) de morfina con una eficacia un poco menor que las dosis de 1 500 mg de codeína. Las dosis máximas toleradas son equivalentes a las dosis diarias de 20 a 25 mg de morfina por vía subcutánea. Los efectos adversos y la aparición de psicosis tóxica limitan el uso de dosis más altas de propoxifeno. Las dosis muy grandes resultan en cierta depresión respiratoria en los adictos tolerantes a la morfina, lo cual sugiere que es incompleta la tolerancia cruzada entre propoxifeno y morfina. La interrupción repentina del clorhidrato de propoxifeno administrado de manera crónica (hasta 800 mg/día durante casi dos meses) da por resultado síntomas leves de supresión, y las grandes dosis orales (300 a 600 mg) producen efectos subjetivos que resultan placenteros para quienes fueron adictos. El fármaco es bastante irritante en administración intravenosa o subcutánea, de modo que el abuso por estas vías produce lesión grave de venas y tejidos blandos.

Aplicaciones terapéuticas. Se recomienda el propoxifeno para el tratamiento del dolor leve a moderado. Administrada de manera aguda, la combinación de uso frecuente de 32 mg de propoxifeno con aspirina quizá no genere más analgesia que esta última sola, y se sugieren dosis de 65 mg del clorhidrato o de 100 mg del napsilato. El propoxifeno se utiliza con mayor frecuencia en combinación con aspirina o *acetami-*

nofén. La gran aceptación del propoxifeno es, en gran medida, resultado de una preocupación excesiva y nada realista sobre el potencial adictivo de la codeína.

INTOXICACIÓN AGUDA POR OPIOIDES

Los opioides pueden causar intoxicación aguda a consecuencia de sobredosificación clínica, sobredosificación accidental en adictos o intentos de suicidio. En ocasiones se produce un tipo retrasado de intoxicación por inyección de un opioide en superficies cutáneas enfriadas o en pacientes con presión arterial baja y choque. El fármaco no se absorbe por completo y, por tanto, quizá se administre una dosis subsecuente. Cuando se restablece la circulación normal, puede absorberse de manera repentina una cantidad excesiva. Es difícil definir la cantidad exacta de un opioide que resulta tóxica o letal para el ser humano. Experiencias recientes con metadona indican que, en los individuos no tolerantes, puede ocurrir intoxicación grave después de la ingestión de 40 a 60 mg. Estudios previos sugieren que, en el caso de la morfina, un adulto normal libre de dolor no tiene peligro de morir después de recibir dosis orales menores de 120 mg, o sufrirá intoxicación grave con menos de 30 mg por vía parenteral.

Síntomas y diagnóstico. El paciente que ha tomado una dosis excesiva de un opioide suele mostrarse estuporoso o, si la dosis ha sido demasiado grande, caer en coma profundo. Su frecuencia respiratoria será muy baja o puede haber apnea, así como cianosis. Conforme disminuya el intercambio respiratorio descenderá progresivamente la presión arterial, que al principio tiende a ser casi normal. Si se restaura pronto la oxigenación suficiente, mejorará la presión arterial; en cambio, si la hipoxia persiste sin tratamiento, el peligro será lesión capilar, y quizá se requieran medidas para combatir el choque. Las pupilas estarán simétricas y puntiformes; sin embargo, si la hipoxia es grave, pueden estar dilatadas. Disminuye la formación de orina; baja la temperatura corporal, y la piel se vuelve fría y húmeda; los músculos estriados se tornan flácidos, se relajan los maxilares inferiores, y la lengua puede caer hacia atrás y obstruir las vías respiratorias. En ocasiones, se observan convulsiones evidentes en lactantes y niños. Cuando sobreviene la muerte, se debe casi siempre a insuficiencia respiratoria. Aunque se restablezca la respiración, quizás ocurra la muerte, como consecuencia de complicaciones que se presentan durante el periodo de coma, como neumonía o choque. A menudo se observa edema pulmonar no cardiógeno tras la intoxicación con opioides. Probablemente no se deba a los contaminantes o a reacciones anafilactoides, y se ha observado después de la administración de dosis tóxicas de morfina, metadona, propoxifeno y heroína no contaminada.

La tríada constituida por coma, pupilas puntiformes y depresión respiratoria sugiere de modo evidente intoxicación por opioides. El descubrimiento de pinchazos de aguja sugerentes de abuso apoya más el diagnóstico. Sin embargo, no son raros los envenenamientos mixtos. La investigación de la orina y el contenido gástrico en busca de fármacos ayudará al diagnóstico, pero los resultados suelen llegar demasiado tarde para influir en el tratamiento.

Tratamiento. La primera etapa consiste en establecer la permeabilidad respiratoria y ventilar al paciente. Los antagonistas de los opioides (*véase* más adelante en este capítulo) pueden producir supresión impresionante de la depresión respiratoria grave (*véase* más adelante en este capítulo), en cuyo caso el agente más adecuado es el antagonista naloxona. Sin embargo, se tendrá cuidado de evitar la aparición de síntomas de abstinencia en los pacientes farmacodependientes, que pueden ser en extremo sensibles a los antagonistas. El método más seguro consiste en diluir la dosis estándar de naloxona (0.4 mg) y administrarla con lentitud por vía intravenosa, con vigilancia de la excitación y la función respiratoria. Si se tiene cuidado, a menudo será posible revertir la depresión respiratoria sin empeorar el síndrome de abstinencia. Si no se observa reacción con la primera dosis, es posible dar dosis adicionales. Se observará al paciente en busca de incrementos de rebote de la actividad del sistema nervioso simpático, que pueden culminar en arritmias cardíacas y edema pulmonar. Para revertir la intoxicación con opioides en niños, la dosis inicial de naloxona es de 0.01 mg/kg. Si no se observan efectos después de una dosis total de 10 mg, podrá ponerse razonablemente en duda la precisión del diagnóstico. El edema pulmonar que a veces acompaña a la sobredosificación de opioides se puede contrarrestar mediante respiración a presión positiva. El tratamiento con naloxona palia las convulsiones tonicoclónicas que en ocasiones trae consigo el síndrome tóxico causado por meperidina y propoxifeno.

La presencia de depresores generales del SNC no previene los efectos beneficiosos de la naloxona, y en casos de intoxicación mixta la situación mejorará en gran medida por el antagonismo de los efectos depresivos respiratorios del opioide. Sin embargo, ciertas pruebas indican que naloxona y naltrexona pueden antagonizar también algunos de los efectos depresivos de los sedantes-hipnóticos (*véase* más adelante en este capítulo). No es necesario intentar restablecer el conocimiento total del paciente. La acción de los antagonistas disponibles es más breve que la de muchos opioides, de ahí que los pacientes deban vigilarse con gran cuidado pues corren el peligro de volver al estado de coma. Esto tiene importancia particular cuando la sobredosificación es de metadona. Los efectos depresivos de estos fármacos pueden persistir durante 24 a 72 h, y han ocurrido defunciones como resultado de la interrupción prematura de la administración de naloxona. En casos de sobredosis de estos medicamentos, debe considerarse una aplicación de naloxona por vía intravenosa lenta y continua. La intoxicación causada por sobredosificación de pentazocina y otros opioides con acciones mixtas puede requerir dosis más altas de naloxona. Más adelante se analizan con mayor detalle los efectos farmacológicos de los antagonistas de los opioides.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE OPIOIDES Y AGONISTAS PARCIALES

Los fármacos descritos en esta sección difieren de los agonistas de los receptores de opioides μ que se utilizan en clínica. Los medicamentos como la *nalbufina* y el *butorfanol* son antagonistas competitivos de los receptores μ, pero ejercen sus acciones analgésicas al actuar como agonistas en receptores κ. La pentazocina semeja desde el punto de vista cualitativo a estos fármacos, pero puede ser un agonista más débil de los receptores μ o un agonista parcial, en tanto retiene su

actividad agonista. Por otro lado, la buprenorfina es un agonista parcial en receptores μ. El estímulo para la creación de agonistas y antagonistas mixtos fue una necesidad de analgésicos con menos potencial de depresión respiratoria y de adicción. El uso clínico de estos compuestos queda limitado por efectos secundarios indeseables y por efectos analgésicos limitados.

Pentazocina

Este fármaco se sintetizó como parte de un esfuerzo deliberado por preparar un analgésico eficaz con poco o ningún potencial de abuso. Ejerce acciones tanto agonistas como antagonistas débiles de los opioides.

Acciones farmacológicas. El tipo de efectos en el SNC causados por la pentazocina es, en general, semejante al causado por los opioides del tipo de la morfina, entre ellos analgesia, sedación y depresión respiratoria. Los efectos analgésicos de la pentazocina se deben a sus acciones agonistas al nivel de los receptores de opioides κ. Las dosis más altas de pentazocina (60 a 90 mg) desencadenan efectos psicoticomiméticos y disfóricos. No se han dilucidado todavía los mecanismos causales de estos efectos adversos, pero podrían comprender activación de receptores supraespinales, puesto que se ha sugerido que estos efectos adversos pueden ser reversibles con naloxona.

Las reacciones cardiovasculares a la pentazocina difieren de las que se observan con los agonistas del receptor μ clásicos en que las grandes dosis producen incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La pentazocina actúa como antagonista débil o agonista parcial al nivel de los receptores μ de los opioides. La pentazocina no antagoniza la depresión respiratoria causada por la morfina; sin embargo, cuando se da a pacientes que dependen de la morfina o de otros agonistas de receptor μ, la pentazocina puede desencadenar síntomas de abstinencia. Por arriba de 50 a 100 mg de pentazocina, se observan efectos tope tanto para la analgesia como para la depresión respiratoria (Bailey y Stanley, 1994).

Los comprimidos para uso oral contienen *clorhidrato de pentazocina* (equivalente a 50 mg de la base) y *clorhidrato de naloxona* (equivalente a 0.5 mg de la base; TALWIN NX), lo que disminuye la posibilidad de que ellos sirvan para hacer un preparado inyectable de la pentazocina. Una vez ingerida la naloxona es destruida rápido por el hígado; sin embargo, si ella es disuelta e inyectada, produce efectos aversivos en sujetos que dependen de opioides. La dosis oral de unos 50 mg de pentazocina origina analgesia equivalente a la producida por 60 mg de codeína ingerida.

Nalbufina

Desde el punto de vista estructural, la nalbufina se relaciona tanto con la naloxona como con la oximorfona (cuadro 21-5). Es un opioide agonista y antagonista con un espectro de efectos cualitativamente similar al de la pentazocina; sin embargo, la nalbufina es un antagonista más potente al nivel de los receptores μ y conlleva menor riesgo de efectos adversos disfóricos que la pentazocina.

Acciones farmacológicas y efectos adversos. La dosis intramuscular de 10 mg de nalbufina es equianalgésica a la de 10 mg de morfina, con inicio y duración de los efectos tanto analgésicos como subjetivos muy similares. La nalbufina deprime la respiración en el mismo grado que una dosis equianalgésica de morfina. Sin embargo, la nalbufina muestra un efecto con límite máximo, de modo que incrementos de la dosificación mayores de 30 mg no producen depresión respiratoria ulterior; sin embargo, en este punto también se alcanza un efecto tope para la analgesia. A diferencia de la pentazocina y el butorfanol, la administración de 10 mg de nalbufina a pacientes con arteriopatía coronaria estable no incrementa el índice cardíaco, la presión arterial pulmonar o el trabajo cardíaco, y no se altera en grado importante la presión arterial general; estos índices son también relativamente estables cuando se da nalbufina a pacientes con infarto agudo de miocardio (Roth *et al.*, 1988). Sus efectos gastrointestinales son, probablemente, semejantes a los de la pentazocina. La nalbufina produce pocos efectos adversos en dosis de 10 mg o menos; los más frecuentes son sedación, diaforesis y cefalea; en dosis mucho más altas (70 mg), los efectos adversos son psicoticomiméticos (disforia, ideas fugaces y deformaciones de la imagen corporal). La nalbufina se metaboliza en el hígado y posee una semivida en el plasma de 2 a 3 h. Por vía oral tiene una potencia de 20 a 25% de la que manifiesta por vía intramuscular.

Tolerancia y dependencia física. En sujetos dependientes de dosis bajas de morfina (60 mg/día), la nalbufina desencadena síndrome de abstinencia. La administración de nalbufina durante un periodo prolongado puede generar dependencia física. El síndrome de abstinencia es semejante en intensidad al de la pentazocina. El potencial de uso excesivo de la nalbufina parenteral en sujetos no dependientes de agonistas μ tiende a ser semejante al de la pentazocina parenteral.

Aplicaciones terapéuticas. El *clorhidrato de nalbufina* (NUBAIN) se usa para producir analgesia. Como es un agonista y antagonista, su administración a pacientes que han estado recibiendo opioides del tipo de la morfina puede crear dificultades a menos que se interponga un intervalo breve libre del fármaco. La dosis usual en el adulto es de 10 mg por vía parenteral cada 3 a 6 h; puede aumentarse a 20 mg en los individuos no tolerantes.

Butorfanol

Este medicamento es un congénere del morfinán, con un perfil de acciones semejante al de la pentazocina. En el cuadro 21-5 se detalla la fórmula estructural del butorfanol.

Acciones farmacológicas y efectos adversos. Una dosis de 2 a 3 mg de butorfanol produce, en pacientes operados, analgesia y depresión respiratoria aproximadamente iguales a las causadas por 10 mg de morfina u 80 a 100 mg de meperidina; al principio, el grado máximo y duración de la acción son semejantes a los observados después de la administración de morfina. La semivida plasmática del butorfanol es de cerca de 3 h. Como con la pentazocina, las dosis analgésicas de butorfanol aumentan la presión arterial pulmonar y el trabajo cardíaco; disminuye en grado leve la presión arterial general (Popio *et al.*, 1978).

Los efectos adversos principales del butorfanol son somnolencia, debilidad, sudación, sensación de flotar y náusea. En tanto la incidencia de los efectos psicoticomiméticos adversos es menor que con dosis analgésicas de pentazocina, éstos son similares desde el punto de vista cualitativo. Tal vez se presente dependencia física del butorfanol.

Aplicaciones terapéuticas. El *tartrato de butorfanol* (STADOL) es más adecuado para aliviar el dolor agudo que el dolor crónico. A causa de sus efectos adversos en el corazón, es menos útil que la morfina o la meperidina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio. La dosis ordinaria es de 1 a 4 mg del tartrato por vía intramuscular, o de 0.5 a 2 mg por vía intravenosa, cada 3 a 4 h. Ha mostrado eficacia una presentación nasal (STADOL NS), la cual tiene utilidad particular en pacientes con cefaleas intensas que quizá no reaccionen a las otras modalidades de tratamiento.

Buprenorfina

Ésta es un opioide semisintético altamente lipófilo derivado de la tebaína (cuadro 21-5). Es 25 a 50 veces más potente que la morfina.

Acciones farmacológicas y efectos adversos. La buprenorfina produce analgesia y otros efectos en el SNC que son cualitativamente semejantes a los de la morfina. Una dosis de 0.4 mg de buprenorfina es equianalgésica a una de 10 mg de morfina por vía intramuscular (Wallenstein *et al.*, 1986). Aunque variable, la duración de la analgesia suele ser mayor que con la morfina. Sin lugar a dudas, algunos de los efectos subjetivos y depresivos de la respiración son de inicio más lento y de mayor duración que los de la morfina. Por ejemplo, ocurre miosis máxima cerca de 6 h después de la inyección intramuscular, en tanto que se observa depresión respiratoria máxima en cerca de 3 horas.

La buprenorfina parece ser un agonista parcial del receptor μ. Según la dosis, puede producir síntomas de abstinencia en pacientes que han estado recibiendo agonistas del receptor μ (fármacos del tipo de la morfina) durante varias semanas. Antagoniza la depresión respiratoria generada por las dosis anestésicas de fentanilo casi tan bien como la naloxona, sin prevenir por completo el alivio del dolor mediante el uso de opioides (Boysen *et al.*, 1988). Aunque la depresión respiratoria no ha sido un problema mayor en las pruebas clínicas, no está claro si hay o no un límite máximo para este efecto (como se observa con nalbufina y pentazocina). La depresión respiratoria y otros efectos de la buprenorfina se pueden prevenir mediante administración previa de naloxona, pero no se suprimen con facilidad con grandes dosis de naloxona una vez que se presentan. Esto sugiere que la buprenorfina se disocia con gran lentitud de los receptores de opioides. La semivida para la disociación desde el receptor μ es de 166 min para la buprenorfina, en contraposición con 7 min para el fentanilo (Boas y Villiger, 1985). Por tanto, las concentraciones plasmáticas de la buprenorfina quizá no sean paralelas a los efectos clínicos. Los efectos adversos cardiovasculares y de otros tipos (sedación, náusea, vómito, mareos, sudación y cefalea) parecen semejantes a los de los opioides del tipo de la morfina.

La buprenorfina se absorbe relativamente bien por casi todas las vías. Por vía sublingual (0.4 a 0.8 mg) causa analgesia satisfactoria en pacientes operados. Las concentraciones en sangre se vuelven máximas dentro de los 5 min siguientes a la inyección intramuscular, y en plazo de 1 a 2 h cuando se da por vía oral o sublingual. Aunque se ha informado una semivida plasmática de cerca de 3 h, este valor guarda muy poca relación con la velocidad de desaparición de los efectos (*véase* antes en este capítulo). Se identifican en la orina metabolitos tanto *N*-desalquilados como conjugados, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios con las heces. Cerca de 96% del fármaco circulante se encuentra fijo en proteínas.

Dependencia física. Al interrumpir su administración se genera síndrome de abstinencia, con un retraso que varía de dos días a dos semanas; dicho síndrome consiste en signos y síntomas parecidos a los de la abstinencia de morfina, pero por lo general no muy graves, y persiste durante una a dos semanas (Bickel *et al.*, 1988; Fudala *et al.*, 1989).

Aplicaciones terapéuticas. La buprenorfina (BUPRENEX; SUBUTEX) se puede usar como analgésico y también ha resultado útil como fármaco de sostén para sujetos dependientes de opioides (Johnson *et al.*, 2000). La dosis usual por vía intramuscular o intravenosa para analgesia es de 0.3 mg cada 6 h. La administración sublingual de 0.4 a 0.8 mg también produce analgesia eficaz. La buprenorfina es metabolizada hasta la forma de norbuprenorfina por la enzima CYP3A4; por la razón comentada, hay que tener cuidado cuando se trate a personas que también reciben inhibidores identificados de CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa de VIH) así como fármacos que inducen actividad de dicha enzima (como anticonvulsivos y *rifampicina*).

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de buprenorfina para tratar la adicción a opioides. El tratamiento se inicia con el fármaco solo, administrado por vía sublingual, y después sigue una fase de sostén con una combinación de buprenorfina y naloxona (SUBOXONE) para llevar al mínimo la posibilidad de abuso. Las propiedades de agonista parcial de buprenorfina limitan su utilidad para tratar adictos que necesitan dosis altas de sostén de opioides. Sin embargo, es posible la conversión a una terapia de sostén con dosis de metadona mayores, que es un agonista completo (Kreek *et al.*, 2002).

ANTAGONISTAS DE LOS OPIOIDES

En circunstancias ordinarias, los fármacos que se describen en esta sección ejercen pocos efectos, a menos que con anterioridad se hayan administrado opioides con acciones agonistas. Sin embargo, cuando se activan los sistemas de opioides endógenos, como sucede en el choque o en ciertas formas de estrés, el uso de un antagonista de los opioides por sí solo tiene consecuencias notables. Estos agentes poseen utilidad terapéutica manifiesta para el tratamiento de la sobredosificación de opioides. Es probable que, al mejorar los conocimientos acerca de la función de los sistemas de opioides endógenos en los estados fisiopatológicos, se ofrezcan indicaciones terapéuticas adicionales para estos antagonistas.

Propiedades químicas. Los cambios relativamente menores en la estructura de un opioide pueden convertir al fármaco, que era primordialmente un agonista, en otro con acciones antagonistas sobre uno o más tipos de receptores de los opioides. La sustitución más frecuente es la de la mitad de mayor tamaño (p. ej., un grupo alilo o un grupo metilciclopropilo) por el grupo *N*-metilo que es característico de los agonistas de los receptores μ. Estas sustituciones transforman a la morfina en *nalorfina; levorfanol* en *levalorfán*, y a la oximorfona en naloxona o naltrexona (cuadro 21-5). En algunos casos se producen congéneres que son antagonistas competitivos al nivel de los receptores μ, pero que tienen también acciones agonistas al nivel de los receptores κ. Nalorfina y levalorfán poseen estas propiedades. Otros congéneres, en especial naloxona y naltrexona, parecen carecer de acciones agonistas y probablemente interactúen con todos los tipos de receptores de opioides, aunque con afinidades muy diversas (Martin, 1983).

El *nalmefeno* (REVIX) es un antagonista del receptor μ relativamente puro, más potente que la naloxona (Dixon *et al.*, 1986). Se produjeron otros antagonistas no peptídicos que son relativamente selectivos de tipos particulares de receptores de opioides. Se trata de *cipridima* y *funaltrexamina* β (β-FNA) *(μ), naltrindol (δ)* y *norbinaltorfimina (κ)* (Portoghese, 1989).

Propiedades farmacológicas

Si no se han activado los sistemas de opioides endógenos, las acciones farmacológicas de sus antagonistas dependerán de que antes se haya administrado un agonista de opioides, del perfil farmacológico de dicho opioide y del grado en que se generó dependencia física.

Efectos en ausencia de opioides. Las dosis subcutáneas de naloxona (NARCAN) hasta 12 mg no tienen efectos subjetivos perceptibles en el ser humano, y la de 24 mg produce sólo somnolencia ligera. La naltrexona (REVIA) parece también un antagonista relativamente puro, pero con mayor eficacia por vía oral y acción de mayor duración. En dosis mayores de

0.3 mg/kg de naloxona, los sujetos normales manifiestan aumento de la presión arterial sistólica y disminución del rendimiento en pruebas de memoria. Las dosis altas de naltrexona parecieron producir disforia leve en un estudio, pero casi ningún efecto subjetivo en otros (Gonzalez y Brogden, 1988).

Aunque cabe esperar que las dosis altas de antagonistas alteren las acciones de los péptidos opioides endógenos, los efectos perceptibles son tanto leves como limitados (Cannon y Liebeskind, 1987). Con mayor probabilidad esto expresa los bajos grados de actividad tónica de los sistemas de opioides. A este respecto, los efectos analgésicos se pueden distinguir de los efectos endocrinos en que la naloxona produce cambios fácilmente demostrables en las concentraciones de hormonas (*véase* más adelante en este capítulo). Es de interés que la naloxona parece bloquear los efectos analgésicos de los medicamentos que son placebos y la acupuntura. En animales de laboratorio, la administración de naloxona suprimirá o atenuará la hipotensión relacionada con el choque de diversos orígenes, entre ellos anafilaxis, endotoxinas, hipovolemia y lesión de médula espinal; los agonistas de los opioides agravan estos trastornos (Amir, 1988). Al parecer, la naloxona antagoniza los efectos de los opioides endógenos que se movilizan a causa de dolor o estrés, y que participan en la regulación de la presión arterial por el SNC. Aunque la lesión neural que ocurre después de traumatismo de la médula espinal o de isquemia cerebral parece abarcar también la acción de opioides endógenos, no está claro cuáles antagonistas de los opioides prevendrían la lesión de éstos u otros órganos e incrementarían las tasas de supervivencia. De todas maneras, los antagonistas de los opioides pueden reducir el grado de lesión en algunos modelos animales, quizá por bloqueo de los receptores κ (Faden, 1988).

Como se mencionó, se piensa que los péptidos opioides endógenos participan en la regulación de la secreción hipofisaria a través de efectos inhibidores tónicos sobre la liberación de ciertas hormonas hipotalámicas (*véase* cap. 55). Por tanto, la administración de naloxona y naltrexona incrementa la secreción de hormona liberadora de gonadotropina y de factor liberador de corticotropina así como de las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y ACTH, lo mismo que de las hormonas producidas por sus órganos blanco. Los antagonistas no alteran de manera sostenida las concentraciones basales o inducidas por estrés de prolactina plasmática en el varón; de modo paradójico, la naloxona *estimula* la liberación de prolactina en la mujer. Los antagonistas de los opioides agrandan los aumentos de las concentraciones plasmáticas de cortisol y catecolaminas que en situaciones normales acompañan al estrés o al ejercicio. Se han revisado los efectos neuroendocrinos de los antagonistas de los opioides. Es probable que los péptidos opioides endógenos tengan alguna función en la regulación de la ingestión de alimentos o del metabolismo energético, porque los antagonistas de los opioides aumentan el gasto de energía e interrumpen la hibernación en especies apropiadas, además de inducir pérdida de peso en ratas genéticamente obesas. Los antagonistas impiden también la ingestión excesiva de alimentos en caso de obesidad inducida por estrés en la rata. Estas observaciones dieron lugar al uso experimental de antagonistas de los opioides para el tratamiento de la obesidad humana, sobre todo la relacionada con trastornos de la alimentación inducidos por estrés. Sin embargo, la naltrexona no acelera la pérdida de peso en sujetos muy obesos, aunque la administración de antagonistas de los opioides por un periodo breve reduce la ingestión de alimentos en individuos tanto delgados como obesos (Atkinson, 1987).

Acciones antagonistas. Las dosis pequeñas (0.4 a 0.8 mg) de naloxona por vía intramuscular o intravenosa impiden o eliminan pronto los efectos de los agonistas del receptor μ. En pacientes con depresión respiratoria, se observa aumento de la frecuencia respiratoria en plazo de 1 a 2 min. Se suprimen los efectos sedantes y la presión arterial se normaliza si se encontraba deprimida. Se requieren dosis más altas de naloxona para antagonizar los efectos de depresión respiratoria de la buprenorfina; la administración intravenosa de 1 mg de naloxona bloquea por completo los efectos de 25 mg de heroína. La naloxona elimina los efectos psicoticomiméticos y disfóricos de agonistas y antagonistas como pentazocina, pero para ello se requieren dosis mucho más altas (10 a 15 mg). La duración de los efectos antagonistas depende de la dosis, pero puede ser de 1 a 4 h. El antagonismo de los efectos opioides por la naloxona suele acompañarse de fenómenos "con efectos exagerados"; por ejemplo, la frecuencia respiratoria deprimida por los opioides se vuelve transitoriamente más alta que antes del periodo de depresión. La liberación de rebote de catecolaminas quizá genere hipertensión, taquicardia y arritmias ventriculares. También se ha informado edema pulmonar después de administración de naloxona.

Efectos en la dependencia física. En sujetos dependientes de los opioides del tipo de la morfina, las dosis subcutáneas pequeñas de naloxona (0.5 mg) desencadenan un síndrome de abstinencia entre moderado y grave que es muy semejante al observado después de la interrupción repentina de los opioides, salvo que el síndrome surge a los pocos minutos de la administración y desaparece en cerca de 2 h. La gravedad y la duración del síndrome se relacionan con la dosis del antagonista, y con el grado y el tipo de dependencia. Dosis más altas de naloxona generarán síndrome de abstinencia en pacientes dependientes de pentazocina, butorfanol o nalbufina. La naloxona produce fenómenos "con efectos exagerados" que sugieren dependencia física aguda temprana, entre 6 y 24 h después de una sola dosis de un agonista μ (Heishman *et al.*, 1989).

Tolerancia y dependencia física. Incluso después de la administración prolongada de dosis altas, la interrupción de naloxona no va seguida de síndrome alguno de abstinencia reconocible, y la de naltrexona, otro antagonista relativamente puro, produce muy pocos signos y síntomas. Sin embargo, la administración a largo plazo de antagonistas incrementa la densidad de los receptores de opioides en el encéfalo e intensifica de modo temporal las reacciones a la administración subsiguiente de agonistas de los opioides (Yoburn *et al.*, 1988). Naltrexona y naloxona tienen poco potencial de uso excesivo o incluso ninguno.

Absorción, biotransformación y excreción. Aunque se absorbe con facilidad por el tubo digestivo, la naloxona se metaboliza casi por completo en el hígado antes de llegar a la circulación general y, por tanto, debe aplicarse por vía parenteral. Este fármaco se absorbe con rapidez desde los sitios de administración parenteral y se metaboliza en el hígado, de modo primordial por conjugación con ácido glucurónico; se producen otros metabolitos en cantidades pequeñas. La semivida de la naloxona es de alrededor de 1 h, pero su duración de acción eficaz en clínica puede ser incluso menor.

En comparación con la naloxona, la naltrexona retiene mucho más su eficacia por vía oral, y la duración de sus efectos se aproxima a 24 h después de usar dosis orales moderadas. Se alcanzan concentraciones máximas en el plasma en plazo de 1 a 2 h y a continuación disminuyen, con una vida aparente de cerca de 3 h; este valor no cambia con el uso a largo plazo. La naltrexona se metaboliza hasta 6-naltrexol, que es un antagonista más débil pero con una semivida más larga de cerca de 13 h. Este fármaco es mucho más potente que la naloxona y, en pacientes adictos a los opioides, dosis orales de 100 mg producen concentraciones tisulares suficientes para bloquear los efectos euforígenos de las dosis intravenosas de 25 mg de heroína durante 48 h (Gonzalez y Brogden, 1988).

Aplicaciones terapéuticas

Los antagonistas de los opioides tienen aplicaciones establecidas en el tratamiento de la intoxicación inducida por éstos (sobre todo en la depresión respiratoria); en el diagnóstico de la dependencia física de los opioides y, por último, como agentes terapéuticos para el tratamiento de consumidores compulsivos de opioides, como se describe en el capítulo 23. Aún está por establecerse su utilidad potencial para tratar choque, accidente apoplético, lesiones traumáticas de médula espinal y encéfalo, y otros trastornos que pueden caracterizarse por movilización de los péptidos opioides endógenos. La Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó el uso de la naltrexona para el tratamiento del alcoholismo (*véanse* caps. 22 y 23).

Tratamiento de la sobredosificación de opioides. El clorhidrato de naloxona se usa para tratar la sobredosificación de opioides. Como se mencionó antes en este capítulo, actúa con rapidez para eliminar la depresión respiratoria vinculada con las dosis altas de opioides. Sin embargo, debe utilizarse con precaución, puesto que puede causar también síntomas de abstinencia en los sujetos dependientes y generar efectos secundarios cardiovasculares indeseables. Si se ajusta con cuidado la dosis de naloxona, por lo general será posible antagonizar las acciones depresivas respiratorias sin desencadenar un síndrome completo de abstinencia. El efecto de la naloxona dura un tiempo relativamente breve, y en muchos casos este fármaco debe proporcionarse de manera repetida o por vía intravenosa continua. Los antagonistas de los opioides se han usado también con buenos resultados para disminuir la depresión respiratoria neonatal consecutiva a la administración intravenosa o intramuscular de opioides a la madre. En el neonato, la dosis inicial es de 10 μg/kg por vías intravenosa, intramuscular y subcutánea.

ANTITUSIVOS DE ACCIÓN CENTRAL

La tos es un mecanismo fisiológico útil que permite limpiar las vías respiratorias de material extraño y secreciones excesivas. No debe suprimirse sin un motivo definido. Sin embargo, en muchas situaciones la tos carece de utilidad y sólo trastorna al paciente o le impide descansar y dormir. La tos crónica contribuye a la fatiga, sobre todo en los ancianos. En estas situaciones, el médico debe prescribir un fármaco que reduzca la frecuencia o la intensidad de la tos. El reflejo tusígeno es complejo y abarca los sistemas nerviosos central y periférico, lo mismo que al músculo liso del árbol bronquial. Se ha sugerido que la irritación de la mucosa bronquial origina broncoconstricción, la cual a su vez estimula los receptores de la tos (que tal vez expresen un tipo especializado de receptor de estiramiento) localizados en las vías traqueobronquiales. La conducción aferente a partir de estos receptores ocurre *por* fibras del nervio vago; los componentes centrales del reflejo abarcan, con toda probabilidad, diversos mecanismos o centros que son distintos de los mecanismos que participan en la regulación de la respiración.

Los fármacos que pueden afectar este mecanismo complejo de manera directa o indirecta son diversos. Por ejemplo, la tos puede ser el primero o el único síntoma del asma bronquial o de la alergia, en cuyo caso se ha demostrado que los broncodilatadores (p. ej., agonistas del receptor adrenérgico β_2; *véase* cap. 10) la reducen sin ejercer algún efecto central importante; otros fármacos actúan de manera primaria en los componentes de los sistemas nerviosos central o periférico del reflejo de la tos.

Se conocen diversos fármacos que reducen la tos a través de sus efectos centrales, aunque aún no se han dilucidado por completo sus mecanismos precisos. Entre ellos se encuentran los analgésicos opioides ya descritos (codeína e hidrocodona son los opioides de uso más frecuente para suprimir la tos), lo mismo que diversos agentes no opioides. La supresión de la tos a menudo ocurre con dosis más bajas de opioides que las necesarias para analgesia. Una dosis de 10 o 20 mg de codeína por vía oral, aunque es ineficaz para analgesia, genera un efecto antitusivo demostrable, y las dosis más altas producen aún más supresión de la tos crónica.

Tras seleccionar un agente de acción central específico para un paciente determinado, son consideraciones de importancia la eficacia antitusiva del fármaco contra la tos patológica, y la incidencia y tipo de efectos adversos que cabe esperar. En la mayor parte de las situaciones en que se requiere un supresor de la tos, la posibilidad de abuso no debe ser una consideración de primer orden. La mayor parte de los agentes no opioides que se ofrecen en la actualidad como antitusivos resulta eficaz contra la tos inducida mediante diversas técnicas experimentales. Sin embargo, es limitada la capacidad de estas pruebas para valorar la eficacia clínica.

Dextrometorfán. Este medicamento (D-3-metoxi-*N*-metilmorfinán) es el D-isómero del análogo de la codeína metorfán; sin embargo, a diferencia del L-isómero, carece de propiedades analgésicas o de potencial de adicción y no actúa en los receptores de opioides. El fármaco ejerce una acción central para aumentar el umbral de la tos. Se ha demostrado

su eficacia en pacientes con tos patológica en estudios con testigos; su potencia es casi igual a la de la codeína. En comparación con esta última, el dextrometorfán produce menos efectos adversos subjetivos y gastrointestinales (Matthys *et al.*, 1983). En dosificaciones terapéuticas, no inhibe la actividad ciliar, y sus efectos antitusivos persisten durante 5 a 6 h. Su toxicidad es baja, pero las dosis demasiado altas pueden producir depresión del sistema nervioso central.

Se han identificado sitios que fijan el dextrometorfán con gran afinidad en las membranas de diversas regiones cerebrales (Craviso y Musacchio, 1983). Aunque se sabe que el dextrometorfán funciona como un antagonista de los receptores NMDA, estos sitios de unión no se limitan a la distribución conocida de receptores NMDA (Elliott *et al.*, 1994). Así, el mecanismo por el cual el dextrometorfán ejerce sus efectos antitusivos todavía no está claro. Otros dos antitusivos conocidos, el *carbetapentano* y el *caramifeno*, se fijan también con avidez en estos sitios, pero codeína, levopropoxifeno y otros opioides antitusivos (lo mismo que naloxona) no se fijan allí. Aunque la *noscapina* (*véase* más adelante en este capítulo) intensifica la afinidad por el dextrometorfán, parece interactuar con sitios de fijación distintos (Karlsson *et al.*, 1988). No se han dilucidado las relaciones de estos sitios de fijación con las acciones antitusivas; sin embargo, estas observaciones, aunadas a la capacidad de la naloxona para antagonizar los efectos antitusivos de la codeína pero no los del dextrometorfán, indican que la supresión de la tos se puede lograr por diferentes mecanismos. La dosis promedio para el adulto de *bromhidrato de dextrometorfán* es de 10 a 30 mg tres a seis veces al día; sin embargo, como en el caso de la codeína, a menudo se requieren dosis más altas. El fármaco se surte por lo general en numerosos jarabes y trociscos de venta directa al público, o en combinaciones con antihistamínicos y otros agentes.

Otros fármacos. La *folcodina* (3-*O*-[2-morfolinoetil]morfina) es de uso clínico en muchos países, pero no en Estados Unidos. Se relaciona desde el punto de vista estructural con los opioides, aunque carece de las acciones de éstos porque el sustitutivo al nivel de la posición 3 no se elimina mediante el metabolismo. Como antitusivo, la folcodina es por lo menos tan eficaz como la codeína, tiene una semivida prolongada y se puede administrar una o dos veces al día.

El *benzonatato* (TESSALON) es un derivado de cadena larga del poliglicol, químicamente relacionado con la *procaína* y que se piensa ejerce su acción antitusiva sobre los receptores de estiramiento o de la tos en el pulmón, lo mismo que por un mecanismo central. Se ha administrado por todas las vías; el programa de dosificación oral es de 100 mg tres veces al día, pero se han utilizado dosis más altas.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Sir William Osler denominó la morfina como la "medicina propia de Dios". Los opioides todavía son la piedra angular del tratamiento del dolor. Sin embargo, la creación de nuevos analgésicos y nuevas vías de administración ha aumentado las opciones terapéuticas disponibles para médicos, en tanto al mismo tiempo ayuda a minimizar efectos secundarios indeseables. En esta sección se esbozan las pautas para la selección racional de fármacos, se comentan las vías de administración que no son los métodos por vía oral y parenteral estándar, y se bosquejan los principios generales para el uso de opioides en estados de dolor agudo y crónico.

Esfuerzos extensos por parte de muchos individuos y organizaciones han dado por resultado la publicación de muchas pautas útiles para la administración de opioides. Éstas se han creado para diversas situaciones clínicas, entre ellas dolor agudo, traumatismo, cáncer, dolor crónico de origen no maligno, y tratamiento de dolor en niños (Agency for Health Care Policy and Research, 1992a, 1992b, 1994; International Association for the Study of Pain, 1992; American Pain Society, 1999; Grossman *et al.*, 1999; World Health Organization, 1998; Berde *et al.*, 1990). Estas pautas proporcionan exposiciones completas de programas de dosificación y selección de fármacos, así como protocolos para el tratamiento de padecimientos complejos. En el caso del dolor por cáncer, se ha demostrado que el apego a procedimientos estandarizados para la terapéutica del mismo (Agency for Health Care Policy and Research, 1994) mejora mucho el tratamiento del dolor (Du Pen *et al.*, 1999). En el cuadro 21-6 se presentan las pautas para la dosificación por vía oral y parenteral de los opioides de uso frecuente.

Estas pautas son para el tratamiento del dolor agudo en pacientes nunca expuestos a opioides. Se requerirán ajustes para el uso en sujetos que muestran tolerancia a opioides y en estados de dolor crónico. En niños de menos de seis meses de edad, en especial los enfermos o prematuros, es necesario obtener consulta por parte de un experto. La farmacocinética de los opioides y la potencia de los mismos pueden estar muy alteradas en estos enfermos, y en algunos casos hay riesgo importante de apnea. También cabe hacer notar que las reacciones a opioides muestran considerable variabilidad individual. Una dosis estándar de 10 mg de sulfato de morfina por vía intramuscular sólo aliviará el dolor intenso en dos de cada tres pacientes. Tendrán que hacerse ajustes con base en la respuesta clínica.

En general, se recomienda que los opioides siempre se combinen con otros analgésicos, como antiinflamatorios no esteroides (NSAID) o paracetamol. De esta manera, pueden aprovecharse los efectos analgésicos aditivos y minimizar la dosis de opioides y, así, los efectos secundarios indeseables. En algunas situaciones, los NSAID pueden proporcionar analgesia igual a la producida por 60 mg de codeína. La potenciación de la acción de los opioides por medio de NSAID puede deberse a la conversión aumentada de ácido araquidónico en productos 12-lipooxigenasa que facilitan los efectos de los opioides sobre los canales del K^+ (Vaughan *et al.*, 1997). Esta estrategia "que ayuda a disminuir los requerimientos de opioides" es la piedra angular de la "escala analgésica" para el tratamiento del dolor propuesta por la Organización Mundial de la Salud (1990). Los opioides más débiles pueden quedar suplantados por opioides más potentes en casos de dolor moderado e intenso. Además, para dolor crónico intenso los analgésicos siempre deben dosificarse de una manera continua más que según se requiera. Esto proporciona concentraciones analgésicas más constantes y evita sufrimiento innecesario.

Cuadro 21-6

Datos de la dosificación para analgésicos opioides

FÁRMACO	DOSIS POR VÍA ORAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS POR VÍA PARENTERAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS INICIAL RECOMENDADA (ADULTOS DE MÁS DE 50 kg DE PESO CORPORAL)		DOSIS INICIAL RECOMENDADA (NIÑOS Y ADULTOS DE MENOS DE 50 kg DE PESO CORPORAL)[1]	
			Oral	*Parenteral*	*Oral*	*Parenteral*
Agonista de opioide						
Morfina[2]	30 mg cada 3 a 4 h (dosificación continua) 60 mg cada 3 a 4 h (dosis única o dosificación intermitente)	10 mg cada 3 a 4 h	30 mg cada 3 a 4 h	10 mg cada 3 a 4 h	0.3 mg/kg cada 3 a 4 h	0.1 mg/kg cada 3 a 4 h
Codeína[3]	130 mg cada 3 a 4 h	75 mg cada 3 a 4 h	60 mg cada 3 a 4 h	60 mg cada 2 h (intramuscular/subcutánea)	1 mg/kg cada 3 a 4 h[4]	No se recomienda
Hidromorfona[2] (DILAUDID)	7.5 mg cada 3 a 4 h	1.5 mg cada 3 a 4 h	6 mg cada 3 a 4 h	1.5 mg cada 3 a 4 h	0.06 mg/kg cada 3 a 4 h	0.015 mg/kg cada 3 a 4 h
Hidrocodona (en LORCET, LORTAB, VICODIN, otros productos)	30 mg cada 3 a 4 h	No disponible	10 mg cada 3 a 4 h	No disponible	0.2 mg/kg cada 3 a 4 h[4]	No disponible
Levorfanol	4 mg cada 6 a 8 h	2 mg cada 6 a 8 h	4 mg cada 6 a 8 h	2 mg cada 6 a 8 h	0.04 mg/kg cada 6 a 8 h	0.02 mg/kg cada 6 a 8 h
Meperidina (DEMEROL)	300 mg cada 2 a 3 h	100 mg cada 3 h	No se recomienda	100 mg cada 3 h	No se recomienda	0.75 mg/kg cada 2 a 3 h
Metadona (DOLOPHINE, otros productos)	20 mg cada 6 a 8 h	10 mg cada 6 a 8 h	20 mg cada 6 a 8 h	10 mg cada 6 a 8 h	0.2 mg/kg cada 6 a 8 h	0.1 mg/kg cada 6 a 8 h
Oxicodona (ROXICODONE, OXYCONTIN, también en PERCOCET, PERCODAN, TYLOX, otros productos)[7]	30 mg cada 3 a 4 h	No disponible	10 mg cada 3 a 4 h	No disponible	0.2 mg/kg cada 3 a 4 h[4]	No disponible
Oximorfona[2] (NUMORPHAN)	No disponible	1 mg cada 3 a 4 h	No disponible	1 mg cada 3 a 4 h	No se recomienda	No se recomienda
Propoxifeno (DARVON)	130 mg[5]	No disponible	65 mg cada 4 a 6 h[5]	No disponible	No se recomienda	No se recomienda
Tramadol[6] (ULTRAM)	100 mg[5]	100 mg	50 a 100 mg cada 6 h[5]	50 a 100 mg cada 6 h[5]	No se recomienda	No se recomienda
Agonistas-antagonistas o agonistas parciales de opioides						
Buprenorfina (BUPRENEX)	No disponible	0.3 a 0.4 mg cada 6 a 8 h	No disponible	0.4 mg cada 6 a 8 h	No disponible	0.004 mg/kg cada 6 a 8 h
Butorfanol (STADOL)	No disponible	2 mg cada 3 a 4 h	No disponible	2 mg cada 3 a 4 h	No disponible	No se recomienda
Nalbufina (NUBAIN)	No disponible	10 mg cada 3 a 4 h	No disponible	10 mg cada 3 a 4 h	No disponible	0.1 mg/kg cada 3 a 4 h

NOTA: Los cuadros publicados varían en las dosis sugeridas equianalgésicas a la morfina. La reacción clínica es el criterio que debe aplicarse para cada paciente; se requiere titulación hasta obtener respuesta clínica. Dado que no hay tolerancia cruzada completa entre estos fármacos, por lo general es necesario utilizar una dosis menor que la equianalgésica cuando se cambian medicamentos, y volver a titular hasta obtener la reacción deseada. *Precaución:* las dosis recomendadas no se aplican a pacientes con insuficiencia renal o hepática u otros padecimientos que afecten el metabolismo de los fármacos y la cinética de los mismos. [1]*Precaución:* las dosis listadas para pacientes con peso corporal menor de 50 kg no pueden utilizarse como dosis iniciales en lactantes de menos de seis meses de edad. Consúltense las recomendaciones en la sección sobre tratamiento del dolor en recién nacidos en la *Clinical Practice Guideline for Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma*. [2]Para la morfina, hidromorfona y oximorfona, la administración por vía rectal es una vía alterna para pacientes incapaces para tomar fármacos por vía oral, pero las dosis equianalgésicas pueden diferir de las dosis por vías oral y parenteral, debido a diferencias farmacocinéticas. [3]*Precaución:* las dosis de codeína mayores de 65 mg a menudo son inapropiadas debido a disminución de la analgesia creciente con dosis cada vez mayores, pero aumento continuo del estreñimiento y de otros efectos secundarios. [4]*Precaución:* las dosis de aspirina y paracetamol en combinación con opioides/preparaciones de NSAID deben ajustarse al peso corporal del paciente. Dosis máxima de paracetamol: 4 g/día para adulto, 90 mg/kg/día para niños. [5]Las dosis para dolor moderado no son equivalentes por necesidad a 30 mg por vía oral o 10 mg por vía parenteral de morfina. [6]Riesgo de crisis convulsivas: no hay presentación parenteral disponible en Estados Unidos. [7]OXYCONTIN es una preparación de liberación prolongada que contiene hasta 160 mg de oxicodona por tableta y que se recomienda para administración cada 12 h. Ha quedado sujeta a abuso considerable. FUENTE: modificado con autorización de Agency for Healthcare Policy and Research, 1992a.

Los factores que guían la selección de opioides específicos para el tratamiento del dolor incluyen potencia, características farmacocinéticas y vías de administración disponibles. Un opioide más potente quizá sea útil cuando se requieren dosis altas, de modo que puede administrarse en un volumen menor. La duración de acción también es una consideración de importancia. Por ejemplo, un opioide de acción prolongada, como la metadona, puede resultar apropiado cuando se desea dosificación menos frecuente. Para procedimientos dolorosos breves, un compuesto de acción y disipación rápidas, como el remifentanilo, sería una elección útil. En casos especiales, en los cuales se requiere menor riesgo de adicción, o en pacientes sin posibilidad de tolerar otros opioides, un agonista parcial o un agonista-antagonista mixto podría ser una elección racional. Las propiedades de algunos opioides de uso frecuente que se proporcionan por vía oral se comentan con mayor detalle más adelante en este capítulo.

La morfina está disponible para uso por vía oral en preparaciones estándar y de liberación controlada; debido a metabolismo de primer paso, es dos a seis veces menos potente por vía oral que por la parenteral. Tiene importancia recordar esto cuando se convierte el tratamiento de un medicamento por vía parenteral a uno por vía oral. Hay amplia variabilidad del metabolismo de primer paso, y la dosis debe titularse hasta las necesidades del paciente. En niños que pesan menos de 50 kg, la morfina puede administrarse a 0.1 mg/kg cada 3 a 4 h por vía parenteral, o a 0.3 mg/kg por vía oral.

La codeína se utiliza ampliamente sólo debido a su proporción de potencia alta entre las vías oral y parenteral. Por vía oral, la codeína, 30 mg, es aproximadamente equianalgésica a 325 a 600 mg de aspirina (ácido acetilsalicílico). Las combinaciones de codeína con aspirina o paracetamol por lo general proporcionan acciones aditivas, y a estas dosis la eficacia analgésica puede exceder la de 60 mg de codeína (Beaver, 1988). Pueden usarse muchos fármacos en lugar de morfina o codeína (cuadro 21-6). La oxicodona, con su proporción alta entre la potencia oral y la parenteral, se utiliza ampliamente en combinación con aspirina (PERCODAN, otros productos) o paracetamol (PERCOCET 2.5/325, otros compuestos), aunque está disponible sola (ROXICODINE, otros productos). La oxicodona también se expende en una presentación de liberación sostenida para tratar el dolor crónico (OXYCONTIN). Por desgracia, ha habido el problema de abuso amplio de tal fármaco, lo cual ha originado consecuencias graves, incluida la muerte, y en Estados Unidos la FDA ha reforzado sus señalamientos de precaución (*véase* cap. 23).

La heroína (diacetilmorfina) no se encuentra disponible para uso terapéutico en Estados Unidos, aunque se ha utilizado en el Reino Unido. Por vía intramuscular, es alrededor de dos veces más potente que la morfina. Desde el punto de vista farmacológico, la heroína es muy similar a la morfina, y no parece plantear cualesquiera ventajas terapéuticas singulares sobre los opioides disponibles (Sawynok, 1986).

También puede ser útil usar otros fármacos (coadyuvantes) que aumentan la analgesia opioide y que pueden agregar efectos benéficos por sí mismos. Por ejemplo, la combinación de un opioide con una dosis pequeña de anfetamina puede aumentar la analgesia en tanto reduce los efectos sedantes. Ciertos antidepresivos, como amitriptilina y desipramina, también pueden aumentar la analgesia opioide y tener acciones analgésicas en algunos tipos de dolor neuropático (desaferentación) (McQuay, 1988). Otros coadyuvantes en potencia útiles incluyen ciertos antihistamínicos, anticonvulsivos como *carbamazepina* y fenilhidantoína, y glucocorticoides.

Vías de administración alternativas

Además de los preparados tradicionales por vías oral y parenteral para opioides, se han creado muchos otros métodos en un esfuerzo por mejorar la eficacia terapéutica en tanto se minimizan los efectos secundarios. Estas vías también mejoran la facilidad del uso de opioides y aumentan la satisfacción de los pacientes.

Analgesia controlada por el paciente. Con esta modalidad, el enfermo tiene control limitado de la dosificación de opioides a partir de una bomba de administración por vía intravenosa lenta, dentro de parámetros estrechamente controlados. La analgesia controlada por el paciente (*patient-controlled analgesia*, PCA) puede utilizarse para aplicar por vía intravenosa o epidural lenta. Esta técnica evita cualesquiera retrasos de la administración, y permite mayor flexibilidad de dosificación que otros programas, y se adapta mejor a diferencias individuales de la capacidad de respuesta al dolor y a opioides. También proporciona al paciente mayor sensación de control. Con los opioides de acción más breve, rara vez ocurre toxicidad grave o uso excesivo. Una preocupación temprana de que la autoadministración de opioides aumentaría la probabilidad de adicción no se ha materializado. La PCA es idónea tanto para adultos como para niños, y se prefiere en lugar de inyecciones por vía intramuscular para el control del dolor posoperatorio (Rodgers *et al.*, 1988).

Administración por vía intrarraquídea. La administración de opioides en el espacio epidural o intratecal proporciona acceso más directo a la primera sinapsis procesadora de dolor en el asta dorsal de la médula espinal. Esto permite el uso de dosis mucho más bajas que las necesarias para uso por vía oral o parenteral (cuadro 21-7). Así, disminuyen los efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, los opioides por vía epidural tienen sus propios efectos adversos dependientes de la dosis, como escozor, náusea, vómito, depresión respiratoria y retención urinaria. El uso de opioides hidrófilos, como morfina libre de conservadores (DURAMORPH, otros productos) hace posible que haya más diseminación del compuesto en dirección rostral, lo cual permite que afecte de manera directa sitios supraespinales. Como consecuencia, después de administración de morfina por vía intrarraquídea, puede observarse depresión respiratoria tardía hasta 24 h después de una dosis administrada con rapidez. En tanto el riesgo de depresión respiratoria tardía se reduce con opioides más lipófilos, éste no se elimina. Todo paciente que reciba narcóticos por vía intrarraquídea requiere vigilancia extrema y apropiada. La náusea y el vómito también son síntomas más notorios con la morfina por vía intrarraquídea. Empero, también puede haber estimulación de los centros analgésicos supraespinales, lo cual es propable que conduzca a efectos analgésicos sinérgicos.

Cuadro 21-7

Opioides por vía intrarraquídea para el tratamiento de dolor agudo

FÁRMACO	DOSIS ÚNICA* (mg)	TASA DE ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA LENTA† (mg/h)	INICIO (MIN)	DURACIÓN DEL EFECTO DE UNA DOSIS ÚNICA‡ (HORAS)
Epidural				
Morfina	1-6	0.1-1.0	30	6-24
Meperidina	20-150	5-20	5	4-8
Metadona	1-10	0.3-0.5	10	6-10
Hidromorfona	1-2	0.1-0.2	15	10-16
Fentanilo	0.025-0.1	0.025-0.10	5	2-4
Sufentanilo	0.01-0.06	0.01-0.05	5	2-4
Alfentanilo	0.5-1	0.2	15	1-3
Subaracnoidea				
Morfina	0.1-0.3		15	8-24+
Meperidina	10-30		?	10-24+
Fentanilo	0.005-0.025		5	3-6

*Las dosis bajas pueden ser eficaces cuando se administran en ancianos o cuando se inyectan en la región cervical o torácica. †Si se combina con un anestésico local, se considera utilizar bupivacaína al 0.0625%. ‡La duración de la analgesia varía mucho; las dosis más altas producen duración más prolongada.
FUENTE: Adaptado de International Association for the Study of Pain, 1992.

De manera análoga a la relación entre opioides y NSAID por vía general, los narcóticos por vía intrarraquídea a menudo se combinan con anestésicos locales. Esto permite utilizar concentraciones más bajas de ambos fármacos; ello minimiza las complicaciones inducidas por anestésico local, de bloqueo motor y las complicaciones inducidas por opioides listadas antes. La administración de opioides por vía epidural se ha tornado de uso generalizado en el tratamiento de dolor posoperatorio y para proporcionar analgesia durante el trabajo de parto y el parto. Se alcanzan concentraciones sistémicas más bajas de opioides con aplicación de dichos fármacos por vía epidural, lo cual da pie a menos transferencia placentaria y menos potencial de depresión respiratoria del recién nacido (Shnider y Levinson, 1987). La administración de opioides por vía intratecal (anestesia "raquídea") como una dosis única aplicada rápidamente también es de uso generalizado para la terapéutica del dolor agudo. Las administraciones a largo plazo por vía intratecal por lo general se reservan para pacientes con dolor crónico.

Analgesia periférica. Como se mencionó, los receptores de opioides en nervios periféricos muestran reacción a opioides aplicados localmente durante inflamación (Stein, 1993). La analgesia periférica permite el uso de dosis más bajas, aplicadas localmente, que las necesarias para alcanzar un efecto sistémico. La eficacia de esta técnica se ha demostrado en estudios de dolor posoperatorio (Stein, 1993). Dichos estudios también sugieren que los opioides de acción periférica serían eficaces en otras circunstancias seleccionadas sin entrar en el SNC para causar muchos efectos secundarios indeseables. La creación de ese tipo de compuestos y la expansión de las aplicaciones clínicas de esta técnica son áreas de investigación activa.

Administración por vía rectal. Esta vía es una alternativa para pacientes con dificultades para deglutir o con otras enfermedades bucales, y que prefieren una vía que conlleve menos penetración corporal que la parenteral. La mayoría de los niños no tolera bien esta vía. El inicio de acción se observa en el transcurso de 10 min. En Estados Unidos, la morfina, hidromorfona y oximorfona están disponibles en supositorios por vía rectal.

Administración por inhalación. Los opioides administrados mediante nebulizador pueden ser eficaces como analgésicos (Worsley *et al.*, 1990). Sin embargo, se requiere supervisión constante cuando se proporciona el fármaco, y el aporte variable a los pulmones puede causar diferencias del efecto terapéutico. Además, despierta preocupación la posible contaminación ambiental.

Administración por mucosa bucal. Los opioides pueden absorberse a través de la mucosa bucal con más rapidez que por el estómago. La biodisponibilidad es mayor debido a evitación de metabolismo de primer paso, y los opioides lipófilos se absorben mejor mediante esta vía que los hidrófilos, como la morfina (Weinberg *et al.*, 1988). Se ha aprobado para uso clínico un sistema de aporte a través de la mucosa, que suspende fentanilo en una matriz disoluble (ACTIQ). Su indicación primaria es para el tratamiento de dolor por cáncer entre dosis de analgésicos (Ashburn *et al.*, 1989). En estas circunstancias, la administración de fentanilo por vía transmucosa alivia el dolor en el transcurso de 15 min, y los pacientes pueden calcular con facilidad la dosis apropiada. El fentanilo por vía transmucosa también se ha estudiado como un medicamento para premedicación en niños. De cualquier modo, esta técnica se ha abandonado en gran parte debido a una incidencia considerable de efectos secundarios indeseables, como depresión respiratoria, sedación, náusea, vómito y prurito.

Administración por vía transdérmica o iontoforética. Los parches transdérmicos de fentanilo están aprobados para uso en presencia de dolor sostenido. Los opioides penetran en la piel y se establece un "depósito" en el estrato córneo. Al contrario de otros sistemas transdérmicos (esto es, *escopolamina* por vía transdérmica), la posición anatómica del parche no afecta la absorción. Sin embargo, la fiebre y las fuentes

de calor externas (cojincillos calentadores, baños calientes) pueden causar absorción de fentanilo y conducir en potencia a sobredosis (Rose *et al.*, 1993). Esta modalidad es idónea para el tratamiento del dolor por cáncer debido a su facilidad de uso, duración de acción prolongada y concentraciones sanguíneas estables (Portenoy *et al.*, 1993). Es posible que se requieran hasta 12 h para que aparezca analgesia, y hasta 16 h para observar el efecto clínico completo. Las concentraciones plasmáticas se estabilizan después de dos aplicaciones secuenciales de parche, y esta cinética no parece cambiar con aplicaciones repetidas (Portenoy *et al.*, 1993). Sin embargo, hay mucha variabilidad de las concentraciones plasmáticas después de una dosis dada. La semivida plasmática luego de retirar el parche es de unas 17 h. Así, cuando se experimenta sedación o depresión respiratoria excesiva, tal vez sea necesario conservar aplicaciones de antagonistas por vía intravenosa lenta durante un periodo prolongado. Los efectos adversos dermatológicos de los parches, como exantema y escozor, por lo general son leves.

La iontoforesis es el transporte de iones solubles a través de la piel mediante el uso de una corriente eléctrica leve. Esta técnica se ha usado con morfina (Ashburn *et al.*, 1992). El fentanilo y el sufentanilo se han modificado desde el punto de vista químico y se han aplicado por medio de iontoforesis en ratas (Thysman y Preat, 1993). Se alcanzó analgesia eficaz en menos de 1 h, lo cual sugiere que la iontoforesis podría ser una modalidad promisoria para el tratamiento de dolor posoperatorio. Es necesario notar que el incremento de la corriente aplicada aumentará el aporte de fármaco y podría conducir a sobredosis. Empero, al contrario de los opioides por vía transdérmica, no se construye un reservorio de fármaco en la piel, lo cual limita la duración de los efectos tanto principales como secundarios.

Aplicaciones terapéuticas de opioides diferentes de la analgesia. ***Disnea.*** La morfina se utiliza para aplacar la disnea en la insuficiencia aguda de ventrículo izquierdo y el edema pulmonar, y la respuesta a dicho opioide por vía intravenosa puede ser impresionante. No se conoce en detalle el mecanismo que sustenta a tal alivio. Pudiera comprender una alteración de la reacción de la persona al deterioro de la función respiratoria y una disminución indirecta del trabajo del corazón, al aplacar el miedo y la aprensión. Sin embargo, es más probable que el principal beneficio se deba a efectos cardiovasculares como la disminución de la resistencia periférica y una mayor capacidad de los compartimientos vasculares periférico y esplácnico (Vismara *et al.*, 1976). La nitroglicerina, que también origina vasodilatación, puede ser mejor que la morfina en la situación mencionada (Hoffman y Reynolds, 1987). En personas con gases sanguíneos normales pero disnea intensa por obstrucción crónica del flujo ("disneicos rosa"), 15 mg de dihidrocodeína ingeridos antes de hacer ejercicio, aplacan la sensación de falta de aire y mejoran la tolerancia al ejercicio (Johnson *et al.*, 1983). Sin embargo, los opioides por lo común están contraindicados en edema pulmonar causado por irritantes de vías respiratorias, salvo que también haya dolor intenso; se han comentado las contraindicaciones relativas para utilizar opioides liberadores de histamina, contra el asma.

Anestesia especial. Se han utilizado dosis altas de morfina u otros opioides como anestésicos primarios en algunos métodos quirúrgicos. A pesar de que la respiración muestra una depresión tan intensa que se necesita asistencia física, los sujetos pueden conservar la conciencia (*véase* cap. 13).

RESUMEN CLÍNICO

Los analgésicos opioides proporcionan alivio sintomático del dolor, pero la enfermedad subyacente persiste. Deben sopesarse los beneficios de este alivio contra cualquier riesgo potencial para el paciente, que puede diferir mucho en una enfermedad aguda en comparación con una crónica.

En problemas agudos, los opioides reducirán la intensidad del dolor. Sin embargo, los signos (como rigidez abdominal) regularmente persistirán. El alivio del dolor también puede facilitar el interrogatorio, la exploración y la habilidad del paciente para tolerar procedimientos diagnósticos. Los enfermos no deben valorarse de manera inadecuada debido a la poca disposición del médico a prescribir analgésicos; en la mayoría de los enfermos tampoco deben dejar de administrarse analgésicos por temor a oscurecer la progresión de la enfermedad subyacente.

Los problemas que surgen en el alivio del dolor vinculado con padecimientos crónicos son más complejos. El uso cotidiano repetido a la postre producirá tolerancia y cierta dependencia física. El grado dependerá del fármaco particular, la frecuencia de administración y la cantidad proporcionada. La decisión de controlar cualquier síntoma crónico, en especial dolor, mediante la administración repetida de un opioide debe tomarse con sumo cuidado. Cuando el dolor depende de enfermedad crónica no maligna, se utilizarán medidas que no sean opioides para aliviar el dolor crónico, si son eficaces y están disponibles. Esas medidas comprenden el uso de antiinflamatorios no esteroideos, bloqueo local de nervios, antidepresivos, estimulación eléctrica, acupuntura, hipnosis o modificación del comportamiento. No obstante, subpoblaciones muy seleccionadas de pacientes con dolor crónico no de origen maligno pueden sostenerse de manera adecuada con opioides durante periodos prolongados (Portenoy, 1990).

En las dosis habituales, los fármacos parecidos a morfina alivian el sufrimiento al alterar el componente emocional de la experiencia dolorosa, así como al producir analgesia. El control del dolor, en especial del crónico, ha de incluir atención tanto a factores psicológicos como al efecto social de la enfermedad que a veces tienen participaciones dominantes en la valoración del sufrimiento que siente el enfermo. Además de apoyo emocional, el médico también debe considerar la variabilidad considerable tanto de la capacidad del sujeto para tolerar el dolor, como de la reacción a los opioides. Como resultado, algunos individuos pueden requerir dosis de un fármaco mucho mayores que el promedio para experimentar cualquier alivio del dolor; otros quizá necesiten dosificación a intervalos más breves. Algunos médicos, por una preocupación exagerada respecto de la posibilidad de inducir adicción, tienden a prescribir dosis iniciales de opioides demasiado pequeñas o a administrarlos con poca frecuencia como para aliviar el dolor, y después reaccionan a las quejas continuas del paciente con una preocupación aún más exagerada respecto de dependencia de drogas, a pesar de la alta probabilidad de que la solicitud de más fármaco sólo sea la consecuencia esperada de la dosificación inadecuada prescrita al principio (Sriwatanakul *et al.*, 1983). También tiene importancia notar que los lactantes y niños quizá tienen más probabilidades de recibir tratamiento incorrecto para dolor que los adultos, debido a dificultades para la comunica-

ción, falta de familiaridad con metodologías apropiadas para valoración del dolor e inexperiencia con respecto al uso de opioides potentes en niños. Si una enfermedad o un procedimiento causa dolor en un adulto, no hay motivo para suponer que producirá menos dolor en un niño (Yaster y Deshpande, 1988).

Dolor en las enfermedades terminales y dolor por cáncer. Los opioides no están indicados en todos los casos de enfermedad terminal, pero la analgesia y la sensación de tranquilidad o incluso de euforia que producen los opioides pueden tornar menos angustiosos los últimos días de la vida para el paciente y los parientes. Aunque pueden presentarse dependencia física y tolerancia, esta posibilidad no debe impedir que los médicos satisfagan su obligación primaria de aliviar el sufrimiento del enfermo. El médico no debe esperar a que el dolor se vuelva agónico; *ningún paciente debe desear la muerte a causa de la resistencia del médico a prescribir cantidades suficientes de opioides eficaces*. En ocasiones, esto entraña el uso regular de analgésicos opioides en dosis importantes. Estos pacientes, aunque suelen ser físicamente dependientes, no son "adictos" aunque requieran grandes dosis con regularidad. La dependencia física no equivale a adicción (*véase* cap. 23).

La mayoría de los clínicos con experiencia en el tratamiento del dolor crónico en caso de enfermedad maligna o de enfermedad terminal recomienda que se proporcionen opioides a intervalos fijos pero bastante breves, de modo que el dolor se encuentre continuamente bajo control y los pacientes no teman su reaparición (Foley, 1993). Se requiere menor cantidad del fármaco para prevenir la recurrencia del dolor que para aliviarlo. La morfina es aún el opioide preferido en la mayor parte de estas situaciones, y se ajustarán la vía de administración y la dosis a las necesidades del paciente en particular. Muchos clínicos han encontrado que la morfina por vía oral es suficiente en la mayor parte de las situaciones. Es posible obtener preparados de morfina y oxicodona oral de liberación sostenida que se administran a intervalos de 8 a 12 o 24 h (morfina) o de 8 a 12 h (oxicodona). Es posible lograr un mejor control del dolor, con menos efectos adversos, si se usa la misma dosis diaria; la causa puede ser, en parte, una disminución en la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de morfina.

El estreñimiento es un problema notablemente frecuente cuando se administran opioides, y debe iniciarse pronto la utilización de ablandadores de heces y laxantes. Las anfetaminas tienen efectos demostrables tanto analgésicos como de mejoramiento del estado de ánimo y fomentan la analgesia inducida por los opioides. Sin embargo, no todos los pacientes terminales requieren las acciones eufóricas de la anfetamina y algunos experimentan efectos adversos, como anorexia. En estudios con testigos no se ha encontrado superioridad de la heroína por vía oral sobre la morfina por la misma vía. Asimismo, después de efectuar ajustes en relación con la potencia, la heroína parenteral no resulta mejor que la morfina en cuanto a la analgesia producida, los efectos en el estado de ánimo o los efectos adversos (Sawynok, 1986). Aunque se presenta tolerancia a los opioides orales, muchos pacientes logran alivio con la misma dosificación durante semanas o meses. Cuando un opioide pierde eficacia, el cambio a otro puede proporcionar mejor alivio del dolor. Hay "tolerancia cruzada" entre opioides, pero, en los aspectos tanto clínico como experimental, la tolerancia cruzada entre agonistas de receptores μ relacionados es incompleta. No están claras las razones de esto, pero tal vez se relacionen con diferencias entre agonistas en las características de unión a receptor e interacciones subsiguientes de emisión de señales celulares, como se comentó en este capítulo.

Cuando ya no son satisfactorios los opioides u otros analgésicos, quizá se requiera bloqueo de nervios, cordotomía u otros tipos de intervención neuroquirúrgica, como neuroestimulación, si la naturaleza de la lesión lo permite. La administración epidural o intrarraquídea de opioides puede ser útil cuando el uso de éstos por las vías ordinarias no produce ya el alivio buscado (*véase* antes en este capítulo). Se ha recurrido a esta técnica en pacientes ambulatorios durante semanas o meses (Gustafsson y Wiesenfeld-Hallin, 1988). Más aún, se fabrican aparatos portátiles que permiten al paciente controlar la aplicación parenteral del opioide prescrito mientras permanece fuera del hospital (Kerr *et al.*, 1988). Estos dispositivos cuentan con una bomba que administra el fármaco almacenado en un depósito, a un ritmo que se puede ajustar a las necesidades del caso, y tienen integrados también mecanismos que limitan la dosificación y que permiten al paciente autoadministrarse una dosis adicional o de "rescate" si hay un cambio transitorio en la intensidad del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

Akil, H., Mayer, D.J., and Liebeskind, J.C. Antagonism of stimulation produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science*, **1976,** *191*:961–962.

Akil, H., Mayer, D.J., and Liebeskind, J.C. Comparison in the rat between analgesia induced by stimulation of periaqueductal gray matter and morphine analgesia. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. D*, **1972,** *274*:3603–3605.

Akil, H., Shiomi, H., and Matthews, J. Induction of the intermediate pituitary by stress: Synthesis and release of a nonopioid form of β-endorphin. *Science*, **1985,** *227*:424–426.

Alvarez, V.A., Arttamangkul, S., Dang, V., *et al*. μ-Opioid receptors: Ligand-dependent activation of potassium conductance, desensitization, and internalization. *J. Neurosci*., **2002,** *22*:5769–5776.

Ashburn, M.A., Fine, P.G., and Stanley, T.H. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: a case report. *Anesthesiology*, **1989,** *71*:615–617.

Ashburn, M.A., Stephen, R.L., Ackerman, E., *et al*. Iontophoretic delivery of morphine for postoperative analgesia. *J. Pain Symptom Manag.*, **1992,** *7*:27–33.

Atkinson, R.L. Opioid regulation of food intake and body weight in humans. *Fed. Proc.*, **1987,** *46*:178–182.

Avidor-Reiss, T., Nevo, I., Levy, R., Pfeuffer, T., and Vogel, Z. Chronic opioid treatment induces adenylyl cyclase V superactivation: Involvement of G$\beta\gamma$. *J. Biol. Chem*., **1996,** *271*:21309–21315.

Ballantyne, J.C., Loach, A.B., and Carr, D.B. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*, **1988,** *331*:149–160.

Beaver, W.T. Impact of nonnarcotic oral analgesics on pain management. *Am. J. Med.*, **1988,** *84*:3–15.

Bickel, W.K., Stitzer, M.L., Bigelow, G.E., *et al*. Buprenorphine: Dose related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988,** *247*:47–53.

Boas, R.A., and Villiger, J.W. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine: The significance of receptor binding. *Br. J. Anaesth.*, **1985,** *57*:192–196.

Bohn, L.M., Lefkowitz, R.J., Gainetdinov, R.R., *et al*. Enhanced morphine analgesia in mice lacking *β*-arrestin 2. *Science*, **1999,** *286*:2495–2498.

Bohn, L.M., Gainetditov, R.R., Lin, F.T., Lefkowitz, R.J., and Caron, M.G. μ-Opioid desensitization by *β*-arrestin 2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature*, **2000,** *408*:720–723.

Boysen, K., Hertel, S., Chraemmer-Jorgensen, B., Risbo, A., and Poulsen, N.J. Buprenorphine antagonism of ventilatory depression following fentanyl anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **1988,** *32*:490–492.

Bronstein, D.M., Przewlocki, R., and Akil, H. Effects of morphine treatment on pro-opiomelanocortin systems in rat brain. *Brain Res.*, **1990,** *519*:102–111.

Caraco, Y., Sheller, J., and Wood, A.J. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacokinetic effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999,** *290*:413–422.

Chu, P., Murray, S., Lissin, D., and von Zastrow, M. d and opioid receptors are differentially regulated by dynamin-dependent endocytosis when activated by the same alkaloid agonist. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*:27124–27130.

Chuang, L.F., Killam, K.F., Jr., and Chuang, R.Y. Induction and activation of mitogen-activated protein kinases of human lymphocytes as one of the signaling pathways of the immunomodulatory effects of morphine sulfate. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*:26815–26817.

Coward, P., Wada, H.G., Falk, M.S., *et al*. Controlling signaling with a specifically designed G_i-coupled receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998,** *95*:352–357.

Craviso, G.L., and Musacchio, J.M. High-affinity dextromethorphan binding sites in guinea pig brain: II. Competition experiments. *Mol. Pharmacol.*, **1983,** *23*:629–640.

Danielson, P.B., Hoversten, M.T., Fitzpatrick, M., *et al*. Sturgeon orphanin, a molecular "fossil" that bridges the gap between the opioids and orphanin FQ/nociceptin. *J. Biol. Chem*., **2001,** *276*:22114–22119.

Devine, D.P., Leone, P., Pocock, D., and Wise, R.A. Differential involvement of ventral tegmental *mu*, *delta*, and *kappa* opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: *in vivo* microdialysis studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1993,** *266*:1236–1246.

Devine, D.P., Watson, S., and Akil, H. Nociceptin/orphanin FQ regulates neuroendocrine function of the limbic hypothalamic pituitary adrenal axis. *Neuroscience*, **2001,** *102*:541–553.

Devine, D.P., and Wise, R.A. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J. Neurosci.*, **1994,** *14*:1978–1984.

Dixon, R., Howes, J., Gentile, J., *et al*. Nalmefene: Intravenous safety and kinetics of a new opioid antagonist. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1986,** *39*:49–53.

Dray, A., and Nunan, L. Supraspinal and spinal mechanisms in morphine-induced inhibition of reflex urinary bladder contractions in the rat. *Neuroscience*, **1987,** *22*:281–287.

Edwards, D.J., Svensson, C.K., Visco, J.P., and Lalka, D. Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982. *Clin. Pharmacokinet.*, **1982,** *7*:421–433.

Eichelbaum, M., and Evert, B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **1996,** *23*:983–985.

Elliott, K., Hynansky, A., and Inturrisi, C.E. Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain*, **1994,** *59*:361–368.

Evans, C.J., Keith, D.E., Jr., Morrison, H., Magendzo, K., and Edwards, R.H. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, **1992,** *258*:1952–1955.

Fryer, R.M., Hsu, A.K., Nagase, H., and Gross, G.J. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000,** *294*:451–457.

Fudala, P.J., and Bunker, E. Abrupt withdrawal of buprenorphine following chronic administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1989,** *45*:186.

Gaudriault, G., Nouel, D., Dal Farra, C., Beaudet, A., and Vincent, J.P. Receptor-induced internalization of selective peptidic mu and delta opioid ligands. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*:2880–2888.

Gaveriaux-Ruff, C., Matthes, H.W., Peluso, J., and Kieffer, B.L. Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the μ-opioid receptor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998,** *95*:6326–6330.

Gomes, I., Gupta, A., Filipovska, J., *et al*. A role for heterodimerization of *μ* and *δ* opiate receptors in enhancing morphine analgesia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004,** *101*:5135–5139.

Gomez-Flores, R., and Weber, R.J. Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Immunopharmacology*, **2000,** *48*:145–156.

Gourlay, G.K., Cherry, D.A., and Cousins, M.J. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*, **1986,** *25*:297–312.

Grevel, J., and Sadee, W. An opiate binding site in the rat brain is highly selective for 4,5-epoxymorphinans. *Science*, **1983,** *221*:1198–1201.

Gulya, K., Pelton, J.T., Hruby, V.J., and Yamamura, H.I. Cyclic somatostatin octapeptide analogues with high affinity and selectivity toward mu opioid receptors. *Life Sci.*, **1986,** *38*:2221–2229.

Gutstein, H.B., Bronstein, D.M., and Akil, H. *β*-Endorphin processing and cellular origins in rat spinal cord. *Pain*, **1992,** *51*:241–247.

Gutstein, H.B., Mansour, A., Watson, S.J., Akil, H., and Fields, H.L. Mu and kappa receptors in periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Neuroreport*, **1998,** *9*:1777–1781.

Handa, B.K., Land, A.C., Lord, J.A., *et al*. Analogues of *β*-LPH61-64 possessing selective agonist activity at μ-opiate receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, **1981,** *70*:531–540.

He, L., Fong, J., von Zastrow, M., and Whistler, J.L. Regulation of opioid receptor trafficking and morphine tolerance by receptor oligomerization. *Cell*, **2002,** *108*:271–282.

Heimer, L., Zahm, D.S., Churchill, L., Kalivas, P.W., and Wohltmann, C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*, **1991,** *41*:89–125.

Heishman, S.J., Stitzer, M.L., Bigelow, G.E., and Liebson, I.A. Acute opioid physical dependence in postaddict humans: Naloxone dose effects after brief morphine exposure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1989,** *248*:127–134.

Hoffman, J.R., and Reynolds, S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed prehospital pulmonary edema. *Chest*, **1987,** *92*:586–593.

Jiang, Q., Takemori, A.E., Sultana, M., *et al*. Differential antagonism of opioid delta antinociception by [D-Ala^2, Leu^5, Cys^6] enkephalin and naltrindole 5'-isothiocyanate: evidence for delta receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1991,** *257*:1069–1075.

Johnson, M.A., Woodcock, A.A., and Geddes, D.M. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers." *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, **1983,** *286*:675–677.

Johnson, R.E., Chutuape, M.A., Strain, E.C., *et al*. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *343*:1290–1297.

Kaiko, R.F., Foley, K.M., Grabinski, P.Y., *et al*. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann. Neurol.*, **1983,** *13*:180–185.

Karlsson, M., Dahlstrom, B., and Neil, A. Characterization of high affinity binding for the antitussive [^{3}H]noscappine in guinea pig brain tissue. *Eur. J. Pharmacol.*, **1988,** *145*:195–203.

Kayser, V., Lee, S.H., and Guilbaud, G. Evidence for a peripheral component in the enhanced antinociceptive effect of a low dose of systemic morphine in rats with peripheral mononeuropathy. *Neuroscience*, **1995,** *64*:537–545.

Keith, D.E., Murray, S.R., Zaki, P.A., *et al*. Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization. *J. Biol. Chem.*, **1996,** *271*:19021–19024.

Kerr, I.G., Sone, M., Deangelis, C., *et al*. Continuous narcotic infusion with patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in outpatients. *Ann. Intern. Med.*, **1988,** *108*:554–557.

Kolesnikov, Y.A., Pick, C.G., Ciszewska, G., and Pasternak, G.W. Blockade of tolerance to morphine but not to kappa opioids by a nitric oxide synthase inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993,** *90*:5162–5166.

Koster, A., Montkowski, A., Schulz, S., *et al*. Targeted disruption of the orphanin FQ/nociceptin gene increases stress susceptibility and impairs stress adaptation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999,** *96*:10444–10449.

Kovoor, A., Celver, J.P., Wu, A. and Chavkin, C. Agonist induced homologous desensitization of mu-opioid receptors mediated by G protein–coupled receptor kinases is dependent on agonist efficacy. *Mol. Pharmacol.*, **1998,** *54*:704–711.

Levine, J.D., Gordon, N.C., Smith, R., and McBryde, R. Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain*, **1986,** *27*:45–49.

Manning, B.H., and Mayer, D.J. The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine antinociception in the rat tail-flick test. *J. Neurosci.*, **1995a,** 8199–8213.

Manning, B.H., and Mayer, D.J. The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine analgesia in the formalin test. *Pain*, **1995b,** *63*:141–152.

Manning, B.H., Morgan, M.J., and Franklin, K.B. Morphine analgesia in the formalin test: Evidence for forebrain and midbrain sites of action. *Neuroscience*, **1994,** *63*:289–294.

Mansour, A., Meng, F., Meador-Woodruff, J.H., *et al*. Site-directed mutagenesis of the human dopamine D2 receptor. *Eur. J. Pharmacol.*, **1992,** *227*:205–214.

Mansour, A., Taylor, L.P, Fine, J.L., *et al*. Key residues defining the mu-opioid receptor binding pocket: A site-directed mutagenesis study. *J. Neurochem.*, **1997,** *68*:344–353.

Martin, W.R., Eades, C.G., Thompson, J.A., Huppler, R.E., and Gilbert, P.E. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1976,** *197*:517–532.

Matthies, B.K., and Franklin, K.B. Formalin pain is expressed in decerebrate rats but not attenuated by morphine. *Pain*, **1992,** *51*:199–206.

Matthys, H., Bleicher, B., and Bleicher, U. Dextromethorphan and codeine: Objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J. Int. Med. Res.*, **1983,** *11*:92–100.

McIntosh, M., Kane, K., and Parratt, J. Effects of selective opioid receptor agonists and antagonists during myocardial ischaemia. *Eur. J. Pharmacol.*, **1992,** *210*:37–44.

Mellon, R.D., and Bayer, B.M. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: Review of potential mechanism(s) of action. *J. Neuroimmunol.*, **1998,** *83*:19–28.

Meng, F., Hoversten, M.T., Thompson, R.C., *et al*. A chimeric study of the molecular basis of affinity and selectivity of the kappa and the delta opioid receptors: Potential role of extracellular domains. *J. Biol. Chem.*, **1995,** *270*:12730–12736.

Meng, F., Taylor, L.P., Hoversten, M.T., *et al*. Moving from the orphanin FQ receptor to an opioid receptor using four point mutations. *J. Biol. Chem.*, **1996,** *271*:32016–32020.

Meng, F., Ueda, Y., Hoversten, M.T., *et al*. Creating a functional opioid alkaloid binding site in the orphanin FQ receptor through site-directed mutagenesis. *Mol Pharmacol.*, **1998,** *53*:772–777.

Meng, F., Xie, G.X., Thompson, R.C., *et al*. Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993,** *90*:9954–9958.

Mestek, A., Hurley, J.H., Bye, L.S., *et al*. The human μ opioid receptor: modulation of function desensitization by calcium/calmodulin-dependent protein kinase and protein kinase C. *J. Neurosci.*, **1995,** *15*:2396–2406.

Meunier, J.-C., Mollerau, C., Toll, L., *et al*. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL_1 receptor. *Nature*, **1995,** *377*:532–535.

Monaco, S., Gehrmann, J., Raivich, G., and Kreutzberg, G.W. MHC positive, ramified macrophages in the normal and injured rat peripheral nervous system. *J. Neurocytol.*, **1992,** *21*:623–634.

Mosberg, H.I., Hurst, R., Hruby, V.J., *et al*. Bis-penicillamine enkephalins possess highly improved specificity toward delta opioid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1983,** *80*:5871–5874.

Moulin, D.E., Max, M.B., Kaiko, R.F., *et al*. The analgesic efficacy of intrathecal D-Ala^2-D-Leu^5-enkephalin in cancer patients with chronic pain. *Pain*, **1985,** *23*:213–221.

Neal, C.R., Jr., Mansour, A., Reinscheid, R., *et al*. Localization of orphanin FQ (nociceptin) peptide and messenger RNA in the central nervous system of the rat. *J. Comp. Neurol.*, **1999a,** *406*:503–547.

Neal, C.R., Jr., Mansour, A., Reinscheid, R., *et al*. Opioid receptor-like (ORL1) receptor distribution in the rat central nervous system: Comparison of ORL1 receptor mRNA expression with ^{125}I-(^{14}Tyr)-orphanin FQ binding. *J. Comp. Neurol.*, **1999b,** *412*:563–605.

Neumann, P.B., Henriksen, H., Grosman, N., and Christensen, C.B. Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain. *Pain*, **1982,** *13*:247–252.

Nicholson, J.R., Akil, H., and Watson, S.J. Orphanin FQ-induced hyperphagia is mediated by corticosterone and central glucocorticoid receptors. *Neuroscience*, **2002,** *115*:637–643.

Nothacker, H.P., Reinscheid, R.K., Mansour, A., *et al*. Primary structure and tissue distribution of the orphanin FQ precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996,** *93*:8677–8682.

Oka, T. Enkephalin receptor in the rabbit ileum. *Life Sci.*, **1980,** *38*: 1889–1898.

Okuda-Ashitaka, E., Minami, T., Tachibana, S., *et al*. Nocistatin, a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission. *Nature*, **1998,** *392*:286–289.

Osborne, R.J., Joel, S.P., Trew, D., and Slevin, M.L. The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Lancet*, **1988,** *1*:828.

Owen, J.A., Sitar, D.S., Berger, L., *et al*. Age-related morphine kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1983,** *34*:364–368.

Pan, Z.Z., Hirakawa, N., and Fields, H.L. A cellular mechanism for the bidirectional pain-modulating actions of orphanin FQ/nociceptin. *Neuron*, **2000,** *26*:515–522.

Pan, Z.Z., Tershner, S.A., and Fields, H.L. Cellular mechanism for antianalgesic action of agonists of the κ-opioid receptor. *Nature*, **1997,** *389*:382–385.

Paul, D., Standifer, K.M., Inturrisi, C.E., and Pasternak, G.W. Pharmacological characterization of morphine-6β-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1989,** *251*:477–483.

Pei, G., Kieffer, B.L., Lefkowitz, R.J., and Freedman, N.J. Agonist dependent phosphorylation of the mouse delta-opioid receptor: involvement of G protein–coupled receptor kinases but not protein kinase C. *Mol. Pharmacol.*, **1995,** *48*:173–177.

Pert, C.B., and Snyder, S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, **1973,** *179*:1011–1014.

Pfeiffer, A., Brantl, V., Herz, A., and Emrich, H.M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science*, **1986,** *233*:774–776.

Pfeiffer, M., Kirsch, S., Stumm, R., *et al*. Heterodimerization of substance P and μ-opioid receptors regulates receptor trafficking and resensitization. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:51630–51637.

Pick, C.G., Roques, B., Gacel, G., and Pasternak, G.W. Supraspinal mu_2-opioid receptors mediate spinal/supraspinal morphine synergy. *Eur. J. Pharmacol.*, **1992,** *220*:275–277.

Pilcher, W.H., Joseph, S.A., and McDonald, J.V. Immunocytochemical localization of pro-opiomelanocortin neurons in human brain areas subserving stimulation analgesia. *J. Neurosurg.*, **1988,** *68*:621–629.

Popio, K.A., Jackson, D.H., Ross, A.M., Schreiner, B.F., and Yu, P.N. Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1978,** *23*:281–287.

Portenoy, R.K., Southam, M.A., Gupta, S.K., *et al*. Transdermal fentanyl for cancer pain: Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology*, **1993,** *78*:36–43.

Portoghese, P.S., Lipowski, A.W., and Takemori, A.E. Binaltorphimine and nor-binaltorphimine, potent and selective kappa-opioid receptor antagonists. *Life Sci.*, **1987,** *40*:1287–1292.

Portoghese, P.S., Sultana, M., and Takemori, A.E. Naltrindole, a highly selective and potent nonpeptide delta opioid receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, **1988,** *146*:185–186.

Quillan, J.M., Carlson, K.W., Song, C., Wang, D., and Sadée, W. Differential effects of μ-opioid receptor ligands on Ca^{2+} signaling. *J. Pharmcol. Exp. Ther.*, **2002,** *302*:1002–1012.

Reinscheid, R.K., Nothacker, H.P., Bourson, A., *et al*. Orphanin FQ: A neuropeptide that activates an opioid-like G protein–coupled receptor. *Science*, **1995,** *270*:792–794.

Rodgers, B.M., Webb, C.J., Stergios, D., and Newman, B.M. Patient controlled analgesia in pediatric surgery. *J. Pediatr. Surg.*, **1988,** *23*:259–262.

Rose, P.G., Macfee, M.S., and Boswell, M.V. Fentanyl transdermal system overdose secondary to cutaneous hyperthermia. *Anesth. Analg.*, **1993,** *77*:390–391.

Rossi, G.C., Pasternak, G.W., and Bodnar, R.J. Synergistic brainstem interactions for morphine analgesia. *Brain Res.*, **1993,** *624*:171–180.

Roth, A., Keren, G., Gluck, A., Braun, S., and Laniado, S. Comparison of nalbuphine hydrochloride versus morphine sulfate for acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. *Am. J. Cardiol.*, **1988,** *62*:551–555.

Rothman, R.B., Long, J.B., Bykov, V., *et al*. β-FNA binds irreversibly to the opiate receptor complex: In vivo and in vitro evidence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988,** *247*:405–416.

Sadeque, A.J., Wandel, C., He, H., Shah, S., and Wood, A.J. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2000,** *68*:231–237.

Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Mol, C.A., and van Deemter, L. P-glycoprotein in the blood–brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J. Clin. Invest.*, **1996,** *97*:2517–2524.

Schulz, R., Faase, E., Wuster, M., and Herz, A. Selective receptors for β-endorphin on the rat vas deferens. *Life Sci.*, **1979,** *24*:843–849.

Schwyzer, R., Molecular mechanism of opioid receptor selection. *Biochemistry*, **1986,** *25*:6335–6342.

Segredo, V., Burford, N.T., Lameh, J., and Sadee, W. A constitutively internalizing and recycling mutant of the mu-opioid receptor. *J. Neurochem.*, **1997,** *68*:2395–2404.

Sharma, S.K., Klee, W.A., and Nirenberg, M. Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1977,** *74*:3365–3369.

Simon, E.J., Hiller, J.M., and Edelman, I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic ^{3}H-etorphine to rat brain homogenate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1973,** *70*:1947–1949.

Smith, M.T. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **2000,** *27*:524–528.

Smith, M.T., Watt, J.A., and Cramond, T. Morphine-3-glucuronide: A potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci.*, **1990,** *47*:579–585.

Sriwatanakul, K., Weis, O.F., Alloza, J.L., *et al*. Analysis of narcotic analgesic usage in the treatment of postoperative pain. *JAMA*, **1983,** *250*:926–929.

Terenius, L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat brain cortex. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, **1973,** *32*:317–320.

Terman, G.W., Jin, W., Cheong, Y.P., *et al*. G-protein receptor kinase 3 (GRK3) influences opioid analgesic tolerance but not opioid withdrawal. *Br. J. Pharmacol.*, **2004,** *141*:55–64.

Thomas, D.A., Williams, G.M., Iwata, K., Kenshalo, D.R., Jr., and Dubner, R. Effects of central administration of opioids on facial scratching in monkeys. *Brain Res.*, **1992,** *585*:315–317.

Thompson, R.C., Mansour, A., Akil, H., and Watson, S.J. Cloning and pharmacological characterization of a rat mu opioid receptor. *Neuron*, **1993,** *11*:903–913.

Thysman, S., and Preat, V. In vivo iontophoresis of fentanyl and sufentanil in rats: pharmacokinetics and acute antinociceptive effects. *Anesth. Analg.*, **1993,** *77*:61–66.

Trafton, J.A., Abbadie, C., Marchand, S., Mantyh, P.W., and Basbaum, A.I. Spinal opioid analgesia: how critical is the regulation of substance P signaling? *J. Neurosci.*, **1999,** *19*:9642–9653.

Trujillo, K.A., and Akil, H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*, **1991,** *251*:85–87.

Vaughan, C.W., Ingram, S.L., Connor, M.A., and Christie, M.J. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature*, **1997,** *390*:611–614.

Vismara, L.A., Leaman, D.M., and Zelis, R. The effects of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema. *Circulation*, **1976,** *54*:335–337.

Vonvoigtlander, P.F., Lahti, R.A., and Ludens, J.H. U-50,488: A selective and structurally novel non-mu (kappa) opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1983,** *224*:7–12.

Wallenstein, S.L., Kaiko, R.F., Rogers, A.G., and Houde, R.W. Crossover trials in clinical analgesic assays: Studies of buprenorphine and morphine. *Pharmacotherapy*, **1986,** *6*:228–235.

Wang, D., Xidochun, S., Bohn, L., Sadée, W. Opioid receptor homo- and heterodimerization in living cells by quantitative bioluminescence resonance energy transfer. *Mol. Pharmacol.*, **2005,** *67*:2173–2184.

Wang, J.B., Johnson, P.S., Persico, A.M., *et al*. Human mu opiate receptor. cDNA and genomic clones: Pharmacologic characterization and chromosomal assignment. *FEBS Lett.*, **1994,** *338*:217–222.

Weihe, E., Millan, M.J., Leibold, A., Nohr, D., and Herz, A. Co-localization of proenkephalin- and prodynorphin-derived opioid peptides in laminae IV/V spinal neurons revealed in arthritic rats. *Neurosci. Lett.*, **1988,** *29*:187–192.

Weinberg, D.S., Inturrisi, C.E., Reidenberg, B., *et al*. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1988,** *44*:335–342.

Welters, I.D., Menzebach, A., Goumon, Y., *et al*. Morphine inhibits NF-κB nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism. *Anesthesiology*, **2000,** *92*:1677–1684.

Whistler, J.L., and von Zastrow, M. Morphine-activated opioid receptors elude desensitization by β-arrestin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998,** *95*:9914–9919.

Whistler, J.L., Chuang, H.H., Chu, P., Jan. L.Y., and von Zastrow, M. Functional dissociation of μ opioid receptor signaling and endocytosis: Implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron*, **1999,** *23*:737–746.

Worsley, M.H., MacLeod, A.D., Brodie, M.J., Asbury, A.J., and Clark, C. Inhaled fentanyl as a method of analgesia. *Anaesthesia*, **1990,** *45*: 449–451.

Xie, Y.B., Wang, H., and Segaloff, D.L. Extracellular domain of lutropin/choriogonadotropin receptor expressed in transfected cells binds choriogonadotropin with high affinity. *J. Biol. Chem.*, **1990,** *265*: 21411–21414.

Xu, X.J., Hao, J.X., and Wiesenfeld-Hallin, Z. Nociceptin or antinociceptin: potent spinal antinociceptive effect of orphanin FQ/nociceptin in the rat. *Neuroreport*, **1996,** *7*:2092–2094.

Yeh, S.Y., Gorodetzky, C.W., and Krebs, H.A. Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-ethereal sulfate, normorphine, and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. *J. Pharm. Sci.*, **1977,** *66*:1288–1293.

Yoburn, B.C., Luke, M.C., Pasternak, G.W., and Inturrisi, C.E. Upregulation of opioid receptor subtypes correlates with potency changes of morphine and DADLE. *Life Sci.*, **1988,** *43*:1319–1324.

Zagon, I.S., Goodman, S.R., and McLaughlin, P.J. Characterization of zeta: A new opioid receptor involved in growth. *Brain Res.*, **1989,** *482*:297–305.

Zimmer, E.Z., Divon, M.Y., and Vadasz, A. Influence of meperidine on fetal movements and heart rate beat-to-beat variability in the active phase of labor. *Am. J. Perinatol.*, **1988,** *5*:197–200.

Zimprich, A., Simon, T., and Hollt, V. Cloning and expression of an isoform of the rat μ opioid receptor (rMOR1B) which differs in agonist induced desensitization from rMOR1. *FEBS Lett.*, **1995,** *359*:142–146.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Agency for Health Care Policy and Research. *Acute Pain Management in Infants, Children, and Adolescents: Operative and Medical Procedures*. No. 92-0020. U.S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, MD, **1992a.**

Agency for Health Care Policy and Research. *Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma*. No. 92-0032. U.S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, MD, **1992b.**

Agency for Health Care Policy and Research. *Management of Cancer Pain*. No. 94-0592. U.S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, MD, **1994.**

Agnati, L. F., Ferre, S., Lluis, C., Franco, R., and Fuxe, K. Molecular mechanisms and therapeutical implications of intramembrane receptor/receptor interactions among heptahelical receptors with examples from the striatopallidal GABA neurons. *Pharmacol. Rev.*, **2003,** *55*:509–550.

Akil, H., Bronstein, D., and Mansour, A. Overview of the endogenous opioid systems: anatomical, biochemical, and functional issues. In, *Endorphins, Opiates and Behavioural Processes.* (Rodgers, R.J., and Cooper, S.J., eds.) Wiley, Chichester, England, **1988,** pp. 3–17.

Akil, H., Meng, F., Devine, D.P., and Watson, S.J. Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: Implications for treatment of opiate addiction. *Semin. Neurosci.*, **1997,** *9*:70–83.

Akil, H., Owens, C., Gutstein, H, *et al*. Endogenous opioids: Overview and current issues. *Drug Alcohol Depend.*, **1998,** *51*:127–140.

Akil, H., and Watson, S. Cloning of kappa opioid receptors: functional significance and future directions. In, *Neuroscience: From the Molecular to the Cognitive.* (Bloom, F.E., ed.) Elsevier, Amsterdam, **1994,** pp. 81–86.

Akil, H., Watson, S.J., Young, E., *et al*. Endogenous opioids: biology and function. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1984,** *7*:223–255.

Akil, H., Young, E., Walker, J.M., and Watson, S.J. The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1986,** *467*:140–153.

American Pain Society. *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain*. 5th ed. American Pain Society, Glenview, IL, **2003.**

Amir, S. Anaphylactic shock: Catecholamine actions in the response to opioid antagonists. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1988,** *264*:265–274.

Bailey, P.L., and Stanley, T.H. Intravenous opioid anesthetics. In, *Anesthesia*, 4th ed., vol. 1. (Miller, R.D., ed.) Churchill-Livingstone, New York, **1994,** pp. 291–387.

Berde, C., Ablin, A., Glazer, J., *et al*. American Academy of Pediatrics Report of the Subcommittee on Disease-Related Pain in Childhood Cancer. *Pediatrics*, **1990,** *86*:818–825.

Bertorelli, R., Calo, G., Ongini, E., and Regoli, D. Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: A potential target for drug discovery. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2000,** *21*:233–234.

Borgland, S.L. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **2001,** *28*:147–154.

Bouvier, M. Oligomerization of G protein–coupled transmitter receptors. *Nature Rev. Neurosci*., **2001,** *2*:274–286.

Burkle, H., Dunbar, S., and Van Aken, H. Remifentanil: A novel, short-acting μ-opioid. *Anesth. Analg.*, **1996,** *83*:646–651.

Cannon, J., and Liebeskind, J. Analgesic effects of electrical brain stimulation and stress. In, *Neurotransmitters and Pain Control*, Vol. 9: *Pain and Headache*. (Akil, H., and Lewis, J.W., eds.) Karger, Basel, **1987,** pp. 283–294.

Chan, G.L., and Matzke, G.R. Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **1987,** *21*:773–783.

Christup, L.L. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **1997,** *41*:116–122.

Contet, C., Kieffer, B.L., and Befort, K. Mu opioid receptor: A gateway to drug addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **2004,** *14*:370–378.

Cooper, S. Interactions between endogenous opioids and dopamine: Implications for reward and aversion. In, *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. (Willner, P., and Scheel-Kruger, J., eds.) Wiley, Chichester, England, **1991,** pp. 331–366.

De Luca, A., and Coupar, I.M. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol. Ther.*, **1996,** *2*:103–115.

Devi, L.A. Heterodimerization of G protein–coupled receptors: Pharmacology, signaling and trafficking. *Trends Pharmacol. Sci*., **2001,** *22*: 532–537.

Duggan, A.W., and North, R.A. Electrophysiology of opioids. *Pharmacol. Rev.*, **1983,** *35*:219–281.

Du Pen, S.L., Du Pen, A.R., Polissar, N., *et al*. Implementing guidelines for cancer pain management: Results of a randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17*:361–370.

Duthie, D.J. Remifentanil and tramadol. *Br. J. Anaesth.*, **1998,** *81*:51–57.

Faden, A.I. Role of thyrotropin-releasing hormone and opiate receptor antagonists in limiting central nervous system injury. *Adv. Neurol.*, **1988,** *47*:531–546.

Fields, H.L., Heinricher, M.M., and Mason, P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1991,** *14*:219–245.

Fishburne, J.I. Systemic analgesia during labor. *Clin. Perinatol.*, **1982,** *9*:29–53.

Foley, K.M. Opioid analgesics in clinical pain management. In, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 104: *Opioids II*. (Herz, A., ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1993,** pp. 693–743.

Glass, P.S., Gan, T.J., and Howell, S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth. Analg.*, **1999,** *89*:S7–14.

Gonzalez, J.P., and Brogden, R.N. Naltrexone: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*, **1988,** *35*:192–213.

Grossman, S., Benedetti, C., Payne, R., and Syrjala, K. NCCN practice guidelines for cancer pain. *NCCN Proc.*, **1999,** *13*:33–44.

Gustafsson, L.L., and Wiesenfeld-Hallin, Z. Spinal opioid analgesia: A critical update. *Drugs*, **1988,** *35*:597–603.

Heimer, L., Switzer, R., and Hoesen, G.V. Ventral striatum and ventral pallidum: Components of the motor system? *Trends Neurosci.*, **1982,** *5*:83087.

Heinricher, M.M. Orphanin FQ/nociceptin: From neural circuitry to behavior. *Life Sci*., **2003,** *73*:813–822.

Herz, A., ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 104: *Opioids I*. Springer-Verlag, Berlin, **1993.**

Holzer, P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: From a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neurosci. Lett*., **2004,** *361*:192–195.

International Association for the Study of Pain. *Management of Acute Pain: A Practical Guide*. IASP Publications, Seattle, WA, **1992.**

Kenakin, T. Drug efficacy at G protein–coupled receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*., **2002,** *42*:349–379.

Kilpatrick, G.J., Dautzenberg, F.M., Martin, G.R., and Eglen, R.M. 7TM receptors: The splicing on the cake. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1999,** *20*:294–301.

Koch, T., Widera, A., Bartzsch, K. *et al*. Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance. *Mol. Pharmacol*., **2005,** *67*: 280–287.

Koob, G.F., and Bloom, F.E. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, **1988,** *242*:715–723.

Kreek, M.J., LaForge, K.S., and Butelman, E. Pharmacotherapy of addictions. *Nature Rev. Drug Dis.*, **2002,** *1*:710–726.

Kromer, W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacol. Rev.*, **1988,** *40*:121–162.

Krupnick, J.G., and Benovic, J.L. The role of receptor kinases and arrestins in G protein–coupled receptor regulation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*., **1998,** *38*:289–319.

Levac, B.A.R., O'Dowd, B.F., and George, S.R. Oligomerization of opioid receptors: Generation of novel signaling units. *Curr. Opin. Pharmacol*., **2002,** *2*:76–81.

Lewis, J., Mansour, A., Khachaturian, H., Watson, S., and Akil, H. Neurotransmitters and pain control. In, *Neurotransmitters and Pain Control*, Vol. 9: *Pain and Headache*. (Akil, H., and Lewis, J.W., eds.) Karger, Basil, **1987,** pp. 129–159.

Lewis, K.S., and Han, N.H. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **1997,** *54*:643–652.

Mansour, A., Fox, C.A., Akil, H., and Watson, S.J. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: Anatomical and functional implications. *Trends Neurosci.*, **1995,** *18*:22–29.

Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M.E., Akil, H., and Watson, S.J. Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci.*, **1988,** *11*:308–314.

Martin, W.R. Pharmacology of opioids. *Pharmacol. Rev.*, **1983,** *35*:283–323.

McCleskey, E.W., and Gold, M.S. Ion channels of nociception. *Annu. Rev. Physiol.*, **1999,** *61*:835–856.

McGinty, J., and Friedman, D. Opioids in the hippocampus. *Natl. Inst. Drug Abuse Res. Monogr. Ser.*, **1988,** *82*:1–145.

McQuay, H.J. Pharmacological treatment of neuralgic and neuropathic pain. *Cancer Surv.*, **1988,** *7*:141–159.

Milligan, G. G protein–coupled receptor dimerization: function and ligand pharmacology. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *66*:1–7.

Milne, R.W., Nation, R.L., and Somogyi, A.A. The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug Metab. Rev.*, **1996,** *28*:345–472.

Mogil, J.S., and Pasternak, G.W. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacol. Rev.*, **2001,** *53*:381–415.

Monk, J.P., Beresford, R., and Ward, A. Sufentanil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, **1988,** *36*:286–313.

Mulder, A., and Schoffelmeer, A. multiple opioid receptors and presynaptic modulation of neurotransmitter release in the brain. In, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 104: *Opioids I*. (Herz, A., ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1993,** pp. 125–144.

Nestler, E.J., and Aghajanian, G.K. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, **1997,** *278*:58–63.

Olszewski, P.K., and Levine, A.S. Characterization of influence of central nociceptin/orphanin FQ on consummatory behavior. *Endocrinology*, **2004,** *145*:2627–2632.

Page, G.G., and Ben-Eliyahu, S. The immune-suppressive nature of pain. *Semin. Oncol. Nurs.*, **1997,** *13*:10–15.

Pasternak, G.W. Multiple morphine and enkephalin receptors: Biochemical and pharmacological aspects. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1986,** *467*:130–139.

Pasternak, G.W. Insights into mu opioid pharmacology: The role of mu opioid receptor subtypes. *Life Sci.*, **2001,** *68*:2213–2219.

Pasternak, G.W. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin. Neuropharmacol.*, **1993,** *16*:1–8.

Patel, S.S., and Spencer, C.M. Remifentanil. *Drugs*, **1996,** *52*:417–427.

Portenoy, R.K. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J. Pain Sympt. Manag.*, **1990,** *5*:S46–62.

Portoghese, P.S. Bivalent ligands and the message-address concept in the design of selective opioid receptor antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1989,** *10*:230–235.

Risdahl, J.M., Khanna, K.V., Peterson, P.K., and Molitor, T.W. Opiates and infection. *J. Neuroimmunol.*, **1998,** *83*:4–18.

Rumore, M.M., and Schlichting, D.A. Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain*, **1986,** *25*:7–22.

Sawynok, J. The therapeutic use of heroin: a review of the pharmacological literature. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **1986,** *64*:1–6.

Sharp, B., and Yaksh, T. Pain killers of the immune system. *Nature Med.*, **1997,** *3*:831–832.

Shippenberg, T.S., Herz, A., Spanagel, R., Bals-Kubik, R., and Stein, C. Conditioning of opioid reinforcement: Neuroanatomical and neurochemical substrates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1992,** *654*:347–356.

Shnider, S.M., and Levinson, G. *Anesthesia for Obstetrics*. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, **1987.**

Stack, C.G., Rogers, P., and Linter, S.P. Monoamine oxidase inhibitors and anesthesia: A review. *Br. J. Anaesth.*, **1988,** *60*:222–227.

Staritz, M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy*, **1988,** *20*(suppl.1):171–174.

Stein, C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth. Analg.*, **1993,** *76*:182–191.

von Zastrow, M., Svingos, A., Haberstock-Debic, H., and Evans, C. Regulated endocytosis of opioid receptors: Cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **2003,** *13*:348–353.

Waldhoer, M., Bartlett, S., and Whistler, J. Opioid receptors. *Ann. Rev. Biochem.*, **2004,** *73*:953–990.

Wei, L.N., Law, P.Y., and Loh, H.H. Post-transcriptional regulation of opioid receptors in the nervous system. *Front. Biosci.*, **2004,** *9*:1665–1679.

Willner, P., Ahlenius, S., Muscat, R., and Scheel-Kruger, J. The mesolimbic dopamine system. In, *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. (Willner, J., and Scheel-Kruger, J., eds.) Wiley, Chichester, England, **1991.**

World Health Organization. *Cancer Pain Relief and Palliative Care: Report of a WHO Expert Committee*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, **1990.**

World Health Organization. *Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, **1998.**

Yaksh, T.L. CNS mechanisms of pain and analgesia. *Cancer Surv.*, **1988,** *7*:5–28.

Yaster, M., and Deshpande, J.K. Management of pediatric pain with opioid analgesics. *J. Pediatr.*, **1988,** *113*:421–429.

CAPÍTULO 22

ETANOL

Michael Fleming, S. John Mihic y R. Adron Harris

El *etanol*, alcohol de dos carbonos, CH_3CH_2OH, es depresor del sistema nervioso central (SNC), y los adultos lo consiguen fácilmente; su uso es legal y aceptado en muchas sociedades y su abuso se ha transformado en un problema social. Las propiedades farmacológicas importantes del alcohol incluyen efectos en las vías gastrointestinales, aparato cardiovascular y sistema nervioso central, influencia en cuadros patológicos y también en el desarrollo prenatal. El etanol perturba el fino equilibrio entre las influencias excitadoras e inhibidoras en el encéfalo y origina desinhibición, ataxia y sedación. Después de utilizar el etanol por largo tiempo surge tolerancia, y la dependencia física se manifiesta cuando la persona deja de ingerir alcohol (abstinencia) (*véase* cap. 23). Conocer los mecanismos celulares y moleculares de estos efectos diversos del etanol *in vivo* obliga a integrar conocimientos de múltiples ciencias biomédicas.

HISTORIA Y ASPECTOS GENERALES

Las bebidas alcohólicas guardan un vínculo tan estrecho con la sociedad humana que se ha dicho que la fermentación surgió y evolucionó de manera simultánea con la civilización. Por lo comentado, se ha especulado si el uso de alcohol por los seres humanos está vinculado en sus aspectos evolutivos a la preferencia por fruta fermentada, en que la presencia del etanol denota que la fruta está lo suficiente madura pero no podrida (Dudley, 2000) (en este capítulo se utilizarán indistintamente los términos *etanol* y *alcohol*).

Los árabes crearon la destilación alrededor del año 800 a.C., y la palabra *alcohol* se deriva del árabe para "algo leve". Los alquimistas de la Edad Media estuvieron cautivados por el "espíritu" invisible que se destilaba a partir del vino, y creían que era un remedio para casi todas las enfermedades. El término *whisky (güisqui)* se deriva de *usquebaugh*, el gaélico para "agua de vida", y el alcohol se convirtió en el principal ingrediente de "tónicos" y "elíxires" ampliamente comercializados.

Aunque el abuso del consumo de alcohol y el alcoholismo constituyen importantes problemas de salud en muchos países, no siempre se han apreciado los efectos médicos y sociales de dicho abuso. La carga para la economía estadounidense es de alrededor de 185 000 millones de dólares cada año, y el alcohol causa más de 100 000 muertes cada año. Al menos 14 millones de estadounidenses satisfacen los criterios para abuso de la ingestión de alcohol o alcoholismo, pero el diagnóstico y tratamiento médicos suelen retrasarse hasta que la enfermedad está avanzada y complicada por múltiples dificultades sociales y de salud, lo cual entorpece el tratamiento. Estudios biológicos y genéticos colocan con claridad al alcoholismo entre otras enfermedades con influencias tanto genéticas como ambientales, pero los estigmas persistentes y la atribución a fracaso moral han obstaculizado el reconocimiento y la terapéutica de problemas por el consumo de alcohol. Un importante desafío para los médicos y los investigadores es crear métodos diagnósticos y terapéuticos dirigidos a este importante problema de salud.

En comparación con otras drogas, se requieren cantidades sorprendentemente grandes de alcohol para que aparezcan efectos fisiológicos, lo cual hace que su ingestión se parezca más a la de un alimento que a la de una droga. El contenido de alcohol en las bebidas varía de 4 a 6% (volumen/volumen) para la cerveza, 10 a 15% para el vino y 40% o más para licores destilados. La "graduación alcohólica *(proof)*" de una bebida que contiene alcohol es dos veces su porcentaje de alcohol (p. ej., 40% de alcohol es 80° *[proof]*). Un vaso de cerveza o vino de mesa, alguna combinación (coctel) o una copa de licores contiene en promedio 14 g de alcohol o 0.3 mol de etanol, aproximadamente. Es frecuente que una persona consuma 1 a 2 mol en el curso de horas; por tal razón, el alcohol se consume en gramos, en tanto que muchos otros fármacos son ingeridos en miligramos o microgramos. La razón del etanol en el aire alveolar teleespiratorio y el que está presente en la sangre es relativamente constante, razón por la cual cabe estimar con facilidad los niveles de alcohol en sangre (*blood alcohol levels*, BAL) en seres humanos al medir los niveles de etanol en el aire espirado; el coeficiente de partición del etanol entre la sangre y el aire alveolar es de 2 000:1, en promedio. Dada la relación causal entre el consumo excesivo de alcohol y los accidentes vehiculares, ha habido una adopción casi unánime de leyes que intentan limitar la conducción de vehículos en el lapso en que la persona está bajo la influencia del alcohol. De manera característica, en Estados Unidos los BAL de adopción legal han sido fijados en cifras de 80 mg% o menores (80 mg de etanol por 100 ml de sangre; 0.08% peso/volumen), que equivale a la concentración de 17 m*M* de etanol en la sangre. Una lata de 340 ml (12 onzas) de cerveza, un vaso de 143.5 ml (5 onzas) de vino, y una copa de 43.05 ml (1.5 onzas) de licor al 40%

contienen a grandes rasgos 14 g de etanol, y el consumo de una de estas bebidas por una persona de 70 kg produciría un BAL de alrededor de 30 mg en porcentaje. Sin embargo, es importante notar que esto es aproximado, porque la concentración sanguínea de alcohol está determinada por diversos factores, entre ellos la tasa de ingestión de bebidas alcohólicas, el género, el peso y el porcentaje de agua corporales, así como las tasas de metabolismo y de vaciamiento gástrico (*véase* "Intoxicación aguda por etanol" más adelante en este capítulo).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Absorción, distribución y metabolismo

Después de ingerido el etanol se absorbe rápido en la corriente sanguínea desde el estómago y el intestino delgado y se distribuye en el agua corporal total (0.5 a 0.7 L/kg de peso). Treinta minutos, aproximadamente, después de ingerir etanol con el estómago vacío surgen niveles sanguíneos máximos. La absorción acaece con mayor rapidez desde el intestino delgado que desde el estómago, y por tal motivo los retrasos en el vaciamiento gástrico (p. ej., por la presencia de alimento) indican absorción del etanol. Por el metabolismo de primer paso que efectúan las deshidrogenasas alcohólicas (*alcohol dehydrogenase*, ADH) de estómago e hígado, la ingestión de etanol hace que el BAL sea menor del que se mediría si se administrara por la vena la misma cantidad de alcohol. El metabolismo gástrico de etanol es menor en mujeres que en varones, lo cual puede contribuir a la mayor susceptibilidad de ellas al etanol (Lieber, 2000). La *aspirina* incrementa la biodisponibilidad del etanol al inhibir las ADH de estómago. El etanol es metabolizado en gran medida por oxidación seriada en el hígado; en primer lugar a acetaldehído, por acción de ADH, y después hasta generar ácido acético por acción de deshidrogenasa de aldehído (ALDH) (fig. 22-1). Cada fase metabólica necesita de NAD^+ (dinucleótido de nicotina y adenina *[nicotine adenine dinucleotide]*); por tal razón, la oxidación de 1 mol de etanol (46 g) a 1 mol de ácido acético necesita 2 mol de NAD^+ (en promedio 1.3 kg). Todo lo anterior rebasa de manera enorme el aporte de NAD^+ en el hígado; por tanto, la disponibilidad de NAD^+ limita el metabolismo del etanol, a 8 g o 10 ml (casi 170 mmol) por hora en un adulto de 70 kg, o alrededor de 120 mg/kg de peso/h. Por lo comentado, el metabolismo del etanol en el hígado se satura con niveles sanguíneos relativamente bajos en comparación con las ci-

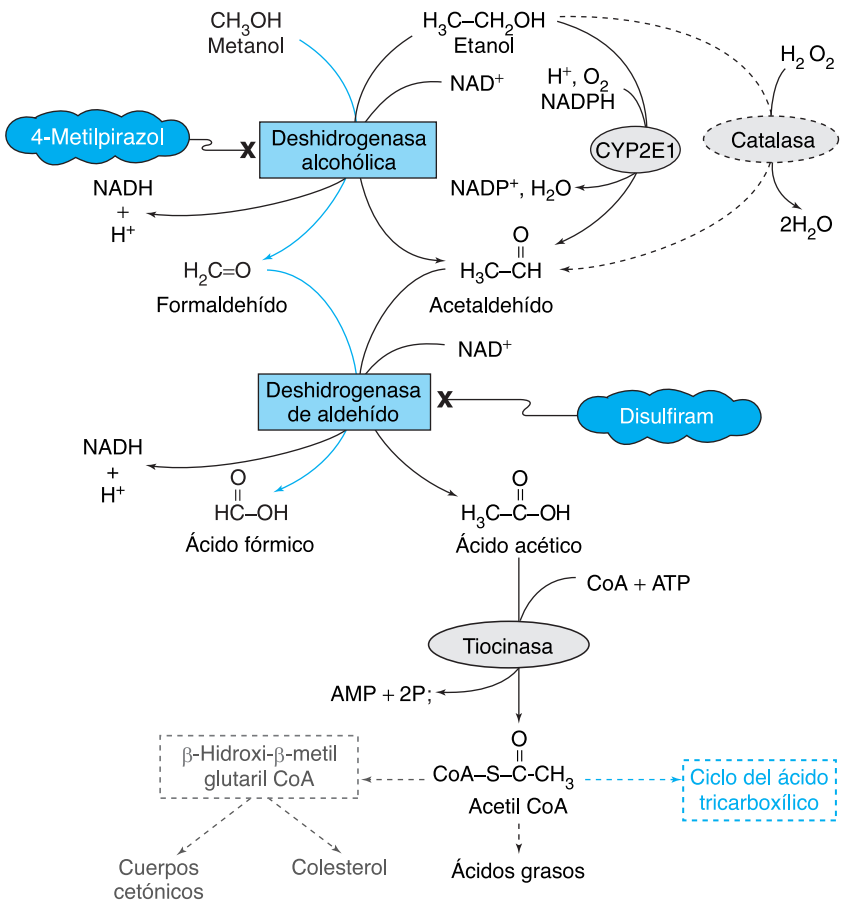


Figura 22-1. ***Metabolismo del etanol y el metanol.***

fras altas de BAL alcanzadas, y el metabolismo del etanol es un proceso de orden cero (cantidad constante por unidad de tiempo). Las cantidades pequeñas de etanol son excretadas en orina, sudor y aliento, pero el metabolismo del alcohol hasta la forma de acetato abarca 90 a 98% del etanol ingerido, en gran parte debido al metabolismo hepático por acción de ADH y ADLH. La enzima CYP2E1, que forma parte del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) del hígado también contribuye (fig. 22-1), sobre todo en concentraciones más altas de etanol y situaciones como el alcoholismo, en que puede inducirse su actividad. La catalasa también genera acetaldehído a partir del etanol, pero la disponibilidad de H_2O_2 en el hígado por lo común es demasiado pequeña como para apoyar el flujo notable de etanol por tal vía. A pesar de que por lo común CYP2E1 no constituye un factor de importancia en el metabolismo del etanol, pudiera ser un sitio importante de interacciones del etanol con otros fármacos. El consumo de etanol por largo tiempo induce la actividad de CYP2E1 y con ello incrementa la eliminación de sus sustratos y activa algunas toxinas como CCl_4. Con todo, puede disminuir la eliminación del mismo fármaco después de consumir de manera "aguda" o inmediata etanol, porque el etanol compite con ellos en cuanto a la oxidación por parte del sistema enzimático (como el caso de la *fenilhidantoína* y la *warfarina*). El gran incremento en la razón hepática NADH (NAD en su forma reducida):NAD^+ durante la oxidación de etanol origina consecuencias profundas además de limitar la velocidad del metabolismo de dicho alcohol. Surge inhibición de enzimas que necesitan de NAD^+; por ello, se acumula el lactato, disminuye la actividad del ciclo de ácido tricarboxílico y se acumula la acetilcoenzima A (acetil CoA) (y es producido en diversas cantidades a partir del ácido acético derivado del etanol; fig. 22-1). La combinación del incremento de NADH y de acetil CoA apoya la síntesis de ácidos grasos y el almacenamiento y acumulación de triacilglicéridos. Surgen cuerpos cetónicos y ello exacerba la acidosis láctica. El metabolismo de etanol por la vía de CYP2E1 hace que aumente el nivel de $NADP^+$ (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina *[nicotinamide adenine dinucleotide phosphate]*), y con ello disminuye la disponibilidad de NADPH (NADP en su forma reducida) para la generación de glutatión reducido (GSH) y, como consecuencia, se intensifica el estrés oxidativo nocivo.

Los mecanismos que explican la hepatopatía que es consecuencia del consumo inmoderado de etanol quizá reflejan una combinación compleja de los factores metabólicos, la inducción de CYP2E1 (y la activación mayor de toxinas y producción de H_2O_2 y radicales de oxígeno), y tal vez la intensificación de la liberación de endotoxina como consecuencia del efecto del etanol en la flora gramnegativa en la vía gastrointestinal. Los efectos de la ingestión inmoderada de etanol en diversos órganos se resumen más adelante en este capítulo; muy probablemente el daño a tejidos refleja el estado de desnutrición de los alcohólicos (malabsorción y falta de vitaminas A y D y tiamina), la supresión de la función inmunitaria por etanol y otros efectos generalizados.

El *metanol*, alcohol monocarbónico, es metabolizado por ADH y ALDH con consecuencias nocivas (*véase* más adelante en este capítulo). La competencia entre el metanol y el etanol respecto a ADH es la base teórica para utilizar el etanol en la intoxicación por metanol. Algunos fármacos inhiben el metabolismo del alcohol incluidos *4-metilprazol*, inhibidor de ADH útil en la intoxicación por etilenglicol, y *disulfiram*, un inhibidor de ALDH utilizado para tratar el alcoholismo (*véase* más adelante en este capítulo). El etanol también puede inhibir de manera competitiva el metabolismo de otros sustratos de ADH y CYP2E1, como metanol y etilenglicol, y por ello constituye un antídoto eficaz.

EFECTOS DEL ETANOL EN ÓRGANOS Y FUNCIONES

William Shakespeare describió los efectos farmacológicos agudos de la ingestión inmoderada de etanol en la escena del Portero (acto 2, escena 3) de *Macbeth*. El portero al que Macduff despierta del sueño inducido por el alcohol explica los tres efectos de éste y lucha con un cuarto efecto que combina los aspectos contradictorios de la confianza excesiva con el menoscabo físico:

> **Portero:** ... y debéis saber señor que la bebida provoca tres cosas.
> **Macduff:** ¿Y qué cosas son ésas que provoca la bebida?
> **Portero:** ¡Virgen santa, señor!, primero enrojece la nariz (vasodilatación cutánea), luego os hace dormir (depresión del SNC) y más tarde mear (consecuencia de la inhibición de la secreción de hormona antidiurética [vasopresina], exacerbada por la carga volumétrica). Y por lo que a las mujeres se refiere, te las recuerda y te las hace olvidar; pues si bien enciende los deseos, no deja que los cumplas. La bebida procede de tal modo que se puede decir que para la lujuria, es un agente motivo de equivocaciones; al tiempo que provoca los deseos, los deshace (los deseos imaginados que no puede materializar el cuerpo cavernoso); en resumen, es un verdadero traidor porque engaña haciendo dormir, y luego, echándote las culpas de todo, te abandona en la estacada.

Los datos de investigaciones recientes han agregado detalles a la descripción de Shakespeare (se hicieron algunas adiciones al texto del portero, y en la sección de órganos y sistemas que se expondrá), pero las consecuencias más notables del uso del etanol para distracción han sido resumidas por el portero gregario y gárrulo, cuyas consecuencias placenteras y diabólicas demuestra una influencia observada con frecuencia en las pequeñas concentraciones de etanol en el sistema nervioso central (SNC). En las secciones siguientes se señalan con detalle algunos de los efectos de dicha sustancia en los sistemas fisiológicos.

Sistema nervioso central

Innumerables personas consideran que las bebidas alcohólicas son estimulantes, pero el etanol básicamente es un depresor del sistema nervioso central. La ingestión de cantida-

des moderadas de etanol, al igual que la de otros depresores, como barbitúricos y benzodiazepinas, puede causar acciones contra ansiedad y producir desinhibición del comportamiento con una amplia gama de dosis. Los signos individuales de intoxicación varían desde afecto expansivo y vivaz hasta variaciones del estado de ánimo y arrebatos emocionales, no controlados, que pueden tener componentes violentos. Cuando hay intoxicación más grave, acontece deterioro general de la función del SNC y por último prevalece un estado de anestesia general. De cualquier modo, hay poco margen entre las acciones anestésicas y los efectos letales (por lo general originados por depresión respiratoria).

Alrededor de 10% de quienes beben alcohol progresa hacia cifras de ingestión nocivas desde los puntos de vista físico y social. El abuso crónico del consumo se acompaña de tolerancia, dependencia y ansia de la droga (*véanse* más adelante una exposición acerca de los mecanismos neuronales y cap. 23). El alcoholismo se caracteriza por ingestión compulsiva a pesar de consecuencias sociales y médicas claramente nocivas; es una enfermedad progresiva, y el daño cerebral por abuso crónico del consumo de alcohol contribuye a los déficit del funcionamiento cognitivo y el juicio que se observan en alcohólicos. El alcoholismo es una causa principal de demencia en Estados Unidos (Oslin *et al.*, 1998). El abuso crónico de la ingestión de alcohol origina disminución del tamaño del encéfalo debido a pérdida de sustancia tanto blanca como gris (Kril y Halliday, 1999). Los lóbulos frontales son en particular sensibles a daño por alcohol, y la extensión del daño depende de la magnitud y duración del consumo del mismo; los alcohólicos de mayor edad son más vulnerables que los más jóvenes (Pfefferbaum *et al.*, 1998). Tiene importancia notar que el etanol en sí es neurotóxico y, aunque la desnutrición o las deficiencias de vitaminas probablemente participan en las complicaciones del alcoholismo, como la encefalopatía de Wernicke y la psicosis de Korsakoff, en países occidentales la mayor parte del daño cerebral en estos trastornos se debe al alcohol en sí. Además de pérdida del tejido del encéfalo, el abuso de la ingestión de alcohol también reduce el metabolismo cerebral (según se establece por medio de tomografía por emisión de positrones), y este estado hipometabólico rebota hasta un nivel de metabolismo aumentado durante la desintoxicación. La magnitud del decremento del estado metabólico depende del número de años de consumo de alcohol y de la edad de los pacientes (Volkow *et al.*, 1994; *véase* más adelante en este capítulo "Mecanismos de los efectos del etanol en el sistema nervioso central").

Aparato cardiovascular

Efectos sobre las lipoproteínas séricas y cardiovasculares. En casi todos los países, el riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) se correlaciona con ingestión alta de grasa saturada en la dieta y concentraciones séricas altas de colesterol. Francia es una excepción a esta regla, con mortalidad relativamente baja por CHD a pesar de la ingestión de grandes cantidades de grasas saturadas por los franceses (la "paradoja francesa"). Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo difundido de vino por los franceses (20 a 30 g de etanol al día) es uno de los factores que confieren un efecto cardioprotector; una a tres copas al día dan por resultado un decremento de 10 a 40% del riesgo de cardiopatía coronaria, en comparación con abstemios. En contraste, la ingestión diaria de cantidades mayores de alcohol conduce a un aumento de la incidencia de fuentes no coronarias de insuficiencia cardiovascular, como arritmias, miocardiopatía y apoplejía de origen hemorrágico, lo cual compensa los efectos beneficiosos del alcohol sobre las coronarias; esto es, el alcohol tiene una curva de dosis-mortalidad "en forma de J". Los riesgos reducidos de CHD se observan a ingestiones tan bajas como media copa al día (Maclure, 1993). Las mujeres jóvenes y otras personas con riesgo bajo de cardiopatía obtienen pocos beneficios a partir de la ingestión leve a moderada de alcohol, en tanto el beneficio es claro en personas de uno u otro sexo en riesgo alto, que quizá tuvieron un infarto de miocardio. Datos basados en diversos estudios prospectivos, de cohorte, transculturales y de casos y testigos en diversas poblaciones revelan de manera constante tasas más bajas de angina de pecho, infarto de miocardio, y arteriopatía periférica en quienes consumen cantidades bajas (1 a 20 g/día) a moderadas (21 a 40 g/día) de alcohol.

Un posible mecanismo por el cual el alcohol podría disminuir el riesgo de CHD es por medio de sus efectos sobre los lípidos sanguíneos. Los cambios de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, en particular los aumentos de las lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL) (*véase* cap. 35), se han relacionado con los efectos protectores del etanol. La HDL se une al colesterol y lo regresa al hígado para eliminación o reprocesamiento, lo cual disminuye las concentraciones de colesterol en los tejidos. Así, podría esperarse que los aumentos del colesterol de HDL inducidos por etanol tengan efectos antagónicos sobre la acumulación de colesterol en las paredes arteriales, lo cual disminuye el riesgo de infarto. Alrededor de 50% de la reducción del riesgo vinculada con la ingestión de etanol se explica por cambios de las cifras totales de HDL (Langer *et al.*, 1992). La HDL se encuentra como dos subfracciones, denominadas HDL_2 y HDL_3. Las concentraciones aumentadas de HDL_2 (y posiblemente también de HDL_3) se relacionan con decremento del riesgo de infarto de miocardio. Las cifras de ambas subfracciones están aumentadas luego de consumo de alcohol (Gaziano *et al.*, 1993) y disminuyen cuando se interrumpe este último. Las apolipoproteínas A-I y A-II son componentes de la HDL; algunas partículas de HDL sólo contienen la primera, en tanto otras están compuestas de ambas. Se observan concentraciones aumentadas de apolipoproteínas tanto A-I como A-II en individuos que ingieren grandes cantidades de alcohol todos los días. En contraste, hay informes de concentraciones séricas disminuidas de apolipoproteína(a) después de periodos de consumo de alcohol. Las concentraciones altas de apolipoproteína(a) se han relacionado con aumento del riesgo de aparición de aterosclerosis.

Aunque los efectos cardioprotectores del etanol se detectaron al principio en bebedores de vino, todas las formas de bebidas alcohólicas confieren cardioprotección. Diversas bebidas alcohólicas aumentan las concentraciones de HDL en tanto disminuyen el riesgo de infarto de miocardio. Los flavonoides que se encuentran en el vino tinto (y en el jugo de uvas de color morado) pueden tener una participación adicional en la protección de la lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) contra daño de origen oxidativo. La LDL oxidada ha quedado comprendida en varios pasos de la aterogénesis (Hillbom *et al.*, 1998). Otra manera por la cual es concebible que la ingestión de alcohol podría desempeñar una función cardioprotectora es al alterar factores comprendidos en la coagulación de la sangre. La formación de coágulos es un importante paso en la génesis de infartos de miocardio, y diversos factores mantienen un equilibrio entre hemorragia y disolución de coágulo. El consumo de alcohol aumenta las concentraciones de activador del plasminógeno tisular, una enzima que disuelve coágulos (Ridker *et al.*, 1994; *véase* cap. 54), lo que disminuye la probabilidad de formación de estos últimos. Las concentraciones reducidas de fibrinógeno que se

observan después de ingestión de etanol también podrían tener efectos cardioprotectores (Rimm *et al.*, 1999), y estudios epidemiológicos han enlazado el consumo moderado de etanol con inhibición de la activación de plaquetas (Rubin, 1999).

¿Debe recomendarse o no a quienes se abstienen de la ingestión de alcohol que empiecen a consumir cantidades moderadas de etanol? La respuesta es *no*. No se han efectuado estudios clínicos con distribución al azar para aprobar la eficacia de la ingestión cotidiana de alcohol para disminuir las tasas de cardiopatía coronaria y mortalidad, y es inapropiado que los médicos recomienden la ingestión de alcohol únicamente para prevenir cardiopatía. Muchos abstemios evitan el consumo de alcohol debido a un antecedente familiar de alcoholismo, o por otras razones de salud, y no es prudente sugerir que empiecen a ingerir bebidas alcohólicas. Es necesario estimular otros cambios del estilo de vida o tratamientos médicos si los pacientes tienen riesgo de cardiopatía coronaria.

Hipertensión. El consumo inveterado de alcohol puede causar aumento de la presión arterial diastólica y sistólica (Klatsky, 1996). Los estudios indican una relación positiva, no lineal, entre ingestión de alcohol e hipertensión, no vinculada con la edad, la educación, estado en cuanto a tabaquismo, o el uso de anticonceptivos orales. El consumo de más de 30 g de alcohol al día (más de dos copas estándar) se relaciona con aumento de 1.5 a 2.3 mmHg de la presión arterial diastólica y sistólica. También se ha demostrado un efecto del tiempo; el incremento de la presión arterial diastólica y sistólica es mayor en personas que ingirieron alcohol en el transcurso de 24 h antes del examen (Moreira *et al.*, 1998). Las mujeres quizá tengan mayor riesgo que los varones (Seppa *et al.*, 1996).

Se han planteado algunas hipótesis para explicar la causa de la hipertensión inducida por el alcohol. Una de ellas sostiene que el alcohol ejerce un efecto presor directo, por un mecanismo desconocido. Los datos de estudios que han explorado los niveles de renina, angiotensina, noradrenalina, hormona antidiurética, cortisol y otros mediadores presores no han sido concluyentes. Entre las hipótesis nuevas están el aumento de los niveles de calcio intracelular con incremento ulterior en la reactividad de los vasos, estimulación del endotelio para la liberación de endotelina y la inhibición de la producción de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) que depende del endotelio (Grogan y Kochar, 1994). Otra hipótesis plantea la posibilidad de que surja un efecto indirecto. Algunos alcohólicos hipertensos dejan de beber antes de consultar al médico (Iwase *et al.*, 1995), y si disminuyen los niveles del alcohol en la sangre, la abstinencia aguda hace que aumente la tensión arterial, lo cual se refleja en mayores cifras de esta función fisiológica, cuando están en el consultorio del médico.

Se desconoce la prevalencia de hipertensión atribuible a consumo excesivo de alcohol, pero los estudios sugieren un límite de 5 a 11%. La prevalencia probablemente es más alta en varones que en mujeres debido a la ingestión más alta de alcohol por los varones. Una reducción del consumo de alcohol, o la interrupción del mismo, en bebedores inveterados tal vez reduzca la necesidad de antihipertensores o reducir la presión arterial hasta límites normales. No se ha determinado una cantidad segura de ingestión de alcohol para hipertensos que beben poco alcohol (una a dos copas por ocasión, y menos de 14 por semana). Los factores por considerar son un antecedente personal de cardiopatía de origen isquémico, un antecedente de consumo de bebidas alcohólicas en parrandas, o un antecedente familiar de alcoholismo o de accidente cerebrovascular. Los hipertensos con cualesquiera de estos factores de riesgo deben abstenerse de la ingestión de alcohol.

Arritmias cardíacas. El alcohol genera diversos efectos farmacológicos sobre la conducción cardíaca, entre ellos prolongación del intervalo QT y de la repolarización ventricular, así como estimulación simpática (Rossinen *et al.*, 1999; Kupari y Koskinen, 1998). Las arritmias auriculares relacionadas con el consumo crónico de alcohol incluyen taquicardia supraventricular, así como fibrilación y aleteo auriculares. Alrededor de 15 a 20% de los casos idiopáticos de fibrilación auricular quizá sean inducidos por ingestión crónica de etanol (Braunwald, 1997). La taquicardia ventricular puede ser el origen del aumento del riesgo de muerte súbita inexplicable que se ha observado en personas dependientes de alcohol (Kupari y Koskinen, 1998). Durante el consumo continuo de alcohol, el tratamiento de estas arritmias puede ser más resistente a cardioversión, digoxina o bloqueadores de los canales del Ca^{2+} (*véase* cap. 34). Los individuos con arritmias auriculares recurrentes o resistentes a la terapéutica deben ser interrogados con sumo cuidado acerca de la ingestión de alcohol.

Miocardiopatía. Se sabe que el etanol tiene efectos tóxicos (relacionados con la dosis) sobre el músculo tanto estriado como cardíaco. Muchos estudios han mostrado que el alcohol puede deprimir la contractilidad cardíaca y conducir a miocardiopatía (Thomas *et al.*, 1994). La ecocardiografía demuestra hipocinesia global. Los ésteres de etilo de ácidos grasos (formados a partir de la reacción enzimática del etanol con ácidos grasos libres) parecen participar en la aparición de este trastorno (Beckemeier y Bora, 1998). Alrededor de 50% de los individuos con miocardiopatía idiopática es dependiente de alcohol. Aunque los signos y síntomas clínicos de miocardiopatía idiopática y de la inducida por alcohol son similares, esta última tiene mejor pronóstico si los pacientes son hábiles para dejar de consumir bebidas alcohólicas. Las mujeres tienen mayor riesgo que los varones (Urbano-Marquez *et al.*, 1995). Puesto que 40 a 50% de las personas con miocardiopatía inducida por alcohol que siguen ingiriendo este último fallecen en el transcurso de tres a cinco años, la abstinencia persiste como el tratamiento primario. Algunos pacientes muestran reacción a diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y vasodilatadores.

Apoplejía. Los estudios clínicos indican una incidencia más alta que lo normal de apoplejía de origen hemorrágico e isquémico en personas que consumen más de 40 a 60 g de alcohol al día (Hansagi *et al.*, 1995). Muchos casos de apoplejía aparecen después de ingestión a largo plazo de bebidas alcohólicas en parrandas, en particular cuando la apoplejía ocurre en pacientes más jóvenes. Los factores causales propuestos son: 1) arritmias cardíacas y formación relacionada de trombos; 2) presión arterial alta y degeneración subsiguiente de

arterias cerebrales; 3) aumentos agudos de la presión arterial sistólica y alteración del tono de las arterias cerebrales, y 4) traumatismo craneoencefálico, inducido por consumo de alcohol. Los efectos sobre la hemostasia, la fibrinólisis y la coagulación de la sangre son variables y podrían prevenir apoplejía aguda o precipitarla (Numminen *et al.*, 1996). Hay controversias en cuanto a los efectos del alcohol sobre la formación de aneurismas intracraneales, pero el vínculo estadístico desaparece cuando se ejerce control para consumo de tabaco y género (Qureshi *et al.*, 1998).

Músculo estriado

El alcohol genera diversos efectos sobre el músculo estriado (Panzak *et al.*, 1998). La ingestión crónica, inveterada y cotidiana de alcohol se relaciona con decremento de la fuerza muscular incluso cuando en los estudios se ejerce control para otros factores, como edad, consumo de nicotina o enfermedad crónica. Las dosis grandes de alcohol también generan daño irreversible del músculo, que se expresa por incremento notorio de la actividad de la fosfocinasa de creatina en el plasma. Las biopsias musculares de bebedores inveterados también manifiestan decremento de las reservas de glucógeno, y de la actividad de la cinasa de piruvato (Vernet *et al.*, 1995). Alrededor de 50% de quienes ingieren bebidas alcohólicas de manera crónica e inveterada tiene datos de atrofia de fibras tipo II. Estos cambios se correlacionan con reducciones de la síntesis de proteína muscular y de las actividades de carnosinasa en el suero (Wassif *et al.*, 1993). La mayoría de los pacientes con alcoholismo crónico genera cambios electromiográficos, y en muchos hay datos de miopatía del músculo estriado similares a los de la miocardiopatía de origen alcohólico.

Temperatura corporal

La ingestión de etanol causa una sensación de calor porque el alcohol aumenta el flujo sanguíneo cutáneo y gástrico. Tal vez también exista incremento de la sudación. Por ende, se pierde calor con mayor rapidez, y la temperatura interna disminuye. Después del consumo de grandes cantidades de etanol, el mecanismo regulador de la temperatura central en sí queda deprimido, y el decremento de la temperatura corporal puede tornarse pronunciado. La influencia del alcohol sobre la disminución de la temperatura corporal es mayor y más peligrosa cuando la temperatura ambiente es baja. Estudios de muertes por hipotermia sugieren que en estos casos el alcohol es un importante factor de riesgo. Los pacientes con extremidades isquémicas como consecuencia de vasculopatía periférica son en particular sensibles a daño por frío (Proano y Perbeck, 1994).

Diuresis

El alcohol inhibe la liberación de vasopresina (hormona antidiurética) (*véase* cap. 29) desde la parte posterior de la hipófisis, lo cual da por resultado aumento de la diuresis (Leppaluoto *et al.*, 1992). La carga volumétrica que acompaña a la ingestión de alcohol complementa la diuresis que surge como consecuencia de una menor secreción de vasopresina. Los alcohólicos tienen menos gasto urinario que los sujetos testigo en reacción a exposición a una dosis de etanol, hecho que sugiere que aparece tolerancia a los efectos diuréticos de este último (Collins *et al.*, 1992). Los alcohólicos que están absteniéndose de la ingestión de alcohol muestran aumento de la liberación de vasopresina y retención consecuente de agua, así como hiponatremia por dilución.

Tubo digestivo

Esófago. El alcohol suele ser el factor causal primario o uno de múltiples factores causales vinculados con disfunción esofágica. El etanol también se relaciona con la aparición de reflujo esofágico, esófago de Barrett, rotura traumática del esófago, desgarros de Mallory-Weiss y cáncer esofágico. En comparación con no fumadores, no alcohólicos, los pacientes con dependencia de alcohol que fuman tienen riesgo 10 veces mayor de presentar cáncer del esófago. A concentraciones sanguíneas bajas de alcohol hay poco cambio de la función esofágica, pero a cifras más altas, sobreviene decremento del peristaltismo y de la presión en el esfínter esofágico inferior. Los pacientes con esofagitis crónica por reflujo pueden mostrar reacción a inhibidores de la bomba de protones (*véase* cap. 36) y a la abstención de alcohol.

Estómago. El consumo inveterado de alcohol puede alterar la barrera mucosa gástrica y causar gastritis aguda y crónica. El etanol parece estimular las secreciones gástricas al excitar a los nervios sensitivos en la mucosa de los carrillos y del estómago, y al favorecer la liberación de gastrina e histamina. Las bebidas que contienen más de 40% de alcohol también tienen un efecto tóxico directo sobre la mucosa gástrica. En tanto estos efectos se observan más a menudo en bebedores inveterados crónicos, pueden ocurrir luego de ingestión moderada, o a corto plazo, o ambos, de alcohol. El diagnóstico quizá no esté claro porque en muchos sujetos la exploración endoscópica y las radiografías de la parte alta del tubo digestivo resultan normales. Los síntomas clínicos incluyen dolor epigástrico agudo que se alivia con antiácidos o bloqueadores de los receptores de histamina H_2 (*véase* cap. 36).

No se cree que el alcohol participe en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica. Al contrario de la gastritis aguda y crónica, la enfermedad ulcerosa péptica no es más frecuente en alcohólicos. Sin embargo, el alcohol exacerba la evolución y la gravedad clínicas de los síntomas de úlcera. Parece actuar de manera sinérgica con *Helicobacter pylori* para retrasar la curación (Lieber, 1997a). La hemorragia aguda desde la mucosa gástrica, en tanto es rara, puede ser una urgencia que pone en peligro la vida. La hemorragia de la parte alta del tubo digestivo se relaciona más a menudo con varices esofágicas, rotura traumática del esófago y anormalidades de la coagulación.

Intestinos. Muchos alcohólicos tienen diarrea crónica como resultado de malabsorción en el intestino delgado (Addolo-

rato *et al.*, 1997). El principal síntoma es la evacuación frecuente de heces aguadas. Las fisuras rectales y el prurito anal que suelen relacionarse con consumo inveterado de bebidas alcohólicas probablemente se relacionan con diarrea crónica. La diarrea se origina por cambios estructurales y funcionales en el intestino delgado (Papa *et al.*, 1998); la mucosa intestinal muestra vellosidades aplanadas, y las cifras de enzimas digestivas a menudo están disminuidas. Estos cambios suelen ser reversibles luego de un periodo de abstinencia. El tratamiento se basa en la restitución de vitaminas y electrólitos esenciales, lentificación del tiempo de tránsito con un fármaco como loperamida (*véase* cap. 38), y abstinencia absoluta de la ingestión de alcohol. Los pacientes con deficiencias graves de magnesio (magnesio sérico de menos de 1.0 meq/L) o los sintomáticos (con signo de Chvostek o asterixis) deben recibir restitución con 1 g de sulfato de magnesio por vía intravenosa o intramuscular cada 4 h hasta que el magnesio sérico sea mayor de 1.0 meq/L (Sikkink y Fleming, 1992).

Páncreas. El consumo inveterado de alcohol es la causa más frecuente de pancreatitis tanto aguda como crónica en Estados Unidos. En tanto se ha sabido que la pancreatitis ocurre después de un episodio único de ingestión de mucho alcohol, el consumo de bebidas alcohólicas inveterado y prolongado es frecuente en la mayoría de los afectados. La pancreatitis aguda de origen alcohólico se caracteriza por inicio repentino de dolor abdominal, náusea, vómito y concentraciones séricas o urinarias aumentadas de enzimas pancreáticas. La tomografía computadorizada se está utilizando cada vez más para pruebas diagnósticas. En tanto la mayor parte de las crisis no resulta letal, puede aparecer pancreatitis hemorrágica y conducir a choque, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y muerte. El tratamiento por lo general comprende restitución de líquidos por vía intravenosa (a menudo con aspiración nasogástrica) y analgésicos opioides. La causa de la pancreatitis aguda probablemente se relaciona con un efecto metabólico tóxico directo del alcohol sobre las células acinares del páncreas. Los ésteres de ácidos grasos y las citocinas parecen tener una participación importante (Schenker y Montalvo, 1998).

En 66% de los individuos con pancreatitis recurrente de origen alcohólico aparecerá pancreatitis crónica. Esta última se trata al restituir las deficiencias endocrinas y exocrinas que sobrevienen por insuficiencia del páncreas. La aparición de hiperglucemia a menudo requiere insulina para controlar las concentraciones de glucosa en sangre. Es posible que se requieran enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa y proteasas) en cápsulas para tratar malabsorción (*véase* cap. 37). La dosis promedio de lipasa es de 4 000 a 24 000 unidades (U) con cada comida y con cada colación. Muchos pacientes con pancreatitis crónica presentan un síndrome de dolor crónico. En tanto los opioides pueden ser útiles, dado que entre alcohólicos se observa con cierta frecuencia dependencia cruzada para otras drogas, en esta población se prefieren los métodos de alivio del dolor sin narcóticos, como antiinflamatorios, antidepresivos tricíclicos, ejercicio, técnicas de relajación y autohipnosis. En particular, en el caso de sujetos que reciben opioides por largo tiempo para tratar la pancreatitis crónica, asumen importancia los "contratos" terapéuticos y las evaluaciones frecuentes en busca de signos de adicción.

Hígado. El etanol produce un conjunto de efectos nocivos, vinculados con la dosis, en el hígado (Fickert y Zatloukal, 2000). Los efectos primarios son infiltración adiposa del hígado, hepatitis y cirrosis. Debido a su toxicidad intrínseca, el alcohol puede lesionar el hígado en ausencia de deficiencias de la dieta (Lieber, 1994). La acumulación de grasa en el hígado es un acontecimiento temprano y puede ocurrir en individuos normales después de la ingestión de cantidades relativamente pequeñas de etanol. Esta acumulación depende de inhibición tanto del ciclo del ácido tricarboxílico como de la oxidación de grasas, debido en parte a la generación excesiva de NADH producida por las acciones de las deshidrogenasas de alcohol y de aldehído (*véase* fig. 22-1).

La fibrosis, originada por necrosis de tejido e inflamación crónica, es la causa de la cirrosis de origen alcohólico. El tejido hepático normal queda sustituido por tejido fibroso. El alcohol afecta directamente las células estrelladas del hígado; el consumo a largo plazo del etanol se acompaña de la transformación de las células mencionadas en otras similares a miofibroblastos que producen colágeno (Lieber, 1998), con lo cual se deposita colágeno alrededor de las venillas terminales del hígado (Worner y Lieber, 1985). El signo histológico característico de la cirrosis alcohólica es la formación de cuerpos de Mallory que, según expertos, dependen de la alteración de la citoqueratina, que es parte del citoesqueleto intermedio (Denk *et al.*, 2000).

Se han planteado diversos mecanismos moleculares para explicar la cirrosis alcohólica. En modelos de primates, el alcohol altera la peroxidación de fosfolípidos. El etanol disminuye los niveles de fosfatidilcolina en la mitocondria del hígado, cambio que se acompaña de una mayor actividad de oxidasa y consumo de oxígeno (Lieber *et al.*, 1994a,b). Las citocinas, como el factor del crecimiento transformador β y el factor de necrosis tumoral α, pueden aumentar las tasas de fibrinogénesis y fibrosis dentro del hígado (McClain *et al.*, 1993). Se cree que el acetaldehído genera diversos efectos adversos, entre ellos agotamiento de glutatión (Lieber, 2000), agotamiento de vitaminas y minerales que se encuentran en concentraciones ínfimas, y decremento del transporte de proteínas y de la secreción de las mismas debido a inhibición de la polimerización de tubulina (Lieber, 1997b). La toxicidad hepática inducida por *paracetamol* (*véase* cap. 26) se ha relacionado con cirrosis de origen alcohólico como resultado de aumento (inducido por alcohol) de la producción microsómica de metabolitos tóxicos del paracetamol (Whitcomb y Block, 1994). La insuficiencia hepática que es consecuencia de la cirrosis y que surge por una menor eliminación de toxinas como el amonio (*véanse* los comentarios sobre lactulosa en el cap. 38) también puede contribuir a la encefalopatía de origen hepático inducida por alcohol. El etanol también parece aumentar la formación de radical hidroxietilo libre intracelular (Mantle y Preedy, 1999), y hay pruebas de que las endotoxinas pueden participar en el inicio de hepatopatía inducida por alcohol y la exacerbación de la misma. La hepatitis C parece ser un cofactor importante en la aparición de hepatopatía de origen alcohólico en etapa terminal (Regev y Jeffers, 1999).

Se han valorado varias estrategias para tratar enfermedad hepática de origen alcohólico. La *prednisolona* puede mejorar la supervivencia en pacientes con encefalopatía hepática (Lieber, 1998). Se ha encontrado que los nutrimentos, como la *S-adenosilmetionina* y la *lecitina poliinsaturada*, tienen efectos beneficiosos en primates no humanos, y se están efectuando estudios clínicos sobre dichos compuestos. Otros medicamentos que se han probado son *oxandrolona*, *propiltiouracilo* (Orrego *et al.*, 1987) y *colquicina* (colchicina) (Lieber, 1997b). Sin

embargo, en la actualidad ninguno de estos fármacos está aprobado en Estados Unidos para la terapéutica de hepatopatía de origen alcohólico. El tratamiento primario actual de la insuficiencia hepática es el trasplante de hígado y al mismo tiempo abstenerse del etanol. Los estudios de resultados a largo plazo sugieren que las personas con dependencia alcohólica tienen índices de supervivencia similares a los de pacientes con otros tipos de hepatopatías. Los alcohólicos que tienen también hepatitis C pueden reaccionar y mejorar con interferón 2α (McCullough y O'Connor, 1998) (*véase* cap. 52).

Vitaminas y minerales

La falta casi completa de proteínas, vitaminas y casi todos los otros nutrimentos en bebidas alcohólicas predispone a quienes ingieren grandes cantidades de alcohol a deficiencias de la nutrición. Los alcohólicos suelen presentarse con estas deficiencias debido a decremento de la ingestión o de la absorción, o a alteraciones de la utilización de nutrimentos. La neuropatía periférica, la psicosis de Korsakoff y la encefalopatía de Wernicke que se observan en alcohólicos probablemente dependen de deficiencias del complejo B de vitaminas (en particular de tiamina), aunque no se ha excluido toxicidad directa producida por el alcohol en sí (Harper, 1998). El abuso crónico del consumo de alcohol disminuye la ingestión de retinoides y carotenoides en la dieta, y aumenta el metabolismo del retinol por la inducción de enzimas desintegradoras (Leo y Lieber, 1999). El retinol y el etanol compiten por el metabolismo por las deshidrogenasas alcohólicas; por ende, los complementos de vitamina A deben vigilarse con sumo cuidado en alcohólicos cuando están ingiriendo alcohol, a fin de evitar hepatotoxicidad inducida por retinol. El consumo crónico de alcohol impone estrés oxidativo sobre el hígado debido a la generación de radicales libres, lo cual contribuye a lesión hepática inducida por etanol. Los efectos antioxidantes del tocoferol α (vitamina E) pueden aminorar parte de esta toxicidad inducida por etanol en el hígado (Nordmann, 1994). Las concentraciones plasmáticas de tocoferol α suelen hallarse reducidas en alcohólicos que tienen miopatía en comparación con los que no padecen esta última.

La ingestión crónica de alcohol ha sido involucrada en la osteoporosis (*véase* cap. 61). Aún no están claras las razones de este decremento de la masa ósea, aunque se ha relacionado la actividad osteoblástica alterada. La administración aguda de etanol produce una reducción inicial de las concentraciones séricas de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) y de Ca^{2+}, seguida por un incremento de rebote de la PTH que no restituye las cifras de Ca^{2+} a lo normal. La hipocalcemia que se observa luego de ingestión crónica de alcohol tampoco parece estar vinculada con los efectos de éste sobre las cifras de PTH, y es probable que el alcohol inhiba el remodelado óseo mediante un mecanismo independiente de hormonas reguladoras del Ca^{2+} (Sampson, 1997). La vitamina D también puede participar. Dado que la vitamina D requiere hidroxilación en el hígado para quedar activada, el daño hepático inducido por alcohol puede afectar de manera indirecta la función de dicha vitamina en la absorción intestinal y renal de calcio.

Los alcohólicos tienden a mostrar concentraciones séricas y cerebrales disminuidas de magnesio, lo cual tal vez contribuya a la predisposición de estos sujetos a lesiones cerebrales como apoplejía (Altura y Altura, 1999). Los déficit de las concentraciones intracelulares de magnesio pueden alterar las vías bioenergéticas citoplásmicas y mitocondriales, situación que en potencia conduce a sobrecarga de calcio e isquemia. Aunque hay acuerdo general respecto a que las concentraciones totales de magnesio se hallan disminuidas en alcohólicos, se encuentra menos claro que esto también se aplique al magnesio ionizado, la forma que tiene actividad fisiológica (Hristova *et al.*, 1997). A veces se utiliza sulfato de magnesio en el tratamiento de abstinencia de alcohol, pero se ha cuestionado la eficacia de esta terapéutica (Erstad y Cotugno, 1995).

Función sexual

A pesar de la creencia difundida de que el alcohol puede mejorar la actividad sexual, se nota con mayor frecuencia el efecto opuesto. Muchas drogas de abuso, incluido el alcohol, tienen efectos desinhibidores que pueden conducir al principio a incremento de la libido. No obstante, con el consumo excesivo a largo plazo, el alcohol suele dar pie a deterioro de la función sexual. En tanto la interrupción de la ingestión de alcohol puede revertir muchos problemas sexuales, las personas con atrofia gonadal importante tienen menos probabilidades de generar reacción a la suspensión del consumo (Sikkink y Fleming, 1992).

El alcohol puede dar pie a impotencia en varones con ingestión tanto aguda como crónica. El aumento de las concentraciones sanguíneas de alcohol conduce a disminución de la excitación sexual, incremento de la latencia eyaculatoria y disminución del placer orgásmico. La incidencia de impotencia puede ser de hasta 50% en pacientes con alcoholismo crónico. Además, muchos alcohólicos crónicos presentarán atrofia testicular y decremento de la fecundidad. El mecanismo comprendido en esto es complejo y probablemente consta de función hipotalámica alterada y un efecto tóxico directo del alcohol sobre las células de Leydig. Las concentraciones de testosterona quizás estén deprimidas, pero muchos varones dependientes de alcohol tienen cifras normales de testosterona y estrógeno. La ginecomastia se relaciona con hepatopatía de origen alcohólico, y muestra vínculo con aumento de la reacción celular a los estrógenos y con metabolismo acelerado de la testosterona.

Se entiende menos la función sexual en mujeres dependientes de alcohol. Muchas alcohólicas se quejan de disminución de la libido y de la lubricación vaginal, así como de anormalidades del ciclo menstrual. Los ovarios a menudo son pequeños y no muestran desarrollo folicular. Algunos datos sugieren tasas de fecundidad más bajas en alcohólicas. Es probable que la presencia de trastornos concomitantes, como anorexia nerviosa o bulimia, agrave el problema. El pronóstico para varones y mujeres que se hacen abstemios es favorable cuando no hay insuficiencia hepática o gonadal importante (O'Farrell *et al.*, 1997).

Efectos hematológicos e inmunitarios

El consumo crónico de alcohol se relaciona con diversas anemias. Puede ocurrir anemia microcítica debida a pérdida de sangre y deficiencia de hierro crónicas. Suele haber anemia

macrocítica y aumentos del volumen corpuscular medio, y tal vez sobrevengan en ausencia de deficiencias de vitaminas. También es posible que sobrevenga anemia normocrómica debido a los efectos de la enfermedad crónica sobre la hematopoyesis. En presencia de enfermedad grave del hígado, los cambios morfológicos pueden incluir la aparición de equinocitos, esquistocitos y sideroblastos en anillo. La anemia sideroblástica inducida por alcohol quizá tenga reacción a restitución de vitamina B_6 (Wartenberg, 1998). La ingestión de alcohol también se relaciona con trombocitopenia reversible. Es raro que haya cifras plaquetarias menores de 20 000/mm^3. La hemorragia es rara a menos que haya una alteración de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K_1 (*véase* cap. 54); los mecanismos propuestos se enfocan al atrapado de plaquetas en el bazo y la médula ósea.

El alcohol también afecta los granulocitos y los linfocitos (Schirmer *et al.*, 2000). Los efectos incluyen leucopenia, alteraciones de subgrupos de linfocitos, decremento de la mitogénesis de células T y cambios de la producción de inmunoglobulina. Estos trastornos pueden participar en la hepatopatía relacionada con alcohol. En algunos pacientes, una depresión de la migración de leucocitos hacia zonas inflamadas puede explicar en parte la resistencia inadecuada de los alcohólicos a algunos tipos de infección (esto es, neumonía por *Klebsiella*, listeriosis, tuberculosis). El consumo de alcohol también puede alterar la distribución de células linfoides y la función de las mismas al alterar la regulación de citocina, en particular la que comprende interleucina 2 (IL-2). El alcohol parece participar en la aparición de infección por VIH-1. Estudios *in vitro* con linfocitos humanos sugieren que el alcohol puede suprimir la función de linfocitos T CD4 y la producción de IL-2 estimulada por concanavalina A, y aumentar la replicación de VIH *in vitro*. Más aún, las personas que abusan de la ingestión de alcohol tienen tasas más altas de comportamiento sexual de alto riesgo.

INTOXICACIÓN AGUDA POR ETANOL

Cuando la concentración de etanol en la sangre es de 20 a 30 mg/100 ml, han quedado de manifiesto aumento del tiempo de reacción, disminución del control motor fino, impulsividad y alteraciones del juicio. Más de 50% de las personas presenta intoxicación manifiesta hacia una concentración sanguínea de 150 mg/100 ml. En casos fatales, las cifras promedio son de unos 400 mg/100 ml, aunque los individuos con tolerancia al alcohol pueden soportarlas. La definición de intoxicación varía con el estado y el país. En Estados Unidos, en la mayor parte de los estados la concentración de etanol definida como intoxicación es de 80 mg/100 ml. Cada vez hay más pruebas de que la disminución del límite a 50 a 80 mg/100 ml puede reducir mucho las lesiones y muertes por accidentes en vehículos motorizados. En tanto el alcohol es sensible de cuantificarse en saliva, orina, sudor y sangre, la medición de las cifras en el aire espirado persiste como el método primario para valorar la magnitud de intoxicación.

Muchos factores, como el peso y la composición corporales, así como la tasa de absorción a partir del tubo digestivo, determinan la concentración de etanol en la sangre después de ingestión de una cantidad dada de etanol. En promedio, el consumo de tres copas estándar (42 g de etanol) con el estómago vacío da por resultado una concentración sanguínea máxima de 67 a 92 mg/100 ml en varones. Después de una comida mixta, la concentración sanguínea máxima por tres copas es de 30 a 53 mg/100 ml en varones. Las cifras de alcohol en la sangre serán más altas en mujeres que en varones que ingieren la misma cantidad de alcohol porque, en promedio, las mujeres son más pequeñas, tienen menos agua corporal por unidad de peso hacia la cual pueda distribuirse el etanol, y tienen menos actividad de deshidrogenasa alcohólica. En individuos con función hepática normal, el etanol se metaboliza a una tasa de una copa estándar cada 60 a 90 minutos.

Los signos y síntomas característicos de la intoxicación por alcohol se conocen bien. Sin embargo, puede ocurrir un diagnóstico erróneo de embriaguez en pacientes que parecen ebrios mas no han ingerido etanol. Por ejemplo, el coma de origen diabético puede confundirse con intoxicación grave por alcohol. La intoxicación por drogas, las enfermedades cardiovasculares y las fracturas de cráneo también pueden confundirse con intoxicación por alcohol. El olor del aire espirado de una persona que ha consumido etanol no se debe a vapor de este último sino a impurezas en las bebidas alcohólicas. El olor del aire espirado en un caso de intoxicación sospechada puede ser desorientador, y es posible que haya otras causas de olor en el aire espirado similar al que aparece luego de ingestión de alcohol. Es necesario cuantificar las concentraciones de alcohol en sangre para confirmar intoxicación por alcohol o excluirla (Schuckit, 1995).

El tratamiento de la intoxicación aguda por alcohol se basa en la gravedad de la depresión respiratoria y del sistema nervioso central (SNC). Dicha intoxicación tal vez sea una urgencia médica, y en Estados Unidos varias personas fallecen cada año por este trastorno. Los pacientes que se encuentran en coma, y que generan datos de depresión respiratoria deben intubarse para proteger las vías respiratorias y proporcionar asistencia ventilatoria. Puede lavarse el estómago, pero es necesario tener cuidado de evitar aspiración pulmonar del líquido que fluye de regreso. Dado que el etanol es libremente mezclable en agua, puede eliminarse del organismo por medio de hemodiálisis (Schuckit, 1995).

La intoxicación aguda por alcohol no siempre se relaciona con coma, y el tratamiento primario es la observación cuidadosa. El cuidado habitual comprende observar al paciente en la sala de urgencias durante 4 a 6 h en tanto los tejidos metabolizan el etanol ingerido. Las concentraciones sanguíneas de alcohol se reducirán a una tasa de unos 15 mg/100 ml/h. Durante este periodo, algunos individuos pueden mostrar comportamiento en extremo violento. Se han utilizado sedantes y antipsicóticos para tranquilizar a esos pacientes. Sin embargo, es necesario tener mucho cuidado cuando se utilizan sedantes para tratar a quienes han ingerido una cantidad excesiva de otro depresor del SNC, esto es, etanol, debido a efectos sinérgicos.

APLICACIONES CLÍNICAS DEL ETANOL

Puede inyectarse alcohol deshidratado muy cerca de nervios o de ganglios simpáticos para aliviar el dolor de larga evolución relacionado con neuralgia del trigémino, carcinoma inoperable y otros padecimientos. También se han utilizado inyecciones de etanol por vías epidural, subaracnoidea y paravertebral lumbar para dolor inoperable. Por ejemplo, las inyecciones paravertebrales lumbares de etanol pueden destruir ganglios simpáticos y, así, generar vasodilatación, aliviar el dolor y favorecer la curación de lesiones en pacientes con vasculopatía de las extremidades inferiores.

La administración sistémica de alcohol se circunscribe al tratamiento de la intoxicación por alcohol metílico y etilenglicol. La ingestión origina que se formen metabolitos del etanol, como formaldehído y ácido fórmico (fig. 22-1). El ácido recién mencionado daña los nervios, y sus efectos en la retina y el nervio óptico pueden originar ceguera. El tratamiento consiste en bicarbonato de sodio para combatir la acidosis, hemodiálisis y la administración de etanol que lentifica la producción de ácido fórmico al competir con el metanol por el metabolismo de la deshidrogenasa alcohólica.

Ya no se recomienda el uso de alcohol para tratar síndrome de abstinencia del mismo, o a pacientes obstétricas con contracciones prematuras. En algunos centros médicos, se sigue utilizando alcohol para prevenir síndrome de supresión de alcohol o disminuir el riesgo del mismo en pacientes posoperatorios, pero quizá sea más apropiado administrar una combinación de *benzodiazepina* con *haloperidol* o *clonidina* (Spies y Rommelspacher, 1999).

MECANISMOS DE LOS EFECTOS DEL ETANOL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Intoxicación aguda

El alcohol altera el fino equilibrio entre influencias excitadoras e inhibidoras en el encéfalo, lo cual da por resultado ansiólisis, ataxia y sedación. Esto se logra al aumentar la neurotransmisión inhibidora o antagonizar la excitadora. Aunque durante mucho tiempo se creyó que el etanol actúa de manera inespecífica al alterar lípidos en las membranas celulares, ahora se cree que las proteínas constituyen los sitios moleculares primarios de acción del etanol. Se han identificado diversos sitios putativos en los cuales puede actuar el etanol, y es probable que este último produzca sus efectos al alterar de manera simultánea la función de diversas proteínas que quizás influyan sobre la excitabilidad neuronal. Un tema clave ha sido identificar las proteínas que determinan dicha excitabilidad y que son sensibles al etanol a las concentraciones bajas (5 a 20 m*M*) que producen efectos en el comportamiento.

Canales de iones. Diversos tipos de canales de iones en el SNC son sensibles al etanol, entre ellos representantes de las familias de canales sensibles a ligando y regulados por proteína G, y canales de iones sensibles al voltaje. Los mediadores primarios de la neurotransmisión inhibitoria en el encéfalo son los receptores ácido aminobutírico γ A (*γ-aminobutyric acid A,* $GABA_A$) sensibles a ligando, cuya función aumenta de manera notoria por diversas clases de sedantes, hipnóticos y anestésicos, entre ellos barbitúricos, benzodiazepinas y anestésicos volátiles (*véase* cap. 12). Datos bioquímicos, electrofisiológicos y del comportamiento sustanciales indican que el receptor $GABA_A$ es un blanco importante para las acciones *in vivo* del etanol. El antagonista del receptor $GABA_A$ *bicuculina,* así como los antagonistas en el sitio de unión de benzodiazepinas en receptores $GABA_A$ disminuyen el consumo de alcohol en modelos animales. Además, la administración del agonista de receptor $GABA_A$ *muscimol* hacia regiones específicas del sistema límbico en ratas puede sustituir al etanol en estudios de discriminación (Mihic, 1999). La composición de la subunidad (en particular δ) (Wallner *et al.,* 2003) y el estado de fosforilación (Kumar *et al.,* 2004) del receptor $GABA_A$ modifican su sensibilidad al etanol.

Los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales (*véase* cap. 8) también pueden ser blancos moleculares notorios de la acción del alcohol (Narahashi *et al.,* 1999). Se ha informado tanto de aumento como de inhibición de la función de receptores de acetilcolina nicotínicos, dependiendo de la concentración de la subunidad de receptor y de las concentraciones de etanol probadas. Los efectos del etanol sobre estos receptores pueden tener importancia particular, puesto que hay una relación observada entre tabaquismo e ingestión de alcohol en seres humanos. Además, varios estudios en modelos animales indican que la nicotina aumenta el consumo de alcohol (Smith *et al.,* 1999).

Los receptores de glutamato inotrópicos excitadores se dividen en las clases de receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y no NMDA; estos últimos están compuestos de subtipos de receptor cainato y ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) (*véase* cap. 12). El etanol inhibe la función de los subtipos de receptores NMDA y cainato, en tanto los receptores AMPA son en gran parte resistentes al alcohol (Carta *et al.,* 2003). Al igual que con los receptores $GABA_A$, la fosforilación del receptor de glutamato puede determinar la sensibilidad al etanol. La cinasa de tirosina Fyn fosforila a receptores NMDA, lo cual los torna menos sensibles a inhibición por etanol (Anders *et al.,* 1999) y quizá explica por qué los ratones sometidos a manipulación genética que carecen de Fyn tienen mucho mayor sensibilidad a los efectos hipnóticos del etanol. Varios otros tipos de canales son sensibles al alcohol a concentraciones que se alcanzan de manera sistemática *in vivo*. El etanol aumenta la actividad de canales de potasio activados por calcio de conductancia grande en terminales neurohipofisarias (Dopico *et al.,* 1999), lo cual tal vez contribuye a la liberación reducida de oxitocina y vasopresina después de ingestión de etanol. El etanol también inhibe los canales de Ca^{2+} tipo N y P/Q de una manera que puede antagonizarse por fosforilación de canales por la cinasa de proteína A (*protein kinase A,* PKA) (Solem *et al.,* 1997). Los canales de potasio BK también constituyen un sitio en que actúa el alcohol (Davies *et al.,* 2003). Los efectos diversos del etanol en los canales iónicos y otras proteínas de envío de señales pudieran depender de su capacidad de sustituir el agua en las cavidades proteínicas (Trudell y Harris, 2004).

Cinasas de proteína y enzimas emisoras de señales. La fosforilación por varias cinasas de proteína puede afectar el funcionamiento de muchos receptores. Las consecuencias en el comportamiento de esto se ilustraron en ratones mutantes nulos que carecen de la isoforma γ y de la cinasa de proteína C (PKC); estos ratones muestran efectos reducidos del etanol medidos desde el punto de vista del comportamiento, y pérdida del aumento por el etanol de los efectos del GABA medidos *in vitro* (Harris *et al.,* 1995). Hay cierta incertidumbre respecto de si el etanol interactúa de manera directa o no con la PKC. También se cree que el etanol afecta las cascadas de transducción de señal intracelulares, como las que incluyen cinasas de proteína activadas por mitógenos (*mitogen-activated protein kinases,* MAPK) y cinasa de tirosina, y receptores de factor neurotrófico (Valenzuela y Harris, 1997). La translocación de PKC y PKA entre compartimientos subcelulares también es sensible al alcohol (Constantinescu *et al.,* 1999).

El etanol aumenta las actividades de algunas de las nueve isoformas de adenililciclasa; la isoforma tipo VII es la más sensible (Tabakoff y Hoffman, 1998). Esto favorece la producción aumentada de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico y, así,

incremento de la actividad de PKA. Las acciones del etanol parecen estar mediadas por activación de la proteína G estimulante (*stimulant G protein*, G_s), así como por promoción de la interacción entre la proteína G_s y la porción catalítica de la adenililciclasa. Se han informado decrementos de las actividades de esta última en alcohólicos, e incluso en no bebedores con antecedentes familiares de alcoholismo, lo cual sugiere que la actividad disminuida de adenililciclasa quizá sea un rasgo marcador para alcoholismo (Menninger *et al.*, 1998).

Tolerancia y dependencia

Tolerancia se define como una reacción de comportamiento o fisiológica reducida a la misma dosis de etanol (*véase* cap. 23). Hay una notoria tolerancia aguda detectable poco después de la administración de etanol. La tolerancia aguda puede demostrarse al medir deterioro del comportamiento a los mismos BAL en el extremo ascendente de la fase de absorción de la curva de BAL-tiempo (minutos después de la ingestión de etanol), y en el extremo descendente de la curva a medida que los BAL se disminuyen por metabolismo (1 h o más después de la ingestión). El deterioro del comportamiento y las sensaciones subjetivas de intoxicación son mucho mayores a un BAL dado en el extremo ascendente que en el descendente. También hay una tolerancia crónica que aparece en bebedores inveterados a largo plazo. En contraste con la tolerancia aguda, la crónica suele tener un componente metabólico debido a inducción de enzimas que metabolizan alcohol.

La *dependencia física* se demuestra por el desencadenamiento de un síndrome de abstinencia cuando se termina el consumo de alcohol. Los síntomas y la gravedad dependen de la magnitud de la ingestión de alcohol y de la duración de la misma, e incluyen alteraciones del sueño, activación del sistema nervioso autónomo (simpático), insomnio, temores y, en casos graves, crisis convulsivas. Además, dos o más días después de la abstinencia algunos individuos experimentan *delirium tremens*, que se caracteriza por alucinaciones, ideas delirantes, fiebre y taquicardia. Esto a veces resulta letal. Otro aspecto de la dependencia es el ansia de alcohol, y el comportamiento de búsqueda de la droga, que suelen denominarse *dependencia psicológica.*

La tolerancia al etanol y la dependencia física al mismo se estudian con facilidad en modelos animales. Se han caracterizado cepas de ratones con diferencias genéticas de la tolerancia y la dependencia, y se encuentra en proceso una búsqueda de los genes importantes (Crabbe, 2002). No se entienden por completo los mecanismos neurobiológicos de tolerancia y dependencia, pero el consumo crónico de alcohol da por resultado cambios de la emisión de señales sinápticas e intracelulares, probablemente debido a modificaciones de la expresión de genes. La mayor parte de los sistemas afectados de manera aguda por el etanol también queda afectada por exposición crónica, lo cual da por resultado una reacción de adaptación, o maladaptativa, que puede causar tolerancia y dependencia. En particular, las acciones crónicas del etanol tal vez requieren cambios de la emisión de señales por receptores de glutamato y GABA, y por sistemas intracelulares, como PKC (Diamond y Gordon, 1997). Hay un incremento de la función de receptores NMDA luego de ingestión crónica de alcohol, que puede contribuir a la hiperexcitabilidad y neurotoxicidad del SNC que se observan durante abstinencia de etanol (Chandler *et al.*, 1998). La arginina-vasopresina, al actuar sobre receptores V_1, mantiene la tolerancia al etanol en animales de laboratorio incluso después que ha cesado la administración crónica de etanol (Hoffman *et al.*, 1990).

La base neurobiológica del cambio desde ingestión controlada y voluntaria de alcohol hacia adicción compulsiva y no controlada aún permanece oscura. Una posibilidad es el deterioro del sistema de recompensa dopaminérgico, y el aumento resultante del consumo de alcohol en un intento por recuperar la activación del sistema. Además, la corteza prefrontal es en particular sensible a daño por abuso de la ingestión de alcohol, que influye sobre la toma de decisiones y sobre las emociones, mecanismos claramente alterados en alcohólicos (Pfefferbaum *et al.*, 1998). De este modo, el deterioro de la función de ejecución en regiones corticales por consumo crónico de alcohol quizá sea la causa de parte de la falta de juicio y control que se expresa como ingestión obsesiva de alcohol. La pérdida de volumen y el deterioro de la función cerebrales que se observan en alcohólicos crónicos son al menos en parte reversibles mediante abstinencia, pero empeorarán con la continuación del consumo de bebidas alcohólicas (Pfefferbaum *et al.*, 1998). El diagnóstico y tratamiento tempranos del alcoholismo son importantes para frenar el daño del encéfalo que origina la progresión del cuadro hasta llegar a la adicción profunda.

Influencias genéticas

En 1960, Jellinek articuló por vez primera el concepto de alcoholismo como una enfermedad; la aceptación subsiguiente del alcoholismo y la adicción como "enfermedades cerebrales" condujo a una búsqueda de causas biológicas. Estudios en ratas y ratones llevados a cabo en Chile, Finlandia y Estados Unidos hallaron importante sensibilidad de herencia (a grandes rasgos 60%) para muchas acciones del comportamiento del alcohol, entre ellas sedación, ataxia y, lo que es más notable, ingestión (Crabbe, 2002). Desde hace mucho tiempo se ha apreciado que el alcoholismo "afecta a familias". Una serie de adopción (adopción transversal) y estudios en gemelos encontraron que la dependencia de alcohol de seres humanos tiene un componente genético. Aunque la contribución genética ha variado entre los estudios, en general se encuentra dentro del límite de 40 a 60%, lo cual significa que las variables ambientales también son críticas para la sensibilidad individual al alcoholismo.

La búsqueda de los genes y alelos de los cuales depende el alcoholismo se complica por la naturaleza poligenética de la enfermedad, y por la dificultad general para definir los múltiples genes de los cuales dependen enfermedades complejas. Un área de investigación que ha resultado fructífera ha sido el estudio de por qué algunas poblaciones (principalmente asiáticas) están protegidas contra el alcoholismo. Se ha encontrado que esto depende de diferencias genéticas de las enzimas que metabolizan el alcohol y el aldehído. De manera específica, variedades genéticas de la deshidrogenasa alcohólica que muestran actividad alta, y variedades de la deshidrogenasa de aldehído que tienen actividad baja protegen contra el consumo inveterado de bebidas alcohólicas. Esto se debe a que la ingestión de alcohol por parte de individuos que tienen estas variedades da por resultado acumulación de acetaldehído, que produce diversos efectos desagradables (Li, 2000). Estos efectos son similares a los que genera el tratamiento con disulfiram (*véase* más adelante en este capítulo), pero la forma profiláctica, genética, de inhibición del consumo de alcohol es más eficaz que el método farmacoterapéutico, que se aplica después que ha aparecido el alcoholismo.

A diferencia de estas variantes genéticas protectoras, son pocos los datos congruentes en cuanto a genes que explicarían un mayor peligro de alcoholismo. Están en marcha algunos estudios genéticos a gran escala sobre alcoholismo y ellos, junto con estudios del mismo tipo en animales de laboratorio, permitirán identificar genes que influyen en la susceptibilidad al alcoholismo. Los estudios en cuestión también pudieran permitir la clasificación genética de subtipos de alcoholismo y con ello resolver algunas de las incongruencias entre estudios poblacionales. Por ejemplo, el alcoholismo antisocial está vinculado con un polimorfismo en un receptor serotonínico (5-HT_{1B}), pero no hay vínculo alguno de dicho gen con el alcoholismo que no es antisocial (Lappalainen *et al.*, 1998).

Otro método para entender la biología heredada del alcoholismo es preguntar cuáles diferencias del comportamiento o funcionales existen entre individuos con riesgos genéticos altos y bajos para alcoholismo. Esto puede lograrse al estudiar a bebedores sociales jóvenes con muchos o pocos parientes alcohólicos (con antecedentes familiares positivos [*family history-positive,* FHP] y con antecedentes familiares negativos [*family history-negative,* FHN]). En este contexto se ha utilizado obtención de imágenes del encéfalo por medio de tomografía por emisión de positrones. Un antecedente familiar de alcoholismo está enlazado con metabolismo cerebeloso más bajo y efecto disminuido de una benzodiazepina (lorazepam) sobre el metabolismo del cerebelo (Volkow *et al.*, 1995). Dado que los receptores GABA_A son el sitio molecular de acción de las benzodiazepinas, estos resultados sugieren que una predisposición genética al alcoholismo puede manifestarse en función anormal de receptores del ácido aminobutírico γ tipo A.

Schuckit *et al*. han estudiado las acciones del alcohol en estudiantes universitarios con FHP, y vigilado a los sujetos del estudio durante casi 20 años para conocer cuáles presentarán alcoholismo o abuso de la ingestión de alcohol. Es notorio que una reacción del comportamiento y fisiológica disminuida al alcohol en la prueba original se relaciona con un riesgo mucho mayor de problemas posteriores vinculados con el consumo de alcohol (Schuckit y Smith, 2000). Estudios en gemelos indican vulnerabilidad genética común para dependencia de alcohol y nicotina (True *et al.*, 1999), congruente con la tasa alta de tabaquismo entre alcohólicos.

EFECTOS TERATÓGENOS: SÍNDROME DE ALCOHOLISMO FETAL

En 1968, investigadores franceses notaron por vez primera que los hijos de madres alcohólicas tenían un modelo común de dismorfología clara que más tarde llegó a conocerse como el *síndrome de alcoholismo fetal* (*fetal alcohol syndrome,* FAS) (Lemoine *et al.*, 1968; Jones y Smith, 1973). El diagnóstico de FAS de manera característica se basa en la observación de una tríada de anormalidades en el recién nacido, incluso: 1) una agrupación de anormalidades craneofaciales; 2) disfunción del SNC, y 3) falta prenatal, posnatal, o ambas, de crecimiento. Con la edad tal vez también queden de manifiesto trastornos de la audición, el lenguaje y el habla (Church y Kaltenbach, 1997). Los niños que no satisfacen todos los criterios para el diagnóstico de FAS aún pueden mostrar déficit físicos, mentales, o ambos, congruentes con un fenotipo parcial, denominado *efectos del alcohol sobre el feto* (*fetal alcohol effects,* FAE) o *trastornos del desarrollo neurológico vinculados con exposición a alcohol*. Se cree que la incidencia de FAS es de 0.5 a 1 por 1 000 nacidos vivos en la población general estadounidense, con tasas de hasta 2 a 3 por 1 000 en poblaciones afroestadounidenses y de indios americanos. Un estado socioeconómico más bajo de la madre, más que el trasfondo racial en sí, parece ser la causa primaria de la incidencia más alta de FAS observada en esos grupos (Abel, 1995). La incidencia de FAE probablemente es más alta que la de FAS, lo cual hace que la ingestión de alcohol durante el embarazo sea un importante problema de salud pública.

Las anormalidades craneofaciales que se observan con frecuencia en el diagnóstico de FAS constan de un modelo de microcefalia, *philtrum* largo y liso, fisuras palpebrales acortadas, parte media de la cara plana y pliegues epicánticos. La resonancia magnética detecta volúmenes disminuidos en los ganglios basales, el cuerpo calloso, el encéfalo y el cerebelo (Mattson *et al.*, 1992). La gravedad de los efectos del alcohol puede variar mucho, y depende de los modelos del consumo y de la cantidad ingerida por la madre. La ingestión de bebidas alcohólicas por parte de la madre durante el primer trimestre se ha relacionado con anormalidades craneofaciales; también se observan alteraciones anatómicas faciales en ratones expuestos a etanol durante un momento equivalente de la gestación.

La disfunción del SNC después de exposición *in utero* a alcohol se manifiesta por sí misma en forma de hiperactividad, déficit de atención, retraso mental, o problemas de aprendizaje, o todos o una combinación de los anteriores. El FAS es la causa más frecuente de retraso mental prevenible en el mundo occidental (Abel y Sokol, 1987); los niños afectados tienen de manera constante puntuaciones más bajas que sus compañeros en diversas pruebas de coeficiencia intelectual. Ahora está claro que el FAS constituye el extremo grave de una gama de efectos del alcohol. En diversos estudios se han documentado déficit intelectuales, incluso retraso mental, en niños que no muestran las deformidades craneofaciales o el retraso del crecimiento propios del FAS. Aunque se observan mejorías de la cognición con el tiempo, las puntuaciones del coeficiente intelectual disminuidas en niños con FAS tienden a persistir conforme maduran, lo cual indica que los efectos prenatales nocivos del alcohol son irreversibles. Aunque hay una correlación entre la cantidad de alcohol consumida por la madre, y las puntuaciones del lactante en pruebas de los rendimientos mental y motor, hay considerable diversidad del rendimiento en esas pruebas entre niños de madres que ingirieron cantidades similares de alcohol. La concentración máxima de esta sustancia en sangre alcanzada puede ser un factor crítico en la valoración de la gravedad de los déficit que se observan en la descendencia. Aunque las pruebas no son concluyentes, hay una sugerencia de que incluso el consumo moderado de alcohol (dos copas al día) durante el segundo trimestre del embarazo se correlaciona con alteraciones del rendimiento académico de la descendencia a los seis años de edad (Goldschmidt *et al.*, 1996). La edad de la madre también puede ser un factor. Las embarazadas mayores de 30 años de edad que ingieren alcohol crean más riesgos para sus hijos que las mujeres más jóvenes que consumen cantidades similares de alcohol (Jacobson *et al.*, 1996).

Los niños con exposición prenatal a alcohol se presentan más a menudo con déficit de la atención e hiperactividad, incluso en ausencia de déficit intelectuales o anormalidades craneofaciales. Además, se han observado trastornos de atención en ausencia de hiperactividad, lo cual sugiere que ambos fenómenos no están relacionados por necesidad. La exposición del feto a alcohol también se ha identificado como un factor de riesgo para abuso de la ingestión de alcohol por parte de adolescentes (Baer *et al.*, 1998). Además del riesgo de FAS o de FAE para el niño, la ingestión de grandes cantidades de alcohol por una embarazada, en particular durante el primer trimestre, aumenta mucho las probabilidades de aborto espontáneo.

Estudios con animales de laboratorio han hallado muchas de las consecuencias de la exposición *in utero* al etanol que se observan en seres humanos, entre ellas hiperactividad, disfunción motora y déficit de aprendizaje. En animales, la exposición *in utero* al etanol altera los modelos de expresión de una amplia variedad de proteínas, cambia los

modelos de migración neuronal, y da por resultado alteraciones del número de neuronas, específicas para región cerebral y para tipo de célula. De hecho, es posible que haya periodos específicos de vulnerabilidad para las diversas poblaciones de neuronas en el encéfalo. La genética tal vez participe también en la evaluación de la vulnerabilidad al etanol; hay diferencias entre cepas de ratas de la sensibilidad a los efectos prenatales del etanol. Por último, el abuso del consumo de múltiples drogas, como la administración concomitante de cocaína con etanol, aumenta el daño y la mortalidad fetales.

FARMACOTERAPIA DEL ALCOHOLISMO

En la actualidad, tres fármacos están aprobados en Estados Unidos para el tratamiento del alcoholismo: *disulfiram* (ANTABUSE), *naltrexona* (REVIA) y *acamprosato*. El disulfiram tiene una prolongada historia de uso, pero ha dejado de prescribirse debido a sus efectos adversos y problemas de apego. La naltrexona se introdujo en fecha más reciente. El objetivo de estos dos medicamentos es ayudar a los pacientes a conservar la abstinencia.

Naltrexona

Fue aprobada por la FDA para el tratamiento del alcoholismo en 1994. Está relacionada desde el punto de vista químico con el antagonista de receptores de opioides muy selectivo *naloxona* (NARCAN), pero tiene biodisponibilidad por vía oral más alta y duración de acción más prolongada que la naloxona. Ninguno de estos fármacos tiene efectos apreciables agonistas de receptores de opioides. Estos medicamentos se utilizaron al principio en la terapéutica de sobredosis de opioides y dependencia de los mismos, debido a su capacidad para antagonizar todas las acciones de estos últimos (*véanse* caps. 21 y 23). Hubo sugerencias provenientes tanto de investigación en animales como de experiencia clínica, de que la naltrexona podría reducir la ingestión de alcohol y el ansia del mismo, y esto se confirmó en estudios clínicos (*véanse* O'Malley *et al.*, 2000; Johnson y Ait-Daoud, 2000). Hay pruebas de que la naltrexona bloquea la activación por el alcohol de vías dopaminérgicas en el encéfalo que se cree son críticas para la recompensa.

La naltrexona ayuda a conservar la abstinencia al reducir el deseo de consumir bebidas alcohólicas y aumentar el control cuando ocurre un "desliz". No es una "curación" para el alcoholismo, ni evita recurrencia en todos los pacientes. La naltrexona funciona mejor cuando se usa junto con alguna forma de terapia psicosocial, como terapia del comportamiento cognitiva (Anton *et al.*, 1999). De manera característica se administra después de desintoxicación, durante varios meses, 50 mg/día. El apego adecuado a la prescripción tiene importancia para asegurar la utilidad terapéutica de la naltrexona, y ha resultado ser un problema para algunos individuos (Johnson y Ait-Daoud, 2000). El efecto adverso más frecuente de la naltrexona es la náusea, que predomina en mujeres y desaparece si la persona permanece abstemia (O'Malley *et al.*, 2000). Cuando se administra en dosis excesivas, la naltrexona puede causar daño del hígado. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o hepatitis aguda, y sólo debe utilizarse luego de consideración cuidadosa en pacientes con hepatopatía activa.

El *nalmefeno* (REVEX) es otro antagonista de opioides que parece promisorio en pruebas clínicas preliminares (Mason *et al.*, 1999). Tiene diversas ventajas respecto de la naltrexona, entre ellas mayor disponibilidad por vía oral, duración de acción más prolongada, y ausencia de problemas de toxicidad hepática dependientes de la dosis.

Disulfiram

El *disulfiram* (disulfuro de tetraetiltiuram; ANTABUSE) fue tomado en el transcurso de una investigación acerca de su eficacia antihelmíntica potencial por dos médicos daneses, quienes se enfermaron en un coctel, y se percataron con rapidez de que el compuesto había alterado su reacción al alcohol. Iniciaron una serie de estudios farmacológicos y clínicos que proporcionaron la base para el uso del disulfiram como coadyuvante en el tratamiento del alcoholismo crónico. Se producen reacciones similares a la ingestión de alcohol mediante diversos análogos del disulfiram, *cianamida*, el hongo *Coprinus atramentarius*, las *sulfonilureas* hipoglucemiantes, *metronidazol*, ciertas *cefalosporinas* y la ingestión de carbón de origen animal.

El disulfiram, administrado solo, es relativamente no tóxico, pero altera la actividad de ALDH y hace que la concentración sanguínea de acetaldehído aumente hasta 5 a 10 veces por arriba de la que se alcanza cuando se proporciona etanol a un individuo no tratado de antemano con disulfiram. El acetaldehído, que se genera como resultado de la oxidación de etanol por la deshidrogenasa de alcohol, en circunstancias ordinarias no se acumula en el organismo, porque se oxida más casi tan pronto como se forma, de manera primaria por la deshidrogenasa de aldehído. Después de la administración de disulfiram, las formas tanto citosólica como mitocondrial de esta enzima quedan inactivadas de manera irreversible en grados variables, y la concentración de acetaldehído aumenta. Es poco probable que el disulfiram en sí sea la causa de la inactivación de la enzima *in vivo;* varios metabolitos activos del fármaco, en especial dietiltiometilcarbamato, se comportan como inhibidores de sustrato suicidas de la deshidrogenasa de aldehído *in vitro.* Estos metabolitos alcanzan cifras plasmáticas importantes luego de la administración de disulfiram (Johansson, 1992).

La ingestión de alcohol por individuos previamente tratados con disulfiram da lugar a signos y síntomas notorios de intoxicación por acetaldehído. En el transcurso de unos 5 a 10 min, la cara se siente caliente, y poco después presenta rubor y adquiere un color escarlata. A medida que la vasodilatación se disemina en todo el cuerpo, se percibe dolor punzante intenso en la cabeza y el cuello, y puede aparecer cefalea pulsátil. Se observan dificultades respiratorias, náusea, vómito copioso, sudación, sed, dolor precordial, hipotensión considerable, síncope ortostático, inquietud notoria, debilidad, vértigo, visión borrosa y confusión. El rubor facial queda reemplazado por palidez, y la presión arterial puede disminuir hasta cifras propias de choque.

Pueden sobrevenir reacciones alarmantes por la ingestión de cantidades incluso pequeñas de alcohol en personas que se están tratando con disulfiram. Así, el uso de este último como un compuesto terapéutico conlleva cierto peligro, y sólo debe intentarse bajo supervisión médica y de enfermería cuidadosa. Es necesario advertir a los pacientes que en tanto estén tomando disulfiram, la ingestión de alcohol en cualquier forma hará que enfermen, y que puede poner en peligro la vida. Los pacientes deben aprender a evitar formas ocultas de alcohol, como en salsas, vinagre fermentado, jarabes para la tos, e incluso lociones para después de afeitarse y compuestos para frotar la espalda.

El fármaco nunca debe administrarse sino hasta que el paciente se haya abstenido del consumo de alcohol al menos 12 h. Durante la fase inicial del tratamiento, se proporciona una dosis diaria máxima de 500 mg durante una a dos semanas. Después la dosificación de sostén varía desde 125 hasta 500 mg/día, según sea la tolerancia a los efectos adversos. A menos que la sedación sea notoria, la dosis diaria debe tomarse por la mañana, el momento en el cual la resolución de no consumir bebidas alcohólicas puede ser más fuerte. La sensibilización a alcohol puede durar hasta 14 días después de la última ingestión de disulfiram, debido a la tasa lenta de restitución de la deshidrogenasa de aldehído (Johansson, 1992).

El disulfiram, sus metabolitos, o ambos, pueden inhibir muchas enzimas con grupos sulfhidrilo cruciales; de este modo, tienen un amplio espectro de efectos biológicos. Inhibe las CYP hepáticas y, así, interfiere en el metabolismo de la *fenilhidantoína*, el *clordiazepóxido*, los *barbitúricos*, la *warfarina* y otros fármacos.

El disulfiram en sí regularmente es inocuo, pero puede causar exantemas acneiformes, urticaria, lasitud, temblor, inquietud, cefalea, mareos, y sabor parecido a ajo o metálico, así como alteraciones gastrointestinales leves. También se han informado neuropatías periféricas, psicosis y cetosis.

Acamprosato

El *acamprosato* (*N*-acetilhomotaurina, sal de calcio), un análogo del GABA ampliamente utilizado en Europa para el tratamiento del alcoholismo, en fechas recientes se aprobó para uso en Estados Unidos. Varios estudios doble ciego, con testigos que recibieron placebo, han demostrado que el acamprosato disminuye la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas y la recurrencia del mismo en alcohólicos abstemios. Actúa de una manera dependiente de la dosis (1.3 a 2 g/día) (Paille *et al.*, 1995), y parece tener eficacia similar a la de la naltrexona. Estudios en animales de laboratorio han mostrado que el acamprosato disminuye la ingestión de alcohol sin afectar la ingestión de alimentos o agua. El acamprosato por lo general se tolera bien; el principal efecto adverso es la diarrea (Garbutt *et al.*, 1999). No se ha detectado responsabilidad por abuso. El medicamento sufre metabolismo mínimo en el hígado, se excreta de manera primaria por los riñones, y tiene una semivida de eliminación de 18 h luego de administración por vía oral (Wilde y Wagstaff, 1997). El uso concomitante de disulfiram parece incrementar la eficacia del acamprosato, sin que se noten cualesquiera interacciones farmacológicas adversas (Besson *et al.*, 1998). El mecanismo de acción del acamprosato es oscuro, aunque hay pruebas de que afecta la función de receptores NMDA en encéfalo (Johnson y Ait-Daoud, 2000).

Otros fármacos

El *ondansetrón*, un antagonista de los receptores 5-HT_3 y antiemético (*véanse* caps. 11 y 37), reduce el consumo de alcohol en animales de laboratorio y se está probando en personas. Datos preliminares sugieren que el ondansetrón es eficaz en el tratamiento de alcoholismo de inicio reciente, ante el cual hay mala reacción al tratamiento psicosocial solo, aunque el medicamento no parece funcionar bien en otros tipos de alcoholismo (Johnson y Ait-Daoud, 2000). La administración de ondansetrón disminuye la cantidad de alcohol que se consume, en particular por bebedores que consumen menos de 10 copas al día (Sellers *et al.*, 1994). También disminuye los efectos subjetivos del etanol sobre 6 de 10 escalas medidas, incluso el deseo de consumir bebidas alcohólicas (Johnson *et al.*, 1993), en tanto al mismo tiempo no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del etanol.

El *topiramato*, fármaco utilizado para combatir cuadros convulsivos (*véase* cap. 19), al parecer es útil para tratar la dependencia alcohólica. En comparación con un grupo placebo, los pacientes que recibieron dicho fármaco lograron estar en abstinencia más días, y sentir un menor deseo desenfrenado por el alcohol (Johnson *et al.*, 2003). No se conoce en detalle el mecanismo de acción del topiramato, pero es diferente del de otros fármacos utilizados para tratar la dependencia (como los antagonistas opioides), lo cual sugiere que pudiera constituir una forma nueva y peculiar para la farmacoterapia del alcoholismo.

BIBLIOGRAFÍA

Addolorato, G., Montalto, M., Capristo, E., *et al*. Influence of alcohol on gastrointestinal motility: Lactulose breath hydrogen testing in orocecal transit time in chronic alcoholics, social drinkers, and teetotaler subjects. *Hepatogastroenterology,* **1997,** *44*:1076–1081.

Anders, D.L., Blevins, T., Sutton, G., *et al*. Fyn tyrosine kinase reduces the ethanol inhibition of recombinant NR1/NR2A but not NR1/NR2B NMDA receptors expressed in HEK 293 cells. *J. Neurochem.,* **1999,** *72*:1389–1393.

Anton, R.F., Moak, D.H., Waid, L.R., *et al*. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: Results of a placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry,* **1999,** *156*:1758–1764.

Baer, J.S., Barr, H.M., Bookstein, F.L., *et al*. Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. *J. Stud. Alcohol.,* **1998,** *59*:533–543.

Beckemeier, M.E., and Bora, P.S. Fatty acid ethyl esters: Potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. *J. Mol. Cell. Cardiol.,* **1998,** *30*:2487–2494.

Besson, J., Aeby, F., Kasas, A., *et al*. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: A controlled study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.,* **1998,** *22*:573–579.

Carta, M., Ariwodola, O.J., Weiner, J.L., and Valenzuela, C.F. Alcohol potently inhibits the kainite receptor-dependent excitatory drive of hippocampal interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* **2003,** *100*:6813–6818.

Collins, G.B., Brosnihan, K.B., Zuti, R.A., *et al*. Neuroendocrine, fluid balance, and thirst responses to alcohol in alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.,* **1992,** *16*:228–233.

Constantinescu, A., Diamond, I., and Gordon, A.S. Ethanol-induced translocation of cAMP-dependent protein kinase to the nucleus: Mechanism and functional consequences. *J. Biol. Chem.,* **1999,** *274*:26985–26991.

Crabbe, J.C. Alcohol and genetics: New models. *Am. J. Med. Genet.,* **2002,** *114*:969–974.

Davies, A.G., Pierce-Shimomura, J.T., Kim, H., *et al*. A central role of the BK potassium channel in behavioral responses to ethanol in *C. elegans*. *Cell,* **2003,** 115:655–666.

Denk, H., Stumptner, C., and Zatloukal, K. Mallory bodies revisited. *J. Hepatol.,* **2000,** *32*:689–702.

Gaziano, J.M., Buring, J.E., Breslow, J.L., *et al*. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *New Engl. J. Med.,* **1993,** *329*:1829–1834.

Goldschmidt, L., Richardson, G.A., Stoffer, D.S., *et al*. Prenatal alcohol exposure and academic achievement at age six: A nonlinear fit. *Alcohol. Clin. Exp. Res.,* **1996,** *20*:763–770.

Hansagi, H., Romelsjo, A., Gerhardsson de Verdier, M., *et al*. Alcohol consumption and stroke mortality: 20-year follow-up of 15,077 men and women. *Stroke,* **1995,** *26*:1768–1773.

Harris, R.A., McQuilkin, S.J., Paylor, R., *et al*. Mutant mice lacking the γ isoform of protein kinase C show decreased behavioral actions of ethanol and altered function of γ-aminobutyrate type A receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* **1995,** *92*:3658–3662.

Hristova, E.N., Rehak, N.N., Cecco, S., *et al*. Serum ionized magnesium in chronic alcoholism: is it really decreased? *Clin. Chem.,* **1997,** *43*:394–399.

Iwase, S., Matsukawa, T., Ishihara, S., *et al*. Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular functions in humans. *J. Auton. Nerv. Syst.,* **1995,** *54*:206–214.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., and Sokol, R.J. Increased vulnerability to alcohol-related birth defects in the offspring of mothers over 30. *Alcohol. Clin. Exp. Res.,* **1996,** *20*:359–363.

Johnson, B.A., and Ait-Daoud, N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology (Berl.)*, **2000,** *149*:327–344.

Johnson, B.A., Ait-Daoud, N., Bowden, C.L., *et al*. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomized, controlled trial. *Lancet*, **2003,** *361*:1677–1685.

Johnson, B.A., Campling, G.M., Griffiths, P., and Cowen, P.J. Attenuation of some alcohol-induced mood changes and the desire to drink by 5-HT_3 receptor blockade: A preliminary study in healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1993,** *112*:142–144.

Jones, K.L., and Smith, D.W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, **1973,** *2*:999–1001.

Langer, R.D., Criqui, M.H., and Reed, D.M. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation*, **1992,** *85*:910–915.

Lappalainen, J., Long, J.C., Eggert, M., *et al*. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT_{1B} receptor gene in two populations. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1998,** *55*:989–994.

Lemoine, P., Harousseau, H., Borteyru, J.P., and Menuet, J.C. Les enfants de perents alcooliques: Anomalies observees. A propos de 127 cas. *Quest Medicale*, **1968,** *25*:476–482.

Leppaluoto, J., Vuolteenaho, O., Arjamaa, O., and Ruskoaho, H. Plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide and vasopressin after ethanol intake in man. *Acta. Physiol. Scand.*, **1992,** *144*:121–127.

Lewohl, J.M., Wilson, W.R., Mayfield, R.D., *et al*. G protein–coupled inwardly rectifying potassium channels are targets of alcohol action. *Nature Neurosci.*, **1999,** *2*:1084–1090.

Lieber, C.S., Robins, S.J., and Leo, M.A. Hepatic phosphatidyl-ethanolamine methyltransferase activity is decreased by ethanol and increased by phosphatidylcholine. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1994a,** *18*:592–595.

Lieber, C.S., Robins, S.J., Li, J., *et al*. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*, **1994b,** *106*:152–159.

Mason, B.J., Salvato, F.R., Williams, L.D., *et al*. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1999,** *56*:719–724.

Mattson, S.N., Riley, E.P., Jernigan, T.L., *et al*. Fetal alcohol syndrome: A case report of neuropsychological, MRI, and EEG assessment of two children. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1992,** *16*:1001–1003.

McCullough, A.J., and O'Connor, J.F. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.*, **1998,** *93*:2022–2036.

Menninger, J.A., Baron, A.E., and Tabakoff, B. Effects of abstinence and family history for alcoholism on platelet adenylyl cyclase activity. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1998,** *22*:1955–1961.

Moreira, L.B., Fuchs, F.D., Moraes, R.S., *et al*. Alcohol intake and blood pressure: The importance of time elapsed since last drink. *J. Hypertens.*, **1998,** *16*:175–180.

Numminen, H., Hillborn, M., and Juvela, S. Platelets, alcohol consumption, and onset of brain infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **1996,** *61*:376–380.

O'Farrell, T.J., Choquette, K.A., Cutter, H.S., and Birchler, G.R. Sexual satisfaction and dysfunction in marriages of male alcoholics: Comparison with nonalcoholic maritally conflicted and nonconflicted couples. *J. Stud. Alcohol.*, **1997,** *58*:91–99.

O'Malley, S.S., Krishnan-Sarin, S., Farren, C., and O'Connor, P.G. Naltrexone-induced nausea in patients treated for alcohol dependence: Clinical predictors and evidence for opioid-mediated effects. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **2000,** *20*:69–76.

Orrego, H., Blake, J.E., Blendis, L.M., *et al*. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *New Engl. J. Med.*, **1987,** *317*:1421–1427.

Paille, F.M., Guelfi, J.D., Perkins, A.C., *et al*. Double-blind, randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol.*, **1995,** *30*:239–247.

Panzak, G., Tarter, R., Murali, S., *et al*. Isometric muscle strength in alcoholic and nonalcoholic liver-transplantation candidates. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, **1998,** *24*:449–512.

Papa, A., Tursi, A., Cammarota, G., *et al*. Effect of moderate and heavy alcohol consumption on intestinal transit time. *Panminerva Med.*, **1998,** *40*:183–185.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., *et al*. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1998,** *55*:905–912.

Proano, E., and Perbeck, L. Effect of exposure to heat and intake of ethanol on the skin circulation and temperature in ischemic limbs. *Clin. Physiol.*, **1994,** *14*:305–310.

Qureshi, A.I., Suarez, J.I., Parekh, P.D., *et al*. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, **1998,** *43*:22–26.

Ridker, P.M., Vaughan, D.E., Stampfer, M.J., *et al*. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA*, **1994,** *272*:929–933.

Rimm, E.B., Williams, P., Fosher, K., *et al*. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, **1999,** *319*:1523–1528.

Rossinen, J., Sinisalo, J., Partanen, J., *et al*. Effects of acute alcohol infusion on duration and dispersion of QT interval in male patients with coronary artery disease and in healthy controls. *Clin. Cardiol.*, **1999,** *22*:591–594.

Schuckit, M.A. and Smith, T.L. The relationships of a family history of alcohol dependence, a low level of response to alcohol and six domains of life functioning to the development of alcohol use disorders. *J. Stud. Alcohol*, **2000,** *61*:827–835.

Sellers, E.M., Toneatto, T., Romach, M.K., *et al*. Clinical efficacy of the 5-HT_3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1994,** *18*:879–885.

Seppa, K., Laippala, P., and Sillanaukee, P. High diastolic blood pressure: Common among women who are heavy drinkers. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1996,** *20*:47–51.

Smith, B.R., Horan, J.T., Gaskin, S., and Amit, Z. Exposure to nicotine enhances acquisition of ethanol drinking by laboratory rats in a limited access paradigm. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1999,** *142*:408–412.

Solem, M., McMahon, T., and Messing, R.O. Protein kinase A regulates inhibition of N- and P/Q-type calcium channels by ethanol in PC12 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997,** *282*:1487–1495.

Trudell, J.R., and Harris, R.A. Are sobriety and consciousness determined by water in protein cavities? *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **2004,** *28*:1–3.

True, W.R., Xian, H., Scherrer, J.F., *et al*. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1999,** *56*:655–661.

Urbano-Marquez, A., Estruch, R., Fernandez-Sola, J., *et al*. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*, **1995,** *274*:149–154.

Vernet, M., Cadefau, J.A., Balaque, A., *et al*. Effect of chronic alcoholism on human muscle glycogen and glucose metabolism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1995,** *19*:1295–1299.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Begleiter, H., *et al*. Regional brain metabolic response to lorazepam in subjects at risk for alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1995,** *19*:510–516.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Hitzemann, R., *et al*. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am. J. Psychiatry*, **1994,** *151*: 178–183.

Wallner, M., Hanchar, H.J., and Olsen, R.W. Ethanol enhances $a_4b_3\delta$ and $a_6b_3\ \delta$ γ-aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:15218–15223.

Wassif, W.S., Preedy, V.R., Summers, B., *et al*. The relationship between muscle fibre atrophy factor, plasma carnosinase activities, and muscle RNA and protein composition in chronic alcoholic myopathy. *Alcohol Alcohol.*, **1993,** *28*:325–331.

Whitcomb, D.C., and Block, G.D. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA*, **1994,** *272*:1845–1850.

Worner, T.M., and Lieber, C.S. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA*, **1985,** *254*:627–630.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Abel, E.L. An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. *Neurotoxicol. Teratol.*, **1995,** *17*:437–443.

Abel, E.L., and Sokol, R.J. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend.*, **1987,** *19*:51–70.

Altura, B.M., and Altura, B.T. Association of alcohol in brain injury, headaches, and stroke with brain tissue and serum levels of ionized magnesium: A review of recent findings and mechanisms of action. *Alcohol*, **1999,** *19*:119–130.

Braunwald, E., ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Saunders, Philadelphia, **1997.**

Chandler, L.J., Harris, R.A., and Crews, F.T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1998,** *19*:491–495.

Church, M.W., and Kaltenbach, J.A. Hearing, speech, language, and vestibular disorders in the fetal alcohol syndrome: A literature review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1997,** *21*:495–512.

Diamond, I., and Gordon, A.S. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol. Rev.*, **1997,** *77*:1–20.

Dopico, A.M., Chu, B., Lemos, J.R., and Treistman, S.N. Alcohol modulation of calcium-activated potassium channels. *Neurochem. Int.*, **1999,** *35*:103–106.

Dudley, R. Evolutionary origins of human alcoholism in primate frugivory. *Q. Rev. Biol.*, **2000,** *75*:3–15.

Erstad, B.L., and Cotugno, C.L. Management of alcohol withdrawal. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **1995,** *52*:697–709.

Fickert, P., and Zatloukal, K. Pathogenesis of alcoholic liver disease. In, *Handbook of Alcoholism*. (Zernig, G., Saria, A., Kurz, M., and O'Malley, S., eds.) CRC Press, Boca Raton, FL., **2000,** pp. 317–323.

Garbutt, J.C., West, S.L., Carey, T.S., *et al*. Pharmacological treatment of alcohol dependence: A review of the evidence. *JAMA*, **1999,** *281*:1318–1325.

Grogan, J.R., and Kochar, M.S. Alcohol and hypertension. *Arch. Fam. Med.*, **1994,** *3*:150–154.

Harper, C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **1998,** *57*:101–110.

Hillbom, M., Juvela, S., and Karttunen, V. Mechanisms of alcohol-related strokes. In, *Alcohol and Cardiovascular Diseases*. (Goode, J., ed.) Wiley, New York, **1998,** p. 193.

Hoffman, P.L., Ishizawa, H., Giri, P.R., *et al*. The role of arginine vasopressin in alcohol tolerance. *Ann. Med.*, **1990,** *22*:269–274.

Johansson, B. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, **1992,** *369*:15–26.

Klatsky, A.L. Alcohol, coronary disease, and hypertension. *Annu. Rev. Med.*, **1996,** *47*:149–160.

Kril, J.J., and Halliday, G.M. Brain shrinkage in alcoholics: A decade on and what have we learned? *Prog. Neurobiol.*, **1999,** *58*:381–387.

Kumar, S., Fleming, R.L., and Morrow, A.L. Ethanol regulation of aminobutyric acid$_A$ receptors: Genomic and nongenomic mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, **2004**, *101*:211–226.

Kupari, M., and Koskinen, P. Alcohol, cardiac arrhythmias, and sudden death. In, *Alcohol and Cardiovascular Diseases*. (Goode, J., ed.) Wiley, New York, **1998,** p. 68.

Leo, M.A., and Lieber, C.S. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: Adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1999,** *69*:1071–1085.

Li, T.K. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *J. Stud. Alcohol.*, **2000,** *61*:5–12.

Lieber, C.S. Alcohol and the liver: Metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases. *Mt. Sinai J. Med.*, **2000,** *67*:84–94.

Lieber, C.S. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology*, **1994,** *106*:1085–1105.

Lieber, C.S. Gastric ethanol metabolism and gastritis: Interactions with other drugs, *Helicobacter pylori*, and antibiotic therapy (1957–1997): A review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1997a,** *21*:1360–1366.

Lieber, C.S. Hepatic and other medical disorders of alcoholism: From pathogenesis to treatment. *J. Stud. Alcohol.*, **1998,** *59*:9–25.

Lieber, C.S. Pathogenesis and treatment of liver fibrosis in alcoholics: 1996 update. *Dig. Dis.*, **1997b,** *15*:42–66.

Maclure, M. Demonstration of deductive meta-analysis: Ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev.*, **1993,** *15*:328–351.

Mantle, D., and Preedy, V.R. Free radicals as mediators of alcohol toxicity. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, **1999,** *18*:235–252.

McClain, C., Hill, D., Schmidt, J., and Diehl, A.M. Cytokines and alcoholic liver disease. *Semin. Liver Dis.*, **1993,** *13*:170–182.

Mehta, A.K., and Ticku, M.K. An update on GABA$_A$ receptors. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **1999,** *29*:196–217.

Mihic, S.J. Acute effects of ethanol on GABA$_A$ and glycine receptor function. *Neurochem. Int.*, **1999,** *35*:115–123.

Narahashi, T., Aistrup, G.L., Marszalec, W., and Nagata, K. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: A new target site of ethanol. *Neurochem. Int.*, **1999,** *35*:131–141.

Nordmann, R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol.*, **1994,** *29*:513–522.

Oslin, D., Atkinson, R.M., Smith, D.M., and Hendrie, H. Alcohol-related dementia: Proposed clinical criteria. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **1998,** *13*:203–212.

Regev, A., and Jeffers, L.J. Hepatitis C and alcohol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1999,** *23*:1543–1551.

Rubin, R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1999,** *23*:1114–1118.

Sampson, H.W. Alcohol, osteoporosis, and bone regulating hormones. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1997,** *21*:400–403.

Schenker, S., and Montalvo, R. Alcohol and the pancreas. *Recent Dev. Alcohol.*, **1998,** *14*:41–65.

Schirmer, M., Widerman, C., and Konwalinka, G. Immune system. In, *Handbook of Alcoholism*. (Zernig, G., Saria, A., Kurz, M., and O'Malley, S., eds.) CRC Press, Boca Raton, FL, **2000,** pp. 225–230.

Schuckit, M.A. *Drug and Alcohol Abuse: Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 4th ed. Plenum Press, New York, **1995.**

Sikkink, J., and Fleming, M. Health effects of alcohol. In, *Addictive Disorders*. (Fleming, M.F., and Barry, K.L., eds.) Mosby–Year Book, St. Louis, **1992,** pp. 172–203.

Spies, C.D., and Rommelspacher, H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth. Analg.*, **1999,** *88*:946–954.

Tabakoff, B., and Hoffman, P.L. Adenylyl cyclases and alcohol. *Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res.*, **1998,** *32*:173–193.

Thomas, A.P., Rozanski, D.J., Renard, D.C., and Rubin, E. Effects of ethanol on the contractile function of the heart: A review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **1994,** *18*:121–131.

Valenzuela, C.F., and Harris, R.A. Alcohol: Neurobiology. In, *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. (Lowinson, J.H., Ruiz, P., Millman, R.B., Langrod, J.B., eds.) Williams & Wilkins, Baltimore, **1997,** pp. 119–142.

Wartenberg, A.A. Management of common medical problems. In, *Principles of Addiction Medicine*, 2d ed. (Graham, A.W. and Shultz, T.K., eds.) American Society of Addiction Medicine, Chevy Chase, MD, **1998,** pp. 731–740.

Wilde, M.I., and Wagstaff, A.J. Acamprosate: A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*, **1997,** *53*:1038–1053.

CAPÍTULO 23

ADICCIÓN Y ABUSO DE DROGAS

Charles P. O'Brien

DEPENDENCIA DE DROGAS

Son muchos los conceptos erróneos sobre los orígenes e incluso las definiciones de abuso y adicción de sustancias tóxicas. Aunque preocupa a muchos médicos el riesgo de "crear adictos", son muy pocos los individuos que llegan a tener problemas de drogadicción por el uso indebido de fármacos que se les prescriben. Causa confusión el hecho de que, en muchos casos, el uso correcto de programas prescritos contra el dolor, la ansiedad e incluso la hipertensión produce tolerancia y dependencia física. Esto se trata de adaptaciones fisiológicas *normales* al uso repetido de fármacos de muchas categorías diferentes. Tolerancia y dependencia física se explican con mayor detalle más adelante, pero hay que insistir aquí en que *no* implican abuso o adicción. Es importante esta distinción porque, en ocasiones, al paciente con dolor se le niega una medicación opioide adecuada simplemente porque manifiesta signos de tolerancia y síntomas de abstinencia cuando se interrumpe de manera repentina la medicación analgésica.

Definiciones. Diversas organizaciones han definido y redefinido el abuso y la adicción durante los últimos 35 años. Los motivos de estas revisiones y estos desacuerdos consisten en que abuso y adicción son síndromes de comportamiento que se extienden a lo largo de una escala que abarca desde el consumo mínimo hasta el abuso y el consumo adictivo. Aunque tolerancia y dependencia física son fenómenos biológicos que se definen con precisión en el laboratorio, y se diagnostican con exactitud en clínica, las definiciones de los síndromes del comportamiento globales de abuso y adicción son hasta cierto punto arbitrarias. El sistema más aceptado para el diagnóstico de trastornos mentales es el publicado por la *American Psychiatric Association* (APA) (DSM-IV, 1994). La APA denomina *dependencia de sustancias,* en vez de "adicción", al síndrome global del comportamiento. También los mismos criterios generales son válidos para todos los tipos de drogas o fármacos, independientemente de su categoría farmacológica. Aunque de amplia aceptación, esta terminología puede causar confusión entre *dependencia física* y *dependencia psicológica.* Según se usa en el presente capítulo, el término *adicción* se refiere al consumo compulsivo de sustancias, o sea, todo el síndrome de dependencia de sustancias según se define en el *DSM-IV*. Este concepto no debe confundirse con el de la dependencia física por sí sola, error frecuente entre los médicos. De ningún modo se utiliza aquí el término *adicción* en sentido peyorativo, sino para la claridad de comunicación.

La APA define la *dependencia de sustancias tóxicas* (adicción) como un conjunto de síntomas que indican que el individuo sigue consumiendo la sustancia a pesar de problemas importantes relacionados con su consumo. La lista de alteraciones incluye la aparición de síntomas de tolerancia y abstinencia, pero ni una ni otra son necesarias ni suficientes para establecer el diagnóstico de dependencia. Para clasificar una situación como dependencia (adicción), se necesita la presencia de tres o más de los síntomas, en tanto que se hace el diagnóstico de "abuso" cuando están presentes sólo uno o dos síntomas. La naturaleza crónica y recidivante de la dependencia (adicción) cumple los criterios para ser considerada como enfermedad crónica (McLellan *et al.*, 2000), pero no hay consenso de que constituya una enfermedad, por el componente voluntario que priva para su comienzo.

Orígenes de la dependencia de sustancias tóxicas. Muchas variables influyen simultáneamente en la probabilidad de que un individuo llegue a abusar de drogas o se haga adicto a ellas. Estas variables se pueden organizar en tres categorías: agente (droga), hospedador (consumidor) y ambiente (cuadro 23-1).

Factores del agente (droga). Las diversas sustancias varían en su capacidad para producir sensaciones agradables inmediatas en el consumidor. Aquellas que generan de manera confiable sensaciones muy placenteras (euforia) son las que con mayor probabilidad se consumirán de manera repetida. El término *refuerzo* se refiere a la capacidad de las sustancias de originar efectos que despiertan en el consumidor el deseo de obtenerlas otra vez. Cuanto más potente sea el refuerzo que produce una sustancia, tanto mayor será la probabilidad de que se abuse de ella. Las propiedades de refuerzo de drogas se pueden medir dentro de buenos límites de confianza en animales. Por lo general, animales como ratas y macacos, provistos de catéteres intravenosos conectados a bombas que

Cuadro 23-1

Variables simultáneas múltiples que alteran el inicio y la continuación del abuso y la adicción a drogas

Agente (droga)
- Disponibilidad
- Costo
- Pureza y potencia
- Modo de administración
  - Masticación (absorción por las mucosas de la boca)
  - Gastrointestinal
  - Intranasal
  - Subcutánea e intramuscular
  - Intravenosa
  - Inhalación
- Rapidez de inicio y terminación de los efectos (farmacocinética: combinación de agente y hospedador)

Hospedador (consumidor)
- Herencia
  - Tolerancia innata
  - Rapidez para que ocurra tolerancia adquirida
  - Probabilidad de interpretar la intoxicación como placer
- Metabolismo de la droga (se cuenta con datos relativos a nicotina y alcohol)
- Síntomas psiquiátricos
- Experiencias y expectativas
- Proclividad al comportamiento peligroso

Ambiente
- Entorno social
- Actitudes comunitarias
  - Influencia de los compañeros, modelos de papel social
- Disponibilidad de otros reforzadores (fuentes de placer o recreación)
- Uso u oportunidades educativas
- Estímulos condicionados: los "estímulos" ambientales se vinculan con las drogas después de consumo repetido en el mismo entorno

pueden regularse con una palanca, procurarán obtener inyecciones de las mismas sustancias aproximadamente en el mismo orden de potencia en que lo harían los seres humanos. Por tanto, el potencial de abuso de drogas en el ser humano puede investigarse mediante el uso de modelos animales.

Las propiedades de refuerzo de los fármacos o drogas se vinculan con su capacidad de incrementar la actividad neuronal en zonas críticas del encéfalo (*véase* cap. 12). Cocaína, anfetamina, etanol, opioides, cannabinoides y nicotina incrementan de manera segura los niveles de dopamina en líquido extracelular en la zona ventral del cuerpo estriado, en particular la región del núcleo auditivo. En animales de experimentación, por lo común ratas, la microdiálisis del encéfalo permite extraer muestras de líquido extracelular mientras los animales se desplazan libremente o reciben fármacos. También se observan incrementos menores de dopamina en el núcleo auditivo cuando se presentan a la rata alimentos dulces o un compañero sexual. A diferencia de ello, los fármacos que bloquean los receptores dopamínicos por lo común generan sentimientos anormales, como los efectos disfóricos. Los animales o los seres humanos no consumen tales fármacos o drogas de manera espontánea. A pesar de datos de correlación estrecha, no se ha establecido una relación causal entre la dopamina y euforia/disforia, y otros datos destacan funciones adicionales de serotonina, glutamina, noradrenalina, opiáceos y ácido aminobutírico γ(*γ-aminobutyric acid*, GABA) como mediadores de los efectos "reforzadores", de los fármacos o drogas.

La proclividad al abuso de una sustancia se incrementa a causa de la rapidez de inicio de sus efectos, puesto que los que ocurren al poco tiempo de su administración tienden más a iniciar la cadena de sucesos que culminan en pérdida del control sobre la obtención de la droga. En el capítulo 1 se explican con mayor detalle las variables farmacocinéticas que influyen en el tiempo necesario para que las sustancias lleguen a los sitios receptores fundamentales en el cerebro. La historia del uso de la cocaína ilustra los cambios en la proclividad al abuso de un mismo compuesto, según la forma y la vía de administración.

Las hojas de coca se pueden masticar, y la cocaína alcaloide se absorbe con lentitud por la mucosa bucal. Este método produce concentraciones sanguíneas bajas de cocaína y cifras correspondientemente bajas en el encéfalo. Los efectos estimulantes leves que resultan de la masticación de las hojas de coca son de inicio gradual, y esta práctica ha producido poco o ningún abuso o dependencia, a pesar de su uso por más de cientos de años por parte de los nativos de la cordillera de los Andes. Hacia finales del siglo XIX, los científicos aislaron al clorhidrato de cocaína de las hojas de coca, y fue posible la extracción de cocaína pura. Esta droga podía tomarse en dosis más altas por vía oral (absorción gastrointestinal) o por absorción a través de la mucosa nasal, lo cual producía concentraciones más altas del fármaco en la sangre e inicio más rápido de la estimulación. Más tarde se observó que podía administrarse por vía intravenosa una solución de clorhidrato de cocaína, y así se logró la brevedad del comienzo de los efectos estimulantes. Cada nuevo preparado de cocaína que ofrecía mayor rapidez de inicio de los efectos y aumento de la concentración sanguínea trajo consigo una mayor probabilidad de crear adicción. En el decenio de 1980, se facilitó en mayor grado aún la disponibilidad de cocaína para la gente estadounidense, con la invención de la forma llamada "crack". El *crack*, que se vende a un precio muy bajo en las calles (uno a tres dólares estadounidenses por dosis), es la cocaína alcaloide (base libre) que se puede vaporizar con facilidad por calentamiento. La simple inhalación de los vapores produce concentraciones sanguíneas equivalentes a las resultantes de la administración intravenosa del alcaloide, a causa de la gran área de superficie para la absorción hacia la circulación pulmonar después de inhalarlos. La sangre que contiene cocaína entra luego en el lado izquierdo del corazón, y llega a la circulación cerebral sin diluirse en la circulación general. Por tanto, la inhalación de cocaína *crack* entraña una posibilidad mucho mayor de crear adicción que masticarla, beberla o inhalarla. Este método, que libera con rapidez el fármaco en el encéfalo, es también la vía preferida de los consumidores de nicotina y *Cannabis.*

Aunque importantes, los factores relacionados con la sustancia no explican del todo el abuso y adicción. Casi todas las personas que "experimentan" con drogas con gran posibilidad de producir adicción (capacidad adictiva) no intensifican su consumo ni pierden control. El riesgo de que surja adic-

Cuadro 23-2
Dependencia en usuarios de 1990 a 1992

AGENTE	PERSONAS QUE NUNCA LAS HABÍAN USADO* (%)	ADICCIÓN (%)	PELIGRO DE ADICCIÓN (%)
Tabaco	75.6	24.1	31.9
Alcohol	91.5	14.1	15.4
Drogas ilícitas	51.0	7.5	14.7
Cannabis (marihuana)	46.3	4.2	9.1
Cocaína	16.2	2.7	16.7
Estimulantes	15.3	1.7	11.2
Ansiolíticos	12.7	1.2	9.2
Analgésicos	9.7	0.7	7.5
Psicodélicos	10.6	0.5	4.9
Heroína	1.5	0.4	23.1
Inhalantes	6.8	0.3	3.7

*Los porcentajes de personas que nunca habían utilizado una droga y las que tenían adicción corresponden a la población general. El riesgo de adicción es específico de la droga indicada y denota el porcentaje de sujetos que cumplen los criterios en ese sentido, entre quienes señalan haber consumido por lo menos una vez la droga.
FUENTE: Con autorización de Anthony *et al*., 1994.

ción entre quienes prueban nicotina es el doble del observado entre quienes prueban cocaína (cuadro 23-2), pero ello no denota que la capacidad adictiva farmacológica de la nicotina sea el doble de la de cocaína; más bien hay otras variables dentro de las categorías de factores del hospedador y del entorno que influyen en el surgimiento de la adicción.

Factores del hospedador (consumidor). En general, los efectos de las drogas varían según el individuo. Incluso las concentraciones sanguíneas manifiestan gran variación cuando se administra la misma dosis de un fármaco en términos de miligramos por kilogramo a diferentes personas. El polimorfismo de los genes codificadores de las enzimas que participan en absorción, metabolismo y eliminación, y en las reacciones mediadas por el receptor puede contribuir a los grados diferentes de refuerzo o euforia que se observan entre individuos (*véanse* caps. 3 y 4).

Los hijos de alcohólicos tienen mayor probabilidad de tener alcoholismo, aun cuando al nacer sean adoptados por padres no alcohólicos. Los estudios de las influencias genéticas en este trastorno ponen de manifiesto sólo un *riesgo mayor* de generar alcoholismo, no un determinismo de 100%, lo cual es compatible con un trastorno poligénico que tiene determinantes múltiples. Ni siquiera los gemelos idénticos que tienen la misma dotación genética presentan una concordancia de 100% cuando uno de ellos es alcohólico. Sin embargo, la concordancia entre gemelos idénticos es mucho más alta que entre los fraternos. Es también de interés la observación de que el abuso de alcohol y otras sustancias se produce en las mismas familias, lo cual ha llevado a postular la participación de mecanismos comunes.

La tolerancia innata al alcohol puede constituir un rasgo biológico que contribuye a la aparición de alcoholismo. Los datos de un estudio longitudinal (Wilhelmsen *et al.*, 2003) demuestran que los hijos de alcohólicos presentan menor sensibilidad al alcohol que otros varones jóvenes de la misma edad (22 años) y antecedentes de alcoholismo similares. Se midió en el laboratorio la sensibilidad al alcohol mediante la valoración de los efectos de dos dosis diferentes de éste en el desempeño motor y las sensaciones subjetivas de intoxicación. Cuando se reexaminaron estos varones 10 años después, los que habían sido más tolerantes (insensibles) al alcohol a los 22 años de edad eran los que más probablemente se diagnosticarían como dependientes de esta sustancia a los 32 años de edad. La presencia de tolerancia fue un factor de pronóstico de la aparición de alcoholismo, incluso en el grupo sin antecedentes familiares de esta adicción, pero hubo bastante menos varones tolerantes en el grupo con antecedentes familiares negativos.

La tolerancia innata intensifica la vulnerabilidad al alcoholismo, pero las deficiencias metabólicas pueden *proteger* contra tal problema. El etanol se metaboliza por oxidación seriada hasta la forma de acetaldehído (por la deshidrogenasa alcohólica) y después a la forma de ácido acético, por la deshidrogenasa de aldehído (ALDH2) (*véase* fig. 22-1). Se produce una mutación frecuente en el gen de la ALDH2 que da por resultado una deshidrogenasa de aldehído menos eficaz. Este alelo tiene gran prevalencia en poblaciones asiáticas y da lugar a la producción excesiva de acetaldehído después de la ingestión de alcohol. Los sujetos que muestran heterocigosidad respecto de dicho alelo tienen una reacción desagradable de hiperemia o congestión facial 5 a 10 min después de ingerir alcohol; la reacción es mucho más intensa entre quienes son homocigotos respecto del alelo y dicho genotipo no ha sido identificado en alcohólicos (Higuchi *et al.*, 1996). De modo semejante, las personas que heredan el gen de disminución del metabolismo de la nicotina tienen menor probabilidad de mostrar dependencia a ella.

Los trastornos psiquiátricos constituyen otra categoría de variables del hospedador. Los fármacos pueden producir efectos inmediatos y subjetivos que alivien síntomas preexistentes. Las personas que experimentan ansiedad, depresión, insomnio o incluso síntomas leves, como timidez, pueden encontrar por experimentación, o por accidente, que ciertas sustancias les producen alivio. Sin embargo, los efectos beneficiosos aparentes son transitorios, y el consumo repetido de la sustancia puede generar tolerancia y, por último, uso compulsivo incontrolado. Aunque a menudo se observan síntomas psiquiátricos en consumidores de sustancias tóxicas que llegan a tratamiento, la mayor parte de estos síntomas se inició *después* que la persona empezó a abusar de aquéllas. Por tanto, las sustancias objeto de abuso parecen producir más síntomas psiquiátricos que los que alivian.

Factores ambientales. El inicio y la persistencia en el consumo de sustancias ilícitas parece depender en buena medida de las normas sociales y la presión de los compañeros. Tomar drogas puede parecer, al principio, una forma de rebelión contra la autoridad. En algunas comunidades, los consumidores y los vendedores de sustancias tóxicas son modelos de papel social que dan la impresión de personas triunfadoras y respetadas; por tanto, los emulan las personas jóvenes. Puede haber también escasez de otras opciones para lograr placer, diversión o ingresos. Estos factores tienen importancia particular en las comunidades en que los grados educativos son bajos y escasas las oportunidades de trabajo.

Fenómenos farmacológicos. ***Tolerancia.*** Aunque abuso y adicción son situaciones en extremo complicadas que combinan las muchas variables señaladas, se producen diversos fenómenos farmacológicos importantes, independientemente

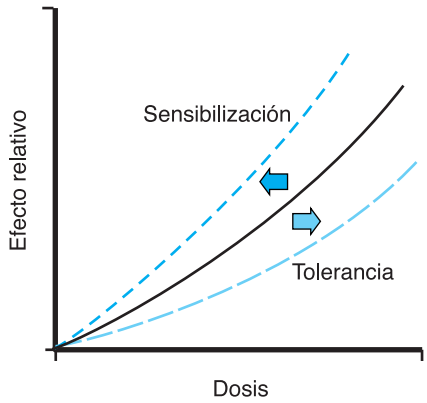


Figura 23-1. ***Cambios en la curva de dosis-reacción con la tolerancia y la sensibilización.*** Con la tolerancia, ocurre una desviación de la curva hacia la *derecha*, de modo que se requieren dosis más altas que la inicial para lograr los mismos efectos. Con la sensibilización, la curva de dosis-reacción se desvía hacia la *izquierda*, de manera que, en el caso de una dosis determinada, se produce un mayor efecto que el observado después de la dosis inicial.

de las dimensiones sociales y psicológicas. En primer lugar, se encuentran los cambios en los modos en que el cuerpo reacciona a una sustancia que se consume de manera repetida. La *tolerancia* es la reacción más frecuente al consumo repetitivo de la misma droga, y se puede definir como una reducción en la reacción a aquélla después de administraciones repetidas. En la figura 23-1 se ilustra una forma idealizada de la curva de dosis-reacción de la sustancia proporcionada. Conforme se incrementa la dosis, aumenta también el efecto observado. Sin embargo, con la administración repetida la curva se desvía hacia la derecha (tolerancia). Por tanto, se requiere una dosis más alta para obtener el efecto logrado antes con una más baja. El *diazepam*, por ejemplo, produce de manera característica sedación en dosis de 5 a 10 mg en el consumidor de primera vez, pero quienes lo toman de manera repetida para producir cierta clase de "embriaguez" pueden volverse tolerantes en dosis de varios cientos de miligramos; algunos sujetos que abusan del diazepam han tenido una tolerancia comprobada a más de 1 000 mg/día. Como se señala en el cuadro 23-3, son muchas las modalidades de tolerancia que se originan, probablemente, *por* mecanismos múltiples.

Cuadro 23-3
Tipos de tolerancia

- Innata (sensibilidad o insensibilidad preexistentes)
- Adquirida
  - Farmacocinética (de eliminación o metabólica)
  - Farmacodinámica
  - Tolerancia aprendida
    - Del comportamiento
    - Condicionada
  - Tolerancia aguda
  - Tolerancia invertida (sensibilización)
  - Tolerancia cruzada

Se genera tolerancia a ciertos efectos de una droga con mucho mayor rapidez que a otros de la misma sustancia. Por ejemplo, sobreviene tolerancia con rapidez a la euforia producida por opioides como heroína, y los adictos tienden a incrementar sus dosis con objeto de volver a experimentar esa "embriaguez" evasiva. En contraste, se origina con mayor lentitud tolerancia a los efectos gastrointestinales de los opiáceos. Las discrepancias entre tolerancia y efectos euforígenos (rápida) y tolerancia y efectos en las funciones vitales (lenta), como respiración y presión arterial, pueden dar por resultado accidentes potencialmente letales en los sujetos que abusan de sedantes.

La *tolerancia innata* se refiere a la sensibilidad (o falta de ella) a un fármaco cuando se administra por primera vez. La tolerancia innata se describió antes como un grupo de variables que influyen en el abuso o la adicción.

La *tolerancia adquirida* se divide en tres tipos importantes: farmacocinética, farmacodinámica y tolerancia aprendida, que incluye las de tipo agudo, inversa y cruzada (cuadro 23-3).

La *tolerancia farmacocinética* o *distributiva* entraña cambios en la distribución o el metabolismo de un fármaco después de administración repetida, al grado que la dosis produce una concentración en sangre menor que la que produjo la misma dosis en la exposición inicial (*véase* cap. 1). El mecanismo más frecuente es un aumento en la velocidad metabólica de éste. Por ejemplo, los *barbitúricos* estimulan la producción de concentraciones más altas de citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) hepáticas, con el consecuente retiro y desintegración más rápida de los barbitúricos desde la circulación. Ya que muchos fármacos son procesados por las mismas enzimas, también se metabolizan con mayor rapidez. Esto origina una disminución de sus concentraciones plasmáticas y, por tanto, de sus efectos.

La *tolerancia farmacodinámica* se refiere a los cambios de adaptación que ocurren dentro de los sistemas afectados por el medicamento, de modo que se reduce la reacción a una concentración determinada. Ejemplos son los cambios inducidos por los fármacos en la densidad de receptores o la eficacia del receptor para acoplarse a las vías de transducción de señales (*véanse* caps. 1 y 12).

La *tolerancia aprendida* denota la disminución de los efectos de un fármaco o droga por mecanismos compensadores adquiridos por experiencias habidas. Un tipo de tolerancia aprendida se denomina *tolerancia de comportamiento.* Este término se refiere simplemente a las capacidades que pueden surgir mediante la experimentación repetida del intento de desempeñarse o funcionar, a pesar de un estado de intoxicación leve a moderada. Un ejemplo común es aprender a caminar en línea recta, no obstante el trastorno motor producido por la intoxicación alcohólica; esto requiere, probablemente, tanto adquisición de capacidades motoras como percepción aprendida del déficit que se experimenta, lo cual hace que la persona camine con mayor cuidado. A grados más altos de intoxicación, se supera esta modalidad de tolerancia y los déficit se tornan evidentes.

La *tolerancia condicionada* (específica de situaciones) surge cuando la administración de un fármaco o droga se acompaña de estímulos ambientales como los de la vista, el olfato o situaciones constantes. Cuando un fármaco o droga altera el equilibrio homeostásico al producir sedación y cambios en tensión arterial, frecuencia del pulso, actividad intestinal y otras variables, por lo común hay una acción contraria o adaptación reflejas orientadas a conservar el *status quo*. Si el sujeto siempre recibe un fármaco en presencia de estímulos ambientales específicos (como el olor de un preparado medicamentoso y la vista de una jeringa), las pistas o estímulos comienzan a "predecir" los efectos del medicamento y comienzan a surgir adaptaciones incluso antes que éste llegue a sus sitios de acción. Si el fármaco es

antecedido siempre por los mismos estímulos, el sujeto aprenderá la respuesta adaptativa al fármaco y ello evitará la manifestación plena de los efectos del fármaco o droga (tolerancia). El mecanismo de la génesis de la tolerancia condicionada que hemos comentado cumple con los principios clásicos o pavlovianos de aprendizaje y surge así tolerancia a fármacos o drogas en circunstancias en que "se espera" la exposición a la droga. Si el fármaco se recibe en estas circunstancias nuevas o inesperadas, no se producirá la tolerancia condicionada y se intensificarán sus efectos.

El término *tolerancia aguda* se refiere a aquella que se genera rápidamente con la utilización repetida en una sola ocasión, como en una farra o "festín". Por ejemplo, en muchos casos la cocaína se consume en una modalidad de festín, en la que se administran dosis repetidas durante una a varias horas, y a veces más. En esta forma de dosificación, la reacción a las dosis subsecuentes de la droga disminuirá a lo largo de la sesión. Esto es lo contrario de la *sensibilización*, favorecida por una clase de dosificación intermitente, según se describe a continuación.

Sensibilización. Con estimulantes como la cocaína o las anfetaminas, puede ocurrir *tolerancia invertida* o *sensibilización.* Se trata de un incremento en la reacción originado por la repetición de la misma dosis del estimulante. La sensibilización es resultado de una desviación hacia la izquierda de la curva de dosis-reacción (fig. 23-1). Por ejemplo, con la administración diaria repetida a ratas de una dosis de cocaína que produce aumento de la actividad motora, el efecto se incrementa durante varios días aunque la dosis se conserve constante. Parte de la sensibilización a la cocaína también podría explicarse por una respuesta condicionada. Si sólo se coloca una rata en una jaula en la que espera recibirá cocaína, o si se le aplica una inyección de placebo después de varios días de recibir la droga en las mismas circunstancias, aumentará la actividad motora como si hubiera recibido en realidad el estimulante, es decir, hay una reacción condicionada. La sensibilización, a diferencia de la tolerancia aguda durante un festín, requiere un intervalo más prolongado entre dosis, de aproximadamente un día.

La sensibilización se ha estudiado en ratas en las que se colocan cánulas de microdiálisis para vigilar la concentración extracelular de dopamina (Kalivas y Duffy, 1990) (fig. 23-2). La reacción inicial a 10 mg/kg de cocaína por vía intraperitoneal es un aumento de las concentraciones medidas de dopamina. Después de varias inyecciones diarias, el incremento de la dopamina es mayor de manera significativa que el primer día, como lo es también la respuesta relacionada con el comportamiento. La figura 23-2 ilustra un ejemplo de una respuesta condicionada (efecto de la droga aprendido), puesto que la inyección de solución salina alimentó tanto las concentraciones de dopamina como la actividad conductual cuando se administró tres días después de haber interrumpido las inyecciones de cocaína. Son escasas las investigaciones que se han hecho acerca de la sensibilización en seres humanos, pero los resultados sugieren que dicho fenómeno ocurre a veces. Se ha planteado que la psicosis por estimulantes es consecuencia de una respuesta sensibilizada después de periodos largos de consumo.

Tolerancia cruzada. Ocurre ésta cuando el uso repetido de sustancias de una categoría determinada confiere tolerancia no sólo a la que se está usando, sino también a otras de la misma categoría estructural o mecanística. Comprender la tolerancia cruzada es importante para la asistencia médica de las personas dependientes de cualquier sustancia. La *desintoxicación* es una forma de tratamiento de la dependencia, que consiste en administrar dosis gradualmente decrecientes de la misma sustancia para prevenir los síntomas de abstinencia y, con ello, liberar al paciente del estado de dependencia (*véase* más adelante en este capítulo). Se puede lograr la desintoxicación con cualquier fármaco que produzca tolerancia cruzada a la droga inicial de que se depende. Por ejemplo, los consumidores de heroína son también tolerantes a los otros opioides. Así, la desintoxicación de los pacientes dependientes de heroína se consigue con cualquier medicamento que active los receptores de opioides.

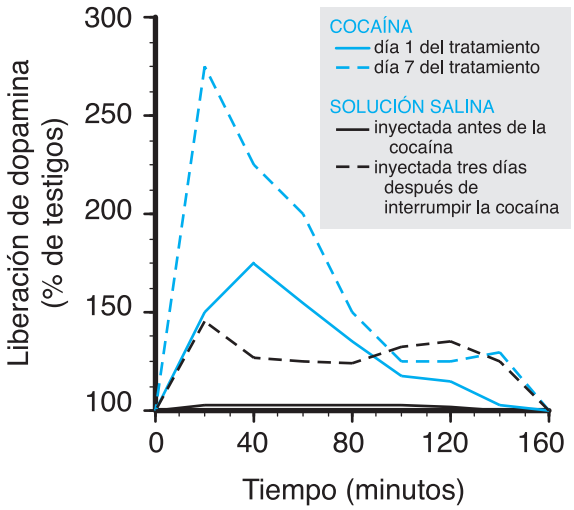


Figura 23-2. ***Cambios en la dopamina identificada en el líquido extracelular del núcleo auditivo de la rata después de inyecciones intraperitoneales diarias de cocaína (10 mg/kg).*** La primera inyección produce un incremento moderado, y la última, después de siete días, uno mucho mayor en la liberación de dopamina. La primera inyección de solución salina no tiene efecto en las concentraciones de dopamina, en tanto que la segunda, tres días después de los siete de inyecciones de cocaína, genera un incremento importante en la concentración de dopamina, tal vez por efecto de condicionamiento. (Adaptado con autorización de Kalivas y Duffy, 1990.)

Dependencia física

La dependencia física es un *estado* que resulta de la adaptación (tolerancia) producida por el reajuste de los mecanismos homeostásicos ante la administración repetida de una sustancia. Las drogas pueden afectar múltiples sistemas que antes estaban en equilibrio; estos sistemas deben recuperarse con la inhibición o estimulación ejercida por un fármaco específico. La persona en este estado de dependencia física, o adaptada, requiere administración sostenida de la sustancia para conservar su desempeño normal. Si de pronto ésta deja de proporcionarse, ocurrirá otro desequilibrio, y los sistemas afectados deben ser objeto otra vez de un proceso de reajuste hasta alcanzar un nuevo equilibrio sin la droga.

Síndrome de abstinencia. La única prueba real de dependencia física es la aparición del síndrome de abstinencia (supresión) cuando la droga deja de utilizarse. Surgen signos y síntomas de abstinencia cuando se interrumpe de modo repentino la administración de la droga a la persona que depende de ella desde el punto de vista físico. Los síntomas de abstinencia tienen por lo menos dos orígenes: 1) retiro de la sustancia de dependencia, y 2) hiperexcitación del sistema nervioso central (SNC) a causa de readaptación a la falta de la droga. Las variables farmacocinéticas tienen importancia considerable en la amplitud y la duración del síndrome de abstinencia. Cada categoría de sustancias conlleva síntomas característicos, que tienden a ser lo *contrario* de los efectos

obtenidos antes que apareciera tolerancia. De este modo, la terminación repentina del uso de un fármaco (como agonista opioide) que origina miosis pupilar y lentificación de la frecuencia cardíaca producirá un síndrome de abstinencia que incluirá midriasis y taquicardia. Tolerancia, dependencia física y abstinencia son fenómenos biológicos; son consecuencias naturales del consumo de la sustancia; se pueden producir en animales de experimentación y en cualquier ser humano que consuma ciertos medicamentos de manera repetida. Por sí mismos, estos síntomas no implican que el individuo abuse o que sea adicto. *Los pacientes que consumen medicamentos por indicaciones médicas apropiadas y en las dosis correctas pueden seguir manifestando tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia si el fármaco se interrumpe de manera repentina en vez de gradual.* Por ejemplo, el sujeto hipersensible que recibe un receptor adrenérgico β, como *metoprolol*, puede tener una buena reacción terapéutica, pero si de pronto se interrumpe el uso de la droga, puede sobrevenir un síndrome de abstinencia que consiste en un incremento temporal de la presión arterial, que queda por arriba de la presión arterial previa al inicio de la medicación.

Se llama *adicto médico* al paciente que durante el tratamiento de un trastorno médico se vuelve "adicto" a los fármacos prescritos disponibles; el sujeto empieza a tomarlos en dosis excesivas, fuera de control. Un ejemplo sería el paciente con dolor crónico, ansiedad o insomnio que comienza el uso de la medicación prescrita con más frecuencia que la ordenada por el médico. Si el facultativo restringe las prescripciones, el individuo puede empezar a acudir a diversos médicos sin conocimiento del primero; asimismo, puede visitar salas de urgencias con la finalidad de obtener más medicamentos. Es raro que esto suceda, si se considera el gran número de personas que reciben tratamientos farmacológicos capaces de crear tolerancia y dependencia física. *El temor a producir estos adictos médicos da por resultado un sufrimiento innecesario entre los pacientes con dolor,* puesto que los facultativos limitan innecesariamente los medicamentos apropiados. Tolerancia y dependencia física son consecuencias inevitables del tratamiento prolongado con opioides y algunas otras drogas, pero, por sí solos, estos factores no implican "adicción".

ASPECTOS CLÍNICOS

El tratamiento de pacientes con dependencia física se analizará más adelante con referencia a la sustancia específica de abuso y a los problemas de dependencia propios de cada categoría: depresores del sistema nervioso central (SNC), como alcohol y sedantes; nicotina y tabaco; opioides; psicoestimulantes, como anfetamina y cocaína; cannabinoides; drogas psicodélicas, y, por último, inhalantes (solventes volátiles, óxido nitroso, éter etílico). Es frecuente el abuso de combinaciones de sustancias de todas estas categorías. El alcohol es una sustancia tóxica tan fácil de obtener, que se combina con las sustancias de prácticamente todas las otras categorías. Se prefieren ciertas combinaciones por sus efectos interactivos; un ejemplo es la combinación de heroína y cocaína ("bola rápida"), que se describe en la categoría de los opioides. También es muy común la combinación de alcohol y cocaína. Ante un paciente que manifiesta signos de sobredosificación o de abstinencia, el médico debe tener presente estas posibles combinaciones, porque cada fármaco puede requerir tratamiento específico.

Depresores del sistema nervioso central

Etanol. La experimentación con etanol es casi la norma, y una alta proporción de usuarios halla que la experiencia es agradable. Más de 90% de los adultos estadounidenses señala que han tenido alguna experiencia con el etanol (que suelen llamar *alcohol*), y en promedio, 70% de ellos indica algún nivel de uso actual. La prevalencia permanente de abuso y adicción de alcohol (alcoholismo) en la sociedad mencionada es de 5 a 10% en varones y 3 a 5% en mujeres.

El etanol se considera depresivo porque, en realidad, produce sedación y sueño. Sin embargo, sus efectos iniciales, sobre todo en dosis bajas, suelen percibirse como estimulación, a causa de la supresión de los sistemas inhibidores (*véase* cap. 22). Quienes perciben sólo sedación tras ingerir alcohol, optan por no beberlo cuando se valoran en un procedimiento de prueba (de Wit *et al.*, 1989).

El alcohol trastorna la memoria reciente y en dosis altas produce el fenómeno de "lagunas mentales", en el cual el bebedor no recuerda lo que hizo mientras se encontraba intoxicado. Los efectos del alcohol en la memoria no están claros, pero las pruebas con que se cuenta sugieren que no son fiables los informes de los pacientes sobre sus motivos para beber y de su comportamiento durante una borrachera. Las personas dependientes del alcohol suelen decir que beben para aliviar su angustia o depresión. Sin embargo, cuando se les permite beber bajo observación, los alcohólicos se vuelven de manera característica más disfóricos conforme prosigue la ingestión (Mendelson y Mello, 1979), lo cual no apoya la idea de que los alcohólicos beben para aliviar sus tensiones.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia. La intoxicación leve con alcohol es conocida por casi todas las personas, pero los síntomas varían entre los individuos. Algunos experimentan sólo incoordinación motora y somnolencia. Otros se muestran al principio muy estimulados y locuaces. Conforme se incrementa la concentración sanguínea, aumentan los efectos sedantes y pueden sobrevenir coma y muerte con concentraciones muy altas. La sensibilidad inicial (tolerancia innata) al alcohol varía en gran medida entre los individuos y se relaciona con los antecedentes familiares de alcoholismo (Wilhelmsen *et al.*, 2003). La experiencia con el alcohol puede producir mayor tolerancia (tolerancia adquirida), de modo que se pueden encontrar concentraciones sanguíneas altas en extremo (300 a 400 mg/100 ml) en alcohólicos que no parecen estar muy sedados. En estos casos, la dosis letal no aumenta de manera proporcional con la dosis sedante y, por tanto, disminuye el margen de seguridad (índice terapéutico).

Los grandes consumidores de alcohol no sólo adquieren tolerancia sino que, de manera inevitable, generan un estado de dependencia física. Esto suele hacer que el individuo beba por la mañana para restaurar las concentraciones sanguíneas de alcohol, que disminuyeron durante la noche. Por último, el sujeto puede despertar durante la noche y tomar una copa

Cuadro 23-4
Síndrome de abstinencia de alcohol

Deseo irrefrenable por consumir alcohol
Temblor, irritabilidad
Náusea
Trastornos del sueño
Taquicardia
Hipertensión
Hiperhidrosis
Distorsión de la percepción
Convulsiones (6 a 48 h después de la última copa)
Alucinaciones visuales (y a veces auditivas o táctiles) (12 a 48 h después de la última copa)
Delirium tremens (48 a 96 h después de la última copa; rara en caso de abstinencia no complicada)
- Agitación intensa
- Confusión
- Fiebre, hiperhidrosis profusa
- Taquicardia
- Náusea, diarrea
- Midriasis

para evitar la inquietud producida por las concentraciones decrecientes de alcohol. El síndrome de abstinencia del alcohol (cuadro 23-4) depende, en general, del tamaño de la dosis diaria promedio, y suele "tratarse" con la reanudación de la ingestión. Con frecuencia se experimentan síntomas de abstinencia, pero no suelen ser tan graves ni peligrosos para la vida hasta que se añaden otros problemas, como infecciones, traumatismos, desnutrición o desequilibrio electrolítico. En caso de estas complicaciones, se vuelve probable el síndrome de *delirium tremens* (cuadro 23-4).

El alcohol produce tolerancia cruzada a otros sedantes, como las *benzodiazepinas.* Esta tolerancia es operativa en los alcohólicos abstinentes, pero mientras el alcohólico está bebiendo los efectos sedantes del alcohol se suman a los de los otros fármacos, lo cual hace más peligrosa la combinación. Esto ocurre en particular con las benzodiazepinas, que son relativamente seguras en sobredosis cuando se administran por sí solas, pero letales en potencia cuando se combinan con alcohol.

El consumo crónico de alcohol, lo mismo que el de otros sedantes, conlleva a la depresión (McLellan *et al.,* 1979), y el riesgo de suicidio entre los alcohólicos es uno de los más altos de cualquier categoría diagnóstica. Se han informado déficit cognitivos en alcohólicos sujetos a prueba mientras se encontraban sobrios. Estos déficit suelen mejorar después de semanas a meses de abstinencia. El trastorno más grave de la memoria reciente se vincula con una lesión cerebral específica causada por deficiencias nutricionales, las cuales son frecuentes en los alcohólicos, por ejemplo la deficiencia de tiamina.

El alcohol es tóxico para muchos sistemas orgánicos. Así, las complicaciones médicas de su abuso y dependencia consisten en hepatopatía, enfermedad cardiovascular, efectos endocrinos y gastrointestinales y desnutrición, además de las disfunciones del SNC ya señaladas. El etanol atraviesa fácilmente la barrera placentaria y produce el *síndrome de alcoholismo fetal,* causa importante de retraso mental (*véase* cap. 22).

Intervenciones farmacológicas. *Desintoxicación.* El paciente que se presenta en el servicio médico con síndrome de abstinencia alcohólica debe considerarse propenso a sufrir un trastorno potencialmente letal. Aunque los casos leves de abstinencia alcohólica nunca llegan a la asistencia médica, los casos graves requieren valoración general, prestar atención a la hidratación y a los electrólitos, y administrar vitaminas, en especial tiamina en grandes dosis, así como un medicamento sedante que tenga tolerancia cruzada con el alcohol. Para bloquear o aplacar los síntomas descritos en el cuadro 23-4, cabe recurrir a una benzodiazepina de acción breve como *oxazepam* (SERAX) en dosis de 15 a 30 mg cada 4 a 6 h, según la fase y la intensidad del cuadro de abstinencia; algunas autoridades recomiendan usar una benzodiazepina de larga acción, salvo que haya deficiencia del hígado demostrada. Se ha comprobado la eficacia de los anticonvulsivos como *carbamazepina* en los intentos de abstinencia de alcohol, aunque al parecer no alivia los síntomas subjetivos como lo hacen adecuadamente las benzodiazepinas. Después de la valoración médica, la abstinencia no complicada del alcohol se puede tratar con eficacia en consulta externa. Se requerirá hospitalización cuando haya problemas médicos o antecedentes de convulsiones.

Otras medidas. La desintoxicación es sólo la primera etapa del tratamiento. La finalidad a largo plazo es la abstinencia completa, la cual se logra principalmente mediante métodos de modificación del comportamiento. Se están buscando medicamentos que ayuden a prevenir las recaídas. El *disulfiram* (ANTABUSE) (*véase* cap. 22) ha sido útil en algunos programas que concentran los esfuerzos relacionados con el comportamiento en la ingestión del fármaco. El disulfiram bloquea el metabolismo del alcohol y da por resultado acumulación de acetaldehído, que produce una reacción desagradable de bochorno y enrojecimiento facial cuando se ingiere alcohol. Consciente de esta reacción, el paciente procura resistirse a beber. Aunque muy eficaz desde el punto de vista farmacológico, no se ha demostrado la eficacia del disulfiram en pruebas clínicas controladas, a causa de los muchos pacientes que no ingieren el medicamento.

Un medicamento aprobado por la FDA que se usa como auxiliar en el tratamiento del alcoholismo es la *naltrexona* (REVIA) (*véase* cap. 22). Este antagonista receptor de los opiáceos parece bloquear algunas de las propiedades de refuerzo del alcohol y ha dado por resultado disminución de la tasa de recurrencias del alcoholismo en varias pruebas clínicas con método doble ciego. Actúa mejor en combinación con programas de modificación del comportamiento que estimulan la observancia de la farmacoterapia y la abstinencia de

bebidas alcohólicas. Está en revisión por parte de la FDA en Estados Unidos un preparado de depósito cuya acción dura 30 días y que mejoraría el cumplimiento de órdenes médicas, que constituye el principal problema con el uso de fármacos contra el alcoholismo. Un estudio reciente vinculó la abstinencia en respuesta a la administración de naltrexona, con un polimorfismo específico en el gen que codifica el receptor opioide μ (Oslin *et al.*, 2003), y ello ha sido vinculado con las propiedades de refuerzo del alcohol y respuestas diferenciales a los antagonistas del receptor μ. En la medida en que se confirmen tales datos, ellos podrán facilitar la identificación de individuos que con mayor posibilidad reaccionarán a la farmacoterapia con naltrexona.

En fecha reciente, en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de otro medicamento como complemento en el tratamiento del alcoholismo. El *acamprosato* (Mason, 2003) es un inhibidor competitivo del receptor glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA) que, según expertos, normaliza la neurotransmisión desregulada propia de la ingestión de etanol por largo tiempo, y por ello no aplaca algunos de los mecanismos que culminan en la recidiva. En algunos estudios hechos en Europa, se ha demostrado que el acamprosato estimula la abstinencia solo o en combinación con naltrexona.

Cuadro 23-5
Síntomas de abstinencia de las benzodiazepinas

Después de dosis moderadas
Ansiedad, agitación
Incremento de la sensibilidad a la luz y al ruido
Parestesias, sensaciones extrañas
Calambres
Sacudidas mioclónicas
Trastornos del sueño
Mareos
Después de dosis altas
Convulsiones
Delirio

Benzodiazepinas. Las benzodiazepinas se encuentran entre los fármacos prescritos con mayor frecuencia en todo el mundo; se usan sobre todo para tratar los trastornos de ansiedad y el insomnio (*véanse* caps. 16 y 17). A pesar de su uso generalizado, es relativamente raro el abuso intencional de las benzodiazepinas prescritas por un médico. Cuando se toma un fármaco de esta categoría durante varias semanas, hay poca tolerancia y no causa problemas la interrupción del medicamento cuando el trastorno ya no requiere su utilización. Después de varios meses, se incrementa la proporción de pacientes que se vuelven tolerantes, y al reducir la dosis o suspender el medicamento se presentan síntomas de abstinencia (cuadro 23-5). Quizá sea difícil distinguir entre los síntomas de abstinencia y la reaparición de los de ansiedad que motivaron la prescripción de la benzodiazepina en un principio. Algunas personas aumentan la dosis con el paso del tiempo, porque surge tolerancia a los efectos sedantes. Sin embargo, muchos pacientes y sus médicos sostienen que los beneficios contra la ansiedad persisten mucho después de ocurrir tolerancia a los efectos sedantes. Más aún, estos pacientes siguen tomando el fármaco durante años según las instrucciones del médico, sin incrementar la dosis, y con eficacia sostenida en tanto sigan tomando la benzodiazepina. El grado en que se genera tolerancia a los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas es motivo de controversia. Sin embargo, hay pruebas de que no surge tolerancia importante a todos los efectos de estos medicamentos, porque algunos efectos de las dosis agudas en la memoria persisten en pacientes que los han usado durante años. De acuerdo a un grupo de trabajo que revisó los puntos y directrices publicadas del uso médico apropiado de benzodiazepinas (American Psychiatric Association, 1990), el uso intermitente sólo cuando los síntomas retardan la aparición de tolerancia es preferible al uso diario. Dado que los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y otras sustancias corren mayor peligro de desarrollar abuso de benzodiazepinas, tal vez nunca se les deba tratar con estas sustancias a largo plazo.

Aunque relativamente pocos pacientes que reciben benzodiazepinas por indicaciones médicas abusan de ellas, hay individuos que buscan de modo específico estas sustancias por sus efectos psicoactivos. Varían las preferencias entre estos consumidores, pero las benzodiazepinas más solicitadas son las de pronto inicio de acción, como *diazepam* y *alprazolam*. La droga se puede obtener simulando un trastorno y engañando a los médicos o, simplemente, por medios ilícitos. El uso no supervisado puede dar por resultado la autoadministración de cantidades gigantescas de tales drogas y, por tanto, tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas. Por ejemplo, en tanto la dosis clásica para un paciente que recibe medicamentos prescritos es de 5 a 20 mg/día en el caso del diazepam, quienes abusan pueden tomar hasta 1 000 mg/día de este fármaco y no parecer muy sedados.

Los individuos que abusan pueden combinar las benzodiazepinas con otras sustancias para aumentar su efecto. Por ejemplo, es parte de la "sabiduría callejera" que tomar diazepam 30 min después de una dosis oral de *metadona* producirá una mayor embriaguez, que no puede obtenerse con ninguna de las dos sustancias por sí sola.

Aunque hay cierto uso ilícito de las benzodiazepinas como fármacos primarios de abuso, la mayor parte de los casos de consumo no supervisado parece referirse a sujetos que abusan de otros fármacos y que intentan automedicarse para interrumpir los efectos adversos o los síntomas de abstinencia de la sustancia primaria de que abusan. Por tanto, los adictos a la cocaína suelen tomar diazepam para aliviar la irritabilidad y la agitación que dejan los festines de droga, y los adictos a los opioides encuentran que el diazepam y otras benzodiazepinas alivian parte de la ansiedad que conlleva la abstinencia de opioides cuando no logran conseguir su sustancia preferida.

Intervenciones farmacológicas. Si los pacientes que reciben tratamiento con benzodiazepinas a largo plazo por prescripción desean interrumpir el régimen, el proceso puede requerir meses de reducción gradual de la dosis. Los síntomas de abstinencia (cuadro 23-5) pueden ocurrir durante esta desintoxicación en consulta externa, pero en la mayor parte de los casos aquéllos son leves. Si vuelven los síntomas de ansiedad, es posible prescribir un fármaco de otro grupo, como *buspirona*, pero ésta suele ser menos eficaz que las benzodiazepinas para suprimir la ansiedad en esos pacientes. Algunos expertos recomiendan transferir al sujeto al uso de una benzodiazepina de semivida prolongada durante la desintoxicación. Otros agentes recomendados son los anticonvulsivos *carbamazepina* y *fenobarbital.* Se carece de estudios con testigos en los que se comparen programas terapéuticos diferentes. Dado que los pacientes que han recibido dosis bajas de benzodiazepinas durante años no suelen experimentar efectos adversos, médico y paciente deben decidir de común acuerdo si conviene efectuar desintoxicación y tal vez cambiar a otro ansiolítico.

Ha resultado útil el antagonista específico de los receptores de benzodiazepinas *flumazenilo*, para tratar la sobredosis y revertir los efectos de las benzodiazepinas de acción prolongada que se usan en anestesia (*véase* cap. 16). Se ha intentado tratar con este fármaco los síntomas persistentes de abstinencia después de interrumpir el tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas.

Los sujetos que consumen de manera deliberada dosis altas de benzodiazepinas, suelen requerir desintoxicación dentro del hospital. En muchos casos, el abuso de estos fármacos es parte de una dependencia combinada que abarca alcohol, opioides y cocaína. La desintoxicación puede ser un problema farmacológico clínico complejo, que requiere conocimientos de la farmacocinética de cada sustancia. Quizá no deba confiarse en los antecedentes que refiere el paciente, no sólo porque pueda mentir, sino también porque con frecuencia no *sabe* la verdadera identidad de las sustancias que compra en la calle. La medicación para desintoxicar al paciente no debe prescribirse conforme a un criterio de "recetario de cocina", sino mediante un ajuste cuidadoso y la estrecha observación del paciente. El síndrome de abstinencia (supresión) de diazepam, por ejemplo, tal vez no resulte evidente hasta que el sujeto presenta crisis convulsiva durante la segunda semana de la hospitalización. Un criterio para la desintoxicación compleja consiste en concentrarse en el fármaco depresivo del SNC y temporalmente conservar de manera constante el componente opioide con una dosis baja de metadona. La desintoxicación del opioide puede iniciarse de modo tardío. Es posible utilizar una benzodiazepina de larga acción, como diazepam o *clorazepato* (TRANXENE) o un barbitúrico también de acción prolongada, como *fenobarbital*, para bloquear los síntomas de abstinencia de sedantes. La dosis de fenobarbital debe establecerse mediante una serie de dosis de prueba y observaciones subsecuentes para evaluar el grado de tolerancia. Las desintoxicaciones más complejas se pueden obtener mediante esta estrategia de dosis de saturación inicial de fenobarbital (*véase* Robinson *et al.*, 1981).

Después de la desintoxicación, la prevención de recurrencias requiere un programa de rehabilitación en consulta externa a largo plazo, semejante al que se utiliza para el tratamiento del alcoholismo. No se conocen fármacos útiles para la rehabilitación de quienes abusan de sedantes, pero, por supuesto, trastornos psiquiátricos específicos como depresión o esquizofrenia, si los hay, requerirán medicamentos apropiados.

Barbitúricos y sedantes no benzodiazepínicos. El uso de barbitúricos y otros medicamentos sedantes que no pertenecen al grupo de las benzodiazepinas ha disminuido de modo notable en los últimos años, a causa de la seguridad y la eficacia progresivas de los fármacos de aparición más reciente (*véanse* caps. 16 y 17). En muchos sentidos, los problemas de abuso de barbitúricos son similares a los observados con las benzodiazepinas. El tratamiento del abuso y la adicción debe efectuarse de manera semejante a las intervenciones para el abuso de alcohol y benzodiazepinas. Puesto que los fármacos de esta categoría a menudo se prescriben como hipnóticos a pacientes que aquejan insomnio, el médico debe tener presente los problemas que pueda provocar la interrupción del uso del hipnótico. Rara vez el insomnio ha de tratarse como trastorno primario, salvo que lo causen situaciones breves productoras de tensión. El insomnio suele ser síntoma de un problema crónico subyacente, como depresión, o deberse simplemente a cambios en las necesidades de sueño al aumentar la edad. Sin embargo, la prescripción de sedantes puede cambiar la fisiología del sueño, con tolerancia subsiguiente a estos efectos farmacológicos. Cuando se interrumpe la utilización del sedante, sobreviene un efecto de rebote en que el insomnio empeora. Este insomnio inducido por el medicamento requiere desintoxicación mediante reducción gradual de las dosis.

Nicotina

En el capítulo 9 se revisa la farmacología básica de la nicotina. Como la nicotina brinda el refuerzo para el consumo de cigarrillos, que es la causa más frecuente de muerte y enfermedad evitable en Estados Unidos, se le considera el fármaco más peligroso productor de dependencia. La dependencia generada por la nicotina puede ser de duración extrema, según lo manifiesta la altísima tasa de fracasos entre los fumadores que tratan de renunciar al hábito. Aunque más de 80% de los fumadores expresa su deseo de dejar de fumar, sólo trata de hacerlo 35% cada año, y menos de 5% tiene buenos resultados en ese intento cuando no cuentan con más ayuda (American Psychiatric Association, 1994).

En la adicción al tabaco (nicotina) influyen múltiples variables. La propia nicotina produce refuerzo; los consumidores la comparan con estimulantes como cocaína o anfetamina, aunque sus efectos son de menor magnitud. Si bien hay muchos consumidores casuales de alcohol y cocaína, pocos individuos que fuman tabaco lo hacen en una cantidad tan pequeña (cinco cigarrillos o menos al día) que pueden evitar la dependencia. La nicotina se absorbe con facilidad por piel, mucosas y, por supuesto, pulmones. La vía pulmonar produce efectos discernibles en el sistema nervioso central en un lapso de apenas 7 s. Por tanto, cada aspiración brinda cierto refuerzo definido. Con 10 aspiraciones por cigarrillo, el fumador de una cajetilla al día refuerza su hábito 200 veces diarias. Tiempo, sitio, situación y preparación se relacionan de manera repetitiva con los efectos de la nicotina.

La nicotina tiene efectos estimulantes y depresivos. El fumador se siente alerta, pero experimenta cierta relajación muscular. La nicotina

Cuadro 23-6
Síndrome de abstinencia de nicotina

Irritabilidad, impaciencia, hostilidad
Ansiedad
Humor disfórico o deprimido
Dificultad para concentrarse
Inquietud
Disminución de la frecuencia cardíaca
Incremento del apetito o aumento de peso

activa el sistema de recompensa del núcleo auditivo en el encéfalo, descrito con anterioridad en este capítulo; se ha observado incremento de la dopamina extracelular en esta región después de inyectar nicotina a ratas. Esta sustancia afecta también otros sistemas, entre ellos el de liberación de opioides endógenos y de glucocorticoides.

Hay pruebas de tolerancia a los efectos subjetivos de la nicotina. Los fumadores informan de manera característica que el primer cigarrillo del día después de una noche de abstinencia les produce la "mejor" sensación. Los fumadores que reanudan el tabaquismo después de un periodo de abstinencia pueden experimentar náusea si lo hacen de inmediato en la dosis previa. Las personas que nunca han recibido nicotina experimentarán náusea con concentraciones sanguíneas bajas de ésta, y los fumadores las sienten si las cifras se incrementan por arriba de lo acostumbrado.

El término *refuerzo negativo* se refiere a los beneficios obtenidos con la terminación de un estado desagradable. En los fumadores dependientes, se tienen pruebas de que el impulso de fumar se relaciona con la concentración sanguínea de nicotina, como si fumar fuera un medio para lograr cierta concentración de la sustancia y, por tanto, evitar los síntomas de abstinencia. Algunos fumadores despiertan incluso durante la noche para fumar un cigarrillo, lo cual palia el efecto de las concentraciones sanguíneas bajas de nicotina que podrían afectar el sueño. Si la concentración de nicotina se conserva de manera artificial mediante administración intravenosa lenta, disminuirá el número de cigarrillos fumados y la cantidad de aspiraciones por cada uno de éstos. Por tanto, el hábito probablemente se explique por la recompensa que constituyen los efectos de la nicotina, por el deseo de evitar el sufrimiento que produce la abstinencia o, lo que es más probable, por una combinación de ambos fenómenos. En el cuadro 23-6 se señalan los síntomas de abstinencia de la nicotina.

Cierta depresión del ánimo (trastorno distímico, alteración afectiva) se relaciona con la dependencia de la nicotina, pero no se sabe si la depresión predispone al sujeto a volverse fumador o se genera depresión durante la dependencia de la nicotina. La depresión se incrementa en grado importante durante la abstinencia, por lo que se le cita como causa de recurrencia.

Intervenciones farmacológicas. El síndrome de abstinencia de nicotina se puede aplacar con la reposición de dicho alcaloide, que se puede conseguir con receta (como NICOTROL INHALER y NICOTROL NASAL SPRAY) o sin ella (como NICORETTE GUM y otras marcas y NICODERM TRANSDERMAL PATCH, NICOTROL TRANSDERMAL PATCH, y otras marcas). En la figura 23-3 se ilustran las concentraciones sanguíneas de esta sustancia logradas con los diferentes métodos de administración. Dado que ni el chicle ni el parche de nicotina generan las *concentraciones máximas* que se obtienen con los cigarrillos, no ofrecen

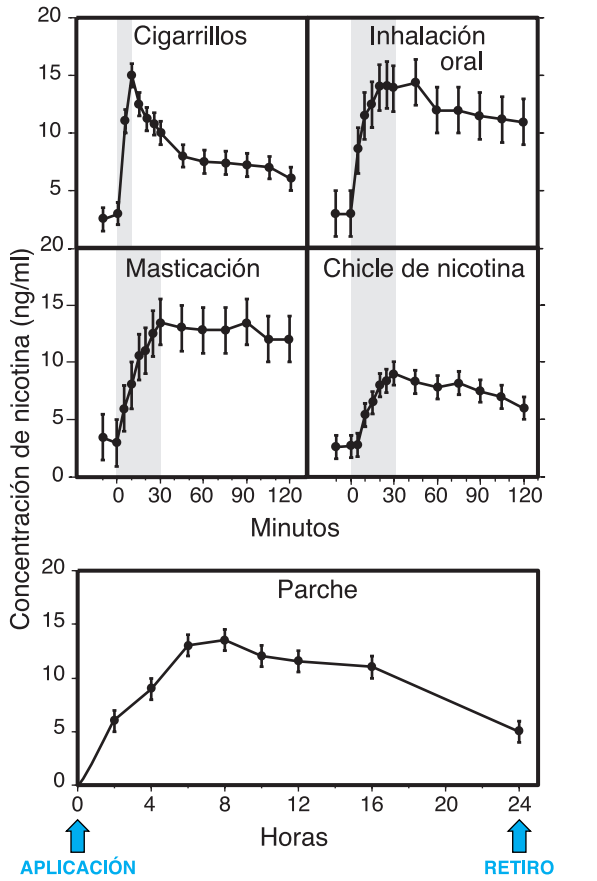


Figura 23-3. ***Concentraciones de nicotina en sangre resultantes de cinco sistemas diferentes de suministro de nicotina.*** Las zonas sombreadas *(parte superior)* indican los periodos de exposición a la nicotina. Las flechas del *cuadro inferior* muestran el momento en que se aplicó y se retiró el parche. (Adaptado con autorización de Benowitz *et al.*, 1988, y Srivastava *et al.*, 1991.)

la misma magnitud de efectos subjetivos que la nicotina proveniente de éstos. Sin embargo, estos métodos evitan los síntomas de abstinencia. Por tanto, los fumadores deben tener la habilidad de transferir su dependencia al sistema sustitutivo de administración, y reducir poco a poco la dosis diaria, con síntomas mínimos. Aunque con ello aumenta el número de fumadores que superan la abstinencia, la mayoría recae en el tabaquismo durante las semanas o meses que siguen. Las comparaciones con el tratamiento a base de placebos ponen de manifiesto grandes beneficios de la restitución de la sustancia a las seis semanas, pero el efecto disminuye con el tiempo. El parche de nicotina produce una concentración sanguínea sostenida (fig. 23-3) y parece superar al chicle en cuanto al cumplimiento del programa por parte del paciente. Se informa que las tasas verificadas de abstinencia a los 12 meses se encuentran en alrededor de 20%, la peor tasa de buenos resultados en todos los tipos de adicción. El objetivo necesario, constituido por la abstinencia completa, contribuye al bajo índice de buenos resultados; cuando los antiguos fumadores "recaen" y comienzan a fumar ocasionalmente un

cigarrillo, por lo común la recidiva ocurre con mayor rapidez hasta alcanzar el nivel previo de dependencia. Los índices de abstinencia en fumadores mejoran con el uso de un preparado de liberación sostenida del antidepresivo *bupropión* (*véase* cap. 17). Agentes nuevos como *rimonabant*, antagonista del receptor cannabinoide (CB-1), según algunos señalamientos, mejora los índices de abstinencia en estudios clínicos y ha mostrado adelanto en el proceso de aprobación por la FDA. En la actualidad se considera que el tratamiento más indicado es la combinación de métodos conductuales con la reposición de nicotina para facilitar la abstinencia, y un medicamento para aplacar el deseo irrefrenable y aminorar la recidiva.

Opioides

Los opioides se usan ante todo para el tratamiento del dolor (*véase* cap. 21). Algunos de los mecanismos del SNC que reducen la percepción del dolor causan también un estado de bienestar o de euforia. Por tanto, los opioides se consumen también fuera del ámbito médico con la finalidad de obtener efectos agradables en el estado de ánimo. Este potencial de abuso ha generado múltiples investigaciones para distinguir entre los mecanismos de analgesia y de euforia, con la esperanza de crear, en última instancia, un analgésico potente que no active sistemas cerebrales de recompensa. Aunque dicha investigación ha facilitado la comprensión de la fisiología del dolor, los medicamentos ordinarios para tratar el dolor intenso siguen siendo los derivados de la adormidera (opiáceos) y fármacos sintéticos que activan los mismos receptores (opioides). Los fármacos que se han modelado a partir de los péptidos opioides endógenos brindarán algún día un tratamiento más específico, pero aún no se cuenta con alguno de ellos para aplicación clínica. Los medicamentos que no actúan en los receptores de los opiáceos, como los *antiinflamatorios no esteroideos* (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID), tienen una función importante en ciertos tipos de dolor, en especial el crónico; no obstante, para el dolor agudo y el crónico intenso, los más eficaces son los opioides. El avance en el control del dolor se debe a los conocimientos más amplios del mecanismo de tolerancia a la analgesia mediada por el receptor de opioides μ en que participan los receptores NMDA (Trujillo y Akil, 1991). Al combinar la morfina con el dextrometorfán, antagonista de receptores NMDA, mejora la tolerancia y se intensifica la analgesia, sin necesidad de aumentar la dosis de opioide.

Los efectos subjetivos de los opioides son útiles para tratar el dolor agudo, situación particularmente válida en casos de intensa ansiedad como sería el dolor retrosternal opresivo del infarto de miocardio, en que los efectos relajantes y ansiolíticos complementan la analgesia. Los voluntarios normales sin dolor que reciben opioides en el laboratorio pueden considerar desagradables los efectos, por su carácter adverso, como náusea, vómito y sedación. Los pacientes con dolor rara vez presentan problemas de abuso o adicción. Quienes reciben opioides generan tolerancia de manera sistemática, y si se interrumpe repentinamente su administración, manifestarán signos de síndrome de abstinencia de opioides, que es prueba de dependencia física.

Nunca deben omitirse los opioides en los pacientes con cáncer por el solo temor de crear adicción. Si está indicado un programa a largo plazo de opioides, es preferible prescribir uno de inicio lento y activo por vía oral, de acción muy prolongada. Estas cualidades reducen la probabilidad de generar euforia durante el inicio de los síntomas de abstinencia cuando se disipan los efectos. La *metadona* es un fármaco excelente para el tratamiento del dolor crónico grave. La *morfina* oral (MS CONTIN, AVINZA) o la *oxicodona* (OXYCONTIN), ambas de liberación controlada, son otra posibilidad. Resultan excelentes los opioides de acción breve y de pronto inicio para administración aguda a corto plazo, como se requiere durante el posoperatorio. Sin embargo, conforme se presentan tolerancia y dependencia físicas, el paciente puede experimentar los síntomas iniciales de abstinencia entre dosis y, durante la misma, disminución del umbral del dolor. Por tanto, en la mayoría de los pacientes los opioides de acción prolongada son recomendables. La metadona tiene larga acción, por su metabolismo hasta formar metabolitos activos, pero se ha elaborado la versión de larga acción de la oxicodona para que sea liberada lentamente y así ha cambiado un opioide de acción breve por otro de acción larga. Por desgracia, el mecanismo en cuestión se puede anular si se rompe la tableta y se cuenta de inmediato con la dosis completa de oxicodona para que actúe; esto ha hecho que la oxicodona entre en el tráfico ilícito, porque en dosis altas origina euforia que es la meta de los opiómanos. La desviación de opioides de receta como oxicodona e hidrocodona a mercados ilegales se ha vuelto una fuente importante del abuso de opioides en Estados Unidos.

El riesgo principal de abuso o adicción se produce en los pacientes que se quejan de dolor sin una explicación física clara, o con pruebas de un trastorno crónico que no pone en peligro la vida. Ejemplos son cefalea crónica, dorsalgia, dolor abdominal o neuropatía periférica. Incluso en estos casos podría considerarse la administración de un opioide como tratamiento de urgencia breve, pero un programa a largo plazo de estos fármacos se usará sólo después de haber agotado otras alternativas. En el paciente relativamente ocasional que genera abuso, la transición a éste desde la utilización legítima suele iniciarse cuando aquél vuelve a su médico antes de lo programado para obtener una nueva prescripción, o visita las salas de urgencias de diferentes hospitales quejándose de dolor agudo y solicitando la inyección de un opioide.

La *heroína* es el opiáceo del que se abusa en mayor grado. No hay un abastecimiento legal de heroína para su aplicación clínica en Estados Unidos. Algunos investigadores afirman que esta droga tiene propiedades analgésicas únicas para el tratamiento del dolor intenso, pero en estudios doble ciego se ha advertido que no es más eficaz que la hidromorfona. Sin embargo, se consume ampliamente de manera ilícita y su precio disminuyó en el decenio de 1990 en tanto que su pureza aumentó 10 veces. Antes, la heroína que se vendía en las calles de Estados Unidos estaba altamente diluida. Cada bolsita con 100 mg del polvo contenía sólo 4 mg de heroína (límites de 0 a 8 mg), y el resto eran adulterantes inertes o en ocasiones tóxicos, como quinina. A mediados del decenio de 1990, la heroína callejera alcanzó una pureza de 45 a 75% en muchas grandes ciudades, y en algunas muestras se ha encontrado un contenido de hasta 90%. Esto significa que el grado de dependencia física entre los adictos es relativamente alto y que los consumidores que interrumpen la administración ordinaria padecerán síntomas de abstinencia más graves. Aunque la heroína solía requerir inyección intravenosa, los preparados más potentes se pueden fumar o administrar por vía nasal (aspiración), lo que hace del inicio de la adicción a la heroína un uso accesible a personas que no

querrían clavarse una aguja en las venas. No hay una manera precisa de contar el número de adictos a la heroína, pero con base en la extrapolación de las defunciones por sobredosificación, el número de solicitantes de tratamiento y la cifra de adictos a la heroína detenidos por la policía, los cálculos varían entre 800 000 y 1 000 000 de personas en Estados Unidos. Con base en una muestra nacional estratificada de adultos en Estados Unidos, uno de cada cuatro individuos que señalan uso de heroína terminan siendo adictos (Anthony *et al.*, 1994).

Tolerancia, dependencia y abstinencia. La inyección de una solución de heroína da lugar a diversas sensaciones, que se describen como calor, sabor o un placer profundo e intenso ("ímpetu"), a menudo comparable con el orgasmo sexual. Los distintos opioides difieren en cierta medida en sus efectos agudos, ya que la *morfina* tiene un efecto que semeja más la liberación de histamina, y la *meperidina* produce mayor excitación o confusión. Sin embargo, ni siquiera los adictos experimentados a los opioides pueden distinguir entre la heroína y la hidromorfona en pruebas doble ciegas. Por tanto, la gran aceptación de la heroína puede deberse a su fácil disponibilidad en el mercado ilícito y al inicio rápido. Después de la inyección intravenosa, los efectos empiezan en menos de un minuto. La heroína tiene gran solubilidad en lípidos, cruza pronto la barrera hematoencefálica y se desacetila en los metabolitos activos 6-monoacetilmorfina y morfina. Después de la euforia intensa, que dura entre 45 s y varios minutos, sobreviene un periodo de sedación y tranquilidad ("somnolencia") que dura hasta 1 h. Los efectos de la heroína se disipan en 3 a 5 h, según la dosis. Los consumidores experimentados pueden inyectársela dos a cuatro veces al día. Por tanto, el adicto a la heroína fluctúa continuamente entre sentirse "eufórico" y sentirse enfermo a causa de la abstinencia temprana (fig. 23-4). Esto produce muchos problemas en los sistemas homeostásicos que están regulados, por lo menos en parte, por los opioides endógenos. Por ejemplo, los ejes hipotálamo-hipófisis-gónadas e hipotálamo-hipófisis-suprarrenales son anormales en los adictos a la heroína. Las mujeres adictas tienen menstruación irregular, y los varones experimentan diversos problemas con la vida sexual. Se afecta también el estado de ánimo. Los adictos a la heroína son relativamente dóciles y obedientes después de tomarla, pero durante la abstinencia se vuelven irritables y agresivos.

Con base en lo que informan los pacientes, la tolerancia a los opioides surge poco después de los efectos de euforia. También sobreviene tolerancia a las propiedades depresivas, analgésicas, sedantes y eméticas. Los consumidores de heroína tienden a incrementar su dosis diaria según sus recursos financieros y la disponibilidad de la droga. Si es fácil conseguirla, la dosis se puede incrementar de manera progresiva hasta 100 veces. Incluso en individuos muy tolerantes persiste la posibilidad de sobredosificación si se excede la tolerancia. Es probable la sobredosificación cuando la potencia de la droga callejera resulta inesperadamente alta, o cuando la heroína se mezcla con un opioide mucho más potente, como el *fentanilo* (SUBLIMAZE, otros).

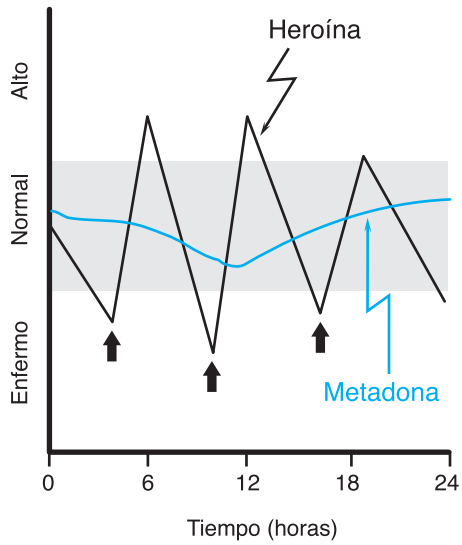


Figura 23-4. ***Diferencias en las reacciones a heroína y metadona.*** La persona que se inyecta heroína (↑) varias veces al día varía entre sentirse enferma y sentirse "prendida". En contraste, el consumidor clásico de metadona se conserva dentro de límites "normales" (indicados por la zona sombreada), con pocas fluctuaciones después de administrarse el fármaco una vez al día. Los valores de las ordenadas representan el estado mental y físico del sujeto, no las concentraciones plasmáticas del fármaco.

La adicción a la heroína o a otros opioides de acción breve produce trastornos del comportamiento y suele volverse incompatible con una vida productiva. Prevalece riesgo importante de abuso y dependencia de los opioides entre médicos y otros profesionales de áreas de salud que tienen acceso a opioides potentes, ya que disponen de experimentación no supervisada. En muchos casos, los médicos empiezan por suponer que pueden controlar su propia dosis y a continuación racionalizan su comportamiento con base en los efectos beneficiosos de la sustancia. Sin embargo, con el tiempo, el consumidor clásico no supervisado de opioides pierde el control, y sus familiares y colaboradores observan que experimenta cambios del comportamiento. Salvo por estos últimos y el riesgo de sobredosificación, en especial con los opioides muy potentes, su consumo crónico es relativamente atóxico.

Con frecuencia se usan opioides en combinación con otras sustancias. Una combinación frecuente es la heroína con cocaína ("bola rápida"). Los consumidores informan una mayor euforia con la combinación, y hay pruebas de interacción, porque la cocaína disminuye los signos de abstinencia de opioides, y la heroína puede reducir la irritabilidad que se observa en los consumidores crónicos de cocaína.

La mortalidad entre los consumidores de heroína callejera es muy alta. Ocurre muerte temprana por la participación en delitos para financiarse el hábito, o por la incertidumbre sobre la dosis, la pureza e incluso la identidad de lo que se compra en la calle, así como por las infecciones graves que conlleva el consumo de sustancias no estériles y el uso compartido de jeringas y agujas. Los consumidores de heroína

Cuadro 23-7
Síndrome de abstinencia de opioides

SÍNTOMAS	SIGNOS
Abstinencia regular	
Deseo vehemente de opioides	Dilatación pupilar
Inquietud, irritabilidad	Sudación
Incremento de la sensibilidad al dolor	Piloerección ("carne de gallina")
	Taquicardia
Náusea, cólicos	Vómito, diarrea
Mialgias	Incremento de la presión arterial
Humor disfórico	Bostezos
Insomnio, ansiedad	Fiebre
Abstinencia prolongada	
Ansiedad	Cambios cíclicos de peso, tamaño de las pupilas y sensibilidad del centro respiratorio
Insomnio	
Deseo vehemente de la droga	

adquieren a menudo infecciones bacterianas que les producen abscesos cutáneos; endocarditis; infecciones pulmonares, especialmente tuberculosis, e infecciones víricas como hepatitis C y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Como sucede con otras adicciones, la primera etapa del tratamiento se ocupa de la dependencia física y consiste en desintoxicación (Kosten y O'Conner, 2003). El síndrome de abstinencia de opioides (cuadro 23-7), pese a ser muy desagradable, no pone en peligro la vida. Se inicia en plazo de 6 a 12 h después de la última dosis de un opioide de acción breve, y hasta 72 a 84 h después de la de un opioide de acción muy prolongada. A menudo, los adictos a la heroína pasan por las etapas tempranas de este síndrome cuando la heroína es escasa o ha aumentado mucho su precio. Algunos centros de tratamiento tienen por norma no tratar los síntomas de abstinencia, a fin de que el adicto pueda experimentar el sufrimiento, a la vez que recibe apoyo de grupo. La duración y la intensidad del síndrome se relacionan con la velocidad de eliminación de cada fármaco. El síndrome de abstinencia de heroína es breve (5 a 10 días) pero intenso. El de la *metadona* se inicia con mayor lentitud, y dura más. Este periodo tal vez sea también largo en el caso de la metadona (*véase* más adelante en este capítulo una descripción más detallada de los síntomas de la abstinencia prolongada en el apartado "Tratamiento a largo plazo").

Intervenciones farmacológicas. Los signos y síntomas de la abstinencia de opioides se pueden tratar según tres criterios diferentes. El primero, de aplicación más frecuente, depende de la tolerancia cruzada y consiste en efectuar transferencia a un programa de opioides de prescripción, para luego reducir de manera gradual la dosis. Los mismos principios de desintoxicación se aplican a los otros tipos de dependencia física. Es conveniente cambiar al paciente de un opioide de acción breve, como la heroína, a uno de acción prolongada, como la metadona. La dosis inicial característica de metadona es de 20 a 30 mg. Se trata de una dosis de prueba para identificar el grado necesario para reducir los síntomas de abstinencia. Podrá calcularse a continuación la dosis total del primer día según la reacción y entonces reducirla 20% en cada dosis diaria durante el curso de la desintoxicación.

Un segundo criterio de desintoxicación consiste en utilizar *clonidina* (CATAPRES, otros), fármaco aprobado sólo para el tratamiento de la hipertensión (*véase* cap. 32). La clonidina es un agonista adrenérgico α_2 que disminuye la neurotransmisión adrenérgica desde el locus ceruleus. Muchos de los síntomas autónomos de la abstinencia de opioides, como náusea, vómito, cólicos, sudación, taquicardia e hipertensión, son resultado de pérdida del sistema de supresión de opioides del locus ceruleus durante el síndrome. La clonidina, al actuar sobre distintos receptores, pero *por* mecanismos celulares que imitan los efectos de los opioides, puede aliviar muchos de los síntomas de abstinencia de éstos. Sin embargo, no alivia los dolores generalizados ni la búsqueda desesperada que caracteriza a los estados de abstinencia. Si se utiliza la clonidina para combatir la abstinencia, habrá que ajustar la dosis con base en la fase y la intensidad del cuadro de abstención, y comenzar con 0.2 mg ingeridos. Suele surgir la hipotensión postural cuando se utiliza la clonidina contra la abstinencia. La *lofexidina*, fármaco similar (no se le distribuye en Estados Unidos), tiene una mayor selectividad por los receptores adrenérgicos α_{2A} y se acompaña en menor grado de hipotensión, que limita la utilidad de la clonidina en tal situación.

Un tercer método de tratamiento de la abstinencia de opioides consiste en activar al sistema de opioides endógeno sin medicamentos. Las técnicas propuestas consisten en acupuntura y diversos métodos de activación del SNC y la utilización de estimulación eléctrica transcutánea. Si bien tal planteamiento es atractivo en teoría, no ha tenido corroboración en la práctica. La desintoxicación rápida de opioides desencadenada por antagonistas, bajo anestesia general, ha tenido enorme difusión porque según sus partidarios logra la desintoxicación en cuestión de horas en tanto la persona está inconsciente y no sufre las molestias de la abstinencia. Se ha utilizado una mezcla de medicamentos, y tal como lo señala la prensa no médica, no son aceptables su morbilidad y mortalidad, y no tiene una ventaja demostrada en los resultados a largo plazo.

Tratamiento a largo plazo. Si a los pacientes simplemente se les egresa del hospital después de tratar los síntomas de abstinencia, habrá gran probabilidad de que pronto recurran al consumo compulsivo de opioides. La adicción es un trastorno crónico que requiere tratamiento a largo plazo. Son muchos los factores que influyen en las recurrencias. Uno consiste en que el síndrome de abstinencia no termina en cinco a siete días. Prevalecen signos *y* síntomas leves que en conjunto se denominan *síndrome de abstinencia prolongada* (cuadro 23-7), los cuales persisten hasta por seis meses. Las medidas fisiológicas tienden a variar como si se estuviera estableciendo un nuevo punto de ajuste; durante esta etapa, el tratamiento del paciente en consulta externa, sin fármacos, tiene pocas probabilidades de dar buenos resultados, aun cuando él ha recibido tratamiento intensivo previo, en tanto se le protegió de recurrir en un programa residencial.

La medida terapéutica que da mejores resultados en la adicción a la heroína consiste en producir estabilización mediante el uso de metadona. Los pacientes que recurren de manera repetida durante el tratamiento sin fármacos se pueden transferir directamente a la utilización de metadona sin necesidad de desintoxicación. La dosis de metadona debe ser suficiente para prevenir los síntomas de abstinencia durante 24 h por lo menos. La introducción de *buprenorfina,* agonista parcial de receptores opioides μ (*véase* cap. 21), constituye un cambio importante en el tratamiento de la adicción de opiáceos. Origina mínimos síntomas de abstinencia y tiene poca capacidad de ser usada en sobredosis, su duración de acción es larga y posee la capacidad de bloquear los efectos de la heroína. Las normas que rigen la receta de opioides para adictos fueron cambiadas para que médicos preparados puedan tratar incluso 30 enfermos con buprenorfina con dosis de sostén, para evitar que recaigan en la adicción de opioides. El tratamiento puede hacerse en el consultorio del médico y no en un centro especial, como sería necesario en el caso de la metadona. Por vía sublingual, la buprenorfina (SUBUTEX) se activa, pero con ella surge la posibilidad de que se le disuelva e inyecte (abuso). También se dispone de una combinación de buprenorfina-*naloxona* (SUBOXONE). Por vía sublingual, la fracción de naloxona no es eficaz, pero si la persona prepara el producto en inyección, la naloxona bloqueará la estimulación sujetiva leve que puede ser obtenida con la sola buprenorfina.

Apoyo con agonistas o agonistas parciales. Los pacientes que reciben metadona o buprenorfina no tendrán los altibajos que experimentan cuando consumen heroína (fig. 23-4). Disminuye el deseo vehemente de obtener la droga e incluso puede desaparecer. Acaban por restablecerse los ritmos neuroendocrinos (Kreek *et al.*, 2002). A causa de la tolerancia cruzada (de la metadona con la heroína), los pacientes que se inyectan heroína callejera informan reducción del efecto de las dosis ordinarias de ésta. Este efecto de tolerancia cruzada se relaciona con la dosis, de modo que las de sostén más altas de metadona dan por resultado menos consumo de opioides ilícitos, a juzgar por las pruebas urinarias efectuadas al azar. La buprenorfina, como agonista parcial, tiene un efecto tope con aproximadamente 16 mg de la tableta sublingual, que equivale a no más de 60 mg de metadona. Si la persona tiene un mayor nivel de dependencia física, cabe recurrir a la metadona, un agonista completo. Los pacientes se vuelven tolerantes a los efectos sedantes de la metadona y recuperan la habilidad de acudir a la escuela o de funcionar en el empleo. Los opioides tienen también un efecto estimulante persistente leve, perceptible después de la tolerancia al efecto sedante, de modo que el tiempo de respuesta es más rápido y se incrementa la vigilancia mientras se está administrando una dosis estable de metadona.

Tratamiento con antagonistas. Otra opción farmacológica es la terapéutica con antagonistas de los opioides. La *naltrexona* (REVIA) (*véase* cap. 21) es un antagonista con gran afinidad por el receptor de opioide μ (*μ opioid receptor,* MOR); bloquea de manera competitiva los efectos de la heroína u otros agonistas de MOR. La naltrexona prácticamente carece de efectos agonistas propios y no satisface el deseo imperioso por la droga ni alivia los síntomas de abstinencia persistentes. Por las razones comentadas, la administración de dicha droga no atrae al heroinómano promedio, pero puede utilizarse después de desintoxicar a pacientes con una gran motivación para no seguir consumiendo opioides. Los médicos, las enfermeras y los farmacéuticos con problemas de adicción al opio tienen acceso frecuente a los opioides y son idóneos para esta estrategia terapéutica. Está en fase de investigación en seres humanos una presentación de depósito y liberación lenta de naltrexona, que libera el fármaco durante 30 días después de una sola inyección. Dicha presentación eliminaría la necesidad de ingerir tabletas todos los días y evitaría las recurrencias cuando el individuo recién desintoxicado vuelve a su medio original, es decir, sale del entorno protegido.

Cocaína y otros psicoestimulantes

Cocaína. Se calcula que han consumido cocaína en algún momento de su vida más de 23 millones de estadounidenses, pero el número de consumidores actuales ha disminuido de 8.6 millones de usuarios ocasionales calculados, y los 5.8 millones de consumidores regulares a 3.6 millones que en la actualidad se estima que son usuarios crónicos de cocaína. El número de consumidores asiduos (por lo menos una vez a la semana) se mantiene desde 1991, en cerca de 640 000 personas. No todos los consumidores se vuelven adictos; las variables que influyen en este riesgo se analizan al principio del presente capítulo. Un factor clave es la disponibilidad generalizada de una cocaína relativamente barata en su forma alcaloide (base libre, *"crack"*) apropiada para fumar, y del polvo de clorhidrato adecuado para administración nasal o intravenosa. El abuso de esta sustancia es casi dos veces más frecuente en varones que en mujeres. Sin embargo, el consumo de cocaína fumada es bastante frecuente en mujeres jóvenes, en edad fértil, que pueden consumir la cocaína de esta manera, la cual es usual entre varones.

Los efectos de refuerzo de la cocaína y de sus análogos se correlacionan mejor con su eficacia para bloquear al transportador que recobra la dopamina de la sinapsis. Esto da por resultado aumento de la estimulación dopaminérgica en zonas cerebrales de importancia crucial (Ritz *et al.,* 1987). Sin embargo, la cocaína bloquea también la recaptación de noradrenalina (*norepinephrine,* NE) y serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), y el consumo crónico de cocaína produce cambios en estos sistemas neurotransmisores, a juzgar por las reducciones en los metabolitos de los mismos 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol ([*3-methoxy-4-hydroxyphenethyleneglycol*] MOPEG o MHPG) y ácido 5-hidroxiindolacético (*5-hydroxyindoleacetic acid,* 5-HIAA).

En el capítulo 14 se analiza la farmacología general y el uso legítimo de la cocaína. Este alcaloide produce un incremento dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, aunado a un aumento de la excitación, rendimiento mejorado en las tareas de vigilancia y alerta, y sensación de confianza en sí mismo y de bienestar. Las dosis altas inducen una euforia de duración breve, que en muchos casos va seguida del deseo de obtener más droga. Pueden aparecer actividad motora involuntaria, comportamiento estereotipado y paranoia después de las dosis repetidas. Entre los consumidores crónicos intensos se observan irritabilidad y mayor propensión a la violencia. La vida media plasmática de la cocaína es de cerca de 50 min, pero los consumidores de la forma inhalable *("crack")* desean de manera característica más cocaína después de 10 a 30 min. Las administraciones intranasal e intravenosa inducen también una euforia más breve que lo que cabría esperar por las concentraciones plasmáticas de la sustancia, lo cual sugiere que la terminación del estado eufórico y la reanudación de la búsqueda de cocaína se relacionan con la concentración plasmática decreciente. Esta teoría encuentra apoyo en estudios de imagen tomográficos de emisión de positrones, con cocaína marcada con ^{11}C que ponen de manifiesto que la duración de la euforia subjetiva es paralela a la captación y el desplazamiento del fármaco en el cuerpo estriado (Volkow *et al.,* 1999). La vía metabólica principal de la cocaína consiste en la hidrólisis de cada uno de sus dos grupos éster. La benzoilecgonina, pro-

ducida al perderse el grupo metilo, expresa el metabolito urinario principal y se encuentra en la orina durante dos a cinco días después de un festín. Como consecuencia, las pruebas de benzoilecgonina resultan útiles para identificar el consumo de cocaína; los grandes consumidores tienen cantidades detectables del metabolito en la orina hasta por 10 días después de haberse dado un festín con este alcaloide. La cocaína suele usarse en combinación con otras sustancias. Se comentó con anterioridad la combinación de cocaína y heroína con opioides. El alcohol es otra sustancia que ingieren los consumidores de cocaína para reducir la irritabilidad experimentada durante el consumo intenso del alcaloide. Algunos generan adicción al alcohol además de su problema con la cocaína. Se produce una interacción metabólica importante cuando se toman de manera concurrente cocaína y alcohol. Parte de la cocaína se transesterifica en cocaetileno, que es equipotente a la cocaína para bloquear la recaptación de dopamina (Hearn *et al.*, 1991).

La adicción es la complicación más frecuente del consumo de cocaína. Algunos consumidores, en especial los que se la administran por vía intranasal, pueden proseguir con el uso intermitente durante años. Otros se vuelven usuarios compulsivos a pesar de métodos complejos para conservar el control. Los estimulantes tienden a utilizarse con una irregularidad mucho mayor que los opioides, la nicotina y el alcohol. El uso, en la modalidad de festín es muy frecuente, y una "farra" de esta clase puede durar horas o días, y no terminar hasta que se acaba la dotación de la sustancia.

Toxicidad. Otros riesgos del consumo de cocaína, además de su potencial de adicción, son arritmias cardíacas, isquemia del miocardio, miocarditis, disección aórtica, vasoconstricción cerebral y convulsiones. El consumo de cocaína se ha vinculado también con muerte por traumatismo. Las embarazadas consumidoras de cocaína pueden tener trabajo de parto prematuro y desprendimiento prematuro de placenta (Chasnoff *et al.*, 1989). Los informes de anomalías del desarrollo en lactantes nacidos de mujeres que consumen cocaína se confunden con prematurez, exposición a muchos fármacos y cuidados prenatales y posnatales deficientes.

Se ha informado que la cocaína genera un orgasmo prolongado e intenso si se administra antes del coito, y su utilización se relaciona con una actividad sexual compulsiva y promiscua. Sin embargo, a largo plazo, su consumo suele culminar en disminución del impulso sexual; es frecuente la queja de alteraciones sexuales entre los consumidores de cocaína que solicitan tratamiento. Trastornos psiquiátricos, como ansiedad, depresión y psicosis, son habituales en quienes solicitan la terapéutica. Aunque sin duda algunos de estos trastornos prevalecían antes del consumo del estimulante, muchos individuos los padecen durante la evolución del abuso de la droga (McLellan *et al.*, 1979).

Tolerancia, dependencia y abstinencia. La sensibilización es una constante en estudios acerca de la cocaína y otros estimulantes, efectuados en animales. Se produce con el consumo intermitente y se mide de manera característica con base en la hiperactividad del comportamiento. En consumidores humanos de cocaína, no es un dato característico la sensibilización al efecto de euforia. Por el contrario, la mayoría de los consumidores experimentados informa que, con el tiempo, requiere más cocaína para lograr dicho estado, es decir, desarrollan tolerancia. En el laboratorio se ha observado taquifilaxis (tolerancia rápida), con reducción de los efectos, cuando la misma dosis se administra de manera repetida en una sola sesión. La sensibilización puede abarcar condicionamiento (fig. 23-2). En muchos casos, los consumidores de cocaína informan una reacción intensa al mirar la droga antes de administrársela, misma que consiste en excitación fisiológica e incremento del deseo vehemente del fármaco con activación concomitante de estructuras límbicas del encéfalo (Childress *et al.*, 1999). La sensibilización en el ser humano se ha relacionado con manifestaciones psicóticas paranoides del consumo de cocaína, con base en la observación de que las alucinaciones inducidas por ella se observan de manera característica después del consumo por largo tiempo (media de 35 meses) en usuarios vulnerables (Satel *et al.*, 1991). Como es clásico el consumo intermitente, incluso los grandes consumidores pasan por periodos frecuentes de abstinencia o "bajón" *(crash).* En el cuadro 23-8 se encuentran los síntomas de abstinencia que se observan en los consumidores que ingresan en el hospital. Los estudios cuidadosos de los usuarios de cocaína durante la abstinencia revelan una disminución gradual de estos síntomas en plazo de una a tres semanas (Weddington *et al.*, 1990). Puede observarse depresión residual después de la abstinencia de cocaína, y se tratará con sustancias antidepresivas si persiste (*véase* cap. 17).

Cuadro 23-8
Signos y síntomas de la abstinencia de cocaína

Disforia, depresión
Somnolencia, fatiga
Deseo vehemente de la droga
Bradicardia

Intervenciones farmacológicas. Ya que la abstinencia de cocaína suele ser leve, casi nunca se requiere tratar el síndrome de abstinencia (supresión) en estos casos. El problema principal del tratamiento no es la desintoxicación, sino ayudar al paciente a resistir el deseo vehemente de recaer en el consumo compulsivo de la sustancia. Los programas de rehabilitación, que consisten en psicoterapia individual y de grupo fundamentada en los principios de Alcohólicos Anónimos y en tratamientos del comportamiento basados en el refuerzo de este último por la obtención de pruebas urinarias libres de cocaína, dan por resultado mejoría importante en la mayor parte de los consumidores de esta droga (Alterman *et al.*, 1994; Higgins *et al.*, 1994). De todas maneras, hay gran interés por encontrar un programa farmacológico que ayude a rehabilitar a los adictos a la cocaína.

Se han estudiado innumerables fármacos en investigaciones en que el grupo testigo recibió placebo, y que incluyeron adictos a cocaína, pero no han sido concluyentes los datos de que un medicamento siempre mejore los resultados de la terapia conductual. Los modelos animales sugieren que la intensificación de la inhibición GABAérgica disminuye el reinicio de la autoadministración de cocaína. El acto anterior hizo que se emprendiera un estudio clínico comparativo de *topiramato* (TOPAMAX) y en él se observó una mejoría significativa obtenida con este fármaco utilizado como antiepiléptico. Se observó también que el topiramato disminuía el inicio de recidiva en alcohólicos y ello fue el punto de arranque para hacer estudios de pacientes con dependencia de cocaína y alcohol (doble). Se advirtió en una investigación en un solo sitio, que el *baclofeno* (LIORESAL, otros compuestos), agonista de $GABA_B$, disminuía la recidiva en adictos a la cocaína

y por ello se le estudia en una investigación multicéntrica. Se siguió una estrategia distinta con el uso de *modafinilo* (PROVIGIL), fármaco que intensifica el estado de alerta y cuyo uso ha sido aprobado para tratar la narcolepsia. Se advirtió que el fármaco aplacaba la euforia producida por la cocaína y también los síntomas de abstinencia de la droga. Después de un estudio doble ciego en un solo sitio, se advirtió que era eficaz para reducir el índice de recidiva y por tanto se estudia en una investigación multicéntrica en individuos dependientes de la cocaína.

Están en estudio dos productos totalmente diferentes: un compuesto que establece competencia con la cocaína, por el transportador dopamínico, y una vacuna que genera anticuerpos que se ligan a la cocaína. Sin embargo, habría que considerarlos como ideas innovadoras que aún no tienen utilidad en seres humanos. Los hallazgos positivos recientes en investigaciones en que los testigos recibieron placebo sugieren que todavía no se cuenta con un medicamento eficaz contra la adicción de cocaína. Mientras tanto, el tratamiento actual sigue siendo de tipo conductual y se usan fármacos sólo contra cuadros coexistentes específicos como la depresión.

Anfetamina y agentes relacionados. *Anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, fenmetrazina, metilfenidato* y *dietilpropión* producen efectos subjetivos semejantes a aquellos causados por la cocaína. Las anfetaminas incrementan la cantidad de dopamina sináptica, ante todo al estimular la actividad presináptica más que al bloquear la recaptación, como sucede en el caso de la cocaína. La metanfetamina intravenosa o fumada es causa de un síndrome de abuso y dependencia semejante al que produce la cocaína, aunque puede evolucionar con mayor rapidez el deterioro clínico. En estudios en animales, la metanfetamina en dosis similares a las usadas por seres humanos que abusan de ella origina efectos tóxicos en neuronas dopamínicas y serotoninérgicas. La metanfetamina puede ser elaborada en pequeños laboratorios clandestinos, a partir de la efedrina, que es un estimulante sensible de conseguir sin restricciones, sin necesidad de receta médica. Los estimulantes orales, como los prescritos en los programas de reducción de peso, tienen eficacia a corto plazo porque crean tolerancia. Sólo una pequeña proporción de los pacientes que empiezan a tomar estos anorexígenos más tarde muestra incremento de la dosis o busca recetas de varios médicos; tales pacientes pueden satisfacer los criterios diagnósticos de abuso o adicción. *Fenfluramina* y *fenilpropanolamina* (ambas suspendidas en Estados Unidos) reducen el apetito sin pruebas de potencial importante de abuso. El *mazindol* (también suspendido en ese país) disminuye también el apetito, con menos propiedades estimulantes que la anfetamina.

El *khat* es una planta que se consume ampliamente en la zona oriental de África y Yemen, masticada por sus propiedades estimulantes; proviene del alcaloide *catinona*, compuesto semejante a una anfetamina (Kalix, 1990). La *metcatinona*, un congénere con efectos similares, se ha sintetizado en laboratorios clandestinos en toda la región del medio oeste de Estados Unidos pero no se ha señalado su consumo muy amplio en dicho país. MDMA ("éxtasis") posee propiedades estimulantes y se exponen sus características en la sección sobre alucinógenos.

Cafeína. Este estimulante leve es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo. Se encuentra en bebidas no alcohólicas, café, té, cocoa, chocolate y gran variedad de fármacos de prescripción y de venta directa. Aumenta ligeramente la secreción de noradrenalina y estimula la actividad neural en múltiples regiones del encéfalo. La cafeína se absorbe por el tubo digestivo, se distribuye con rapidez por todos los tejidos, y atraviesa con facilidad la barrera placentaria (*véase* cap. 27). Se piensa que muchos de los efectos de la cafeína se deben a antagonismo competitivo al nivel de los receptores de adenosina. Esta última es un neurorregulador que influye en diversas funciones del SNC (*véanse* caps. 12 y 27). Se pueden antagonizar con cafeína los efectos sedantes leves que ocurren cuando la adenosina activa subtipos particulares de receptores de esta última.

Pronto se adquiere tolerancia a los efectos estimulantes de la cafeína. Por tanto, en estudios con testigos se ha producido un síndrome de abstinencia leve al interrumpir de manera repentina el hábito de beber a lo sumo una o dos tazas de café al día. Los síntomas consisten en sensación de fatiga y sedación. En el caso de dosis más altas se han informado cefaleas y náusea durante la abstinencia; es raro el vómito (Silverman *et al.*, 1992). Aunque se puede demostrar un síndrome de abstinencia, pocos consumidores de cafeína informan perder el control de su consumo o hallar dificultades importantes en reducir o detener la ingestión de café, si lo desean (Dews *et al.*, 1999). Por tanto, la cafeína no se incluye en la categoría de estimulantes que producen adicción (American Psychiatric Association, 1994).

Cannabinoides (marihuana)

Durante siglos se han cultivado las plantas del género *Cannabis*, tanto para obtener la fibra de cáñamo como por sus supuestas propiedades medicinales y psicoactivas. El humo del cáñamo en ignición contiene muchas sustancias químicas, entre ellas 61 cannabinoides diferentes identificados hasta ahora. Uno de ellos, el Δ-9-tetrahidrocannabinol (Δ-9-THC) produce la mayor parte de los efectos farmacológicos característicos de la marihuana fumada.

Diversas investigaciones han demostrado que la marihuana es la sustancia ilegal consumida con mayor frecuencia en Estados Unidos. Su uso fue máximo a finales del decenio de 1970, época en la cual hasta 60% de los estudiantes de enseñanza media superior informó haberla probado, y casi 11% notificó consumirla todos los días. Ello disminuyó de manera constante entre universitarios de alto nivel, a 40% entre quienes señalaron algún uso durante su vida, y 2% que indicaba uso diario, a mediados de 1990, seguido de un incremento gradual a 48% entre alumnos de decimosegundo grado en 2002, que notificaron su uso. Las encuestas en estudiantes de último grado tienden a subestimar el uso de drogas, porque no se revisan las deserciones escolares.

Se han identificado y clonado receptores CB-1 de cannabinoides (sobre todo en SNC) y CB-2 (periféricos). Se ha planteado la posibilidad de que un derivado de ácido araquidónico sea un ligando endógeno y ha sido llamado *anandamida*. No se conocen en detalle las funciones fisiológicas de tales receptores y sus ligandos endógenos, pero es posible que posean funciones importantes porque se les detecta ampliamente y están en gran número en la corteza cerebral, el hipocampo, el cuerpo estriado y el cerebelo (Iversen, 2003). Se han sintetizado antagonistas específicos de CB-1 y están en fase de investigaciones comparativas en seres humanos. Uno de ellos, *rimonabant*, según señalamientos, disminuye la frecuencia de recidiva entre fumadores y produce pérdida ponderal en obesos.

Los efectos farmacológicos del Δ-9-THC varían según la dosis, la vía de administración, la experiencia del consumidor, su vulnerabilidad a los efectos psicoactivos y el sitio en que se realiza el consumo. La intoxicación con marihuana origina cambios en el estado de ánimo, la percepción y la motivación, pero el efecto que buscan muchos de los consumidores es cierto estado de "achispamiento". Este efecto se describe como un fenómeno diferente a la embriaguez por estimulantes y por opiáceos. Los efectos varían según la dosis, pero en el fumador clásico tienen una duración cercana a las 2 h. Durante este tiempo se alteran las funciones cognitivas, la percepción, el tiempo de reacción, el aprendizaje y la memoria. Se ha informado trastorno de la coordinación y conductual de persecución que persisten varias horas después del efecto inicial. Estas anomalías tienen implicaciones evidentes en el manejo de vehículos de motor, lo mismo que en el rendimiento en el trabajo o el aprovechamiento escolar.

La marihuana también produce cambios conductuales complejos como ansiedad y mayor hambre. Hay afirmaciones no probadas de que intensifica el placer sexual y hay una mayor compenetración psíquica durante la fase de estimulación intensa con ella. Pueden presentarse reacciones desagradables, como pánico o alucinaciones, o incluso psicosis aguda; en diversas investigaciones se concluyó que 50 a 60% de los consumidores de marihuana informan por lo menos una experiencia de ansiedad. Estas reacciones se observan a menudo con las dosis más altas y con la marihuana ingerida más que con la fumada, porque al fumarla es más fácil regular la dosis a efecto. Aunque no hay pruebas convincentes de que esta droga produzca un síndrome duradero del tipo de la esquizofrenia, se han publicado múltiples informes clínicos de que su consumo puede desencadenar recurrencia en personas con antecedentes de esquizofrenia.

Uno de los efectos más controvertidos que se atribuyen a la marihuana es la producción de un "síndrome amotivacional". No se trata de un diagnóstico oficial, pero el término se ha aplicado a personas jóvenes que abandonan las actividades sociales y manifiestan poco interés por la escuela, el trabajo u otras actividades productivas. Cuando estos síntomas inciden con consumo intenso, la droga suele considerarse la causa, aunque no se tienen datos que demuestren una relación causal entre fumar marihuana y tales características del comportamiento. Tampoco se cuenta con pruebas de que el consumo de esta hierba lesione las células cerebrales o genere cambios funcionales permanentes, aunque se cuenta con datos en animales que indican trastorno del aprendizaje de laberintos, el cual persiste durante semanas luego de la última dosis. Estos datos son compatibles con los informes clínicos de mejoría gradual del estado mental después de interrumpir el consumo crónico de altas dosis.

Cuadro 23-9
Síndrome de abstinencia de marihuana

Inquietud
Irritabilidad
Agitación leve
Insomnio
Trastornos electroencefalográficos del sueño
Náusea, cólicos

Se han descrito diversos beneficios medicinales de la marihuana. Entre ellos están sus efectos contra la náusea, que se han aplicado al alivio de reacciones adversas a la quimioterapia contra el cáncer, efectos relajantes musculares y anticonvulsivos, y reducción de la presión intraocular para el tratamiento del glaucoma. Estos beneficios médicos se producen al costo de los efectos psicoactivos, que en muchos casos trastornan las actividades normales. Por tanto, no hay ventajas evidentes de la marihuana sobre los tratamientos ordinarios para cualesquiera de estas indicaciones (Joy *et al.*, 1999). Con la clonación de los receptores cannabinoides, el descubrimiento de ligandos endógenos y la síntesis de agonistas y antagonistas específicos, será posible que sean sintetizados fármacos con eficacia oral, y no tengan propiedades indeseables de la marihuana fumada ni los efectos nocivos de inhalar partículas de humo y los productos químicos de la combustión a altas temperaturas.

Tolerancia, dependencia y abstinencia. Después de sólo unas cuantas dosis puede ocurrir tolerancia a la mayor parte de los efectos de la marihuana, fenómeno que, sin embargo, desaparece también con rapidez (Martin *et al.*, 2004). Se ha observado que la tolerancia a grandes dosis persiste en animales de experimentación durante periodos prolongados después de interrumpir la administración de la droga. No es característico observar en las poblaciones clínicas síntomas y signos de abstinencia. De hecho, son relativamente pocos los pacientes que buscan alguna vez tratamiento por adicción a la marihuana. Se ha descrito un síndrome de abstinencia en seres humanos después de observación estrecha de consumidores que reciben dosis orales regulares del agente en una sala de investigación (cuadro 23-9). Sin embargo, este síndrome se observa clínicamente sólo en personas que fuman la hierba todos los días e interrumpen su consumo de repente. Los consumidores compulsivos o regulares de marihuana no parecen actuar motivados por el miedo a los síntomas de abstinencia, aunque no se ha estudiado este aspecto de manera sistemática. Un gran estudio de psicoterapia de individuos que dependían de la marihuana y fueron autoidentificados indicaron disminuciones significativas con el uso de dicho estupefaciente después del tratamiento, pero no hubo grupo testigo.

Intervenciones farmacológicas. El abuso y la adicción a la marihuana no tienen tratamiento específico. Los gran-

des consumidores pueden sufrir depresión concurrente y, por tanto, reaccionar al tratamiento antidepresivo, pero esto debe decidirse con consideración de la gravedad de los síntomas afectivos, después de haberse disipado los efectos de la droga. Las acciones residuales de esta sustancia pueden continuar por varias semanas. Según señalamientos, el agonista *rimonabant* del receptor CB-1 bloquea los efectos agudos de la marihuana fumada, pero no hay estudios en seres humanos para tratar la dependencia de marihuana.

Agentes psicodélicos

Las dosis tóxicas de muchas sustancias pueden producir alteraciones de la percepción, que consisten en alucinaciones, ilusiones y trastornos del pensamiento, como paranoia. Estos fenómenos se observan también durante la abstinencia tóxica de sedantes como alcohol. Sin embargo, hay ciertas sustancias que tienen como primer efecto la producción de trastornos de la percepción, el pensamiento o el humor en dosis bajas, con efectos mínimos en la memoria y la orientación. Se les llama comúnmente *sustancias alucinógenas*, pero su consumo no siempre origina alucinaciones evidentes. A finales del decenio de 1990, adquirieron popularidad los "clubes de drogas", en los que se festejaba y bailaba toda la noche; las drogas consumidas en dichos sitios incluían *metilendioximetanfetamina* ("éxtasis", MDMA), *dietilamida del ácido lisérgico* (*lysergic acid diethylamide,* LSD), *fenciclidina* (*phencyclidine,* PCP) y *ketamina* (KETALAR). A menudo se utilizan junto con sedantes ilegales como *flunitrazepam* (ROHYPNOL) o *hidroxibutirato γ* (*γ-hydroxybutyrate,* GHB). Este último ha tenido la reputación de ser particularmente eficaz para evitar la acumulación de recuerdos, de tal forma que se ha dicho que interviene en la "pérdida del sentido del tiempo" en víctimas de violación en citas.

Aunque sustancias muy distintas pueden producir efectos psicodélicos, los compuestos psicodélicos principales pertenecen a dos grandes categorías. Los alucinógenos de la indolamina son LSD, DMT *(N,N-dimetiltriptamina)* y *psilocibina*. Las fenetilaminas son *mezcalina, dimetoximetilanfetamina* (DOM), *metilendioxianfetamina* (MDA) y MDMA. Los compuestos de ambos grupos tienen afinidad relativamente alta por los receptores 5-HT_2 de la serotonina (*véase* cap. 11), pero difieren en su afinidad por los otros tipos de receptores de la 5-HT. Hay buena correlación entre la afinidad relativa de estos compuestos por los receptores 5-HT_2 y su potencia como alucinógenos en seres humanos (Titeler *et al.*, 1988). El receptor 5-HT_2 se implicó en mayor grado aún en el mecanismo de las alucinaciones, gracias a la observación de que los antagonistas de dicho receptor, como *ritanserina*, tienen eficacia para bloquear los efectos relacionados con el comportamiento y electrofisiológicos de las sustancias alucinógenas en modelos animales. Sin embargo, se ha demostrado que la LSD interactúa con muchos subtipos de receptores en concentraciones nanomolares, y en la actualidad no es posible atribuir los efectos psicodélicos a ningún subtipo de receptor 5-HT por sí solo (Peroutka, 1994).

LSD. Ésta es la sustancia alucinógena más potente y produce efectos psicodélicos importantes en una dosis total de apenas 25 a 50 μg. Esta sustancia es cerca de 3 000 veces más potente que la mezcalina. La LSD se vende en el mercado ilícito en diversas modalidades. Un sistema muy usual en la actualidad consiste en impregnar papelillos del tamaño de una estampilla postal, con dosis diversas de LSD (50 a 300 μg o más). La mayor parte de los productos callejeros que se venden como LSD lo contienen en realidad. En cambio, los "preparados" de hongos y otros compuestos botánicos que se ofrecen como fuente de psilocibina y otras sustancias psicodélicas pocas veces contienen el alucinógeno que se afirma.

Los efectos de las sustancias alucinógenas son variables, incluso en el mismo individuo en diferentes momentos. La LSD se absorbe con rapidez por vía oral; sus efectos se inician en 40 a 60 min, llegan a su máximo a las 2 a 4 h, y vuelven de manera gradual a la línea de referencia en plazo de 6 a 8 h. En dosis de 100 μg, la LSD produce alteraciones de la percepción y a veces alucinaciones, cambios del estado de ánimo que incluyen elación, paranoia o depresión, excitación intensa, y a veces sensación de pánico. Los signos de ingestión de LSD incluyen dilatación pupilar, incremento de la presión arterial y el pulso, bochornos, salivación, epífora e hiperreflexia. Son relevantes los efectos visuales. Los colores parecen más intensos, y se altera la configuración de los objetos. El sujeto puede concentrar la atención en aspectos insólitos, como la distribución del vello del dorso de la mano.

El llamado "mal viaje" suele consistir en ansiedad intensa, aunque a veces se caracteriza por fuerte depresión y pensamientos suicidas. Suelen ser relevantes los trastornos visuales. El mal viaje de la LSD quizá sea difícil de distinguir de las reacciones a sustancias anticolinérgicas y fenciclidina. No se han comprobado defunciones tóxicas por el consumo de LSD, pero se han producido accidentes letales y suicidios durante la intoxicación y poco después. Pueden ocurrir reacciones psicóticas prolongadas que duran dos días o más después de la ingestión de un alucinógeno. En los individuos sensibles pueden desencadenarse crisis esquizofrénicas, y hay ciertas pruebas de que el consumo prolongado de estas sustancias conlleva la aparición de trastornos psicóticos persistentes (McLellan *et al.*, 1979).

Los estudios con testigos de los resultados del tratamiento no brindan apoyo a las afirmaciones relativas a la utilidad de sustancias psicodélicas para mejorar la psicoterapia y para tratar las adicciones y otros trastornos mentales. Por tanto, no hay una indicación actual para su uso terapéutico.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia. Es inusual el consumo frecuente y repetido de sustancias psicodélicas y, por tanto, no suele ocurrir tolerancia. Ésta se origina de los efectos del comportamiento de la LSD después de tres a cuatro dosis diarias, pero no se ha observado síndrome de abstinencia. Se ha demostrado en modelos animales tolerancia cruzada entre LSD, mezcalina y psilocibina.

Intervención farmacológica. Por lo impredecible de los efectos de las sustancias psicodélicas, cualquier consumo entraña riesgo. No se producen dependencia ni adicción, pero los consumidores pueden requerir atención médica a causa de un "mal viaje". La agitación grave puede hacer necesario el tratamiento, y se ha observado que a este res-

pecto es eficaz el *diazepam* (20 mg por vía oral). "Hacer catarsis" para tranquilizar al paciente ha sido también eficaz y es la medida terapéutica preferida. Los neurolépticos (*véase* cap. 18) pueden intensificar la experiencia y por tanto no están indicados.

Un efecto tardío particularmente preocupante del consumo de LSD y sustancias semejantes es el surgimiento de trastornos visuales esporádicos en una pequeña proporción de quienes han consumido alguna vez LSD. Estos fenómenos se denominaron originalmente "retrospecciones" *(flashbacks)*, y recordaban las experiencias de "viajes" previos con la droga. En la actualidad se cuenta con una categoría diagnóstica oficial que se denomina *trastorno de la percepción persistente por alucinógenos* (*hallucinogen persisting perception disorder,* HPPD) (American Psychiatric Association, 1994). Los síntomas comprenden percepciones falsas fugaces en los campos periféricos, destellos de color, seudoalucinaciones geométricas e imágenes residuales positivas (Abraham y Aldridge, 1993). El trastorno visual parece estable en 50% de los casos y constituye una alteración al parecer permanente del sistema visual. Los aspectos desencadenantes son estrés, fatiga, entrada en un ambiente oscuro, consumo de marihuana, uso de neurolépticos y estados de ansiedad.

Metilendioximetanfetamina ("éxtasis", MDMA) y metilendioxianfetamina (MDA). La MDMA y la MDA son feniletilaminas con efectos estimulantes lo mismo que psicodélicos. La MDMA se puso muy en boga durante el decenio de 1980 en algunos recintos universitarios, a causa de testimonios de que intensifica la habilidad de introspección y el conocimiento de uno mismo. Algunos psicoterapeutas la han recomendado como auxiliar en el proceso terapéutico, aunque no se tienen datos controlados a favor de esta aplicación. Los efectos agudos dependen de la dosis e incluyen sensación de energía, alteración del sentido del tiempo y experiencias agradables, con intensificación de la percepción. Entre los efectos negativos están taquicardia, xerostomía, bruxismo y mialgias. Con dosis mayores ha habido señalamientos de alucinaciones visuales, agitación, hipertermia y ataques de pánico. La típica dosis oral es de una a dos tabletas de 100 mg y persiste 3 a 6 h, aunque son variables la dosis y la potencia de los productos callejeros (en promedio 100 mg por tableta).

La MDA y la MDMA producen degeneración de las células nerviosas serotoninérgicas y de sus axones en la rata. Aunque no se ha demostrado degeneración nerviosa en el ser humano, se ha visto que el líquido cefalorraquídeo de los consumidores crónicos de MDMA tienen concentraciones bajas de metabolitos de la serotonina (Ricaurte *et al.*, 2000). Por tanto, es posible la neurotoxicidad, sin pruebas de que en realidad ocurran los beneficios que se atribuyen a la metilendioximetanfetamina.

Fenciclidina (PCP). La PCP merece mención especial a causa de su disponibilidad generalizada y porque sus efectos farmacológicos son diferentes de los producidos por sustancias psicodélicas como la LSD. La PCP surgió en un principio como anestésico, en el decenio de 1950, y se abandonó más tarde, por la gran frecuencia con que producía delirio posoperatorio con alucinaciones. Se clasificó como un anestésico disociativo porque, en el estado de anestesia, el paciente conserva el conocimiento, con mirada fija, facies inexpresiva y músculos rígidos. La PCP llegó a ser una sustancia de abuso en el decenio de 1970, primero en una forma oral y a continuación en una variante fumable, que permitía un mejor control de la dosis. Se han observado los efectos de la PCP en voluntarios normales en condiciones controladas. Basta con 50 μg/kg para que se produzcan aislamiento emocional, pensamiento concreto y reacciones extrañas a las pruebas de proyección. Se produce también una postura catatónica similar a la observada en caso de esquizofrenia. Los sujetos que abusan y que toman dosis más altas pueden dar la impresión de estar reaccionando a las alucinaciones y manifiestan comportamiento hostil o agresivo. Los efectos anestésicos aumentan con la dosificación; pueden sobrevenir estupor o coma, con rigidez muscular, rabdomiólisis e hipertermia. En la sala de urgencias, los pacientes intoxicados pueden progresar desde el comportamiento agresivo hasta el coma, con aumento de la presión arterial y pupilas dilatadas, y no reactivas.

La PCP se fija con gran afinidad en sitios localizados en la corteza y las estructuras límbicas, lo cual da por resultado bloqueo de los receptores del glutamato del tipo del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (*véase* cap. 12). La LSD y otras sustancias psicodélicas no se fijan en estos receptores. Hay pruebas de que los receptores de NMDA participan en la muerte neuronal isquémica producida por las concentraciones altas de aminoácidos excitadores; como consecuencia, se ha suscitado interés por análogos de la PCP que bloquean los receptores de NMDA, pero con menos efectos psicoactivos. La PCP y la ketamina ("K especial"), otro fármaco estupefaciente, originan efectos similares al alterar la distribución del neurotransmisor glutamato.

Tolerancia, dependencia y abstinencia. La PCP es reforzadora en el macaco, a juzgar por las características de autoadministración que producen intoxicación continua. Los seres humanos tienden a consumir PCP de modo intermitente, pero en algunos estudios se informa su uso diario en 7% de los consumidores encuestados. Hay pruebas de tolerancia a los efectos en el comportamiento de la PCP en animales, pero este fenómeno no se ha estudiado de manera sistemática en seres humanos. Se observaron signos de síndrome de abstinencia de PCP en macacos después de interrumpir su acceso diario a la sustancia. Los síntomas consisten en somnolencia, temblor, convulsiones, diarrea, piloerección, bruxismo y vocalizaciones.

Intervención farmacológica. La sobredosificación se puede tratar mediante apoyo vital, puesto que no se cuenta con un antagonista de los efectos de la PCP y no hay un método comprobado para fomentar su excreción, aunque se ha propuesto la acidificación de la orina. El coma por PCP puede durar 7 a 10 días. El estado agitado o psicótico producido por la PCP se puede tratar con *diazepam*. El comportamiento psicótico prolongado requiere un medicamento neuroléptico (*véase* cap. 18). A causa de la actividad anticolinérgica de la PCP, deben evitarse los neurolépticos con efectos anticolinérgicos importantes, como *clorpromazina.*

Inhalantes

Los inhalantes objeto de abuso constituyen muchas categorías diferentes de sustancias químicas que son volátiles a la temperatura ambiente y que producen cambios repentinos en el estado mental cuando se inhalan. Entre los ejemplos están

tolueno (del pegamento para modelos para armar), querosено, gasolina, tetracloruro de carbono, nitrito de amilo y óxido nitroso (*véase* en el cap. 64 una exposición de los aspectos toxicológicos de los agentes mencionados). Hay ciertos perfiles característicos de reacción a cada sustancia. De manera clásica, los niños usan solventes como el tolueno. El material suele colocarse en una bolsa de plástico de la cual se inhalan los vapores. Después de varios minutos de inhalación sobrevienen mareos e intoxicación. Las latas de aerosol que contienen propelentes de fluorocarbono son otra fuente de intoxicación con solventes. La exposición prolongada o el uso diario pueden ocasionar lesión de diversos sistemas orgánicos. Entre los problemas clínicos están arritmias cardíacas, depresión de médula ósea, degeneración cerebral y lesión de hígado, riñón y nervios periféricos. Se han registrado muertes por el abuso de inhalantes, tal vez *por* el mecanismo de arritmias cardíacas, en especial como concomitante del ejercicio o de obstrucción de las vías respiratorias superiores.

El *nitrito de amilo* produce dilatación del músculo liso y solía utilizarse en el tratamiento de la angina. Es un líquido inflamable amarillo volátil, con olor afrutado. En los últimos años, en particular los homosexuales han usado *nitritos* de amilo y de *butilo* para relajar al músculo liso e intensificar el orgasmo. Se obtiene de desodorantes ambientales y puede producir una sensación de "apresuramiento", bochorno y mareo. Los efectos adversos consisten en palpitaciones, hipotensión postural y cefalea, que progresan hasta pérdida del conocimiento.

En ocasiones, el personal médico usa como intoxicantes gases anestésicos como *óxido nitroso* y *halotano*. Los empleados de los servicios de cocina abusan también del óxido nitroso, porque se utiliza como propulsor en minitanques desechables de aluminio para aplicar crema batida. El óxido nitroso origina euforia y analgesia y, a continuación, pérdida del conocimiento. Rara vez se informa consumo compulsivo o intoxicación crónica, pero el abuso de este anestésico conlleva riesgos manifiestos de sobredosificación. Se afirma que el consumo prolongado produce neuropatía periférica.

RESUMEN CLÍNICO

El tratamiento de los problemas de adicción y abuso de tóxicos debe individualizarse según la sustancia en cuestión y los problemas psicosociales vinculados del paciente. Resulta esencial comprender la farmacología de la droga o combinación de sustancias que ha tomado el paciente para aplicar un tratamiento razonado y eficaz. Esto puede ser un asunto de urgencia en el tratamiento de la sobredosificación, o en la desintoxicación del paciente que experimenta síntomas de abstinencia. Sin embargo, debe reconocerse que la terapéutica del trastorno adictivo subyacente requiere meses o años de rehabilitación. Los modelos de comportamiento codificados durante miles de ingestiones previas de la sustancia no desaparecen con la desintoxicación, aun después de un programa clásico de rehabilitación de 28 días de confinamiento. Se requieren periodos prolongados de tratamiento ambulatorio. A veces habrá periodos de recurrencia y remisión. Aunque la abstinencia completa es la finalidad que se persigue, en realidad la mayoría de los pacientes está en peligro de recurrir en el comportamiento de consumo, y necesita un periodo de tratamiento repetido. El fármaco "de sostén" puede ser eficaz en algunas circunstancias, como metadona, buprenorfina o naltrexona contra la dependencia de opioides y disulfiram, naltrexona o acamprosato contra alcoholismo. El proceso se puede comparar mejor con el tratamiento de otros trastornos crónicos, como diabetes, asma o hipertensión. Se necesita a veces medicamento por largo tiempo y es poco probable la cura. Si se le considera en el contexto de una enfermedad crónica, los tratamientos con que se cuenta contra la adicción son muy satisfactorios porque mejoran la mayoría de los enfermos y no siempre persiste la mejoría después que cesó el tratamiento (McLellan *et al.*, 2000; O'Brien, 1994).

El tratamiento a largo plazo produce mejoría del estado físico, lo mismo que de las funciones mentales, sociales y ocupacionales. Aun así, hay pesimismo general en la comunidad médica respecto de los beneficios del tratamiento, de modo que la mayor parte de los esfuerzos terapéuticos se orienta a las complicaciones de la adicción, como son trastornos pulmonares, cardíacos y hepáticos. Se puede lograr la prevención de estas complicaciones si se hace frente al trastorno adictivo subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

Alterman, A.I., O'Brien, C.P., McLellan, A.T., *et al*. Effectiveness and costs of inpatient versus day hospital cocaine rehabilitation. *J. Nerv. Ment. Dis*., **1994,** *182*:157–163.

Anthony, J.C., Warner, L.A., and Kessler, K.C. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and the inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Exp. Clin. Psychopharmacol*., **1994,** *2*:244–268.

Benowitz, N.L., Porchet, H., Sheiner, L., and Jacob, P. III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1988,** *44*:23–28.

Chasnoff, I.J., Griffith, D.R., MacGregor, S., *et al*. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: Perinatal outcome. *JAMA*, **1989,** *261*:1741–1744.

Childress, A.R., Mozley, P.D., McElgin, W., *et al*. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry*, **1999,** *156*:11–18.

de Wit, H., Pierri, J., and Johanson, C.E. Assessing individual differences in alcohol preference using a cumulative dosing procedure. *Psychopharmacology*, **1989,** *98*:113–119.

Dews, P.B., Curtis, G.L., Hanford, K.J., and O'Brien, C.P. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. *J. Clin. Pharmacol*., **1999,** *39*:1221–1232.

Hearn, W.L., Flynn, D.D., Hime, G.W., *et al*. Cocaethylene: A unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *J. Neurochem*., **1991,** *56*:698–701.

Higgins, S.T., Budney, A.J., Bickel, W.K., *et al*. Outpatient behavioral treatment for cocaine dependence: One-year outcome. Presented at College on Problems of Drug Dependence 56th Annual Meeting, Palm Beach, FL, **1994.**

Higuchi S., Matsushita, S., Muramatsu, T., *et al*. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genetypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin. Exp. Res*., **1996,** *20*:493–497.

Iversen, L. Cannabis and the brain. *Brain*, **2003,** *126*:1252–1270.
Kalivas, P.W., and Duffy, P. Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Synapse*, **1990,** *5*:48–58.
Kosten, T.A. and O'Conner, P.G. Management of drug and alcohol withdrawal. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:1786–1795.
Kreek, M.J., LaForge, K.S., and Butelman, E. Pharmacotherapy of addictions. *Nature Rev. Drug Discov.*, **2002,** *1*:710–726.
Martin, B.R., Sim-Selley, L.J., and Selley, D.E. Signaling pathways involved in the development of cannabinoid tolerance. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004,** *25*:325–330.
McLellan, A.T., Woody, G.E., and O'Brien, C.P. Development of psychiatric illness in drug abusers: Possible role of drug preference. *New Engl. J. Med.*, **1979,** *301*:1310–1314.
Mason, B.J. Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: An evidence-based risk benefits assessment. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **2003,** *13*:469–475.
Mendelson, J.H., and Mello, N.K. Medical progress: Biologic concomitants of alcoholism. *New Engl. J. Med.*, **1979,** *301*:912–921.
Oslin, D.W., Berrettini, W., Dranzler, H.R. *et al.* A functional polymorphism of the μ-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, **2003,** *28*:1546–1552.
Peroutka, S.J. 5-Hydroxytryptamine receptor interactions of *d*-lysergic acid diethylamide. In, *50 Years of LSD: Current status and Perspectives of Hallucinogens.* (Pletscher, A., and Ladewig, D., eds.) Parthenon Publishing, New York, **1994,** pp. 19–26.
Ricaurte, G.A., McCann, U.D., Szabo, Z., and Scheffel, U. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methyl-enedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Toxicol. Lett.*, **2000,** *112–113*:143–146.
Ritz, M.C., Lamb, R.J., Goldberg, S.R., and Kuhar, M.J. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*, **1987,** *237*:1219–1223.
Robinson G.M., Sellers, E.M., and Janecek, E. Barbiturate and hypnosedative withdrawal by a multiple oral phenobarbital loading dose technique. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1981,** *30*:71–76.
Satel, S.L., Southwick, S.M., and Gawin, F.H. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am. J. Psychiatry*, **1991,** *148*:495–498.
Silverman, K., Evans, S.M., Strain, E.C., and Griffiths, R.R. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:1109–1114.
Srivastava, E.D., Russell, M.A., Feyerabend, C., *et al.* Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology*, **1991,** *105*:63–68.
Titeler, M., Lyon, R.A., and Glennon, R.A. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT_2 receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology*, **1988,** *94*:213–216.
Trujillo, K.A., and Akil, H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*, **1991,** *251*:85–87.
Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., *et al.* Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D_2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999,** *291*:409–415.
Weddington, W.W., Brown, B.S., Haertzen, C.A., *et al.* Changes in mood, craving, and sleep during short-term abstinence reported by male cocaine addicts. A controlled residential study. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1990,** *47*:861–868.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Abraham, H.D., and Aldridge, A.M. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*, **1993,** *88*:1327–1334.
American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM IV). APA, Washington, **1994.**
American Psychiatric Association. *Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. APA, Washington, **1990.**
Joy, J.E., Watson, S.J., Benson, J.A., and Institute of Medicine. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. National Academy Press, Washington, **1999.**
Kalix, P. Pharmacological properties of the stimulant khat. *Pharmacol. Ther.*, **1990,** *48*:397–416.
Kreek, M.J. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. In, *Addictive States.* (O'Brien, C.P., and Jaffe, J.H., eds.) Raven Press, New York, **1992,** pp. 205–230.
McLellan, A.T., Lewis, D.C., O'Brien, C.P., and Kleber, H.D. Drug dependence, a chronic medical illness: Implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*, **2000,** *13*:1689–1695.
O'Brien, C.P. Treatment of alcoholism as a chronic disorder. In, *Toward a Molecular Basis of Alcohol Use and Abuse*, Experientia Supplementum, Vol. 71. (Jansson, B., Jörnvall, H., Rydberg, U., Terenius, L., and Vallee, B.L., eds.) Birkhäuser, Boston, **1994,** pp. 349–359.
Wilhelmsen, K.C., Schuckit, M. and Smith, T.L. The search for genes related to a low-level response to alcohol determined by alcohol challenges. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **2003,** *27*:1041–1047.

SECCIÓN IV

Autacoides: farmacoterapia de la inflamación

CAPÍTULO 24

HISTAMINA, BRADICININA Y SUS ANTAGONISTAS

Randal A. Skidgel y Ervin G. Erdös

HISTAMINA

Historia. La historia del β-aminoetilimidazol, o histamina, es paralela a la de la acetilcolina (*acetylcholine*, ACh). Los dos compuestos fueron sintetizados como curiosidades químicas antes de identificarse su importancia biológica; se detectaron por primera vez como sustancias estimulantes del útero en los extractos del cornezuelo de centeno, de los cuales fueron más tarde aislados; ambos resultaron ser "contaminantes" del cornezuelo por acción bacteriana.

En estudios farmacológicos intensivos sobre la histamina, Dale y Laidlaw descubrieron que estimulaba muy diversos músculos lisos y tenía intensa acción vasodepresiva. Destacaron como aspecto importante que los signos inmediatos que mostraba un animal sensibilizado cuando se le inyectaba una proteína normalmente inerte, simulaban netamente los de la intoxicación por histamina. Estas observaciones precedieron en muchos años al descubrimiento de que la histamina endógena participaba en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y después de daño celular. Best *et al.* (1927), al aislar histamina de muestras de hígado y pulmón recién obtenidas, concluyeron que esta sustancia es un constituyente natural de muchos tejidos de mamíferos; de ahí el nombre que eligieron de *histamina*, formado con la raíz griega *histos*, tejido.

Lewis *et al*. plantearon que las células de la piel después de estímulos nocivos, incluida la reacción de un antígeno con anticuerpo, liberaba una sustancia con las propiedades de la histamina ("sustancia H"). Se sabe ahora que dicha sustancia, producida por el organismo (endógena), interviene en la respuesta alérgica inmediata y es una reguladora importante de la secreción de ácido en el estómago. En fecha reciente se ha señalado que la histamina es reguladora de la liberación de neurotransmisores en los sistemas nervioso central y periférico. La detección de histamina en extractos hísticos retrasó la aceptación del descubrimiento de algunas hormonas peptídicas y proteínicas (como la gastrina) hasta que la tecnología logró adelantos suficientes para separar las sustancias naturales (Grossman, 1966).

Las sospechas iniciales de que la histamina actúa en varios receptores dieron lugar a la identificación de cuatro clases distintas de receptores de histamina, designadas H_1 (Ash y Schild, 1966), H_2 (Black *et al.*, 1972), H_3 (Arrang *et al.*, 1987) y H_4 (Hough, 2001). Los receptores H_1 son bloqueados selectivamente por los "antihistamínicos" clásicos, como la pirilamina. El interés por el uso de antagonistas del receptor H_1 en seres humanos se renovó con la obtención de antagonistas de la segunda generación llamados en conjunto *antihistamínicos no sedantes.* Se ha asignado la categoría de *tercera generación* a algunos antihistamínicos de obtención reciente, como metabolitos activos de los fármacos de las generaciones primera o segunda, que no eran metabolizados en etapas ulteriores (como la cetirizina obtenida de la hidroxizina, o la fexofenadina a partir de la terfenadina) ni por antihistamínicos que poseían efectos terapéuticos adicionales. Sin embargo, una revisión hecha por the Consensus Group on New Generation Antihistamines concluyó que ninguno de los fármacos que hoy se conocen debería clasificarse como producto de tercera generación, porque para ello debería estar exento de efectos cardiotóxicos, interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) y tener posibles efectos beneficiosos (como los antiinflamatorios) (Holgate *et al.*, 2003). La identificación de los antagonistas de H_2 y su capacidad para inhibir la secreción del estómago ha suscitado en gran medida un renovado interés por la histamina en la biología y la medicina clínica (*véase* cap. 36). Los receptores H_3 fueron descubiertos como autorreceptores presinápticos en neuronas que contenían histamina y que mediaban la inhibición retroactiva de la liberación y la síntesis de histamina. La obtención de agonistas y antagonistas selectivos del receptor H_3 viene a corroborar la importancia de ese tipo de receptores en las neuronas histaminérgicas *in vivo.* Hasta la fecha, ninguno de los agonistas o antagonistas del receptor H_3 ha actuado como agente terapéutico. En comparación con los demás receptores histamínicos, el receptor H_4 es más parecido al receptor H_3 y se

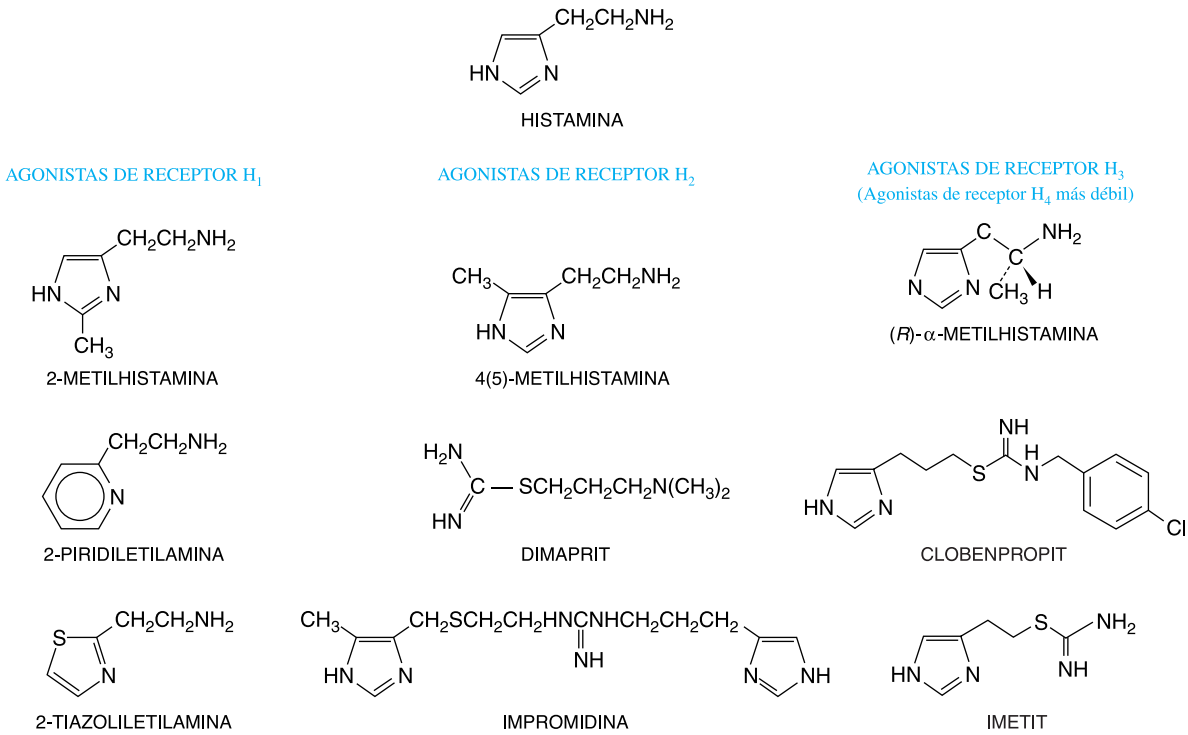


Figura 24-1. ***Estructura de la histamina y algunos agonistas de H_1, H_2, H_3 y H_4.*** Los agonistas de H_3 son agonistas débiles de receptores H_4.

expresa en células de líneas hematopoyéticas; al contar con un antagonista específico de H_4 con propiedades antiinflamatorias seguramente se esclarecerán aún más las acciones biológicas del receptor mencionado (Thurmond *et al.*, 2004).

Propiedades químicas. La histamina es una molécula hidrófila compuesta de un anillo imidazol y un grupo amino unidos por dos grupos metileno. La forma farmacológicamente activa al nivel de todos los receptores histamínicos es el tautómero monocatiónico Nγ-H, es decir, la forma con carga eléctrica de la especie que se señala en la figura 24-1, aunque pueden intervenir algunas propiedades químicas distintas de este monocatión en interacciones con los receptores H_1 y H_2 (Ganellin y Parsons, 1982). Los cuatro tipos de receptores histamínicos pueden ser activados en forma diferente por análogos de histamina (fig. 24-1 y cuadro 24-1). Por esa razón, la 2-metilhistamina induce preferentemente las respuestas mediadas por los receptores H_1, en tanto que la 4(5)-metilhistamina tiene efecto preferente en los receptores H_2 (Black *et al.*, 1972). (*R*)-α-metilhistamina, análogo quiral de la histamina con libertad restringida de conformación, es el agonista preferente en los

Cuadro 24-1

Características de los receptores histamínicos

	H_1	H_2	H_3	H_4
Tamaño (aminoácidos)	487	359	373, 445, 365	390
Acoplamiento a proteína G (segundos mensajeros)	$G_{q/11}$ ($\uparrow Ca^{2+}$, $\uparrow$cGMP)	G_s ($\uparrow$cAMP)	$G_{i/o}$ ($\downarrow$cAMP)	$G_{i/o}$ ($\downarrow$cAMP; $\uparrow Ca^{2+}$)
Distribución	Músculo de fibra lisa, células endoteliales, SNC	Células parietales del estómago, músculo miocárdico, células cebadas, SNC	SNC: plexo mientérico presináptico	Células de origen hematopoyético
Agonista representativo	2-CH_3-histamina	Dimaprit	(*R*)-α-CH_3-histamina	Clobenpropit (parcial)
Antagonista representativo	Clorfeniramina	Ranitidina	Tioperamida Clobenpropit	JNJ7777120 Tioperamida

Los compuestos que actúan en los receptores H_3 y H_4 muestran alguna inespecificidad, aunque JNJ7777120 parece ser un antagonista de H_4, relativamente específico. JNJ7777120 es 1-[(5-cloro-1H-indol-2-il]carbonil]-4-metilpiperazina (*véase* Thurmond *et al.*, 2004). SNC, sistema nervioso central; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.

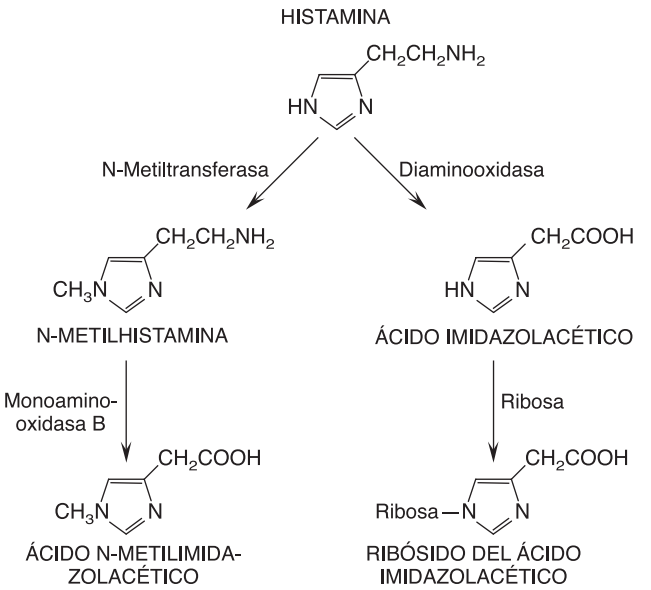


Figura 24-2. ***Vías del metabolismo de la histamina en seres humanos.*** Consúltese texto para más detalles.

sitios del receptor H_3, aunque es un agonista débil también del receptor H_4 (Hough, 2001). Es por eso que diversos compuestos muestran actividad en los receptores H_3 y H_4.

Distribución y biosíntesis de histamina

Distribución. La histamina está distribuida de manera amplia, aunque quizá desigual, en todo el reino animal y forma parte de muchos venenos, bacterias y plantas. Casi todos los tejidos de los mamíferos la contienen en cantidades que van de menos de 1 a más de 100 μg/g. Las concentraciones en plasma y otros líquidos corporales por lo común son pequeñísimas, pero en el líquido cefalorraquídeo (LCR) humano se halla en cantidades importantes. La célula cebada es el sitio predominante de almacenamiento de la histamina en casi todos los tejidos (*véase* más adelante en el presente capítulo); la concentración de esta sustancia es particularmente grande en tejidos que contienen gran número de dichas células, como piel y mucosa del árbol bronquial y de las vías intestinales.

Síntesis, almacenamiento y metabolismo. La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina, mediante la acción de la enzima descarboxilasa de L-histidina. Todos los tejidos de mamíferos que la contienen son capaces de sintetizarla a partir de la histidina, gracias a su contenido de descarboxilasa de L-histidina. El sitio principal de depósito de la histamina en casi todos los tejidos es la célula cebada, y en la sangre, el basófilo. Una y otra sintetizan histamina y la depositan en sus gránulos secretores. Al pH del gránulo secretor que es de casi 5.5, la histamina tiene carga positiva y está unida de manera compleja por enlaces iónicos a grupos ácidos de carga negativa en otros constitutivos del gránulo secretor, principalmente proteasas y heparina, o los proteoglucanos de condroitinsulfato (Serafin y Austen, 1987). La rapidez de recambio de la histamina en los gránulos secretores es pequeña, y cuando los tejidos en que abundan las células cebadas agotan sus reservas de dicho compuesto, se necesitan semanas para que se normalicen las concentraciones del autacoide en cuestión. Los sitios de formación o almacenamiento de histamina fuera de las células cebadas incluyen células de epidermis, mucosa gástrica, neuronas en el sistema nervioso central (SNC), y células de tejidos en regeneración o con proliferación rápida. El recambio es más rápido en esos sitios porque la histamina se libera continuamente en vez de almacenarse. Los sitios de producción de la sustancia fuera de las células cebadas contribuyen en grado relevante a la excreción diaria de metabolitos de la histamina por la orina. La descarboxilasa de L-histidina es una enzima inducible, así que la capacidad histaminógena de tales sitios está sometida a regulación. La histamina ingerida no contribuye a la reserva corporal: la histamina, en las cantidades que se ingieren normalmente o son formadas por las bacterias de las vías gastrointestinales, se metaboliza y elimina rápidamente por la orina.

Se conocen dos vías principales del metabolismo de la histamina en seres humanos (fig. 24-2); la más destacada consiste en la metilación del anillo para formar *N*-metilhistamina. Ésta es catalizada por la enzima histamina-*N*-metiltransferasa, que ha sido clonada recientemente y que tiene amplia distribución. Gran parte de la *N*-metilhistamina formada es convertida por la monoaminooxidasa (MAO) en ácido *N*-metilimidazolacético; dicha reacción puede ser bloqueada por los inhibidores de la MAO (*véanse* caps. 17 y 20). En la otra vía, la histamina se somete a desaminación oxidativa, que es catalizada por la diaminooxidasa (DAO), enzima inespecífica, con lo que se obtiene ácido imidazolacético que después se transforma en el ribósido del ácido imidazolacético. Los metabolitos mencionados tienen escasa o nula actividad y son excretados por la orina. La medición de la *N*-metilhistamina en el líquido mencionado permite contar con un índice más fiable de la producción de histamina, que la cuantificación de ésta en sí. Los niveles urinarios de histamina aumentan falsamente por la acción de bacterias de las vías genitourinarias, que descarboxilan la histidina. Además, el metabolismo de la histamina parece alterarse en sujetos con mastocitosis, de modo que la identificación de los metabolitos de histamina es un indicador diagnóstico más seguro de la enfermedad que la histamina.

Liberación y funciones de la histamina endógena

La histamina desempeña funciones fisiológicas importantes. Una vez descargada de los gránulos de almacenamiento por la interacción del antígeno en los anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE) en la superficie de la célula cebada, la histamina interviene decisivamente en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y alérgica. Sus efectos en el músculo liso de bronquios y vasos sanguíneos explican muchos de los síntomas de la reacción alérgica. Además, algunos fármacos de utilidad clínica inducen directamente en las células cebadas la liberación de histamina, lo cual explica algunos de sus efectos adversos. Dicho compuesto tiene participación importante en la regulación de la secreción de ácido en el estómago y también modula la liberación de neurotransmisores.

Importancia en las respuestas alérgicas. Las células principales a las que están dirigidas las reacciones de hipersensibilidad inmediata son las cebadas y los basófilos (Schwartz, 1994). Como parte de la respuesta alérgica a un antígeno se generan anticuerpos reagínicos (IgE), que se unen a las superficies de las células cebadas y los basófilos *a través de* receptores F_c de gran afinidad, que son específicos de la IgE. El receptor ε de Fc I (*Fc epsilon receptor I*, FcεRI), está compuesto de una cadena α, una β y dos γ. Las moléculas de IgE actúan como receptores de los antígenos y *por medio de* FcεRI interactúan con sistemas de transducción de señales de las membranas de las células sensibilizadas (*véase* cap. 27). Las personas atópicas generan anticuerpos de tipo IgE contra antígenos comúnmente inhalados; constituye éste un rasgo hereditario y se ha identificado un "posible producto génico" como la cadena β de

FcεRI. El antígeno liga las moléculas de IgE y activa las vías de envío de señales en las células cebadas o basófilos, en las que intervienen las tirosincinasas y más adelante la fosforilación de sustratos múltiples para proteínas, en término de 5 a 15 s de contacto con el antígeno. Entre las cinasas que intervienen están las vinculadas con *Src*, Lyn y Syk. Entre las proteínas fosforiladas destacan las subunidades β y γ de la propia FcεRI y las fosfolipasas Cγ1 y Cγ2 (con la producción de trifosfato de inositol [*inositol triphosphate*, IP_3] y movilización del calcio intracelular) (*véase* cap. 1). Los fenómenos mencionados desencadenan la exocitosis del contenido de los gránulos de secreción (*véase* fig. 6-2).

Liberación de otros autacoides. La liberación de histamina explica, sólo en parte, los diversos efectos biológicos que surgen por las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Esto se debe a que se libera toda una gama de mediadores de la inflamación al activarse las células cebadas.

La estimulación de los receptores IgE también activa a la fosfolipasa A_2 (*phospholipase* A_2, PLA_2), lo cual hace que surjan muy diversos mediadores que incluyen el factor activador de plaquetas (*platelet-activating factor,* PAF) y metabolitos del ácido araquidónico. El leucotrieno D_4, generado por esta vía, es un constrictor potente del músculo liso del árbol bronquial (*véanse* caps. 25 y 27). Las cininas también son generadas durante algunas reacciones alérgicas; de este modo, las células cebadas secretan muy diversos compuestos inflamatorios además de la histamina, y cada uno contribuye en medida diversa a los síntomas principales de la reacción alérgica (*véase* más adelante en el presente capítulo).

Regulación de la liberación de mediadores. La gran variedad de mediadores liberados durante la reacción alérgica explica la ineficacia de fármacos orientados contra un solo mediador. Se ha dado gran importancia a la regulación de la descarga de mediadores desde las células cebadas y los basófilos, y ellas contienen receptores vinculados con sistemas de envío de señales que intensifican o bloquean la liberación de mediadores inducida por inmunoglobulina E.

Los agentes que actúan en los receptores muscarínicos o los adrenérgicos α intensifican la liberación de mediadores, si bien tal efecto posee escasa importancia clínica. La adrenalina y fármacos similares que actúan por medio de receptores adrenérgicos β_2 incrementan el nivel de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico celular, con lo cual inhiben las actividades secretorias de las células cebadas. Sin embargo, los efectos beneficiosos de los agonistas adrenérgicos β en estados alérgicos como el asma dependen más bien de su efecto relajante en el músculo liso de bronquios (*véanse* caps. 10 y 27). El cromoglicato disódico tiene utilidad clínica gracias a su capacidad para inhibir la liberación de mediadores de las células cebadas y otras variedades celulares en el pulmón (*véase* cap. 27).

Liberación de histamina por acción de fármacos, péptidos, venenos y otros agentes. Innumerables sustancias, que incluyen un número grande de fármacos terapéuticos, incitan la liberación de histamina de las células cebadas de manera directa y sin sensibilización previa. Con gran frecuencia, surgen respuestas de este tipo después de inyecciones intravenosas de algunas categorías de sustancias, en particular bases orgánicas como amidas, amidinas, compuestos de amonio cuaternario y piridinio, piperidinas y alcaloides (Rothschild, 1966). La reacción también puede ser desencadenada por tubocurarina, succinilcolina, morfina, medios de contraste radiopacos y algunos expansores de plasma tipo carbohidrato. El fenómeno reviste una gran importancia clínica porque puede explicar reacciones anafilactoides inesperadas. El "síndrome de hombre rojo", inducido por vancomicina y que afecta la mitad superior del cuerpo con hiperemia facial e hipotensión quizá sea mediado, por lo menos en parte y no por completo, por la liberación de histamina.

Además de agentes terapéuticos, algunos compuestos en investigación estimulan la liberación de histamina como característica farmacológica predominante. El prototipo es la sustancia polibásica denominada *compuesto 48/80*. Se trata de una mezcla de polímeros de bajo peso molecular de *p*-metoxi-*N*-metilfenetilamina, de los cuales el hexámero es el más activo.

Los polipéptidos de índole alcalina (básicos) suelen ser liberadores eficaces de histamina, y dentro de límites estrechos, su potencia por lo general aumenta con el número de grupos alcalinos o básicos. Por ejemplo, la bradicinina es un débil liberador de histamina, en tanto que la kalidina (Lys-bradicinina) y la sustancia P, que poseen aminoácidos con carga más positiva, son más activos. Algunos venenos, como el de las avispas, contienen potentes péptidos liberadores de histamina (Johnson y Erdös, 1973). La polimixina B también es muy activa. Dado que los polipéptidos básicos se liberan después de lesión hística o se hallan en venenos, constituyen estímulos fisiopatológicos a la secreción de casi todas las células cebadas y basófilos. Las anafilatoxinas (C3a y C5a), que son péptidos de bajo peso molecular y que son desdoblados o separados del sistema de complemento, pueden actuar de forma semejante.

A los pocos segundos de la inyección intravenosa de un liberador de histamina se produce en el ser humano una sensación ardorosa y pruriginosa; dicho efecto, más intenso en las palmas de las manos y en la cara, el cuero cabelludo y las orejas, es seguido a muy breve plazo por la sensación de calor intenso. La piel enrojece y el rubor se disemina pronto hacia el tronco. Disminuye la presión arterial, aumenta la frecuencia cardíaca y la persona suele quejarse de dolor de cabeza. Al cabo de unos minutos, se normaliza la presión arterial y en la piel aparecen casi siempre grupos de ronchas (pápulas). Con frecuencia hay cólico, náusea, hipersecreción de ácido y broncoespasmo moderado. El efecto es menos intenso con las inyecciones sucesivas dado que se agotan las reservas de histamina en las células cebadas. Los liberadores mencionados no terminan con la histamina que está en tejidos diferentes a las células cebadas.

Mecanismo de los agentes que liberan histamina. Las sustancias que poseen dicha propiedad activan las respuestas secretorias de las células cebadas y los basófilos al hacer que aumente el calcio en el interior de las células. Algunos son ionóforos y facilitan la penetración de dicho ion en la célula; otros, como la neurotensina, actúan en receptores específicos acoplados a proteína G. En cambio, los secretagogos básicos (como la sustancia P, mastoparano, kalidina, compuesto 48/80 y polimixina B) no actúan *a través de* los receptores específicos de alta afinidad en las células cebadas. No se ha dilucidado aún su mecanismo preciso de acción, pero probablemente resulte de la interacción con un sitio de unión común en la superficie celular, como el receptor inespecífico acoplado a proteína G, o de activación directa de las proteínas G_i después de su captación por la célula (Ferry *et al.,* 2002). Los efectores corriente abajo parecen ser las subunidades $\beta\gamma$ liberadas de $G\alpha_i$, que activan la vía PLC_β-IP_3-calcio. Los complejos de antígeno IgE movilizan el calcio almacenado en la activación fosforilativa de isoformas de PLCγ, como se señaló.

Liberación de histamina por otros medios. Entre los trastornos clínicos en que se libera histamina por reacción a otros estímulos están la criourticaria, urticaria colinérgica y urticaria solar; algunas de ellas incluyen respuestas secretoras específicas de las células cebadas y, como consecuencia, IgE fijada por las células. Sin embargo, también se libera histamina siempre que surja una lesión celular inespecífica de cualquier causa. El eritema y la urticaria que aparecen con el rascado de la piel es un ejemplo conocido.

Tumores carcinoides de estómago y mayor proliferación de células cebadas y basófilos. En la urticaria pigmentosa (mastocitosis cutánea), las células cebadas se agregan en la porción superior del corion y originan lesiones cutáneas pigmentadas que son pruriginosas si se les percute. En la mastocitosis generalizada, también en otros órganos se identifica la proliferación excesiva de las células cebadas. Las personas con los síndromes mencionados muestran muy diversos signos y síntomas atribuibles al exceso de histamina liberada, como son urticaria, dermografismo, prurito, cefalalgia, debilidad, hipotensión, hiperemia facial y efectos gastrointes-

tinales como úlcera péptica. Diversos estímulos, como serían el ejercicio, perturbaciones emocionales y la exposición al calor, desencadenan episodios de activación de células cebadas, acompañada de liberación de histamina al nivel general (sistémico), y la exposición a fármacos que liberan histamina de manera directa o a la que son alérgicos los pacientes. En la leucemia mielógena se observa un número excesivo de basófilos en sangre y las cifras de histamina aumentan mucho, lo cual puede contribuir al prurito crónico. Los tumores carcinoides de estómago secretan histamina que desencadena los episodios de vasodilatación y contribuye a la hiperemia "geográfica" regional (Roberts *et al.*, 1979).

La secreción de ácido en el estómago. La histamina, al actuar en los receptores H_2, es un potente secretagogo gástrico que desencadena la secreción abundante de ácido por las células parietales (*véase* fig. 36-1); también intensifica la generación de pepsina y factor intrínseco. La secreción de ácido en el estómago también es desencadenada por la estimulación del nervio neumogástrico y por la gastrina, hormona entérica, quizá por activación de los receptores M_3 y CCK_2 en la célula parietal, pero también la acetilcolina y la gastrina estimulan la liberación de histamina en las células enterocromafiniformes. No hay duda de que la histamina es el mediador fisiológico predominante de la secreción de ácido: el bloqueo de los receptores H_2, además de eliminar la secreción de ácido por reacción a la histamina, también causa inhibición casi completa de las respuestas a la gastrina y la estimulación vagal. La regulación de la secreción de ácido en el estómago y la utilidad clínica de los antagonistas de H_2 se exponen en el capítulo 36.

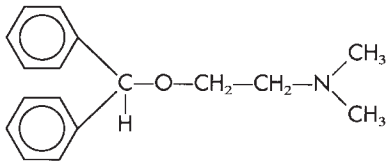
Sistema nervioso central. Hay pruebas abundantes de que la histamina es un neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC). En dicho sistema están distribuidos de manera irregular histamina, histidina descarboxilasa y las enzimas que catalizan la degradación de histamina, y éstas se hallan concentradas en las fracciones sinaptosómicas de homogeneizados cerebrales. Los receptores de H_1 están distribuidos en todo el SNC y se concentran densamente en el hipotálamo. La histamina intensifica el estado de vigilia *por medio de* los receptores H_1, lo cual explica la capacidad sedante de los antihistamínicos clásicos. La histamina actúa en los receptores H_l e inhibe el apetito (Ookuma *et al.*, 1993). Las neuronas que contienen histamina pueden participar en la regulación de la ingestión de líquidos, temperatura corporal y secreción de hormona antidiurética, así como en el control de la presión arterial y percepción del dolor. En las reacciones mencionadas, al parecer, intervienen los receptores H_1 y H_2 (Hough, 1988). La inactivación mediante ingeniería genética del receptor H_1 en ratones se vinculó con la aparición de conducta agresiva, problemas de locomoción y otros síntomas neurológicos (Simons, 2003a). Los efectos centrales de la histamina también pueden ser modulados por autorreceptores H_3 presinápticos que aparecen casi exclusivamente en el encéfalo; lo anterior es congruente con los cambios en la ansiedad y la función cognitiva en animales tratados con antagonistas de receptor H_3 o en ratones en que hubo deleción genética de dicho receptor.

Efectos farmacológicos

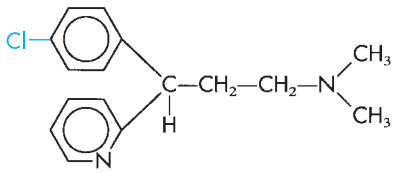
Acoplamiento receptor-efector y mecanismos de acción.

Los receptores histamínicos son receptores acoplados con proteína G (*G protein-coupled receptors,* GPCR) (Leurs *et al.*, 2001; Hough, 2001) (cuadro 24-1). Los receptores H_1 histamínicos se acoplan a $G_{q/11}$ y activan la vía PLC-IP_3-Ca^{2+} y muchas de sus secuelas posibles, lo que incluye la activación de la proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC), las enzimas que dependen de calcio y calmodulina (sintasa endotelial de óxido nítrico [*endothelial nitric oxide synthase,* eNOS] y diversas proteincinasas) y PLA_2. Los receptores H_2 se unen a G_s para activar la vía de adenililciclasa-AMP cíclico-proteincinasa A (*protein kinase A,* PKA), en tanto que los receptores H_3 y H_4 se acoplan a $G_{i/o}$ para activar la adenililciclasa (Leurs *et al.*, 2002; Hough, 2001); la activación de los receptores H_4 también moviliza el calcio almacenado, en algunas células. Con la información anterior y consciente de la expresión celular de los subtipos del receptor H y con datos de las funciones diferenciadas de un tipo de célula particular, el médico podrá prever la respuesta celular a la histamina. Por supuesto, dentro de su entorno fisiológico la célula está expuesta a innumerables hormonas simultáneamente, de modo que pueden surgir interacciones relevantes entre las vías de envío de señales como la de tipo cruzado $G_q \rightarrow G_s$, que se ha descrito en diversos sistemas (Meszaros *et al.*, 2000). Además, la expresión diferencial de los subtipos del receptor H en células vecinas y la sensibilidad desigual en las vías de respuesta de efector-receptor H pueden ocasionar reacciones celulares "paralelas" y antagónicas simultáneamente, y complican la interpretación de la respuesta global de un tejido. Por ejemplo, la activación de los receptores H_1 en el endotelio vascular estimula las vías de movilización de calcio (G_q-PLC-IP_3) y activa la producción de óxido nítrico (*nitric oxide,* NO) por eNOS (su sintasa) y relaja las células cercanas de músculo de fibra lisa. Asimismo, la estimulación de los receptores H_1 en las fibras de este tipo de músculo movilizará el calcio, pero originará contracción, en tanto que la activación de los receptores H_2 en la misma célula de fibra lisa ligará *a través de* G_s, para una mayor acumulación de AMP cíclico, activación de PKA y después relajación (Leurs *et al.*, 2001; Toda, 1987).

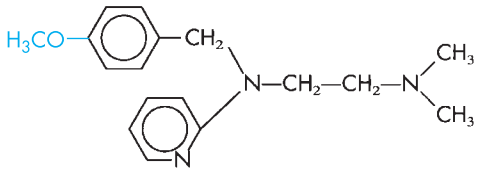
La existencia de múltiples receptores histamínicos pudo preverse gracias a los estudios de Ash y Schild y Black *et al.*, una generación antes de que se clonaran los receptores histamínicos. En forma similar, se ha confirmado por el mismo método (clonación) la heterogeneidad de los receptores H_3 prevista por resultados de estudios cinéticos y de unión a radioligando. El método en cuestión identificó isoformas H_3 que mostraban diferencia en el tercer bucle intracelular, TM6, TM7 y la cola con la terminación carboxilo, y en su capacidad para acoplarse a G_i, con el fin de inhibir la adenililciclasa y activar la proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein,* MAP). Estudios de clonación molecular han permitido también identificar el receptor H_4. Los receptores H_1 y H_2 están ampliamente distribuidos en la periferia y en el sistema nervioso central (SNC), pero los de tipo H_3 están circunscritos en gran medida al SNC. Los receptores H_4 encontrados, se localizan más bien en células de origen hematopoyético. Por un mecanismo que depende de la especie, los receptores adenosínicos pueden interactuar con los receptores H_1. En el SNC de seres humanos, la activación de los receptores de adenosina A_1 inhibe la generación del segundo mensajero, *a través de* los receptores H_1. Un mecanismo posible sería la interacción entre las proteínas G, a las cuales están acoplados funcionalmente los receptores A_1 y H_1, si bien pudieran participar múltiples tipos celulares y mediadores paracrinos.



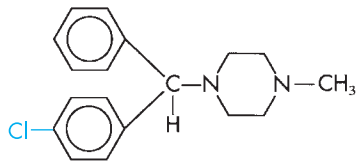
DIFENHIDRAMINA* (una etanolamina)



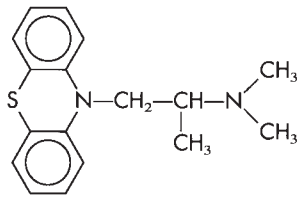
CLORFENIRAMINA† (una alquilamina)



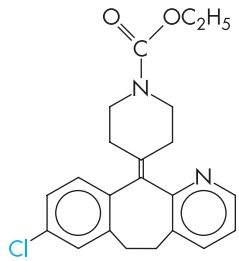
PIRILAMINA‡ (una etilendiamina)



CLORCICLIZINA§ (una piperazina)



PROMETAZINA (una fenotiazina)



LORATADINA (piperidina tricíclica)

Figura 24-3. ***Antagonistas de H_1 representativos.*** *El dimenhidrinato es una combinación de difenhidramina y 8-clorteofilina en proporciones moleculares iguales. †La feniramina tiene igual fórmula sin cloro. ‡La tripelennamina tiene la misma fórmula sin H_3CO. §La ciclizina es la misma fórmula sin cloro.

Como se muestra en las figuras 24-1, 24-3 y 36-3, suele ser clara la definición farmacológica de los receptores H_1, H_2 y H_3; se cuenta con agonistas y antagonistas relativamente específicos (cuadro 24-1). No obstante, el receptor H_4 muestra una homología de 35 a 40% con el receptor H_3 y es más difícil diferenciar entre ambos en términos farmacológicos. También los agonistas con gran afinidad por H_3 interactúan con los receptores H_4, aunque con menor potencia, al igual que los antagonistas de H_3 *burimamida* y *clobenpropit*. Algunos compuestos no imidazólicos son antagonistas selectivos de H_3. La *clozapina*, un agente antipsicótico típico, es un antagonista de receptor H_1 eficaz, antagonista débil del receptor H_3 y agonista del receptor H_4 en la rata. Muchos neurolépticos son antagonistas de los receptores H_1 y H_2, pero no se sabe qué interacciones con los receptores H intervienen en los efectos de los agentes antipsicóticos. El descubrimiento de una gran actividad constitutiva en el receptor H_3 de la rata y del ser humano ha obligado a una revaloración de la posible participación de los agonistas inversos del receptor H_3 como moduladores terapéuticos de la inhibición de la liberación de histamina en las neuronas histaminérgicas (mediada por receptor H_3). Se ha afirmado también que los receptores H_1 expresan actividad intrínseca o constitutiva; en tal caso, muchos de los antagonistas de H_1 pueden actuar como agonistas inversos (Leurs *et al.*, 2002). En fecha reciente se notificó la síntesis de un antagonista selectivo de H_4 (un derivado indolmetilpiperazínico) con propiedades antiinflamatorias (*véase* Thurmond *et al.*, 2004).

Receptores H_1 y H_2. La histamina, una vez liberada, ejerce efectos locales o generales en músculos de fibra lisa y glándulas. Contrae muchos músculos de fibra lisa como los de bronquios e intestino, pero relaja intensamente otros, como los que están en vasos sanguíneos finos. La histamina también es un potente estimulador de la secreción de ácido por estómago (*véase* antes en el presente capítulo). Son efectos menos notables la formación de edema y la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales. La broncoconstricción y la contracción del intestino son mediadas por los receptores H_1 (Ash y Schild, 1966). La secreción por parte del estómago es consecuencia de la activación de los receptores H_2 y, de esa manera, es posible inhibirlos por acción de los antagonistas de dicho receptor (*véase* cap. 36). Algunas reacciones, como la dilatación de vasos, son mediadas por estimulación de los receptores H_1 y H_2.

Receptores H_3 y H_4. Los receptores H_3 se expresan predominantemente en el SNC, en particular en ganglios basales, hipocampo y corteza. Actúan como autorreceptores en las neuronas histaminérgicas, en forma muy similar a como lo hacen los receptores α_2 presinápticos, e inhiben la liberación de histamina y modulan la liberación de otros neurotransmisores. Los antagonistas de H_3 estimulan el estado de vigilia y, por lo contrario, los agonistas estimulan el sueño (dormir). Los receptores H_3 parecen tener una gran actividad constitutiva; en tal caso, puede haber inhibición tónica de la liberación de histamina y los agonistas inversos pueden disminuir

la activación del receptor e intensificar la liberación de histamina desde las neuronas histaminérgicas. Los receptores H_4 están en células inmunitarias activas como los eosinófilos y los neutrófilos y también en las vías gastrointestinales (GI) y el sistema nervioso central. La activación de esos receptores en los eosinófilos induce cambio de forma de la célula, de su quimiotaxia e incremento del número de moléculas de adherencia como CD11b/CD18 y de la molécula de adherencia intercelular (*intercellular adhesion molecule,* ICAM)-1 (*véase* Ling *et al.,* 2004), lo cual sugiere que la histamina liberada de las células cebadas induce a los receptores H_4 al reclutamiento de eosinófilos. Los antagonistas de dicho receptor pueden ser inhibidores útiles de respuestas alérgica e inflamatoria.

Efectos en la liberación de histamina. La estimulación del receptor H_2 aumenta el nivel de AMP cíclico y origina la inhibición retroactiva de la liberación de histamina de células cebadas y basófilos. La activación de los receptores H_3 y H_4 disminuye el nivel celular de AMP cíclico (Oda *et al.,* 2000; Hough, 2001; Macglashan, 2003); los receptores H_3 también pueden actuar como receptores autoinhibitorios presinápticos en neuronas histaminérgicas.

Efectos tóxicos de la ingestión de histamina. La histamina es la toxina que interviene en la intoxicación por el consumo de escómbridos descompuestos, como el atún (Morrow *et al.,* 1991), en que un gran contenido de dicha sustancia se combina con una gran capacidad bacteriana de descarboxilar la histidina para formar grandes cantidades de histamina. La ingestión de la carne mencionada ocasiona náusea, vómito, cefalalgia, hiperemia e hiperhidrosis intensa. La toxicidad por histamina, que se manifiesta por dolor de cabeza y otros síntomas, también surge después del consumo de vino tinto en personas que quizá tengan una menor capacidad de degradar a dicho autacoide. Por medio de los antagonistas de receptores H_1 es posible suprimir los síntomas de intoxicación por histamina.

Aparato cardiovascular. De manera característica, la histamina dilata los vasos de resistencia, incrementa la permeabilidad capilar y disminuye en forma global la presión arterial sistémica. En algunos lechos vasculares contraerá las venas, lo cual contribuirá a la extravasación de líquido y la formación de edema "corriente arriba" de los capilares y las venillas poscapilares.

Vasodilatación. El fenómeno en cuestión es, con mucho, el efecto vascular más importante de la histamina en seres humanos. La vasodilatación incluye la participación de receptores H_1 y H_2 distribuidos en todos los vasos de resistencia y casi todos los lechos vasculares; sin embargo, se advierten diferencias cuantitativas en el grado de la dilatación observable en los lechos mencionados. La activación del receptor H_1 o del receptor H_2 por separado puede desencadenar vasodilatación máxima, aunque las respuestas difieren. Los receptores H_1 muestran una mayor afinidad por la histamina y median la dilatación que depende del óxido nítrico de endotelio, cuyo comienzo es relativamente rápido y breve. En cambio, la activación de los receptores H_2 (que estimula la vía de AMP cíclico-PKA en el músculo de fibra lisa), origina dilatación que surge con mayor lentitud y es más sostenida. Como consecuencia, los antagonistas de H_1 se oponen eficientemente a las respuestas dilatadoras de pequeña magnitud, con las concentraciones bajas de histamina, pero sólo aplacan la fase inicial de respuestas de mayor magnitud con concentraciones más altas de la amina. Al parecer, ocurre una distribución variable de los receptores H_1 también en el músculo de fibra lisa de vasos, de modo que pueden observarse respuestas constrictivas directas en venas, músculo de fibra estriada y piel y grandes arterias coronarias. La histamina origina venoconstricción en el hígado en perros (Chien y Krakoff, 1963).

Hiperpermeabilidad "capilar". Este efecto de la histamina en los vasos pequeños es consecuencia de la salida de proteínas plasmáticas y líquido hacia los espacios extracelulares, incremento del flujo de linfa y su contenido proteínico y de la formación de edema. Sin duda, los receptores H_1 son importantes para que ocurra dicha reacción, pero no se sabe si también participan los H_2.

La mayor permeabilidad surge más bien por efectos de la histamina en las venillas poscapilares, en las cuales la amina en cuestión hace que se contraigan las células endoteliales y así separan sus membranas limitantes para dejar al descubierto la membrana basal, que es totalmente permeable a la proteína y al líquido plasmático. Los espacios entre las células endoteliales dejan pasar también células circulantes que son reclutadas a los tejidos durante la reacción de las células cebadas. El reclutamiento de leucocitos circulantes es estimulado por la regulación aditiva de la adherencia de leucocitos, mediada por receptores H_1. Este proceso incluye la expresión histaminógena de la selectina P, molécula de adherencia, en las células endoteliales (Gaboury *et al.,* 1995).

Reacción triple de Lewis. Si se inyecta en la dermis, la histamina desencadena el fenómeno característico denominado *reacción triple* (Lewis, 1927), que consiste en: 1) una zona de rubor local que se extiende en un radio de milímetros alrededor del sitio de inyección, que surge en término de segundos y que alcanza su máximo en aproximadamente 1 min; 2) hiperemia más intensa o "eritema" que se extiende en promedio 1 cm o más allá de la zona de rubor original y que surge con mayor lentitud, y 3) una roncha o pápula que se identifica luego de 1 a 2 min y que ocupa la misma área que la pequeña zona de eritema en el sitio de inyección. La zona roja inicial es consecuencia del efecto vasodilatador directo de la histamina (producción de óxido nítrico mediada por receptor H_1) y la exacerbación depende de la estimulación de los reflejos axónicos, inducida por histamina, que origina de manera indirecta vasodilatación, y la roncha o pápula refleja la capacidad de la histamina para intensificar la permeabilidad capilar (formación de edema).

Constricción de vasos de mayor calibre. La histamina tiende a contraer vasos de mayor calibre en algunas especies más que en otras. En roedores, el efecto se extiende al nivel de las arteriolas y puede "disimular" la dilatación de vasos más finos. Se observa un incremento neto en la resistencia periférica total e hipertensión arterial. Como destacamos en párrafos anteriores, puede surgir constricción mediada por el receptor H_1 en algunas venas y en arterias coronarias conductivas (Toda, 1987).

Corazón. La histamina modifica en forma directa la contractilidad y los fenómenos eléctricos del corazón. Intensifica la fuerza de contracción de los músculos auriculares y ventriculares al estimular la penetración de calcio, e incrementa la frecuencia cardíaca al apresurar la despolarización diastólica en el nudo sinoauricular (SA). Actúa en forma directa al retardar la conducción auriculoventricular (AV), intensifica

el automatismo y, en particular en dosis altas, desencadena arritmias. Con excepción del retraso de la conducción AV, en la que participan predominantemente receptores H_1, todos los efectos mencionados son atribuibles en gran parte a los receptores H_2 y a la acumulación de AMP cíclico. En administración intravenosa, los efectos directos de la histamina en el corazón son superados por los reflejos barorreceptores estimulados por la disminución de la presión arterial.

Choque histamínico. La histamina, aplicada en dosis grandes o liberada durante la anafilaxia generalizada, ocasiona una disminución profunda y progresiva de la presión arterial. Conforme se dilatan los vasos finos, atrapan gran cantidad de sangre; al aumentar su permeabilidad, sale plasma de la circulación. Los efectos comentados, similares al choque quirúrgico o traumático, disminuyen el volumen sanguíneo eficaz, el retorno venoso y también, en gran medida, el gasto cardíaco.

Músculo liso extravascular. La histamina estimula o, en contadas ocasiones, relaja diversos músculos lisos. La contracción se debe a activación de los receptores H_1, y la relajación (en su mayor parte) está dada por la activación de receptores H_2. Las respuestas varían ampliamente, incluso en la propia persona (*véase* Parsons, en Ganellin y Parsons, 1982). El músculo bronquial de los cobayos es extraordinariamente sensible. Dosis minúsculas de histamina desencadenarán también broncoconstricción intensa en seres humanos con asma bronquial y otras neumopatías; en sujetos normales, el efecto es mucho menos intenso. La influencia espasmógena de los receptores H_1 predomina en el músculo bronquial del ser humano, pero también hay receptores H_2, con función dilatadora. Por tanto, el broncoespasmo inducido por histamina *in vitro* es potenciado de manera moderada por el bloqueo de receptores H_2. En asmáticos en particular, el broncoespasmo por histamina puede incluir un componente reflejo adicional que surge por irritación de las terminaciones vagales aferentes (*véanse* Eyre y Chand en Ganellin y Parsons, 1982; Nadel y Barnes, 1984).

El útero de las hembras de algunas especies se contrae con la histamina; en la mujer, embarazada o no, la reacción es insignificante. Las reacciones de los músculos intestinales también varían con la especie y la región, pero el efecto clásico es la contracción. Es poca o inconstante la influencia por acción de histamina en preparados de vejiga, uréteres, vesícula, iris y otros que incluyen músculo liso.

Glándulas exocrinas. Como se mencionó, la histamina es un regulador fisiológico importante de la secreción de ácido por el estómago; dicho efecto es mediado por receptores H_2 (*véase* cap. 36).

Terminaciones nerviosas periféricas: dolor, prurito y efectos indirectos. La histamina estimula terminaciones nerviosas de diverso tipo y efectos sensoriales; de este modo, si es liberada en la epidermis, genera prurito; en la dermis, desencadena dolor a veces acompañado de prurito. En párrafos anteriores se han descrito las acciones estimulantes de uno u otro tipo en las terminaciones nerviosas que incluyen las aferentes y eferentes de tipo autónomo, como factores que contribuyen al componente de "eritema" de la reacción triple, y a efectos indirectos de histamina en los bronquios y otros órganos. En la periferia, los receptores neuronales de histamina por lo común son de tipo H_1 (*véanse* Rocha e Silva, 1978; Ganellin y Parsons, 1982).

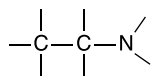
Aplicaciones clínicas

Las aplicaciones prácticas de la histamina se limitan a su utilización como sustancia diagnóstica. La histamina *(fosfato de histamina)* se utiliza para evaluar la hiperreactividad inespecífica de bronquios en asmáticos y como inyección testigo positiva durante cutirreacciones en el estudio de alergia.

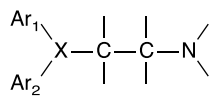
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_1

Historia. La actividad antihistamínica fue demostrada originalmente por Bovet y Staub en 1937, en una serie de aminas que poseían una fracción de éter fenólico. La sustancia, que era 2-isopropil-5-metilfenoxi-etildietilamina, protegió a los cobayos contra varias dosis letales de histamina, pero fue demasiado tóxica para utilizarse en seres humanos. En 1944 Bovet *et al.* describieron el *maleato de pirilamina,* un antagonista eficaz de histamina, dentro de dicha categoría (*véase* Bovet, 1950). Poco después fueron descubiertas la difenhidramina y la *tripelennamina,* ambas muy eficaces (Ganellin y Parsons, 1982). En el decenio de 1980 se obtuvieron los antagonistas de receptor histamínico H_1 no sedantes, para tratar enfermedades alérgicas. A pesar de los buenos resultados en el bloqueo de respuestas alérgicas a la histamina, los antihistamínicos obtenidos antes de 1955 no inhibieron otras respuestas a la histamina, en particular la secreción de ácido en el estómago. La identificación de los antagonistas de H_2 por parte de Black *et al.* permitió obtener una nueva clase de agentes que antagonizan la secreción de ácido inducida por la histamina (Black *et al.*, 1972). En el capítulo 36 se describen las características farmacológicas de tales fármacos (*cimetidina, famotidina,* etc.).

Relación entre estructura y actividad. Todos los antagonistas de los receptores H_1 con los que se cuenta son inhibidores competitivos reversibles de la interacción de la histamina con los receptores H_1. A semejanza de la histamina, muchos de los antagonistas de receptores H_1 contienen una fracción etilamina sustituida.



A diferencia de la histamina, que posee un grupo amino primario y un solo anillo aromático, casi todos los antagonistas de receptores H_1 tienen un grupo amino terciario unido por una cadena de dos o tres átomos a dos sustitutivos aromáticos, y éstos se rigen con la siguiente fórmula general:



en la cual Ar es el arilo y X es el átomo de nitrógeno o carbono o un enlace éter —C—O— que va a la cadena lateral aminoetilo β. A veces, los dos anillos aromáticos están unidos por un puente, como ocurre en los derivados tricíclicos, o bien la etilamina puede ser parte de la estructura cíclica (fig. 24-3) (Ganellin y Parsons, 1982).

Propiedades farmacológicas

Muchos de los antagonistas de H_1 poseen efectos farmacológicos y aplicaciones terapéuticas similares. Es posible prever

en gran medida sus efectos, con base en el conocimiento de las consecuencias de la activación de los receptores H_1 por parte de las histaminas.

Músculo de fibra lisa. Los antagonistas de H_1 inhiben gran parte de los efectos de la histamina en los músculos de fibra lisa, en particular la constricción de éstos en las vías respiratorias. Por ejemplo, en cobayas, dosis pequeñas de histamina causan la muerte por asfixia aunque el animal puede vivir después de aplicarle dosis letales cientos de veces mayores de dicha sustancia, si recibe un antagonista de receptores H_1. En la misma especie, también se logra protección notable contra el broncoespasmo anafiláctico; esto no ocurre en seres humanos, en los que la broncoconstricción alérgica parece depender más de una variedad de mediadores como los leucotrienos y el factor activador de plaquetas (*véase* cap. 25).

Dentro del árbol vascular, los antagonistas de H_1 inhiben los efectos vasoconstrictores de la histamina, y en cierta medida los efectos vasodilatadores más rápidos que son mediados por la activación de los receptores H_1 en las células endoteliales (síntesis o liberación de óxido nítrico y otros mediadores). La vasodilatación residual manifiesta la participación de los receptores H_2 en músculo liso y puede suprimirse sólo por la administración concomitante del antagonista de estos últimos receptores. Los efectos de los antagonistas de histamina, en los cambios inducidos por histamina en la presión arterial sistémica, guardan paralelismo con dichos efectos vasculares.

Permeabilidad capilar. Los antagonistas de H_1 bloquean con gran fuerza el incremento de la permeabilidad capilar y la formación de edema y pápula desencadenados por la histamina.

Eritema y prurito. El componente eritematoso de la reacción triple y el prurito causado por la inyección intradérmica de histamina son dos manifestaciones diferentes de la acción de dicha sustancia en terminaciones nerviosas; los antagonistas de receptores H_1 las suprimen.

Glándulas exocrinas. Los antagonistas de H_1 no suprimen la secreción gástrica, pero sí las secreciones salival, lagrimal y exocrina de otro tipo inducidas por la histamina; sin embargo, las propiedades antimuscarínicas de muchos de los agentes en cuestión pudieran contribuir a la menor secreción en glándulas con inervación colinérgica y aminorar la secreción en curso, por ejemplo, del aparato respiratorio.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata: anafilaxia y alergia. Durante las reacciones de hipersensibilidad, la histamina es uno de los muchos autacoides potentes liberados (*véase* antes en el presente capítulo), y su contribución relativa a los síntomas que surgen varía de manera amplia entre una y otra especies, en diferentes tejidos. La protección que brindan los antagonistas de histamina, por tanto, varía también de ese mismo modo. En seres humanos, algunos fenómenos que incluyen la formación de edema y la aparición de prurito se suprimen de modo eficaz. En otras situaciones, como la hipotensión, es menor ese fenómeno, lo cual podría explicarse por la participación de otros tipos de receptores H y por los efectos de otros mediadores de células cebadas. Destacan entre éstos los derivados del ácido araquidónico (liberados en las membranas por la fosfolipasa A_2 [PLA_2]), que son transformados por las ciclooxigenasas y las lipooxigenasas en prostaglandinas, derivados del ácido eicosatetratenoico, leucotrienos y otros mediadores (Gelfand *et al.*, 2004; Campbell y Harder, 1999) (*véase* cap. 25). La broncoconstricción disminuye poco o nada en absoluto.

Sistema nervioso central. La primera generación de antagonistas de receptores H_1 estimula y deprime al sistema nervioso central (SNC). A veces con dosis habituales surge estimulación en sujetos, con aparición de inquietud, nerviosismo e inhabilidad para conciliar el sueño. La excitación central también es un signo notable de intoxicación, que a veces culmina en convulsiones, en particular en lactantes. Por otra parte, la depresión del sistema nervioso central es un dato concomitante común de las dosis terapéuticas de los primeros antagonistas de receptores H_1. El embotamiento del estado de alerta, tiempos más lentos de reacción y somnolencia son las manifestaciones ordinarias. Algunos de los antagonistas de receptores H_1 tienen mayor probabilidad de deprimir al SNC que otros, y hay variabilidad en los pacientes en cuanto a la sensibilidad y las reacciones a fármacos individuales. Las etanolaminas, como la difenhidramina (fig. 24-3), particularmente muestran facilidad para generar sedación.

La segunda generación de antagonistas de receptores H_1 ("no sedantes"), como *loratadina, cetirizina* y *fexofenadina*, son excluidos en gran medida del encéfalo si se administran en dosis terapéuticas porque no cruzan en grado apreciable la barrera hematoencefálica. Sus efectos sedantes son comparables a los del placebo (Simons y Simons, 1994). Dada la sedación que se observa con los antihistamínicos de primera generación, muchos pacientes no los toleran ni pueden utilizarlos inocuamente, salvo que se administren a la hora de acostarse. Y aun así, la mañana siguiente el paciente puede sufrir una "resaca" por antihistamínicos que origine sedación, a veces con función psicomotora deficiente (Simons, 2003b). Por lo anterior, la obtención de antihistamínicos no sedantes constituye un adelanto importante que permitió su uso general.

Una propiedad interesante y útil de algunos antagonistas de receptores H_1 es su capacidad de reducir la cinetosis (*véanse* caps. 7 y 37); el efecto anterior se observó por primera vez con *dimenhidrinato* y, más tarde, con la difenhidramina (la fracción activa del dimenhidrinato), con algunos derivados piperazínicos y con la *prometazina*.

Efectos anticolinérgicos. Muchos de los antagonistas de H_1 de primera generación tienden a inhibir reacciones a la acetilcolina que son mediadas por receptores muscarínicos; estas acciones atropiniformes son lo bastante sobresalientes en algunos de los fármacos, como para manifestarse durante su uso en seres humanos (*véase* más adelante en el presente capítulo). La prometazina, que probablemente posea la máxima actividad de bloqueo muscarínico entre los agentes mencionados, constituye el más eficaz de los antagonistas de H_1 para combatir la cinetosis. La *escopolamina* tiene gran capacidad para evitar dicho trastorno (*véase* cap. 7), por lo cual es posible que las propiedades anticolinérgicas de los antagonistas de H_1 sean las que expliquen en gran medida tal

Cuadro 24-2

*Preparados y dosis de antagonistas de receptor H_1 representativos**

CLASE Y NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	DURACIÓN DE ACCIÓN, EN HORAS**	PREPARADOS†	DOSIS USUAL (ADULTO)†
Fármacos de primera generación				
Dibenzoxepinas tricíclicas				
Clorhidrato de doxepina	SINEQUAN	6-24	SO, LO, L	10-150 mg
Etanolaminas				
Maleato de carbinoxamina	RONDEC,¶ otros	3-6	SO, LO	4-8 mg
Fumarato de clemastina	TAVIST, otros	12	SO, LO	1.34-2.68 mg
Clorhidrato de difenhidramina	BENADRYL, otros	12	SO, LO, I, L	25-50 mg
Dimenhidrinato	DRAMAMINE, otros	4-6	SO, LO, I	50-100 mg
Etilendiaminas				
Maleato de pirilamina	POLY-HISTINE-D¶	4-6	SO, LO, L	25-50 mg
Clorhidrato de tripelennamina	PBZ	4-6	SO	25-50 mg, 100 mg (LS), 37.5-75 mg
Citrato de tripelennamina	PBZ	4-6	LO	
Alquilaminas				
Maleato de clorfeniramina	CHLOR-TRIMETON, otros	24	SO, LO, I	4 mg, 8-12 mg (LS), 5-20 mg (I)
Maleato de bromofeniramina	BROMPHEN; otros	4-6	SO, LO, I	4 mg, 8-12 mg (LS), 5-20 mg (I)
Piperazinas				
Clorhidrato de hidroxizina	ATARAX, otros	6-24	SO, LO, I	25-100 mg
Pamoato de hidroxizina	VISTARIL	6-24	SO, LO	25-100 mg
Clorhidrato de ciclizina	MAREZINE	4-6	SO	50 mg
Lactato de ciclizina	MAREZINE	4-6	I	50 mg
Clorhidrato de meclizina	ANTIVERT, otros	12-24	SO	12.5-50 mg
Fenotiazinas				
Clorhidrato de prometazina	PHENERGAN, otros	4-6	SO, LO, I, S	12.5-50 mg
Piperidinas				
Clorhidrato de ciproheptadina§	PERIACTIN	4-6	SO, LO	4 mg
Tartrato de fenindamina	NOLAHIST	4-6	SO	25 mg
Fármacos de segunda generación				
Alquilaminas				
Acrivastina‡	SEMPREX-D¶	6-8	SO	8 mg
Piperazinas				
Clorhidrato de cetirizina‡	ZYRTEC	12-24	SO	5-10 mg
Ftalazinonas				
Clorhidrato de azelastina‡	ASTELIN	12-24	L	2 nebulizaciones por las fosas nasales
Piperidinas				
Clorhidrato de levocabastina	LIVOSTIN	6-12	L	Una gota
Loratadina	CLARITIN	24	SO, LO	10 mg
Desloratadina	CLARINEX, AERIUS	24	SO	5 mg
Ebastina	EBASTEL	24	SO	10-20 mg
Mizolastina	MIZOLLEN	24	SO	10 mg
Fexofenadina	ALLEGRA, TELFAST	12-24	SO	60 mg

**Véase* en el capítulo 18 un comentario más amplio de las fenotiazinas. †Abreviaturas: SO, sólidos orales; LO, líquidos orales; LS, liberación sostenida; I, inyección; S, supositorio; L, local. En el comercio existen preparados basados en múltiples fármacos, entre ellos los antagonistas de receptor H_1. ‡Tiene efectos sedantes leves. ¶El nombre comercial registrado incluye también otros medicamentos. §También posee propiedades antiserotonínicas. **Duración de acción de los antagonistas H_1 considerado por el efecto puede exceder y derivar de Cp y los valores de +1/2 de eliminación (Simons, 2003b).

efecto. La segunda generación de antagonistas de H_1 no ejerce efecto alguno en los receptores muscarínicos.

Efecto anestésico local. Algunos antagonistas de H_1 poseen actividad anestésica local y hay algunos más potentes que la procaína. La prometazina (FENERGAN) es especialmente activa. Sin embargo, la concentración necesaria para lograr ese efecto supera en varios órdenes de magnitud a la de los antagonistas de la interacción de la histamina con sus receptores.

Absorción, destino y excreción. Los antagonistas de H_1 se absorben adecuadamente en vías gastrointestinales. Después de ingerirlos, en 2 a 3 h alcanzan concentraciones plasmáticas máximas y los efectos suelen durar de 4 a 6 h; sin embargo, algunos de los fármacos tienen una acción más duradera (cuadro 24-2).

Son pocos los estudios extensos acerca de la biotransformación metabólica de los primeros antagonistas de receptores H_1. La difenhidramina, después de ingerida, alcanza su concentración máxima en la sangre en unas 2 h, permanece en ese valor otras 2 h, y disminuye de manera exponencial con una semivida desde el plasma, de unas 4 a 8 h. El fármaco se distribuye ampliamente en todo el organismo, incluido el sistema nervioso central. Es poco el que se excreta en estado original en la orina, si es que se elimina cantidad alguna; en este líquido aparece, en su mayor parte, en la forma de metabolitos. Otros antagonistas de H_1 de primera generación parecen eliminarse en una forma muy similar (*véase* Paton y Webster, 1985).

Las concentraciones máximas de estos fármacos se alcanzan pronto en la piel y persisten después de que ha disminuido su concentración en plasma (Simons, 2003a); ese dato es congruente con la inhibición de las respuestas de "roncha y eritema" a la inyección intradérmica de histamina o alergeno que persisten 36 h o más después del tratamiento, aun cuando las concentraciones en plasma sean muy pequeñas. Los resultados anteriores destacan la necesidad de tener flexibilidad en la interpretación de los planes posológicos recomendados (cuadro 24-2); a veces bastan dosis menos frecuentes. La *doxepina*, un antidepresivo tricíclico (*véase* cap. 17), es uno de los antihistamínicos más potentes con que se cuenta; su potencia es unas 800 veces mayor que la de la difenhidramina. Ello podría explicar la observación de que el fármaco en cuestión resulta eficaz para tratar la urticaria crónica, cuando han sido ineficaces otros antihistamínicos; también se cuenta con un preparado tópico.

A semejanza de otros fármacos que son objeto de metabolismo extenso, los antagonistas de H_1 son eliminados con mayor rapidez por niños que por adultos, y con mayor lentitud por personas con hepatopatías graves. También los antagonistas del receptor H_1 inducen las enzimas del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) en el hígado, lo cual puede facilitar su propio metabolismo (*véase* Paton y Webster, 1985).

La loratadina, antagonista de H_1 de la segunda generación, se absorbe pronto en las vías gastrointestinales (GI) y se metaboliza en el hígado para generar el metabolito activo por parte del CYP hepático (Simons y Simons, 1994) (*véase* cap. 3). En consecuencia, el metabolismo del fármaco puede verse alterado por otros medicamentos que establezcan competencia por las enzimas del citocromo P450. Antes de este medicamento se comercializaron otros antagonistas de la segunda generación, el *astemizol* y la *terfenadina*, que son metabolizados por CYP en la forma de metabolitos activos. En ambos casos los dos fármacos inducen una arritmia que puede ser fatal, la llamada *taquicardia ventricular polimórfica* o taquicardia helicoidal polimorfa, cuando su metabolismo se altera o disminuye, como sería en casos de hepatopatías o por acción de medicamentos que inhiben la familia de las subenzimas CYP3A (*véase* cap. 34). Tal situación motivó que en Estados Unidos se retiraran del mercado los dos antihistamínicos, en 1998 y 1999. El retiro de la terfenadina llevó a sintetizar su metabolito activo, fexofenadina, como sustitutivo; no posee los efectos tóxicos de la terfenadina ni es sedante, y conserva las propiedades antialérgicas del compuesto original (Meeves y Appajosyula, 2003). Otro antihistamínico obtenido con esa estrategia fue la *desloratadina*, metabolito activo de la loratadina. La cetirizina, la loratadina y la fexofenadina se absorben muy satisfactoriamente y se excretan de manera predominante en forma no metabolizada. La primera y la segunda se excretan predominantemente con la orina, y la tercera con las heces.

Efectos adversos. ***Efectos comunes.*** El efecto adverso más frecuente de los antagonistas de H_1 de la primera generación es la sedación. La sedación quizá sea un complemento deseable en el tratamiento de algunos enfermos, pero interfiere a veces en las actividades diurnas de los pacientes. La ingestión concomitante de alcohol u otros depresores del SNC ocasiona un efecto aditivo que entorpece las funciones motoras. Otras acciones indeseables atribuibles a los efectos en sistema nervioso central incluyen mareo, tinnitus, lasitud, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplopía, euforia, nerviosismo, insomnios y temblores.

En orden de frecuencia, los efectos secundarios afectan al tubo digestivo e incluyen anorexia, náusea, vómito, molestias epigástricas y estreñimiento o diarrea. Su incidencia puede disminuir si se administra el fármaco junto con los alimentos. Los antagonistas de H_1 intensifican el apetito y en algunas personas ocasionan incremento de peso. Otros efectos adversos que en apariencia son causados por las acciones antimuscarínicas de algunos de los antagonistas de primera generación (receptores H_1) son xerostomía y sequedad de vías respiratorias, que a veces induce tos, retención urinaria, polaquiuria y disuria. Los efectos anteriores no se observan con los antagonistas de H_1 de segunda generación.

Otros efectos adversos. La alergia a fármacos puede surgir si se ingieren los antagonistas de H_1 pero suele ser más frecuente después de aplicación local. La dermatitis alérgica no es rara, y otras reacciones de hipersensibilidad incluyen fiebre medicamentosa y fotosensibilización. Son muy infrecuentes las complicaciones hematológicas como la leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. Los antihistamínicos de tipo H_1 cruzan la placenta, lo que obliga a tener enorme cuidado si se administran a mujeres que estén embarazadas o puedan estarlo. Algunos antihistamínicos (como *azelastina*,

hidroxizina y fexofenadina) mostraron efectos teratógenos en estudios en animales, en tanto que otros (como clorfeniramina, difenhidramina, cetirizina y loratadina) no lo mostraron (*véase* Simons, 2003b). Los antihistamínicos se excretan en cantidades pequeñas en la leche materna y, cuando la mujer amamanta, los de la primera generación pueden causar en el lactante síntomas como irritabilidad, somnolencia o depresión respiratoria (*véase* Simons, 2003b). Los antagonistas del receptor H_1 interfieren con las pruebas cutáneas de detección de alergia, de modo que antes de realizar un estudio de este tipo es mejor dejar de administrarlos por un periodo largo.

En la intoxicación aguda con antagonistas de receptores H_1, el máximo peligro está constituido por sus efectos excitadores centrales. El síndrome incluye alucinaciones, excitación, ataxia, incoordinación, atetosis y convulsiones. Las pupilas fijas y midriáticas con hiperemia facial junto con taquicardia sinusal, retención de orina, xerostomía y fiebre conforman un síndrome muy similar al de la intoxicación por *atropina*. En fase terminal, se advierte coma cada vez más profundo con colapso cardiorrespiratorio y muerte, por lo común, en término de 2 a 18 h. El tratamiento casi siempre es sintomático, con colocación de catéteres de apoyo.

Antagonistas de H_1 disponibles. A continuación se resumen los efectos terapéuticos y colaterales de diversos antagonistas de H_1 con base en su estructura química. En el cuadro 24-2 se incluyen productos representativos.

Tricíclicos y dibenzoxepínicos (doxepina). La doxepina es el único fármaco de esta clase. Se le distribuye en el comercio como antidepresivo tricíclico (*véase* cap. 17). Sin embargo, también es un antagonista de receptores H_1 extraordinariamente potente. Puede originar somnolencia y conlleva efectos anticolinérgicos. La doxepina es tolerada mucho mejor por sujetos con depresión, que quienes no muestran este problema. Los individuos no deprimidos casi no toleran dosis incluso pequeñísimas como 20 mg, por la aparición de desorientación y confusión.

Etanolaminas (prototipo: difenhidramina). Los compuestos de este grupo poseen notable actividad antimuscarínica y una tendencia intensa a inducir sedación. Cerca de 50% de los pacientes que reciben las dosis habituales de estos fármacos presenta somnolencia. Sin embargo, es pequeña la incidencia de efectos gastrointestinales adversos al utilizar este grupo de fármacos.

Etilendiaminas (prototipo: pirilamina). Los fármacos de esta categoría incluyen algunos de los antagonistas de H_1 más específicos. Sus efectos en sistema nervioso central son relativamente débiles, pero en una proporción importante de pacientes aparece somnolencia. Los efectos adversos en vías gastrointestinales son bastante comunes.

Alquilaminas (prototipo: clorfeniramina). Los productos medicamentosos de esta categoría incluyen algunos de los antagonistas de H_1 más potentes. No tienen tanta tendencia como otros fármacos de esta categoría a producir somnolencia y son los compuestos más idóneos para utilizar en horas de vigilia, es decir, durante el día; sin embargo, una proporción notable de pacientes presenta sedación. Los efectos adversos, que incluyen estimulación del SNC, son más ordinarios en este grupo que en los demás.

Piperazinas de primera generación. El miembro más antiguo de este grupo, la *clorciclizina*, tiene una acción más duradera y origina una incidencia comparativamente menor de somnolencia. La hidroxizina es un compuesto de larga acción que se utiliza ampliamente en alergias cutáneas; su notable actividad depresiva del sistema nervioso central puede contribuir a su extraordinaria acción antipruriginosa. Se han utilizado la *ciclizina* y la *meclizina* más bien para combatir la cinetosis, aunque en este sentido son más eficaces la prometazina y la difenhidramina (dimenhidrinato) (como lo es también la escopolamina; *véase* más adelante en el presente capítulo).

Piperazinas de segunda generación (cetirizina). La cetirizina es el único fármaco de esta clase. Posee mínimos efectos anticolinérgicos. Apenas penetra en el encéfalo, pero origina una incidencia un poco mayor de somnolencia que los demás antagonistas de receptores H_1 de la segunda generación.

Fenotiazinas (prototipo: prometazina). Casi todos los productos de esta clase son antagonistas de los receptores H_1 y también poseen notable actividad anticolinérgica. La prometazina, que genera evidentes efectos sedantes, y sus congéneres se utilizan más bien por sus acciones antieméticas (*véase* cap. 37).

Piperidinas de primera generación (ciproheptadina, fenindamina). La *ciproheptadina* tiene la peculiaridad de que posee actividad antihistamínica y antiserotonínica. Uno y otro fármacos mencionados originan somnolencia y también poseen notables efectos anticolinérgicos.

Piperidinas de la segunda generación (prototipo: terfenadina). La terfenadina y el astemizol fueron retirados del mercado. Entre los fármacos de esta categoría que aún se comercializan están loratadina, desloratadina y fexofenadina. Muestran enorme selectividad por los receptores H_1, no tienen efectos anticolinérgicos notables y casi no penetran en el sistema nervioso central. En conjunto, tales propiedades parecen explicar la pequeña incidencia de efectos adversos de los antihistamínicos piperidínicos.

Aplicaciones terapéuticas

Los antagonistas de receptores H_1 tienen un sitio establecido y útil en el tratamiento sintomático de diversas reacciones de hipersensibilidad inmediata. Además, las propiedades de algunos de los fármacos de esta serie en el sistema nervioso central se han aprovechado en terapéutica para suprimir la cinetosis o para lograr sedación.

Enfermedades alérgicas. Los antagonistas de H_1 tienen su mayor utilidad en tipos agudos de alergia que incluyen como manifestaciones iniciales síntomas de rinitis, urticaria y conjuntivitis. Sin embargo, su efecto se limita a la supresión de síntomas atribuibles a la histamina liberada por la acción de antígeno-anticuerpo. En el asma bronquial, los antagonistas de histamina tienen poco efecto beneficioso y no son eficaces como fármacos únicos (*véase* cap. 27). En la anafilaxia generalizada, en que intervienen de manera importante autacoides distintos a la histamina, la terapéutica se basa fundamentalmente en la *adrenalina*, y los antagonistas de histamina tienen sólo una participación secundaria y coadyuvante. Tal aseveración es válida también en caso de angioedema intenso, en que el edema laríngeo constituye una amenaza para la vida.

Otras alergias de las vías respiratorias pueden ser tratadas de mejor manera con antagonistas de H_1. Los mejores resultados se obtienen en la rinitis estacional y conjuntivitis (fiebre de heno, polinosis), en que los fármacos de esta categoría alivian los estornudos, la rinorrea y el prurito de ojos, vías respiratorias y faringe. En casi todos los pacientes se logra una reacción satisfactoria ante todo al comenzar la estación de polinización, en que el número de partículas de polen en el aire es pequeño; no obstante, los fármacos son menos eficaces si abundan los alergenos, si la exposición a ellos es duradera o si es muy notable la congestión nasal. Los preparados tópicos de antihistamínicos, como *levocabastina* (LIVOSTIN), *azelastina* (ASTELIN), *cetotifén* (ZADITOR) y *olopatadina* (PATANOL), han mostrado eficacia contra la conjuntivitis y la rinitis alérgica. En Estados Unidos se comercializan nebulizaciones nasales o preparados oftálmicos tópicos de dichos fármacos. La histamina induce la liberación de citocinas y eicosanoides inflamatorios e intensifica la expresión de moléculas de adherencia endotelial (Holgate *et al.*, 2003; Gelfand *et al.*, 2004). Además, los receptores H_1, *por medio de* actividad positiva o después de estimulación por agonistas, pueden activar el factor de transcripción proinflamatoria NF-κB (Leurs *et al.*, 2002). Por tanto, los antihistamínicos con acción en H_1 se han investigado en cuanto a probables propiedades antiinflamatorias. A pesar de que los antihistamínicos contra H_1 muestran diversos efectos de ese tipo *in vitro* y en modelos animales, en muchos casos las dosis necesarias para producirlos son mayores que las que se logran normalmente en terapéutica, razón por la cual no se ha probado su eficacia en seres humanos (Holgate *et al.*, 2003; Gelfand *et al.*, 2004).

Algunas de las dermatosis alérgicas mejoran de manera adecuada con los antagonistas de H_1, y el beneficio es más notable en la urticaria aguda, si bien el prurito de este cuadro es mejor controlado que el edema y el eritema. La urticaria crónica no reacciona tan satisfactoriamente, pero se puede obtener algún beneficio en una proporción mediana de pacientes. Aún más, la combinación de los antagonistas de H_1 y H_2 muestra eficacia en algunas personas si son inútiles los antagonistas de H_1. Como se mencionó, la doxepina a veces resulta eficaz para tratar la urticaria crónica resistente a otros antihistamínicos. El angioedema también mejora con los antagonistas de H_1, pero hay que destacar de nuevo la importancia fundamental de la adrenalina en la crisis aguda e intensa de la laringe, ante todo si hay edema laríngeo que pueda ser fatal (*véase* cap. 10). Sin embargo, en este caso quizá sea apropiado administrar además un antagonista de H_1 por vía intravenosa.

Los antagonistas mencionados son útiles en el tratamiento del prurito. Muchos pacientes que sufren dermatitis atópica o por contacto obtienen algún alivio (aunque los corticosteroides locales son más eficaces), y también en cuadros clínicos diversos como picaduras de insectos e intoxicación por zumaque. Otros pruritos sin una base alérgica a veces mejoran con los antihistamínicos, y en particular cuando se aplican localmente pero también con su administración oral. Sin embargo, es necesario reconocer la posibilidad de generar dermatitis alérgica con aplicaciones locales de antagonistas de H_1. Una vez más, la doxepina puede ser más eficaz para suprimir síntomas mediados por histamina en la piel, en este caso el prurito, que otros antihistamínicos. Los medicamentos en cuestión inhiben la dermatosis alérgica, por lo cual es importante dejar de utilizarlos mucho antes de realizar pruebas de reacciones cutáneas para estudio de las alergias. Las lesiones urticarianas y edematosas de la enfermedad del suero se reducen con los antagonistas de H_1; pero no hay reacción de la fiebre ni las artralgias.

Muchas reacciones medicamentosas atribuibles a fenómenos alérgicos mejoran con los antagonistas de H_1 y en particular las caracterizadas por prurito, urticaria y angioedema; las reacciones del tipo de enfermedad del suero también reaccionan con el tratamiento intensivo. No obstante, la liberación súbita de histamina por lo común obliga a recurrir a la adrenalina y, por ello, los antagonistas de H_1 cumplen una función secundaria. Sin embargo, la profilaxia con un antagonista de H_1 puede bastar para reducir los síntomas hasta un nivel tolerable cuando se administra un fármaco que es un liberador histamínico identificado.

Resfriado común. A pesar de la creencia generalizada persistente en este sentido, los antagonistas de H_1 carecen de utilidad para combatir el resfriado común. Los efectos anticolinérgicos débiles de los primeros compuestos quizá aminoren la rinorrea, pero este efecto secante puede ser más nocivo que beneficioso, y también lo es su tendencia a inducir somnolencia.

Cinetosis, vértigo y sedación. La escopolamina, por vía oral, parenteral o transdérmica, es el más eficaz de todos los fármacos para evitar y tratar la cinetosis, pero los antagonistas de H_1 son útiles en muy diversos cuadros más leves y tienen la ventaja de que poseen menos efectos adversos; entre ellos están el dimenhidrinato y las piperazinas (p. ej., ciclizina y meclizina). La prometazina, una fenotiazina, es más potente y eficaz y, por tener propiedades también antieméticas puede resultar útil para reducir el vómito, pero su acción sedante profunda suele ser desventajosa. Siempre que sea posible, los fármacos en cuestión deben administrarse 1 h (o más) antes de cualquier desplazamiento planeado que entrañe movimientos. La administración después de que comienzan la náusea y el vómito rara vez es beneficiosa.

Algunos antagonistas de H_1, y en particular el dimenhidrinato y la meclizina, suelen resultar útiles en anomalías vestibulares como la enfermedad de Ménière y otros tipos de vértigo verdadero. Sólo la prometazina permite tratar la náusea y el vómito que surgen después del uso de quimioterapéuticos o de radioterapia contra cáncer; sin embargo, se cuenta con otros antieméticos eficaces (*véase* cap. 37).

La difenhidramina puede utilizarse para revertir los efectos adversos extrapiramidales causados por las fenotiazinas (*véase* cap. 18). Las acciones anticolinérgicas de este compuesto también se utilizan en las primeras etapas del tratamiento de individuos con enfermedad de Parkinson (*véase* cap. 20), pero es menos eficaz que otros productos.

La tendencia de algunos de los antagonistas de receptores H_1 a producir somnolencia ha hecho que se les use como hipnóticos. Los antagonistas mencionados, ante todo la difenhidramina, suelen incluirse en algunos productos comerciales registrados contra el insomnio que se venden sin receta. Si bien dichos remedios casi siempre son ineficaces a las dosis recomendadas, algunos sujetos sensibles pueden obtener beneficio. Las actividades sedante y ansiolítica leve de la hidroxizina y la difenhidramina han contribuido a su utilización como ansiolíticos débiles.

Antagonistas del receptor H_2. En el capítulo 36 se describe la utilidad farmacológica y clínica de los antagonistas del receptor H_2 para inhibir la secreción de ácido en el estómago.

EL RECEPTOR HISTAMÍNICO H_3 Y SUS LIGANDOS

El receptor H_3 fue identificado y localizado en diversas células, incluidas las neuronas histaminérgicas cerebrales, para lo cual se utilizaron la *(R)-α-metilhistamina*, agonista selectivo de dicho receptor, y la *tioperamida*, antagonista de éste (Arrang *et al.*, 1987). Se demostró que se acoplaba a una proteína G sensible a la toxina de tos ferina y se identificó su cDNA como receptor heptahelicoidal huérfano (Lovenberg *et al.*, 1999). Nuevas investigaciones sobre el receptor identificaron diversas isoformas que surgieron por el ayuste (corte y empalme) alternativo y también todas las diferencias entre una especie pueden originar la aparición de receptores con propiedades peculiares de unión y envío de señales (Hancock *et al.*, 2003).

Los receptores H_3 se ubican tanto en las terminaciones como en el pericarión o las dendritas en el núcleo tuberomamilar hipotalámico de las neuronas histaminérgicas. El receptor H_3 activado, al inhibir la conductancia del calcio, deprime la estimulación neuronal a nivel de pericarión o dendritas y aminora la liberación de histamina desde las terminaciones despolarizadas. Por tanto, los ligandos del receptor en cuestión son agentes peculiares que modifican la neurotransmisión histaminérgica en el encéfalo; los agonistas la disminuyen y los antagonistas la intensifican. Los receptores H_3 también son heterorreceptores presinápticos en diversas neuronas del encéfalo y tejidos periféricos que

incluyen las de tipo noradrenérgico, serotoninérgico, GABAérgico y glutamatérgico, así como fibras C sensibles. Los receptores que analizamos tienen notable actividad constitutiva en el encéfalo, en ausencia del agonista *in vitro* e *in vivo;* en consecuencia, dichas neuronas serán activadas por los agonistas inversos de fuerte actividad intrínseca (y no por antagonistas neutros). En la actualidad se investiga a los ligandos del receptor H_3 como medios para definir la participación funcional de la histamina cerebral y como fármacos de utilidad potencial en neuropsiquiatría (Schwartz y Arrang, 2002).

En las células enterocromafiniformes del estómago, los receptores H_3 inhiben la liberación de histamina inducida por gastrina, con lo cual aminoran la secreción de ácido clorhídrico mediada por receptores H_2, pero el efecto no tiene la magnitud suficiente como para que se emprenda la síntesis de agentes terapéuticos. A diferencia de las neuronas histaminérgicas, los receptores H_3 en otros tipos celulares pueden no ser estimulados en forma tónica por la histamina endógena ni mostrar actividad constitutiva, porque los agonistas inversos/antagonistas no ejercen efectos netos. Sin embargo, los receptores reaccionan a los agonistas; por ejemplo, los agonistas de H_3 disminuyen la liberación de taquicinina de terminaciones de fibra C sensible a capsaicina, con lo cual aminoran la extravasación de plasma inducida por dicho derivado de *Capsicum* y son antinociceptivos. Los agonistas de H_3 también aminoran la liberación excesiva de catecolaminas en el corazón; por ejemplo, durante la isquemia.

Los antagonistas/agonistas inversos del receptor H_3 que cruzan la barrera hematoencefálica tienen muy diversos efectos en el sistema nervioso central, los cuales ejercen al activar neuronas histaminérgicas, punto que hay que considerar para las indicaciones terapéuticas. En experimentos en animales inducen un "despertamiento" intenso a expensas del sueño de ondas lentas, por la participación decisiva del área posterior del hipotálamo en el estado de vigilia. También mejoran la atención y el aprendizaje, efectos atribuibles a la hiperestimulación de los receptores H_1 corticales por parte de la histamina endógena, lo cual orienta hacia una posible aplicación de ellos en la somnolencia diurna patológica o deficiencias mínimas en las funciones cognitivas. Los efectos beneficiosos de tales fármacos en las convulsiones producidas en modelos animales también sugieren una actividad antiepiléptica sin efectos sedantes adversos.

Los antagonistas de H_3 suprimen la ingesta de alimentos, intensifican la locomoción y agravan la ansiedad (Leurs *et al.,* 1998), pero en fecha reciente se advirtió inesperadamente que los ratones sin receptores H_3 mostraban obesidad, disminución de la locomoción y aplacamiento de la ansiedad (*véase,* por ejemplo, Rizk *et al.,* 2004); lo anterior pudiera traducir efectos inespecíficos de estos antagonistas o, muy probablemente, la presencia de mecanismos compensatorios en ese tipo de ratones (genoinactivados).

Muchos antagonistas de H_3 de la primera generación, como *impromidina* y burimamida, mostraban efectos mixtos, porque también eran agonistas del receptor H_2. La *tioperamida* fue el primer antagonista específico contra H_3 que se identificó experimentalmente. Se han obtenido otros derivados imidazólicos como antagonistas de H_3, entre ellos clobenpropit, *ciproxifan* y *proxifan.* Algunos de los antagonistas de esta categoría se ligan a receptores adrenérgicos α, receptores H_4 (*véase* más adelante en el presente capítulo) y enzimas CYP, lo cual ha sido el punto de partida de un intento de obtener antagonistas más selectivos (del receptor H_3) y para ello utilizar estructuras de base no imidazólica. Por ejemplo, en fecha reciente se demostró que dos antagonistas amídicos piperazínicos (A-304121 y A-317920) mostraban gran afinidad por el receptor H_3 sin unión detectable a receptores adrenérgicos α_2, de 5-hidroxitriptamina (5-HT_3) H_1, H_2 o H_4 (Esbenshade *et al.,* 2003). En Estados Unidos no se ha aprobado fármaco alguno de ese tipo para empleo en seres humanos, pero algunos ligandos del receptor H_3 están en fase de estudio clínico II. Sus indicaciones terapéuticas potenciales provinieron de los efectos observados en modelos animales.

EL RECEPTOR HISTAMÍNICO H_4 Y SUS LIGANDOS

La identificación de un cuarto receptor histamínico con características farmacológicas y distribución muy peculiares ha abierto nuevas sendas en la investigación (Hough, 2001). Dicho receptor muestra la máxima semejanza en sus secuencias con el receptor H_3 y se liga a muchos agonistas de H_3, aunque con menor afinidad (p. ej., *imetit* e *immepip* tienen una afinidad de 10 a 60 veces menor y *[R]-α*-metilhistamina, 200 a 500 veces menor, por H_4) (Hough, 2001). La tioperamida, un antagonista de H_3, también posee notable actividad antagonista contra H_4, en tanto que los antagonistas H_3 clobenpropit y burimamida son agonistas parciales del receptor H_4. El receptor H_4 se acopla por medio de $G_{i/o}$ para disminuir la acumulación de AMP cíclico y posiblemente *por medio de* las subunidades $\beta\gamma$ activa la fosfolipasa C_β y aumenta el nivel de calcio intracelular (Hough, 2001; Hofstra *et al.,* 2003).

El receptor H_4 se ha expresado predominantemente en células de origen hematopoyético (en particular células cebadas, basófilos y eosinófilos) y en menor grado, en el intestino (Hough, 2001; Oda *et al.,* 2000; Hofstra *et al.,* 2003), lo cual ha suscitado un gran interés por la posible función de estos receptores en procesos inflamatorios. Se sabe que el receptor H_4 media la quimiotaxia de células cebadas inducida por histamina (Hofstra *et al.,* 2003), la producción de leucotrieno B_4 y el reclutamiento de neutrófilos dependiente de células cebadas inducido por zimosan (Takeshita *et al.,* 2003). Se ha obtenido un antagonista potente y muy selectivo del receptor H_4 (JNJ7777120) que bloquea todas las respuestas mencionadas mediadas por H_4 (Thurmond *et al.,* 2004). Los antagonistas de H_4 son productos muy promisorios para tratar trastornos inflamatorios en que participan células cebadas y eosinófilos, como la rinitis alérgica, el asma y la artritis reumatoide (Thurmond *et al.,* 2004).

RESUMEN CLÍNICO DE LOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS H_4 Y SUS LIGANDOS

Antihistamínicos contra H_1. Los fármacos de esta categoría se usan ampliamente para tratar trastornos alérgicos. Los antihistamínicos de esta clase son muy eficaces para aliviar los síntomas de rinitis y conjuntivitis estacionales (como estornudos, rinorrea y prurito de ojos, vías nasales y faringe). En el asma bronquial tienen escasos efectos beneficiosos y no son útiles como fármacos únicos. Los antagonistas histamínicos contra H_1 son complementos útiles de la adrenalina en el tratamiento de la anafilaxia generalizada o el angioedema intenso. Algunas dermatosis alérgicas, como la urticaria aguda, mejoran satisfactoriamente con estos antagonistas y a veces aplacan el prurito en la dermatitis atópica o por contacto, pero no tienen efecto en la erupción. La urticaria crónica no mejora en el grado necesario, pero puede obtenerse algún beneficio en ella, en particular cuando se combina con antagonistas de receptores H_2.

Los efectos adversos son más notables con la primera generación de antihistamínicos contra H_1 (como difenhidramina, clorfeniramina, doxepina e hidroxizina), que cruzan la barrera hematoencefálica y producen sedación. Algunos de los antagonistas de receptores H_1 de la primera generación también tienen propiedades anticolinérgicas que pudieran originar síntomas como xerostomía y sequedad de vías respiratorias, retención de orina o polaquiuria y disuria. Los fármacos de la segunda generación (como cetirizina, loratadina, desloratadina y fexofenadina) en gran medida no poseen los efectos adversos

en cuestión porque no penetran el SNC, ni tienen propiedades antimuscarínicas. Por esa razón son en general los productos más indicados para tratar trastornos alérgicos.

Por sus efectos sedantes intensos, algunos antihistamínicos de la primera generación se utilizaron para combatir el insomnio, aunque para tal finalidad se cuenta con mejores productos. La hidroxizina y la difenhidramina se utilizan en algunos casos como ansiolíticos débiles. Algunos antagonistas de H_1 de la primera generación (como dimenhidrinato, ciclizina, meclizina y prometazina) pueden impedir la cinetosis, aunque para ello es más eficaz la escopolamina. Los efectos antieméticos de dichos antihistamínicos pueden resultar útiles para combatir el vértigo o la emesis posoperatoria.

Puesto que muchos antihistamínicos contra H_1 son metabolizados por enzimas CYP, los inhibidores de la actividad de esas enzimas, como los antibióticos macrólidos (como la *eritromicina*) o los antimicóticos imidazólicos (como el *ketoconazol*) pueden incrementar los niveles de antihistamínicos y tener efectos tóxicos. Algunos antihistamínicos nuevos, como cetirizina, fexofenadina, levocabastina y acrivastina, no muestran tales interacciones medicamentosas.

Al tratar a embarazadas o mujeres que amamantan debe tenerse mucho cuidado con algunos antihistamínicos contra H_1, en particular los de la primera generación, por sus posibles efectos teratógenos o sintomáticos en los pequeños, porque son secretados en la leche materna; es probable que la cetirizina y la loratadina sean los mejores fármacos cuando se necesitan los antihistamínicos de esta categoría, pero si no son eficaces la difenhidramina puede utilizarse sin riesgo en embarazadas (pero no en quienes amamantan).

Antihistamínicos contra H_2. Los fármacos de esta categoría (como cimetidina y ranitidina) se utilizan preferentemente para inhibir la secreción de ácido en el estómago en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales y se exponen en detalle en el capítulo 36.

Antihistamínicos contra H_3 y H_4. Se han sintetizado algunos antagonistas específicos de los receptores H_3 y H_4, pero no está aprobado su uso en seres humanos. Con base en las funciones de los receptores H_3 en el SNC, sus antagonistas pueden resultar útiles para mejorar la atención y el aprendizaje, estimular el despertamiento y como antiepilépticos. Dada la especial localización y función de los receptores H_4 en células de origen hematopoyético, los antagonistas de tales receptores son productos promisorios de probable utilidad para tratar trastornos inflamatorios, como rinitis alérgica, asma y artritis reumatoide.

BRADICININA, KALIDINA Y SUS ANTAGONISTAS

Factores diversos, como lesión hística, reacciones alérgicas, infecciones víricas y otros fenómenos inflamatorios, ponen en marcha una serie de acciones proteolíticas que generan bradicinina y kalidina en los tejidos. Los dos péptidos mencionados contribuyen como autacoides a respuestas inflamatorias porque actúan en forma local para originar dolor, vasodilatación y mayor permeabilidad vascular. Gran parte de su actividad proviene de la estimulación de la liberación de mediadores potentes, como las prostaglandinas, el óxido nítrico o el factor hiperpolarizante derivado de endotelio (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*, EDHF).

Descubrimientos interesantes han permitido dilucidar las funciones de las cininas. Los metabolitos de estas sustancias liberados por carboxipeptidasas básicas, considerados en épocas pasadas como productos de degradación inactivos, son agonistas de un receptor (B_1) que difiere del de las cininas intactas (B_2), cuya expresión es inducida por lesión hística. Las cininas y sus metabolitos des-Arg también liberan agentes vasoconstrictores y pudieran ser mediadores de inflamación y dolor. Tales datos han abierto nuevas sendas para la intervención terapéutica en trastornos inflamatorios crónicos.

Historia. En los decenios de 1920 y 1930, Frey, Kraut y Werle identificaron una sustancia hipotensora en la orina y detectaron material similar en saliva, plasma y diversos tejidos (*véase* Werle, 1970). El páncreas también era una fuente rica de tal sustancia, razón por la cual la llamaron *calicreína,* con base en el sinónimo griego de dicho órgano *kallicréas.* En 1937 Werle, Götze y Keppler definieron que las calicreínas generaban una sustancia farmacológicamente activa, a partir de algún precursor inactivo presente en el plasma. En 1948, Werle y Berek llamaron a la sustancia activa *calidina* y demostraron que era un polipéptido separado de una globulina plasmática que llamaron *calidinógeno* (*véase* Werle, 1970).

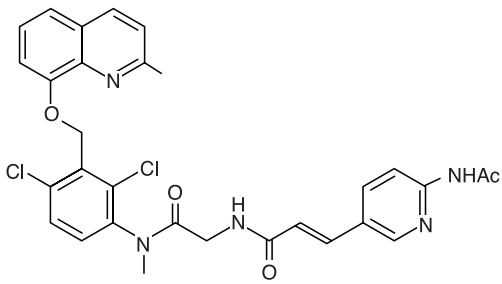
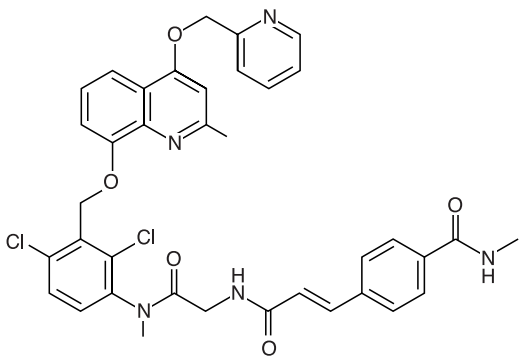
El interés en estos asuntos se acrecentó cuando Rocha e Silva *et al*. señalaron que la tripsina y algunos venenos de serpiente tenían en la globulina plasmática el efecto de generar una sustancia que disminuía la presión arterial y retardaba las contracciones intestinales (Rocha e Silva *et al.*, 1949; Beraldo y Andrade, 1997). Esta reacción de retraso les motivó a llamarla *bradicinina,* nombre formado con los étimos griegos *bradys,* que significa lentitud, y *kinein,* movimiento. En 1960 Elliott *et al*. aislaron una bradicinina nonapeptídica que fue sintetizada por Boissonnas *et al*. Poco después se observó que la kalidina era un decapéptido, es decir, bradicinina con un residuo lisínico adicional en la terminación amino (Beraldo y Andrade, 1997). Los péptidos mencionados poseen estructuras químicas y propiedades farmacológicas afines y muestran amplia distribución en la naturaleza. En lo que toca al grupo en su totalidad, se adoptó el término genérico *cininas* y se conoce a la kalidina y a la bradicinina como cininas plasmáticas. Ambas tienen semividas breves porque son destruidas por enzimas plasmáticas e hísticas llamadas originalmente *cininasas I* y *II*. La primera es liberada en un solo aminoácido de la terminación C y la segunda es un dipéptido. Más tarde se demostró que la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme,* ACE) y la cininasa II eran la misma sustancia (Yang *et al.,* 1970).

En 1970, Ferreira *et al.* notificaron el aislamiento de un factor potenciador de bradicinina, del veneno de la víbora brasileña *Bothrops jararaca*. Ondetti *et al.* (1971) más tarde identificaron las estructuras de péptidos de dicho veneno, que inhibían la ACE. Los inhibidores en cuestión (*véase* cap. 30) se utilizan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca congestiva y el estado ulterior al infarto del miocardio (Gavras *et al.,* 1974).

En 1980, Regoli y Barabé dividieron los receptores cinínicos en clases B_1 y B_2 con base en la escala de potencia de análogos cinínicos, situación que fue validada a nivel molecular por la clonación de los receptores B_1 y B_2 (Bhoola *et al.,* 1992; Hess, 1997). Un signo primario que distingue a los ligandos péptidos de los receptores B_1 y B_2 es la pre-

Cuadro 24-3

Estructura de agonistas y antagonistas cinínicos

NOMBRE	ESTRUCTURA	FUNCIÓN
Bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gli-Fe-Ser-Pro-Fe-Arg	Agonista, B_2
Kalidina	Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fe-Ser-Pro-Fe-Arg	Agonista, B_2
[des-Arg^9]-bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gli-Fe-Ser-Pro-Fe	Agonista, B_1
[des-Arg^{10}]-kalidina	Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fe-Ser-Pro-Fe	Agonista, B_1
des-Arg^9-[Leu^8]-bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gli-Fe-Ser-Pro-Leu	Antagonista B_1
HOE 140	[D-Arg]-Arg-Pro-Hip-Gli-Ti-Ser-Tic-Oic-Arg	Antagonista B_2
CP 0127	B(D-Arg-Arg-Pro-Hip-Gli-Fe-Cis-D-Fe-Leu-Arg)$_2$	Antagonista B_2
FR 173657		Antagonista B_2
FR 190997		Agonista B_2

ABREVIATURAS: Hip, *trans*-4-hidroxi-Pro; Ti, *β*-(2-tienil)-Ala; Tic, [D]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-il-carbonilo; Oic, (3as,7as)-octahidroindol-2-il-carbonilo. B, bisuccimidohexano. Arg, arginina; Pro, prolina; Gli, glicina; Fe, fenilalanina; Ser, serina; Leu, leucina.

sencia de un residuo de arginina en la terminación carboxilo; las cininas intactas (bradicinina y kalidina) son agonistas del receptor B_2 en tanto que las formas des-Arg ([des-Arg^9]bradicinina y [des-Arg^{10}]kalidina) son agonistas del receptor B_1. La primera generación de antagonistas del receptor cinínico se obtuvo a mediados del decenio de 1980 (Vavrek y Stewart, 1985) y la segunda generación de antagonistas cinínicos con especificidad de receptor se obtuvo antes de 1995. La obtención de estos antagonistas ha venido a resaltar la importancia de las cininas. Los resultados de estudios realizados en ratones sin receptores B_1 y B_2 (Hess, 1997; Pesquero *et al.*, 2000) han ampliado los conocimientos de la función de la bradicinina en la regulación de la homeostasia cardiovascular y de los procesos inflamatorios.

Sistema endógeno de calicreína-cininógeno-cinina

Síntesis y metabolismo de cininas. La bradicinina es un nonapéptido (cuadro 24-3). La calidina posee un residuo de lisina adicional en la terminación amino, y a veces se denomina *lisil-bradicinina*. Los dos péptidos son separados de las globulinas α_2 llamados *cininógenos* (fig. 24-4). Se conocen dos de ellos que son el de alto peso molecular (*high-molecular-weight*, HMW) y el de bajo peso molecular (*low-molecular-weight*, LMW). Varias de las proteasas de serina generarán cininas, pero las proteasas altamente específicas que liberan bradicinina y calidina, a partir de los cininógenos, reciben el nombre de *calicreína* (*véase* más adelante en el presente capítulo).

Calicreínas. La bradicinina y la calidina son separadas de los cininógenos de pesos moleculares alto y bajo, por la calicreína plasmática o la hística, respectivamente (fig. 24-4). La plasmática y la hística son enzimas diferentes y se activan mediante procesos distintos (Bhoola *et al.*, 1992). La precalicreína plasmática es una proteína inactiva que tiene 88 000 daltones aproximadamente y que está unida en un complejo a partes iguales con su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular. La cascada proteolítica que resulta es "frenada" por los inhibidores de proteasa presentes en el plasma; entre los más importantes están el inhibidor del primer componente activado del complemento (C1-INH) y las macroglobulinas α_2. En situaciones experimentales el sistema de calicreína-cinina es activado por la unión del factor XII, conocido también

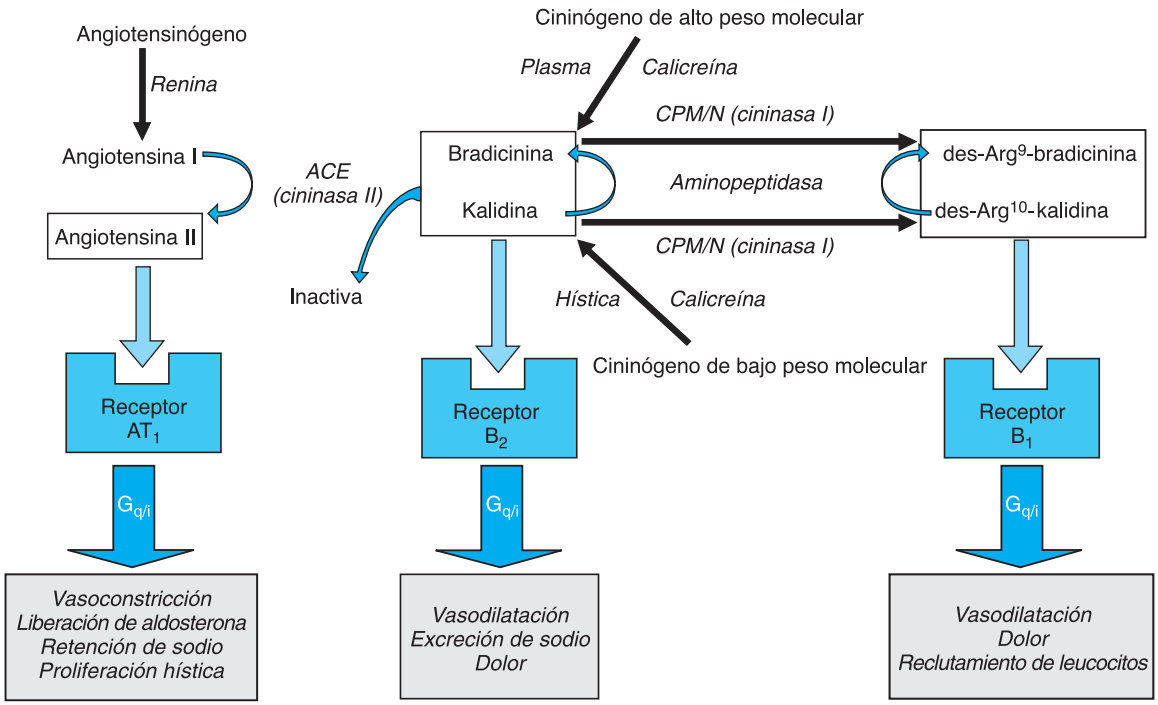


Figura 24-4. ***Síntesis e interacciones de receptor de péptidos activos generados por los sistemas de calicreína-cinina y renina-angiotensina.*** La bradicinina (*bradykinin*, BK) es generada por la acción de la calicreína *plasmática* en el cininógeno de alto peso molecular (HMW), en tanto que la kalidina (Lis-bradicinina) es sintetizada por hidrólisis del cininógeno de bajo peso molecular (LMW) por la calicreína *hística*. La kalidina y la bradicinina son ligandos naturales del receptor B_2, pero pueden transformarse en sus agonistas correspondientes del receptor B_1 al eliminar Arg de la terminación C por acción de enzimas de tipo de cininasa I: la carboxipeptidasa M (CPM) ligada a la membrana plasmática o carboxipeptidasa plasmática soluble N (CPN). La kalidina o [des-Arg^{10}]kalidina puede transformarse en los péptidos activos BK o [des-Arg^{9}]BK al eliminar el residuo Lis de la terminación N por acción de la aminopeptidasa. En forma paralela se genera angiotensina I, decapéptido inactivo (Ang I), por acción de la renina en el angiotensinógeno, sustrato plasmático. Mediante eliminación del dipéptido His-Leu de la terminación C, la enzima convertidora de angiotensina (ACE) genera Ang II, péptido activo. Los dos sistemas mencionados poseen efectos contrarios. En tanto que Ang II es un vasoconstrictor potente que también origina la liberación de aldosterona y la retención de sodio al activar el receptor AT_1, la bradicinina es vasodilatadora y estimula la secreción de sodio al activar el receptor B_2. La ACE genera Ang II activa y al mismo tiempo inactiva bradicinina y kalidina; de este modo, sus efectos son prohipotensores, y los inhibidores de la ACE son antihipertensores eficaces. El receptor B_2 media gran parte de los efectos de las bradicininas en circunstancias normales, en tanto que la síntesis del receptor B_1 es inducida por mediadores inflamatorios y tiene participación importante en trastornos inflamatorios crónicos. Los receptores B_1 y B_2 se acoplan por medio de G_q para activar PLC y aumentar el nivel de calcio intracelular; la respuesta fisiológica depende de la distribución de receptores en los tipos particulares de células y la ocupación por péptidos agonistas. Por ejemplo, en las células endoteliales la activación de los receptores B_2 origina la activación que depende de calcio-calmodulina, la sintasa de óxido nítrico e y la generación de óxido nítrico, lo cual hace que se acumule el monofosfato de guanosina cíclico (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) y haya relajación en las células de músculo liso vecinas. En éstas, la activación del acoplamiento del receptor de cinina por la misma vía genera un aumento del calcio y produce contracción. Los receptores B_1 y B_2 también se acoplan por medio de G_i para activar PLA_2 y así liberan ácido araquidónico y se generan localmente prostanoides y otros metabolitos. Se encontrarán mayores detalles en el texto.

como *factor de Hageman*, a superficies con cargas negativas. El factor recién mencionado, una proteasa común en las cascadas de coagulación intrínseca y de cinina (*véase* cap. 54), muestra autoactivación, y a su vez activa la calicreína. Como dato importante y paso siguiente, la calicreína activa el factor XII y así ejerce un efecto de retroalimentación positiva en el sistema. *In vivo*, el factor XII no se autoactiva al unirse a las células endoteliales. Más bien, la unión de un complejo cininógeno (HMW-precalicreína) a otro complejo receptor multiproteínico en las células endoteliales, permite activar la precalicreína por medio de una enzima lisosómica llamada *prolilcarboxipeptidasa* que también está presente en las membranas de células endoteliales (Schmaier, 2004). La calicreína activa el factor XII, desdobla el cininógeno HMW y activa la prourocinasa (Schmaier, 2004; Colman, 1999). La calicreína de tejidos humanos es miembro de una gran familia multigénica de 15 calicreínas con una gran identidad de secuencias, agrupadas en el cromosoma 19q13.4 (Yousef y Diamandis, 2002). Solamente la calicreína clásica hística o "verdadera", hK1, genera cininas y cininógenos. hK3, otro miembro, denominado antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA), es un marcador importante para el diagnóstico del cáncer de próstata.

La calicreína hística, en comparación con la forma plasmática, es una proteína de menor tamaño (29 000 daltones). Se sintetiza como preproproteína en las células epiteliales o las secretorias de diversos tejidos, como glándulas salivales, páncreas, próstata y porción distal de la nefrona. La calicreína hística también es expresada en los neutrófilos del humano. Actúa en forma local cerca de sus sitios de origen. La síntesis de calicreína hística es controlada por diversos factores, como la

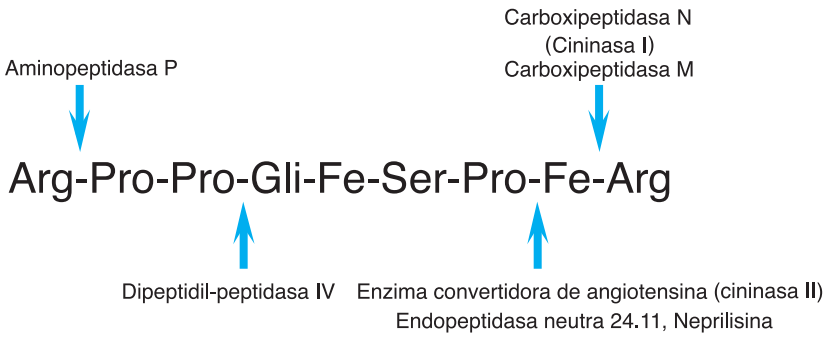


Figura 24-5. ***Representación esquemática de la degradación de la bradicinina.*** La bradicinina y la kalidina son inactivadas predominantemente por la cininasa II (enzima convertidora de angiotensina [ACE]). La endopeptidasa neutra también separa a la bradicinina y la kalidina a nivel del enlace Pro-Fe. Además, la aminopeptidasa P inactiva la bradicinina al hidrolizar el enlace Arg^1-Pro^2 en la terminación N y así queda la bradicinina, que es susceptible de mayor degradación por parte de la dipeptidilpeptidasa IV. La bradicinina y la kalidina se transforman en sus metabolitos respectivos des-Arg^9 o des-Arg^{10} por acción de carboxipeptidasas M y N del tipo de la cininasa I. A diferencia de los compuestos originales, tales metabolitos de cinina son ligandos potentes de receptores cinínicos B_1, pero no de los de tipo B_2. Arg, arginina; Pro, prolina; Gli, glicina *(glycine);* Fe, fenilalanina *(phenylalanine);* Ser, serina.

aldosterona en los riñones y glándulas salivales, y andrógenos en otras glándulas. También la secreción de la procalicreína hística puede ser regulada; por ejemplo, su secreción desde el páncreas es intensificada por estimulación del nervio neumogástrico (*véase* Margolius, 1989). La activación de la procalicreína hística en la forma de calicreína necesita del desdoblamiento proteolítico para eliminar el propéptido de siete aminoácidos (Bhoola *et al.*, 1992).

Cininógenos. Los dos sustratos de las calicreínas, que son los cininógenos de alto y bajo peso molecular, son producto de un solo gen, que surgen por el procesamiento alternativo de mRNA. Se ha dividido al cininógeno de alto y de bajo peso molecular, en dominios funcionales. El cininógeno de alto peso molecular contiene 626 residuos de aminoácidos; la secuencia bradicinínica interna de nueve residuos aminoácidos, dominio 4, se une con la secuencia de "cadena pesada" de la terminación amino (362 aminoácidos) que contienen los dominios de 1 a 3, y una secuencia de "cadena ligera" de la terminación carboxilo (255 aminoácidos) que contienen dominios D5H y D6. El cininógeno de bajo peso molecular es idéntico a la forma de mayor tamaño de la proteína, desde la terminación amino hasta la secuencia bradicinínica; su cadena ligera breve difiere de la comentada (Takagaki *et al.*, 1985). El cininógeno de alto peso molecular es desdoblado por la calicreína plasmática e hística para generar bradicinina y calidina, respectivamente. El de bajo peso molecular es un sustrato sólo para la calicreína hística, y el producto es la calidina. Los cininógenos también inhiben la proteinasa cisteínica y la unión con trombina, y muestran propiedades antiadherentes y profibrinolíticas.

Metabolismo. La kalidina, un decapéptido, tiene una actividad similar a la bradicinina, nonapéptido, incluso cuando no es convertida en bradicinina, lo cual ocurre cuando el residuo lisínico de la terminación *N* es segregado por una aminopeptidasa plasmática (fig. 24-4). La estructura eficaz mínima necesaria para desencadenar las respuestas clásicas en el receptor B_2 es la de nonapéptido (fig. 24-5 y cuadro 24-3).

Las cininas tienen una existencia evanescente, ya que su semivida en plasma es sólo de unos 15 s y 80 a 90% de ellas pueden ser destruidas con un solo paso por el lecho vascular pulmonar. Es difícil medir las concentraciones plasmáticas de la bradicinina, porque la inhibición deficiente de las cininogenasas o cininasas en la sangre puede originar la formación espuria o la degradación de bradicinina durante la obtención de líquido hemático. De ese modo, las concentraciones fisiológicas notificadas de bradicinina varían de picomoles a femtomoles.

La principal enzima catabolizante en el lecho pulmonar y otros lechos vasculares es la cininasa II o ACE (fig. 24-4) (*véase* cap. 30). La eliminación del dipéptido en la terminación C anula la actividad cininiforme. La endopeptidasa 24.11 neutra, o neprilisina, también inactiva las cininas al separar el péptido de la terminación C (Skidgel y Erdös, 1998). Una enzima de actividad más lenta, la carboxipeptidasa N (carboxipeptidasa de lisina o cininasa I) libera el residuo arginínico en la terminación C y produce [des-Arg^9]bradicinina y [des-Arg^{10}]kalidina (cuadro 24-3 y figs. 24-4 y 24-5), que por sí solas son potentes agonistas del receptor cinínico B_1 (Bhoola *et al.*, 1992; Skidgel y Erdös, 1998). La carboxipeptidasa N se expresa en forma constitutiva en el plasma sanguíneo, en el cual tiene una concentración aproximada de 10^{-7} M (Skidgel y Erdös, 1998). La carboxipeptidasa M, que también desdobla los aminoácidos en la terminación básica C es una enzima de la membrana plasmática, distribuida extensamente (Skidgel y Erdös, 1998) y cuya estructura cristalina se definió en fecha reciente. Se ha descrito un tipo de deficiencia familiar de carboxipeptidasa N en el que los sujetos afectados que tienen niveles pequeños de la enzima presentan angioedema o urticaria (*véase* más adelante en el presente capítulo; Skidgel y Erdös, 1998). Por último, la aminopeptidasa P inactiva la bradicinina al separar la arginina de la terminación N, de tal forma que la bradicinina se vuelve susceptible de un nuevo desdoblamiento por la dipeptidilpeptidasa IV (fig. 24-5).

Receptores bradicinínicos. Se conocen por lo menos dos receptores de cininas, que se han llamado B_1 y B_2 (Bhoola *et al.*, 1992). Ambos son receptores acoplados con proteína G (GPCR) y comparten 36% de su identidad en la secuencia de aminoácidos (Hess, 1997). El clásico receptor bradicinínico B_2 se expresa en forma constitutiva en casi todos los tejidos normales, en los cuales se liga selectivamente a la bradicinina y la kalidina (cuadro 24-3 y fig. 24-4) y media la mayor parte de sus efectos. El receptor B_1 se liga de manera selectiva a los metabolitos des-Arg con la terminación C de la bradicinina y la kalidina, liberados por carboxipeptidasa N o M (cuadro 24-3 y fig. 24-4) y no aparece o se expresa en niveles muy pequeños en muchos tejidos. La expresión del receptor B_1 se regula al alza con la inflamación y con las citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento (Bhoola *et al.*, 1992; Dray y Perkins, 1993); en esas circunstancias pueden predominar los efectos del receptor B_1.

El receptor B_2 activa PLA_2 y PLC por medio de interacción con diferentes proteínas G. La activación de PLC inducida por cinina a través de la proteína G_q activa la vía de IP_3-Ca^{2+}, estimula la actividad de

PKC y también incrementa la síntesis y liberación de óxido nítrico. La bradicinina activa el factor de transcripción proinflamatorio NF-κB por medio de las subunidades $G\alpha_q$ y $\beta\gamma$ y también activa la vía de la cinasa de la proteína activada por mitógenos (MAP) (Blaukat, 2003). El acoplamiento de receptores B_2 activados, con la proteína G_i, culmina en la activación de PLA_2 y la liberación de ácido araquidónico de fosfolípidos propios de la membrana que se transforman en diversos mediadores inflamatorios potentes y la prostaciclina, vasodilatadora (*véase* cap. 25). La unión de la bradicinina al receptor B_2 permite la internalización del complejo agonista-receptor y con ello la desensibilización. En cambio, el receptor B_1 no se internaliza después de unirse a su ligando, [des-Arg]cinina porque no posee el grupo con abundante Ser/Thr presente en la terminación C del receptor B_2 que media su secuestro después de fosforilación (Blaukat, 2003).

Los receptores B_2 bradicinínicos, que tienen amplia distribución, se acoplan a varias proteínas G; por esa razón sus agonistas se utilizan a menudo como recursos para activar y estudiar la transducción de señales en diversas células. HOE-140 es el antagonista más utilizado para demostrar que las respuestas celulares son mediadas por agonistas de receptor B_2. No obstante, la intensificación de las señales con intervención del receptor B_2 no exige por fuerza una mayor generación de cininas, porque (por lo menos en células de cultivo) proteasas como la calicreína activan directamente dicho receptor, respuesta que también es bloqueada por HOE-140 (Hecquet *et al.*, 2000).

Algunos estudios sugieren que la activación del receptor AT_2 angiotensínico ejerce efectos opuestos a los del receptor AT_1 también de angiotensina (*véase* cap. 30), efectos que pudieran ser mediados en parte por la activación del receptor B_2 (Widdop *et al.*, 2003).

Funciones y características farmacológicas de las calicreínas y las cininas

La identificación de antagonistas de bradicinina más específicos y la posibilidad de trabajar con ratones sin el receptor de bradicinina ampliaron en grado considerable los conocimientos sobre las funciones de las cininas. En la actualidad se las investiga en diversas áreas, como dolor, enfermedades con inflamación aguda y crónica, aparato cardiovascular y reproducción.

Dolor. Las cininas son potentes productos algésicos que originan intenso dolor ardoroso cuando se las aplica en la base cruenta de una vesícula. La bradicinina excita a las neuronas sensoriales primarias y estimula la liberación de neuropéptidos como sustancia P, neurocinina A y el péptido vinculado con el gen de calcitonina (Geppetti, 1993). A pesar de cierta superposición, los receptores B_2 por lo común median la algesia aguda por bradicinina, en tanto que el dolor de la inflamación crónica parece requerir la participación de un mayor número de receptores B_1.

Inflamación. Las cininas participan en diversas enfermedades inflamatorias. Las cininas plasmáticas intensifican la permeabilidad en la microcirculación. El efecto, similar al observado con la histamina y la serotonina en algunas especies, ocurre en las venas finas y entraña la separación de las uniones entre células endoteliales. Lo anterior, aunado a un mayor gradiente de presión hidrostática genera edema, y este último acoplado a la estimulación de las terminaciones nerviosas (*véase* más adelante en el presente capítulo) origina una reacción "de roncha y eritema" a las inyecciones intradérmicas en seres humanos.

Se forma bradicinina y se agotan los componentes de la cascada de cinina durante crisis de hinchazón, edema laríngeo y dolor abdominal en el angioedema hereditario. Los receptores B_1 en células de inflamación, como macrófagos, pueden desencadenar la producción de mediadores inflamatorios como interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor* α, TNF-α) (Dray y Perkins, 1993). Se ha demostrado que en diversos trastornos inflamatorios crónicos aumentan las cifras de cinina; incluyen la rinitis causada por inhalación de antígenos y la vinculada con infección por rinovirus. Las cininas también pueden intervenir de modo importante en entidades patológicas como gota, coagulación intravascular diseminada, enteropatías inflamatorias, artritis reumatoide y asma. Los compuestos mencionados también contribuyen a los cambios en huesos que se advierten en estados inflamatorios crónicos. Las cininas estimulan la resorción ósea a través de los receptores B_1 y quizá B_2, tal vez por una activación de osteoclastos mediada por osteoblastos (*véase* cap. 61).

Enfermedades respiratorias. Se ha dicho que las cininas intervienen en la fisiopatología de trastornos alérgicos de vías respiratorias como el asma y la rinitis. La inhalación o la inyección intravenosa de dichas sustancias origina broncoespasmo en asmáticos, pero no en personas normales. Dicha broncoconstricción inducida por bradicinina es bloqueada por agentes anticolinérgicos, pero no por antihistamínicos ni por inhibidores de ciclooxigenasa. Asimismo, la estimulación de vías nasales con bradicinina es seguida de estornudos y abundantes secreciones glandulares en individuos con rinitis alérgica. Un antagonista del receptor B_2 bradicinínico mejoró la función pulmonar en personas con asma intensa.

Aparato cardiovascular. Los niveles de calicreína en la orina disminuyen en personas con hipertensión arterial. En animales de experimentación y en seres humanos el goteo intravenoso de bradicinina origina vasodilatación y aminora la presión arterial. Los hipertensos también excretan una cantidad menor de calicreína en la orina (Margolius, 1989, 1995). La bradicinina origina vasodilatación al activar su receptor B_2 en células del endotelio. La dilatación que depende de dicha capa es mediada por óxido nítrico, prostaciclina y el ácido epoxieicosatrienoico hiperpolarizante que es un metabolito del ácido araquidónico obtenido por acción de CYP (Vanhoutte, 1989; Campbell *et al.*, 1996).

El hecho de contar con antagonistas específicos de bradicinina y con animales con modificaciones genéticas ha ampliado los conocimientos sobre la participación de la bradicinina endógena en la regulación de la presión arterial (Madeddu *et al.*, 1997). La presión arterial basal es normal en animales tratados con antagonistas del receptor B_2 y en ratones sin dicho receptor. Sin embargo, los animales comentados muestran una respuesta muy intensa de la presión arterial a la "carga" sódica o la activación del sistema de renina-angiotensina.

Los datos anteriores sugieren que el sistema endógeno de calicreína-cinina interviene poco en la regulación de la presión arterial en circunstancias normales, pero es importante en los estados hipertensores.

Al parecer el sistema de calicreína-cinina es cardioprotector. Parte de la actividad de los inhibidores de la ACE de uso muy amplio se atribuye a la intensificación de los efectos bradicinínicos, razón por la cual se obtuvieron más datos sobre la función de las cininas, como son sus efectos antiproliferativos. La bradicinina contribuye al efecto beneficioso de precondicionar al corazón contra la isquemia y la lesión por reperfusión. En presencia de células endoteliales, la bradicinina impide el crecimiento y la proliferación de células de músculos de fibra lisa en los vasos. Dicha sustancia estimula la liberación del activador de plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator,* tPA), desde el endotelio vascular (Brown *et al.*, 1999). En la forma comentada, la bradicinina puede contribuir a la defensa endógena contra problemas cardiovasculares como el infarto del miocardio y el accidente cerebral vascular.

Las cininas también pueden intensificar los estímulos simpáticos de salida, *por medio de* mecanismos nerviosos centrales y periféricos.

Riñones. Las cininas de los riñones actúan como hormonas paracrinas que regulan el volumen y la composición de orina (Saitoh *et al.*, 1995). La calicreína es sintetizada y secretada por células "conectoras" de la porción distal de la nefrona. Los receptores de cininógeno y cinina hísticos aparecen en las células del conducto colector. A semejanza de otros vasodilatadores, las cininas incrementan la corriente sanguínea por riñones. La bradicinina también origina natriuresis al inhibir la resorción de sodio en el conducto colector de la corteza renal. La cifra de las calicreínas renales aumenta con la administración de mineralocorticoides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) e inhibidores de endopeptidasa neutra (neprilisina).

Otros efectos. El útero de la rata en el estro es en particular sensible a la contracción por acción de las cininas, por medio de su receptor B_2. Ellas estimulan la dilatación de la arteria pulmonar del feto, el cierre del conducto arterioso y la constricción de los vasos umbilicales, fenómenos que se producen en la transición de la circulación del feto a la del neonato.

El sistema de calicreína-cinina también actúa en otras zonas del organismo y media la formación de edema y la contracción de músculos de fibra lisa. La contracción que surge lentamente del íleon aislado de cobayo que dicho péptido indujo, hizo que se le llamara *bradicinina*. Las cininas también modifican el sistema nervioso central, además de permitir la penetración de la barrera hematoencefálica y una mayor penetración en el tejido nervioso central. El análogo bradicinínico (RMP7) resistente a la degradación por la carboxipeptidasa N y M y por ACE, ha sido estudiado en el laboratorio y en seres humanos intensifica la penetración de fármacos en tumores encefálicos a través de la barrera hematoencefálica (*véase* Inamura *et al.*, 1994).

Usos terapéuticos posibles. La bradicinina contribuye a muchos de los efectos de los inhibidores de la ACE (fig. 24-4). Se administra *aprotinina*, inhibidor de calicreína, a personas que serán sometidas a derivaciones coronarias para llevar al mínimo la posibilidad de hemorragia y la necesidad de transfundir sangre o hemoderivados (*véase* más adelante en el presente capítulo). Los agonistas de cinina pueden incrementar la llegada de agentes quimioterapéuticos más allá de la barrera hematoencefálica. Los antagonistas de cinina, con base en algunas de las acciones expuestas en párrafos anteriores, están en fase de estudio en trastornos inflamatorios.

Inhibidores de calicreína. La aprotinina (TRASYLOL) es un inhibidor natural de la proteinasa que se obtiene con fines comerciales del pulmón bovino, pero es idéntico al inhibidor de Kunitz de tripsina pancreática (Waxler y Rabito, 2003). Inhibe los mediadores de la reacción inflamatoria, la fibrinólisis y la generación de trombina después de operaciones en que se ha utilizado derivación extracorporal, incluidas calicreína y plasmina. En algunos estudios doblemente anónimos en que los testigos recibieron placebo, la administración de aprotinina disminuyó la necesidad de usar sangre o hemoderivados en personas a quienes se colocaron injertos de derivación de arteria coronaria. Con base en los factores de peligro del enfermo se administra aprotinina en una dosis inicial de 1 o 2 millones de unidades (U) de inhibidor de calicreína (*kallikrein inhibitor units,* KIU), seguida de goteo continuo en la vena, de 250 000 o 500 000 KUI/h durante la operación. Con dicha sustancia pueden surgir reacciones de hipersensibilidad incluidas las de tipo anafiláctico o anafilactoide. La frecuencia con que surgen dichas reacciones es menor de 1% en pacientes que no estuvieron expuestos con anterioridad a la aprotinina y de 1 a 9% en otros que estuvieron expuestos a ella. Es importante antes de aplicar la dosis completa hacer una prueba con una dosis pequeña de dicha sustancia (10 000 KIU), aunque conlleva algunos riesgos. La aprotinina interfiere con el tiempo de coagulación activada que se utiliza para valorar la eficacia de la anticoagulación con heparina (*véase* cap. 54). Por la razón comentada, hay que recurrir a otros métodos en los sujetos tratados con aprotinina. En un estudio multicéntrico se advirtió una mayor frecuencia de obturación de injertos de vena safena en personas tratadas con aprotinina, en comparación con el placebo; no se advirtieron diferencias en las cifras de infarto del miocardio o muerte (Waxler y Rabito, 2003).

Bradicinina y efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de la ACE se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión y disminuyen la frecuencia de muerte en personas con nefropatía diabética, disfunción del ventrículo izquierdo, infarto del miocardio previo y arteriopatía coronaria. Los inhibidores comentados bloquean la conversión de angiotensina I, a angiotensina II, que es un estimulante potente de la vasoconstricción y el crecimiento (fig. 24-4) (*véase* cap. 30). Los estudios con el antagonista HOE-140, del receptor B_2 específico de bradicinina, demuestran que esta última también contribuye a muchos de los efectos protectores de los inhibidores de la ACE. Por ejemplo, en modelos animales, la administración de HOE-140 aplacó los efectos beneficiosos

de los inhibidores de la ACE en la tensión arterial, en el tamaño del infarto del miocardio y en el precondicionamiento isquémico (Linz *et al.*, 1995). El antagonismo de receptores de bradicinina también aminora los efectos hipotensoress de la inhibición inmediata de la ACE en seres humanos (Gainer *et al.*, 1998). La contribución de la bradicinina a los efectos de los inhibidores de la ACE podría ser consecuencia no sólo de una menor degradación de ella sino también una intensificación de la sensibilidad de su receptor (Marcic *et al.*, 1999).

Algunos enfermos presentaron angioedema, que se produce con mayor frecuencia poco después de comenzar el tratamiento; se trata de un efecto propio de la clase de inhibidores de la ACE y se considera que se relaciona con la inhibición del metabolismo de las cininas por parte de la ACE (Slater *et al.*, 1988). El angioedema que resulta del uso de inhibidores de la ACE es más frecuente en personas de raza negra que en las de raza blanca. Un efecto adverso frecuente de los inhibidores de la ACE (particularmente en mujeres) es la tos crónica no productiva que desaparece cuando se interrumpe el uso del medicamento. Descubrir que los antagonistas del subtipo ISTET de receptor AT_1 de angiotensina no originan tos constituye una prueba preliminar de la participación de la bradicinina en dicho efecto, pero no se ha definido netamente el mecanismo y el tipo de receptor que intervienen.

Los datos preliminares sugieren que la bradicinina también puede contribuir a los efectos de los antagonistas del receptor AT_1. En el bloqueo de dicho receptor aumentan las concentraciones de angiotensina II. Las concentraciones de bradicinina en los riñones aumentan también por medio de los efectos de angiotensina II en el receptor del subtipo AT_2, sin algún otro elemento que se le oponga (Widdop *et al.*, 2003). No se sabe si la bradicinina contribuye a los efectos clínicos de los antagonistas del receptor AT_1. Además, se ha sometido a prueba una clase nueva de antihipertensores que es la combinación de inhibidores de endopeptidasa neutra y ACE; inhiben dos enzimas degradadoras de cininas; en consecuencia, cabe esperar que la bradicinina contribuya de manera más relevante a sus efectos clínicos y adversos. En investigaciones en seres humanos la administración del producto de combinación *omapatrilat* se acompañó de una incidencia tres veces mayor de angioedema en comparación con el solo inhibidor de la ACE, de modo que hubo que retirar del mercado esa combinación y aplacar el entusiasmo por la síntesis de nuevos productos.

Antagonistas de bradicinina. La sustitución del residuo prolínico en la posición siete por un aminoácido aromático D, confirió actividad antagonista a la bradicinina y bloqueó la acción de la ACE. La adición de D-arginina en la terminación nitrogenada también prolongó la semivida de tales antagonistas. Sin embargo, los primeros antagonistas cinínicos fueron agonistas parciales y tuvieron semividas breves, porque eran degradados por la enzima carboxipeptidasa N *in vivo*. Se creó un antagonista cinínico más selectivo y de acción más larga, HOE-140, mediante la sustitución de aminoácidos sintéticos en las posiciones siete [ácido D-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic)] y ocho [ácido octahidroindol-2-carboxílico (Oic)] (cuadro 24-3). El compuesto mencionado ha ampliado el conocimiento de las funciones de la bradicinina *in vitro* e *in vivo*.

La obtención de antagonistas del receptor no péptido activos por vía oral permite prever que en el futuro será factible el uso de antagonistas de bradicinina para tratar enfermedades inflamatorias. El primero de ellos, WIN64338, poseía actividad colinérgica muscarínica; en tiempo más reciente se ha demostrado que FR173657, antagonista no péptido (cuadro 24-3), disminuye el edema y la hipotensión inducida por bradicinina en modelos animales. Por otra parte, los agonistas sintéticos del receptor B_2 (como FR190997; cuadro 24-3) podrían proteger al corazón. No se necesita que los agonistas o antagonistas sintéticos de bradicinina (de molécula pequeña) se liguen a algunos dominios extracelulares de los receptores B_2 en la forma del péptido, pero pueden interactuar con la porción hidrófoba transmembrana (Heitsch, 2003).

RESUMEN CLÍNICO

La aprotinina (TRASYLOL), un inhibidor potente de calicreína y otras proteasas séricas, se utiliza para aplacar la pérdida hemática en personas sometidas a operaciones de derivación de arterias coronarias.

Las cininas y las [des-Arg]cininas intensifican el dolor y la inflamación *por* activación de los dos receptores cinínicos, razón por la cual los antagonistas de receptores B_2 y B_1 podrían resultar útiles en lo futuro para combatir la inflamación. Los estudios iniciales de antagonistas basados en péptidos no han generado efectos lo bastante convincentes, pero los antagonistas no péptidos sintéticos de moléculas pequeñas que se absorben mejor y tienen un perfil farmacocinético más favorable, podrían ser agentes terapéuticos más promisorios.

Los inhibidores de la ACE son productos muy usados para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la nefropatía diabética y pueden aminorar el índice de mortalidad en personas con diversos factores de riesgo cardiovascular (*véase* cap. 30). Un efecto de los inhibidores de la ACE es evitar la degradación de la bradicinina. Esta última, por activación de su receptor B_2, es la que origina muchos de los efectos cardioprotectores beneficiosos de los inhibidores de la ACE, de modo que la búsqueda se orienta a detectar un agonista estable idóneo de B_2, para evaluación en seres humanos. Un problema importante para estas aplicaciones es establecer un intervalo terapéutico inocuo y seguro entre la posible protección del corazón y la posibilidad de evitar la estimulación proinflamatoria (Heitsch, 2003).

EXPRESIÓN DE RECONOCIMIENTO

Agradecemos las contribuciones útiles del Dr. Jean-Charles Schwartz de INSERM U.109, París; Dr. Allen P. Kaplan del Medical University of South Carolina, Charleston; Dra. Sara F. Rabito de Cook County Hospital, Chicago, y Dr. William B. Campbell del Medical College of Wisconsin, Milwaukee.

BIBLIOGRAFÍA

Arrang, J.-M., Garbarg, M., Lancelot, J.-C., *et al*. Highly potent and selective ligands for histamine H_3-receptors. *Nature*, **1987,** *327*:117–123.

Ash, A.S.F., Schild, H.O. Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol.*, **1966,** *27*:427–439.

Best, C.H., Dale, H.H., Dudley, J.W., Thorpe, W.V. The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extract. *J. Physiol. (Lond.)*, **1927,** *62*:397–417.

Black, J.W., Duncan, W.A., Durant, C.J., Ganellin, C.R., Parsons, E.M. Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. *Nature*, **1972,** *236*:385–390.

Brown, N.J., Gainer, J.V., Stein, C.M., Vaughan, D.E. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature. *Hypertension*, **1999,** *33*:1431–1435.

Campbell, W.B., Gebremedhin, D., Pratt, P.F., Harder, D.R. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ. Res.*, **1996**, *78*:415–423.

Chien, S., Krakoff, L. Hemodynamics of dogs in histamine shock, with special reference to splanchnic blood volume and flow. *Circ. Res.*, **1963**, *12*:29–39.

Esbenshade, T.A., Krueger, K.M., Miller, T.R., *et al*. A. Two novel and selective nonimidazole histamine H_3 receptor antagonists A-304121 and A-317920: I. In Vitro Pharmacological Effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *305*:887–896.

Ferreira, S.H., Bartelt, D.C., Greene, L.J. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry*, **1970,** *9*:2583–2593.

Gaboury, J.P., Johnston, B., Niu, X.-F., Kubes, P. Mechanisms underlying acute mast cell–induced leukocyte rolling and adhesion *in vivo. J. Immunol.*, **1995,** *154*:804–813.

Gainer, J.V., Morrow, J.D., Loveland, A., King, D.J., Brown, N.J. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *339*:1285–1292.

Gavras, H., Brunner, H.R., Laragh, J.H., *et al*. An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *New Engl. J. Med.*, **1974**, *291*:817–821.

Hecquet, C., Tan, F., Marcic, B.M., Erdos, E.G. Human bradykinin B(2) receptor is activated by kallikrein and other serine proteases. *Mol. Pharmacol.*, **2000**, *58*:828–836.

Hofstra, C.L., Desai, P.J., Thurmond, R.L., Fung-Leung, W.-P. Histamine H_4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *305*:1212–1221.

Inamura, T., Nomura, T., Bartus, R.T., Black K.L. Intracarotid infusion of RMP-7, a bradykinin analog: a method for selective drug delivery to brain tumors. *J. Neurosurg.*, **1994,** *81*:752–758.

Johnson, A.R., and Erdös, E.G. Release of histamine from mast cells by vasoactive peptides. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1973**, *142*:1252–1256.

Leurs, R., Wantanabe, T., Timmerman, H. Histamine receptors are finally "coming out." *Trends Pharmacol. Sci.*, **2001**, *22*:337–339.

Ling, P., Ngo, K., Nguyen, S., *et al*. Histamine H_4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Brit. J. Pharmacol.*, **2004**, *142*:161–178.

Lovenberg, T.W., Roland, B.L., Wilson, S.J., *et al*. Cloning and functional expression of the human histamine H_3 receptor. *Mol. Pharmacol.*, **1999,** *55*:1101–1105.

Madeddu, P., Varoni, M.V., Palomba, D., *et al*. Cardiovascular phenotype of a mouse strain with disruption of bradykinin B_2-receptor gene. *Circulation*, **1997,** *96*:3570–3578.

Marcic, B., Deddish, P.A., Jackman, H.L., Erdos, E.G. Enhancement of bradykinin and resensitization of its B_2 receptor. *Hypertension*, **1999,** *33*:835–843.

Meszaros, J.G., Gonzalez, A.M., Endo-Mochizuki, Y., *et al*. Identification of G protein–coupled pathways in cardiac fibroblasts: Cross-talk between G_q and G_s. *Am. J. Physiol.*, **2000,** *278*:C154–162.

Morrow, J.D., Margolies, G.R., Rowland, J., Roberts, L.J., II. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *New Engl. J. Med.*, **1991,** *324*:716–720.

Oda, T., Morikawa, N., Saito, Y., Masuho, Y., Matsumoto, S.-I. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J. Biol. Chem.*, **2000,** *275*:36781–36786.

Ondetti, M.A., Williams, N.J., Sabo, E.F., *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca:* Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry*, **1971,** *10*:4033–4039.

Ookuma, K., Sakata, T., Fukagawa, K., *et al*. Neuronal histamine in the hypothalamus suppresses food intake in rats. *Brain Res.*, **1993,** *628*:235–242.

Pesquero, J.B., Araujo, R.C., Heppenstall, P.A., *et al*. Hypoalgesia and altered inflammatory responses in mice lacking kinin B_1 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000,** *97*:8140–8145.

Rizk, A., Curley, J., Robertson, J., Raber, J. Anxiety and cognition in histamine H_3 receptor–/– mice. *Eur. J. Neurosci.*, **2004,** *19*:1992–1996.

Roberts, L.J., II, Marney, S.R., Jr., Oates, J.A. Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid syndrome by combined histamine H_1 and H_2 receptor antagonists: Evidence for an important role of H_2 receptors in human vasculature. *New Engl. J. Med.*, **1979,** *300*:236–238.

Rocha e Silva, M., Beraldo, W.T., Rosenfeld, G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am. J. Physiol.*, **1949,** *156*:261–273.

Saitoh, S., Scicli, A.G., Peterson, E., Carretero, O.A. Effect of inhibiting renal kallikrein on prostaglandin E_2, water, and sodium excretion. *Hypertension*, **1995,** *25*:1008–1013.

Serafin, W.E., Austen, K.F. Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *New Engl. J. Med.*, **1987,** *317*:30–34.

Takagaki, Y., Kitamura, N., Nakanishi, S. Cloning and sequence analysis of cDNAs for human high molecular weight and low molecular weight prekininogens: Primary structures of two human prekininogens. *J. Biol. Chem.*, **1985,** *260*:8601–8609.

Takeshita, K., Sakai, K., Bacon, K.B., Gantner, F. Critical role of histamine H_4 receptor in leukotriene B_4 production and mast cell–dependent neutrophil recruitment induced by zymosan in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *307*:1072–1078.

Thurmond, R.L. Deais, P.J., Dunford, P.F., *et al*. A potent and selective histamine H_4 receptor antagonist with antiinflammatory properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, *309*:404–413.

Toda, N. Is histamine a human coronary vasospastic substance? *Trends Pharmacol. Sci.*, **1987**, *8*:289–290.

Vavrek, R.J., Stewart, J.M. Competitive antagonists of bradykinin. *Peptides*, **1985,** *6*:161–164.

Yang, H.Y.T., Erdös, E.G., Levin, Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim. Biophys. Acta*, **1970,** *214*:374–376.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Beraldo, W.T., Andrade, S.P. Discovery of bradykinin and the kallikrein-kinin system. En: *The Kinin System*. (Farmer S. G., ed.) Academic Press, San Diego, **1997,** pp. 1–8.

Bhoola, K.D., Figueroa C.D., Worthy, K. Bioregulation of kinins: Kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol. Rev.*, **1992,** *44*:1–80.

Blaukat, A. Structure and signalling pathways of kinin receptors. *Andrologia*, **2003,** *35*:17–23.

Bovet, D. Introduction to antihistamine agents and Antergan derivatives. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1950,** *50*:1089–1126.

Campbell, W.B., Harder, D.R. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ. Res.*, **1999,** *84*:484–488.

Colman, R.W. Biologic activities of the contact factors *in vivo*—potentiation of hypotension, inflammation, and fibrinolysis, and inhibition of cell adhesion, angiogenesis and thrombosis. *Thromb. Haemost.*, **1999,** *82*:1568–1577.

Dray, A., Perkins, M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci.*, **1993,** *16*:99–104.

Ferry, X., Brehin, S., Kamel, R., Landry, Y. G protein–dependent activation of mast cell by peptides and basic secretagogues. *Peptides*, **2002,** *23*:1507–1515.

Ganellin, C.R., Parsons, M.E., eds. *Pharmacology of Histamine Receptors*. PSG, Bristol, MA, **1982.**

Gelfand, E.W., Appajosyula, S., Meeves, S. Antiinflammatory activity of H_1-receptor antagonists: Review of recent experimental research. *Curr. Med. Res. Opin.*, **2004,** *20*:73–81.

Geppetti, P. Sensory neuropeptide release by bradykinin: Mechanisms and pathophysiological implications. *Regul. Pept.*, **1993,** *47*:1–23.

Grossman, M.L. Some notes on the history of gastrin. En: *Gastrin*. (Grossman, M.L., ed.) University of California Press, Berkeley, **1966,** pp. 1–7.

Hancock, A.A., Esbenshade, T.A., Krueger, K.M., Yao, B.B. Genetic and pharmacological aspects of histamine H_3 receptor heterogeneity. *Life Sci.*, **2003,** *73*:3043–3072.

Heitsch, H. The therapeutic potential of bradykinin B_2 receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2003,** *12*:759–770.

Hess, J.F. Molecular pharmacology of kinin receptors. En: *The Kinin System*. (Farmer, S.G., ed.) Academic Press, San Diego, **1997,** pp. 45–55.

Holgate, S.T., Canonica, G.W., Simons, F.E., *et al*. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): Present status and recommendations. *Clin. Exp. Allergy*, **2003,** *33*:1305–1324.

Hough, L.B. Genomics meets histamine receptors: New subtypes, new receptors. *Mol. Pharmacol.*, **2001,** *59*:415–419.

Hough, L.B. Cellular localization and possible functions for brain histamine: Recent progress. *Prog. Neurobiol.*, **1988,** *30*:469–505.

Leurs, R., Church, M.K., Taglialatela, M. H_1 antihistamines: Inverse agonism, antiinflammatory actions and cardiac effects. *Clin. Exp. Allergy*, **2002,** *32*:489–498.

Leurs, R., Blandina, P., Tedford, C., Timmerman, H. Therapeutic potential of histamine H_3 receptor agonists and antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1998,** *19*:177–183.

Lewis, T. *The Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses*. Shaw & Sons, London, **1927.**

Linz, W., Wiemer, G., Gohlke, P., Unger, T., Schölkens, B. A. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol. Rev.*, **1995,** *47*:25–49.

Macglashan, D. Histamine: A mediator of inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2003,** *112*:S13–S19.

Madeddu, P. Receptor antagonists of bradykinin: A new tool to study the cardiovascular effects of endogenous kinins. *Pharmacol. Res.*, **1993,** *28*:107–128.

Margolius, H.S. Theodore Cooper Memorial Lecture. Kallikreins and kinins: Some unanswered questions about system characteristics and roles in human disease. *Hypertension*, **1995,** *26*:221–229.

Margolius, H.S. Tissue kallikreins and kinins: Regulation and roles in hypertensore and diabetic diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1989,** *29*:343–364.

Meeves, S.G., Appajosyula, S. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCL: A unique therapeutic option in H_1-receptor antagonist treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2003,** *112*:S29–S37.

Nadel, J.A., Barnes, P.J. Autonomic regulation of the airways. *Annu. Rev. Med.*, **1984,** *35*:451–467.

Paton, D.M., Webster, D.R. Clinical pharmacokinetics of H_1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:477–497.

Rocha e Silva, M. ed., *Histamine II and Anti-Histaminics: Chemistry, Metabolism and Physiological and Pharmacological Actions [Handbuch der Experimentellen Pharmakologie]*, Vol. 18, Pt. 2. Springer-Verlag, Berlin, **1978.**

Rothschild, A.M. Histamine release by basic compounds. En: *Histamine and Anti-Histamines. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol 18. (Rocha e Silva, M., ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1966,** pp. 386–430.

Schmaier, A.H. The physiologic basis of assembly and activation of the plasma kallikrein/kinin system. *Thromb. Haemost.*, **2004,** *91*:1–3.

Schwartz, J.-C., Arrang, J.M. Histamine. En: *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. (Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., Nemeroff, C., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2002,** pp. 179–190.

Schwartz, L.B. Mast cells: Function and contents. *Curr. Opin. Immunol.*, **1994,** *6*:91–97.

Simons, F.E., Simons, K.J. The pharmacology and use of H_1-receptor-antagonist drugs. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *330*:1663–1670.

Simons, F.E. H_1-Antihistamines: More relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2003a,** *112*:S42–S52.

Simons, S.E.R. Antihistamines. En: *Middelton's Allergy: Principles and Practice*, 6th ed. (Adkinson, J., Franklin, N., Younginger, J.W., *et al*., eds.) Mosby, Philadelphia, PA, **2003b,** pp. 834–869.

Skidgel, R.A., Erdös, E.G. Enzymatic degradation of bradykinin. En: *Proinflammatory and Antiinflammatory Peptides*. (Said, S.I., ed.) Marcel Dekker, New York, **1998,** pp. 459–516.

Slater, E.E., Merrill, D.D., Guess, H.A., *et al*. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *JAMA*, **1988,** *260*:967–970.

Stark, H., Arrang, J.M., Ligneau, X., *et al*. The histamine H_3 receptor and its ligands. *Prog. Med. Chem.*, **2001,** *38*:279–308.

Vanhoutte, P.M. Endothelium and control of vascular function: State of the art lecture. *Hypertension*, **1989,** *13*:658–667.

Waxler, B., Rabito, S.F. Aprotinin: A serine protease inhibitor with therapeutic actions: Its interaction with ACE inhibitors. *Curr. Pharm. Des.*, **2003,** *9*:777–787.

Werle, E. Discovery of the most important kallikreins and kallikrein inhibitors. In: *Bradykinin, Kallidin and Kallikrein [Handbuch der Experimentellen Pharmakologie]*, Vol. 25. (Erdös, E.G., ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1970,** pp. 1–6.

Widdop, R.E., Jones, E.S., Hannan, R.E., Gaspari, T.A. Angiotensin AT_2 receptors: Cardiovascular hope or hype? *Br. J. Pharmacol.*, **2003,** *140*:809–824.

Yousef, G.M., Diamandis, E.P. Human tissue kallikreins: A new enzymatic cascade pathway? *Biol. Chem.*, **2002,** *383*:1045–1057.

CAPÍTULO 25

AUTACOIDES DERIVADOS DE LÍPIDOS: EICOSANOIDES Y FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO

Emer M. Smyth, Anne Burke y Garret A. FitzGerald

Los lípidos de la membrana aportan el sustrato para la síntesis de eicosanoides (propiamente, *icosanoides*) y el factor activador plaquetario. Los eicosanoides (metabolitos de ácido araquidónico que incluyen prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A_2, leucotrienos, lipoxinas y hepoxilinas) no son almacenados, pero sí producidos por casi todas las células cuando diversos estímulos de tipo físico, químico y hormonal activan las acilhidrolasas que permiten la aparición y la actividad del ácido araquidónico. Los derivados glicerofosfocolínicos de la membrana pueden ser modificados por enzimas para producir el factor activador plaquetario (*platelet-activating factor*, PAF). El PAF es producido por una variedad pequeña de tipos celulares, en particular leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Los eicosanoides y los lípidos del PAF contribuyen a la inflamación, al tono del músculo de fibra lisa, la hemostasia, la trombosis, el parto y las secreciones de vías gastrointestinales. Algunas categorías de fármacos, en particular la *aspirina*, los *agentes antiinflamatorios no esteroideos tradicionales* (*traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs*, tNSAID) y los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) como la serie de *coxibs*, ejercen sus principales efectos terapéuticos a través del bloqueo de la formación de eicosanoides. Para comprender la capacidad terapéutica de los inhibidores selectivos de la síntesis y de la acción de los eicosanoides, en primer lugar conviene revisar la síntesis, el metabolismo y cualquier mecanismo de acción de dichos compuestos y del factor activador plaquetario.

EICOSANOIDES

Historia. En 1930, Kurzrok y Lieb, dos ginecólogos estadounidenses, observaron que las tiras de miometrio uterino se relajaban o contraían cuando se les exponía al semen. Más adelante, Goldblatt en Inglaterra y von Euler en Suecia notificaron independientemente actividades de contracción de músculo de fibra lisa y vasodepresoras en el líquido seminal y de glándulas reproductivas accesorias. Von Euler identificó el material activo como un ácido liposoluble, al que dio el nombre de *prostaglandina* porque supuso que provenía de la próstata. En 1962, Samuelsson, Bergström *et al*. identificaron las estructuras de la prostaglandina E_1 (PGE_1) y la prostaglandina $F_1\alpha$ ($PGF_1\alpha$). En 1964, Bergström *et al*. y van Dorp *et al*. lograron en forma independiente la biosíntesis de la PGE_2 a partir del ácido araquidónico, para lo cual usaron homogenizados de las vesículas seminales de corderos. Muy pronto se descubrieron el tromboxano A_2 (TxA_2), la prostaciclina (PGI_2) y los leucotrienos. Vane, Smith y Willis señalaron que los efectos de la aspirina (ácido acetilsalicílico) y los NSAID se lograban por inhibición de la biosíntesis de prostaglandina (Vane, 1971). Este periodo extraordinario de descubrimientos culminó con la concesión del premio Nobel a Bergström, Samuelsson y Vane en 1982. En 1970 von Euler compartió el mismo premio con Julius Axelrod y Bernard Katz, por haber descubierto que la noradrenalina era el neurotransmisor en la rama simpática del sistema nervioso autónomo.

Las prostaglandinas (PG), los leucotrienos (LT) y compuestos similares reciben el nombre de *eicosanoides*, del griego *eikosi* ("veinte"). Los ácidos grasos esenciales precursores contienen 20 carbonos y tres, cuatro o cinco dobles ligaduras: ácido 8,11,14-eicosaenoico (dihomo-γ-linolénico); ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico [ácido araquidónico (AA); fig. 25-1], y el ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*, EPA). En el ser humano, el ácido araquidónico (AA), que es el precursor más abundante, proviene del ácido linoleico de los alimentos (ácido 9,12-octadecadienoico) o se ingiere directamente en la alimentación. EPA es el constituyente principal de los aceites de peces grasos como el salmón.

Biosíntesis. La biosíntesis de los eicosanoides depende de la disponibilidad del sustrato y principalmente de la liberación de AA, esterificado en el dominio *sn*-2 de los fosfolípidos de la membrana celular o de otros lípidos complejos, o de las enzimas que sintetizan eicosanoides por acción de las acilhidrolasas, muy particularmente fosfolipasa A_2. Los estímulos químicos y físicos activan la translocación, dependiente del calcio, de PLA_2 citosólico (*cytosolic* PLA_2, $cPLA_2$) del grupo IV, que tiene gran afinidad por AA, hacia la membrana, lugar en que hidroliza la ligadura éster *sn*-2 de los fosfolípidos de la membrana (en particular fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina), y así se libera ácido araquidónico. Se han identificado múltiples isoformas adicionales de PLA_2 [secretoria del grupo IIA (*secretory* PLA_2, $sPLA_2$), el grupo V ($sPLA_2$), grupo VI independiente de calcio (Ca^{2+} *independent* PLA_2, $iPLA_2$) y el grupo X ($sPLA_2$)]. En un medio carente de estímulos, el ácido araquidónico liberado por intervención de $iPLA_2$ se reincorpora a la membrana celular, de manera que resulta insignificante la biosíntesis de eicosanoides. $cPLA_2$ predomina en la liberación inmediata de AA, pero $sPLA_2$ inducible contribuye en situaciones de estimulación sostenida o intensa de la producción de dicho ácido (AA). Una vez liberado, una parte del AA se metaboliza rápidamente para formar productos oxigenados, por

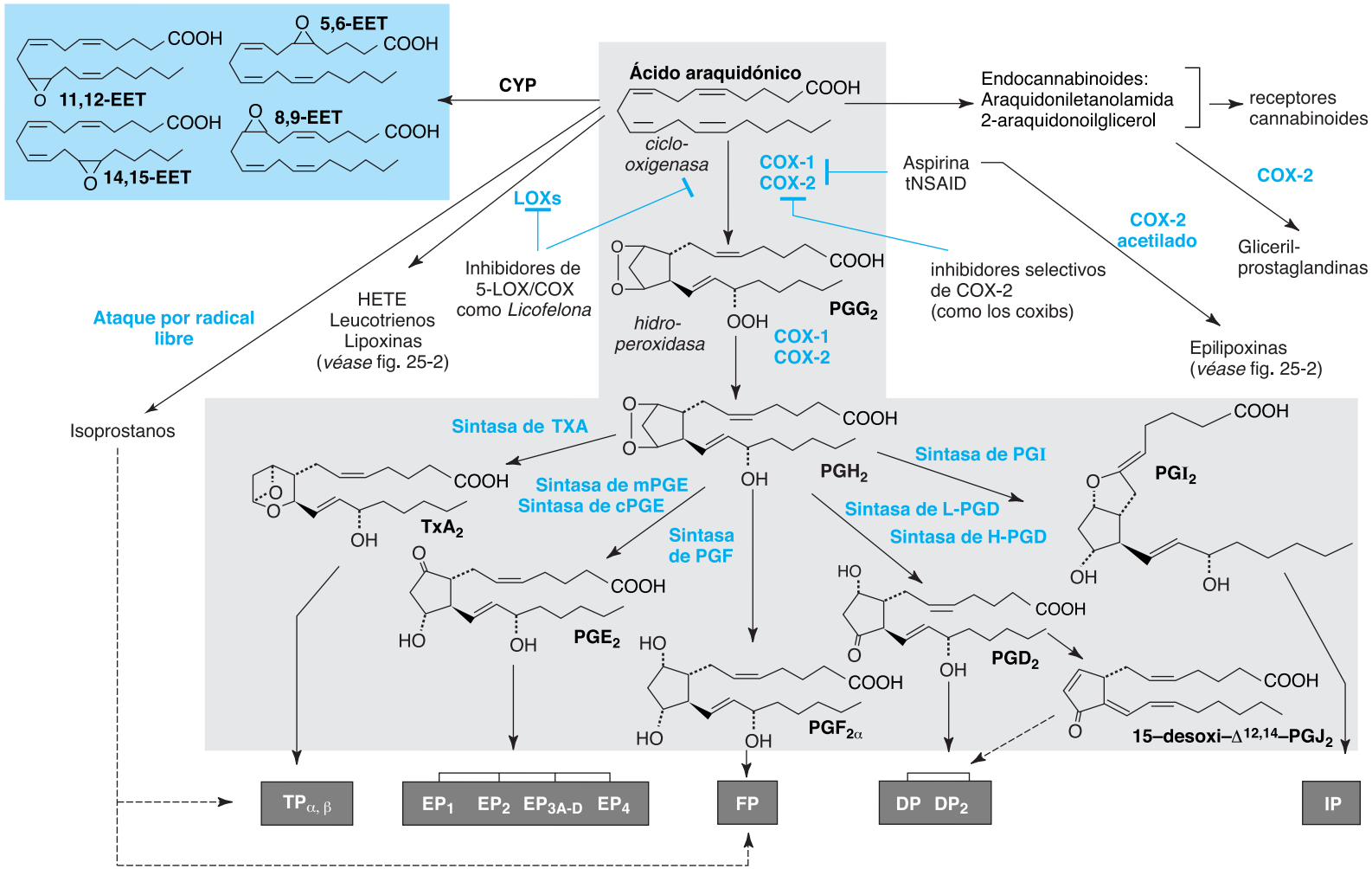
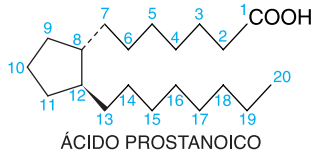


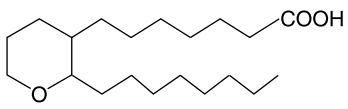
Figura 25-1. ***Metabolismo del ácido araquidónico.*** Se muestra en gris la vía de la ciclooxigenasa (COX). Las vías de la lipooxigenasa (LOX) se expanden en la figura 25-2. En la figura 25-3 se incluyen las vías principales de degradación. Los endoperóxidos cíclicos (PGG_2 y PGH_2) provienen de las acciones de ciclooxigenasa e hidroperoxidasa secuenciales de COX-1 o COX-2 en el ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos membranarios. Los productos ulteriores son generados por sintasas histoespecíficas y transducen sus efectos a través de receptores de la membrana *(cuadros grises)*. Las líneas interrumpidas indican interacciones supuestas entre ligando y receptor. EET *(fondo azul)* y los isoprostanos se producen por la actividad de CYP y el ataque no enzimático de radicales libres, respectivamente. La COX-2 puede utilizar araquidonoilglicerol modificado, un endocannabinoide, para producir glicerilprostaglandinas. La aspirina y tNSAID son inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2, pero no afectan la actividad de LOX. Las epilipoxinas son generadas por COX-2 después de su acetilación por aspirina (fig. 25-2). Los inhibidores dobles de 5-LOX-COX interfieren ambas vías. Consúltese el texto respecto a las demás abreviaturas.

acción de sistemas enzimáticos como las *ciclooxigenasas*, las *lipooxigenasas* y el citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP).

Productos de sintasas de las prostaglandinas G y H. Las prostaglandinas prostaciclina y tromboxano, que en conjunto se denominan *prostanoides*, pueden considerarse como análogos de compuestos no naturales, con los nombres ordinarios de *ácidos prostanoico* y *trombanoico*, cuyas estructuras se presentan a continuación.



ÁCIDO PROSTANOICO



ÁCIDO TROMBANOICO

El ácido araquidónico se metaboliza sucesivamente hasta generar las prostaglandinas G (PGG) y H (PGH) de endoperóxido cíclico (fig. 25-1), gracias a la actividad de la ciclooxigenasa (COX) y la hidroperoxidasa (HOX) de las sintasas de las prostaglandinas G y H. Las isomerasas y las sintasas son las encargadas de transformar la PGH_2 en prostanoides terminales, que se distinguen por sustituciones en sus anillos de ciclopentano.

Las prostaglandinas de las series E y D son hidroxicetonas, en tanto que las de la serie F_α son 1,3-dioles (fig. 25-1). Las series A, B y C son cetonas no saturadas que se obtienen por mecanismos no enzimáticos a partir de la PGE durante métodos de extracción; es poco probable que surjan en forma natural o biológica. La PGJ_2 y compuestos similares son producto de la deshidratación de la PGD_2. La prostaciclina (PGI_2) tiene una estructura de anillo doble; además del anillo de ciclopentano se forma otro, mediante un enlace de oxígeno entre los carbonos 6 y 9. Los tromboxanos (Tx) contienen un anillo oxirano de seis miembros (hexámero), en vez del anillo ciclopentano de las prostaglandinas. Las clases principales se subdividen con arreglo al número de dobles ligaduras y sus cadenas laterales, como lo indican los números subíndices. El ácido dihomo-γ-linolénico es el precursor de una serie; el ácido araquidónico (AA), para las dos series, y el ácido eicosapentaenoico (EPA) para las tres series. Los prostanoides derivados de AA llevan el subíndice 2 y constituyen la serie principal en mamíferos. Hay escasas pruebas de que los prostanoides de una o tres series aparezcan en cantidades adecuadas como para tener importancia en circunstancias normales. Sin embargo, siguen siendo objeto de investigación los beneficios clínicos de complementar la alimentación con ácidos grasos ω-3.

La síntesis de prostanoides se realiza en forma gradual gracias a un complejo de enzimas microsómicas. La primera en esta vía sintética es la sintasa de endoperóxido de las prostaglandinas G y H, llamada comúnmente *ciclooxigenasa* o *COX*. Se conocen dos isoformas diferentes que son COX-1 y COX-2 (Smith *et al.*, 1996). La COX-1 se expresa en forma constitutiva en casi todas las células, en tanto que la COX-2 es regulada al alza por citocinas, fuerzas de cizallamiento y factores de crecimiento. Por tanto, se considera que la COX-1 cumple funciones de "conservación", como sería la citoprotección del epitelio gástrico (*véase* cap. 36). La COX-2 es el origen principal de los prostanoides formados en la inflamación y en el cáncer. La diferenciación señalada es demasiado simplista: se conocen cuadros fisiológicos y fisiopatológicos en que participa solamente cada enzima y otros en los cuales ambas actúan concertadamente (*véase* Smith y Langenbach, 2001).

Además de que 61% de los aminoácidos son idénticos, son muy similares las estructuras cristalinas de COX-1 y COX-2 (FitzGerald y Loll, 2001). Las dos isoformas se expresan en la forma de dímeros insertados homotípicamente en la membrana reticular endoplásmica; su actividad como COX oxigena y cicla AA no esterificado para formar PGG_2, en tanto que su actividad como HOX transforma PGG_2 en PGH_2 (Smith y Langenbach, 2001). Estos productos intermediarios químicamente inestables se transforman en las prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina, por acción de enzimas isomerasas y sintasas que se expresan en una forma relativamente citoespecífica, al grado de que muchas de las células elaboran uno o dos prostanoides predominantes. Por ejemplo, TxA_2 derivado de COX-1 es el producto dominante en las plaquetas, en tanto que PGE_2 y el TxA_2 derivados de COX-2 son los que dominan en los macrófagos activados. Se han clonado dos clases de sintasas de la PGE. Las sintasas 1 y 2 de la PGE microsómicas se localizan conjuntamente con COX-2 en algunos tejidos (no en todos), pero su acción puede ser inducida por citocinas y oncoestimulantes. En forma similar, la sintasa citosólica de la PGE se sitúa conjuntamente con COX-1 y puede ser importante en la formación constitutiva de la PGE_2. Se han identificado dos formas de sintasas de PGD y PGF. En sistemas de expresión heterogéneos, la COX-1 se acopla de modo preferente a la sintasa del TxA_2 y PGF, en tanto que la COX-2 prefiere la sintasa de PGI_2 (Smyth y FitzGerald, 2003).

Los prostanoides son liberados de células predominantemente por transporte facilitado, con la intervención del transportador de prostaglandinas y posiblemente otros similares (*véase* Schuster, 2002).

Productos de lipooxigenasas. Las lipooxigenasas (LOX) son una familia de enzimas que contienen hierro diferente del hem (o hemo), que cataliza la oxigenación de ácidos grasos poliénicos para generar los correspondientes hidroperóxidos lipídicos (*véase* Brash, 1999). Las enzimas necesitan un sustrato ácido graso con dos ligaduras dobles cis separadas por un grupo metileno. El ácido araquidónico, que contiene varias ligaduras dobles en dicha configuración, se metaboliza para formar ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE), en los cuales varía el sitio de inserción del grupo hidroperoxi. En forma análoga a PGG_2 y PGH_2, dichos productos intermediarios inestables, que normalmente tienen características quirales *S*, son metabolizados en varias etapas más por diversas enzimas. Los HPETE se transforman en el correspondiente ácido graso hidroxi (HETE) por un mecanismo no enzimático o por una peroxidasa.

Se conocen cinco lipooxigenasas humanas activas, 5-LOX, 12(*S*)-LOX, 12(*R*)-LOX, 15-LOX-1 y 15-LOX-2, que se clasifican con arreglo al sitio en que está insertado el grupo hidroperoxi y, cuando es necesario, la estereoconfiguración (*S* o *R*) de sus productos. Su expresión suele mostrar citoespecificidad (Brash, 1999); las plaquetas poseen solamente la configuración 12(*S*)-LOX, en tanto que los leucocitos contienen las dos configuraciones 5(*S*)- y 12(*S*)-LOX (fig. 25-2). La epidermis contiene un subgrupo de LOX diferente e incluye configuraciones epidérmicas 12(*S*)-, 12(*R*)- y 15-LOX. Se ha señalado que la lipooxigenasa-3, una nueva enzima epidérmica, lleva un paso adelante el metabolismo del producto de 12(*R*)-LOX en la piel (Yu *et al.*, 2003).

La vía de 5-LOX culmina en la síntesis de los *leucotrienos* (LT) que intervienen decisivamente en la génesis y la persistencia de la reacción inflamatoria (Brink *et al.*, 2003) (fig. 25-2). La subclasificación de los leucotrienos se basa en una nomenclatura (LTB_4, LTB_5, etc.) semejante a la que se sigue con los prostanoides. Cuando son activados eosinófilos, células cebadas, polimorfonucleares o monocitos, se transloca 5-LOX a la membrana nuclear y se "asocia" con la proteína que activa 5-LOX (FLAP), proteína membranaria integral que resulta esencial para la biosíntesis de leucotrienos. FLAP puede actuar como una proteína de transferencia de AA que presenta el sustrato a 5-LOX (Brash, 1999). MK-886, fármaco de experimentación, se liga a FLAP y bloquea la producción de LT. 5-LOX cataliza una reacción bifásica: oxigenación de AA a nivel de C-5 para formar 5-HPETE, seguida de deshidratación de 5-HPETE en la forma de 5,6-epóxido inestable denominado LTA_4. El LTA_4 se transforma en eicosanoides bioactivos por múltiples vías, con arreglo al contexto celular: transformación por acción de la hidrolasa

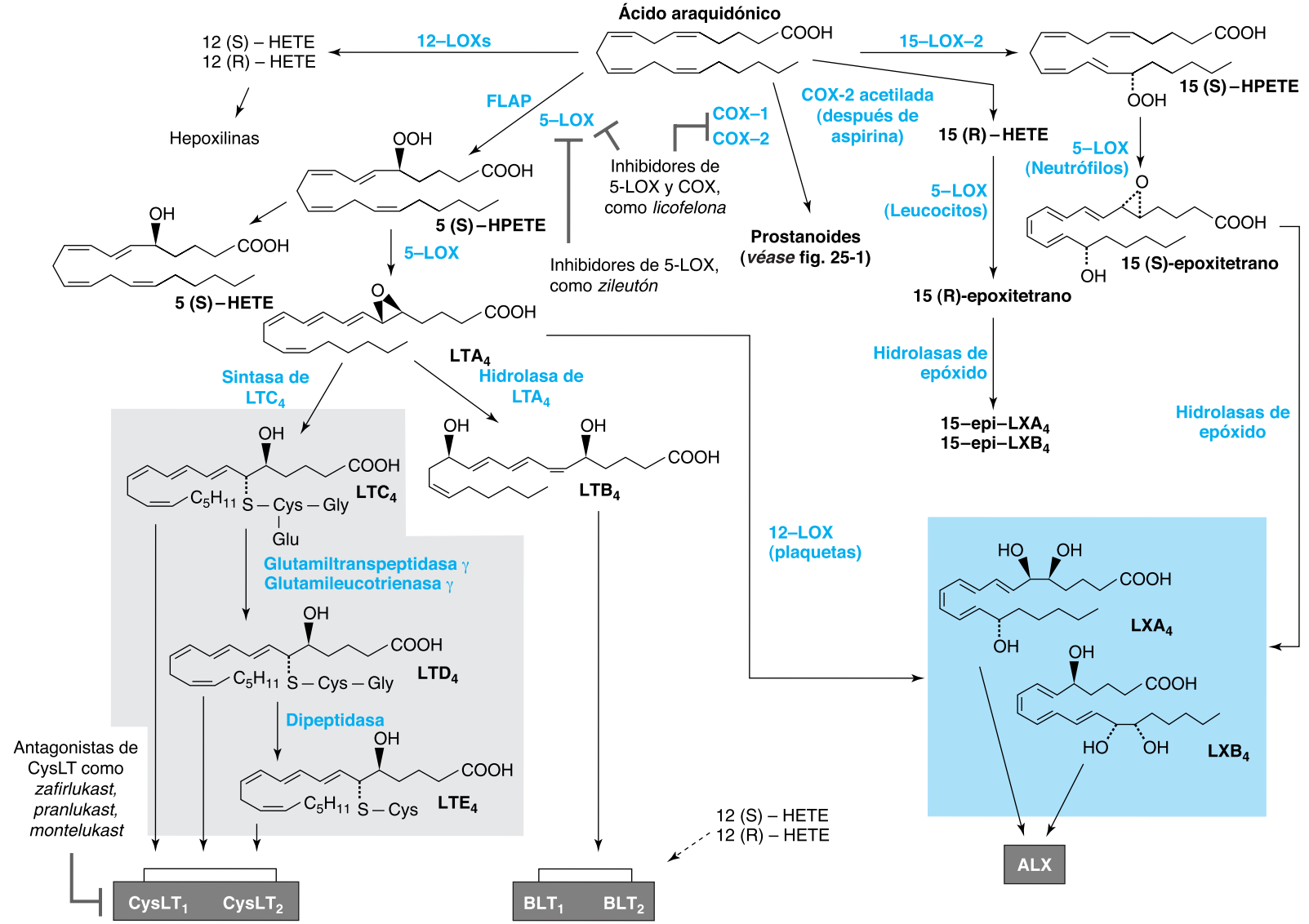


Figura 25-2. ***Vías de lipooxigenasa del metabolismo de ácido araquidónico.*** FLAP presenta el ácido araquidónico a 5-LOX y de esta forma se generan los leucotrienos (LT). Los cisteinileucotrienos (Cys-LT) se señalan con *fondo gris.* Las lipoxinas *(fondo azul)* son producto de la interacción celular por la *vía* 5-LOX-12-LOX o por la *vía* 15-LOX-5-LOX. Los efectos biológicos se transducen a través de receptores de la membrana *(rectángulos de color gris oscuro).* Las *líneas interrumpidas* señalan las posibles interacciones ligando-receptor. El zileutón inhibe 5-LOX, pero no las vías de COX (situación que se amplía gráficamente en la figura 25-1). Los inhibidores dobles de 5-LOX-COX interfieren ambas vías. Los antagonistas de CysLT impiden la activación del receptor $CysLT_1$. Consúltese el texto respecto a otras abreviaturas.

de LTA_4 en la forma de ácido 5,12-dihidroxieicosatetraenoico, llamado LTB_4; conjugación con glutatión reducido, por acción de la sintasa de LTC_4 en eosinófilos, monocitos y células cebadas, para formar LTC_4 y el metabolismo extracelular de la fracción peptídica de LTC_4 que culmina en la separación del ácido glutámico y el desdoblamiento ulterior de la glicina hasta generar LTD_4 y LTE_4, respectivamente (*véase* Brash, 1999). El LTC_4, LTD_4 y LTE_4 son los *cisteinileucotrienos*, denominados originalmente *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (*slow-reacting substance of anaphylaxis*, SRS-A), descrita originalmente hace más de 60 años (*véase* cap. 27). El LTB_4 y LTC_4 son expulsados activamente de la célula.

Existen por lo menos dos isoformas de 15-LOX, llamadas 15-LOX-1 y 15-LOX-2. La primera prefiere como sustrato al ácido linoleico y forma ácido 15(*S*)-hidroxioctadecadienoico, en tanto que la segunda utiliza ácido araquidónico para generar 15(*S*)-HETE. 12-LOX de tipo plaquetario genera 12(*S*)-HETE a partir de AA, en tanto que la isoenzima leucocitaria sintetiza las formas 12 y 15-HETE, lo que explica su otro nombre de *12/15-LOX*. Además, 12-LOX metaboliza LTA_4, el producto primario de la vía de 5-LOX, para formar las *lipoxinas* LXA_4 y LXB_4. Ambos mediadores también pueden surgir como producto del metabolismo de 15-HETE, por medio de 5-LOX. 15(*R*)-HETE derivado de COX-2 acetilado por aspirina puede transformarse todavía más dentro de los leucocitos, por la acción de 5-LOX, en las *epilipoxinas* 15-epi-LXA_4 o 15-epi-LXB_4, las llamadas lipoxinas activadas por aspirina (Brink *et al.*, 2003). 12-HETE también puede ser objeto de redisposición molecular catalizada, en la forma de ácidos epoxihidroeicosatrienoicos llamados *hepoxilinas*.

Las LOX epidérmicas son diferentes de las enzimas "corrientes" en cuanto a preferencias por sustratos y productos generados, pero no se ha dilucidado su importancia en la función cutánea normal. Al parecer, el ácido araquidónico y el linoleico no son los sustratos naturales de LOX epidérmicos. La acumulación de 12(*R*)-HETE en la epidermis es una característica de la psoriasis y la ictiosis. Están en investigación los inhibidores de 12(*R*)-LOX para tratar estas dermatosis proliferativas.

Productos del citocromo P450. Son muy diversos los CYP que metabolizan el ácido araquidónico (Capdevila y Falck, 2002). Por ejemplo, los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) pueden surgir por acción de epoxigenasas de CYP, en forma particular CYP2C y CYP2J en seres humanos. Por el mecanismo específico de la isoforma CYP se generan cuatro regioisómeros (14,15-, 11,12-, 8,9-, y 5,6-EET), cada uno de los cuales contiene una mezcla de los enantiómeros (*R*,*S*) y (*S*,*R*). Su biosíntesis puede ser modificada por factores farmacológicos, nutricionales y genéticos que modifican la expresión de CYP (*véase* cap. 3).

Los EET son metabolizados en diferentes vías. Los ácidos dihidroxieicosatrienoicos (DHET) correspondientes se forman por acción de las hidrolasas de epóxido (EH), en tanto que la acilación lisolipídica ocasiona incorporación de EET en los fosfolípidos celulares. La conjugación con glutatión y la oxidación por acción de COX y CYP generan un grupo de conjugados glutatiónicos, epoxiprostaglandinas y epóxidos, tetrahidrofuranodioles (THF) y epoxialcoholes, cuya importancia biológica se ignora. Las proteínas que se unen a ácidos grasos (*fatty acid-binding proteins*, FABP) en el interior de las células pueden ligarse en forma diferencial con EET y DHET, y así modular su metabolismo, actividades y destino funcional.

Los EET son moduladores importantes de las funciones cardiovasculares y renales. Se sintetizan en las células endoteliales y originan dilatación en diversos lechos vasculares al activar los canales grandes de conducción del calcio activados por el potasio en células de músculo de fibra lisa; lo anterior origina hiperpolarización de este tipo de músculo y con ello su relajación, con lo cual disminuye la presión arterial. Pruebas sustanciales indican que los EET pueden actuar como factor hiperpolarizante derivado del endotelio (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*, EDHF), particularmente en la circulación coronaria (Quilley y McGiff, 2000). En síndromes humanos de hipertensión aumenta la biosíntesis endógena de EET (Catella *et al.*, 1990). Un análogo de 11,12-EET anuló la mayor reactividad microvascular renal a la angiotensina II (Ang II) vinculada con la hipertensión (Imig *et al.*, 2001) y la presión arterial es menor en ratones con deficiencia de EH soluble (Sinal *et al.*, 2000); los datos anteriores sugieren que la enzima EH podría ser una posible molécula farmacológicamente útil contra la hipertensión. Innumerables datos sugieren la existencia de receptores EET, aunque no se ha clonado a ninguno de ellos.

Otras vías. Los isoeicosanoides, familia de los isómeros eicosanoides, son formados por mecanismos no enzimáticos, y en ellos interviene el ataque directo basado en radicales libres, en AA y sustratos lipídicos similares (Lawson *et al.* 1999; Fam y Morrow, 2003). A diferencia de los eicosanoides, estos compuestos son generados al principio en el lípido esterificado en membranas celulares, a partir del cual son segregados, posiblemente por las fosfolipasas; los eicosanoides libres circulan y se excretan con la orina. En consecuencia, su producción es bloqueada *in vivo* por agentes que suprimen el metabolismo del ácido araquidónico libre, como los inhibidores de COX-1 o COX-2. El $PGF_{2\alpha}$ isómero, isoprostano F_2, 8-iso-$PGF_{2\alpha}$, llamado también *iPF$_{2\alpha}$III*, fue el primer compuesto de ese tipo que se identificó. A diferencia de otros isoprostanos estudiados hasta el momento, puede formarse gracias a la *vía* de COX o por un mecanismo que depende de radicales libres. La primera vía no contribuye en grado detectable a sus niveles en la orina, si bien algunos compuestos más abundantes, como 8,12-iso-$PGF_{2\alpha}$VI, no formados por la *vía* COXs, constituyen indicadores más atractivos de la peroxidación de lípidos *in vivo*. Varios isoprostanos activan receptores prostanoides, lo que ha llevado a pensar que podrían contribuir a los aspectos fisiopatológicos de reacciones inflamatorias por un mecanismo que no es sensible a los inhibidores de la ciclooxigenasa.

En el encéfalo, los endocannabinoides araquidoniletanolamida (anandamida) y 2-araquidonoilglicerol son ligandos endógenos de receptores cannabinoides (Macarrone y Finazzi-Agro, 2002). Simulan algunos de los efectos farmacológicos del Δ9-tetrahidrocannabinol que es el principio activo de preparados de *Cannabis sativa* como el hachís y la marihuana, incluida la inhibición de adenililciclasa, la de los canales del calcio de tipo L, la analgesia y la hipotermia. Las prostaglandinas de la serie glicerilo (PG-G) son generadas por la oxigenación de 2-araquidonilglicerol por parte de COX-2; no se ha dilucidado la importancia biológica que tienen.

Inhibidores de la biosíntesis de eicosanoides.

Algunos fármacos pueden inhibir varias de las etapas de biosíntesis descritas en párrafos anteriores. La inhibición de la fosfolipasa A_2 disminuye la liberación del ácido graso precursor, y con ello la síntesis de todos sus metabolitos. La fosfolipasa A_2 es activada por calcio y calmodulina, de manera que puede ser inhibida por medicamentos que aminoran la disponibilidad de dicho mineral. Los *glucocorticoides* también inhiben a la fosfolipasa A_2, pero al parecer de manera indirecta, al inducir la síntesis de un grupo de proteínas llamadas *anexinas* (antes *lipocortinas*) que modulan la actividad de la fosfolipasa A_2 (*véase* cap. 59). Los glucocorticoides también disminuyen la expresión inducida de COX-2, pero no la de COX-1 (Smith *et al.*, 1996). Se observó originalmente que el ácido acetilsalicílico (aspirina) y los tNSAID impedían la síntesis de prostaglandinas a partir de AA en homogenizados hísticos (Vane, 1971). En la actualidad se sabe que tales fármacos inhiben la COX, pero no las fracciones de HOX de las sintasas de las prostaglandinas G y H, y con ello la formación de sus productos prostanoides en las fases siguientes del proceso. *Los fármacos mencionados no inhiben LOX y pueden hacer que*

aumente la formación de LT al "desviar" el sustrato a la vía de lipooxigenasa. Están en estudio los inhibidores dobles de las vías de COX y 5-LOX (Martel-Pelletier *et al.*, 2003). Sin embargo, habrá que identificar la interrelación entre estas familias de enzimas por medio de estrategias genéticas y farmacológicas. La COX-2 acetilada genera 12(*R*)-HETE, en forma coincidente con la supresión de la formación de PG. No se ha definido *in vivo* la importancia de la vía mencionada.

COX-1 y COX-2 difieren en su sensibilidad a la inhibición por algunos antiinflamatorios (Marnett *et al.*, 1999). La observación anterior permitió la obtención reciente de agentes que inhiben en forma selectiva COX-2, incluidos los coxibs (*véase* cap. 26). Los fármacos en cuestión podrían tener ventajas terapéuticas sobre los NSAID, porque COX-2 es la ciclooxigenasa predominante en los sitios de inflamación, en tanto que la COX-1 constituye la fuente principal de prostaglandinas citoprotectoras en las vías gastrointestinales. Si bien no se ha dilucidado, las acciones antiinflamatorias de los coxibs se acompañaron de una mayor inocuidad para las vías gastrointestinales que sus equivalentes no selectivos, por lo menos en un "estudio" de resultados clínicos (Bombardier *et al.*, 2000; FitzGerald y Patrono, 2001). Sin embargo, la desventaja teórica de la actividad no contrarrestada de COX-1 que caracteriza a tales agentes, plantea problemas de inocuidad para la función renal y tromborresistencia de la pared vascular (FitzGerald, 2003). Por ello, un polimorfismo del gen de COX-2 se ha vinculado con un menor riesgo de infarto del miocardio y de accidente cerebrovascular (Cipollone *et al.*, 2004).

Los metabolitos de PGH_2 tienen diversos efectos biológicos (*véase* más adelante en este capítulo), de modo que poseen ventajas teóricas compuestos que inhiben de manera preferente y selectiva las enzimas de etapas ulteriores que metabolizan PGH_2. Por ejemplo, los agentes que inhiben la sintasa del TxA_2 podrían bloquear la agregación plaquetaria e inducir vasodilatación. En consecuencia, dichos fármacos bloquean *in vitro* e *in vivo* la producción del TxA_2; no obstante, no ha dado resultados satisfactorios la investigación de eventuales efectos clínicos útiles, tal vez a causa de la activación del receptor TxA_2, el TP, por parte del precursor de PGH_2 acumulado. El problema podría evitarse mediante el empleo de antagonistas de TP. Se han valorado algunos compuestos con actividades mixtas, pero tales agentes no tienen potencias concordantes como inhibidores enzimáticos ni antagonistas de receptores en toda la escala de dosis. La activación del receptor TP por parte de lípidos oxidados podría ampliar las indicaciones clínicas de tales compuestos más allá de sus aplicaciones convencionales en las enfermedades cardiovasculares. En fecha más reciente, ratones sin la sintasa-1 de mPGE presentaron resistencia a estímulos inflamatorios, semejante a la observada después del tratamiento con tNSAID. Los inhibidores de la sintasa-1 de la PGE podrían conservar la eficacia clínica de los inhibidores selectivos de COX-2 y al mismo tiempo evitar las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la supresión de PGI_2 derivada de ciclooxigenasa 2.

Puesto que los leucotrienos median la inflamación, se han hecho intentos de obtener antagonistas del receptor leucotriénico e inhibidores selectivos de los LOX. El *zileutón*, inhibidor de la 5-lipooxigenasa, se comercializó en Estados Unidos para tratar el asma, pero ha sido retirado del mercado. Además, en el tratamiento de esa enfermedad se ha probado la eficacia de antagonistas del receptor cistenileucotriénico del tipo de *zafirlukast, pranlukast* y *montelukast* (*véase* cap. 27). Un polimorfismo común en el gen de la sintasa de LTC_4, que guarda relación con una mayor generación de LTC_4, se vincula al asma con intolerancia a aspirina, y a la eficacia de la administración de antileucotrienos (*véase* Kanaoka y Boyce, 2004). Resulta interesante que a pesar de que los polimorfismos en los genes que codifican 5-LOX o FLAP parecen no estar vinculados con el asma (Sayers *et al.*, 2003), algunos estudios han demostrado una relación de esos genes con el infarto del miocardio, el accidente cerebrovascular (Helgadottir *et al.*, 2004) y la ateroesclerosis (Dwyer *et al.*, 2004). Por tanto, la inhibición de la biosíntesis de LT podría ser útil para evitar enfermedades cardiovasculares.

Catabolia de los eicosanoides. Casi todos los compuestos de esta categoría son inactivados de manera eficiente y rápida. En promedio, 95% de la PGE_2 introducida por goteo intravenoso (pero no de la PGI_2) se inactiva en un solo paso por la circulación pulmonar. En general, las reacciones catabólicas enzimáticas son de dos tipos: una fase inicial relativamente rápida, catalizada por enzimas con especificidad por prostaglandina y distribuidas ampliamente en la cual las prostaglandinas pierden gran parte de su actividad biológica, y una segunda fase donde los metabolitos mencionados son oxidados, probablemente por enzimas idénticas a las encargadas de la oxidación β y ω de los ácidos grasos (fig. 25-3). La fase inicial es la oxidación del grupo 15-OH en la forma de cetona correspondiente por acción de la 15-OH deshidrogenasa de prostaglandina (*prostaglandin 15-OH dehydrogenase*, PDGH) (*véase* Tai *et al.*, 2002). Se han identificado dos tipos de 15-PGDH. El tipo I, enzima que depende de NAD^+, es la forma predominante que interviene en la catabolia de los eicosanoides. Es escasa la actividad de PGDH circulante; en consecuencia, es probable que el metabolismo en primer lugar necesite del transporte activo a un espacio en el interior de la célula (*véase* Schuster, 2002). A continuación, el compuesto 15-ceto se reduce en la forma del derivado 13,14-dihidro, reacción que es catalizada por la Δ^{13}-reductasa de prostaglandina; la enzima mencionada es idéntica a la 12-hidroxideshidrogenasa de LTB_4 (*véase* más adelante en el presente capítulo). Las fases ulteriores incluyen oxidación β y ω de las cadenas laterales prostaglandínicas, lo que da origen a ácidos dicarboxílicos polares en el caso de la PGE, y como paso siguiente, su excreción por la orina en la forma de metabolitos mayores (fig. 25-1). Dichas reacciones se producen predominantemente en el hígado.

A diferencia de la PGE_2, *in vivo* la PGD_2 se reduce al principio en la prostaglandina 9α; 11β-PGF_2, que posee notable actividad biológica. Luego este compuesto pasa por una fase de metabolismo similar a la de otros eicosanoides (fig. 25-3). El TxA_2 se degrada por un mecanismo no enzimático ($t_{½}$ = 30 s) en un TxB_2 estable desde el punto de vista químico pero inactivo en cuanto a sus propiedades biológicas, mismo que más adelante es metabolizado por la 11-hidroxideshidrogenasa del TxB_2 para generar 11-hidro-TxB_2 o por oxidación β para formar 2,3-dinor-TxB_2 (fig. 25-3).

Hasta donde se sabe, la degradación de PGI_2 ($t_{½}$ = 3 min) comienza con su hidrólisis espontánea en la sangre en la forma de 6-ceto-$PGF_1\alpha$. En el ser humano, el metabolismo de dicho compuesto abarca las mismas etapas que corresponden a PGE_2 y prostaglandina $F_{2\alpha}$.

La degradación de LTC_4 se produce en los pulmones, el hígado y los riñones. Las fases iniciales entrañan su conversión a LTE_4. También LTC_4 puede ser inactivado por oxidación de su azufre cisteinilo hasta un sulfóxido. En los leucocitos, LTB_4 se inactiva principalmente por oxidación a cargo de miembros de la familia de CYP4F. Una vía básica en tejidos distintos de los leucocitos sería la conversión en 12-oxo-LTB_4 por acción de 12-dihidrooxigenasa LTB (*véase* más adelante en el presente capítulo) como vía fundamental en los tejidos distintos de los leucocitos.

Propiedades farmacológicas de los eicosanoides

Los eicosanoides originan efectos diversos e innumerables en sistemas biológicos. Los comentarios siguientes se ocuparán de aquellos que se consideran los más importantes.

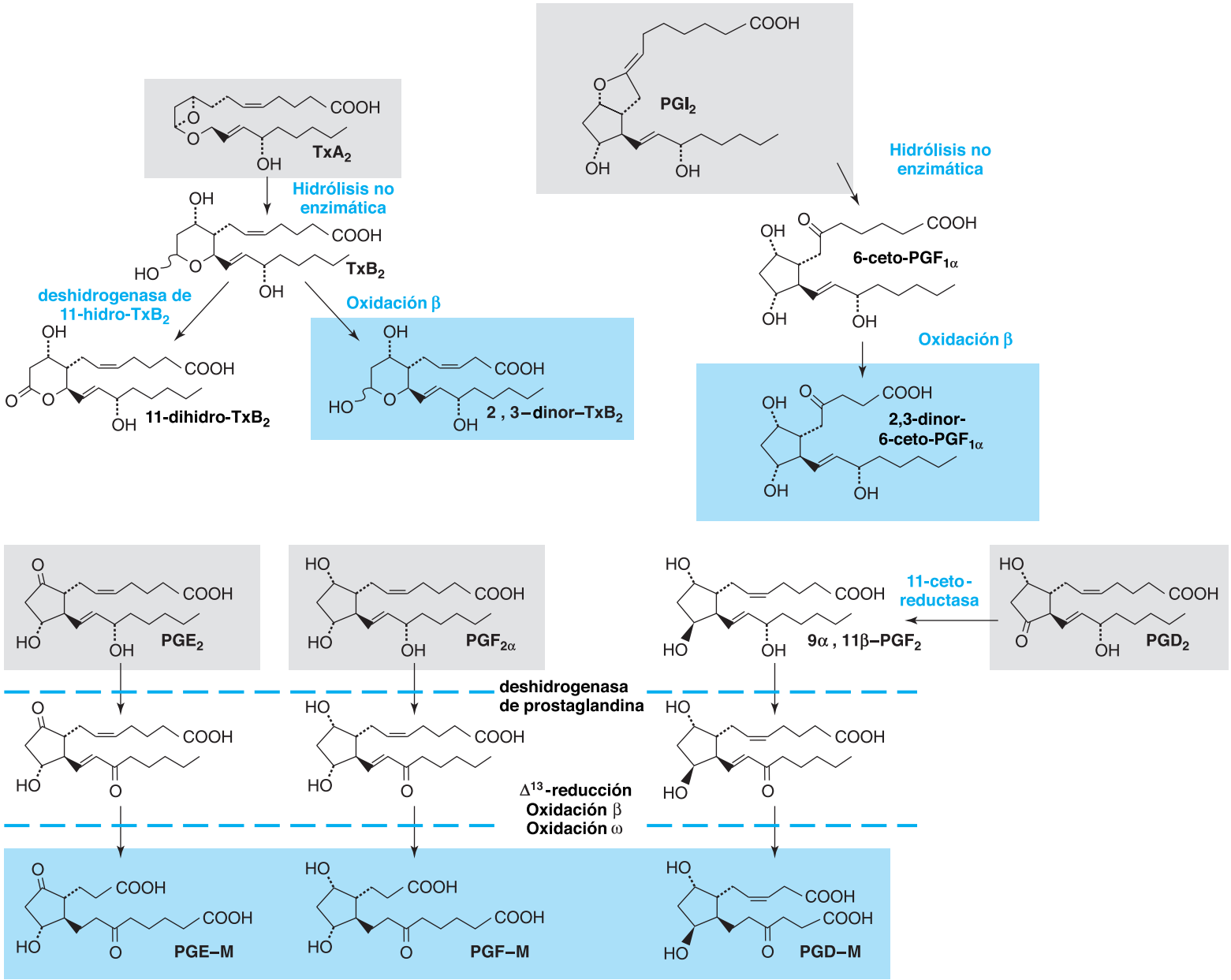


Figura 25-3. ***Vías principales de la degradación de prostanoides.*** Los metabolitos activos se denotan por *cuadros con fondo gris* y los principales metabolitos presentes en la orina por *cuadros de fondo azul.* Las *líneas interrumpidas azules* indican reacciones que utilizan procesos enzimáticos comunes. M, metabolito. *Consúltese* el texto respecto a otras abreviaturas.

Aparato cardiovascular. En casi todos los lechos vasculares la PGE_2 desencadena la vasodilatación y un descenso de la presión arterial (Narumiya *et al.*, 1999; Smyth y FitzGerald, 2003), aunque se han señalado efectos vasoconstrictores, que dependen del receptor de PGE_2 activado (*véase* más adelante en el presente capítulo). El goteo intravenoso de PGD_2 en seres humanos originó hiperemia de la mitad superior del cuerpo, congestión nasal e hipotensión; la formación ulterior de metabolitos con anillo F podría originar hipertensión. Las respuestas a $PGF_{2\alpha}$ varían según la especie y el lecho vascular; constituye una constrictora potente de arterias y venas pulmonares en el ser humano. La presión arterial aumenta por acción de la $PGF_{2\alpha}$ en algunos animales de experimentación, lo cual se debe a la venoconstricción; sin embargo, en el ser humano la $PGF_{2\alpha}$ no altera la presión arterial.

En administración intravenosa, la PGI_2 relaja los vasos de músculos de fibra lisa, lo que origina hipotensión y taquicardia refleja notable. Tiene una potencia aproximadamente cinco veces mayor que la de la PGE_2, para causar tal efecto. El TxA_2 es un vasoconstrictor potente que contrae los vasos de músculos de fibra lisa *in vitro* y también, por igual, es un constrictor de los lechos vasculares del animal íntegro y de los aislados.

Por lo general, el gasto cardíaco aumenta con las prostaglandinas de las series E y F. En diversos preparados en aislamiento se han observado efectos inotrópicos directos. Sin embargo, en el animal intacto la mayor fuerza de contracción y el aumento del latido cardíaco son en gran medida una consecuencia refleja de disminución de la resistencia periférica total.

LTC_4 y LTD_4 originan hipotensión en seres humanos (Brink *et al.*, 2003), lo cual podría deberse, al menos en parte, a disminución del volumen intravascular y también a la menor contractilidad cardíaca que resulta de una reducción notable del flujo coronario inducida por LT. A pesar de que LTC_4 y LTD_4 ejercen muy poco efecto en casi todas las arterias o venas de gran calibre, las arterias coronarias y los segmentos distales de la arteria pulmonar se contraen con concentraciones nanomolares de tales agentes. Son resistentes a esa acción constrictora los vasos renales, pero no los mesentéricos.

Los cisteinileucotrienos (*cysteinyl leukotrienes,* CysLT) tienen efectos notables en los vasos finos de la circulación. Al parecer, LTC_4 y LTD_4 actúan en el endotelio que reviste las venillas poscapilares, lo cual origina exudado de plasma; tienen una potencia 1 000 veces mayor (o más) que la de histamina, en este renglón. En concentraciones mayores, LTC_4 y LTD_4 contraen las arteriolas y disminuyen el exudado de plasma.

Los isoprostanos suelen ser vasoconstrictores, aunque hay ejemplos de vasodilatación en los vasos preconstreñidos.

Plaquetas. Las concentraciones bajas de PGE_2 intensifican la agregación plaquetaria mientras que las mayores la inhiben (Fabre *et al.*, 2001). La PGI_2 y la PGD_2 inhiben *in vitro* la agregación de plaquetas humanas.

El TxA_2, que es el principal producto de COX-1 en las plaquetas, induce la agregación de los trombocitos. Quizá de mayor importancia, el TxA_2 funciona como señal de amplificación para otros agonistas plaquetarios más potentes, como la trombina y el difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate,* ADP) (FitzGerald, 1991). Las acciones del TxA_2 en las plaquetas son frenadas por la PGI_2, que inhibe la agregación de dichas células por parte de todos los agonistas reconocidos. No se conoce con certeza la importancia biológica de la formación de 12-HETE, pero la deleción de 12-LOX plaquetario intensifica la agregación trombocítica inducida por ADP y la muerte repentina en ratones inducida por ácido araquidónico. Algunos isoprostanos incrementan la respuesta de las plaquetas a los agonistas proagregatorios *in vitro*.

Inflamación e inmunidad. Los eicosanoides cumplen una parte importante en las respuestas inflamatoria e inmunitaria, lo cual se refleja por la utilidad de los NSAID en el ser humano. En términos generales, los LT son proinflamatorios y las lipoxinas, antiinflamatorias, en tanto que los prostanoides ejercen ambos tipos de actividad.

El LTB_4 constituye un agente quimiotáctico potente para polimorfonucleares, eosinófilos y monocitos (Martel-Pelletier *et al.*, 2003). En concentraciones altas, el LTB_4 estimula la agregación de los polimorfonucleares y promueve la desgranulación y la generación de superóxidos. El LTB_4 estimula la adherencia de los neutrófilos a las células del endotelio vascular y su migración transendotelial, y estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias a partir de macrófagos y linfocitos. En términos generales, las prostaglandinas inhiben la función y la proliferación linfocitaria y suprimen la respuesta inmunitaria (Rocca y FitzGerald, 2002). La PGE_2 aplaca la respuesta humoral de los anticuerpos al inhibir la diferenciación de linfocitos B en plasmacitos secretores de anticuerpos. En los linfocitos T, la PGE_2 inhibe la proliferación estimulada por mitógeno de la liberación de linfocinas por parte de las células sensibilizadas. La PGE_2 y el TxA_2 también pueden contribuir al desarrollo de linfocitos T al regular la apoptosis de los timocitos inmaduros (Tilley *et al.*, 2001). La PGD_2, producto importante de células cebadas, es un poderoso quimioatrayente de eosinófilos e induce la quimiotaxia y la migración de linfocitos Th2 (Smyth y FitzGerald, 2003). También el producto de degradación 15d-PGJ_2 puede activar los eosinófilos *por medio del* receptor DP2 (CRTH2) (Monneret *et al.*, 2002).

Las lipoxinas ejercen efectos diversos en los leucocitos, que incluyen la activación de monocitos y macrófagos y la inhibición de la activación de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos (McMahon y Godson, 2004).

Músculo de fibra lisa. Las prostaglandinas contraen o relajan muchos músculos de fibra lisa además de los presentes en la pared de los vasos. Los LT contraen muchos músculos de ese tipo.

Músculo de bronquios y tráquea. En términos generales, la $PGF_{2\alpha}$ y PGD_2 contraen los músculos de bronquios y tráquea, mientras que

PGE_2 y PGI_2 los relajan. Los endoperóxidos prostaglandínicos y el TxA_2 contraen el músculo de fibra lisa de los bronquios en el ser humano. A pesar de su importancia en el broncoespasmo desencadenado por alergenos en cobayos, tales mediadores, a diferencia de PGD_2, parecen no tener influencia importante en dicha respuesta en el ser humano. Cerca de 10% de las personas que reciben aspirina o tNSAID terminan por mostrar broncoespasmo (Szczeklik *et al.*, 2004), lo cual podría atribuirse a un cambio en el metabolismo de AA hacia la formación de LT, según lo refleja un incremento del LTE_4 en la orina en respuesta a la estimulación con aspirina en dichos sujetos. Este cambio de sustrato parece incluir a COX-1; los pacientes con esas características no presentan broncoespasmo cuando reciben inhibidores selectivos de COX-2. El LTC_4 y sus metabolitos LTD_4 y LTE_4 son broncoconstrictores en muchas especies, incluida la humana (Brink *et al.*, 2003). Dichos leucotrienos actúan más bien en el músculo liso de las vías respiratorias y tienen una potencia miles de veces mayor que la de la histamina *in vitro* e *in vivo*. También estimulan la secreción de moco por los bronquios y causan edema de la mucosa.

La PGI_2 origina broncodilatación en muchas especies; el tejido bronquial humano es particularmente sensible, y dicha prostaglandina antagoniza la broncoconstricción inducida por otros agentes.

Útero. La $PGF_{2\alpha}$ y el TxA_2 producen contracción de tiras del útero de una mujer no embarazada, pero las prostaglandinas E las relajan. La sensibilidad a la respuesta contráctil es más notable antes de la menstruación, en tanto que la relajación alcanza su punto máximo a mitad del ciclo menstrual. Las tiras obtenidas por histerectomía de embarazadas se contraen con $PGF_{2\alpha}$ y con concentraciones bajas de PGE_2. Esta última prostaglandina, junto con la oxitocina, es esencial para el comienzo del parto. La PGI_2 y altas concentraciones de la PGE_2 originan relajación. La administración intravenosa continua de soluciones de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ a embarazadas incrementa el tono uterino (dependiendo de la dosis) y la frecuencia e intensidad de las contracciones rítmicas del útero. La reactividad de dicha víscera a las prostaglandinas se incrementa conforme evoluciona el embarazo, pero sigue siendo menor que la respuesta a la oxitocina.

Músculo de vías gastrointestinales. Las prostaglandinas E y F estimulan la contracción del músculo longitudinal principal, desde el estómago hasta el colon. Los endoperóxidos de prostaglandina, TxA_2 y PGI_2, también contraen este músculo, pero son menos activos. El músculo circular por lo regular se relaja por reacción a la PGE_2 y se contrae ante la $PGF_{2\alpha}$. Los LT poseen notables efectos contráctiles. La PG acorta el tiempo de tránsito en el intestino delgado y el colon. Luego de la ingestión de PGE se han observado diarrea, cólicos y reflujo de bilis, y son efectos adversos frecuentes (junto con náusea y vómito) en mujeres que reciben prostaglandinas para abortar. Las prostaglandinas E y F estimulan el desplazamiento de agua y electrólitos, al interior del intestino. Es posible que tales efectos expliquen la diarrea acuosa que se produce tras su administración oral o parenteral. En cambio, la PGI_2 no induce diarrea y de hecho evita la ocasionada por otras prostaglandinas.

Al parecer, la PGE_2 contribuye a la pérdida de agua y electrólitos en el cólera, enfermedad que reacciona moderadamente a la administración de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

Secreciones de estómago e intestino. En el estómago, la PGE_2 y la PGI_2 intensifican la secreción de moco *(citoprotección)*, disminuyen la secreción de ácido y aminoran el contenido de pepsina. Tales efectos son consecuencia de sus propiedades vasodilatadoras y de efectos probablemente directos en células secretorias. La PGE_2 y sus análogos inhiben también la lesión gástrica que causan diversos agentes ulcerógenos y estimulan la cicatrización de úlceras duodenales y gástricas (*véase* cap. 36). A pesar de que la COX-1 podría ser la fuente dominante de dichas prostaglandinas citoprotectoras en situaciones fisiológicas, la COX-2 predomina en la fase de cicatrización de úlceras. Los inhibidores selectivos de COX-2 y la deleción de la enzima retrasan la cicatrización de úlceras en roedores, pero no se ha definido el efecto que tales fármacos tengan en el ser humano. Los CysLT, al contraer los vasos que van al estómago, intensifican la producción de citocinas proinflamatorias y pueden contribuir a la lesión del estómago.

Riñones y formación de orina. Las prostaglandinas influyen en la excreción de sodio y agua en los riñones, al alterar el flujo sanguíneo que reciben y por efecto directo en los túbulos renales (Cheng y Harris, 2004). La PGE_2 y la PGI_2, en goteo directo en las arterias renales de perros, aumentan el flujo de sangre por ellas y estimulan la diuresis, la natriuresis y la caliuresis, aunque cambian poco la filtración glomerular. El TxA_2 disminuye el flujo de sangre por los riñones y la filtración glomerular y participa en la retroalimentación tubuloglomerular. La PGE inhibe la resorción de agua inducida por la hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH) también inhibe la resorción de cloruro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle en el conejo. Las prostaglandinas I_2, E_2 y D_2 estimulan la secreción de renina por la corteza renal, al parecer por efecto directo en las células yuxtaglomerulares granulosas.

Ojo. La $PGF_{2\alpha}$ induce la constricción del músculo esfinteriano del iris, pero su efecto global en el ojo consiste en disminuir la presión intraocular (*intraocular pressure*, IOP) al intensificar la salida de humor acuoso del ojo por medio de la red uveoescleral y trabecular. Diversos agonistas del receptor prostaglandínico F han tenido eficacia probada en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto, trastorno vinculado con la pérdida de la expresión de COX-2 en el epitelio pigmentado del cuerpo ciliar (*véase* cap. 63).

Sistema nervioso central. Se han notificado algunos efectos después de inyectar PG de diverso tipo en zonas circunscritas del encéfalo, pero los mediadores biológicamente activos identificados son las prostaglandinas E_2 y D_2. La inducción de diversos pirógenos endógenos y exógenos por la fiebre parece ser mediada por PGE_2 (Smyth y FitzGerald, 2003). La $PGF_{2\alpha}$ y PGI_2 exógenas inducen fiebre, pero no contribuyen a la respuesta pirética. La PGD_2 y el TxA_2 no inducen fiebre. Al parecer también la PGD_2 actúa en células trabeculares de la aracnoides en el prosencéfalo basal para mediar un incremento en la adenosina extracelular, la cual a su vez facilita la inducción del sueño.

Las prostaglandinas contribuyen a la aparición de dolor en regiones periféricas y en el sistema nervioso central. Aumentan las síntesis de PLA_2 y COX-2 en sitios de inflamación local que, a su vez, guardan relación con una mayor biosíntesis de la PGE_2 central (Samad *et al.*, 2002). La PGE_2 y PGI_2 sensibilizan las terminaciones de nervios periféricos a los estímulos dolorosos, al disminuir el "umbral" de los nociceptores. En el sistema nervioso central la PGE_2 intensifica la excitabilidad de las vías neuronales de transmisión del dolor en la médula espinal. El LTB_4 origina también hiperalgesia. La liberación de dichos eicosanoides durante el proceso inflamatorio actúa también como sistema amplificador del mecanismo del dolor (*véase* más adelante en el presente capítulo). En el capítulo 26 se expone la participación de la PGE_2

y la PGI_2 en la inflamación. Se ha señalado que la COX-2 interviene en algunas enfermedades del sistema nervioso y están en marcha investigaciones de inhibidores selectivos de COX-2 en la quimioprevención de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, y la epilepsia en seres humanos.

Sistema endocrino. Diversos tejidos endocrinos reaccionan a las prostaglandinas. En algunas especies la administración sistémica de la PGE_2 intensifica las concentraciones circulantes de las hormonas adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) y del crecimiento, la prolactina y las gonadotropinas. Otros efectos son la estimulación de la producción de esteroides por las suprarrenales, la estimulación de la liberación de insulina y efectos similares a los de la tirotropina en el tiroides. La participación decisiva de la $PGF_{2\alpha}$ en el parto depende de su capacidad de inducir una disminución de los niveles de progesterona, dependiente de oxitocina. La PGE_2 actúa como parte de un bucle de retroalimentación positiva al inducir la maduración de los ovocitos necesarios para la fecundación durante la ovulación y después de ella.

Los metabolitos de LOX también ejercen efectos endocrinos. 12-HETE estimula la liberación de aldosterona desde la corteza suprarrenal y media parte de la liberación de tal hormona estimulada por angiotensina II, pero no interviene en la que surge por reacción a la hormona adrenocorticotrópica.

Huesos. Las prostaglandinas son moduladoras potentes del metabolismo del hueso. La PGE_2 estimula la formación y la

Cuadro 25-1

Receptores eicosanoides

RECEPTOR	LIGANDO PRIMARIO	LIGANDO SECUNDARIO	ACOPLAMIENTO PRIMARIO	FENOTIPO MAYOR EN RATONES GENOINACTIVADOS
DP_1	PGD_2		↑cAMP (G_s)	↓Asma alérgica
DP_2/$CHRT_2$	PGD_2	¿15d-PGJ_2?	↑$Ca^{2+}{}_i$ (G_i)	?
EP_1	PGE_2		PLC (G_q)	Menor respuesta del colon a los carcinógenos
EP_2	PGE_2		↑cAMP	Disminución de la ovulación y la fertilización; hipertensión sensible a sodio
$EP_{3A–D}$	PGE_2		↓cAMP (G_i) ↑cAMP (G_s) ↑PLC (G_q)	Resistencia a pirógenos
EP_4	PGE_2		↑cAMP (G_s)	Persistencia del conducto arterioso
$FP_{A,B}$	$PGF_{2\alpha}$	¿IsoP?	PLC (G_q)	Ineficacia del parto
IP	PGI_2	PGE_2	↑cAMP (G_s)	↑Respuesta trombótica, ↓respuesta a lesión vascular
$TP_{\alpha,\beta}$	TxA_2	IsoPs	↑PLC (G_q, G_i, $G_{12/13}$, G_{16})	↑Tiempo de hemorragia, ↑respuesta a lesión vascular
BLT_1	LTB_4		G_{16}, G_i	Moderada supresión de reacción inflamatoria
BLT_2	LTB_4	12(*S*)-HETE 12(*R*)-HETE	Similar a G_q; similar a G_i; similar a G_s	?
$CysLT_1$	LTD_4	LTC_4 y LTE_4	↑PLC (G_q)	↓Respuesta de permeabilidad vascular inmunitaria innata y adaptativa, ↑reacción inflamatoria y fibrótica pulmonar
$CysLT_2$	LTC_4 y LTD_4	LTE_4	↑PLC (G_q)	↓Reacción inflamatoria y fibrótica de pulmones

El cuadro incluye las principales clases de receptores eicosanoides y sus características de señalización. Se indican las variantes por empalme cuando así conviene. También se incluyen los fenotipos mayores en modelos de ratones genoinactivados. ABREVIATURAS: $Ca^{2+}{}_i$, Ca^{2+}, citosólico; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; PLC, fosfolipasa C (su activación ocasiona un incremento en la generación celular de inositol fosfato y diacilglicerol, e incremento de $Ca^{2+}{}_i$); IsoP, isopostanos; DP_2 es un miembro de la superfamilia del receptor de fMLP; fMLP, formil-metionil-leucil-fenilalanina (*phenylalanine*). *Consúltese* el texto respecto a otras abreviaturas.

resorción del tejido óseo por sus actividades osteoblásticas y osteoclásticas, que influyen en la potencia y la composición de dicho tejido (Narumiya *et al*., 1999; Smyth y FitzGerald, 2003).

Mecanismo de acción de los eicosanoides. Muchas de estas respuestas pueden entenderse si se considera la distribución de los receptores eicosanoides y su acoplamiento a sistemas de segundo mensajero que modulan la actividad celular.

Receptores prostaglandínicos. Las prostaglandinas activan los receptores de membrana que están cerca de sus sitios de formación. La diversidad de sus efectos se explica en gran medida por su interacción con una familia heterogénea de receptores precisos (cuadro 25-1). Todos los receptores eicosanoides son receptores acoplados a proteína G que interactúan con G_s, G_i o G_q para modular las actividades de la adenililciclasa y la fosfolipasa C (*véase* cap. 1). En el caso de receptores correspondientes a prostaciclina (receptor IP), la $PGF_{2\alpha}$ (receptor FP), y el TxA_2 (receptor TP), se han identificado productos de un solo gen. Se han clonado cuatro receptores de la PGE_2 diferentes (EP 1-4) y dos receptores PGD_2 (DP_1 y DP_2). Tal vez sea posible obtener más isoformas de TP (α y β), FP (A y B) y EP_3 (A-D) mediante ayuste (corte y empalme) de mRNA diferencial (Narumiya *et al.*, 1999; Smyth y FitzGerald, 2003).

Vías y expresión de señales celulares. Al parecer, los receptores prostanoides provienen de un receptor ancestral EP y comparten en gran medida su homología. La comparación filogenética de la familia en cuestión indica tres subgrupos: el primero consiste en los receptores relajantes EP_2, EP_4, IP, y DP_1 que incrementan la generación de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico celular; el segundo consta de los receptores contráctiles EP_1, FP y TP que incrementan los niveles citosólicos de calcio, y el tercero consta solamente de EP_3 (por ahora), que se asocia a incremento del calcio intracelular y disminución del AMP cíclico. El receptor de DP_2 es una excepción, y no guarda relación con otros receptores prostanoides; más bien es miembro de la superfamilia de receptores de fMLP (cuadro 25-1).

Las isoformas del receptor TP_α y TP_β se acoplan *por medio de* G_q y otras proteínas G para activar la vía PLC-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3)-Ca^{2+}. La activación de receptores TP también puede activar o inhibir la adenililciclasa *por medio de* G_s (TP_α) o G_i (TP_β), respectivamente, y enviar señales por la *vía* de G_q y proteínas similares hasta la cinasa de la proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP), que es la que envía señales en las vías. TP se expresa en plaquetas, vasos, pulmones, riñones, corazón, timo o bazo.

El receptor IP se acopla a G_s para estimular la actividad de adenililciclasa. Se expresa en muchos tejidos y células, como los de riñones, pulmones, columna, hígado, vasos y corazón en el ser humano.

El receptor DP_1 también se acopla con la adenililciclasa a través de G_s. Es el menos abundante de los receptores prostanoides y se ha señalado su escasez en el mRNA en el íleon, el pulmón, el estómago y el útero de ratones. El receptor DP_1 se expresa también en el sistema nervioso central (SNC), donde su presencia parece limitarse específicamente a las leptomeninges. El receptor DP_2 se acopla con la vía G_q-PLC-IP_3 para incrementar el nivel de calcio intracelular. Se le identifica en células T y eosinófilos y en el plano de separación maternofetal en la decidua humana.

Los receptores EP_2 y EP_4 activan la adenilatociclasa *por medio de* G_s. El receptor EP_2 se expresa a un nivel mucho menor en innumerables tejidos y puede inducirse por reacción a estímulos inflamatorios, lo cual sugiere participación diferente de estos dos receptores EP acoplados a G_s. El receptor EP_1, *por medio de* una proteína G no clasificada, y el receptor EP_{3D}, por medio de G_q, activan la vía de PLC-IP_3-calcio. Los receptores EP_{3B} y EP_{3C} se acoplan con la activación de la adenililciclasa mediada por G_s; las isoformas EP_{3D} y EP_{3A} inhiben a la adenililciclasa *por medio de* G_i. Los receptores EP_1 y EP_2 tienen una distribución más limitada que los receptores EP_3 y EP_4.

Los receptores FP_A y FP_B se acoplan *por medio de* G_q-PLC-IP_3 para movilizar calcio celular, y activan la proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC). Además, la estimulación de FP activa la cinasa de Rho, lo cual da lugar a la formación de fibras de "sobretensión" de actina, fosforilación de la cinasa de adherencia focal p125 y redondeamiento celular. El receptor FP se expresa en los riñones, corazón, pulmones, estómago y ojos, y abunda en el cuerpo amarillo o lúteo, donde su perfil de expresión varía durante el ciclo estral.

Receptores leucotriénicos y lipoxínicos. Se han identificado receptores de leucotrienos y lipoxinas (Brink *et al.*, 2003) (cuadro 25-1). Existen dos receptores de LTB_4 (BLT_1 y BLT_2) y los cisteinileucotrienos ($CysLT_1$ y $CysLT_2$). ALX, un receptor lipoxínico único es idéntico al receptor formilpéptido-1 (fMLP-1); la nomenclatura incluye ahora ALX_4 como su ligando natural y más potente. No se ha clonado todavía un supuesto receptor LXB_4. Se ha planteado la resistencia de receptores para HETE, pero no se les ha aislado.

Vías y expresión de señales celulares. La comparación filogenética indica la existencia de dos conjuntos de receptores de leucotrienos y lipoxina: los receptores quimioatrayentes (BLT_1, BLT_2 y ALX), que también contienen el receptor DP_2 para PGD_2 y los receptores cisteinileucotriénicos ($CysLT_1$ y $CysLT_2$). Todos son receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) y se acoplan con G_q y otras proteínas G (cuadro 25-1), según el contexto celular. El receptor BLT_1 se expresa predominantemente en los leucocitos, timo y bazo, en tanto que BLT_2, que es el de baja afinidad para LTB_4, aparece en bazo, leucocitos, ovario, hígado e intestino. BLT_2 se liga a 12(*S*)- y 12(*R*)-HETE con razonable afinidad, aunque no se ha dilucidado la importancia biológica de tal observación.

Se han estudiado en mayor detalle los receptores $CysLT_1$ que los $CysLT_2$ y predominantemente LTD_4 como agonistas. La activación de G_q que culmina en incremento del calcio intracelular, es la principal vía de señales conocida. Los $CysLT_1$ se expresan en el pulmón y el músculo liso intestinal, el bazo y en leucocitos de sangre periférica, en tanto que $CysLT_2$ se detecta en el corazón, bazo, leucocitos de sangre periférica, médula suprarrenal y encéfalo.

Las respuestas a la activación del receptor ALX varían con cada tipo celular. En los neutrófilos humanos se estimula la liberación de AA, en tanto la movilización de calcio se bloquea; en los monocitos, LXA_4 estimula la movilización de dicho mineral. El receptor ALX se expresa en los pulmones, los leucocitos de sangre periférica y el bazo.

Otros agentes. Otros metabolitos del ácido araquidónico (como isoprostanos, ácidos epoxieicosatrienoicos y hepoxilinas) poseen actividades biológicas potentes y hay datos de receptores distintos para algunas de las sustancias mencionadas. Los isoprostanos al parecer actúan como ligandos "fortuitos" en el receptor TP (Audoly *et al.*, 2000), lo cual puede ser importante en la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares. Algunos eicosanoides, y muy particularmente 15-desoxi-$\Delta^{12,14}$-PGJ_2 (15d-PGJ_2), producto de deshidratación de PGD_2, según algunos señalamientos, son ligandos endógenos para una familia de receptores del núcleo llamados *receptores activados del proliferador de peroxisoma* (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR) que regulan el metabolismo de lípidos y la proliferación y la diferenciación celulares. Sin embargo, sus afinidades por PPAR son bastante menores que las de los receptores de superficie celular, lo cual plantea dudas respecto a la importancia fisiológica de la interacción ligando-receptor. 15d-PGJ_2 puede ligarse *in vitro* a PPARγ, pero las cantidades formadas *in vivo* son de magnitud mucho menor que las necesarias para la activación de PPAR (Bell-Parikh *et al.*, 2003).

Prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos endógenos: funciones en procesos fisiológicos y patológicos

La biosíntesis amplísima y los innumerables efectos farmacológicos de los eicosanoides se reflejan en sus complejas características fisiológicas y fisiopatológicas. La obtención de ratones que tienen perturbaciones "preestablecidas" de genes que regulan la biosíntesis y también los receptores de eicosanoides, ha revelado la participación inesperada de estos autacoides y ha esclarecido hipótesis referentes a su función (Austin y Funk, 1999; Narumiya y FitzGerald, 2001; Smyth y FitzGerald, 2003).

Plaquetas. La agregación plaquetaria origina la activación de fosfolipasas de membrana, con liberación de AA y la biosíntesis consecutiva de eicosanoides. En las plaquetas humanas, los dos principales eicosanoides formados son TxA_2 y 12-HETE, aunque también eicosanoides de otros orígenes (como PGI_2 derivado del endotelio vascular) también afectan la función plaquetaria. La mutación natural del primer bucle intracelular del receptor TP conlleva una leve diátesis hemorrágica y resistencia a la capacidad de agregación plaquetaria a agonistas de TP (Hirata *et al.,* 1994). La importancia de la vía del tromboxano A_2 se deduce de la eficacia de la aspirina en dosis pequeñas para la prevención secundaria de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular isquémico. Además, en los síndromes de arteria coronaria agudos se intensifica extraordinariamente la formación de tromboxanos en las plaquetas (Fitzgerald *et al.,* 1986). La deleción del receptor TP en los ratones prolonga el tiempo de hemorragia, hace que las plaquetas no reaccionen a agonistas de TP, modifica su respuesta a la colágena (pero no a ADP) y aplaca la respuesta a los vasopresores y la reacción proliferativa a la lesión vascular.

PGI_2 inhibe la agregación plaquetaria y disgrega cúmulos preformados. La deficiencia del receptor IP en los ratones no altera en grado considerable la agregación plaquetaria *ex vivo* (Yang *et al.,* 2002). Sin embargo, la PGI_2 limita *in vivo* la activación plaquetaria por el tromboxano A_2, lo cual aminora la reacción trombótica a las lesiones vasculares (Cheng *et al.,* 2002). La deleción del receptor IP aumenta la respuesta a la lesión de isquemia-reperfusión. Las concentraciones altas de la PGE_2 liberada por reacción a mediadores mayores de la inflamación también activan el receptor IP e inhiben la agregación plaquetaria. Las concentraciones pequeñas de PGE_2 activan al receptor EP_3, lo cual permite la agregación de trombocitos (Fabre *et al.,* 2001).

Reproducción y parto. Los estudios con ratones genoinactivados confirman la participación de las prostaglandinas en la reproducción y el parto (Austin y Funk, 1999; Narumiya y FitzGerald, 2001; Smyth y FitzGerald, 2003). La $PGF_{2\alpha}$ derivada de COX-1, parece ser importante en la luteólisis, dato que es congruente con el retraso del parto en ratonas con deficiencia de COX-1. El incremento ulterior en la cantidad de COX-2 genera prostanoides, incluidos $PGF_{2\alpha}$ y el TxA_2, que son importantes en las etapas finales del parto. Las ratonas sin COX-1 y sin oxitocina parieron normalmente, lo cual demostró la interrelación trascendental entre $PGF_{2\alpha}$ y la oxitocina al comienzo del parto. Las ratonas con deficiencia del receptor EP_2 muestran un defecto previo a la implantación, que podría explicar algunas de las dificultades de crianza que surgen en los ratones sin COX-2 (genoinactivados).

Vasos. La PGE_2 y PGI_2 generados localmente modulan el tono vascular. La PGI_2, que es el principal metabolito del ácido araquidónico liberado del endotelio vascular, proviene predominantemente de COX-2 en el ser humano (Catella-Lawson *et al.,* 1999; McAdam *et al.,* 1999) y es regulado por fuerzas de cizallamiento y por autacoides vasoconstrictores y vasodilatadores. Los estudios en animales genoinactivados han aportado datos en contra de la participación de PGI_2 en la conservación homeostática del tono vascular; los polimorfismos de la sintasa de PGI se han vinculado con la hipertensión esencial y el infarto del miocardio (Smyth y FitzGerald, 2003). La PGI_2 limita la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia y la hipertensión sistémica inducida por la angiotensina II. La deficiencia de los receptores EP_1 o EP_4 disminuye la presión arterial en reposo en ratones machos; la deficiencia del receptor EP_1 se acompaña de una mayor actividad de renina-angiotensina. Los animales con deficiencia de ambos tipos de receptores (EP_2 y EP_4) terminan por mostrar hipertensión en respuesta a una dieta con abundante sodio, lo cual refleja la importancia de la PGE_2 en la conservación del flujo sanguíneo por riñones y la excreción de sodio (*véase* más adelante en este capítulo). Se ha afirmado que PGI_2 y PGE_2 intervienen en la hipotensión que surge en el choque séptico. La PG también podría intervenir en la conservación del flujo de sangre por la placenta.

Por medio del receptor EP_4, la PGE_2 derivada de COX-2 conserva abierto y funcionante el conducto arterioso hasta el nacimiento, cuando al disminuir los niveles de PGE_2 (consecuencia del mayor metabolismo de dicha prostaglandina), se cierra dicho conducto (Coggins *et al.,* 2002). Los tNSAID (antiinflamatorios no esteroideos tradicionales) inducen el cierre del conducto arterioso en neonatos (*véase* cap. 26). Contra lo que se esperaría, los animales sin el receptor EP_4 fallecen por persistencia del conducto arterioso durante el periodo perinatal (cuadro 25-1), porque falta *in utero* el mecanismo que controla su desarrollo y su remodelación al nacimiento. La PGI_2 limita específicamente la proliferación de músculo liso inducida por TxA_2 en las lesiones vasculares, lo cual sugiere que los prostanoides en cuestión participan en la remodelación vascular (Cheng *et al.,* 2002).

Pulmones. Cuando se lo estimula con un antígeno apropiado, el tejido pulmonar sensibilizado emite una mezcla compleja de autacoides. En este fenómeno se generan sustancias broncodilatadoras derivadas de COX (PGE_2) y broncoconstrictoras (como $PGF_{2\alpha}$, TxA_2 y PGD_2). Los polimorfismos en los genes de la sintasa de PGD_2 y el receptor TP se han vinculado con el asma en el ser humano, y la deleción del receptor DP_1 en ratones disminuye netamente la infiltración de linfocitos y eosinófilos inducida por alergeno y la hiperreactividad de las vías respiratorias (Smyth y FitzGerald, 2003).

Es probable que CysLT predomine durante la constricción de origen alérgico de las vías respiratorias (Drazen, 1999). La deficiencia de 5-LOX restringe el ingreso de eosinófilos a las vías respiratorias y aplaca la broncoconstricción. Además, a diferencia de los inhibidores de COX y de antagonistas histaminérgicos, los antagonistas del receptor CysLT e inhibidores de 5-LOX son eficaces para combatir el asma en el ser humano (*véase* antes en el presente capítulo). El metabolismo relativamente lento de LT en los pulmones contribuye a la broncoconstricción persistente que surge después de estimulación con el antígeno, y que podría intervenir en la hipertonía bronquial que se observa en asmáticos en los periodos entre crisis (*véase* cap. 27).

Riñones. El empleo a largo plazo de todos los inhibidores de COX es obstaculizado por la aparición de hipertensión, edema e insuficiencia cardíaca congestiva en un número importante de pacientes. La PGE_2, junto con PGI_2 al parecer derivado de COX-2, interviene decisivamente para conservar el flujo de sangre por los riñones y la excreción de sodio, en tanto que podría desempeñar un papel contrario, según algunos datos, TxA_2 vasoconstrictor derivado de COX-1. La biosíntesis de la PGE_2 y PGI_2 aumenta por factores que disminuyen el flujo sanguíneo renal (como la estimulación de los nervios simpáticos; angiotensina II).

El síndrome de Bartter es un rasgo recesivo autosómico que se manifiesta en la forma de alcalosis metabólica hipocaliémica. El síndrome es consecuencia de la absorción inapropiada de sodio por los riñones, causada predominantemente por mutaciones disfuncionales en el cotransportador NKCC2 de Na^+-K^+-$2Cl^-$, sustancia en la que se enfoca

la acción de los diuréticos con actividad en el asa de Henle, en su rama gruesa ascendente (Simon *et al.*, 1996) (*véase* cap. 28). El síndrome también puede resultar de alteraciones disfuncionales en las proteínas cuyas actividades limitan la función de NKCC2: el canal del potasio ROMK2 (Kir1.1) que recicla potasio y lo lleva al líquido tubular; el canal membranario basolateral del cloruro, ClC-Kb, y Barttin, la proteína membranaria integral que forma la subunidad β del heterómero ClC-Kb (O'Shaughnessy y Karet, 2004). Se llama también *síndrome de hiperprostaglandina E* la variante prenatal del síndrome de Bartter, por disfunción de ROMK2. El mayor nivel de la PGE_2 puede exacerbar los síntomas de la pérdida de sodio y agua. No se ha definido la relación entre ROMK2 disfuncional y la mayor síntesis de la PGE_2. Sin embargo, en personas con síndrome de Bartter prenatal, la inhibición de COX-2 aplaca muchos de los síntomas clínicos (Nusing *et al.*, 2001).

Respuestas inflamatoria e inmunitaria. Las prostaglandinas (PG) y los leucotrienos (LT) se sintetizan en respuesta a estímulos diversos que desencadenan reacciones inflamatorias inmunitarias, y los eicosanoides contribuyen en forma importante a la inflamación y la inmunidad (Tilley *et al.*, 2001; Brink *et al.*, 2003). La biosíntesis de prostanoides aumenta considerablemente en tejidos inflamados. El reclutamiento de leucocitos y la inducción de expresión de COX-2 por estímulos inflamatorios sentaron las bases racionales para la obtención de inhibidores específicos de COX-2 para tratar enfermedades inflamatorias crónicas (*véase* cap. 26). Sin embargo, la COX-1 también interviene en la inflamación: al parecer COX-1 es la que explica la producción inmediata y COX-2 la producción sostenida de prostanoides después que actúa un estímulo inflamatorio.

En general, los prostanoides estimulan la aparición de inflamación aguda, aunque se conocen excepciones, como las acciones inhibidoras de la PGE_2 en la activación de células cebadas (Tilley *et al.*, 2001). Además, la deleción de COX-2 y en menor grado la de COX-1, conlleva colitis inflamatoria de máxima intensidad, dato congruente con la exacerbación de la enteropatía inflamatoria que se observa en personas que reciben tNSAID. La PGE_2 y PGI_2 intensifican en grado extraordinario la formación de edema y la infiltración por leucocitos, al estimular el flujo de sangre por la región inflamada. Las dos sustancias se han vinculado con dolor e inflamación y ambas potencian la actividad algógena de la bradicinina y otros autacoides.

Los leucotrienos son mediadores potentes de la inflamación. La deleción de 5-LOX o FLAP aplaca las reacciones inflamatorias (Austin y Funk, 1999). La obtención de ratones con deficiencia de BLT_1 confirma la importancia de LTB_4 en la quimiotaxia, la adherencia y el reclutamiento de leucocitos, al tejido inflamado (Toda *et al.*, 2002). La mayor permeabilidad vascular que resulta de estímulos innatos y adaptativos de índole inmunitaria se ve superada en ratones con deficiencia de $CysLT_1$ o sintasa de LTC_4 (*véase* Kanaoka y Boyce, 2004) (cuadro 25-1). La deleción de la sintasa de LTC_4 (y la consecuente pérdida de la biosíntesis de CysLT) o de $CysLT_2$, disminuyó la inflamación y la fibrosis pulmonares crónicas por reacción a la bleomicina. En cambio, la ausencia de $CysLT_1$ originó una respuesta demasiado intensa. Esos datos demuestran la participación de $CysLT_2$ para estimular la inflamación crónica y la participación inesperada de $CysLT_1$ para antagonizarla.

Cáncer. Ha suscitado notable interés la participación de las prostaglandinas y de COX-2 en la génesis del cáncer. El TxA_2 derivado de COX-2, la PGE_2 y PGI_2 estimulan la angiogénesis necesaria para todas las etapas de la carcinogénesis. Un aspecto de particular interés es la participación de COX-2 en los cánceres de colon y mama. Diversas prostaglandinas inducen la proliferación de células del cáncer de colon y los inhibidores de COX disminuyen la formación de tumores en dicho órgano en animales de experimentación. Por consiguiente, en grandes estudios epidemiológicos, el uso concomitante de tNSAID conlleva una disminución de 40 a 50% en el riesgo relativo de que surja cáncer de colon. Además, en personas con poliposis coli familiar, los inhibidores de ciclooxigenasa disminuyen en grado relevante la formación de pólipos (Williams *et al.*, 1999). Un polimorfismo en COX-2 ha sido vinculado con el mayor riesgo de cáncer de colon (Cox *et al.*, 2004). Los datos de algunos estudios sugieren que la expresión de COX-2 se vincula con marcadores de la evolución tumoral en el cáncer de mama. En tejido mamario de la ratona COX-2 es prooncógeno (Liu *et al.*, 2001), en tanto que el consumo de aspirina conlleva un menor riesgo de esa forma de cáncer en las mujeres, en particular de los tumores que poseen receptores hormonales (Terry *et al.*, 2004).

Usos terapéuticos

Inhibidores y antagonistas. Dadas las importantes y diversas funciones de los eicosanoides en la economía corporal, recursos como la emulación de sus efectos con agonistas estables, inhibición de la formación de eicosanoides y antagonismo de la acción de sus receptores, originan respuestas manifiestas y terapéuticamente útiles. Como se señaló antes en este capítulo y en el 26, los tNSAID y sus subclases de inhibidores selectivos de COX-2 se utilizan extensamente como antiinflamatorios, en tanto que a menudo se emplea la aspirina en dosis bajas como cardioprotector. Los antagonistas de leucotrienos son útiles en el tratamiento de personas con asma y los agonistas de FP se usan para tratar el glaucoma de ángulo abierto. Los agonistas de EP se utilizan para inducir el parto y aplacar la irritación estomacal causada por el consumo de antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

No se cuenta aún con antagonistas selectivos potentes de los receptores prostanoides para uso humano. Los antagonistas de TP están en estudio en enfermedades cardiovasculares, en tanto que en fase de evaluación agonistas y antagonistas de EP para tratar fracturas óseas y osteoporosis. En Estados Unidos se ha aprobado el empleo de antagonistas activos de LTC_4 y D_4 ingeridos, para tratar el asma (*véase* cap. 27). Actúan mediante su enlace al receptor $CysLT_1$ e incluyen montelukast y zafirlukast. En sujetos con asma de leve a moderadamente intensa producen broncodilatación, disminuyen la broncoconstricción causada por el ejercicio y la exposición al antígeno, y reducen la necesidad de utilizar agonistas adrenérgicos β_2 por parte del paciente (Drazen, 1997). Su eficacia se ha demostrado también en personas con asma inducida por aspirina.

El uso terapéutico de eicosanoides o de sus propios derivados se ha visto limitado en cierta forma porque la administración sistémica de los prostanoides a menudo conlleva notables efectos adversos, y porque en la circulación su semivida es breve. Sin embargo, a pesar de las limitaciones mencionadas, algunos prostanoides tienen utilidad en las situaciones clínicas que se exponen en seguida.

Aborto terapéutico. Ha surgido enorme interés en los efectos de las prostaglandinas en el aparato reproductor de la mujer. Al principio del embarazo su acción como *abortifaciente* es variable y a menudo incompleta y conlleva efectos adversos. Sin embargo, dichos compuestos parecen ser útiles en la amenaza de aborto y la gestación molar y se han usado ampliamente para inducir el aborto en el segundo trimestre. Algunos estudios han señalado que la aplicación intravaginal, o la ad-

ministración sistémica del análogo PGE_1 *misoprostol* en combinación con *mifepristona* (RU486) o *metotrexato* (Christin-Maitre *et al.*, 2000), es muy eficaz para detener el embarazo en sus comienzos.

PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ inducen el parto al término de la gestación. Sin embargo, tendrían mayor utilidad si se usan para facilitarlo al estimular la maduración y la dilatación del cuello uterino.

Citoprotección en el estómago. La capacidad de algunos análogos de la prostaglandina para suprimir úlceras en el estómago es una propiedad de importancia terapéutica. De todos ellos, el misoprostol (CYTOTEC), análogo de la PGE_1, ha sido aprobado por la estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA). Por lo visto, este fármaco cura las úlceras con la misma eficacia que los antagonistas del receptor H_2 (*véase* cap. 36). Sin embargo, dicho prostaglandínico no siempre ha producido alivio del dolor ulcerógeno ni curación de úlceras duodenales. En la actualidad se le utiliza más bien para evitar úlceras que suelen aparecer durante la administración prolongada de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). En estos casos, el misoprostol parece tener la misma eficacia que el *omeprazol*, inhibidor de la bomba de protones.

Impotencia. Cabe utilizar PGE_1 *(alprostadilo)* para tratar la impotencia. La inyección intracavernosa de dicha prostaglandina origina erección parcial o completa en varones impotentes que no tienen trastornos del árbol vascular ni lesión del cuerpo cavernoso. La erección dura 1 a 3 h y es suficiente para consumar el coito. La PGE_1 es más eficaz que la papaverina. El agente en cuestión se expende en la forma de polvo estéril que se reconstituye con agua para su inyección (CAVERJECT), aunque su uso ha sido superado en gran medida por el de los inhibidores de PDE5 como *sildenafilo, tadalafilo* y *vardenafilo* (*véase* cap. 31).

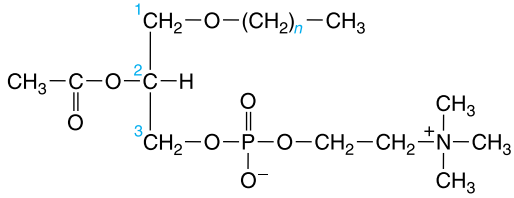
Conservación del conducto arterioso abierto. En los neonatos, el conducto arterioso es muy sensible a la vasodilatación producida por PGE_1. La conservación del libre tránsito por el conducto puede tener importancia hemodinámica en algunos neonatos con cardiopatías congénitas. La PGE_1 (alprostadilo, PROSTIN VR PEDIATRIC) es muy eficaz como paliativo, pero no como agente terapéutico definitivo, para conservar temporalmente abierto el conducto hasta que pueda realizarse una operación. En cerca de 10% de los neonatos sometidos a ese tratamiento se observa apnea, particularmente en quienes pesaron menos de 2 kg al nacer.

Hipertensión de la arteria pulmonar. La hipertensión primaria de la arteria pulmonar es una rara enfermedad idiopática que afecta predominantemente a adultos jóvenes. Culmina en insuficiencia del hemicardio derecho y suele ser fatal. La administración prolongada de PGI_2 (*epoprostenol*, FLOLAN) ha diferido o anulado la necesidad de trasplante pulmonar o de corazón-pulmones en diversos sujetos. Además, muchas personas afectadas muestran disminución notable de los síntomas después de recibir PGI_2 (McLaughlin *et al.*, 1998). El epoprostenol se ha utilizado con buenos resultados para tratar la hipertensión portopulmonar causada por hepatopatías, también con el objetivo de facilitar el trasplante definitivo (Krowka *et al.*, 1999).

FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO

Historia. En 1971, Henson demostró que un factor soluble liberado por los leucocitos originaba agregación plaquetaria. Benveniste *et al*. definieron el factor en cuestión como un lípido polar y lo llamaron *factor activador plaquetario* (PAF). En ese periodo, Muirhead describió un lípido polar antihipertensor de los riñones (*antihypertensive polar renal lipid,* APRL) producido por las células intersticiales de la médula del riñón, que al final resultó ser idéntico a PAF. Hanahan *et al*. sintetizaron para esa fecha el acetilgliceriléterfosforilcolina (*acetylglycerylether-phosphorylcholine,* AGEPC) y señalaron que dicho fosfolípido poseía propiedades químicas y biológicas idénticas a las del PAF. La identificación independiente de las estructuras del PAF y APRL señaló que ambas eran idénticas a AGEPC. El nombre aceptado de tal sustancia es factor activador plaquetario (PAF); sin embargo, sus acciones van mucho más allá de las que ejerce en las plaquetas.

Características químicas y biosíntesis. El PAF es una 1-*O*-alquil-2-acetil-*sn*-glicero-3-fosfocolina. Su estructura es:



FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO (n = 11 a 17)

El factor activador plaquetario (PAF) contiene un grupo alquilo de cadena larga unido al esqueleto glicerólico por un enlace éter en posición 1 y un grupo acetilo en posición 2. El PAF en realidad representa una familia de fosfolípidos, porque el grupo alquilo en posición 1 puede tener de 12 a 18 átomos de carbono de longitud. En los neutrófilos humanos el PAF consiste predominantemente en una mezcla de éteres de 16 y de 18 carbonos, pero su composición puede cambiar cuando se estimula a las células.

A semejanza de los eicosanoides, el PAF no se almacena en las células, sino que se sintetiza por reacción a estímulos. La vía principal por la cual el PAF se genera incluye al precursor 1-*O*-alquil-2-acil-glicerofosfocolina, lípido presente en altas concentraciones en las membranas de muchos tipos de células. Los sustituyentes 2-acilo incluyen ácidos araquidónicos. A partir de ese sustrato se sintetiza PAF en dos fases (fig. 25-4). La primera entraña la acción de la fosfolipasa A_2, la enzima inicial para la biosíntesis de eicosanoides, y con ello se forma 1-*O*-alquil-2-liso-glicerofosfocolina (liso-PAF) y un ácido graso libre (por lo

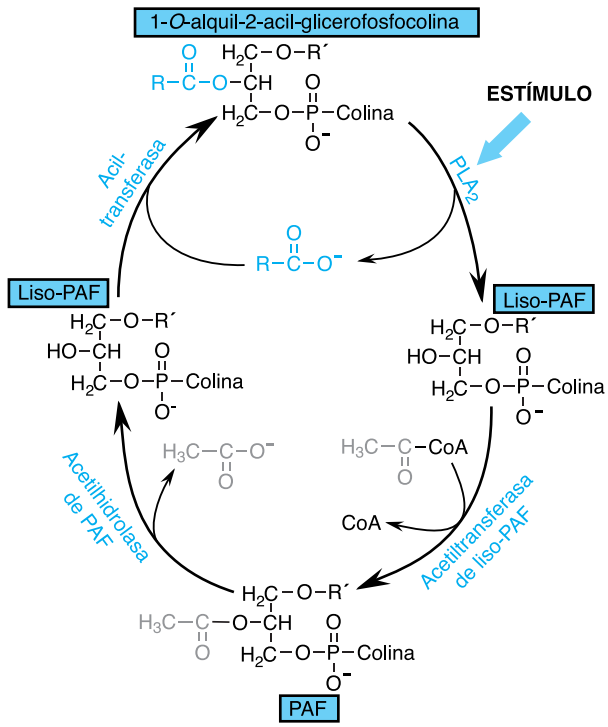


Figura 25-4. ***Síntesis y degradación del factor activador plaquetario.*** $RCOO^-$ es una mezcla de ácidos grasos, pero está enriquecido en el ácido araquidónico, que puede metabolizarse en la forma de eicosanoides. CoA, coenzima A.

común AA) (Prescott *et al.*, 2000). Por lo expuesto, existe una estrecha vinculación de la síntesis de eicosanoides y del PAF, y la deleción de $cPLA_2$ en ratones origina una pérdida casi completa de la generación de prostanoides y del PAF. La segunda fase, que es cineticolimitante, está a cargo de la acetiltransferasa de acetilcoenzima-A-liso-PAF. La síntesis del PAF puede producirse *de novo;* un sustituyente fosfocolínico es transferido al alquilacetilglicerol por una transferasa de acetilcoenzima-A de lisoglicerofosfato. La vía en cuestión puede contribuir a los niveles fisiológicos del PAF para las funciones celulares normales. La síntesis del PAF puede ser estimulada durante reacciones de antígeno-anticuerpo por acción de agentes diversos que incluyen péptidos quimiotácticos, trombina, colágena y otros autacoides; también PAF puede estimular por sí mismo su formación. La fosfolipasa y la acetiltransferasa son enzimas que dependen del calcio; por tal razón la síntesis del PAF es regulada por la cantidad disponible de dicho mineral.

La inactivación del PAF también ocurre en dos etapas (Stafforini *et al.*, 1997) (fig. 25-4). En el comienzo, la acetilhidrolasa de PAF separa el grupo acetilo del PAF para formar liso-PAF; dicha enzima, una fosfolipasa A_2 del grupo VI, existe en sus isoformas secretada e intracelular y muestra notable especificidad por fosfolípidos con cadenas acilo cortas en la posición *sn*-2. Después liso-PAF se transforma en 1-*O*-alquil-2-acil-glicerofosfocolina por una aciltransferasa.

El PAF es sintetizado por plaquetas, eosinófilos, monocitos, células cebadas, eosinófilos y células del mesangio y la médula renales y del endotelio vascular. El PAF se libera en los monocitos, pero lo retienen leucocitos y células endoteliales. En estas últimas aparece en la superficie para enviar señales yuxtacrinas (Prescott *et al.*, 2000).

Además de las vías enzimáticas mencionadas se pueden formar moléculas similares a PAF a partir de la fragmentación oxidativa de fosfolípidos de membrana (*oxidative fragmentation of membrane phospholipids*, oxPL) (Prescott *et al.*, 2002). La cantidad de los compuestos mencionados aumenta en casos de estrés oxidativo, como ocurre en el tabaquismo, y difieren estructuralmente del PAF en que contienen un ácido graso en la posición *sn*-1 de glicerol, unido por un enlace éster y diversos grupos acilos de cadena corta en la posición *sn*-2. OxPL simulan la estructura del PAF en grado suficiente para ligarse a su receptor (*véase* más adelante en el presente capítulo) y desencadenar las mismas respuestas. A diferencia de la síntesis del PAF, perfectamente controlada, la producción de oxPL no muestra regulación; por esta razón, se necesita degradación por parte de la acetilhidrolasa de PAF para suprimir la toxicidad de oxPL. En el cáncer de colon, las enfermedades cardiovasculares y el accidente cerebrovascular (Prescott *et al.*, 2002) aumentan los niveles de la acetilhidrolasa de PAF (llamada también *fosfolipasa A_2 vinculada con lipoproteína*), y algunos polimorfismos se han relacionado con alteración del riesgo de trastornos cardiovasculares (Ninio *et al.*, 2004). Una mutación común de aminoácido ("de sentido equivocado") en japoneses se ha acompañado en forma desproporcionada, de asma más intensa (Stafforini *et al.*, 1999).

Propiedades farmacológicas. ***Aparato cardiovascular.*** El PAF es un dilatador potente de muchos lechos vasculares y si se administra por vía intravenosa origina hipotensión en todas las especies hasta ahora estudiadas. La vasodilatación inducida por PAF no depende de los efectos en la inervación simpática, en el sistema de renina-angiotensina o el ácido araquidónico, ni del metabolismo, y es posible que sea producto de una combinación de acciones directas e indirectas. El PAF induce vasoconstricción o vasodilatación, según factores como su concentración, el lecho vascular y la participación de plaquetas o leucocitos. Por ejemplo, la administración intracoronaria de concentraciones pequeñísimas del PAF intensifica el flujo sanguíneo por dichos vasos por un mecanismo en que participa la liberación de un vasodilatador proveniente de plaquetas. El flujo por las coronarias disminuye si se usan dosis mayores, por la formación de agregados intravasculares de plaquetas, la formación del TxA_2 o por ambos factores. Los vasos pulmonares también muestran constricción por acción del PAF y al parecer interviene en tal situación un mecanismo similar.

La inyección intradérmica del PAF origina al principio vasoconstricción, seguida de la típica reacción de "roncha y eritema". El PAF intensifica la permeabilidad vascular y el edema en la misma forma que la histamina y la bradicinina. El aumento de la permeabilidad se debe a la contracción de las células del endotelio venular, pero PAF es unas tres veces más potente que la histamina o la bradicinina.

Plaquetas. El PAF estimula poderosamente la agregación plaquetaria *in vitro;* este fenómeno se produce por la liberación del TxA_2 y del contenido granular de la plaqueta, pero PAF no necesita de la presencia del TxA_2 u otros agentes agregantes para producir tal efecto. La inyección intravenosa del PAF origina la formación de agregados plaquetarios dentro de los vasos, y trombocitopenia.

Leucocitos. El PAF estimula a los polimorfonucleares para que se agreguen, liberen LT y enzimas lisosómicas y generen superóxido. Dado que LTB_4 es más potente para inducir la agregación leucocitaria, podría mediar los efectos agregantes del PAF. Este último factor también estimula la agregación de monocitos y la desgranulación de eosinófilos. Posee propiedades quimiotácticas para eosinófilos, neutrófilos y monocitos y estimula la adherencia endotelial y la diapédesis de los neutrófilos. Si se administra por vía sistémica, el PAF origina leucocitopenia, y el número menor de dichas células se observa con los neutrófilos. La inyección intradérmica induce la acumulación de neutrófilos y mononucleares en el lugar de inyección. El PAF inhalado intensifica la infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias.

Músculo liso. El PAF por lo común contrae los músculos lisos de vías gastrointestinales, útero y pulmones. Intensifica la amplitud de las contracciones uterinas espontáneas; el músculo inactivo se contrae rápidamente en forma fásica. Las contracciones son inhibidas por inhibidores de la síntesis de prostaglandina. El PAF no altera el músculo liso de la tráquea, pero contrae el de las vías respiratorias. Muchos datos sugieren que otro autacoide (podría ser LTC_4 o TxA_2) media ese efecto del PAF. En aerosol, el PAF incrementa la resistencia de vías respiratorias y también la reactividad a otros broncoconstrictores. El PAF también aumenta la secreción de moco y la permeabilidad de los vasos finos pulmonares, lo cual da lugar a acumulación de líquido en las regiones de la mucosa y la submucosa de bronquios y tráquea.

Estómago. El PAF, además de contraer el fondo del estómago, es el más potente ulcerógeno conocido. Por vía intravenosa origina erosiones hemorrágicas de la mucosa gástrica, que se extienden hasta la submucosa.

Riñones. En goteo intrarrenal en animales, el PAF disminuye el flujo de sangre por los riñones, la filtración glomerular, el volumen de orina y la excreción de sodio, sin cambiar la hemodinámica general (Lopez-Novoa, 1999). Los efectos en cuestión son el resultado de una acción directa en la circulación renal. El PAF ejerce en las arteriolas aferentes un efecto bifásico mediado por receptor, en el cual en concentraciones bajas las dilata y en concentraciones más altas las contrae. Al parecer, el efecto vasoconstrictor es mediado (por lo menos en parte) por productos de COX, en tanto que la vasodilatación es consecuencia de la estimulación de la producción de óxido nítrico por el endotelio.

Mecanismo de acción del PAF. El PAF extracelular ejerce sus acciones al estimular un GPCR específico que se expresa en innumerables tipos celulares (Ishii *et al.*, 2002). También comparten los oxPL las mismas condiciones de reconocimiento estricto del receptor PAF, lo que incluye un grupo específico "en la cabeza" y un residuo *sn*-2 atípico. El receptor PAF se acopla con G_q para activar la vía PLC-IP_3-Ca^{2+} y fosfolipasas A_2 y D, de modo que se moviliza el ácido araquidónico a partir del diacilglicerol y con ello se sintetizan las prostaglandinas, el tromboxano A_2 o los leucotrienos que pueden actuar como mediadores extracelulares de los efectos del PAF. Este último también actúa sin abandonar su célula de origen. Por ejemplo, es sintetizado en forma regulada por células

endoteliales estimuladas por mediadores de inflamación. Dicho PAF es presentado en la superficie del endotelio, lugar en que activa al receptor del PAF en células yuxtapuestas, incluidas plaquetas, polimorfonucleares y monocitos y actúa por colaboración con la selectina P para estimular la adherencia (Prescott *et al.*, 2000). Las células del endotelio, bajo la acción de oxidantes, liberan oxPL que activa leucocitos y plaquetas y puede propagar la lesión hística.

Antagonistas de receptores. Se han descrito innumerables compuestos que son antagonistas del receptor PAF y que inhiben de manera selectiva *in vivo* e *in vitro* las acciones de dicho factor. Cabe esperar que un antagonista de receptor PAF sea un antiinflamatorio potente que pueda ser útil en el tratamiento de trastornos como asma, sepsis y otras enfermedades en que se piensa que interviene el PAF. Sin embargo, los datos de investigaciones en seres humanos han sido desalentadores y no se ha corroborado la eficacia clínica de tales antagonistas.

Funciones fisiológicas y patológicas del PAF. En general, se considera que el PAF es mediador de fenómenos patológicos. La desregulación del envío de señales o la degradación de dicho factor se ha vinculado con algunas enfermedades de humanos, planteamiento reforzado por datos de animales genéticamente modificados.

Plaquetas. El PAF se sintetiza en las plaquetas y estimula su agregación, lo que ha llevado a suponer que sea mediador de la agregación resistente al inhibidor de ciclooxigenasa pero inducida por trombina. Sin embargo, los antagonistas del PAF no bloquearon la agregación inducida por trombina, a pesar de que prolongan el tiempo de hemorragia e impiden la formación de trombos en algunos modelos experimentales. Por esa razón, el PAF no actúa como mediador independiente de la agregación plaquetaria, pero contribuye a la formación de trombos en una forma análoga a como lo hacen TxA_2 y el difosfato de adenosina.

Reproducción y parto. Múltiples estudios han sugerido la participación del PAF en la ovulación, el implante del óvulo y el parto. Sin embargo, las ratonas con deficiencia del receptor del PAF muestran normalidad en su esfera reproductiva, lo cual denota que el factor en cuestión podría no ser esencial para tal función.

Reacciones inflamatorias y alérgicas. Se han definido con exactitud las funciones proinflamatorias del PAF y su síntesis por células endoteliales, leucocitos y células cebadas, en condiciones de inflamación. Se cree que el PAF y moléculas similares a él contribuyen a los aspectos fisiopatológicos de los trastornos inflamatorios, incluidos anafilaxia, asma bronquial, choque endotóxico y dermatosis. Las concentraciones plasmáticas del PAF aumentan en el choque anafiláctico experimental, y la administración de dicho factor reproduce muchos de sus signos y síntomas, lo cual sugiere que participa como autacoide en el choque anafiláctico. Además, los ratones que sobreexpresan el receptor del PAF muestran hiperreactividad bronquial y una mayor tasa de mortalidad cuando son tratados con endotoxinas (Ishii *et al.*, 2002). Los ratones sin receptor PAF muestran respuestas anafilácticas menos intensas a la aplicación de antígeno exógeno, como son: disminución de estados como inestabilidad cardíaca, constricción de vías respiratorias y edema alveolar; sin embargo, aún son proclives al choque endotóxico. La delección del receptor PAF aumenta la letalidad de la infección por bacterias gramnegativas, y al mismo mejora las defensas del hospedador contra neumonía neumocócica por grampositivos (Soares *et al.*, 2002; Rijneveld *et al.*, 2004).

A pesar de las extensas repercusiones de las observaciones anteriores, han sido desalentadores los efectos de los antagonistas del PAF en el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos. A pesar de que dichos antagonistas revierten la broncoconstricción del choque anafiláctico y mejoran la supervivencia de modelos animales, es apenas perceptible la trascendencia de tales agentes en los modelos animales de asma e inflamación. Asimismo, en el caso de enfermos de asma, los antagonistas del PAF inhiben parcialmente la broncoconstricción inducida por la estimulación con antígeno, pero no ante la metacolina, el ejercicio o la inhalación de aire frío. Los resultados en cuestión podrían reflejar la complejidad de estos cuadros patológicos y la posibilidad de que otros mediadores contribuyan a la inflamación que surge con tales cuadros patológicos.

BIBLIOGRAFÍA

Audoly, L.P., Rocca, B., Fabre, J.E., *et al*. Cardiovascular responses to the isoprostanes iPF2α-III and iPE_2-III are mediated via the thromboxane A_2 receptor *in vivo*. *Circulation*, **2000,** *101*:2833–2840.

Austin, S.C., Funk, C.D. Insight into prostaglandin, leukotriene, and other eicosanoid functions using mice with targeted gene disruptions. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **1999,** *58*:231–252.

Bell-Parikh, L.C., Ide, T., Lawson, J.A., *et al*. Biosynthesis of 15-deoxy-δ12,14-PGJ_2 and the ligation of PPARγ. *J. Clin. Invest.*, **2003,** *112*:945–955.

Bombardier, C., Laine, L, Reicin, A., *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *343*:1520–1528.

Brash, A.R. Lipoxygenases: Occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *J. Biol. Chem.*, **1999,** *274*:23679–23682.

Brink, C., Dahlen, S.E., Drazen, J., *et al*. International Union of Pharmacology: XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol. Rev.*, **2003,** *55*:195–227.

Capdevila, J.H., Falck, J.R. Biochemical and molecular properties of the cytochrome P450 arachidonic acid monooxygenases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **2002,** *68–69*:325–344.

Catella, F., Lawson, J.A., Fitzgerald, D.J., FitzGerald, G.A. Endogenous biosynthesis of arachidonic acid epoxides in humans: Increased formation in pregnancy-induced hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990,** *87*:5893–5897.

Catella-Lawson, F., McAdams, B., Morrison, B.W., *et al*. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999,** *289*:735–741.

Cheng, H.F., Harris, R.C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*, **2004,** *43*:525–530.

Cheng, Y., Austin, S.C., Rocca, B., *et al*. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A_2. *Science*, **2002,** *296*:539–541.

Christin-Maitre, S., Bouchard, P., Spitz, I.M. Medical termination of pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:946–956.

Cipollone, F., Toniato, E. Martinotti, S., *et al*. A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. *JAMA*, **2004,** *291*:2221–2228.

Coggins, K.G., Latour, A., Nguyen, M.S., *et al*. Metabolism of PGE_2 by prostaglandin dehydrogenase is essential for remodeling the ductus arteriosus. *Nature Med.*, **2002,** *8*:91–92.

Cox, D.G., Pontes, C., Guino, E., *et al*. Polymorphisms in prostaglandin synthase 2/cyclooxygenase 2 (PTGS2/COX2) and risk of colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, **2004,** *91*:339–343.

Drazen, J.M. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in the management of asthma. *Pharmacotherapy*, **1997,** *17*:22–30.

Drazen, J.M. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc. Assoc. Am. Phys.*, **1999,** *111*:547–559.

Dwyer, J.H., Allayee, H., Dwyer, K.M., *et al*. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:29–37.

Fabre, J.E., Nguyen, M., Athirakul, K., *et al*. Activation of the murine EP_3 receptor for PGE_2 inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *107*:603–610.

Fam, S.S., Morrow, J.D. The isoprostanes: Unique products of arachidonic acid oxidation—a review. *Curr. Med. Chem.*, **2003,** *10*:1723–1740.

Fitzgerald, D.J., Roy, L., Catella, F., FitzGerald, G.A. Platelet activation in unstable coronary disease. *New Engl. J. Med.*, **1986,** *315*:983–989.

FitzGerald, G.A. Mechanisms of platelet activation: Thromboxane A_2 as an amplifying signal for other agonists. *Am. J. Cardiol.*, **1991,** *68*:11B–15B.

FitzGerald, G.A., Loll, P. La COX in a crystal ball: Current status and future promise of prostaglandin research. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *107*:1335–1337.

FitzGerald, G.A., Patrono, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *345*:433–442.

FitzGerald, G.A. La COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibitors in human disease. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003,** 879–890.

Helgadottir, A., Manolescu, A., Thorleifssen, G., *et al*. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nature Genet.*, **2004,** *36*:233–239.

Hirata, T., Kakizuka, A., Ushikubi, F., *et al*. Arg60 to Leu mutation of the human thromboxane A_2 receptor in a dominantly inherited bleeding disorder. *J. Clin. Invest.*, **1994,** *94*:1662–1667.

Imig, J.D., Zhao, X., Falck, J.R., *et al*. Enhanced renal microvascular reactivity to angiotensin II in hypertension is ameliorated by the sulfonimide analog of 11,12-epoxyeicosatrienoic acid. *J. Hypertens.*, **2001,** *19*:983–992.

Ishii, S., Nagase, T., Shimizu, T.. Platelet-activating factor receptor. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **2002,** *68–69*:599–609.

Kanaoka, Y., Boyce, J.A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: Cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. *J. Immunol.*, **2004,** *173*:1503–1510.

Krowka, M.J., Frantz, R.P., McGoon, M.D., *et al*. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*, **1999,** *30*:641–648.

Lawson, J.A., Rokach, J., FitzGerald, G.A. Isoprostanes: Formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, **1999,** *274*:24441–24444.

Liu, C.H., Chang, S.H., Narko, K., *et al*. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J. Biol. Chem.*, **2001,** *276*:18563–18569.

Lopez-Novoa, J.M. Potential role of platelet-activating factor in acute renal failure. *Kidney Int.*, **1999,** *55*:1672–1682.

Maccarrone, M., Finazzi-Agro, A.. Endocannabinoids and their actions. *Vitam. Horm.*, **2002,** *65*:225–255.

Marnett, L.J., Rowlinson, S.W., Goodwin, D.C., *et al*. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2: Mechanisms of catalysis and inhibition. *J. Biol. Chem.*, **1999,** *274*:22903–22906.

Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Reboul, P., Pelletier, J.P. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, **2003,** *62*:501–509.

McAdam, B.F., Catella-Lawson, F., Mardini, I.A., *et al*. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999,** *96*:272–277.

McLaughlin, V.V., Genthner, D.E., Panella, M.M., Rich, S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *338*:273–277.

McMahon, B., Godson, C. Lipoxins: Endogenous regulators of inflammation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2004,** *286*:F189–201.

Monneret, G., Li, H., Vasilescu, J., *et al*. 15-Deoxy-Δ12,14-prostaglandins D_2 and J_2 are potent activators of human eosinophils. *J. Immunol.*, **2002,** *168*:3563–3569.

Narumiya, S., FitzGerald, G.A. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *108*:25–30.

Narumiya, S., Sugimoto, Y., Ushikubi, F. Prostanoid receptors: Structures, properties, and functions. *Physiol. Rev.*, **1999,** *79*:1193–1226.

Ninio, E., Tregouet, D., Carrier, J.I., *et al*. Platelet-activating factor acetylhydrolase and PAF-receptor gene haplotypes in relation to future cardiovascular event in patients with coronary artery disease. *Hum. Mol. Genet.*, **2004,** *13*:1341–1351.

Nusing, R.M., Reinalter, S.C., Peters, M. Pathogenetic role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome: Therapeutic use of the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2001,** *70*:384–390.

O'Shaughnessy, K.M., Karet, F.E. Salt handling and hypertension. *J. Clin. Invest.*, **2004**, *113*:1075–1081.

Prescott, S.M., McIntyre, T.M., Zimmerman, G.A., Stafforini, D.M. Sol Sherry Lecture in Thrombosis: Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2002,** *22*:727–733.

Prescott, S.M., Zimmerman, G.A., Stafforini, D.M., McIntyre, T.M. Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu. Rev. Biochem.*, **2000,** *69*:419–445.

Quilley, J., McGiff. J.C. Is EDHF an epoxyeicosatrienoic acid? *Trends Pharmacol. Sci.*, **2000,** *21*:121–124.

Rijneveld, A.W., Weijer, S., Florquin, S., *et al*. Improved host defense against pneumococcal pneumonia in platelet-activating factor receptor–deficient mice. *J. Infect. Dis.*, **2004,** *189*:711–716.

Rocca, B., FitzGerald, G.A. Cyclooxygenases and prostaglandins: Shaping up the immune response. *Int. Immunopharmacol.*, **2002,** *2*:603–630.

Samad, T.A., Sapirstein, A., Woolf, C.J. Prostanoids and pain: Unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol. Med.*, **2002,** *8*:390–396.

Sayers, I., Barton, S., Rorke, S., *et al*. Promoter polymorphism in the 5-lipoxygenase (ALOX5) and 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) genes and asthma susceptibility in a Caucasian population. *Clin. Exp. Allergy*, **2003,** *33*:1103–1110.

Schuster, V.L. Prostaglandin transport. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **2002,** *68–69*:633–647.

Simon, D.B., Karet, F.E., Hamdan, J.M. Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na^+–K^+–$2Cl^-$ co-transporter NKCC2. *Nature Genet.*, **1996,** *13*:183–188.

Sinal, C.J., Miyata, M., Tohkin, M, Nagata, K., *et al*. Targeted disruption of soluble epoxide hydrolase reveals a role in blood pressure regulation. *J. Biol. Chem.*, **2000,** *275*:40504–40510.

Smith, W.L., Garavito, R.M., DeWitt, D.L. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J. Biol. Chem.*, **1996,** *271*:33157–33160.

Smith, W.L., Langenbach. R. Why there are two cyclooxygenase isozymes. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *107*:1491–1495.

Smyth, E.M., FitzGerald, G.A. Prostaglandin mediators. En: *Handbook of Cell Signaling.* (Bradshaw, R.D., ed) Academic Press, San Diego, **2003,** pp. 265–273.

Soares, A.C., Pinho, V.S., Souza, D.G., *et al*. Role of the platelet-activating factor (PAF) receptor during pulmonary infection with gram-negative bacteria. *Br. J. Pharmacol.*, **2002,** *137*:621–628.

Stafforini, D.M., McIntyre, T.M., Zimmerman, G.A., Prescott, S.M. Platelet-activating factor acetylhydrolases. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*: 17895–17898.

Stafforini, D.M., Numao, T., Tsodikov, A., *et al*. Deficiency of platelet activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J. Clin. Invest.*, **1999,** *103*:989–997.

Szczeklik, A., Sanak, M., Nizankowska-Mogilnicka, E., Kielbasa, B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase–leukotriene pathways. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **2004,** *10*:51–56.

Tai, H.H., Ensor, C.M., Tong, M., *et al*. Prostaglandin catabolizing enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **2002,** *68–69*:483–493.

Terry, M.B., Gammon, M.D., Zhang, F.F., *et al*. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk. *JAMA*, **2004,** *291*:2433–2440.

Tilley, S.L., Coffman, T.M., Koller, B.H. Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *108*:15–23.

Toda, A., Yokomizo, T., Shimizu, T. Leukotriene B_4 receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **2002,** *68–69*:575–585.

Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.*, **1971,** *231*:232–235.

Walt, R.P. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:1575–1580.

Williams, C.S., Mann, M., DuBois, R.N. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene*, **1999,** *18*: 7908–7916.

Yang, J., Wu, J., Jiang, H., *et al*. Signaling through G_i family members in platelets: Redundancy and specificity in the regulation of adenylyl cyclase and other effectors. *J. Biol. Chem.*, **2002,** *277*:46035–46042.

Yu, Z., Schneider, C., Boeglin, W.E., *et al*. The lipoxygenase gene ALOXE3 implicated in skin differentiation encodes a hydroperoxide isomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:9162–9167.

CAPÍTULO 26

AGENTES ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS; FARMACOTERAPIA DE LA GOTA

Anne Burke, Emer Smyth y Garret A. FitzGerald

En este capítulo se describen *aspirina, acetaminofén,* los demás antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs,* NSAID) no narcóticos que se usan para combatir el dolor y la inflamación, y los fármacos utilizados contra la hiperuricemia y la gota.

Muchos de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (*traditional NSAID,* tNSAID) actúan mediante inhibición de las enzimas sintasas de prostaglandina G/H llamadas comúnmente ciclooxigenasas. Se piensa que la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) media en gran medida las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los tNSAID, en tanto que la inhibición simultánea de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), explicaría en gran medida (aunque no de manera exclusiva) los efectos adversos en las vías gastrointestinales. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son una subclase de NSAID de la cual también aquí se hará una descripción. Se exponen las características de la aspirina, que acetila irreversiblemente la ciclooxigenasa, junto con algunas subclases estructurales de tNSAID, incluidos derivados del ácido propiónico *(ibuprofén, naproxén),* derivados del ácido acético *(indometacina)* y ácidos enólicos *(piroxicam),* todos los cuales compiten en forma irreversible con el ácido araquidónico (AA) (que sirve de sustrato) en el sitio activo de la COX-1 y la COX-2. El acetaminofén es un antiinflamatorio muy débil; muestra eficacia como antipirético y analgésico en las dosis típicas que inhiben de manera parcial la COX, pero parece tener menos efectos adversos gastrointestinales que los tNSAID.

Inflamación. El proceso inflamatorio constituye la reacción a un estímulo nocivo. Puede ser desencadenado por muy diversos agentes lesivos (como infecciones, anticuerpos o lesiones físicas). La capacidad de desencadenar una reacción inflamatoria resulta esencial para la supervivencia, al estar en contacto el organismo vivo con patógenos ambientales y lesión; en algunas situaciones y enfermedades, la reacción inflamatoria será intensa y sostenida, sin beneficio manifiesto, y aun conlleva graves consecuencias adversas. Sea cual sea el estímulo inicial, la reacción inflamatoria clásica consiste en calor, dolor, rubor y tumefacción (hinchazón).

Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases cronológicas precisas, cada una al parecer mediada por mecanismos diferentes: 1) una fase aguda que se caracteriza por vasodilatación local transitoria y mayor permeabilidad capilar; 2) una fase subaguda tardía caracterizada por infiltración de leucocitos y células fagocíticas, y 3) una fase proliferativa crónica en que hay degeneración y fibrosis hísticas.

Innumerables mecanismos participan en el desencadenamiento y la resolución del proceso inflamatorio (Serhan y Chiang, 2004; Kyriakis y Avruch, 2001). Los estudios originales destacaron la promoción de la migración de células fuera de los vasos muy finos, pero investigaciones recientes se han orientado hacia interacciones adhesivas que incluyen las selectinas E, P, y L, la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1,* ICAM-1), la molécula de adherencia de células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule-1,* VCAM-1) y las integrinas leucocitarias, en la adherencia de leucocitos y plaquetas al endotelio en los sitios de inflamación (Meager, 1999).

Las células endoteliales activadas intervienen decisivamente en la "biodestinación" de células circulantes hacia sitios de inflamación. La expresión de las moléculas de adherencia varía según los tipos celulares que intervienen en la reacción inflamatoria. La adherencia celular surge por reconocimiento de las glucoproteínas y carbohidratos en la superficie de las células circulantes por una mayor expresión de las moléculas de adherencia en las células residentes. Así, la activación endotelial culmina en la adherencia leucocitaria, conforme los glóbulos blancos reconocen la selectina L y la P recién expresadas; otras interacciones importantes son la de la selectina E expresada en endotelio con las glucoproteínas sialiladas de Lewis X y otros productos de este tipo en la superficie leucocitaria y la ICAM-1 endotelial con las integrinas leucocitarias. Algunos autores han planteado que los tNSAID pueden interferir en la adherencia al inhibir la expresión o la actividad de alguna de las moléculas de

adherencia mencionadas (Díaz-González y Sánchez-Madrid, 1998). Están en fase activa de síntesis y estudio los antiinflamatorios nuevos dirigidos contra las moléculas de adherencia celular, pero aún no se utilizan en el ser humano.

Además de las moléculas de adherencia celular comentadas antes, el reclutamiento de las células de inflamación hacia sitios de lesión incluye las interacciones concertadas de varios tipos de mediadores solubles; entre ellos figuran el factor C5a del complemento, el factor activador plaquetario y el leucotrieno B_4 (LTB_4), un eicosanoide (*véase* cap. 25). Todos ellos actúan como agonistas quimiotácticos. Algunas citocinas también desempeñan funciones esenciales para concertar el proceso inflamatorio, en particular interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor,* TNF) (Dempsey *et al.,* 2003). Se considera que IL-1 y TNF son los principales mediadores de las respuestas biológicas al lipopolisacárido bacteriano (LPS, llamado también endotoxina). Son secretados por monocitos y macrófagos, adipocitos y otras células. En concertación mutua y con varias citocinas y factores de crecimiento (incluidos IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos; *véase* cap. 53) inducen la expresión génica y la síntesis proteínica en células diversas, para mediar y estimular la inflamación.

IL-1 comprende dos polipéptidos diferentes (IL-1α e IL-1β) que se unen a los mismos receptores de la superficie celular y generan respuestas biológicas similares. Los niveles plasmáticos de IL-1 aumentan en sujetos con inflamaciones activas. IL-1 puede ligarse a dos tipos de receptores, un receptor IL-1 de tipo 1 de 80 kDa y otro de tipo 2 de IL-1 de 68 kd, que están presentes en diferentes tipos celulares.

El factor de necrosis tumoral (TNF), llamado originalmente "caquectina" por su capacidad de originar un síndrome de consunción, está integrado por dos proteínas muy afines: TNF madura (TNF-α) y linfotoxina (TNF-β), ambas reconocidas por los mismos receptores superficiales de las células. Se conocen dos tipos de receptores TNF, el tipo 1 de 75 kDa y el tipo 2 de 55 kDa. IL-1 y TNF producen muchas de las mismas respuestas proinflamatorias.

El antagonista del receptor IL-1, que aparece en forma natural (IL-1ra), compite con IL-1 por la unión con el receptor, bloquea la actividad de IL-1 *in vitro* e *in vivo,* y en animales de experimentación impide la muerte inducida por la administración de bacterias o lipopolisacárido (LPS). IL-1ra a menudo aparece en grandes cantidades en sujetos con diversos trastornos infecciosos o inflamatorios. Por lo comentado, el equilibrio entre IL-1 y IL-1ra podría contribuir a la magnitud de la reacción inflamatoria. Estudios preliminares sugieren que la administración de IL-1ra (denominado anakinra), porque bloquea la acción de IL-1 en su receptor, podría ser beneficioso en la artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios (Louie *et al.,* 2003; Olson y Stein, 2004).

Otras citocinas y factores del crecimiento (como son IL-2, IL-6, IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [*granulocyte-macrophage colony stimulating factor,* GM-CSF]) contribuyen a las manifestaciones de la reacción inflamatoria. Las concentraciones de muchos de los factores mencionados aumentan en la membrana sinovial de individuos con artritis inflamatoria. También aumenta el nivel de algunos péptidos importantes, como la sustancia P, que induce la estimulación de las fibras del dolor, y pueden actuar concertadamente con las citocinas en el sitio de inflamación.

Otras citocinas y factores de crecimiento antagonizan los efectos que inician la resolución de la inflamación; entre ellos está el factor de transformación del crecimiento β_1 (*transforming growth factor-*β_1, TGF-β_1), que aumenta la formación de matriz extracelular y actúa como inmunosupresor; la IL-10, que disminuye la formación de citocinas y prostaglandina E_2 al inhibir los monocitos, y el interferón γ(IFN-γ), que posee actividad mielosupresora e inhibe la síntesis de colágena y la producción de colagenasa por los macrófagos.

La histamina fue uno de los primeros mediadores del proceso inflamatorio identificado. Se cuenta con varios antagonistas del receptor histamínico H_1, pero son útiles sólo para tratar fenómenos vasculares en la fase transitoria temprana de la inflamación (*véase* cap. 24). También la bradicinina y la 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) intervienen como mediadores de la inflamación, pero sus antagonistas mejoran y aplacan sólo algunos tipos de reacción inflamatoria (*véase* cap. 24). Los antagonistas del receptor leucotriénico (LT) (*montelukast* y *zafirlukast*) poseen acciones antiinflamatorias y en Estados Unidos se han aprobado para el tratamiento del asma (*véase* cap. 27). Se ha dicho que otro autacoide lipídico, el factor activador plaquetario (*platelet-activating factor,* PAF), constituye un mediador importante de inflamación; sin embargo, en el tratamiento de dicho trastorno no han mostrado utilidad los inhibidores de la síntesis ni los antagonistas del receptor PAF (*véase* cap. 25).

Las inyecciones intradérmicas, intravenosas o endoteliales de cantidades pequeñas de prostaglandinas reproducen muchos componentes de la inflamación. La administración de prostaglandina E_2 (PGE_2) o prostaciclina (PGI_2) origina eritema e incremento del flujo de sangre local. Esos efectos pueden persistir hasta 10 h con PGE_2 e incluyen la capacidad de antagonizar los efectos vasoconstrictores de sustancias como noradrenalina y angiotensina II, propiedades que no comparten con otros mediadores de inflamación. A diferencia de sus efectos perdurables en vasos cutáneos y venas superficiales, la vasodilatación inducida por prostaglandina en otros lechos vasculares desaparece en cuestión de minutos.

A pesar de que PGE_1 y PGE_2 (pero no $PGF_{2\alpha}$) causan edema si se inyectan en la pata trasera de ratas, no se sabe si intensifican la permeabilidad vascular en las venillas poscapilares y de reunión, sin la participación de otros mediadores de inflamación (como bradicinina, histamina y leucotrieno C_4 [LTC_4]). Además, en la especie humana la PGE_1 no se produce en cantidades importantes *in vivo,* salvo en circunstancias raras como la deficiencia de ácidos grasos esenciales. A diferencia de los leucotrienos, es posible que las prostaglandinas no participen en las respuestas quimiotácticas, a pesar de lo cual pueden estimular la migración de leucocitos al interior de zonas inflamadas, al incrementar el flujo de sangre.

Artritis reumatoide. Se desconoce en gran medida la patogenia de la artritis reumatoide y al parecer se trata de una enfermedad autoinmunitaria que resulta más bien de la activación de linfocitos T, la cual da origen a citocinas derivadas de ellos, como IL-1 y TNF-α. También se advierte activación de linfocitos B y de la respuesta humoral, si bien gran parte de los anticuerpos generados pertenecen a la clase IgG de

especificidad desconocida, cuya producción parece ser desencadenada por la activación policlonal de linfocitos B y no como respuesta a un antígeno específico.

En la membrana sinovial reumatoide se han identificado innumerables citocinas, incluidos IL-1 y TNF-α. Los glucocorticoides interfieren en la síntesis y las acciones de ellas, como el caso de los dos compuestos recién señalados (*véase* cap. 59). Algunas de las acciones de las citocinas en cuestión conllevan la liberación de prostaglandinas y tromboxano A_2 (TXA_2), pero los inhibidores de la COX al parecer bloquean sólo sus efectos pirógenos. Además, muchas de las acciones de las prostaglandinas inhiben la respuesta inmunitaria e incluyen la supresión de la función de linfocitos T auxiliadores y células B, e inhibición de la producción de IL-1 (*véase* cap. 25). Por lo comentado, se ha sugerido que los efectos que no dependen de la COX podrían contribuir a la eficacia de los NSAID en el trastorno comentado. Además de su influencia en las interacciones en la adherencia, los salicilatos y algunos tNSAID pueden inhibir directamente la activación y la función de los neutrófilos, quizá por bloqueo de las respuestas de neutrófilos mediadas por integrina, al inhibir la emisión de señales corriente abajo Erk (Pillinger *et al.*, 1998).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID)

Todos los compuestos de esta categoría, que incluyen la clase de inhibidores selectivos de la COX-2, poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Comprenden un grupo químicamente heterogéneo de sustancias, a menudo sin relación química alguna (aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos), pero que, a pesar de todo, comparten algunas acciones terapéuticas y efectos adversos. El ácido acetilsalicílico (aspirina) también inhibe las enzimas COX, pero por un mecanismo molecular diferente del de los inhibidores de sitios activos, reversibles y competitivos, y suele diferenciarse de las propiedades de los NSAID. En forma similar, al acetaminofén, antipirético y analgésico, pero que en gran medida no posee actividad antiinflamatoria, ha sido separado "convencionalmente" del grupo, a pesar de que comparte la actividad de los NSAID con otras acciones que tienen trascendencia en su actividad clínica *in vivo*. En primer lugar expondremos las propiedades generales que comparten la aspirina, los NSAID y el acetaminofén como clase de inhibidores de la COX, y después expondremos las diferencias importantes que existen entre fármacos representativos.

Historia. La historia del ácido acetilsalicílico (aspirina) es un ejemplo interesante del traslado de un compuesto del folclor herbolario a la terapéutica contemporánea. Se atribuyó a Hipócrates el empleo de la corteza y las hojas del sauce para aplacar la fiebre, pero esta propiedad fue corroborada más claramente por el reverendo Edmund Stone en una carta que en 1763 envió al presidente de la Royal Society, de Inglaterra. Se atribuyeron propiedades similares a las pócimas hechas de *Spiraea ulmaria*, de la cual se tomó el nombre de aspirina. La salicina fue cristalizada en 1829 por Leroux, y Pina aisló en 1836 el ácido salicílico. En 1859, Kolbe sintetizó este ácido, que en 1874 comenzó a producirse industrialmente. Pronto se utilizó contra la fiebre reumática y la gota, y como antipirético general. Su sabor desagradable y efectos adversos gastrointestinales lo hacían intolerable, salvo en periodos breves. En 1899, Hoffmann, químico de los laboratorios Bayer, intentó mejorar el perfil de efectos adversos del ácido salicílico (que su padre tomaba dificultosamente contra la artritis). Recurrió a los estudios del químico francés Gerhardt, quien en 1853 había acetilado el ácido salicílico y al parecer había disminuido ese perfil, pero sin mejorar su eficacia, razón por la cual abandonó el proyecto. Hoffman reanudó la búsqueda y la firma Bayer comenzó a estudiar en animales en 1899 el ácido acetilsalicílico (la primera vez que se estudió un medicamento en animales en un entorno industrial) y poco después se hicieron estudios en seres humanos y la aspirina se lanzó al mercado.

Mecanismo de acción y efectos terapéuticos de los NSAID

El mecanismo de acción de la aspirina (y de los tNSAID) fue dilucidado apenas en 1971, fecha en que John Vane *et al*. demostraron que las concentraciones pequeñas de dicha sustancia y de la indometacina inhibían la producción enzimática de prostaglandinas, a pesar de que ambas habían sido utilizadas por casi 100 años (*véase* cap. 25). Para esa fecha se habían acumulado pruebas de que las prostaglandinas participan en la patogenia de la inflamación y la fiebre. Observaciones ulteriores demostraron que ellas son liberadas siempre que se lesionan las células, y que la aspirina y los tNSAID inhiben su biosíntesis en todos los tipos celulares. Sin embargo, una y otros por lo común no inhiben la formación de otros mediadores inflamatorios, incluidos otros eicosanoides, como los leucotrienos (*véase* cap. 25). Los efectos clínicos de estos medicamentos son explicables en términos de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pero se han identificado diferencias notables en la respuesta clínica de una persona a otra y en una misma persona. Los antiinflamatorios no esteroideos, en concentraciones altas, también aminoran la producción de radicales superóxido, inducen la apoptosis, inhiben la expresión de moléculas de adherencia, disminuyen el nivel de sintasa de óxido nítrico, disminuyen la cantidad de citocinas proinflamatorias (como TNF-α, interleucina-1); modifican la actividad de linfocitos y alteran otras funciones de la membrana celular. Sin embargo, difieren las opiniones en cuanto a que las acciones mencionadas puedan contribuir a la actividad antiinflamatoria de dicho grupo de fármacos (Vane y Botting, 1998) en las concentraciones que se logran en el uso clínico. No se han rechazado las hipótesis de que sus efectos antiinflamatorios en el ser humano se deban a la sola inhibición de la COX, con base en las pruebas actuales.

Inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los NSAID. Los principales efectos terapéuticos de los NSAID provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía de síntesis de dichos intermediarios es la sintasa de prostaglandina G/H, llamada también ciclooxigenasa o COX, enzima que transforma el ácido araquidónico (AA) en los productos intermediarios inestables PGG_2 y PGH_2, y que culmina en la producción de tromboxano A_2 (TXA_2) y diversas prostaglandinas (*véase* cap. 25) (figs. 25-1 y 25-2).

En dosis terapéuticas, la aspirina y otros NSAID disminuyen la biosíntesis de prostaglandina en el ser humano y existe una correlación razonablemente satisfactoria entre la potencia de tales productos como inhibidores de ciclooxigenasa, y su actividad antiinflamatoria. Las discrepancias aparentes podrían atribuirse en parte a que el contexto experimental no siempre refleja la situación *in vivo* (p. ej., el efecto de unión de los fármacos con las proteínas plasmáticas, o de los medicamentos en COX, purificada, en comparación con la COX intracelular). Otro dato que apoya la vinculación de la inhibición de ciclooxigenasa con la actividad antiinflamato-

ria es el alto grado de estereoselectividad en diversos pares de enantiómeros de los ácidos metilarilacético α para inhibir la ciclooxigenasa y suprimir la inflamación; en cada caso, el isómero *d* o (+) es más potente para inhibir la enzima mencionada y para suprimir la inflamación.

Se conocen dos formas de ciclooxigenasa, la forma 1 (COX-1) y la forma 2 (COX-2). Se han descrito variantes de la COX-1 que conservan su actividad enzimática a pesar del corte y empalme (ayuste), una de las cuales se denomina "COX-3". Hasta hoy se desconoce la importancia que tengan dichas variantes producidas por ayuste en la síntesis de prostaglandinas, y la acción de los NSAID en el ser humano. La COX-1 es predominantemente una isoforma constitutiva que aparece en casi todas las células y tejidos normales, en tanto que las citocinas y los mediadores de inflamación que acompañan a esta última inducen la producción de COX-2 (Seibert *et al.*, 1997). Sin embargo, la COX-2 también se expresa en forma constitutiva en algunas zonas de riñones y encéfalo (Breder *et al.*, 1995), y su actividad es inducida en las células endoteliales por fuerzas de cizallamiento laminar (Topper *et al.*, 1996). Como dato importante, la isoforma constitutiva dominante en las células del epitelio gástrico es COX-1, pero no COX-2, y constituye la principal fuente para la formación de prostaglandinas citoprotectoras. Se piensa que la inhibición de la COX-1 en el estómago explica en gran medida los fenómenos adversos que en ese órgano complican la administración de tNSAID, y con ello plantea la posibilidad teórica de que se obtengan NSAID específicos para inhibir la COX-2 (FitzGerald y Patrono, 2001).

La aspirina y los NSAID inhiben las enzimas COX y la producción de prostaglandina; no inhiben las vías de lipooxigenasa del metabolismo de AA, y por tanto, no suprimen la formación de leucotrieno (*véase* cap. 25). Los glucocorticoides suprimen la expresión inducida de la COX-2 y, con ello, la producción de prostaglandina mediada por dicha ciclooxigenasa. También inhiben la acción de la fosfolipasa A_2, que libera de la membrana celular el ácido araquidónico. Tales efectos contribuyen a los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides, y se explican en detalle en el capítulo 59. El cuadro 26-1 incluye una clasificación de los NSAID y otros agentes antipiréticos, con base en su estructura química.

La aspirina, por un mecanismo covalente, modifica a la COX-1 y la COX-2 e inhibe de manera irreversible la actividad de ciclooxigenasa; se trata de una diferencia importante respecto de los demás NSAID, porque la duración de sus efectos depende de la rapidez de recambio de las ciclooxigenasas en diferentes tejidos donde actúa. La duración del efecto de los NSAID diferentes de la aspirina, que inhiben de manera competitiva los sitios activos de las enzimas COX, depende de manera más directa de la evolución cronológica de la bioeliminación del fármaco. La importancia del recambio de la enzima para que aminore la acción de la aspirina es más notable en las plaquetas, las que por no tener núcleo tienen una capacidad extraordinariamente pequeña de síntesis proteínica. Por tanto, las consecuencias de la inhibición de la COX-1 plaquetaria (COX-2 se expresa únicamente en los megacariocitos) duran toda la vida de la plaqueta. Por tal motivo, la inhibición de la formación del TXA_2 que depende de la COX-1 plaquetaria, es acumulativa con las dosis repetitivas de aspirina (incluso 30 mg/día) y dicha formación tarda ocho a 12 días (que es el tiempo de renovación plaquetaria) en recuperarse después de interrumpir el consumo de ácido acetilsalicílico.

Las ciclooxigenasas están configuradas de tal forma que el AA (que actúa como sustrato) penetra en el sitio activo *a través de* un canal hidrófobo. La aspirina acetila la serina 530 de la COX-1, que está en un punto muy alto del canal mencionado. La interposición del voluminoso residuo acetilo impide la unión de AA al sitio activo de la enzima y con ello anula la capacidad de la enzima para elaborar prostaglandinas. La aspirina acetila una serina homóloga en posición 516 en COX-2. La modificación covalente de la COX-2 por parte de la aspirina también bloquea la actividad de ciclooxigenasa de dicha isoforma, pero una propiedad interesante que no comparte con la COX-1 es que la COX-2 acetilada sintetiza el ácido 15(*R*)-hidroxieicosatetraenoico [15(*R*)-HETE]. Dicho ácido puede ser metabolizado, por lo menos *in vitro*, por la 5-lipooxigenasa, para generar la 15-epilipoxina A4, que posee propiedades antiinflamatorias potentes (Serhan y Oliw, 2001). Por poseer tales características, las dosis repetidas de aspirina que en forma inmediata no inhiben totalmente el TXA_2 plaquetario derivado de la COX-1 pueden ejercer un efecto acumulativo y llegar al bloqueo completo, situación que se ha demostrado en investigaciones aleatorizadas que incluyeron dosis de incluso 30 mg/día. Sin embargo, gran parte de las investigaciones en seres humanos en que se demostró cardioprotección con la aspirina en dosis bajas, utilizaron cantidades del orden de 75 a 81 mg/día.

La peculiar sensibilidad de las plaquetas a la inhibición con dosis tan pequeñas de aspirina depende de su inhibición presistémica en la circulación porta antes de que la aspirina sea desacetilada hasta la forma de salicilato (ácido acetilsalicílico) en el primer paso por el hígado (Pederson y FitzGerald, 1984). A diferencia de la aspirina, el ácido salicílico no tiene capacidad de acetilación. Es un inhibidor competitivo débil y reversible de la ciclooxigenasa. Las dosis altas de salicilato inhiben la activación de NFκB *in vitro*, pero no se ha definido la importancia de esa propiedad en las concentraciones que se alcanzan en la persona *in vivo* (Yin *et al.*, 1998).

La mayor parte de los NSAID incluidos en el cuadro 26-1 son ácidos orgánicos, y a diferencia de la aspirina, actúan de manera reversible y competitiva como inhibidores de la actividad de ciclooxigenasa. Incluso el fármaco original no ácido *nabumetona* se transforma *in vivo* en un derivado activo de ácido acético. Por ser ácidos orgánicos, los compuestos en cuestión suelen absorberse satisfactoriamente por vía oral, se fijan con avidez a las proteínas plasmáticas y se excretan por filtración glomerular o por secreción tubular. También se acumulan en sitios de inflamación y tal vez tornen ambigua la relación entre las concentraciones plasmáticas y la duración del efecto medicamentoso. Los tNSAID pueden tener semivida breve (menos de 6 h) o larga (más de 10 h).

Casi todos los tNSAID inhiben a la COX-1 y la COX-2 con escasa selectividad, aunque algunos que se han considerado convencionalmente dentro de esta categoría, como *diclofenaco*, *meloxicam* y *nimesulida*, muestran selectividad por la COX-2 similar a la que muestra el *celecoxib in vitro*. Tal fue el motivo de que se aprobara el empleo de meloxicam en algunos países como inhibidor selectivo de la COX-2. La hipótesis de que los efectos antiinflamatorios de los NSAID se acompañarían de una menor capacidad ulcerógena impulsó esfuerzos por diseñar fármacos que tuvieran mayor selectividad por la COX-2, en comparación con la COX-1 (FitzGerald y Patrono, 2001). Los esfuerzos culminaron en la aprobación y la distribución mercantil de *rofecoxib*, celecoxib y *valdecoxib* como inhibidores selectivos de dicha ciclooxigenasa denominados coxíbicos y la obtención de otros (como *etoricoxib* y *lumiracoxib*).

Cuadro 26-1

Clasificación y comparación de analgésicos no esteroideos

CLASE O FÁRMACOS (SUSTITUCIÓN)	FARMACOCINÉTICA		POSOLOGÍA[§]		COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ASPIRINA
Salicilatos						
Aspirina (acetiléster)	Nivel máximo de C_p*	1 h	Como antiplaquetario	75-100 mg/día	Inhibición permanente de la COX-1 plaquetaria (causada por el grupo acetilo)	
	Unión con proteína	80-90%	Contra dolor o fiebre	325-650 mg cada 4-6 h	Principales efectos adversos: en las vías GI, mayor tiempo de hemorragia, reacción de hipersensibilidad	
	Metabolitos[†]	Ácido salicilúrico				
	Semivida[‡]		En fiebre reumática	1 g cada 4-6 h		
	Terapéutica	2-3 h	En niños	10 mg/kg cada 4-6 h		
	Nivel alto o tóxico	15-30 h			No se use en niños con trastornos febriles agudos	
Diflunisal (desfluoro-fenilo)	Nivel máximo de C_p	2-3 h	250 a 500 mg cada 8-12 h		No se metaboliza en ácido salicílico	Sus efectos analgésicos y antiinflamatorios son 4-5 veces más potentes
	Unión con proteína	99%			Inhibidor competitivo de la COX	
	Metabolitos	Glucurónido			Se excreta en la leche materna	Su efecto antipirético es más débil
	Semivida					Menos efectos adversos plaquetarios y gastrointestinales
	Terapéutica	8-12 h				
Derivado paraaminofenol						
Acetaminofén	Nivel máximo de C_p	30-60 min	10 a 15 mg/kg cada 4 h (máximo, 5 dosis/24 h)		Inhibidor inespecífico débil en las dosis usuales	Efectos analgésico y antipirético equivalentes a los de la aspirina
	Unión con proteína	20-50%			Su potencia puede ser modulada por los peróxidos	
	Metabolitos	Conjugados con glucuronato (60%); conjugados con ácido sulfúrico (35%)			La sobredosis induce la producción de un metabolito tóxico y necrosis del hígado	Efectos antiinflamatorios, en las vías GI y en plaquetas, menores que los de la aspirina, en dosis de 1 000 mg/día
	Semivida	2 h				
Derivados de ácido acético						
Indometacina (indol metilado)	Nivel máximo de C_p	1-2 h	25 mg 2-3 veces al día; 75-100 mg por la noche		Efectos adversos (3-50% de los pacientes): cefalalgia frontal, neutropenia, trombocitopenia; 20% de los pacientes interrumpen el tratamiento	Es 10 a 40 veces más potente; su intolerancia limita su administración
	Unión con proteína	90%				
	Metabolitos	*O*-desmetilación (50%); sin cambios (20%)				
	Semivida	2.5 h				

(Continúa)

Cuadro 26-1

Clasificación y comparación de analgésicos no esteroideos (continuación)

CLASE O FÁRMACOS (SUSTITUCIÓN)	FARMACOCINÉTICA		POSOLOGÍA[§]	COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ASPIRINA
Sulindac (profármaco sulfóxido)	Nivel máximo de C_p	1 a 2 h; 8 h, respecto al metabolito sulfuro; extensa circulación enterohepática	150 a 200 mg 2 veces al día	20% de las personas muestra efectos adversos en las vías GI, y 10% en el SNC	Eficacia similar a la de la aspirina
	Metabolitos	Sulfona y conjugados (30%); sulindac y conjugados (25%)			
	Semivida	7 h; 18 h respecto al metabolito			
Etodolac (ácido pirano-carboxílico)	Nivel máximo de C_p	1 h	200 a 400 mg 3-4 veces al día	Moderada selectividad por la COX-2 *in vitro*	100 mg de etodolac poseen eficacia similar a la de 650 mg de aspirina, pero quizá sean mejor tolerados
	Unión con proteína	99%			
	Metabolitos	Metabolitos en el hígado			
	Semivida	7 h			
Fenamatos (*N*-fenil-antranilatos)				Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica	Eficacia semejante a la de la aspirina; efectos adversos en las vías GI (25%)
Ácido mefenámico	Nivel máximo de C_p	2-4 h	500 mg como dosis inicial, seguida de 250 mg cada 6 h	Algunos pueden tener moderada acción central	
	Unión con proteína	Alta			
	Metabolitos	Conjugados de metabolitos 3-hidroxi y 3-carboxilo (20% se recuperan en las heces)			
	Semivida	3-4 h			
Meclofenamato	Nivel máximo de C_p	0.5-2 h	50 a 100 mg 4 a 6 veces al día (máximo 400 mg/día)		Eficacia semejante a la de la aspirina; 25% de los pacientes presenta efectos adversos en las vías GI
	Unión con proteína	99%			
	Metabolitos	Metabolismo en el hígado; excreción por heces y riñones			
	Semivida	2-3 h			
Ácido flufenámico	*No disponible en Estados Unidos*				

Tolmetín (derivado de heteroaril-acetato)	Nivel máximo de C_p	20-60 min	400 a 600 mg 3 veces al día		El alimento retrasa y disminuye la absorción máxima	Eficacia similar
	Unión con proteína	99%	Niños (como antiinflamatorio)	20 mg/kg al día en 3-4 fracciones	Puede persistir más en el líquido sinovial, de modo que su eficacia biológica dura más que su semivida plasmática	En 25-40% de los pacientes surgen efectos adversos; 5-10% interrumpe el uso del fármaco
	Metabolitos	Se oxida en ácido carboxílico u otros derivados, para después conjugarse				
	Semivida	5 h				
Cetorolaco (carboxilato de pirrolizina)	Nivel máximo de C_p	30-60 min después de aplicación IM	<65 años: 20 mg (oral), para seguir con 10 mg cada 4-6 h (sin pasar de 40 mg/24 h); mayores de 65 años: 10 mg cada 4-6 h (sin pasar de 40 mg/24 h)		Por lo común se administra por vía parenteral (60 mg IM, seguidos de 30 mg cada 6 h o 30 mg IV cada 6 h)	Antiinflamatorio deficiente pero analgésico potente
	Unión con proteína	99%				
	Metabolitos	Conjugado glucurónido (90%)				
	Semivida	4-6 h			Se presenta también en preparado oftálmico al 0.25%, una gota cada 6 h	
Diclofenaco (derivados fenilacetatos)	Nivel máximo de C_p	2-3 h	50 mg 3 veces al día o 75 mg 2 veces al día		Existe también en forma de gel tópico, solución oftálmica y comprimidos orales, en combinación con misoprostol	Más potente; 20% de los enfermos presenta efectos adversos, 2% interrumpen su empleo y en 15% aparece incremento en el nivel de enzimas hepáticas
	Unión con proteína	99%				
	Metabolitos	Metabolitos glucurónido y sulfuro (por los riñones, 65%, y en la bilis, 35%)				
	Semivida	1-2 h			Efecto de primer paso; biodisponibilidad por vía oral, 50%	
Derivados de ácido propiónico					La intolerancia por un derivado no impide que se use el otro derivado propiónico	En general, mejor tolerado
Ibuprofén	Nivel máximo de C_p	15-30 min	Como analgésico	200-400 mg cada 4-6 h	10 a 15% interrumpe el tratamiento por efectos adversos	Equipotente
	Unión con proteína	99%				
	Metabolitos	Conjugados de los metabolitos hidroxilo y carboxilo	Como antiinflamatorio	300 mg cada 6-8 h o 400-800 mg 3-4 veces al día	Posología en niños Como antipirético: 5-10 mg/kg cada 6 h (máximo, 40 mg/kg al día) Como antiinflamatorio: 20-40 mg/kg al día en 3-4 fracciones	
	Semivida	2-4 h				

(Continúa)

Cuadro 26-1

Clasificación y comparación de analgésicos no esteroideos (continuación)

CLASE O FÁRMACOS (SUSTITUCIÓN)	FARMACOCINÉTICA		POSOLOGÍA[§]	COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ASPIRINA
Naproxén	Nivel máximo de C_p Unión con proteína Metabolitos Semivida	1 h 99% (menor en ancianos) 6-desmetilo y otros metabolitos 14 h	250 mg 4 veces al día o 500 mg 2 veces al día Niños Como antiinflamatorio 5 mg/kg 2 veces al día	El efecto antiinflamatorio máximo puede no patentizarse antes de 2-4 semanas de uso Menor unión a proteína y retraso de la excreción agravan el riesgo de efectos tóxicos en ancianos	Más potente *in vitro;* por lo común mejor tolerado; su vida media se prolonga en forma variable y puede brindar cardioprotección en algunas personas
Fenoprofén	Nivel máximo de C_p Unión con proteína Metabolitos Semivida	2 h 99% Metabolito glucurónido, 4-OH 2 h	200 mg 4-6 veces al día; 300-600 mg 3-4 veces al día		15% de los enfermos presenta efectos adversos, pero pocos interrumpen su uso
Cetoprofén	Nivel máximo de C_p Unión con proteína Metabolitos Semivida	1-2 h 98% Conjugados glucurónidos 2 h	Como analgésico 25 mg 3-4 veces al día; Como antiinflamatorio 50-75 mg 3-4 veces al día		30% termina por mostrar efectos adversos (por lo común de las vías GI y en general leves)
Flurbiprofén	Nivel máximo de C_p Unión con proteína Metabolitos Semivida	1-2 h 99% Hidroxilados y conjugados 6 h	200-300 mg/día en 2-4 fracciones	Se presenta en forma de solución oftálmica al 0.03%	
Oxaprozina	Nivel máximo de C_p Unión con proteína Metabolitos principales Semivida	3-4 h 99% Oxidatos y conjugados glucurónidos 40-60 h	600-1 800 mg/día	La larga semivida permite su administración diaria; su comienzo de acción es lento; no es apropiado contra la fiebre ni para analgesia aguda	

Derivados de ácido enólico					
Piroxicam	Nivel máximo (fármaco)	3-5 h	20 mg/día	Puede inhibir la activación de neutrófilos, la actividad de proteoglucanasa y de colagenasas	Equipotentes; tal vez mejor tolerado
	Unión con proteína	99%			20% de los enfermos presenta efectos adversos; 5% interrumpe el uso del fármaco
	Metabolitos	Hidroxilados y después conjugados			
	Semivida	45-50 h			
Meloxicam	Nivel máximo (fármaco)	5-10 h	7.5-15 mg/día		Moderada selectividad por la COX-2, en particular con dosis bajas
	Unión con proteína	99%			
	Metabolitos	Hidroxilación			
	Semivida	15-20 h			
Nabumetona (naftil alcanona)	Nivel máximo (fármaco)	3-6 h	500-1 000 mg 1-2 veces al día	Profármaco que se metaboliza rápidamente en ácido 6-metoxi-2-naftil-acético; su farmacocinética indica que se trata de un compuesto activo	El fármaco presenta moderada selectividad por la COX-2 (el metabolito activo no la presenta)
	Unión con proteína	99%			
	Metabolitos principales	*O*-desmetilación, seguida de conjugación			Menores efectos adversos GI, que muchos NSAID
	Semivida	24 h			
Inhibidores selectivos de la COX-2				Pruebas de efectos adversos cardiovasculares	Disminución en los efectos adversos gastrointestinales y plaquetarios
Celecoxib [pirazona con sustitución diarílica (derivado sulfonamídico)]	Nivel máximo (fármaco)	2-4 h	100 mg 1-2 veces al día	Sustrato para CYP2C9; inhibidor de CYP2D6	*Véase* en el texto una revisión de los inhibidores de la COX-2
	Unión con proteína	97%		Requiere cuidado su coadministración con inhibidores de CYP2C9 o sustratos de CYP2D6	
	Metabolitos	Conjugados con ácido carboxílico y con ácido glucurónido			
	Semivida	6-12 h			
Valdecoxib (BEXTRA)	Nivel máximo (fármaco)	2-4 h, se retrasa con los alimentos	Como analgésico: 20 mg 2 veces al día	Sustrato de CYP2C9 y CYP3A4; inhibidor débil de CYP2C9 y CYP2C19	Mayor incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular en personas que se someten a colocación de injerto por derivación
	Unión con proteína	98%	Contra dismenorrea primaria: 10 mg una vez al día		
	Metabolitos	Metabolismo hepático hasta la forma de derivados hidroxilo, para ulterior excreción por los riñones			

(Continúa)

Cuadro 26-1

Clasificación y comparación de analgésicos no esteroideos (continuación)

CLASE O FÁRMACOS (SUSTITUCIÓN)	FARMACOCINÉTICA		POSOLOGÍA[§]	COMENTARIOS	COMPARACIÓN CON ASPIRINA
Valdecoxib (*cont.*)	Semivida	7-8 h		Mayor semivida en ancianos o en disfunción hepática	
Parecoxib Etoricoxib Lumíracoxib	*De uso no aprobado en Estados Unidos*				

[*]Lapso que media hasta lograr la concentración plasmática (C_p) máxima después de una sola dosis. En términos generales, los alimentos retrasan la absorción, pero no disminuyen la concentración máxima. [†]La mayor parte de los NSAID se metabolizan en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. Se incluyen los metabolitos principales o las vías de eliminación. [‡]Se incluye la semivida típica en el caso de dosis terapéuticas; si es muy diferente con las dosis tóxicas también se administra. [§]Es escasa la información posológica. Pueden ampliarse en el texto y en los prospectos del fabricante. GI, gastrointestinal(es); IM, vía intramuscular; IV, vía intravenosa. Pueden identificarse otras referencias en las ediciones anteriores de este libro.

De acuerdo con cuantificaciones en sangre entera, también algunos tNSAID que se comercializaron antes poseen cocientes de selectividad similares a los de los nuevos inhibidores de la COX-2 menos selectivos, como el celecoxib. Entre ellos se cuentan meloxicam, nimesulida y diclofenaco (Warner *et al.*, 1999; FitzGerald y Patrono, 2001).

Estudios observacionales sugieren que el acetaminofén, que es un agente antiinflamatorio muy débil en las dosis típicas diarias de 1 000 mg, conlleva una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, en comparación con los tNSAID. En esas dosis, el acetaminofén inhibe en 50% las dos ciclooxigenasas. La capacidad de dicho fármaco para inhibir la enzima está condicionada por la tonicidad del peróxido en el entorno inmediato (Boutaud *et al.*, 2002); eso contribuiría a explicar la escasa actividad antiinflamatoria del medicamento, porque los sitios de inflamación por lo común contienen mayores concentraciones de peróxidos generados por leucocitos.

Dolor. En general, los NSAID se clasifican como analgésicos leves. Sin embargo, para valorar su eficacia como analgésicos es importante considerar el tipo de dolor y también su intensidad. Los fármacos de esta categoría son particularmente eficaces cuando la inflamación ha sensibilizado los receptores de dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente no son dolorosos. Es probable que el dolor que acompaña a la inflamación y a la lesión hística derive de estimulación local de fibras de dolor, incrementado por la sensibilidad a él (hiperalgesia) en parte a causa de una mayor excitabilidad de las neuronas centrales en la médula espinal.

Al parecer, la bradicinina liberada del cininógeno plasmático y las citocinas como TNF-α, IL-1 e IL-8 tienen especial participación en el desencadenamiento del dolor en la inflamación. Dichos agentes liberan prostaglandinas y probablemente otros mediadores que fomentan la hiperalgesia. Es posible que intervengan como desencadenantes del dolor los neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido vinculado con el gen de calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP).

Las dosis altas de la PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$, que se aplicaban a mujeres en inyección intramuscular o subcutánea para inducir el aborto, originan intenso dolor local. Las prostaglandinas también ocasionan cefalalgia y dolor vascular si se introducen en goteo intravenoso. La capacidad de dichos compuestos para sensibilizar los receptores de dolor a los estímulos mecánicos o químicos, parece ser resultado de disminución del nivel umbral de los nociceptores polimodales de las fibras C. En términos generales, los compuestos de esta categoría no modifican la hiperalgesia ni el dolor causados por la acción directa de las prostaglandinas, lo cual concuerda con el planteamiento de que los efectos analgésicos de esos agentes provienen de la inhibición de la síntesis de prostaglandina. Sin embargo, algunos datos sugieren que el alivio del dolor que ofrecen tales compuestos puede realizarse *por* mecanismos diferentes de la inhibición de la síntesis de prostaglandina, incluidos los efectos antinociceptivos en neuronas periféricas o centrales. En consecuencia, en lo que se refiere al empleo de todos los NSAID para el alivio del dolor, son pocos los conocimientos que tenemos de la forma en que las dos enzimas COX interactúan en la mediación de la percepción del dolor, independientemente de cualquier acción que no dependa de la COX, que posea algún NSAID individual.

Fiebre. La regulación de la temperatura corporal obliga a que exista un equilibrio finísimo entre la producción y la pérdida de calor; el hipotálamo regula el "nivel termostato" en el cual se conserva la temperatura corporal; dicho punto de control aumenta en la fiebre y los NSAID motivan que retorne a lo normal. Los fármacos de esta categoría no influyen en la temperatura corporal si ésta aumenta con factores como ejercicio o por reacción a la temperatura ambiente.

La fiebre puede reflejar infección o ser consecuencia de lesión hística, inflamación, rechazo de injerto o un cáncer. Todos estos trastornos estimulan la formación de citocinas como IL-1β, IL-6, interferones y TNF-α. Las citocinas intensifican la síntesis de la PGE_2 en órganos periventriculares en la región hipotalámica preóptica y en su proximidad; a su vez, la PGE_2 incrementa los niveles de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico y activa al hipotálamo para que eleve la temperatura corporal al promover un aumento de la generación de calor y disminución de su pérdida. La aspirina y los NSAID suprimen dicha respuesta al inhibir la síntesis de la PGE_2. Las prostaglandinas, en particular PGE_2, al actuar *a través de* su receptor EP3 generan fiebre si se introducen en goteo en los ventrículos cerebrales o se inyectan en el hipotálamo. Como ocurre con el dolor, los NSAID no inhiben la fiebre causada por las prostaglandinas administradas de manera directa, y más bien inhiben la causada por agentes que intensifican la síntesis de IL-1 y otras citocinas que probablemente originan fiebre, por lo menos en parte, al inducir la síntesis endógena de prostaglandinas.

Efectos terapéuticos. Todos los antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son fármacos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del acetaminofén, que es antipirético y analgésico pero que tiene actividad antiinflamatoria mínima.

Cuando se utilizan como analgésicos, los fármacos de este grupo suelen ser eficaces solamente contra el dolor leve o moderado, por ejemplo de las piezas dentales. A pesar de que su eficacia máxima es mucho menor que la de los opioides, los NSAID no generan los efectos adversos de estos últimos en el sistema nervioso central (SNC), como son depresión respiratoria y la aparición de dependencia física. Los NSAID no cambian la percepción de las modalidades sensoriales, salvo las del dolor. El dolor crónico consecutivo a cirugía o el generado por inflamación, se controla en forma particularmente satisfactoria con NSAID, en tanto que el originado en una víscera hueca por lo común no se alivia. Una excepción sería el dolor menstrual. La liberación de prostaglandinas por parte del endometrio durante la menstruación puede originar cólicos intensos y otros síntomas de dismenorrea primaria; los NSAID han dado buenos resultados en el tratamiento de estos problemas (Marjoribanks *et al.*, 2003). No es de extrañar que en tales situaciones sean eficaces también los inhibidores selectivos de la COX-2, como rofecoxib y etoricoxib.

Los NSAID aplacan la fiebre en muchas situaciones, pero no el aumento de la temperatura circadiano ni el generado por ejercicio o por el calor ambiental. El análisis comparativo del impacto de los tNSAID e inhibidores selectivos de la COX-2 sugiere que esta última enzima constituye la principal fuente de prostaglandinas que median el incremento de temperatura desencadenado por la administración de lipopolisacáridos bacterianos. Ese dato es congruente con la eficacia antipirética de ambas subclases de NSAID en la especie humana.

Para combatir la fiebre propia de enfermedades menores en adultos parece lógico escoger un antiinflamatorio no esteroideo de pronto inicio de acción. Por su relación con el síndrome de Reye, están contraindicados la aspirina y otros

salicilatos en niños y adultos menores de 20 años con la fiebre propia de las enfermedades víricas. El síndrome en cuestión se caracteriza por encefalopatía de comienzo rápido, disfunción hepática e infiltración grasienta del hígado y otras vísceras (Glasgow y Middleton, 2001). No se conocen las causas ni la fisiopatología del trastorno. Sin embargo, las pruebas epidemiológicas de un vínculo entre el consumo de aspirina en niños y el síndrome de Reye fueron lo bastante firmes para que en 1986 se ordenara incluir en la etiqueta la advertencia de que la aspirina y los medicamentos que la contienen conllevan el riesgo de este síndrome en niños. Desde esa fecha ha disminuido extraordinariamente el consumo de aspirina en niños y el síndrome casi ha desaparecido. No se ha atribuido al acetaminofén participación en la génesis del síndrome de Reye y es el antipirético preferente en niños y adolescentes.

Los NSAID han tenido importante aplicación en el ser humano como antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos reumáticos como la artritis reumatoide y la osteoartritis. En términos generales, producen únicamente alivio sintomático del dolor y la inflamación que acompañan a la enfermedad, no detienen el avance de la lesión histopatológica y no se consideran antirreumáticos que modifiquen la evolución anormal (*véase* más adelante en este capítulo). Diversos NSAID han sido aprobados en Estados Unidos por la FDA para tratar espondilitis anquilosante y gota. Por lo regular resulta eficaz su uso contra artropatías de poca monta, junto con reposo y fisioterapia. Si los síntomas, ya sea el dolor o una notable rigidez matinal, impiden dormir, quizá baste una sola dosis nocturna de NSAID. Los sujetos con alguna enfermedad más debilitante quizá no reaccionan adecuadamente a dosis terapéuticas completas de NSAID y pueden necesitar medidas intensivas con agentes de segunda línea. La selección de fármacos para niños con artritis reumatoide juvenil suele limitarse a los que se han estudiado específicamente en ellos, como la aspirina (*véanse* comentarios sobre el síndrome de Reye en el apartado anterior "Fiebre"), el naproxén o el *tolmetín*. También se ha demostrado eficacia del etoricoxib (aún no aprobado en Estados Unidos) en el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la gota.

Se ha afirmado también que las prostaglandinas contribuyen a mantener abierto el conducto arterioso y que la indometacina y otros tNSAID se han utilizado en neonatos para hacer que cierre como debería. Al parecer, la COX-1 y la COX-2 contribuyen a conservar abierto el conducto arterioso en fetos de oveja (Clyman *et al.*, 1999), en tanto que en ratones COX-2 parece tener una función importante (Loftin *et al.*, 2002). Se desconoce qué isoformas intervienen para conservar abierto el conducto arterioso en fetos humanos *in utero*.

Otros usos clínicos. ***Mastocitosis generalizada.*** En este trastorno hay un exceso de células cebadas en la médula ósea, el sistema reticuloendotelial, las vías gastrointestinales, los huesos y la piel. En personas con este trastorno clínico se ha observado que la prostaglandina D_2 liberada en grandes cantidades de las células cebadas constituye el principal mediador de accesos graves de vasodilatación e hipotensión; dicho efecto de la PGD_2 es resistente a la acción de los antihistamínicos. Se ha obtenido alivio con la adición de aspirina o *cetoprofén* (Worobec, 2000). Sin embargo, el ácido acetilsalicílico y los tNSAID pueden originar desgranulación de las células cebadas, al grado que es necesario saber si existe bloqueo con antagonistas de receptores histamínicos H_1 y H_2, antes de comenzar el uso de los antiinflamatorios no esteroideos.

Síndrome de Bartter. Este síndrome incluye diversos trastornos raros (1 a 0.1/100 000) que se caracterizan por alcalosis metabólica hipoclorémica hipopotasiémica, con presión arterial normal e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Los síntomas principales son fatiga, debilidad muscular, diarrea y deshidratación. Algunas variantes son causadas por mutaciones del cotransportador de Na^+:K^+:$2Cl^-$ que es un canal de K^+ regulado por trifosfato de adenosina (ATP) apical, un canal de Cl^- basolateral, una proteína (barttina) que interviene en el tránsito del cotransportador, y el receptor extracelular que percibe el calcio. La COX-2 renal es inducida y aumenta la biosíntesis de la PGE_2. La administración de indometacina, en combinación con repleción de potasio y *espironolactona*, produce reducción de las alteraciones bioquímicas y los síntomas. También se han utilizado inhibidores selectivos de la COX-2 (Guay-Woodford, 1998).

Quimioprevención del cáncer. En esta área de la terapéutica se investiga activamente la posible utilidad de la aspirina o los NSAID. Investigaciones epidemiológicas sugieren que el uso frecuente de aspirina conlleva una disminución de hasta 50% en el riesgo de cáncer de colon (Kune *et al.*, 1998) y se han hecho observaciones similares con otros cánceres (Jacobs *et al.*, 2004). Se han utilizado los antiinflamatorios no esteroideos en personas con poliposis adenomatosa familiar (*familial adenomatous polyposis*, FAP), trastorno hereditario que se caracteriza por innumerables pólipos adenomatosos del colon que aparecen durante la adolescencia, y el surgimiento inevitable de cáncer de colon en el sexto decenio de la vida.

Estudios de grupos pequeños de pacientes durante periodos breves de seguimiento indican una disminución del volumen de los pólipos con el uso de *sulindac*, celecoxib o rofecoxib (Cruz-Correa *et al.*, 2002; Hallak *et al.*, 2003; Steinbach *et al.*, 2000). En Estados Unidos se ha aprobado el uso de celecoxib como complemento de la vigilancia endoscópica y la cirugía en la FAP, por su superioridad observada en una investigación breve en que los testigos recibieron placebo para evitar los pólipos o lograr su regresión. Sin embargo, estudios más recientes o más prolongados han generado resultados un tanto desalentadores en lo que se refiere a la prevención primaria de los pólipos (Giardiello *et al.*, 2002), y la investigación llamada Adenoma Prevention with Celecoxib (APC), terminada prematuramente, había demostrado un incremento de 2.5 veces del riesgo cardiovascular en personas que ingerían 200 mg de celecoxib dos veces al día, y un incremento de 3.4 veces en ese mismo riesgo en enfermos que recibían 400 mg de dicho fármaco dos veces al día (Solomon *et al.*, 2005). No se cuenta con pruebas comparativas para saber si los inhibidores selectivos de la COX-2 difieren de los no selectivos (tNSAID o aspirina) en la magnitud con que disminuyen el número de pólipos colorrectales adenomatosos en sujetos con FAP. Se ignora también si dicha reducción ofrece algún beneficio clínico. En múltiples tumores epiteliales se ha señalado una mayor expresión de COX-2, y en algunos casos el grado de la expresión se ha vinculado con el pro-

nóstico. La deleción o la inhibición de la COX-2 inhibieron en grado impresionante la formación de pólipos en modelos genéticos de ratones que tenían poliposis coli. Los fenotipos de tales modelos no reprodujeron del todo la enfermedad humana, pero la deleción de la COX-1 produjo un efecto similar. Entre las especulaciones sobre la forma en que podrían interactuar las dos ciclooxigenasas en la tumorigénesis, está la posibilidad de que los productos de la COX-1 induzcan la expresión de la COX-2. Sin embargo, se sabe poco de la naturaleza de esa interacción y de sus consecuencias terapéuticas. Mientras tanto, están en marcha grandes estudios de quimioprevención que se concentran en aspirina, tNSAID o inhibidores específicos de la COX-2 (Rigas y Shiff, 2000).

Tolerabilidad de la niacina. Las dosis altas de niacina (ácido nicotínico) disminuyen eficazmente los niveles séricos de colesterol y los de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL), pero incrementan los de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HLD) (*véase* cap. 35). Sin embargo, dicho producto no es bien tolerado porque induce hiperemia intensa; tal incremento circulatorio es mediado por la liberación de prostaglandina D_2 de la piel, y puede ser inhibido con la administración de aspirina (Jungnickel *et al.*, 1997) y sería susceptible a la inhibición de la síntesis de la PGD o antagonismo de sus receptores DP.

Efectos adversos de la administración de NSAID. En el cuadro 26-2 se resumen algunos de los problemas adversos frecuentes que complican la administración de aspirina y NSAID. En general se observa una correlación de la edad con una mayor probabilidad de que surjan reacciones adversas graves a los NSAID, lo que justifica la aplicación de medidas precautorias para seleccionar una dosis inicial menor, en ancianos.

Vías gastrointestinales. Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos se producen en el sistema gastrointestinal y consisten en anorexia, náusea, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Es posible que estos síntomas dependan de la inducción de úlceras gástricas o intestinales, que aparecen en 15 a 30% de los usuarios corrientes. Las úlceras pueden variar desde erosiones superficiales pequeñas hasta perforaciones de la mucosa muscular *(muscularis mucosa)* en todo su espesor. Pueden ser únicas o múltiples y la úlcera acompañarse de pérdida gradual de sangre que culmine en anemia o alguna hemorragia fatal. El riesgo es mayor en personas con infección por *Helicobacter pylori*, consumo inmoderado de alcohol y otros factores de riesgo de lesión de la mucosa, incluido el uso concomitante de glucocorticoides. Se ha afirmado que los tNSAID varían enormemente en su tendencia a originar esas erosiones y úlceras, pero esta conclusión se basa en análisis "panorámicos" de estudios pequeños y heterogéneos, a menudo con dosis únicas de tNSAID individuales. No se han realizado estudios comparativos a gran escala de tNSAID, ni se cuenta con información fiable para evaluar la posibilidad comparativa de úlceras en las vías GI, con dosis antiinflamatorias de aspirina, en comparación con las de tNSAID. Por tanto, casi toda la información proviene del uso de marcadores "indirectos" o de conjuntos de datos epidemiológicos, y sugiere que el riesgo relativo de problemas gastrointestinales adversos y graves aumenta tres tantos en quienes usan tNSAID, en comparación con quienes no los usan. Estudios estadísticos (epidemiológicos) sugieren que la combinación de dosis pequeñas de aspirina (para la protección del corazón) con otros NSAID, induce en forma sinérgica la posibilidad de efectos gastrointestinales adversos (consúltese la sección de interacciones medicamentosas, más adelante en este capítulo).

Cuadro 26-2

Efectos adversos frecuentes y compartidos de los NSAID

APARATO O SISTEMA	MANIFESTACIONES
Vías GI (los efectos adversos disminuyen en número con fármacos que muestran selectividad por la COX-2)	Dolor abdominal Náusea Anorexia Erosiones o úlceras gástricas Anemia Hemorragia en las vías GI Perforación Diarrea
Riñones	Retención de sodio y agua Edema, empeoramiento de la función renal en sujetos con nefropatía o cardiopatía y cirrosis Disminución de la eficacia de los antihipertensores Disminución de la eficacia de los diuréticos Disminución de la excreción de ácido úrico (en particular con la aspirina) Hiperpotasiemia
Sistema nervioso central	Cefalalgia Vértigo Mareos Confusión Depresión Disminución del nivel umbral de convulsiones Hiperventilación (salicilatos)
Plaquetas (los efectos adversos están ausentes con fármacos que muestran selectividad por la COX-2)	Inhibición de la activación de plaquetas Propensión a la aparición de hematomas Mayor riesgo de hemorragia
Útero	Prolongación de la gestación Inhibición del parto
Hipersensibilidad	Rinitis vasomotora Edema angioneurótico Asma Urticaria Hiperemia Hipotensión Choque
Vasos	Cierre del conducto arterioso

Se ha demostrado que todos los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen menor probabilidad que dosis igualmente eficaces de tNSAID, de inducir úlceras gástricas, observadas por endoscopia (Deeks *et al.*, 2002), lo cual ha dado pie a que la FDA apruebe el uso de rofecoxib, valdecoxib y celecoxib en Estados Unidos. A la fecha se han publicado tres estudios comparativos de resultados en el ser humano, dos de los cuales notifican una diferencia significativa en los problemas gastrointestinales graves. El estudio VIGOR indicó que los trastornos gastrointestinales importantes (en particular hemorragias) disminuían de 4 a 2% en sujetos que recibían rofecoxib (se había retirado del mercado en todo el mundo), y el estudio TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) (que en realidad incluía dos estudios comparativos diferentes, con naproxén e ibuprofén, respectivamente) señaló una disminución en las complicaciones de úlceras en personas que recibían lumiracoxib (Schnitzer *et al.*, 2004). En cambio, en el estudio CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) no hubo disminución relevante de los problemas adversos, con celecoxib (Silverstein *et al.*, 2000). Los resultados del estudio VIGOR fueron congruentes con la hipótesis de que los inhibidores selectivos de la COX-2 se acompañaban de una menor incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales, pero los resultados fueron atemperados por un incremento quíntuple en la incidencia de infarto del miocardio, lo cual tradujo tal vez un riesgo cardiovascular en sujetos predispuestos tratados con inhibidores selectivos de la COX-2, junto con un efecto cardioprotector modesto del naproxén (*véase* más adelante la sección del aparato cardiovascular).

La lesión del estómago por acción de NSAID puede producirse por al menos dos mecanismos distintos (*véase* cap. 36). La inhibición de la COX-1 en células del epitelio gástrico disminuye el nivel de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa, en particular PGI_2 y PGE_2. Estos eicosanoides inhiben la secreción de ácido por el estómago, intensifican el flujo de sangre por la mucosa y estimulan la secreción de moco citoprotector, en el intestino. La inhibición de la síntesis de la PGI_2 y PGE_2 puede hacer que el estómago se torne más susceptible a sufrir lesiones, y éstas pueden surgir con la administración oral, parenteral o transdérmica de aspirina o NSAID. Se han acumulado algunas pruebas de que COX-2 también contribuye a la formación constitutiva de tales prostaglandinas por parte del epitelio del estómago en el ser humano; sin duda, los productos de la COX-2 contribuyen a la cicatrización de úlceras en roedores (Mizuno *et al.*, 1997); ello podría reflejar en parte una deficiencia y perturbación de la angiogénesis por parte de los inhibidores (Jones *et al.*, 1999). Por tanto, al parecer se necesita que conjuntamente haya deleción o inhibición de las dos ciclooxigenasas (1 y 2) para duplicar la gastropatía inducida por NSAID en ratones, y hay algunas pruebas de que surgen alteraciones gástricas después de inhibición o deleción duraderas de la COX-2 sola (Sigthorsson *et al.*, 2002). Otro mecanismo por el cual los NSAID o la aspirina pueden causar úlceras es la irritación local por el contacto del fármaco ingerido con la mucosa gástrica. La irritación local permite la retrodifusión de ácido en la mucosa e induce lesión hística. También es posible que la mayor generación de productos de lipooxigenasa (como los leucotrienos [LT]) contribuya a la capacidad ulcerógena en sujetos que reciben antiinflamatorios no esteroideos.

La administración conjunta del análogo de la PGE_1, *misoprostol* o los inhibidores de la bomba de protones (*proton pump inhibitors*, PPI), que se expenden sin receta en Estados Unidos, junto con NSAID, podría ser útil para evitar la aparición de úlceras duodenal y gástrica (Rostom *et al.*, 2002). La combinación de la aspirina con un inhibidor selectivo de la COX-2 borrará parcialmente esta diferenciación respecto de los tNSAID en lo que toca a complicaciones graves de las vías GI, pero no se sabe si tal combinación tenga ventajas sobre la de la aspirina con los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

Aparato cardiovascular. Dada la semivida relativamente breve de los tNSAID, a diferencia de la aspirina, se ha considerado que no brindan cardioprotección, y casi todas las revisiones epidemiológicas coinciden con esta hipótesis (García Rodríguez *et al.*, 2004). La excepción podría ser el naproxén en algunas personas. A pesar de que se advierte notable variación, los datos de un estudio pequeño sugieren que es posible prever la inhibición plaquetaria durante todo el lapso en que se administra el fármaco en algunas personas que reciben naproxén, pero no en todas (Capone *et al.*, 2004). Las pruebas epidemiológicas de cardioprotección no son tan contundentes; sugieren una disminución aproximada de 10% en las cifras de infarto del miocardio, en comparación con 20 a 25% con aspirina en dosis bajas; ello podría concordar con la heterogeneidad de respuesta al naproxén. Depender de las bases de datos de recetas quizá haya limitado la capacidad de esta estrategia para abordar el dilema, con toda precisión. La evaluación comparativa del naproxén en la cardioprotección no se ha realizado, y este fármaco no debe utilizarse como sustitutivo de la aspirina para tal finalidad. Algunos grupos han unido fracciones donantes de óxido nítrico a los NSAID y a la aspirina, con la esperanza de disminuir la incidencia de efectos adversos. Es probable que se logren beneficios al anular la inhibición de la angiogénesis por parte de tNSAID durante la curación de la úlcera en roedores (Ma *et al.*, 2002). Sin embargo, no se ha confirmado el efecto de tal estrategia en el ser humano. En forma similar, se pueden acumular leucotrienos en presencia de inhibición de la COX y hay algunas pruebas en roedores de que la combinación de inhibidores de lipooxigenasa (LOX) y de COX sería una estrategia útil. Está en fase de evaluación clínica la combinación de inhibidores (Charlier y Michaux, 2003).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 deprimen la formación de la PGI_2 por parte de las células endoteliales sin que se inhiba concomitantemente al TXA_2 plaquetario. Experimentos en ratones sugieren que la PGI_2 limita los efectos cardiovasculares del TXA_2 y así brinda un mecanismo por el cual los inhibidores selectivos podrían agravar el riesgo de trombosis (McAdam *et al.*, 1999; Catella-Lawson *et al.*, 1999). Este mecanismo podría observarse en sujetos que por lo demás son proclives a trombosis, como en la artritis reumatoide, por su mayor riesgo relativo de infarto del miocardio en comparación con personas con osteoartritis o sin artritis. La incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular ha mostrado divergencias en los pacientes con ese riesgo cuando se compararon los inhibidores de la COX-2 con los tNSAID (FitzGerald, 2003). En la actualidad, los resultados de estudios en que se utilizó un placebo indicaron una mayor incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular en los que recibieron rofecoxib (Bresalier *et al.*, 2005), valdecoxib (Nussmeier *et al.*, 2005) y celecoxib (Solomon *et al.*, 2005), lo cual es compatible con el peligro de esta clase de fármacos para el aparato cardiovascular, basado en el mecanismo de acción (FitzGerald, 2003). Organismos normativos de Estados Unidos, Europa y Australia han revisado estos estudios y otras pruebas publicadas y concluido que los tres fármacos agravan el riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular, de modo que la etiqueta incluirá ese señalamiento y se aplicarán restricciones a su venta directa al consumidor. Las personas más propensas a mostrar enfermedad cardiovascular o trombosis son particularmente proclives a presentar problemas adversos del aparato cardiovascular cuando reciben esos agentes.

Efectos adversos en la presión arterial, los riñones y el sistema nefrovascular. Los tNSAID e inhibidores de la COX-2 se han vinculado con reacciones adversas en los riñones y el sistema nefrovascular (Cheng y Harris, 2004). Los tNSAID ejercen poco efecto en la función renal o en la presión arterial en personas normales. Sin embargo, en personas con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, nefropatías crónicas, hipovolemia y otros estados de activación de los sistemas simpaticosuprarrenal o de renina-angiotensina, la formación de prostaglandinas asume importancia crucial en modelos animales y en la especie humana (Patrono y Dunn, 1987). Los NSAID originan pérdida de la inhibición (inducida por prostaglandina) en la resorción del ion cloro y la acción de la hormona antidiurética, lo cual hace que se retenga

sodio y agua. Experimentos en ratones que atribuyen la generación de prostaglandinas vasodilatadoras (PGE_2 y PGI_2) a COX-2 plantean la posibilidad de que la incidencia de complicaciones hipertensoras (de comienzo reciente o empeoramiento del control) inducidas por los NSAID en los pacientes, se relacionen con el grado de inhibición de la COX-2 en los riñones, y la selectividad con que surge (Qi *et al.*, 2002). La deleción de los receptores de la PGI_2 y PGE_2 en ratones incrementa la presión arterial, e integra, sobre bases mecanicistas, la hipertensión con una predisposición a la trombosis. Nunca se ha planteado directamente dicha hipótesis, pero los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que las complicaciones hipertensoras surgen con mayor frecuencia en personas tratadas con los coxíbicos que con los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

Los antiinflamatorios no esteroideos estimulan la resorción de potasio a causa de la menor disponibilidad de sodio en la porción distal de los túbulos, y suprimen la secreción de renina inducida por prostaglandina; este último efecto podría explicar parcialmente la utilidad de dichos fármacos en el tratamiento del síndrome de Bartter (*véase* antes en este capítulo).

Nefropatía por analgésicos. El trastorno en cuestión es una situación en que surge en forma progresiva y lenta insuficiencia renal, disminuye la capacidad de concentración de los túbulos y hay piuria estéril. Entre los factores de riesgo están el empleo a largo plazo de dosis altas de NSAID en combinación, e infecciones frecuentes de las vías urinarias. Si el problema se identifica en forma oportuna, la interrupción del uso de los antiinflamatorios permite que se recupere la función renal.

Embarazo y lactancia. En las horas anteriores al parto se observa inducción de la expresión de la COX-2 en miometrio y aumentan extraordinariamente en esa capa los niveles de prostaglandinas E_2 y $F_{2\alpha}$ durante el parto (Slater *et al.*, 2002). En modelos animales y en mujeres se ha demostrado que los NSAID prolongan la gestación; algunos de ellos, en particular la indometacina, se han utilizado fuera de las indicaciones (estándar) para yugular el parto pretérmino. Sin embargo, la utilización en cuestión conlleva cierre del conducto arterioso y perturbación de la circulación fetal *in utero*, particularmente en productos que tienen más de 32 semanas de gestación. Se han utilizado como tocolíticos los inhibidores selectivos de la COX-2, pero este método se ha acompañado de estenosis del conducto arterioso y de oligohidramnios. Por último, el uso de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina hacia el final del embarazo puede agravar el riesgo de hemorragia posparto. Por tanto, el embarazo y en particular las fechas cercanas al término, constituye una contraindicación relativa para utilizar todos los NSAID, y es importante comparar su empleo con la posibilidad de riesgos para el feto, incluso en casos de parto prematuro, ante todo en situaciones de hipertensión inducida por embarazo (gravídica), situaciones en que se han utilizado con efectos cuestionables (Duley *et al.*, 2004).

Hipersensibilidad. Algunas personas presentan hipersensibilidad a la aspirina y los NSAID, lo cual se manifiesta por síntomas que van desde rinitis vasomotora con expulsión abundante de secreciones acuosas, angioedema, urticaria generalizada y asma bronquial, hasta edema laríngeo, broncoconstricción, hiperemia cutánea, hipotensión y choque. La intolerancia a la aspirina constituye una contraindicación para administrar cualquier otro NSAID, porque la sensibilidad cruzada puede desencadenar una reacción fatal similar al choque anafiláctico. A pesar de la semejanza con dicho choque, la reacción parece tener naturaleza inmunitaria.

Si bien es menos frecuente en los niños, este síndrome puede afectar a 10 a 25% de personas con asma, pólipos nasales o urticaria crónica y a 1% de personas aparentemente sanas. Se desencadena incluso con dosis pequeñas de aspirina (menos de 80 mg) y parece incluir inhibición de la COX. La sensibilidad cruzada abarca otros salicilatos, NSAID estructuralmente distintos y en raras ocasiones el acetaminofén (*véase* más adelante en este capítulo). El tratamiento de la hipersensibilidad a la aspirina es semejante al de otras reacciones graves de hipersensibilidad en que se emprenden medidas de apoyo de la función de órganos vitales y se administra adrenalina. La hipersensibilidad a la aspirina se vincula con una mayor biosíntesis de leucotrienos, lo cual traduce la desviación del metabolismo de ácido araquidónico al de lipooxigenasa. En consecuencia, los resultados observados en grupos pequeños de pacientes sugieren que el bloqueo de la 5-lipooxigenasa con el fármaco *zileutón* (que ya no se vende en Estados Unidos) o el empleo de antagonistas del receptor leucotriénico, podrían aplacar los síntomas y signos de intolerancia a la aspirina, aunque de modo incompleto.

Resistencia a la aspirina. Todas las formas de ineficacia terapéutica de la aspirina se han llamado en conjunto "resistencia a la aspirina". Este fenómeno ha despertado enorme interés entre los profesionales, pero es escasa la información sobre la prevalencia de una resistencia estable y específica a la aspirina o los mecanismos exactos que culminarían en ese estado. Se han descrito variantes genéticas de la COX-1 que se distinguen entre sí por el tipo de resistencia, pero no se ha dilucidado la relación que guardan con los desenlaces clínicos.

Interacciones medicamentosas

Uso concomitante de NSAID y aspirina en dosis bajas. Muchos pacientes combinan tNSAID o inhibidores de la COX-2 con dosis pequeñas "cardioprotectoras" de aspirina. Los estudios epidemiológicos sugieren que dicha combinación intensifica en grado notable la posibilidad de reacciones adversas en las vías gastrointestinales, en comparación con cualesquiera de las clases de NSAID solas.

La ocupación previa del sitio activo de la COX-1 plaquetaria por el ibuprofén, un tNSAID de uso frecuente, impide el acceso de la aspirina a su sitio de acción Ser 529, así como la anulación irreversible de la inhibición plaquetaria (Catella-Lawson *et al.*, 2001). Los estudios epidemiológicos han dado resultados contradictorios respecto a si lo anterior afecta adversamente el desenlace clínico, pero presentan en general la deficiencia de que utilizan recetas como base de datos, para explorar la interacción entre dos grupos de medicamentos que en general se consiguen sin receta. Se han obtenido pruebas que refuerzan dicha interacción al comparar personas tratadas con ibuprofén, a veces aunado a aspirina, en dos estudios de resultados de la serie de coxib (CLASS y TARGET), pero no se emprendieron investigaciones para abordar definitivamente tal dilema. No debería ocurrir tal interacción con los inhibidores selectivos de la COX-2, porque las plaquetas humanas maduras no poseen tal ciclooxigenasa.

Otras interacciones medicamentosas. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) tienen el efecto de evitar, por lo menos parcialmente, la degradación de cininas que estimulan la producción de prostaglandinas. Por consiguiente, es lógico que los NSAID disminuyan la eficacia de los inhibidores de la ACE al bloquear la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y natriuréticas. Dada la presencia de hiperpotasiemia, la combinación de NSAID e inhibidores de la ACE también origina notable bradicardia que culmina en síncope, en particular en ancianos, y en individuos con hipertensión, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica. Los NSAID pueden incrementar la frecuencia o la gravedad de las úlceras en las vías gastrointestinales si se combinan con corticosteroides, y agravan el riesgo de hemorragia en personas que reciben

también *warfarina*. Muchos NSAID se ligan fuertemente a proteínas plasmáticas, con lo cual desplazan de sus sitios de unión a otros medicamentos. Esas interacciones pueden observarse en individuos que reciben salicilatos u otros NSAID junto con warfarina, hipoglucemiantes del tipo de la sulfonilurea o *metotrexato;* a veces es necesario ajustar la dosis de esos fármacos, para evitar efectos tóxicos. El problema con la warfarina se agrava porque casi todos los antiinflamatorios no esteroideos suprimen la función plaquetaria normal y porque algunos de estos fármacos pueden incrementar los niveles de warfarina al interferir en su metabolismo; por esa razón, es importante no administrarlos concomitantemente.

Farmacocinética y farmacodinámica. Gran parte de los NSAID se absorben de manera rápida y completa en las vías gastrointestinales y alcanzan concentraciones máximas en 1 a 4 h. La aspirina comienza a acetilar plaquetas a los pocos minutos de llegar a la circulación presistémica. La presencia de alimentos tiende a retrasar la absorción sin modificar la concentración máxima. Casi todos los antiinflamatorios no esteroideos se ligan extensamente a proteínas (95 a 99%) y experimentan metabolismo en el hígado y excreción por los riñones. En términos generales, no se recomienda el uso de NSAID en casos de hepatopatía o nefropatía avanzadas, por sus efectos farmacodinámicos adversos (*véase* más adelante en este capítulo). Muchos NSAID metabolizados por las subenzimas de citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) del hígado están sometidos a variación circadiana en sus fases de eliminación metabólica; sin embargo, no se ha dilucidado la trascendencia de tal observación.

Otras consideraciones clínicas en la selección racional de fármacos. La selección de un agente para utilizarlo como antipirético o analgésico, rara vez constituye un problema. Es probable que los fármacos con comienzo de acción más rápido y actividad más breve sean preferibles en el caso de fiebres simples que acompañan a las enfermedades víricas intrascendentes o el dolor después de lesiones pequeñas del aparato locomotor, en tanto que se necesitaría alguno que tuviera un efecto más duradero para combatir el dolor en el posoperatorio. A veces se necesita una dosis inicial de los NSAID mencionados.

La selección de algún tNSAID entre los demás fármacos de esta clase para tratar trastornos artríticos crónicos como la artritis reumatoide, en gran parte tiene bases empíricas. Se han observado diferencias notables en la respuesta en individuos tratados con el mismo antiinflamatorio tradicional no esteroideo, y en las personas tratadas con diferentes fármacos de esa categoría, aun cuando tenían similitud estructural. Es razonable administrar un fármaco durante una o dos semanas a manera de "lapso de prueba" terapéutico y continuarlo si la respuesta es satisfactoria. Desde el comienzo se interrogará a todos los pacientes para saber si han presentado crisis previas de hipersensibilidad con aspirina o cualquier miembro de la categoría de NSAID. Después habrá que administrar dosis pequeñas del agente seleccionado, para valorar la tolerancia inicial. Hecho lo anterior, podrán ajustarse las dosis para llevar al máximo la eficacia o al mínimo los efectos adversos.

Los efectos adversos suelen manifestarse en las primeras semanas de tratamiento, aunque pueden surgir en fechas más tardías las úlceras y la hemorragia gástricas. Si no se obtiene beneficio terapéutico con un NSAID, habrá que probar otro. Es mejor no usar en combinación varios NSAID. Son pocas las pruebas de beneficio adicional para el enfermo, y en el mejor de los casos el riesgo de efectos adversos es aditivo.

Los resultados de estudios que incluyeron placebo han definido que el uso de por lo menos tres inhibidores selectivos de la COX-2 (rofecoxib, valdecoxib y celecoxib) conlleva un mayor riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular; aunque no se cuenta con información definitiva al respecto, cabe pensar que ese problema pueda complicar el uso de los agentes nuevos, altamente selectivos, como el lumiracoxib y el etoricoxib. Sin embargo, han generado interés más inmediato algunos tNSAID, como el meloxicam y el diclofenaco, que se asemejan al celecoxib en su selectividad. Las pruebas del riesgo con ambos fármacos se han obtenido como sugerencia de estudios observacionales, pero no se han realizado investigaciones comparativas para probar tal hipótesis. Cuanto más tiempo duró el empleo del fármaco, tanto más se agravó el peligro cardiovascular de celecoxib y rofecoxib (los dos inhibidores investigados en estudios con placebo de más de un año de duración). Lo anterior es congruente con una aceleración de la aterogénesis (basada en diversos mecanismos), de manera directa *por* inhibición de la PGI_2 y directa por aumento de la presión arterial resultante de la inhibición de la PGE_2 y PGI_2 derivada de ciclooxigenasa 2.

Si se escogen los inhibidores de la COX-2 habrá que utilizar la mínima dosis posible y por el lapso más breve, y será mejor no administrarlos a personas con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o predispuestas a la trombosis. Los pequeños riesgos absolutos de trombosis atribuible a tales medicamentos pueden interactuar en forma geométrica con los riesgos absolutos pequeños que resultan de variantes genéticas como el factor V de Leiden o la administración concomitante de otros fármacos, como la píldora anovulatoria.

Un aspecto final importante por considerar en la selección de NSAID es el costo del tratamiento, en particular por el hecho de que dichos agentes suelen utilizarse por largo tiempo.

Habrá que pensar en otras formas de tratamiento antiartrítico en el caso del sujeto artrítico gravemente debilitado que no tolera los fármacos en cuestión o en el que muestran escasa eficacia. Las sales de oro se analizan brevemente en una sección ulterior de este capítulo. En capítulos independientes se estudian otros fármacos importantes, como son los agentes inmunosupresores, glucocorticoides, agentes biológicos como los inhibidores del receptor citocínico, antipalúdicos y la penicilamina.

En el caso de las artropatías de poca intensidad, probablemente brinde eficacia el esquema antes bosquejado, junto con reposo y fisioterapia. Si hay problemas para dormir por el dolor o la rigidez matinal, puede administrarse por la noche una sola dosis mayor del fármaco. Sin embargo, las personas con enfermedad más debilitante tal vez no reaccionen de manera adecuada, lo cual obligará a emprender un tratamiento más intensivo.

Se observan restricciones notables en la selección de fármacos para niños, y se utilizarán en ellos solamente medicamentos que se hayan estudiado extensamente en ese grupo de edad. La selección suele orientarse a naproxén e ibuprofén. En Estados Unidos, la FDA aprobó el rofecoxib, inhibidor selectivo de la COX-2 contra la artritis reumatoide juvenil, pero al poco tiempo fue retirado del mercado en todo el mundo.

La aspirina, que hasta 1986 se había utilizado extensamente en niños, con una tolerancia aparentemente buena, suscitó dudas en cuanto a una probable participación en el síndrome de Reye. El fármaco puede utilizarse todavía en niños como analgésico o antirreumático cuando no está presente un síndrome vírico, pero su empleo con ese fin ha disminuido extraordinariamente.

SALICILATOS

A pesar de que en la terapéutica se han introducido innumerables fármacos nuevos, la aspirina sigue siendo el agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio de mayor consumo y es el patrón de referencia para valorar los demás fármacos. Cada año se consumen en Estados Unidos cantidades extraordinarias, que se estiman entre 10 000 y 20 000 toneladas. La aspirina es el analgésico casero de uso más común, pero a pesar de su fácil obtención, no se ha apreciado en la debida dimensión la posibilidad de abuso y de efectos tóxicos graves; sigue siendo causa de intoxicación letal en niños. Algunos autores han revisado en fecha reciente los aspectos de farmacología clínica de los salicilatos (Amann y Peskar, 2002).

Propiedades químicas. El ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico) es tan irritante que sólo se puede utilizar en forma externa (tópica). Por esa razón, se han sintetizado para uso generalizado algunos de sus derivados; forman dos grandes clases, que son los ésteres del ácido salicílico, obtenidos de sustituciones dentro del grupo carboxilo, y los ésteres de salicilato de ácidos orgánicos, en los cuales se conserva el grupo mencionado y la sustitución se efectúa en el grupo hidroxilo. Por ejemplo, la aspirina es un éster del ácido acético. Además, existen sales del ácido salicílico. Es posible identificar las relaciones químicas a partir de las fórmulas estructurales que muestra la figura 26-1.

Relaciones entre estructura y actividad. Por lo común, los salicilatos actúan gracias a su contenido de ácido salicílico, aunque algunos de los efectos peculiares de la aspirina se deben a su capacidad de acetilar proteínas, como se señaló en párrafos anteriores. Las sustituciones en los grupos carboxilo o hidroxilo cambian la potencia o capacidad tóxica de los salicilatos. La posición orto del grupo hidroxilo es una característica importante respecto a la acción de los salicilatos. También se han estudiado ampliamente los efectos de sustituciones sencillas en el anillo bencénico y se han sintetizado nuevos salicilatos. En el ser humano puede utilizarse un derivado difluorofenilo, que es el *diflunisal*.

Propiedades farmacológicas en las dosis terapéuticas

Analgesia. Los tipos de dolor que suelen aliviar los salicilatos son los de poca intensidad, originados en estructuras integumentarias y no en vísceras, particularmente cefalalgia, mialgia y artralgia. Para el alivio del dolor, los salicilatos se utilizan más que cualquier otro tipo de fármacos. Los compuestos de esta categoría alivian el dolor gracias a su acción en tejidos periféricos, aunque quizá también intervengan efectos directos en el sistema nervioso central.

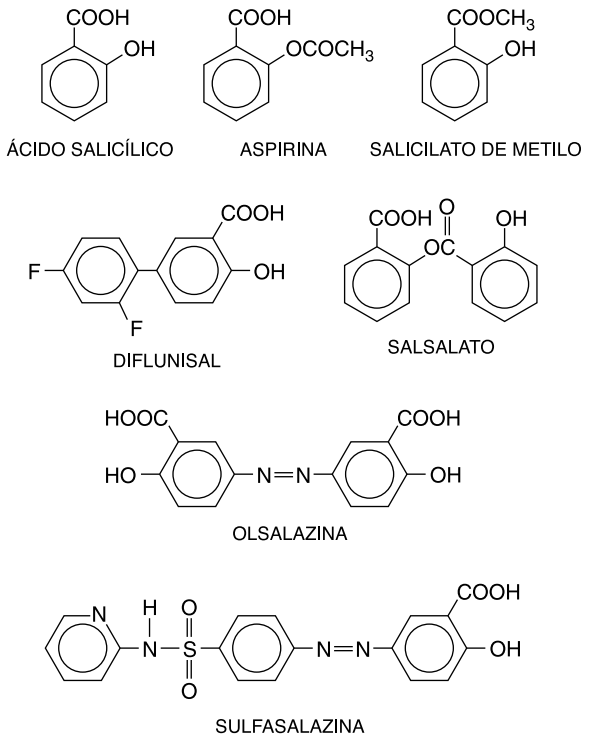


Figura 26-1. Fórmulas estructurales de los salicilatos.

Antipiresis. Los salicilatos por lo general contrarrestan con rapidez y eficacia los aumentos de la temperatura corporal. Sin embargo, las dosis moderadas que ejercen dicho efecto también incrementan el consumo de oxígeno y el metabolismo. En dosis tóxicas los salicilatos tienen un efecto pirético que ocasiona sudación, lo cual intensifica la deshidratación que ocurre en la intoxicación con compuestos de este tipo (*véase* más adelante en este capítulo).

Respiración. Los salicilatos incrementan el consumo de oxígeno y la producción de CO_2 (particularmente en el músculo estriado), en dosis terapéuticas completas; esos efectos son consecuencia del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La mayor producción de CO_2 estimula la respiración (más bien por aumento de su profundidad y una leve aceleración). La mayor ventilación alveolar compensa la mayor producción de CO_2, lo que evita que cambie la tensión plasmática de este gas (P_{CO_2}).

Equilibrio acidobásico y electrolítico y efectos renales. En dosis terapéuticas, los salicilatos ocasionan cambios netos en el equilibrio acidobásico y el perfil de electrólitos. La alcalosis respiratoria, que es el fenómeno inicial (*véase* antes en este capítulo), es compensada por el incremento de la excreción de bicarbonato por los riñones y conlleva una mayor excreción de sodio y potasio; de esa manera, disminuyen los niveles de bicarbonato en plasma y el pH sanguíneo vuelve a sus cifras normales. Constituye la fase de alcalosis respiratoria compensada y se observa con mayor frecuencia en adultos que reciben dosis "intensivas" de salicilatos, y casi nunca avanza a etapas ulteriores, salvo que aparezcan signos de toxicidad (*véase* más adelante en este capítulo). Los salicilatos producen retención de sodio y agua, y también una disminución aguda de la función renal en personas en insuficiencia cardíaca congestiva, con alguna nefropatía o hipovolemia. El uso prolongado de los salicilatos solos rara vez tiene efectos nefrotóxicos, pero la ingestión duradera y excesiva de mezclas analgésicas en que se combinan con

otros compuestos puede originar necrosis papilar y nefritis intersticial (*véase* el apartado anterior de nefropatía por analgésicos).

Efectos en el aparato cardiovascular. Se utilizan ampliamente dosis pequeñas de aspirina (menos de 100 mg/día), por sus efectos cardioprotectores. Con dosis terapéuticas altas (mayores de 3 g/día), como se acostumbra contra la fiebre reumática aguda, la retención de sodio y agua puede hacer que aumente (incluso 20%) el volumen circulante de plasma y disminuya el valor hematócrito (*por* un efecto de dilución). Se observa tendencia a la dilatación de los vasos periféricos, por el efecto directo en el músculo liso vascular. Aumentan el gasto y el trabajo del corazón. Los pacientes con carditis o deterioro de la función cardíaca quizá no tengan la reserva cardíaca suficiente para satisfacer las mayores exigencias, de modo que pueden surgir insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar. Los salicilatos en dosis altas pueden originar edema pulmonar no cardiógeno, ante todo en ancianos que los toman regularmente y por largo tiempo.

Efectos gastrointestinales. La ingestión de salicilatos puede ocasionar molestias epigástricas, náusea y vómito. Dichos productos también generan a veces úlceras gástricas, exacerbación de síntomas ulcerosos (pirosis y dispepsia), hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva. Tales efectos se observan predominantemente con los salicilatos acetilados (como la aspirina). Los productos no acetilados no tienen la capacidad de acetilar la ciclooxigenasa y por esa razón inhiben de forma irreversible su actividad y son inhibidores más débiles que la aspirina.

La hemorragia gástrica inducida por la aspirina a veces no causa dolor y, si no se identifica, como es frecuente, puede culminar en anemia ferropénica (*véase* cap. 53). La ingestión diaria de 4 a 5 g de aspirina, como dosis antiinflamatorias, produce en promedio una pérdida de 3 a 8 ml/día de sangre con las heces, en comparación con aproximadamente 0.6 ml/día en personas no tratadas con ella. La exploración gastroscópica en personas que toman aspirina a menudo señaló la presencia de úlceras circunscritas y lesiones hemorrágicas en la mucosa gástrica; en muchos casos se identificaron lesiones hemorrágicas múltiples, con zonas perfectamente delimitadas de necrosis focal. La incidencia de hemorragia alcanza su máximo en el caso de los salicilatos que se disuelven con lentitud y se depositan en partículas en los pliegues de la mucosa gástrica.

Efectos en el hígado. Los salicilatos ocasionan a veces lesión hepática, con mayor frecuencia en personas que los reciben en dosis altas y que pueden originar concentraciones plasmáticas mayores de 150 μg/ml. La lesión no constituye un efecto agudo sino que, característicamente, comienza después de meses del tratamiento. La mayor parte de los casos se localizan en personas con enfermedades del tejido conectivo (conectivopatías); casi nunca aparecen síntomas y se detecta solamente un incremento de las cifras séricas de transaminasas plasmáticas, pero algunos pacientes perciben molestias y dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho del abdomen. Pocas veces se observa ictericia franca. La lesión suele revertirse tras interrumpir el uso de estos productos. Sin embargo, su empleo está contraindicado en individuos con hepatopatía crónica. Como se señaló, hay abundantes pruebas de que los salicilatos son un factor importante en la lesión grave del hígado y la encefalopatía que se observa en el síndrome de Reye.

Efectos uricosúricos. Los efectos de los salicilatos en la excreción de ácido úrico dependen en gran medida de sus dosis. Las dosis pequeñas (1 o 2 g/día) pueden disminuir la excreción de ácido úrico e incrementar las concentraciones plasmáticas de dicho metabolito; las dosis intermedias (2 o 3 g/día) por lo común no alteran la excreción de este ácido; dosis altas (más de 5 g/día) inducen uricosuria y menores niveles de urato en plasma. Sin embargo, las dosis tan altas son muy mal toleradas. Incluso dosis pequeñas de salicilato bloquean los efectos de *probenecid* y otros agentes uricosúricos que disminuyen la resorción tubular de ácido úrico.

Efectos en la sangre. En personas sanas la ingestión de aspirina prolonga el tiempo de hemorragia. Por ejemplo, basta una dosis de 325 mg para que se duplique el tiempo promedio de sangrado en personas normales durante un lapso de cuatro a siete días. Tal efecto es producto de la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria que ocasiona disminución de la formación del TXA_2, hasta que a partir de los precursores megacariocíticos se producen suficientes plaquetas nuevas no modificadas.

Es importante que no consuman aspirina las personas con daño hepático grave, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K o hemofilia, porque la inhibición de la hemostasia por las plaquetas puede culminar en hemorragia. En lo posible, antes de cualquier intervención quirúrgica debe interrumpirse por un mínimo de una semana la administración de aspirina; también se tendrá gran precaución al utilizarla durante la administración prolongada de anticoagulantes orales, por el peligro combinado de prolongar el tiempo de hemorragia, junto con hemorragia de la mucosa gástrica. Por otra parte, la aspirina se usa ampliamente en la profilaxia de enfermedad tromboembólica, en particular de las circulaciones coronaria y cerebral, y a menudo se combina con anticoagulantes orales en personas con bioprótesis o válvulas cardíacas mecánicas (*véase* cap. 54).

En general, los salicilatos no alteran el número de leucocitos ni de plaquetas, el valor hematócrito, ni el contenido de hemoglobina. Sin embargo, dosis de 3 a 4 g/día disminuyen en grado extraordinario las concentraciones de hierro plasmático y acortan la vida útil de los eritrocitos. La aspirina puede originar hemólisis leve en personas con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Como destacamos (*véase* antes en este capítulo *"Efectos en el aparato cardiovascular"*), dosis altas (mayores de 3 g/día) pueden ampliar el volumen plasmático y disminuir el valor hematócrito, por dilución.

Efectos en trastornos reumáticos, inflamatorios e inmunitarios en el metabolismo del tejido conectivo. Los salicilatos suprimen los signos clínicos e incluso reducen el trastorno histológico en la fiebre reumática aguda, pero no modifican las lesiónes hísticas consecutivas, como las lesiones del corazón ni la afección de otras vísceras. Además de su efecto en la biosíntesis de prostaglandinas, el mecanismo de acción de los salicilatos en enfermedades reumáticas incluye también efectos en otros procesos celulares e inmunitarios en tejidos de mesénquima y conectivos.

Dada la conocida relación entre la fiebre reumática y los procesos inmunitarios, se ha dirigido la atención a la capacidad de los salicilatos para suprimir diversas reacciones antígeno-anticuerpo; destacan la inhibición de la producción de anticuerpos, la agregación de antígenos-anticuerpos y la liberación de histamina inducida por antígenos. Los salicilatos también inducen la estabilización inespecífica de la permeabilidad capilar durante el lapso en que se ejercen efectos inmunitarios lesivos. Las concentraciones de salicilatos necesarias para producir dichos efectos son grandes y no se ha dilucidado la relación que guardan con la eficacia antirreumática de dichos fármacos.

Los salicilatos también influyen en el metabolismo del tejido conectivo, un efecto que puede intervenir en su acción antiinflamatoria. Por ejemplo, afectan la composición, la biosíntesis y el metabolismo de los mucopolisacáridos en la sustancia fundamental de tejido conectivo, que protege contra la diseminación de infecciones e inflamación.

Efectos en el metabolismo. *Fosforilación oxidativa.* El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa por parte de los salicilatos es semejante al inducido por el 2,4-dinitrofenol. Tal efecto puede observarse con las dosis utilizadas para tratar la artritis reumatoide y puede hacer que se inhiban diversas reacciones que dependen de ATP (trifosfato de

adenosina). Otras consecuencias son el incremento de la captación de oxígeno y la producción de CO_2 inducidas por salicilato (*véase* antes en este capítulo), el agotamiento del glucógeno hepático y el efecto pirético de dosis tóxicas de salicilatos (*véase* más adelante en este capítulo). En dosis tóxicas estos fármacos disminuyen el metabolismo aeróbico e incrementan la producción de ácidos orgánicos potentes.

Metabolismo de los carbohidratos. Las dosis altas de salicilatos pueden ocasionar hiperglucemia y glucosuria y hacer que disminuyan las reservas de glucógeno en el hígado y en el músculo, hasta niveles mínimos.

Efectos en el sistema endocrino. La administración prolongada de salicilatos disminuye la captación y la eliminación de yodo por el tiroides, pero aumentan el consumo de oxígeno y la rapidez con que desaparecen la tiroxina y la triyodotironina de la circulación. Tales efectos se deben posiblemente al desplazamiento competitivo de una y otra por los salicilatos a partir de transtiretina y la globulina que se liga a tiroxina en el plasma (*véase* cap. 56).

Salicilato y embarazo. No hay pruebas de que las dosis terapéuticas moderadas de salicilatos lesionen al feto humano; sin embargo, los hijos de mujeres que ingirieron salicilatos por largo tiempo pueden presentar un peso natal notablemente bajo. Si la mujer los consume en el tercer trimestre del embarazo también se observa un incremento en las cifras de mortalidad perinatal, de anemia, de hemorragia pre y posparto, prolongación de la gestación y partos complicados; por ese motivo, es mejor no usarlos en esos lapsos. Como se mencionó, la administración de NSAID en el tercer trimestre de la gestación también origina a veces cierre prematuro del conducto arterioso. Se ha recomendado el uso de aspirina para tratar a mujeres con alto riesgo de preeclampsia, pero este uso permanece en controversia (Villar *et al.*, 2004).

Efectos irritantes locales. El ácido salicílico irrita fuertemente la piel y las mucosas y destruye células epiteliales. La acción queratolítica del ácido libre se utiliza para tratar verrugas, callosidades, infecciones micóticas y algunos tipos de dermatitis eccematosa. Después de la aplicación de ácido salicílico, las células hísticas muestran turgencia, se reblandecen y descaman. El *salicilato de metilo* (*aceite de wintergreen* o *gaulteria*) irrita la piel y la mucosa del estómago y se utiliza como contrairritante para aliviar dolores leves del aparato locomotor.

Farmacocinética. ***Absorción.*** Los salicilatos se absorben con rapidez por vía oral, en parte en el estómago pero principalmente en la porción superior del intestino delgado. En el plasma se identifican concentraciones apreciables en menos de 30 min; después de una sola dosis se alcanza una cifra máxima en aproximadamente 1 h y luego el nivel disminuye poco a poco. La rapidez de absorción depende de muchos factores, particularmente los índices de desintegración y disolución de los comprimidos administrados, el pH en la superficie de la mucosa y el tiempo de vaciamiento gástrico.

Los salicilatos se absorben por difusión pasiva, principalmente del ácido salicílico o acetilsalicílico no disociados, a través de las membranas de las vías gastrointestinales, y por tal motivo recibe la influencia del pH gástrico. A pesar de que los salicilatos muestran mayor ionización conforme aumenta el pH (tendencia a la alcalinidad), dicho incremento del pH intensifica también la solubilidad de los salicilatos y con ello la disolución de los comprimidos. El efecto global es acelerar la absorción. Por consiguiente, hay poca diferencia relevante entre la magnitud de absorción de salicilato sódico, la aspirina y los innumerables preparados "amortiguados" de los salicilatos. La presencia de alimentos retrasa la absorción de los fármacos. Por el recto, la absorción suele ser más lenta que por vía oral, y es incompleta e inconstante.

El ácido salicílico se absorbe rápidamente de la piel intacta, en particular cuando se aplica en la forma de linimentos o pomadas oleosos, y se han publicado casos de intoxicación generalizada después de su aplicación en grandes áreas de piel. También el salicilato de metilo se absorbe rápidamente al aplicarse en la piel; no obstante, su absorción en las vías gastrointestinales puede llevar horas, de manera que el lavado gástrico es eficaz para eliminarlo, incluso en trastornos de intoxicación en que el paciente es atendido tardíamente después de la ingestión de dichos fármacos.

Distribución. Después de su absorción, los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares, en particular mediante procesos pasivos que dependen de pH. Los compuestos de esta categoría son transportados activamente por un sistema saturable de poca capacidad, por el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del plexo coroideo. Los fármacos en cuestión cruzan fácilmente la barrera placentaria.

El volumen de distribución de las dosis corrientes de aspirina y salicilato sódico en personas normales es de 170 ml/kg corporal; en promedio, en dosis terapéuticas altas dicho volumen aumenta en promedio a 500 ml/kg, por la saturación de los sitios de unión en proteínas plasmáticas. Después de ingerida, la aspirina se absorbe más bien en su forma original, pero parte de ella penetra en la circulación general en la forma de ácido salicílico, después de su hidrólisis por las esterasas de la mucosa gastrointestinal y el hígado. La aspirina es detectable en el plasma solamente por un lapso breve por efecto de la hidrólisis en dicho líquido, el hígado y eritrocitos; por ejemplo, a los 30 min de haberse ingerido una dosis de 0.65 g se detectan solamente 27% del salicilato plasmático total en su forma acetilada. El salicilato de metilo también se hidroliza pronto en la forma de ácido salicílico, principalmente en el hígado.

En las concentraciones de uso clínico, 80 a 90% de los salicilatos se fijan a proteínas plasmáticas, en particular albúmina; la proporción de la cantidad total que se liga disminuye conforme aumentan las concentraciones en plasma. Además, la hipoalbuminemia, como puede surgir en la artritis reumatoide, conlleva un nivel proporcionalmente mayor de salicilatos libres en el plasma. Los salicilatos establecen competencia con compuestos diversos, por los sitios de unión de proteínas en plasma; entre ellos están *tiroxina, triyodotironina, penicilina, fenilhidantoína, sulfinpirazona,* bilirrubina, ácido úrico y otros NSAID, como el naproxén. La aspirina se liga en grado mucho menor; sin embargo, acetila *in vivo* a la albúmina plasmática humana por reacción con el grupo amino ε de la lisina y puede cambiar la unión de otros fármacos a la albúmina. La aspirina también acetila hormonas, DNA y hemoglobina y otras proteínas.

Biotransformación y excreción. Los salicilatos son biotransformados en muchos tejidos, aunque este fenómeno ocurre primordialmente en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicilúrico (conjugado con glicina); el glucurónido de éter o fenólico y el glucurónido de éster o acilo. Además, una fracción pequeña se oxida hasta la forma de ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico) o de los ácidos 2,3-dihidroxibenzoico y 2,3,5-trihidroxibenzoico; también se forman ácido gentisúrico, que es el conjugado glicínico del ácido gentísico.

Los salicilatos se excretan por la orina en la forma de ácido salicílico libre (10%), ácido salicilúrico (75%), los glucurónidos fenólico (10%) y acílico (5%) y el ácido gentísico (menos de 1%). Sin embargo, la excreción de los salicilatos libres es muy variable y depende de la dosis y del pH urinario. En la orina alcalina más de 30% del fármaco ingerido puede eliminarse en la forma de salicilato libre, en tanto que en la orina ácida la cifra puede llegar a 2 por ciento.

La semivida plasmática de la aspirina es de unos 20 min, y en el caso de los salicilatos, de 2 a 3 h en las dosis antiplaquetarias; el tiempo aumenta a 12 h con las dosis antiinflamatorias usuales. La semivida

de los salicilatos puede llegar a 15 a 30 h con dosis terapéuticas altas o en aquellos casos de intoxicación. Dicha eliminación, la cual depende de la dosis, se debe a la escasa capacidad del hígado para formar ácido salicilúrico y el glucurónido fenólico, de lo cual surge una mayor proporción del fármaco original, que se excretará por la orina si se usan dosis mayores.

Relación entre la concentración plasmática de salicilatos y los efectos terapéuticos y adversos y reacciones tóxicas comunes. La aspirina es uno de los antiinflamatorios no esteroideos en que las mediciones del nivel plasmático permiten vigilar el tratamiento y la aparición de efectos tóxicos. Por lo general, las dosis analgésicas y antipiréticas intermitentes originan niveles plasmáticos menores de 20 μg/ml y de salicilatos menores de 60 μg/ml. La ingestión diaria de dosis antiinflamatorias, como son 4 a 5 g de aspirina, origina niveles plasmáticos de salicilatos del orden de 120 a 350 μg/ml (cuadro 26-1). Para obtener efectos antiinflamatorios óptimos en sujetos con enfermedades reumáticas se necesitan concentraciones plasmáticas de salicilatos de 150 a 300 μg/ml. Pueden surgir efectos adversos notables si los niveles exceden de 300 μg/ml. La hiperventilación por lo común aparece con concentraciones superiores a los 350 μg/ml, y también surgen otros signos de intoxicación como acidosis, con concentraciones que rebasan los 460 μg/ml. En la parte baja de ese intervalo, la eliminación del fármaco es casi constante (a pesar de que se acerca a la saturación de su capacidad metabólica) porque la fracción libre del medicamento que está disponible para metabolismo o excreción aumenta conforme se saturan los sitios de unión en las proteínas plasmáticas. Por esa razón, la concentración total de salicilatos en plasma sigue una función relativamente lineal de dosis en concentraciones bajas. Sin embargo, en concentraciones altas, al quedar saturadas las vías metabólicas de eliminación, cualquier incremento pequeño de la dosis puede hacer que aumenten desproporcionadamente las concentraciones de salicilatos en plasma. Si el médico no prevé ese fenómeno pueden surgir efectos tóxicos. Los límites de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos necesarias para su eficacia óptima pueden traslaparse con aquellos en que aparece tinnitus (zumbidos de los oídos); de ahí que tenga especial importancia individualizar las dosis antiinflamatorias de aspirina. El zumbido de oídos puede ser un signo fiable de que se ha excedido la concentración plasmática aceptable en personas con audición normal, pero no constituye un indicador fiable si la persona tiene hipoacusia preexistente; por esa razón, es mejor realizar la medición periódica de los niveles de salicilato en suero y no depender del síntoma mencionado para la vigilancia.

La concentración plasmática de salicilatos aumenta en situaciones que disminuyen la filtración glomerular o la secreción de esos fármacos por los túbulos proximales, como ocurre en las nefropatías o en presencia de inhibidores que compiten por el sistema de transporte (como el probenecid). También los cambios del pH urinario pueden ejercer efectos notables en la excreción de salicilatos. Por ejemplo, la eliminación de estos fármacos aumenta unos cuatro tantos a un pH de 8, en comparación con un pH de 6, y excede con mucho la filtración glomerular a un pH de 8. Los índices altos de diuresis (flujo de orina) disminuyen la resorción en los túbulos, en tanto que ocurre lo contrario en la oliguria. Los conjugados de ácido salicílico con glicina y ácido glucurónido no muestran una difusión retrógrada expedita a través de las células de los túbulos renales. Por esa causa, su excreción por filtración glomerular y su secreción en la porción proximal de los túbulos no dependen del pH.

Aplicaciones terapéuticas

Aplicaciones generalizadas. Los dos preparados más empleados de salicilato para lograr efectos generalizados son la aspirina (ácido acetilsalicílico) y el salicilato sódico. Las dosis de estos compuestos dependen del trastorno que busca tratarse.

Otros salicilatos disponibles para uso generalizado son el *salsalato* (*ácido salicilsalicílico*; DISALCID, otros compuestos), que se hidroliza para formar ácido salicílico durante la absorción y después de ésta; *tiosalicilato sódico* (forma inyectable; REXOLATE); *salicilato de colina* (líquido oral; ARTHROPAN) y *salicilato de magnesio* (comprimidos; MAGAN, MOMEMTUM, otros compuestos). También se expende una combinación de salicilatos de colina y magnesio (*trisalicilato de colina y magnesio*, TRILISATE, otros compuestos). Las características del diflunisal (DOLOBID) se exponen más adelante en este capítulo.

Antipiresis. La administración con fines antipiréticos se reserva para individuos en quienes la fiebre por sí sola puede ser nociva, y para aquellos que sienten alivio importante cuando disminuye la hipertermia. Es poco lo que se sabe de las relaciones entre la fiebre y la aceleración de los procesos inflamatorios o inmunitarios; a veces constituye un mecanismo fisiológico protector. La evolución de la enfermedad puede quedar disimulada por el alivio de los síntomas y el aplacamiento de la fiebre, con el uso de los antipiréticos. Las dosis antipiréticas de salicilatos en adultos son de 325 a 650 mg por vía oral cada 4 h. Los salicilatos están contraindicados en la fiebre que acompaña a infecciones víricas en niños; si el trastorno no es de origen vírico se administran 50 a 75 mg/kg al día en cuatro a seis fracciones, sin exceder de una dosis diaria total de 3.6 g. La administración casi siempre se hace por la boca; rara vez se necesita la administración parenteral (con tiosalicilato sódico). A veces se necesita la administración rectal de supositorios de aspirina, ya sea en lactantes o cuando no es asequible la vía oral.

Analgesia. Los salicilatos son útiles para el alivio inespecífico de algunos tipos de dolor y molestias de poca monta (como cefalalgia, artritis, dismenorrea, neuralgia y mialgia). Para esos fines se recetan en las mismas dosis y vías que se usan para combatir la fiebre.

Artritis reumatoide. La aspirina se considera como el patrón de referencia contra el cual se comparan otros medicamentos para combatir la artritis reumatoide, si bien muchos clínicos prefieren utilizar productos diferentes (NSAID), que ofrecen mayor tolerancia para las vías gastrointestinales; no obstante, tales preferencias no han sido corroboradas por resultados de estudios convincentes en seres humanos. Como ocurre con los NSAID, los salicilatos brindan una analgesia adecuada para lograr una movilidad más efectiva y facilitar la fisioterapia en la osteoartritis y la artritis reumatoide. Además, el consumo de aspirina conlleva mejoría del apetito, sensación de bienestar y aplacamiento de la inflamación en tejidos articulares y estructuras vecinas. Los individuos con trastornos progresivos o resistentes necesitan a veces fármacos más tóxicos de segunda línea, como antipalúdicos, penicilamina, glucocorticoides, metotrexato o inmunosupresores. En Estados Unidos, el metotrexato es el fármaco de segunda línea de mayor uso, en tanto que en Europa suele preferirse la *sulfasalazina*.

Interacciones medicamentosas. Otros fármacos modifican poco la concentración plasmática de los salicilatos, pero la administración conjunta de aspirina disminuye las concentraciones de indometacina, naproxén, cetoprofén y *fenoprofén*, por lo menos en parte mediante su desplazamiento de las proteínas plasmáticas. Se mencionaron en párrafos anteriores las importantes interacciones adversas de la aspirina con la warfarina, las sulfonilureas y el metotrexato. Otras de sus interacciones son su antagonismo de la natriuresis inducida por espironolactona y el bloqueo del transporte activo de la penicilina desde el líquido cefalorraquídeo hacia la sangre.

Aplicaciones locales. ***Enteropatía inflamatoria.*** La *mesalamina* (ácido 5-aminosalicílico; ASACOL, otros compuestos), es un salicilato que se utiliza por sus efectos locales, en el tratamiento de la enteropatía inflamatoria (*véase* cap. 38). No es eficaz después de ingerida, porque casi no se absorbe y porque es inactivada antes de llegar al colon. Por lo común

se le expende en la forma de supositorios y enema en suspensión rectal (ROWASA) para tratar la proctosigmoiditis leve o moderada; también se cuenta con un supositorio (CANASA, otros compuestos) para el tratamiento de la colitis ulcerosa distal, la proctosigmoiditis o la proctitis. Dos presentaciones orales que hacen llegar fármaco al colon, que son la *olsalazina* (azodisalicilato sódico, dímero del 5-aminosalicilato unido por un enlace azo; DIPENTUM) y la mesalamina, que se expende en una presentación oral cubierta de polímero, y que es sensible al pH (ASACOL) y la cápsula de liberación controlada (PENTASA), son eficaces para tratar la enteropatía inflamatoria, en particular la colitis ulcerosa. La sulfasalazina (salicilazosulfapiridina; AZULFIDINE) contiene mesalamina unida en forma covalente a la sulfapiridina (*véase* cap. 38); es poca su absorción después de ingerida, pero se desdobla hasta surgir sus componentes activos, por acción de las bacterias en el colon. El fármaco es beneficioso en el tratamiento de la enteropatía inflamatoria, en particular por las acciones locales de la mesalamina. También se han utilizado la sulfasalazina y la olsalazina para tratar la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

Intoxicación por salicilatos. La intoxicación por estos fármacos o el trastorno tóxico grave suelen observarse en niños y a veces son fatales. Es importante no considerar a esta categoría de fármacos como remedios caseros inocuos y hay que considerar con toda seriedad la intoxicación por ellos en cualquier niño de corta edad que presenta coma, convulsiones o colapso cardiovascular al ser llevado al médico. La dosis letal varía según el preparado y la formulación del salicilato. Se ha sabido de casos de muerte en adultos después del consumo de 10 a 30 g de salicilato sódico o de aspirina, pero ha habido casos en que la persona ingirió cantidades mucho mayores (en un caso, 130 g de aspirina) sin que muriera. La dosis mortal del salicilato de metilo (aceite de wintergreen o de gaulteria) es mucho menor que la del salicilato sódico, ya que bastan apenas 4 ml (4.7 g) de este compuesto para causar la muerte de niños. Los síntomas de intoxicación por el salicilato de metilo difieren de los que describiremos respecto a la aspirina. Los signos notables son excitación del sistema nervioso central, hiperpnea intensa e hiperpirexia. Es fácil detectar el olor del fármaco en el aliento y también en la orina y el vómito. La intoxicación por ácido salicílico difiere sólo en la mayor intensidad de los síntomas en las vías gastrointestinales, por la extraordinaria irritación local.

Salicilismo. Se llama así a la intoxicación crónica y leve por salicilatos. En su expresión florida, el síndrome incluye cefalalgia, mareos, tinnitus, dificultad para la audición, visión borrosa, confusión psíquica, lasitud, somnolencia, hiperhidrosis, sed, hiperventilación, náusea, vómito y a veces, diarrea.

Efectos en el sistema nervioso. En dosis altas, los salicilatos ejercen efectos tóxicos en el sistema nervioso central, en particular estimulación (incluidas convulsiones), seguida de depresión. Pueden observarse confusión, mareo, tinnitus, sordera para sonidos agudos, delirio, psicosis, estupor y coma. El tinnitus y la hipoacusia que surgen con la intoxicación por salicilatos son causados por la mayor presión laberíntica o por el efecto de las células ciliadas del caracol, tal vez a consecuencia de la vasoconstricción en los vasos finos del aparato auditivo. En forma típica, el tinnitus se observa con concentraciones plasmáticas de salicilatos de 200 a 450 μg/ml y se advierte una relación íntima entre la magnitud de la hipoacusia y la concentración de salicilatos en el plasma. Se sabe de algún paciente ocasional que percibe tinnitus con concentraciones menores de estos compuestos. Los zumbidos en el oído suelen desaparecer en cuestión de uno o dos días de haber interrumpido su uso.

Los salicilatos inducen náusea y vómito, que resultan de la estimulación de sitios accesibles desde el líquido cefalorraquídeo o probablemente la zona de estimulación de quimiorreceptores en el bulbo. En el ser humano, la náusea y el vómito inducidos en el sistema nervioso central por lo común surgen con concentraciones de salicilato en plasma cercanas a 270 μg/ml, pero se pueden observar los mismos efectos con niveles mucho menores por efecto de irritación gástrica local.

Respiración. Los efectos de los salicilatos en la respiración contribuyen a perturbaciones graves del equilibrio acidobásico que caracterizan a la intoxicación con esta categoría de compuestos. Los fármacos en cuestión estimulan de manera directa e indirecta la respiración. El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa hace que aumente la producción de CO_2 por tejidos periféricos y haya un incremento compensatorio en la ventilación por minuto, por lo común sin cambios integrados en la P_{CO_2}. El desacoplamiento mencionado también origina producción excesiva de calor, y los efectos tóxicos de los salicilatos conllevan hipertermia, particularmente en niños.

Los salicilatos estimulan de manera directa el centro respiratorio en el bulbo raquídeo; tal situación se caracteriza por intensificación en la profundidad de la respiración y aceleración intensa de ésta. Las personas con intoxicación por salicilatos pueden mostrar intensificación extraordinaria en el volumen respiratorio por minuto y como consecuencia aparece alcalosis respiratoria; este trastorno puede surgir con concentraciones de salicilatos en plasma de 350 μg/ml y aparece hiperventilación extraordinaria cuando el nivel se acerca a 500 μg/ml. Sin embargo, en caso de que la toxicidad coexista con la administración de un barbitúrico o un opioide (como serían FIORINAL o DARVON COMPOUND 32), la depresión central de la respiración impedirá la aparición de hiperventilación, y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa inducido por salicilatos se acompañará de un incremento extraordinario en P_{CO_2} en plasma y de acidosis respiratoria.

El contacto prolongado con dosis altas de salicilatos origina depresión funcional del bulbo raquídeo, con depresión central respiratoria y colapso circulatorio a causa de la depresión motora. Dado que persiste la producción de CO_2 mayor, aparecerá acidosis respiratoria. La insuficiencia respiratoria es la causa común de muerte en casos fatales de intoxicación por salicilatos.

Equilibrio acidobásico y electrólitos. Como se señaló, las dosis terapéuticas altas de salicilato conllevan alcalosis respiratoria primaria y acidosis renal compensatoria. Por lo común surgen nuevos cambios en el estado acidobásico sólo cuando los niños y lactantes ingieren dosis tóxicas de salicilatos o después del consumo de grandes cantidades en los adultos.

Rara vez se identifica la fase de alcalosis respiratoria primaria en niños con efectos tóxicos de salicilatos. Suelen ser llevados al médico en un estado de acidosis respiratoria y renal combinadas, que se caracteriza por disminución de pH en sangre, una menor concentración de bicarbonato en plasma y niveles normales o casi normales de la P_{CO_2} plasmática. La depresión directa de la respiración inducida por salicilatos evita que la hiperventilación respiratoria adecuada compense la mayor producción periférica de CO_2. En consecuencia, aumenta la P_{CO_2} plasmática y disminuye el pH en sangre. La concentración de bicarbonato en plasma ha disminuido desde antes, por la mayor excreción renal de estos compuestos, razón por la cual el estado acidobásico en esta etapa es esencialmente de acidosis respiratoria no compensada. Sin embargo, se añade la acidosis metabólica real por la acumulación de ácidos resultante de tres fenómenos. En primer lugar, las concentraciones tóxicas de salicilatos desplazan un promedio de 2 o 3 meq/L de bicarbonato plasmático. En segundo lugar, la depresión vasomotora causada por las dosis tóxicas de los compuestos causa disminución de la función renal y la consecuente acumulación de ácido sulfúrico y fosfórico. En tercer lugar, las dosis tóxicas de salicilatos pueden disminuir el metabolismo aeróbico, a causa de la inhibición de diversas enzimas. Esta perturbación del metabolismo de carbohidratos culmina

en la acumulación de ácidos orgánicos, en particular pirúvico, láctico y acetoacético.

La misma serie de fenómenos origina alteraciones del equilibrio de agua y electrólitos. La disminución de la P_{CO_2} plasmática hace que aminore la resorción de bicarbonato por los túbulos renales y aumente la excreción de sodio, potasio y agua por los riñones. Se pierde agua también por la sudación inducida por salicilato (en particular en la presencia de hipertermia) y por la hiperventilación; pronto surge deshidratación, que puede ser muy intensa, en especial en los niños. Por los pulmones y por el sudor se pierde más agua que electrólitos, de manera que la deshidratación conlleva hipernatriemia. El contacto prolongado con dosis altas de salicilatos también puede hacer que se agote el potasio, por factores renales y extrarrenales.

Efectos en el aparato cardiovascular. Las dosis tóxicas de salicilatos originan intensificación de las respuestas cardiovasculares adversas que surgen con dosis terapéuticas altas (*véase* antes en este capítulo) y en esta situación aparecen parálisis vasomotoras de origen central. Si la función plaquetaria es deficiente, pueden aparecer petequias.

Efectos en el metabolismo

Metabolismo de carbohidratos. Las dosis altas de salicilatos pueden ocasionar hiperglucemia y glucosuria y agotar el glucógeno de hígado y músculos; tales efectos se explican en parte por la liberación de adrenalina. Las dosis altas también pueden disminuir el metabolismo aeróbico de glucosa, intensificar la actividad de glucosa-6-fosfatasa y estimular la secreción de glucocorticoides. En los niños se incrementa el riesgo de hipoglucemia y de lesión encefálica permanente.

Metabolismo de nitrógeno. Los salicilatos en dosis tóxicas motivan que el balance de nitrógeno sea notablemente negativo y se caracterice por aminoaciduria. La activación corticosuprarrenal puede contribuir ese balance negativo al intensificar la catabolia proteínica.

Metabolismo de las grasas. Los salicilatos disminuyen la lipogénesis al bloquear parcialmente la incorporación del acetato en los ácidos grasos; también inhiben la lipólisis estimulada por adrenalina en los adipocitos y desplazan los ácidos grasos de cadena larga desde los sitios de unión en las proteínas plasmáticas en el ser humano. La combinación de esos efectos hace que aumente la penetración y la oxidación de ácidos grasos en músculos, hígado y otros tejidos y disminuyan las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol; también aumenta la oxidación de cuerpos cetónicos.

Efectos en el sistema endocrino. Las dosis muy altas de salicilatos estimulan la secreción de corticosteroides por la corteza suprarrenal mediante un efecto en el hipotálamo y motivan un aumento transitorio de las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides libres, después de desplazarlos de las proteínas plasmáticas. Los efectos antiinflamatorios terapéuticos de los salicilatos no dependen de dichos efectos.

Tratamiento. La intoxicación por salicilatos constituye una emergencia médica aguda y la persona puede morir a pesar de los esfuerzos intensivos y heroicos (Dargan *et al.,* 2002). La medición seriada de los niveles de salicilatos es un método útil para orientar el tratamiento, pero debe combinarse con la evaluación del estado clínico global, el equilibrio acidobásico, las formas de presentación de los salicilatos ingeridos, los intervalos entre las dosis y la magnitud de éstas.

No se conoce un antídoto específico para la intoxicación por salicilatos. El tratamiento comienza con la evaluación rápida (*véase* cap. 64) de las prioridades de vida: ventilación (*airway,* A); respiración (*breathing,* B); circulación (C) y descontaminación (D) que se siguen en emergencias médicas.

Ventilación. Ante la necesidad de alcalosis respiratoria para compensar la acidosis metabólica propia de los efectos tóxicos de los salicilatos es mejor no intubar al paciente, salvo que muestre hipoventilación o hiporreflexia.

Respiración. El uso de agentes paralizantes y la dificultad para obtener los volúmenes por minuto altísimos necesarios tienden a inducir acidosis respiratoria en el enfermo. La aspirina ($pK_a = 3.5$) desioniza en el pH ácido y cruza con mayor facilidad la barrera hematoencefálica, lo cual agrava sus efectos tóxicos en el sistema nervioso central. Los niveles hísticos y no los plasmáticos son los peligrosos para el enfermo. El edema pulmonar no cardiógeno interfiere en la oxigenación de la persona y se necesitan a veces concentraciones altas de oxígeno inspirado.

Circulación. La intoxicación por aspirina hace que la vasodilatación sea excesiva e inapropiada, lo cual se complica por la reducción del volumen y la acidosis, que empeora la vasodilatación. Hay que emprender repleción volumétrica intensiva, a base de soluciones intravenosas. Con todo ello se busca diuresis y expulsión de grandes volúmenes de orina para llevar a niveles óptimos la eliminación de salicilatos. Si es necesario, se agregarán vasopresores (como noradrenalina o fenilefrina).

Descontaminación. El carbón vegetal activado se utiliza para evitar la mayor absorción de aspirina en las vías gastrointestinales; esta medida adquiere importancia particular si se ingirió aspirina con capa entérica, ya que su absorción es lenta y tardía. Habrá que administrar bicarbonato de sodio para conservar el pH entre 7.5 y 7.55 y, de ser posible, que el pH de la orina exceda de 8. La diuresis alcalina forzada lleva al máximo la eliminación de salicilatos. Se necesita hemodiálisis a veces, cuando no son satisfactorias las medidas anteriores, hay deterioro clínico a pesar del tratamiento y si los niveles de salicilato en plasma exceden de 1 000 µg/ml. Es importante medir con frecuencia los niveles plasmáticos de salicilato, glucosa, pH y potasio y con base en ellos modificar la terapéutica. A veces disminuyen los niveles de glucosa en el sistema nervioso central a pesar de que los niveles plasmáticos de dicho carbohidrato son normales y hay que administrar glucosa complementaria si hay alteración del estado psíquico, sean cuales sean los niveles de glucosa en plasma.

Diflunisal

El diflunisal (DOLOBID) es un derivado difluorofenilo del ácido salicílico (fig. 26-1).

Por vía oral se absorbe casi por completo y en cuestión de 2 a 3 h se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas. Se fija extensamente a la albúmina plasmática (99%). *In vivo* no se transforma en ácido salicílico. Alrededor de 90% del fármaco se excreta en la forma de conjugado con glucurónido y su velocidad de eliminación depende de la dosis. Con las dosis analgésicas usuales (500 a 750 mg/día), la semivida plasmática es de 8 a 12 h (Davies, 1983). El diflunisal aparece en la leche de mujeres que amamantan.

El diflunisal es más potente que la aspirina en pruebas antiinflamatorias en el ser humano y al parecer constituye un inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa. Sin embargo, carece en gran medida de efectos antipiréticos, tal vez por su escasa penetración en el sistema nervioso central (SNC). Se le ha utilizado primordialmente como analgésico para tratar osteoartritis y esguinces o distensiones del aparato locomotor; en tales circunstancias su potencia es tres a cuatro veces mayor que la de la aspirina. La dosis inicial usual es de 500 a 1 000 mg, seguidos de 250

a 500 mg cada 8 a 12 h. En el tratamiento de la artritis reumatoide o la osteoartritis se administran 250 a 500 mg dos veces al día; la dosis de mantenimiento no debe rebasar los 1.5 g/día. El diflunisal no tiene efectos adversos en el aparato auditivo y, en comparación con la aspirina, sus efectos gastrointestinales y antiplaquetarios parecen ser menos intensos y variados.

DERIVADOS DEL PARAAMINOFENOL: ACETAMINOFÉN

El acetaminofén (paracetamol, *N*-acetil-*p*-aminofenol; TYLENOL, otros compuestos) es el metabolito activo de la *fenacetina*, el analgésico derivado del alquitrán. (Por su vínculo con la nefropatía por analgésicos, la anemia hemolítica y tal vez el cáncer vesical, no se cuenta con la fenacetina para uso en medicina.) El acetaminofén puede utilizarse eficazmente en vez de la aspirina como agente analgésico-antipirético; sin embargo, son mucho más débiles sus efectos antiinflamatorios. Está indicado para aliviar el dolor en sujetos con osteoartritis no inflamatoria, pero no constituye un sustitutivo idóneo de la aspirina ni de otros NSAID en trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide. El fármaco es bien tolerado y es pequeña su incidencia de efectos adversos gastrointestinales. Se expende sin receta y se utiliza como analgésico casero común. Sin embargo, en dosis excesivas y a muy breve plazo puede originar daño intenso del hígado, y va en aumento el número de casos de intoxicación accidental o deliberada con este producto. El uso prolongado de menos de 2 g/día de acetaminofén no se acompaña típicamente de disfunción hepática.

Historia. El miembro original de este grupo de fármacos es la *acetanilida*, que en 1886 introdujeron en la terapéutica médica Cahn y Hepp con el nombre de antifebrina, después de descubrir accidentalmente su acción antipirética. Sin embargo, resultó ser un producto excesivamente tóxico. Se obtuvieron y probaron otros derivados químicos y uno de los más satisfactorios fue la fenacetina. Se introdujo en terapéutica en 1887 y se utilizó ampliamente en mezclas analgésicas hasta que se señaló que intervenía en la nefropatía por abuso de analgésicos y fue retirada del mercado en el decenio de 1980. En ediciones anteriores de este libro se exponen aspectos de su actividad farmacológica.

En 1893 von Mering utilizó por primera vez en medicina el acetaminofén. Sin embargo, no tuvo aceptación amplia hasta 1949, cuando se identificó como el principal metabolito activo de la acetanilida y la fenacetina.

Propiedades farmacológicas. El acetaminofén genera efectos analgésicos y antipiréticos similares a los de la aspirina. Sin embargo, como se señaló, sus efectos antiinflamatorios son muy débiles y se piensa que en general tiene poca capacidad para inhibir la acción de la COX si existen altas concentraciones de peróxidos, como se detectan en los sitios de inflamación. Sin embargo, no se ha analizado rigurosamente ese efecto. Sin duda, la dosis de 1 000 mg/día, que es la de uso más frecuente, inhibe aproximadamente 50% de la actividad de la COX-1 y la COX-2 en las cuantificaciones en sangre entera *ex vivo* en voluntarios sanos. Se ha sugerido que la inhibición de la COX puede ser desproporcionadamente intensa en el encéfalo, lo cual explicaría su eficacia antipirética (Boutaud *et al.*, 2002; Ouellet y Percival, 2001; Catella-Lawson *et al.*, 2001). La COX-3, una variante de la COX-1 identificada en el encéfalo canino y obtenida por corte y empalme, tiene moderada predisposición a la inhibición *in vitro* por el acetaminofén (Chandrasekharan *et al.*, 2002). Sin embargo, no se sabe si tal variante existe en el encéfalo humano o si su inhibición se vincula con la eficacia del acetaminofén en nuestra especie. Los metabolitos menores contribuyen en grado relevante a los efectos tóxicos del acetaminofén (*véase* más adelante en este capítulo). Brune (1988) ha revisado las propiedades farmacológicas de este fármaco.

Las dosis terapéuticas únicas o repetidas de acetaminofén no ejercen efecto alguno en los aparatos cardiovascular o respiratorio, en las plaquetas, ni en la coagulación. No aparecen cambios acidobásicos ni efectos uricosúricos, ni el medicamento origina irritación, erosión o hemorragia gástrica, como suele observarse después de administrar salicilatos.

Farmacocinética y metabolismo. Por vía oral, el acetaminofén muestra excelente biodisponibilidad. A 30 a 60 min de ingerido surgen las concentraciones máximas en plasma, donde la semivida es de unas 2 h después de dosis terapéuticas. El fármaco se distribuye con relativa uniformidad en casi todos los líquidos corporales. Su unión a las proteínas plasmáticas es variable, pero menor que la de otros NSAID; solamente 20 a 50% se liga en las concentraciones que se observan en la intoxicación aguda. Entre 90 y 100% del medicamento se recupera en la orina antes de 24 h de la primera dosis terapéutica, predominantemente después de conjugación por el hígado, con ácido glucurónico (aproximadamente 60%), ácido sulfúrico (cerca de 35%) o cisteína (alrededor de 3%); también se han detectado cantidades pequeñas de los metabolitos hidroxilados y desacetilados (cuadro 26-1). La capacidad de glucuronidación del medicamento es menor en niños que en adultos. Una proporción pequeña del acetaminofén experimenta *N*-hidroxilación por acción de CYP hasta formar *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI), un producto intermediario fuertemente reactivo; dicho metabolito reacciona normalmente con los grupos sulfhidrilo en el glutatión (GSH) y lo torna inocuo. Sin embargo, después de ingerir grandes dosis de acetaminofén se forma el metabolito en cantidades suficientes para que se agote la reserva de GSH en el hígado, lo cual contribuye en grado relevante a los efectos tóxicos de las dosis excesivas (*véase* más adelante en este capítulo).

Usos terapéuticos. El acetaminofén es un sustitutivo apropiado de la aspirina, como analgésico o antipirético; es de particular utilidad en sujetos en quienes está contraindicada la aspirina (p. ej., los que muestran úlcera péptica, hipersensibilidad a la aspirina o niños con trastornos febriles). La dosis usual del acetaminofén por vía oral es de 325 a 1 000 mg (650 mg por vía rectal); y la cantidad total al día no debe exceder de 4 000 mg (2 000 mg/día en los alcohólicos crónicos). La dosis diaria más común es de 1 000 mg, que según los estudios epidemiológicos conlleva una menor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales que las dosis terapéuticas de tNSAID (García Rodríguez *et al.*, 2004). Las dosis mayores con que podría lograrse inhibición completa de las COX pueden aproximarse al perfil de efectos adversos de los tNSAID. Las dosis únicas para niños varían de 40 a 480 mg, según su edad y peso; en un lapso de 24 h no deben administrarse más de cinco dosis. También pueden utilizarse 10 mg por kilogramo.

Efectos tóxicos y adversos frecuentes. Por lo regular el acetaminofén es bien tolerado en las dosis terapéuticas recomendadas, si bien surgen a veces erupciones y otras reacciones alérgicas. Las primeras suelen ser

de tipo eritematoso o urticariano, aunque a veces son más graves y pueden acompañarse de fiebre medicamentosa y lesiones de mucosas. Las personas con reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos rara vez presentan el mismo tipo de problema con el acetaminofén. El empleo de este último sólo en ocasiones ha originado neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia.

El efecto adverso agudo más grave en las sobredosis de acetaminofén es la necrosis hepática, que puede ser fatal. También se observan a veces necrosis tubular renal y coma hiperglucémico. El mecanismo por el que la sobredosis de acetaminofén origina daño hepatocelular y muerte, entraña su conversión al metabolito tóxico NAPQI (*véase* cap. 64). Se saturan las vías de conjugación con glucurónido y sulfato y cantidades crecientes son objeto de *N*-hidroxilación mediada por CYP para formar NAPQI. Este metabolito se elimina en forma rápida por conjugación con GSH, se metaboliza aún más hasta la forma de ácido mercaptúrico y se excreta por la orina. En la sobredosis de acetaminofén se agotan los niveles de GSH en los hepatocitos. El metabolito NAPQI fuertemente reactivo se liga en forma covalente con las macromoléculas celulares, lo que origina disfunción de los sistemas enzimáticos y desorganización estructural y metabólica. Además, el agotamiento del depósito intracelular de GSH vuelve a los hepatocitos muy susceptibles al estrés oxidativo (acción nociva de los radicales de oxígeno) y a la apoptosis.

Efectos tóxicos en el hígado. En los adultos, estos efectos tóxicos surgen después de la toma de una sola dosis de 10 a 15 g (150 a 250 mg/kg) de acetaminofén; dosis de 20 a 25 g o más pueden ser letales. Los trastornos en que hay inducción de CYP (como el consumo inmoderado de alcohol) o agotamiento de GSH (como el ayuno o la malnutrición) agravan el riesgo de que surja lesión hepática, como se ha corroborado (aunque pocas veces) con dosis dentro de límites terapéuticos. Los síntomas que aparecen en los primeros dos días de la intoxicación aguda con acetaminofén reflejan perturbaciones gástricas (náusea, dolor abdominal y anorexia) y denotan una posible gravedad de la intoxicación. Hay aumento del nivel de transaminasas en plasma, a veces tan grande, que comienza 12 a 36 h después de la ingestión del fármaco. Los signos clínicos de daño hepático, que surgen entre dos y cuatro días después de la ingestión de dosis tóxicas, consisten en dolor subcostal derecho, hepatomegalia dolorosa al tacto, ictericia y coagulopatía. Se observan a veces disfunción o insuficiencia renal franca. De manera típica, las anormalidades en las enzimas hepáticas alcanzan su máximo 72 a 96 h después de la ingestión. El inicio de la encefalopatía hepática o el empeoramiento de la coagulación después de ese lapso conllevan mal pronóstico. La obtención de muestras para biopsia hepática indica necrosis centrilobulillar, con indemnidad de la zona periporta. En personas que no mueren, las lesiones del hígado se revierten en un lapso de semanas o meses.

Tratamiento de la sobredosis de acetaminofén

La sobredosis de acetaminofén constituye un estado de emergencia médica. En 90% de sujetos con concentraciones plasmáticas del medicamento mayores de 300 µg/ml a las 4 h o de 45 µg/ml a las 15 h de haberlo ingerido, se observa daño hepático grave. Cabe prever que el daño sea mínimo cuando la concentración haya sido menor de 120 µg/ml a las 4 h o de 30 µg/ml 12 h después de la ingestión. El nomograma de la figura 26-2 vincula los niveles plasmáticos del acetaminofén y el lapso transcurrido desde la ingestión, con la intensidad prevista de la lesión hepática.

Resulta esencial un pronto diagnóstico y tratamiento de la sobredosis de acetaminofén para lograr un desenlace óptimo. Es posible que 10% de los sujetos intoxicados que no reciben tratamiento específico termine por mostrar daño hepático grave; 10 a 20% de ellos terminarán por morir de insuficiencia hepática a pesar de las medidas de apoyo intensivas. Si se administra carbono vegetal activado en las primeras 4 h de haberse ingerido el medicamento, la absorción del fármaco disminuye 50 a 90%; éste es el método preferente de descontaminación gástrica. En general, no se recomienda el lavado de estómago.

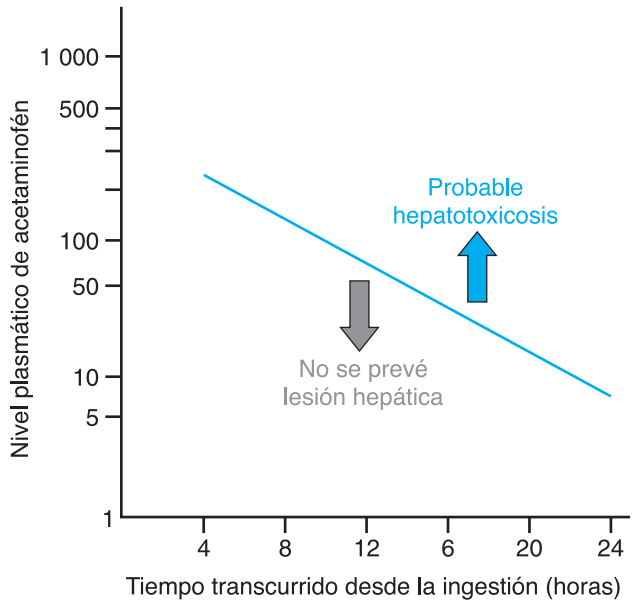


Figura 26-2. ***Relación de los niveles plasmáticos de acetaminofén y lapso transcurrido entre la ingestión aguda y la lesión hepática.*** (Con autorización de Rumack *et al.*, 1981.)

La *N-acetilcisteína* (NAC) (MUCOMYST, MUCOSIL, PARVOLEX) está indicada para pacientes en riesgo de desarrollar lesión hepática. Debe emprenderse la administración de dicho producto en caso de sospecha de intoxicación por acetaminofén, antes de que se cuantifiquen los niveles en sangre y terminar el tratamiento, si tales métodos más adelante indican que es poca la posibilidad de efectos tóxicos en el hígado.

La NAC tiene el efecto de destoxicar NAPQI. También repone las reservas de GSH y puede conjugarse directamente con NAPQI al servir como sustitutivo de GSH. Hay indicios de que en casos de efectos tóxicos establecidos del acetaminofén, la NAC puede proteger de lesión extrahepática por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Keays *et al.*, 1991; Jones, 1998). Incluso en presencia de carbón vegetal activado, ocurre extensa absorción de la NAC, de manera que se deberá utilizar el carbón y no retrasar la administración de la NAC por la duda de que ambos interactúen. Entre las reacciones adversas de la NAC están erupción (incluye urticaria, pero no obliga a interrumpir el uso del fármaco), náusea, vómito, diarrea y en raras ocasiones reacciones anafilactoides.

Se administra por vía oral una primera dosis de 140 mg/kg, seguida de 70 mg/kg cada 4 h hasta un total de 17 dosis. Si es factible, se emprenderá la administración intravenosa de una dosis inicial de 150 mg/kg por goteo intravenoso, en 100 ml de solución glucosada al 5% en un lapso de 15 min (para niños que pesan menos de 20 kg), seguidos de goteo intravenoso a razón de 50 mg/kg en 250 ml de solución glucosada al 5% en un lapso de 4 h, para seguir con 100 mg/kg en goteo intravenoso y 500 ml de solución glucosada al 5% en 16 horas.

Para el tratamiento de la sobredosis de acetaminofén puede obtenerse ayuda de los centros toxicológicos de su localidad (en Estados Unidos, en el núm. telefónico 1-800-222-1222 y en el Reino Unido, 0870-600-6266).

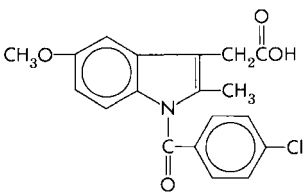
Está justificada la adición de medidas intensivas de apoyo, a la administración de NAC; incluye el tratamiento de la insuficiencia hepática y renal en caso de que surja, y la intubación si la persona se torna hiporrefléxica. La hipoglucemia puede ser consecuencia de la insuficiencia hepática y debe medirse con frecuencia la glucemia. La insuficiencia hepática fulminante es indicación para trasplante de hígado y habrá que establecer contacto con un centro de esa especialidad desde que comience el tratamiento de individuos que presentan lesión hepática grave a pesar de la administración de *N*-acetilcisteína.

DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO: INDOMETACINA, SULINDAC Y ETODOLAC

La indometacina se obtuvo después de investigaciones de laboratorio en busca de fármacos con propiedades antiinflamatorias. Se introdujo en clínica en 1963 para tratar artritis reumatoide y trastornos similares. Es un inhibidor no selectivo de la COX. Aún se utiliza en el ser humano y se ha mostrado eficaz, pero sus efectos tóxicos y la aparición de medicamentos más inocuos han frenado su empleo. Se obtuvo el sulindac en un intento de contar con un congénere de la indometacina menos tóxico pero eficaz, y también es un inhibidor no selectivo de la COX. En algunas publicaciones se han revisado las propiedades farmacológicas de los dos medicamentos (Rainsford, 2003; Haanen, 2001). El *etodolac* es un tNSAID con semejanzas estructurales y se ha observado que es un inhibidor moderadamente selectivo de la ciclooxigenasa 2.

Indometacina

Propiedades químicas. La fórmula estructural de la indometacina, un derivado indólico metilado es:



INDOMETACINA

Propiedades farmacológicas. El fármaco que estudiamos es un notable antiinflamatorio y posee propiedades antipiréticas-analgésicas similares a las de los salicilatos. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa, más potente que la aspirina, pero la intolerancia en seres humanos suele limitar su empleo y reducirlo a la administración por lapsos breves. La indometacina posee propiedades analgésicas diferentes de sus efectos antiinflamatorios y también hay pruebas de que actúa a nivel del sistema nervioso central y periférico.

La indometacina también inhibe la movilidad de los polimorfonucleares y disminuye la biosíntesis de mucopolisacáridos. Puede tener también un efecto vasoconstrictor directo, independiente de la ciclooxigenasa (Edlund *et al.*, 1985). Los estudios observacionales han planteado la posibilidad de que dicho medicamento agrave el riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular, pero en el ser humano no se han realizado estudios comparativos para dilucidar tal hipótesis.

Farmacocinética y metabolismo. La indometacina muestra excelente biodisponibilidad por vía oral. Después de ingerida, se alcanzan concentraciones máximas en 1 o 2 h (cuadro 26-1). Se liga en 90% a las proteínas plasmáticas y tejidos. La concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo es pequeña, pero la del líquido sinovial es igual a la del plasma, en cuestión de 5 h de administración.

Entre 10 y 20% del producto se excreta sin cambios por la orina, en parte por secreción tubular. La mayor parte se transforma en metabolitos inactivos, como los que resultan de la *O*-desmetilación (aproximadamente la mitad), la conjugación con ácido glucurónico (aproximadamente 10%) y la *N*-desacilación. Los metabolitos libres y conjugados se eliminan en orina, bilis y heces. Se observa reciclado enterohepático de los conjugados y probablemente de la propia indometacina. La semivida en plasma es variable, pero dado el ciclado enterohepático, dura unas 2.5 horas.

Interacciones medicamentosas. La administración simultánea de probenecid produce aumento de la concentración plasmática total de indometacina y de sus metabolitos inactivos, pero no se sabe si para que eso ocurra se necesita ajustar las dosis. La indometacina no interfiere en el efecto uricosúrico del probenecid.

La indometacina no modifica de manera directa el efecto de la warfarina, pero la inhibición plaquetaria y la irritación del estómago que origina agravan el riesgo de hemorragia; no se recomienda el uso simultáneo de ambos fármacos. La indometacina antagoniza los efectos natriuréticos y antihipertensores de la *furosemida* y de los diuréticos tiazídicos y aminora el efecto antihipertensivo de los agonistas de receptores β y AT_1 y de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Usos terapéuticos. La gran frecuencia con que ocurre intolerancia limita la posibilidad de utilizar por largo tiempo la indometacina como analgésico (INDOCIN). En forma similar, no se la utiliza como analgésico o antipirético, salvo que no haya cedido la fiebre con otros agentes (como en la enfermedad de Hodgkin).

La indometacina muestra eficacia para aliviar el dolor espontáneo y a la palpación y la hinchazón de articulaciones, mejorar la potencia de prensión y acortar la duración de la rigidez matinal. Se calcula que es unas 20 veces más potente que la aspirina. En forma global, cerca de 66% de los pacientes se beneficia de la administración de la indometacina; en forma típica comienza a administrarse en dosis de 25 mg dos a tres veces al día. En algunos enfermos se obtiene mayor analgesia nocturna y alivio de la rigidez matinal con 100 mg por vía oral al acostarse. La falta de alivio sintomático apropiado con 100 mg durante siete a 10 días señala la posible conveniencia de probar otros fármacos.

La indometacina, si se tolera, suele ser más eficaz que la aspirina en el tratamiento de la espondilitis anquilosante y de la osteoartritis. Es muy eficaz para tratar la gota aguda, pero no es uricosúrico.

En Estados Unidos, la FDA ha aprobado el uso de la indometacina para cerrar el conducto arterioso persistente. El régimen típico incluye la administración intravenosa de 0.1 a 0.2 mg/kg cada 12 h en un total de tres dosis. Cabe esperar el cierre satisfactorio de dicho conducto en más de 70% de los neonatos que reciben el antiinflamatorio. Este tratamiento está indicado preferentemente en prematuros que pesan entre 500 y 1 750 g, en quienes tienen un conducto arterioso persistente que genera trastornos hemodinámicos y en quienes se han intentado otras maniobras de sostén. Inesperadamente, la administración de indometacina también puede disminuir la incidencia y la intensidad de la hemorragia intraventricular en neonatos de bajo peso (Ment *et al.*, 1994). La limitación principal para tratar a los neonatos son los efectos tóxicos renales; debe interrumpirse el uso del fármaco si la diuresis disminuye a menos de 0.6 ml/kg/h. Entre las contraindicaciones para utilizar el antiinflamatorio están insuficiencia renal, enterocolitis, trombocitopenia o hiperbilirrubinemia.

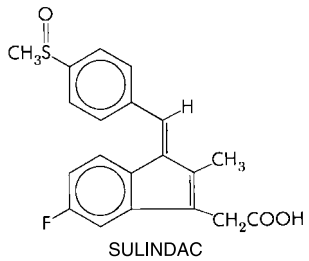
Efectos adversos comunes. Un porcentaje muy alto de personas (35 a 50%) que reciben indometacina en las dosis terapéuticas usuales muestra síntomas adversos y cerca de 20% debe interrumpir su uso por esa causa. Muchos de tales efectos dependen de la dosis.

Las molestias gastrointestinales son frecuentes y pueden ser graves. Surge a veces diarrea y en ocasiones conlleva lesiones ulcerosas de los intestinos. Una contraindicación para el uso de la indometacina es la enfermedad ulceropéptica primaria. Se han señalado casos de pancreatitis aguda y también en raras ocasiones casos de hepatitis que pueden ser fatales. El efecto más frecuente en el SNC (y con ello el más frecuente en general) es la cefalalgia frontal intensa que aparece en 25 a 50% de personas que reciben el medicamento por largo tiempo. Se observan a veces mareos, vértigos, obnubilación leve y confusión psíquica. También se han señalado convulsiones y en casos de depresión, psicosis, alucinaciones graves y suicidios. Se recomienda tener gran cuidado cuando se administra indometacina a ancianos o los que tienen epilepsia primaria, trastornos psiquiátricos o enfermedad de Parkinson, por su mayor riesgo de presentar efectos adversos graves del sistema nervioso central.

Las reacciones hematopoyéticas comprenden neutropenia, trombocitopenia y, en ocasiones, anemia aplástica. Como es frecuente con otros tNSAID, ocurren trastornos transitorios de la función plaquetaria durante el lapso en que se usa indometacina.

Sulindac

Propiedades químicas. El sulindac guarda gran semejanza con la indometacina y su fórmula estructural es:



SULINDAC

Es un profármaco cuya actividad antiinflamatoria depende del metabolito sulfuro.

Propiedades farmacológicas. El sulindac tiene menos de la mitad de la potencia de la indometacina. Por ser un profármaco, *in vitro* es inactivo o relativamente débil, porque no se metaboliza hasta generar su metabolito activo sulfuro. Este metabolito tiene una potencia 500 veces mayor (o más) que el sulindac como inhibidor de ciclooxigenasa. La idea de que la mucosa gástrica o intestinal no está expuesta directamente a las concentraciones altas del fármaco activo después de ingerir sulindac sienta las bases teóricas para afirmar que ocasiona una menor incidencia de efectos tóxicos gastrointestinales (GI) en comparación con la indometacina. Esa afirmación no considera que la mucosa de las vías mencionadas está directamente expuesta a los niveles circulantes del fármaco activo. No se cuenta con pruebas formales de las ventajas hipotéticas del sulindac, y la experiencia en este sentido ha sido desalentadora en el ser humano. Asimismo, los primeros estudios clínicos sugirieron que el sulindac, a diferencia de otros NSAID, no alteraba los niveles de prostaglandina en riñones y con ello evitaba su vínculo con la hipertensión en personas susceptibles, pero tal afirmación no ha sido confirmada (Kulling *et al.*, 1995). En resumen, las mismas precauciones que hay que seguir con otros NSAID en cuanto a personas en riesgo de desarrollar efectos tóxicos gastrointestinales o deterioro renal, son válidas para el sulindac.

Farmacocinética y metabolismo. El metabolismo y la farmacocinética del sulindac son complejos. Cerca de 90% del fármaco se absorbe por vía oral en el ser humano (cuadro 26-1). En 1 a 2 h de la ingestión se alcanzan las concentraciones máximas del fármaco en el plasma, en tanto que las del metabolito sulfuro aparecen unas 8 h después de su administración oral.

El sulindac experimenta dos importantes biotransformaciones. Se oxida en sulfona para reducirse de manera reversible en sulfuro, que es el metabolito activo. Este último se forma en gran medida por la acción de la microflora intestinal en el sulindac excretado por la bilis.

Los tres compuestos aparecen en concentraciones similares en el plasma en el ser humano. La semivida del propio sulindac es de unas 7 h, pero el sulfuro activo tiene una semivida de hasta 18 h. El sulindac y sus metabolitos pasan por una fase de circulación enterohepática extensa y se fijan de manera amplia a proteínas plasmáticas.

En la orina aparece una pequeña cantidad del sulfuro (o de sus conjugados). Los principales componentes excretados en la orina, que son la sulfona y sus conjugados, representan cerca de 30% de la dosis administrada; el sulindac y sus conjugados representan 20%. Incluso 25% de la dosis oral puede aparecer en la forma de metabolitos en las heces.

Usos terapéuticos. El sulindac (CLINORIL) se ha utilizado predominantemente para tratar artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y gota aguda. Sus efectos analgésicos y antiinflamatorios son similares a los de la aspirina. La dosis más común para adultos es de 150 a 200 mg dos veces al día. Por lo común se le administra junto con alimentos para aminorar las molestias gástricas, aunque tal medida podría retrasar la absorción y disminuir su concentración en plasma. Se ha propuesto el empleo del sulindac para evitar el cáncer de colon en personas con poliposis adenomatosa familiar (*véase* antes en este capítulo).

Efectos adversos comunes. La incidencia de efectos tóxicos es menor que con la indometacina, pero frecuentemente surgen reacciones adversas al sulindac. En 20% de los pacientes se observan los típicos efectos gastrointestinales, pero en opinión de los expertos, son menos intensos con las dosis de uso más frecuente, que con la indometacina. Incluso en 10% de los pacientes aparecen los efectos adversos en el SNC que se han señalado con la indometacina. En 5% de los pacientes aparecen erupciones y prurito. Son menos comunes los incrementos transitorios en los niveles de transaminasas hepáticas en plasma.

Etodolac

El etodolac es otro derivado de ácido acético que posee mediana selectividad por la COX-2. Por esa razón, en las dosis antiinflamatorias, la frecuencia de irritación gástrica podría ser menor que con otros tNSAID (Warner *et al.*, 1999).

Farmacocinética y metabolismo. Por vía oral, el etodolac se absorbe de manera rápida y completa. Se liga con avidez a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado y se excreta por los riñones (cuadro 26-1). Pasa por una fase de circulación enterohepática en el ser humano y su semivida en plasma es de unas 7 horas.

Usos terapéuticos. Con una sola dosis de etodolac ingerido (200 a 400 mg) (LODINE) se obtiene analgesia posoperatoria que dura típicamente 6 a 8 h. El etodolac también resulta eficaz para tratar la osteoartritis y la artritis reumatoide y parece tener propiedades uricosúricas. Se cuenta con un preparado de liberación sostenida (LODINE XL) que puede administrarse una sola vez al día.

Efectos adversos comunes. Al parecer, el etodolac se tolera relativamente bien. Cerca de 5% de los enfermos que han ingerido el fármaco

hasta durante un año, interrumpe su administración a causa de efectos adversos como intolerancia gastrointestinal, erupciones y efectos en el sistema nervioso central.

FENAMATOS

Los fenamatos constituyen una familia de antiinflamatorios no esteroideos obtenidos originalmente en el decenio de 1950, derivados del ácido *N*-fenilantranílico. Incluyen *ácidos mefenámico*, *meclofenámico* y *flufenámico*.

En terapéutica no ofrecen ventajas netas respecto a los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (tNSAID) y a menudo tienen efectos adversos gastrointestinales.

En el tratamiento a corto plazo del dolor en lesiones de partes blandas, dismenorrea y en artritis reumatoide y osteoartritis, se han utilizado predominantemente el ácido mefenámico (PONSTEL, PONSTAN [Inglaterra], DYSMAN [Inglaterra]) y el *meclofenamato sódico* (MECLOMEN). No se recomiendan en niños ni en embarazadas.

En Estados Unidos se comercializan el ácido mefenámico y el meclofenamato, pero no el ácido flufenámico; los tres existen en el mercado europeo. Rara vez se usan hoy en día para el tratamiento a largo plazo de las artritis.

Propiedades químicas. El ácido mefenámico y el meclofenamato son ácidos fenilantranílicos *N*-sustituidos.

Propiedades farmacológicas. Los fenamatos son tNSAID típicos. El ácido mefenámico actúa a nivel central y periférico y el ácido meclofenámico (y posiblemente otros fenamatos) pueden antagonizar de modo directo algunos efectos de las prostaglandinas, aunque no se sabe si con las concentraciones terapéuticas se alcanza el bloqueo del receptor.

Propiedades farmacocinéticas. Los fármacos de esta categoría se absorben con rapidez y su acción es breve. En el ser humano, aproximadamente 50% de una dosis de ácido mefenámico se excreta por la orina, en la forma predominante de metabolitos 3-hidroximetilo y 3-carboxilo y sus conjugados. Se ha observado que 20% del fármaco se recupera en las heces, principalmente en la forma del metabolito 3-carboxilo no conjugado.

Efectos adversos comunes y precauciones. Aproximadamente 25% de quienes usan los fenamatos terminan por mostrar efectos adversos gastrointestinales con las dosis terapéuticas. Alrededor de 5% de los individuos muestra al final una elevación reversible del nivel de transaminasas hepáticas. También es relativamente frecuente la aparición de diarrea que puede ser intensa y que a veces acompaña a la esteatorrea y a la inflamación de los intestinos. Otro efecto adverso raro pero que puede ser grave es la anemia hemolítica autoinmunitaria.

Los fenamatos están contraindicados en personas con el antecedente de enfermedades gastrointestinales. En caso de aparecer diarrea o erupción, habrá que interrumpir inmediatamente su consumo. Se necesita vigilancia en busca de signos o síntomas de anemia hemolítica.

TOLMETÍN, CETOROLACO Y DICLOFENACO

El *tolmetín* y el *cetorolaco* son derivados del ácido heteroarilacético, con semejanza estructural, pero con características farmacológicas diferentes. El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético que se obtuvo específicamente como agente antiinflamatorio.

Tolmetín

El fármaco es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético introducido para uso humano en Estados Unidos en 1976. En las dosis recomendadas (200 a 600 mg tres veces al día) su eficacia es casi equivalente a la de dosis moderadamente grandes de aspirina. El tolmetín posee típicas propiedades de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales y también sus efectos adversos (Morley *et al.*, 1982).

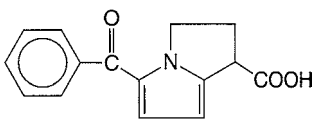
Farmacocinética y metabolismo. El tolmetín se absorbe en forma rápida y completa, con fuerte unión a proteínas plasmáticas y una semivida breve (cuadro 26-1). Se metaboliza extensamente en el hígado, predominantemente por oxidación del grupo *para*-metilo hasta la forma de ácido carboxílico. Los metabolitos se excretan por la orina. La acumulación del medicamento en el líquido sinovial comienza en cuestión de 2 h y persiste incluso 8 h después de la ingestión de una sola dosis.

Usos terapéuticos. El tolmetín (*tolmetín sódico*; TOLECTIN) ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar osteoartritis, artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil; se le ha utilizado también en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. En términos generales, se piensa que posee eficacia terapéutica similar a la de la aspirina. La dosis máxima recomendada es de 2 g/día, que se administra en forma típica en fracciones, con alimentos, leche o antiácidos, para aplacar las molestias abdominales. Sin embargo, si se ingiere el medicamento junto con los alimentos disminuyen sus concentraciones máximas en plasma y su biodisponibilidad.

Efectos adversos comunes. En 25 a 40% de personas que ingieren tolmetín aparecen efectos adversos, y 5 a 10% de ellas terminan por abandonar su uso. Los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes (15%) y se han observado incluso úlceras gástricas. Se detectan efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) similares a los que ocasionan la indometacina y la aspirina, pero son menos frecuentes y menos intensos.

Cetorolaco

El cetorolaco es un analgésico potente, pero de actividad antiinflamatoria apenas moderadamente eficaz. Es uno de los pocos antiinflamatorios no esteroideos cuya administración parenteral ha sido aprobada. La estructura del fármaco es:



CETOROLACO

Propiedades farmacológicas. El cetorolaco genera mayor analgesia generalizada que actividad antiinflamatoria. A semejanza de otros tNSAID, inhibe la agregación plaquetaria y estimula la aparición de úlceras gástricas. Cuando se aplica en forma tópica en los ojos ejerce actividad antiinflamatoria. Se han hecho revisiones de las propiedades farmacológicas de dicho medicamento (Buckley y Brogden, 1990).

Farmacocinética y metabolismo. El comienzo de acción del cetorolaco es breve, tiene amplia fijación a proteínas y una acción breve (cuadro

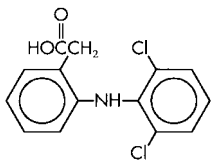
26-1). Su biodisponibilidad por vía oral se acerca a 80%. Por la orina se excreta en promedio 90% del fármaco eliminado, aproximadamente 10% se excreta en su forma original y el resto en la forma de conjugado con glucurónido. La rapidez de eliminación disminuye en el anciano y en caso de insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. El cetorolaco se ha utilizado (en la forma de sal trometamínica TORADOL, ULTRAM) como sustitutivo de los opioides por lapsos breves (menos de cinco días) para tratar el dolor intenso o moderado, administrado por las vías intramuscular, intravenosa u oral. A diferencia de los opioides, no se observan tolerancia, trastornos de abstinencia ni depresión respiratoria. A semejanza de otros NSAID la sensibilidad a la aspirina constituye una contraindicación para el uso del cetorolaco. Las dosis típicas van de 30 a 60 mg (vía intramuscular); 15 a 30 mg (vía intravenosa) y 5 a 30 mg (vía oral). El fármaco se utiliza ampliamente en sujetos recién operados, pero no debe usarse en forma sistemática para obtener analgesia obstétrica. La estadounidense FDA ha aprobado el uso tópico de cetorolaco (oftálmico) para tratar la conjuntivitis alérgica estacional y la inflamación ocular posoperatoria de la extracción de cataratas.

Efectos adversos comunes. Entre los efectos adversos de las dosis orales usuales están somnolencia, mareos, cefalalgia, dolor gastrointestinal, dispepsia, náusea y dolor en el sitio de inyección.

Diclofenaco

El diclofenaco es el antiinflamatorio no esteroideo tradicional de mayor uso en Europa (McNeely y Goa, 1999). Un análogo del diclofenaco, el lumiracoxib, es inhibidor selectivo de la COX-2. La estructura química del diclofenaco es:



DICLOFENACO

Propiedades farmacológicas. Este fármaco posee actividades analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Su potencia contra COX-2 es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxén y otros antiinflamatorios no esteroideos tradicionales. Además, al parecer disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre en leucocitos, posiblemente al alterar su liberación o captación. La selectividad del diclofenaco por la COX-2 se asemeja a la de celecoxib. Por consiguiente, la incidencia de efectos adversos graves en las vías gastrointestinales no difiere entre los dos compuestos, según datos del estudio CLASS (Juni *et al.*, 2002). Además, estudios observacionales han planteado la posibilidad de que exista un peligro para el aparato cardiovascular si se administra diclofenaco por largo tiempo. Está en marcha un gran estudio comparativo y aleatorizado de diclofenaco y de etoricoxib, inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2.

Farmacocinética. El diclofenaco se absorbe rápidamente, con una fijación a proteínas extensa y una semivida breve (cuadro 26-2). Se advierte un notable efecto de "primer paso", al grado que sólo la mitad del diclofenaco tiene acción generalizada. En administración oral, el medicamento se acumula en el líquido sinovial lo cual podría explicar por qué dura mucho más su efecto terapéutico que su semivida plasmática. Un miembro de la subfamilia CYP2C lo metaboliza en el hígado hasta 4-hidroxidiclofenaco, que es el metabolito principal, y otras formas hidroxiladas; después de glucuronidación y sulfatación, los metabolitos se excretan por la orina (65%) y por la bilis (35%).

Usos terapéuticos. El diclofenaco ha sido aprobado en Estados Unidos para usarse en el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante. Se cuenta con tres presentaciones: una sal potásica de liberación intermedia (CATAFLAM); otra forma de liberación tardía (VOLTARIN, VOLTAROL [Inglaterra]) y una forma de liberación extendida (VOLTARIN-XR). La dosis diaria usual en las indicaciones mencionadas es de 100 a 200 mg en varias fracciones. El fármaco es útil también para tratar por breve tiempo el dolor agudo del aparato locomotor, el dolor posoperatorio y la dismenorrea. También se expende en combinación con misoprostol, un análogo de PGE_1 (ARTHROTEC) (Davis *et al.*, 1995). La combinación mencionada, que conserva la eficacia del diclofenaco al tiempo que disminuye la frecuencia de úlcera y erosiones de las vías gastrointestinales, muestra eficacia proporcional a su costo, en comparación con los inhibidores selectivos de la COX-2, a pesar del costo del misoprostol adicionado (Morant *et al.*, 2002). Además, se cuenta con una solución oftálmica del diclofenaco para tratar la inflamación ulterior a la extracción de cataratas.

Efectos adversos comunes. El diclofenaco tiene efectos adversos (particularmente gastrointestinales) en 20% de los enfermos aproximadamente, y en 2% de éstos se interrumpe su administración a causa de tales efectos. En 5 a 15% de los pacientes hay incremento pequeño del nivel de transaminasas hepáticas en el plasma. A pesar de que suele ser un fenómeno moderado, las cifras de transaminasas pueden aumentar más de tres veces en un pequeño porcentaje de pacientes. Dichos incrementos suelen ser reversibles. En consecuencia, hay que medir las transaminasas en las primeras ocho semanas de administración del diclofenaco, y se interrumpirá su uso si persisten las cifras anormales o aparecen otros signos o síntomas. Otras respuestas adversas al fármaco incluyen efectos en SNC, erupciones, reacciones alérgicas, retención de líquido y edema y en raras ocasiones deficiencia de la función renal. Se recomienda no usarlo en niños, mujeres que amamantan ni en embarazadas. En concordancia con su preferencia por la COX-2 y a diferencia del ibuprofén, el diclofenaco interfiere en el efecto antiplaquetario de la aspirina (Catella-Lawson *et al.*, 2001). Después de plantear las observaciones anteriores se advierte que el diclofenaco no es una alternativa idónea para usar en vez de algún inhibidor selectivo de la COX-2 en personas en riesgo de desarrollar alguna enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. El *bromfenac*, otro derivado del ácido fenilacético fue retirado del uso general porque originaba lesión hepática grave e irreversible en algunos enfermos pero está aprobado para su uso oftalmológico (ver cap. 63).

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de los derivados de ácido propiónico en el tratamiento sintomático de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda; también se les utiliza como analgésicos en tendinitis y bursitis agudas y en la dismenorrea primaria.

El ibuprofén es el tNSAID de mayor uso en Estados Unidos; fue el primer miembro de la familia de NSAID del ácido propiónico que se utilizó en forma general y puede obtenerse sin receta en Estados Unidos. El naproxén, que también se consigue sin receta, tiene una semivida más larga pero

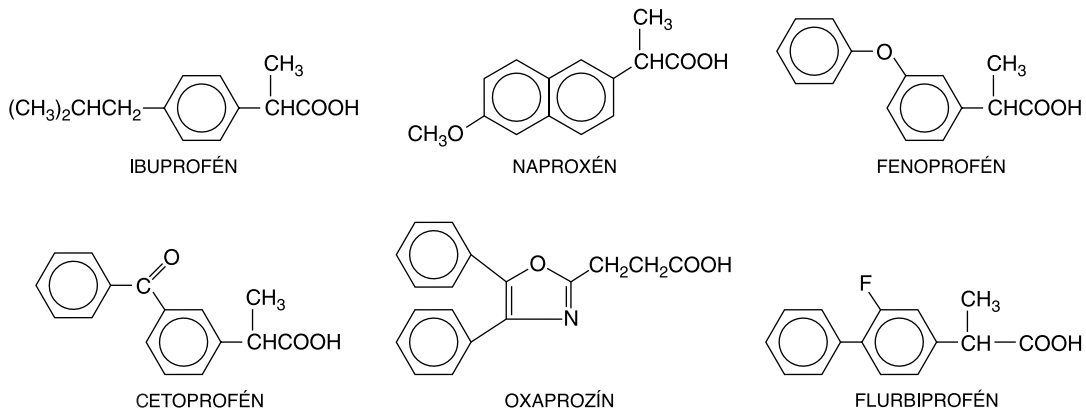


Figura 26-3. ***Estructuras químicas de los derivados del ácido propiónico.***

variable, de modo que puede administrarse dos veces al día (probablemente una sola vez en algunos individuos). El oxaprozín tiene una larga semivida y posiblemente puede usarse una vez al día. En la figura 26-3 se señalan las fórmulas estructurales de los compuestos en cuestión.

Algunos estudios clínicos pequeños sugieren que los derivados del ácido propiónico poseen eficacia similar a la de la aspirina para el control de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis, y quizá es una mayor tolerabilidad.

En Estados Unidos se obtienen ibuprofén, naproxén, *flurbiprofén*, fenoprofén, cetoprofén y *oxaprozín*, que describiremos individualmente. En otros países se cuenta con otros agentes de esta clase o están en estudio; incluyen *fenbufén*, *carprofén*, *pirprofén*, *indobufén* y *ácido tiaprofénico*.

Propiedades farmacológicas. Las propiedades farmacodinámicas de los derivados del ácido propiónico no difieren considerablemente. Todos son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, y sus efectos clínicos y adversos son los mismos que los de otros tNSAID. Se advierte notable variación en su potencia como inhibidores de la COX, pero no tiene consecuencias clínicas obvias. Algunos de los derivados de esta familia, particularmente el naproxén, poseen notables efectos inhibidores en la función de leucocitos y algunos datos sugieren que dicho compuesto tiene eficacia algo mayor, en lo que se refiere a analgesia y alivio de la rigidez matinal (Hart y Huskisson, 1984). Estudios epidemiológicos indican que, si bien con el ibuprofén no se altera el riesgo relativo de infarto del miocardio, con naproxén disminuye aproximadamente 10%, en comparación con una disminución de 20 a 25% con la aspirina. Tal sugerencia de beneficios concuerda con los aspectos farmacológicos clínicos del naproxén en cuanto a que algunos de los individuos (no todos) que reciben 500 mg dos veces al día muestran inhibición plaquetaria durante todo el tiempo que reciben el medicamento.

Interacciones medicamentosas. Al igual que ocurre con otros antiinflamatorios no esteroideos, los derivados del ácido propiónico pueden interferir en la acción de los agentes antihipertensores y diuréticos, agravar el riesgo de hemorragia en su coadministración con warfarina, e incrementar el riesgo de supresión de médula ósea con el metotrexato. Se ha demostrado que el ibuprofén interfiere en los efectos antiplaquetarios de la aspirina (*véase* antes en este capítulo). También han surgido pruebas de una interacción similar entre la aspirina y el naproxén. Además, los derivados del ácido propiónico pueden interactuar con otros fármacos, por una mayor avidez por la albúmina. Sin embargo, no se ha demostrado que alteren la farmacocinética de los agentes hipoglucemiantes orales ni de la warfarina.

Ibuprofén

El ibuprofén se distribuye en comprimidos que contienen 200 a 800 mg; solamente los de 200 mg se obtienen sin receta (ADVIL, MOTRIN, NUPRIN, BRUFEN [Inglaterra], ANADIN ULTRA [Inglaterra], otros compuestos).

Para tratar la artritis reumatoide y la osteoartritis cabe utilizar dosis de hasta 800 mg cuatro veces al día, pero cantidades menores suelen ser adecuadas. La dosis usual contra el dolor leve o moderado, como el de la dismenorrea primaria, es de 400 mg cada 4 a 6 h, según se necesite. Se ha hecho una revisión de las características del ibuprofén (Davies, 1998a).

Farmacocinética. El ibuprofén se absorbe rápidamente, se fija con avidez a proteínas y pasa por una fase de metabolismo en el hígado (90% del producto se metaboliza en sus derivados hidroxilado o carboxilado) y los metabolitos se excretan por los riñones. La semivida es de unas 2 h. El equilibrio lento dentro del espacio sinovial denota que sus efectos antiartríticos pueden persistir después de que disminuyen los niveles plasmáticos. En animales de experimentación, el fármaco y sus metabolitos cruzan fácilmente la placenta.

Efectos adversos comunes. Se considera que el ibuprofén es mejor tolerado que la aspirina y la indometacina y se ha utilizado en personas con el antecedente de intolerancia gastrointestinal a otros antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, 5 a 15% de los pacientes muestran los efectos adversos en dichas vías.

Se han notificado con menor frecuencia otros efectos adversos del fármaco, como trombocitopenia, erupciones, cefalalgia, mareos, visión borrosa y, en algunos casos, ambliopía tóxica, retención de líquidos y edema. Es importante que la persona que llega a mostrar perturbacio-

nes oculares deje de usar el ibuprofén. El fármaco se utiliza a veces en embarazadas; sin embargo, hay preocupación por posibles efectos durante el tercer trimestre, en particular el retraso del parto. Se piensa que la excreción por la leche materna es mínima, de tal forma que dicho antiinflamatorio también se puede usar con cautela en mujeres que amamanten.

Naproxén

Algunos autores han revisado (Davies y Anderson, 1997) las propiedades farmacológicas y los usos terapéuticos del naproxén (ALEVE, NAPROSYN, otros compuestos).

Farmacocinética. Después de su ingestión, el naproxén se absorbe totalmente. La presencia de alimento reduce la rapidez de absorción pero no su magnitud. En cuestión de 2 a 4 h aparecen las concentraciones máximas en el plasma, y en poco menos tiempo cuando se usa naproxén sódico. La absorción se acelera con la administración conjunta de bicarbonato de sodio, pero se retrasa con el óxido de magnesio o el hidróxido de aluminio. El naproxén se absorbe por vía rectal, aunque con mayor lentitud que por vía oral. La semivida del fármaco en plasma varía. Es de aproximadamente 14 h en los jóvenes, pero puede llegar al doble en los ancianos, por la disminución de la función renal en relación con el envejecimiento (cuadro 26-1).

Los metabolitos del naproxén se excretan casi por completo en la orina. Cerca de 30% del fármaco es objeto de 6-desmetilación y gran parte del metabolito y el propio naproxén se excretan en la forma de glucurónido u otros conjugados.

El naproxén se fija casi por completo (99%) a las proteínas plasmáticas después del uso de dosis terapéuticas normales. Cruza la placenta y aparece en la leche de mujeres que amamantan, en una concentración aproximada de 1% de la que priva en el plasma materno.

Efectos adversos comunes. Los típicos efectos gastrointestinales adversos del uso del naproxén surgen casi con la misma frecuencia que con la indometacina, aunque tal vez con menor intensidad. Los efectos adversos en el SNC varían desde somnolencia, cefalalgia, mareos y sudación, hasta fatiga, depresión y ototoxicosis. Entre las reacciones menos comunes están prurito y diversos problemas dermatológicos. Se han registrado algunos casos de ictericia, disminución de la función renal, angioedema, trombocitopenia y agranulocitosis.

Fenoprofén

Algunos autores han revisado (Brogden *et al.*, 1981) las propiedades farmacológicas y los usos terapéuticos del fenoprofén (NALFON).

Farmacocinética y metabolismo. Por vía oral, el fenoprofén se absorbe con celeridad, pero de manera incompleta (85%). La presencia de alimento en el estómago retarda la absorción y aminora las concentraciones máximas en plasma, que por lo común se alcanzan en cuestión de 2 h. Al parecer, la administración concomitante de antiácidos no altera las concentraciones alcanzadas.

Una vez absorbido, el fenoprofén se fija con avidez a proteínas, se somete a metabolismo extenso y se excreta por la orina, con una semivida de unas 3 h (cuadro 26-1).

Efectos adversos comunes. Los efectos adversos gastrointestinales del fenoprofén son similares a los del ibuprofén o del naproxén y aparecen en 15% de los pacientes.

Cetoprofén

El cetoprofén (ORUDIS, ORUVAIL) tiene las mismas propiedades farmacológicas que otros derivados del ácido propiónico (Veys, 1991) y se obtiene sin receta en Estados Unidos. En Europa se cuenta con un S-enantiómero más potente (Barbanoj *et al.*, 2001). El cetoprofén, además de inhibir COX, puede estabilizar las membranas lisosómicas y antagonizar las acciones de la bradicinina. Se desconoce si tales acciones son importantes en su eficacia en el ser humano.

Farmacocinética. El perfil farmacocinético del cetoprofén es similar al del fenoprofén (cuadro 26-1). Su semivida plasmática es de unas 2 h, excepto en el anciano, en el que dura un poco más. El cetoprofén se conjuga con el ácido glucurónico en el hígado y el producto resultante se excreta por la orina. Los sujetos con función renal deficiente eliminan con mayor lentitud el fármaco.

Efectos adversos comunes. Cerca de 30% de los pacientes presentan efectos adversos gastrointestinales leves con el cetoprofén, que disminuyen si el fármaco se toma junto con alimentos o antiácidos. El medicamento puede originar retención de líquidos y aumentar las concentraciones plasmáticas de creatinina. En términos generales, los efectos en cuestión son transitorios y asintomáticos y son más frecuentes en personas que reciben diuréticos o en quienes tienen más de 60 años. Por tal causa habrá que medir en forma seriada la función renal en esos enfermos.

Flurbiprofén

Las propiedades farmacológicas, indicaciones terapéuticas y efectos adversos del flurbiprofén (ANSAID) son similares a los de los demás derivados antiinflamatorios del ácido propiónico (cuadro 26-1) y algunos autores los han revisado (Davies, 1995). Se ha estudiado también al flurbiprofén como antiplaquetario; sin embargo, no hay pruebas de que tenga ventajas sobre la aspirina en este aspecto.

Oxaprozín

El oxaprozín (DAYPRO) posee propiedades farmacológicas, efectos adversos y usos terapéuticos similares a los de otros derivados de ácido propiónico (Davies, 1998b). Sin embargo, se advierten diferencias considerables en sus propiedades farmacocinéticas. Después de ingerir una dosis no se alcanzan los niveles máximos en plasma antes de 3 a 6 h, en tanto que su semivida es de 40 a 60 h, lo cual permite administrarlo una sola vez al día.

ÁCIDOS ENÓLICOS (OXICÁMICOS)

Los derivados oxicámicos son ácidos enólicos que inhiben la COX-1 y la COX-2 y poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. En términos generales, son inhibidores no selectivos de la COX, aunque un miembro (meloxicam) mostró selectividad modesta con la COX-2 similar a la del celecoxib en sangre humana *in vitro*, y en algunos países se ha aprobado su uso como inhibidor selectivo de la COX-2 (*véase* más adelante en este capítulo). Ofrece eficacia similar

a la de la aspirina, la indometacina o el naproxén en el tratamiento de largo plazo de artritis reumatoide u osteoartritis. No se han realizado estudios que comparen su tolerabilidad gastrointestinal con la de la aspirina. La principal ventaja que se ha atribuido a tales compuestos es su larga semivida, la que permite administrarlos una vez al día.

Piroxicam

Guttadauria, en 1986, revisó las propiedades farmacológicas y usos terapéuticos del piroxicam.

Propiedades farmacológicas. El piroxicam resulta eficaz como antiinflamatorio. Inhibe la activación de neutrófilos, función al parecer independiente de su capacidad de inhibir la ciclooxigenasa; por esa razón se han planteado otras formas posibles de acción antiinflamatoria, como una inhibición de la proteoglucanasa y de la colagenasa en el cartílago. Cerca de 20% de los pacientes experimenta efectos adversos con el piroxicam y 5% abandona su uso por esos efectos.

Farmacocinética y metabolismo. El piroxicam se absorbe en forma completa por vía oral, y pasa por la recirculación enterohepática; en cuestión de 2 a 4 h se alcanzan las concentraciones máximas en plasma (cuadro 26-1). La presencia de alimento en el estómago puede retrasar su absorción. Han sido variables las cifras de semivida en plasma, que en promedio es de unas 50 horas.

Una vez absorbido, el piroxicam se liga extensamente (99%) a las proteínas plasmáticas. Sus concentraciones en plasma y líquido sinovial son semejantes en condiciones de estado estable (p. ej., después de siete a 12 días). Menos de 5% del fármaco se excreta por la orina sin modificar. La principal transformación metabólica en la especie humana es la hidroxilación del anillo piridilo mediada por CYP (predominantemente por una isoenzima de la subfamilia CYP2C), y dicho metabolito inactivo y su conjugado glucurónido explican en promedio 60% del medicamento que se excreta por la orina y las heces.

Usos terapéuticos. El piroxicam (FELDENE) ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Es lento su comienzo de acción y es tardía la fase en que se alcanza el estado estable, razones por las que no es muy útil para obtener analgesia inmediata, pero se le ha utilizado en la gota aguda. Conviene seguir medidas precautorias en personas que ingieren litio, porque el piroxicam puede disminuir en un grado de alcance clínico la excreción renal de dicho mineral por los riñones. La dosis diaria usual es de 20 mg y, dada su larga semivida, los niveles hemáticos de estado estable no se alcanzan hasta siete a 12 días después.

Meloxicam

En fecha reciente la estadounidense FDA aprobó el empleo de meloxicam (MOBIC) contra la osteoartritis; sus características han sido revisadas por Fleischmann *et al.*, 2002.

La dosis recomendada de meloxicam es de 7.5 a 15 mg una vez al día en la osteoartritis y de 15 mg una vez al día en la artritis reumatoide.

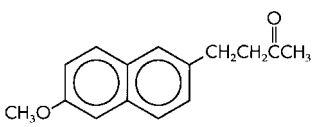
En las cuantificaciones *ex vivo*, el meloxicam muestra una selectividad promedio unas 10 veces mayor por la COX-2 (Panara *et al.*, 1999). Sin embargo, es una situación muy variable y no se ha definido si constituye alguna ventaja o un peligro para los pacientes. Por consiguiente, incluso con marcadores indirectos, la relación con la dosis no es lineal. En comparación con el piroxicam (20 mg/día), hay menor daño del estómago si el sujeto recibe 7.5 mg/día de meloxicam, pero no se tiene esa ventaja si se usan 15 mg/día (Patoia *et al.*, 1996). A semejanza del diclofenaco, al parecer el meloxicam no constituye una alternativa deseable del celecoxib en personas con mayor riesgo de sufrir infarto del miocardio o accidente cerebrovascular.

Otros oxicámicos

En Estados Unidos están en fase de estudio otros derivados de oxicam o se les usa fuera de ese país; comprenden algunos profármacos del piroxicam (*ampiroxicam*, *droxicam* y *pivoxicam*) de los cuales se ha buscado que su estructura aminore la irritación gastrointestinal. Sin embargo, como ocurre con el sulindac, cualquier disminución "teórica" de los efectos tóxicos en el estómago que se obtendría con la administración de un profármaco, es superada por la inhibición de la COX-1 en dicho órgano a nivel generalizado, por la circulación del medicamento activo. Otros oxicámicos en estudio en Estados Unidos, o que se usan fuera de ese país, son *lornoxicam* (XEFO [Inglaterra]) (Balfour *et al.*, 1996), *cinnoxicam* (SINARTROL [Italia]), *sudoxicam* y *tenoxicam* (Nielsen, 1994). La eficacia y los efectos tóxicos de los fármacos en cuestión son semejantes a los del piroxicam. Entre los derivados del ácido enólico, el lornoxicam tiene la particularidad de un pronto comienzo de acción y una semivida relativamente breve (3 a 5 h) (Skjodt y Davies, 1998).

Nabumetona

La nabumetona es un antiinflamatorio cuyo uso en Estados Unidos fue aprobado en 1991. En 1997, Davies revisó sus principales características. La estructura de la nabumetona es:



NABUMETONA

Los datos de investigaciones con nabumetona en el ser humano (RELAFEN) han señalado eficacia importante en el tratamiento de la artritis reumatoide y de la osteoartritis, con una incidencia relativamente pequeña de efectos adversos. De manera típica, la dosis es de 1 000 mg una vez al día. También se le ha utilizado en otras indicaciones además de las establecidas, para el tratamiento breve de lesiones de partes blandas.

Propiedades farmacológicas. La nabumetona es un profármaco; por ello, es un inhibidor débil de la COX *in vitro*, pero un inhibidor potente de dicha ciclooxigenasa *in vivo*.

Farmacocinética y metabolismo. La nabumetona se absorbe rápidamente y en el hígado se transforma en uno o más metabolitos activos, en particular el ácido 6-metoxi-2-naftilacético, que es un potente inhibidor no selectivo de la COX (Patrignani *et al.*, 1994). Como fase siguiente, este metabolito, que es inactivado por *O*-desmetilación en el hígado, se conjuga antes de su excreción y se elimina para hacer una semivida aproximada de 24 horas.

Efectos adversos. El consumo de nabumetona conlleva dolor cólico en el hemiabdomen inferior y diarrea, pero la incidencia de úlceras en las vías gastrointestinales parece ser menor que con otros tNSAID (Scott *et al.*, 2000), aunque no se han realizado estudios comparativos y aleatorizados en que se haga comparación directa de su tolerabilidad y resulta-

dos clínicos. Otros defectos adversos son erupción, cefalalgia, mareos, pirosis, tinnitus y prurito.

DERIVADOS DE PIRAZOLONA

Este grupo incluye *fenilbutazona*, *oxifenbutazona*, *antipirina*, *aminopirina* y *dipirona;* en la actualidad en Estados Unidos sólo puede obtenerse la antipirina en gotas óticas. Los derivados de pirazolona se utilizaron en el ser humano durante muchos años, pero fueron retirados del mercado por su propensión a causar agranulocitosis irreversible. La dipirona fue reintroducida en Europa hace unos 10 años, porque estudios epidemiológicos sugirieron que el riesgo inherente de efectos adversos era similar al del acetaminofén y menor que el de la aspirina. Sin embargo, se usa poco. Los derivados pirazolónicos se expusieron en las ediciones previas de esta obra.

NSAID CON SELECTIVIDAD POR CICLOOXIGENASA 2

El uso terapéutico de los tNSAID se ha visto limitado por su escasa tolerabilidad. Las personas que los usan por largo tiempo fácilmente muestran irritación GI, incluso en 20% de los casos. Sin embargo, la incidencia de dichos fenómenos adversos había disminuido en la población antes de que se introdujeran los coxíbicos, lo cual se tradujo en un menor empleo de la aspirina en dosis altas como recurso antiinflamatorio y el amplio uso de los inhibidores de la bomba de protones. Los estudios de genes tempranos inmediatos inducidos por citocinas inflamatorias permitieron descubrir el gen con homología relevante por la enzima ciclooxigenasa original, llamada ahora COX-2. La expresión de esta segunda enzima era regulada por citocinas y mitógenos, razón por la cual se planteó que constituía la fuente dominante de la formación de prostaglandinas en la inflamación y el cáncer. Después se planteó que la ciclooxigenasa original expresada en forma constitutiva era el origen predominante de las prostaglandinas citoprotectoras formadas por el epitelio gastrointestinal. Por esa razón, se planteó que con la inhibición selectiva de la COX-2 se podría alcanzar una eficacia semejante a la de los tNSAID, pero con una mayor tolerancia. La cristalización ulterior de la COX-1 y la COX-2 indicó una extraordinaria conservación de la estructura terciaria. Sin embargo, una diferencia la constituyó el canal hidrófobo por el cual penetra el sustrato del ácido araquidónico (AA) al sitio activo de la COX en un plano muy profundo dentro de la molécula. Dicho canal permite una mayor acomodación en la estructura de la COX-2 y por ello presenta una mayor especificidad por sustrato que por la COX-1. También contiene una "depresión" lateral que en retrospectiva permitiría la explicación estructural para identificar en estudios de cribado las dos enzimas *in vitro* de los inhibidores de molécula pequeña que tienen especificidad diferencial por la COX-2 (Smith *et al.*, 2000). Se apreciaron diferencias en las jerarquías relativas según la técnica de cribado de utilizar enzimas expresadas (por bioingeniería), células o técnicas en sangre entera, pero casi todos los tNSAID mostraron selectividad similar por la inhibición de las dos enzimas.

La sección presente se ocupa en fármacos que fueron obtenidos específicamente para facilitar la inhibición de la COX-2, y la clase inicial fueron los coxíbicos; como se señaló, algunos fármacos antiguos (como la nimesulida [no se distribuye en Estados Unidos], diclofenaco y meloxicam) presentan selectividad relativa por la inhibición de la COX-2 en métodos de sangre entera, selectividad similar a la del inhibidor específico de la COX-2 aprobado originalmente, celecoxib (Brune y Hinz, 2004; FitzGerald y Patrono, 2001).

En Estados Unidos y en Europa se aprobó el empleo de tres miembros de la clase inicial de los inhibidores de la COX-2, los coxíbicos. Se han retirado del mercado el rofecoxib y el valdecoxib, por su perfil de reacciones adversas. Otros dos, *parecoxib* y etoricoxib están aprobados en Europa, pero aún están en fase de revisión y estudio en Estados Unidos. El lumiracoxib, el fármaco más nuevo de esta categoría, está en fase de revisión para su aprobación en Europa y Estados Unidos. El grado relativo de selectividad en cuanto a la inhibición de la COX-2 incluye: lumiracoxib = etoricoxib > valdecoxib = rofecoxib >> celecoxib. Sin embargo, se advierten notables diferencias en la reacción a esta categoría de productos entre los pacientes y se desconoce la forma en que el grado de selectividad podría vincularse con su eficacia o el perfil de efectos adversos, aunque es probable que dependa de ambos. No se han realizado investigaciones clínicas comparativas en que se valoren los resultados entre uno y otro coxíbicos. Las estructuras químicas de esta familia de fármacos se muestran en la figura 26-4.

Farmacocinética. Gran parte de los coxíbicos tiene amplia distribución en todo el cuerpo. El celecoxib es particularmente lipófilo, de modo que se acumula en la grasa y es transportado fácilmente al sistema nervioso central. El lumiracoxib es más ácido que sus congéneres, lo cual puede facilitar su acumulación en sitios de inflamación. A pesar de estas diferencias sutiles, todos los coxíbicos logran suficiente concentración en el encéfalo para ejercer un efecto analgésico central y disminuir la formación de prostaglandina en articulaciones inflamadas. Todos se absorben satisfactoriamente, pero en el caso del lumiracoxib y el etoricoxib las concentraciones máximas se alcanzan aproximadamente 1 h después de su consumo, en comparación con 2 a 4 h de los demás agentes (cuadro 26-1). Todos los coxíbicos se ligan extensamente a proteínas (en 90% etoricoxib y rofecoxib, y los demás en 97 a 99%). Las cifras publicadas de semivida de estos fármacos son variables (2 a 6 h en el caso del lumiracoxib; 6 a 12 h el celecoxib y el valdecoxib; 15 a 18 h el rofecoxib y 20 a 26 h el etoricoxib). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas de lumiracoxib rebasaron considerablemente las necesarias para inhibir COX-2, lo cual sugirió que la semivida farmacodinámica era extensa. No se han publicado muchos datos que liguen los aspectos farmacocinéticos con los farmacodinámicos de ninguno de los coxíbicos. Del mismo modo, es escasa la información sobre las causas de las variaciones inter e intraindividuales en la respuesta a cada fármaco, que son considerables.

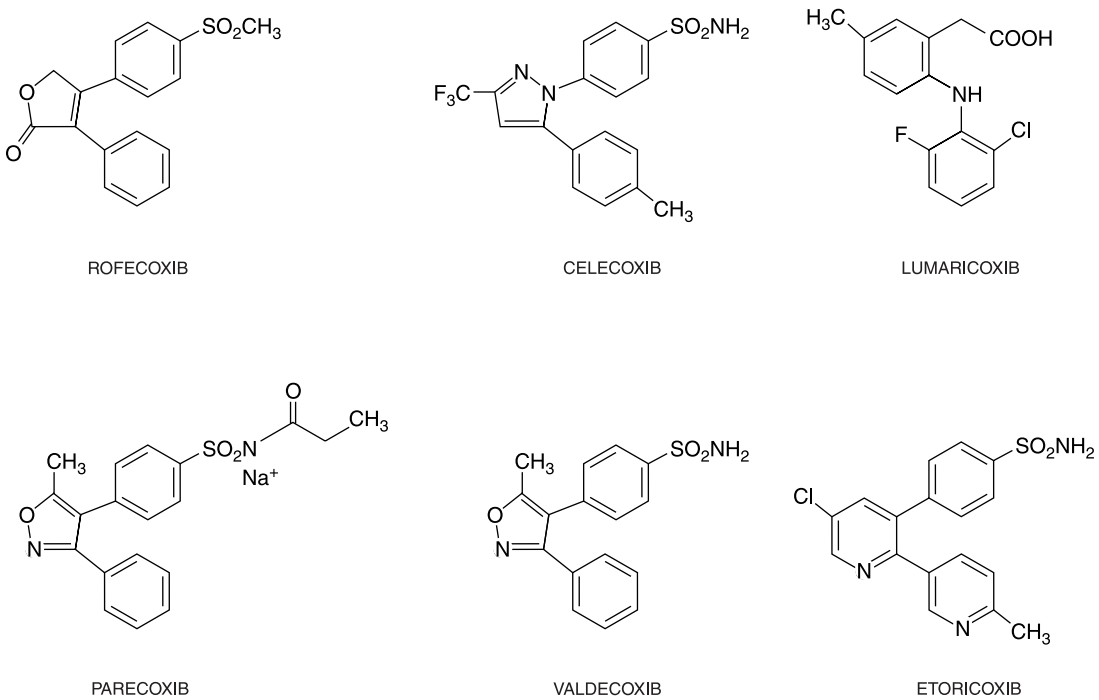


Figura 26-4. ***Estructuras químicas de la familia de los coxíbicos.***

Interacciones medicamentosas. Los miembros de la familia coxib son metabolizados por diversas enzimas CYP, incluidas CYP3A, CYP2C9, CYP2D6 y CYP1A2. El rofecoxib difiere un poco en cuanto a que la primera etapa de su metabolismo es catalizada por las reductasas citosólicas. El celecoxib, el valdecoxib y el profármaco parecoxib son metabolizados predominantemente por CYP2D6, que metaboliza alrededor de 20% de todos los medicamentos (*véase* cap. 3) de este tipo. Su capacidad de inducción es pequeña, pero posee importancia farmacogenética porque las variantes polimórficas con poquísima actividad muestran diferencias en su frecuencia en diversas poblaciones. La prevalencia de homocigosidad de las variantes en cuestión es de aproximadamente 10% en sujetos de raza blanca, 5% en indios americanos, 2 a 3% en africanos y 1% en asiáticos. Las personas con metabolismo deficiente de estos fármacos presentan con facilidad concentraciones importantemente altas de NSAID, en tanto que los individuos metabolizadores extensos fácilmente presentan interacciones medicamentosas en que participa la inhibición competitiva de la enzima. Por ejemplo, el celecoxib inhibe el metabolismo del *metoprolol* y permite que se acumule. Se han observado interacciones similares con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresores tricíclicos, agentes neurolépticos y fármacos antiarrítmicos. El valdecoxib (al igual que el parecoxib) fácilmente presenta interacciones similares, en tanto que el rofecoxib interactúa con la *teofilina*. A diferencia de los tNSAID, no cabe esperar que los inhibidores específicos de la COX-2 incrementen farmacodinámicamente el riesgo de hemorragia con warfarina. Sin embargo, el rofecoxib y el valdecoxib pueden influir la biotransformación y eliminación de la warfarina y elevan los índices de la acción medicamentosa, como los tiempos de protrombina, con lo cual agravarían el riesgo de hemorragia. Existen datos aislados de interacción con el metotrexato, que originaría depresión de la médula ósea. Los inhibidores específicos de la COX-2, a semejanza de los tNSAID, pueden limitar la eficacia de algunas clases de antihipertensores. Hasta hoy se desconoce la incidencia comparativa de complicaciones nefrovasculares de tNSAID en comparación con los inhibidores selectivos de la COX-2. Como ocurre con todos los NSAID, el empleo de los coxíbicos debe ser cauto en individuos con hiperaldosteronismo secundario, causado por descompensación hepática, cardíaca o renal.

Uso clínico. Los primeros inhibidores de la COX-2 (como celecoxib, rofecoxib y valdecoxib) obtuvieron la aprobación de la FDA con base en un perfil superior de efectos adversos, en estudios de endoscopia gastrointestinal, en comparación con los tNSAID. Tras su aprobación se realizaron estudios de resultados clínicos en los que se compararon con los tNSAID, con celecoxib (estudio CLASS; Silverstein *et al.*, 2000) y con rofecoxib (estudio VIGOR; Bombardier *et al.*, 2000). Sólo uno de esos estudios, el llamado VIGOR, señaló una diferencia de alcance clínico en los resultados en las vías intestinales; disminuyeron desde 4% con el fármaco de comparación, naproxén, un tNSAID, hasta 2% con rofecoxib. La publicación del conjunto completo de datos del estudio CLASS no detectó diferencia entre el celecoxib y los fármacos de referencia, ibuprofén y diclofenaco (Juni *et al.*, 2002). Los resultados de estas investigaciones se han reflejado en la "nomenclatura de los coxíbicos", pero los datos no justifican considerar los inhibidores selectivos de la COX-2 como una familia de fármacos diferentes de los NSAID. Según las investigaciones, los tres coxíbicos aprobados por la FDA producen alivio del dolor consecutivo a la extracción de piezas dentarias y brindan alivio de la inflamación en la osteoartritis y la artritis reumatoide, con una eficacia dependiente de la dosis. También se ha aprobado al celecoxib para la quimioprevención de la poliposis coli; sin embargo, los datos de un estudio en el que los testigos recibieron placebo señalaron un incremento del número de infartos del miocardio y accidentes cerebrovasculares, que dependió de la dosis (Bresalier *et al.*, 2005).

Celecoxib

En 1998 se aprobó en Estados Unidos la venta del celecoxib (CELEBREX). Se han hecho revisiones de algunos de sus aspectos farmacológicos detallados (Davies *et al.*, 2000).

Farmacocinética. Se desconoce la biodisponibilidad del celecoxib por vía oral, pero 2 a 4 h después de su consumo se alcanzan los niveles plasmáticos máximos. El fármaco se liga extensamente a las proteínas del plasma y es poca la cantidad que se excreta sin modificar. La mayor parte del producto se elimina en la forma de ácido carboxílico y metabolitos de glucurónido, en la orina y las heces. La semivida de eliminación es de unas 11 h. El fármaco suele administrarse una o dos veces al día en el tratamiento prolongado. La disfunción renal conlleva cierto decremento, aunque clínicamente intrascendente, de las concentraciones plasmáticas. No se ha estudiado al celecoxib en personas con disfunción renal grave. Las concentraciones plasmáticas aumentan aproximadamente 40 y 180% en individuos con disfunción leve y moderada de hígado, respectivamente, y hay que disminuir las dosis por lo menos 50% en sujetos con deficiencia hepática moderada. Se sabe de interacciones notables con *fluconazol* y *litio*, pero no con *ketoconazol* ni metotrexato. El celecoxib se metaboliza predominantemente por CYP2C9. A pesar de no ser un sustrato, también el celecoxib es inhibidor de CYP2D6. Se necesita vigilancia clínica si se administra simultáneamente con medicamentos que inhiben CYP2C9 y otros que son metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Propiedades farmacológicas, efectos adversos y usos terapéuticos. En el caso de los inhibidores no selectivos de la COX y también del celecoxib, surgen efectos atribuibles a la inhibición de la producción de prostaglandinas en los riñones (hipertensión y edema). Estudios realizados en ratones y algunos datos epidemiológicos sugieren que la posibilidad de hipertensión con el uso de NSAID refleja el grado de inhibición de la COX-2 y la selectividad con que se alcanza. De este modo, hay una integración mecanicista del riesgo de trombosis, hipertensión y aterogénesis acelerada. Es importante no usar los coxíbicos en individuos propensos a presentar enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. Ninguno de los productos de esta categoría tiene eficacia clínica establecida, en comparación con los tNSAID, en tanto que tampoco se ha corroborado la superioridad del celecoxib respecto a los tNSAID para disminuir la frecuencia de fenómenos adversos en las vías gastrointestinales. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no interactúan para evitar el efecto antiplaquetario de la aspirina, pero en la actualidad se considera que, en comparación con los tNSAID solos, pierden sus ventajas en el aparato gastrointestinal cuando se usan junto con aspirina. Es escasa la experiencia acumulada con los inhibidores selectivos de la COX-2 en personas con hipersensibilidad a la aspirina, lo que obliga a usarlos con mucho cuidado.

El celecoxib está aprobado en Estados Unidos para tratar la osteoartritis y la artritis reumatoide. La dosis recomendada para combatir la primera es de 200 mg/día en una sola dosis o 100 mg en dos dosis. Para tratar la segunda entidad la dosis recomendada es de 100 a 200 mg dos veces al día. Ante los datos recientes de su posible riesgo cardiovascular, se recomienda a los médicos utilizar la dosis mínima posible por el lapso más breve posible. Las pruebas actuales no apoyan el uso de los coxíbicos como fármacos de primera línea entre los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

Valdecoxib

Farmacocinética. El valdecoxib (BEXTRA) se absorbe con gran rapidez (1 a 2 h), pero la presencia de alimento en el estómago retrasa la obtención de concentraciones séricas máximas (cuadro 26-1). En el hígado se metaboliza extensamente por las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 y por glucuronidación que no depende de CYP. El valdecoxib es un inhibidor débil de CYP2C9 y un inhibidor débil o moderado de CYP2C19. La administración simultánea de valdecoxib e inhibidores sabidos de CYP3A4 y 2C9 (como fluconazol y ketoconazol) incrementa los niveles plasmáticos de valdecoxib. La administración conjunta de este último con warfarina (sustrato de CYP2C9) hizo que aumentara el nivel plasmático y los efectos anticoagulantes de la warfarina, en grado leve pero importante. También se han documentado interacciones con *diazepam, glibenclamida, noretindrona, etinilestradiol, omeprazol* y *dextrometorfán.* Los metabolitos de valdecoxib se excretan por la orina. Su semivida es de 7 a 8 h, pero el lapso puede prolongarse considerablemente en los ancianos o personas con deficiencias hepáticas y, en consecuencia, el fármaco se acumula (Fenton *et al.*, 2004). Fuera de Estados Unidos se cuenta con la forma inyectable de este medicamento.

Propiedades farmacológicas, efectos adversos y usos terapéuticos. El valdecoxib en dosis terapéuticas se ha relacionado con un número bastante menor de lesiones visibles a la endoscopia, en comparación con los tNSAID. A semejanza de otros NSAID, el valdecoxib puede incrementar la presión arterial en personas predispuestas (Fenton *et al.*, 2004). La estadounidense FDA ha aprobado el uso del fármaco contra osteoartritis, artritis reumatoide del adulto y dismenorrea primaria. También muestra eficacia en el dolor agudo moderado o intenso, particularmente si se administra como medida precautoria (p. ej., antes de algún procedimiento odontológico) y se afirma que ha disminuido sustancialmente la necesidad de usar opioides en el posoperatorio (Fenton *et al.*, 2004). Sin embargo, el valdecoxib ha originado un incremento triple en el riesgo cardiovascular, en dos estudios de pacientes que se someterían a cirugía de injerto de derivación (Furberg *et al.*, 2005). Al igual que ocurrió con el celecoxib, el comité consultor de la FDA, tras revisar la totalidad de las pruebas, concluyó que el valdecoxib incrementaba el riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular y de preferencia debería evitarse en personas predispuestas. Otro motivo de duda fue el vínculo causal con el síndrome de Stevens-Johnson, una dermatosis extrema (véase abajo). Con base en las consideraciones anteriores, a falta de un beneficio definido en comparación con los NSAID tradicionales, la FDA apoyó que el valdecoxib fuera retirado del comercio. Nunca se realizó un estudio de resultados en las vías gastrointestinales con este producto, y no hay pruebas de que su eficacia clínica sea mayor que la de los tNSAID. Por tanto, los datos actuales de la proporción riesgo/beneficio no apoyarían la selección de dicho fármaco ni siquiera como antiinflamatorio no esteroideo de primera línea. Por último, se han señalado con el uso de este medicamento algunas reacciones cutáneas fatales (como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme). Ante el primer signo de erupción, una lesión de la mucosa o cualquier otra manifestación de hipersensibilidad, habrá que interrumpir el uso del medicamento; dado este riesgo adicional, el valdecoxib no constituye un fármaco de uso terapéutico prioritario.

Rofecoxib

El rofecoxib (VIOXX) fue introducido en la práctica clínica en 1999. Algunos autores (Davies *et al.*, 2003) han revisado en detalle sus aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos, de eficacia terapéutica y efectos tóxicos. Con base en el análisis preliminar de datos del estudio Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe), que señaló un incremento notable (del doble) en la incidencia de trastornos tromboembólicos graves en sujetos que recibieron 25 mg de rofecoxib en comparación con el placebo (Bresalier *et al.*, 2005), el rofecoxib fue retirado del mercado en todo el mundo (FitzGerald, 2004). El comité consultor de la FDA aceptó que el uso de este producto incrementaba el riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular y que las pruebas acumuladas

eran más sustanciales que las obtenidas con valdecoxib y al parecer eran más convincentes que las del celecoxib. Sin embargo, solamente el rofecoxib mostró superioridad neta respecto a los tNSAID en cuanto a los criterios de valoración gastrointestinales, lo cual ajustó la razón de riesgo/beneficio. Si se le introdujera de nuevo en terapéutica, quizá su uso pudiera considerarse solamente en individuos con intolerancia gastrointestinal grave a los tNSAID, con un riesgo decididamente bajo de mostrar enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Otros coxíbicos

La experiencia obtenida con otros coxíbicos en el ser humano es escasa. El parecoxib es un profármaco del valdecoxib y puede usarse en administración parenteral. El etoricoxib se administra una vez al día y ha sido distribuido en Europa. El organismo regulador europeo concluyó que, junto con otros coxíbicos, incrementaba el riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular; restringió su uso específicamente en personas hipertensas. El lumiracoxib está en fase de revisión en Europa y Estados Unidos. En el cuadro 26-1 se incluyen consideraciones de su farmacocinética.

Parecoxib. **Farmacocinética.** El producto en cuestión puede obtenerse fuera de Estados Unidos para inyección intravenosa e intramuscular. Se le absorbe rápidamente (unos 15 min) y está formado por desoximetilación en valdecoxib, el fármaco activo (15 a 52 min) (cuadro 26-1) (Karim *et al.*, 2001).

Propiedades farmacológicas, efectos adversos frecuentes y usos terapéuticos. El parecoxib (DYNASTAT) se comercializa en Alemania y Australia, pero no en el Reino Unido ni en Estados Unidos. Es el único producto de esta categoría que se expende en forma inyectable y, según se ha demostrado, es un analgésico eficaz en el periodo perioperatorio, cuando los pacientes no pueden ingerir fármacos. Sin embargo, no es de uso generalizado y la experiencia en el ser humano es escasa. En general, las ventajas y desventajas propias del valdecoxib (*véase* antes en este capítulo) son iguales a las del parecoxib, incluido el riesgo de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad.

Lumiracoxib. **Farmacocinética.** El lumiracoxib tiene la peculiaridad, entre los demás coxíbicos, de ser un ácido débil. Se le absorbe en forma rápida y satisfactoria y en cuestión de 1 a 3 h se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas. Su naturaleza ácida le permite penetrar en forma adecuada en zonas de inflamación. La semivida en líquido sinovial es mucho más larga que en el plasma. La concentración del medicamento en dicho líquido, 24 h después de administrar una sola dosis originaría una inhibición sustancial de la COX-2; tal vez eso explique por qué puede bastar una sola dosis al día en algunos pacientes, a pesar de su semivida plasmática breve. Después de una dosis de 90 mg, las concentraciones plasmáticas máximas rebasan con mucho las necesarias para inhibir en forma máxima la COX-2, dato congruente con una semivida farmacodinámica más larga, que se refleja por la inhibición sostenida de la excreción del metabolito prostaciclínico similar a la observada con otros coxíbicos. *In vitro*, el lumiracoxib muestra mayor selectividad por la COX-2 que cualesquiera de los coxíbicos obtenibles (Tacconelli *et al.*, 2004).

Propiedades farmacológicas, efectos adversos comunes y usos terapéuticos. La potencia del lumiracoxib es similar a la del naproxén, pero tiene una selectividad mucho mayor por la COX-2. Estudios efectuados en grupos pequeños de pacientes por medio de endoscopia aportaron pruebas mínimas o nulas de lesión gástrica con grandes dosis terapéuticas (Kivitz *et al.*, 2004; Atherton *et al.*, 2004). En el tratamiento de la dismenorrea ha mostrado una eficacia similar a la del naproxén (Bitner *et al.*, 2004). Hay que destacar que los estudios en cuestión no fueron de equivalencia.

Los datos obtenidos en el Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET, Farkouh *et al.*, 2004; Schnitzer *et al.*, 2004) aportan mayor información en cuanto a la inocuidad del lumiracoxib. El estudio en realidad consistió en dos investigaciones diferentes en que se comparó el lumiracoxib con el ibuprofén o con naproxén en más de 18 000 pacientes osteoartríticos en conjunto. Las personas tenían 50 años de edad o más y las investigaciones se estratificaron con base en dosis bajas de aspirina. Se excluyeron del estudio las personas que desde antes mostraban notable arteriopatía coronaria. TARGET detectó un número no significativo de infartos del miocardio en individuos que recibían lumiracoxib en comparación con naproxén, diferencia que fue atenuada por la aspirina. En cambio, el ibuprofén al parecer disminuyó los efectos beneficiosos de la aspirina. Los índices de problemas cardiovasculares con el lumiracoxib difirieron considerablemente entre uno y otro estudios, de tal forma que fue compleja la evaluación combinada. Hubo una "deficiencia neta" en la capacidad de TARGET para evaluar el impacto relativo del lumiracoxib en comparación con los tNSAID, en los problemas vasculares. A pesar de que el lumiracoxib incrementó la presión arterial en niveles apenas menores que NSAID, en retrospectiva tales diferencias se tasaron en unos cuantos milímetros de mercurio, de modo que es difícil interpretarlas. El lumiracoxib se acompañó de un decremento relevante en la frecuencia de complicaciones ulcerosas en individuos que no recibían conjuntamente dosis bajas de aspirina; sin embargo, dicho beneficio desapareció en individuos que recibían este último fármaco. Por último, la frecuencia de incrementos de las transaminasas hepáticas mayor de tres tantos fue de 2.6% con el lumiracoxib, frente a 0.6% del tNSAID usado para comparación. Comparado con las desventajas secundarias, el mayor riesgo potencial de problemas cardiovasculares y hepatotoxicosis, el escaso beneficio protector del lumiracoxib en las vías gastrointestinales dificulta la justificación de su empleo, particularmente en personas que también reciben dosis bajas de aspirina.

Etoricoxib. **Farmacocinética.** El fármaco en cuestión se absorbe en forma incompleta (83%) y tiene una semivida de 20 a 26 h (cuadro 26-1) (Rodrigues *et al.*, 2003). Antes de ser excretado se metaboliza ampliamente. Estudios pequeños sugieren que las personas con disfunción hepática moderada fácilmente acumulan el medicamento y habrá que ajustar, sobre esa base, el intervalo de administración de las dosis (Agrawal *et al.*, 2003). La disfunción renal no afecta la eliminación del fármaco (Agrawal *et al.*, 2004).

Propiedades farmacológicas, efectos adversos comunes y usos terapéuticos. El etoricoxib (ARCOXIA) ha sido aprobado en el Reino Unido para alivio sintomático en el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide y artritis gotosa aguda y también para el tratamiento a largo plazo del dolor del aparato locomotor, el dolor posoperatorio y la dismenorrea primaria, en dosis únicas diarias (Patrignani *et al.*, 2003). Ocupa el segundo lugar, después del lumiracoxib, en cuanto a su selectividad por la COX-2 y, al igual que otros miembros de esta categoría, es menor la lesión que origina en las vías gastrointestinales según se establece por endoscopia. Está en marcha un gran estudio aleatorizado de resultados del etoricoxib (MEDAL) en el ser humano.

OTROS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Apazona (azapropazona)

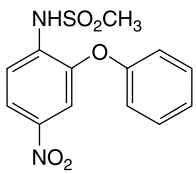
La *apazona* es un tNSAID que posee actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética y es un potente uricosúrico. Se expende en Europa,

pero no en Estados Unidos. Parte de sus funciones quizá dependan de la capacidad que tiene para inhibir la migración de neutrófilos, su desgranulación y la producción de superóxidos.

El fármaco mencionado se ha utilizado para tratar la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante y la gota, pero por lo común se restringe a casos en que han sido ineficaces otros tNSAID. Las dosis típicas incluyen 600 mg tres veces al día en la gota aguda. Una vez que ceden los síntomas, o en indicaciones distintas de la gota, la dosis típica es de 300 mg tres a cuatro veces al día. La experiencia clínica reunida hasta ahora sugiere que la apazona es bien tolerada. En cerca de 3% de los pacientes se observan efectos adversos leves gastrointestinales (náusea, dolor epigástrico, dispepsia), en tanto que se han notificado con menor frecuencia efectos en el SNC (cefalalgia y vértigo). Las precauciones que se siguen con otros inhibidores no selectivos de la COX también son válidas con la apazona.

Nimesulida

Este compuesto de sulfonanilida, de uso autorizado en Europa, muestra por la COX-2 una selectividad semejante a la del celecoxib en la sangre entera. Entre otros efectos están la inhibición de la activación de neutrófilos, la disminución de la producción de citocina, el decremento en la producción de enzimas degradativas y posiblemente la activación de los receptores glucocorticoides (Bennet, 1999). Su estructura es:



NIMESULIDA

La nimesulida es antiinflamatorio, analgésico y antipirético y, según se afirma, conlleva una incidencia pequeña de efectos adversos gastrointestinales. Dado su perfil de selectividad, no constituye una opción lógica en el caso de individuos que dejarán de usar coxíbicos, por el riesgo de posibles problemas cardiovasculares y cerebrovasculares.

OTROS FÁRMACOS CONTRA LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria que afecta en promedio a 1% de la población estadounidense. El tratamiento farmacológico de la forma leve de la enfermedad se orienta al alivio sintomático, por medio del uso de NSAID. Los fármacos en cuestión, a pesar de que poseen efectos antiinflamatorios, no evitan ni retrasan la aparición de deformidad articular. Por esa razón, ha surgido la tendencia a utilizar productos antirreumáticos "modificadores de la enfermedad" desde fase temprana de la evolución del trastorno (Olson y Stein, 2004; O'Dell, 2004). En otros capítulos se expusieron los datos de muchos de estos agentes inmunosupresores e inmunomoduladores (*véanse* caps. 38 y 52); aquí se señalarán brevemente. Es importante comparar el empleo de dichos agentes en el comienzo de la enfermedad, con sus efectos adversos, que pueden ser graves. El tratamiento se adapta a cada enfermo, pero a menudo se utilizan corticosteroides por lapsos breves para controlar pronto el grado de inflamación. Los glucocorticoides no son apropiados para uso prolongado, porque producen supresión de las suprarrenales, de tal forma que al principio de la evolución del trastorno suelen utilizarse metotrexato, sulfasalazina o inmunosupresores en dosis pequeñas. De no ser eficaces, cabe recurrir a los antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) o IL-1. La combinación de NSAID con esos agentes es cada vez más frecuente.

Los agentes antiguos (sales de oro, penicilamina, sulfasalazina e *hidroxicloroquina*) tienen mecanismos no identificados de acción y, con excepción de la sulfasalazina, su eficacia es pequeña y tiene efectos adversos notables.

SALES DE ORO

El oro, en su forma elemental, se ha utilizado durante siglos para aliviar el prurito en las palmas. El empleo reciente de sales de oro para tratar la artritis reumatoide se ha vuelto cada vez más infrecuente, ante la aparición de agentes más eficaces y mejor tolerados.

Las sales de oro conllevan efectos adversos graves en la piel y las mucosas (como eritema, glositis, dermatitis exfoliativa), riñones (como proteinuria, glomerulonefritis membranosa) y en la sangre (como trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y anemia aplásica). Los efectos adversos en cuestión tienden a agravarse con las dosis acumulativas. La auroterapia se reserva para sujetos con enfermedad progresiva que no alivian satisfactoriamente con NSAID y que no toleran los inmunosupresores o antagonistas de receptores citocínicos de mayor uso. Si la enfermedad es leve, no se utilizarán las sales de oro y por lo común brindan escaso beneficio en la fase avanzada de la enfermedad.

Los aspectos farmacológicos de los compuestos de oro se describen en mayor detalle en las ediciones anteriores de este texto.

FARMACOTERAPIA DE LA GOTA

La gota es consecuencia de la precipitación de cristales de ácido úrico (urato) en los tejidos y de la reacción inflamatoria que generan. La gota aguda por lo común origina una monoartritis distal extraordinariamente dolorosa, pero también puede ocasionar destrucción articular, depósitos subcutáneos (tofos) y cálculos y daño en riñones. La gota afecta a 0.5 a 1% de la población de los países occidentales.

Son pocos los conocimientos que se tienen de los aspectos fisiopatológicos de la gota. La hiperuricemia no forzosamente culmina en gota. El ácido úrico, que es el producto final del metabolismo de la purina, es relativamente insoluble en comparación con sus precursores hipoxantina y xantina, y los niveles normales de urato sérico se acercan al límite de su solubilidad. En muchas personas con gota la hiperuricemia surge por subexcreción y no por hiperproducción de urato. El ácido úrico tiende a cristalizar en un medio más frío o más ácido. Los neutrófilos que ingieren cristales de urato secretan mediadores inflamatorios que disminuirán pH local y harán que se precipiten más uratos.

Los objetivos del tratamiento incluyen disminuir los síntomas del ataque agudo, aminorar el riesgo de que se repitan los ataques y disminuir los niveles de urato en suero. La sección presente se ocupa sólo de *colquicina*, *alopurinol* y algunos

uricosúricos como probenecid, sulfinpirazona y *benzbromarona*.

Tratamiento de la gota aguda

Según diversos informes, algunos tNSAID son eficaces para tratar la gota aguda. Tal como se ha demostrado, el etoricoxib, inhibidor específico de la COX-2, muestra eficacia contra esta enfermedad (Rubin *et al.*, 2004). Para una acción eficaz es necesario administrar los antiinflamatorios no esteroideos en dosis relativamente altas durante tres a cuatro días, para luego disminuir poco a poco durante un total de siete a 10 días. Se ha señalado eficacia de indometacina, naproxén, sulindac y celecoxib, si bien en Estados Unidos solamente los tres primeros antiinflamatorios han sido aprobados para el tratamiento de la gota. La aspirina no se usa porque, ya sea en dosis bajas o altas, sus acciones uricosúricas agravan el riesgo de aparición de cálculos renales. Además, inhibe los efectos de los fármacos uricosúricos. La apazona no debe utilizarse tampoco en la gota aguda, por la posibilidad de que sus efectos uricosúricos estimulen la formación de cálculos en los riñones.

Los glucocorticoides y la *corticotropina* (de poco uso hoy en día) brindan alivio rápido, en cuestión de horas. Las dosis altas se utilizan al principio para disminuirlas en un lapso breve (p. ej., administrar 30 a 60 mg/día de prednisona durante tres días, para luego disminuir la dosis en el transcurso de 10 a 14 días), según el tamaño y el número de las articulaciones afectadas. Los glucocorticoides intraarticulares son útiles si están afectadas pocas articulaciones y se ha descartado la presencia de artritis séptica. En el capítulo 59 se ofrecen mayores datos sobre los agentes en cuestión. La colquicina también se utiliza en el tratamiento de la gota aguda (*véase* más adelante en este capítulo). Ha habido informes aislados del uso de *ondansetrón* en la gota aguda (*véase* cap. 11), pero no se utiliza frecuentemente con ese fin (Schworer y Ramadori, 1994).

Prevención de ataques recurrentes

Es posible evitar la repetición de los ataques de gota por medio de la administración de 0.6 mg de colquicina diariamente o en días alternos. Se ha utilizado también la indometacina en dosis de 25 mg/día. Ambos agentes se utilizan al principio del tratamiento con uricosúricos, en que la movilización de ácido úrico causa un aumento temporal del riesgo de artritis gotosa aguda.

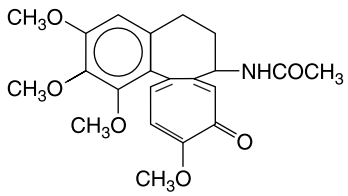
Terapia antihiperuricemiante. Por sí sola, la hiperuricemia no es necesariamente indicación para emprender el tratamiento, dado que no todos los pacientes que la presentan terminan por mostrar gota. El uso de alopurinol permite disminuir los niveles persistentemente altos de ácido úrico complicados por artritis gotosa recidivante, nefropatía o tofos subcutáneos, e inhibe la formación de uratos, o por agentes uricosúricos. Algunos médicos recomiendan medir los niveles de ácido úrico en orina de 24 h en personas que reciben alimentos con poca purina, a fin de diferenciar entre los que excretan dicho ácido en cantidades menores y los que lo excretan en exceso. Sin embargo, los tratamientos individualizados y los empíricos generan resultados similares (Terkeltaub, 2003).

Algunos fármacos, en particular los diuréticos tiazídicos (*véase* cap. 28) y los inmunosupresores (principalmente la *ciclosporina*) pueden disminuir la excreción de uratos y con ello agravar el riesgo de gota.

Colquicina

La colquicina es uno de los fármacos más antiguos para tratar la gota aguda. Extractos vegetales que la contienen se utilizaron contra el dolor articular desde el siglo VI de nuestra era. La colquicina se considera actualmente como fármaco de segunda línea, porque su ventana terapéutica es estrecha y conlleva un gran número de efectos adversos, en particular en dosis altas.

Propiedades químicas. La fórmula estructural de la colquicina es:



COLQUICINA

Algunos autores han expuesto la relación que priva entre su estructura y su actividad (Levy *et al.*, 1991).

Mecanismo de acción. La colquicina tiene muy diversos efectos farmacológicos, pero no se conoce en detalle la forma en que aparecen o se relacionan con su actividad en la gota. Posee efectos antimitóticos y detiene la división celular en la fase G1 al interferir en la formación de microtúbulos y de husos (efecto que comparte con los alcaloides de la vinca). El efecto anterior alcanza su máximo en las células con recambio rápido (como los neutrófilos del epitelio gastrointestinal). Aunque es tema de controversia, en los estudios *ex vivo* la colquicina puede alterar la movilidad de los neutrófilos (Levy *et al.*, 1991). El fármaco también confiere mayor rigidez a las membranas celulares y disminuye la secreción de factores quimiotácticos por parte de los neutrófilos activados.

La colquicina inhibe la liberación de gránulos que contienen histamina, desde las células cebadas; la secreción de insulina desde las células β del páncreas y el movimiento de gránulos de melanina en los melanóforos. Tales fenómenos entrañan también interferencia con el sistema de microtúbulos, pero es cuestionable si eso ocurre con concentraciones de alcance clínico.

La colquicina también muestra efectos farmacológicos de otra índole. Disminuye la temperatura corporal, intensifica la sensibilidad a los depresores del sistema nervioso central, deprime el centro respiratorio, intensifica la respuesta a los agentes simpaticomiméticos, contrae los vasos sanguíneos e induce la hipertensión, por estimulación vasomotora central. Intensifica la actividad gastrointestinal por medio de estimulación neurógena, pero la deprime por efecto directo y altera la función neuromuscular.

Farmacocinética y metabolismo. La absorción de la colquicina es rápida pero variable. Después de administrar una dosis se necesita el transcurso de 0.5 a 2 h para que se alcancen las concentraciones plasmáticas máximas. En el plasma la mitad del fármaco está ligado a proteínas. También se advierte notable circulación enterohepática. Se desconoce el metabolismo exacto de la colquicina, pero al parecer comprende la desacetilación por parte del hígado. Solamente 10 a 20% de ella se excreta por la orina, aunque la cifra aumenta en personas con alguna hepatopatía. También en los riñones, el hígado y el bazo son altas las concentraciones de colquicina, pero parecen ser muy bajas en el corazón, el músculo estriado y el encéfalo. La semivida plasmática de dicho fármaco es de unas 9 h, pero puede detectarse en leucocitos y en orina por un mínimo de nueve días, después de una sola aplicación intravenosa.

Efectos tóxicos. La exposición de las vías gastrointestinales a grandes cantidades de colquicina y sus metabolitos *a través de* la circulación enterohepática y la rapidez de recambio de la mucosa gastrointestinal pueden

explicar por qué las vías en cuestión son particularmente susceptibles a los efectos tóxicos de ese fármaco. Los efectos más frecuentes de esa categoría son náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, que están entre los signos incipientes de toxicosis inminente. Deberá interrumpirse el uso del fármaco en cuanto surjan tales manifestaciones. Se advierte un periodo de latencia, en el que no influye la dosis ni la vía, de varias horas o más, entre la administración del fármaco y el comienzo de los síntomas. Por esa razón, los efectos adversos son frecuentes durante la administración de las primeras dosis contra la gota aguda. No obstante, dado que los pacientes suelen mostrar constancia relativa en su respuesta a una dosis particular del medicamento, es posible disminuir o evitar los efectos tóxicos en ciclos ulteriores de terapéutica, si se disminuye la dosis. La intoxicación aguda origina una gastropatía hemorrágica. A veces se utiliza la colquicina intravenosa para combatir la artritis gotosa aguda, si son ineficaces otros fármacos, si el paciente no puede ingerir fármacos o cuando se necesita una intervención terapéutica rápida. El estrecho margen de seguridad de la colquicina disminuye todavía más con su administración intravenosa o porque en esta vía no se manifiestan los efectos adversos gastrointestinales tempranos, lo cual puede ser el preludio de efectos tóxicos generalizados graves. El uso indiscriminado de colquicina intravenosa se ha vinculado con fallecimientos evitables. Dada la alta cifra de complicaciones graves de médula ósea y riñones (incluso la muerte por sepsis), en general no se recomienda esa vía, aunque se usa ocasionalmente.

Los efectos tóxicos de la colquicina se asocian con supresión de la médula ósea, particularmente entre el tercero y el octavo días. Se advierte tendencia a la leucocitosis y a la aparición de formas más inmaduras. La colquicina administrada por largo tiempo puede originar agranulocitosis. También se observa a veces trombocitopenia y en casos de intoxicación grave se ha constatado la aparición de coagulación intravascular diseminada.

El consumo a largo plazo se acompaña de miopatía proximal. Podría no identificarse la debilidad concurrente, y habrá que medir en forma seriada los niveles de cinasa de creatinina (creatinincinasa) en toda persona que reciba colquicina por largo tiempo. Con la intoxicación aguda se ha señalado parálisis ascendente del sistema nervioso central.

También en individuos con intoxicación profunda se ha observado proteinuria, hematuria y necrosis tubular aguda. La administración prolongada puede producir nefropatía gotosa; también se ha notificado azoospermia en el uso a largo plazo.

Contra la intoxicación aguda por colquicina no se cuenta con una terapéutica específica. Habrá que recurrir a medidas de apoyo, en particular la repleción de líquidos. El carbón vegetal activado puede disminuir la exposición total a la colquicina. La hemodiálisis no elimina la colquicina, aunque a veces se necesita como parte de las medidas de sostén. Los anticuerpos contra colquicina y el empleo del factor estimulante de colonias de granulocitos para combatir la leucopenia están en fase de investigación.

Usos terapéuticos. ***Gota aguda.*** La colquicina alivia de forma impresionante los ataques agudos de gota. Resulta eficaz en cerca de 66% de los pacientes si empieza a aplicarse a menos de 24 h de haber comenzado el ataque. El dolor, la hinchazón y el rubor ceden en cuestión de 12 h y desaparecen del todo en 48 a 72 h. La dosis oral típica es de 0.6 mg cada hora en un total de tres dosis y es necesario no exceder de tal cantidad. El tratamiento con colquicina no debe repetirse en los siete días siguientes, para evitar los efectos tóxicos acumulativos.

Hay que tener gran precaución al prescribir colquicina a ancianos; en personas con enfermedades cardíacas, renales, hepáticas o gastrointestinales quizá sea preferible usar NSAID o glucocorticoides.

Prevención de la gota aguda. La indicación principal para el uso de colquicina reside en la prevención de la gota recurrente, particularmente en las etapas iniciales del tratamiento antihiperuricemiante. La dosis típica es de 0.6 mg dos veces al día, que habrá que disminuir en individuos con deficiencia de la función renal. Una sugerencia es usar 0.6 mg/día si la depuración de creatinina es de 35 a 50 ml/min o, en personas de menos de 70 años, 0.6 mg cada dos a tres días si la depuración de creatinina es de 10 a 35 ml/min, y no usar colquicina en aquellas con depuración de creatinina menor de 10 ml/min o cuando coexistan hepatopatía y nefropatía (Terkeltaub, 2003).

Poliserositis familiar recurrente. Es útil administrar diariamente colquicina para evitar los ataques de esta forma de poliserositis y también impedir la amiloidosis que podría ser complicación de dicha enfermedad (Zemer *et al.*, 1991).

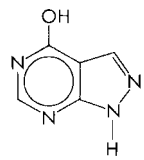
Ya no tienen aplicación la colquicina en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria, la psoriasis ni la enfermedad de Behçet.

Alopurinol

El alopurinol inhibe la acción de la xantinaoxidasa y evita la síntesis de ácido úrico a partir de la hipoxantina y la xantina. Se utiliza para tratar la hiperuricemia en gotosos y prevenirla en aquellos con neoplasias hemáticas, en quienes se emprenderá quimioterapia (síndrome de lisis tumoral aguda). En muchos de los gotosos cuyo defecto primario es la excreción deficiente de ácido úrico y no la producción excesiva, el alopurinol sigue siendo un agente eficaz.

Historia. Al principio el alopurinol se sintetizó como probable agente antineoplásico, pero se observó que no poseía la actividad buscada. Estudios ulteriores indicaron que era un inhibidor de la xantinaoxidasa, útil para tratar la gota en el ser humano.

Propiedades químicas y farmacológicas. El alopurinol, análogo de hipoxantina, posee la fórmula estructural siguiente:



ALOPURINOL

El alopurinol y su metabolito primario oxipurinol (aloxantina) inhiben a la xantinaoxidasa. El fármaco inhibe en forma competitiva a la oxidasa de xantina en concentraciones pequeñas y es un inhibidor no competitivo si se usa en concentraciones altas. Es un sustrato de la oxidasa de xantina; el producto de la reacción, oxipurinol, también es un inhibidor no competitivo de la enzima. La síntesis de oxipurinol, junto con su gran persistencia en los tejidos, es el elemento que ha originado gran parte de la actividad farmacológica del alopurinol.

Cuando no está presente el alopurinol, la purina predominante en la orina es el ácido úrico. Durante la administración de alopurinol las principales purinas en la orina son hipoxantina, xantina y ácido úrico. Cada una posee solubilidad propia e independiente, pero disminuye la concentración de ácido úrico en plasma y aumenta la excreción de purina sin exponer a las vías urinarias a una carga excesiva de ácido úrico. A pesar de que aumenta la concentración de hipoxantina y xantina durante la administración de alopurinol, se excretan eficazmente y no se depositan en tejidos. La xantina conlleva un pequeño riesgo de cálculos en individuos con carga muy grande de uratos antes del uso de alopurinol, pero el riesgo puede llevarse al mínimo mediante la ingestión abundante de líquido y la alcalinización de la orina.

El alopurinol facilita la disolución de los tofos e impide que surja o avance la artritis gotosa crónica al disminuir la concentración de ácido úrico en el plasma debajo del límite de su solubilidad. La formación de cálculos de ácido úrico prácticamente desaparece con la administración del fármaco, que impide que surja la nefropatía. Una vez que ocurra lesión renal relevante, el alopurinol no restaurará la función renal, pero

puede retrasar la evolución de la enfermedad. La incidencia de ataques agudos de artritis gotosa puede aumentar en los primeros meses de administración del alopurinol, a causa de la movilización de las reservas hísticas de ácido úrico.

La administración conjunta de colquicina permite suprimir dichos ataques agudos. Una vez que han disminuido las reservas excesivas de ácido úrico en tejidos, disminuye la incidencia de ataques agudos y se interrumpirá el uso de la colquicina.

En algunos enfermos el incremento en la excreción de oxipurinas (inducido por alopurinol) es menor que la excreción de ácido úrico disminuida; tal diferencia resulta básicamente de la reutilización de oxipurinas y la inhibición retroalimentaria de la biosíntesis *de novo* de purinas.

Farmacocinética. El alopurinol se absorbe con relativa rapidez después de su ingestión, y en 60 a 90 min alcanza su concentracion plasmática máxima. Cerca de 20% del producto se excreta con las heces en 48 a 72 h, posiblemente en la forma no absorbida y 10 a 30% se expulsa sin cambios por la orina. El resto se metaboliza hasta generar en su mayor parte oxipurinol. Este último metabolito se excreta lentamente por la orina mediante filtración glomerular, "antagonizada" por moderada resorción tubular. La semivida plasmática del alopurinol es de 1 a 2 h y la del oxipurinol, 18 a 30 h (dura más en personas con disfunción renal), lo cual permite administrar el fármaco una vez al día, lo que lo convierte en el antihiperuricemiante de mayor uso.

El alopurinol y su metabolito activo oxipurinol se distribuyen en el agua hística total, con excepción del encéfalo, órgano en que sus concentraciones son 33% de las que aparecen en otros tejidos. Ninguno de los dos compuestos se fija a proteínas plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas de los dos no guardan correlación precisa con sus efectos terapéuticos o tóxicos.

Interacciones medicamentosas. El alopurinol prolonga la semivida del probenecid e intensifica su efecto uricosúrico, en tanto que el probenecid intensifica la eliminación de oxipurinol, lo que determina un aumento de las dosis necesarias de alopurinol.

El alopurinol inhibe la inactivación de la *mercaptopurina* y su derivado *azatioprina* por acción de la xantinaoxidasa. Por esa razón, cuando se administren simultáneamente el alopurinol y la mercaptopurina o la azatioprina orales habrá que disminuir la dosis de antineoplásicos a la cuarta o tercera parte de la dosis usual (*véanse* caps. 38 y 51), una precaución que es importante cuando la gota se trata en el receptor de un trasplante. El riesgo de supresión de médula ósea también aumenta cuando se administra el alopurinol junto con agentes citotóxicos que no son metabolizados por la xantinaoxidasa, en particular la *ciclofosfamida*.

El alopurinol también puede interferir en la inactivación hepática de otros fármacos, entre ellos la warfarina. Dicho efecto es variable, pero se recomienda redoblar la medición de la actividad de protrombina en personas que reciben los dos fármacos.

No se ha dilucidado si la mayor incidencia de erupciones en personas que reciben en combinación alopurinol y *ampicilina* deba atribuirse al antihiperuricemiante o a la propia hiperuricemia. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en personas con función renal disminuida, en particular las que reciben una combinación de alopurinol y un diurético tiazídico. La administración simultánea de alopurinol y teofilina hace que se acumule el metabolito activo de esta última, la 1-metilxantina; también puede aumentar la concentración de teofilina en plasma (*véase* cap. 27).

Usos terapéuticos. El alopurinol (ZYLOPRIM, ALOPRIM, otros compuestos) se surte en presentación oral y constituye un agente eficaz contra la hiperuricemia primaria de la gota y de la secundaria a policitemia verdadera, metaplasia mieloide, otras discrasias sanguíneas o síndrome de lisis tumoral aguda.

El alopurinol está contraindicado en personas que han presentado efectos adversos graves o reacciones de hipersensibilidad al fármaco, y en mujeres que amamantan y niños, excepto aquellos con cáncer o algunos errores innatos del metabolismo de purina (como el síndrome de Lesch-Nyhan). El alopurinol suele usarse en la hiperuricemia complicada (*véase* antes en este capítulo) para evitar el síndrome de lisis tumoral aguda o en individuos que muestran hiperuricemia después de un trasplante de órgano. En caso necesario, puede utilizarse junto con agentes uricosúricos.

El tratamiento tiene por objeto disminuir la concentración plasmática de ácido úrico a menos de 6 mg/100 ml (equivalente a 360 μmol). En el tratamiento de la gota se acostumbra administrar colquicina antes de usar el alopurinol, y en el ataque agudo de artritis gotosa no comenzar el tratamiento consistente en alopurinol. La ingestión de líquidos debe ser la suficiente para conservar un volumen diario de orina mayor de 2 L; se prefiere que la orina sea levemente alcalina. La dosis diaria inicial de 100 mg aumenta en fracciones de 100 mg a intervalos semanales. Casi todos los pacientes pueden entrar en la fase de mantenimiento, y recibir 300 mg/día. Los que tienen gota más intensa necesitan a veces 400 a 600 mg/día y los que tienen cánceres hematológicos pueden necesitar incluso 800 mg/día, desde dos a tres días antes de comenzar la quimioterapia. Las dosis diarias mayores de 300 mg deben ser fraccionadas. La cantidad del fármaco debe disminuirse individualmente en proporción con la reducción de la filtración glomerular (p. ej., 300 mg/día si la depuración de creatinina es mayor de 90 ml/min; 200 mg/día si la depuración está entre 60 y 90 ml/min; 100 mg/día si va de 30 a 60 ml/min y 50 a 100 mg/día si es menor de 30 ml/min) (Terkeltaub, 2003).

La dosis diaria usual en niños con hiperuricemia secundaria, vinculada con cánceres es de 150 a 300 mg según la edad.

El fármaco es útil también para disminuir las concentraciones plasmáticas altas de ácido úrico en sujetos con síndrome de Lesch-Nyhan, y por ello evita las complicaciones resultantes de la hiperuricemia; no hay pruebas de que altere las anormalidades neurológicas y conductuales progresivas que caracterizan a la enfermedad.

Efectos adversos comunes. Muchos de los pacientes toleran satisfactoriamente el alopurinol. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad que a veces se manifiestan meses o años después de usar el fármaco. Los efectos suelen desaparecer a los pocos días de interrumpir su consumo. Las reacciones graves impiden volver a usarlo.

La reacción cutánea causada por el alopurinol es predominantemente una erupción pruriginosa, eritematosa o maculopapular, aunque a veces es urticariana o purpúrica. En raras ocasiones aparece la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson que puede ser fatal. El riesgo de que surja este último se circunscribe más bien a los primeros dos meses de tratamiento (Roujeau *et al.*, 1995). La erupción puede anteceder a las reacciones de hipersensibilidad graves, de modo que toda persona que la presente no debe recibir más alopurinol en ese momento. Si así conviene, cabe emprender la desensibilización del fármaco y comenzar con 10 a 25 μg/día, en que se administre el producto en suspensión oral, para duplicar tal dosis cada tres a 14 días hasta que se alcanza la dosis buscada; tal maniobra logra buenos resultados en cerca de 50% de los enfermos, aproximadamente (Terkeltaub, 2003). El oxipurinol se puede disponer para uso humanitario en Estados Unidos, para sujetos que no toleran el alopurinol. Se desconoce la inocuidad del oxipurinol en personas con hipersensibilidad grave al alopurinol, de modo que no se le recomienda.

También se observan a veces fiebre, malestar general y mialgias; tales efectos aparecen en 3% de los sujetos con función renal normal y con mayor frecuencia en quienes tienen deterioro de esa función. Son reacciones raras la leucopenia o la leucocitosis y la eosinofilia transitorias que a veces obligan a interrumpir el tratamiento. Ocasionalmente se

identifican hepatomegalia y mayores niveles de transaminasas en plasma, e insuficiencia renal progresiva.

Rasburicasa

La *rasburicasa* (ELITEK) es una oxidasa de urato obtenida por bioingeniería que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico hasta formar alantoína, metabolito soluble e inactivo. Según se ha demostrado, disminuye los niveles de urato con mayor eficacia que el alopurinol (Bosly *et al.*, 2003). Está indicado su empleo para el tratamiento inicial de la hiperuricemia en niños con leucemia, linfoma o cánceres sólidos, que reciben tratamiento antineoplásico que se espera origine lisis tumoral e hiperuricemia notable.

La eficacia terapéutica puede disminuir por la generación de anticuerpos contra el fármaco, que ha sido obtenido mediante modificación genética de una cepa de *Saccharomyces cerevisiae*. El uso de la rasburicasa se acompaña a veces de hemólisis en personas con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD), metahemoglobinemia, insuficiencia renal aguda y anafilaxia. Otras reacciones adversas frecuentes son vómito, fiebre, náusea, cefalalgia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y mucositis. La rasburicasa degrada por mecanismos enzimáticos el ácido úrico en las muestras de sangre, y se necesita manipulación especial para evitar que el nivel plasmático de dicho ácido disminuya a niveles falsamente bajos en sujetos que reciben el fármaco. El régimen recomendado consiste en 0.15 o 0.2 mg/kg en una sola dosis diaria durante cinco días y la quimioterapia debe emprenderse 4 a 24 h después de haber introducido en goteo intravenoso la primera dosis de rasburicasa.

AGENTES URICOSÚRICOS

Los agentes de esta categoría incrementan la rapidez de excreción del ácido úrico. En el ser humano dicho ácido es filtrado, secretado y resorbido por los riñones. Predomina la resorción y la cantidad excretada suele ser de 10% de la filtrada. El proceso en cuestión es mediado por un transportador específico que puede ser inhibido.

La primera fase de la resorción de urato es su captación desde el líquido tubular, por un transportador que intercambia aniones orgánicos o inorgánicos por ácido úrico. Los fármacos uricosúricos compiten con el ácido úrico por el transportador del borde en cepillo y con ello inhiben su resorción *a través de* un sistema de intercambio urato-anión. Sin embargo, de acuerdo con el transporte bidireccional y la magnitud de la dosis, un fármaco puede disminuir o incrementar la excreción de ácido úrico. Por lo común disminuye la excreción con dosis bajas, en tanto que cuando éstas aumentan también lo hace la excreción. No todos los agentes conllevan ese fenómeno y un fármaco uricosúrico puede sumarse o inhibir la acción de otro. El efecto bifásico a veces se observa dentro del límite normal de dosis con algunos medicamentos como los salicilatos.

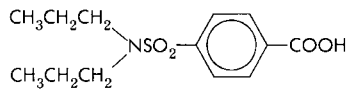
Se ha propuesto la existencia de dos mecanismos para la disminución farmacoinducida de la excreción de ácido úrico; son mutuamente excluyentes. El primero supone que el pequeño desplazamiento secretor del ácido úrico es inhibido por concentraciones pequeñísimas del medicamento. Las concentraciones más altas pueden inhibir la resorción de ácido úrico en la forma usual. El segundo planteamiento sugiere que el fármaco aniónico que retiene urato penetra en el líquido intracelular por un mecanismo independiente y estimula la resorción de dicha sustancia a través del borde en cepillo, por intercambio aniónico.

Se conocen dos mecanismos por los cuales un fármaco puede nulificar la acción uricosúrica del otro. En primer lugar, el medicamento puede inhibir la secreción del agente uricosúrico y con ello impedir su acceso a su sitio de acción, que es la cara luminal del borde en cepillo. En segundo lugar, la inhibición de la secreción de ácido úrico por un medicamento puede contrarrestar la inhibición de la resorción del ácido por el otro fármaco.

Muchos compuestos tienen actividad uricosúrica secundaria, probablemente al actuar como iones intercambiables, pero para tal finalidad solamente se utiliza sistemáticamente el probenecid. La benzbromarona es otro uricosúrico que se distribuye en Europa. Por lo contrario, diversos fármacos y toxinas originan retención de urato; se han descrito en otras publicaciones (Maalouf *et al.*, 2004).

Probenecid

Propiedades químicas. El probenecid es un derivado altamente liposoluble del ácido benzoico (pK_a 3,4) con la siguiente fórmula estructural:



PROBENECID

Acciones farmacológicas. ***Inhibición del transporte de ácidos orgánicos.*** Las acciones del probenecid se limitan en gran medida a inhibir el transporte de ácidos orgánicos a través de las barreras epiteliales. Cuando se inhibe la secreción tubular de una sustancia, su concentración final en la orina depende del grado de filtración, que a su vez está en función de la unión con proteínas plasmáticas y del grado de resorción. La importancia de cada uno de los factores mencionados varía enormemente entre uno y otro compuestos. Por lo común, el resultado final es la menor secreción tubular del compuesto, de modo que disminuyen las concentraciones urinarias y aumenta la plasmática.

El ácido úrico es el único compuesto endógeno importante cuya excreción aumenta el probenecid; eso se debe a que inhibe su resorción (*véase* antes en este capítulo). La acción uricosúrica del probenecid disminuye si se administra junto con salicilatos.

Inhibición del transporte de diversas sustancias. El probenecid inhibe la secreción tubular de diversos fármacos, como el metotrexato y el metabolito activo del *clofibrato*. Inhibe la secreción renal de los metabolitos glucurónidos inactivos de NSAID, como naproxén, cetoprofén e indometacina, y con ello aumentan sus concentraciones plasmáticas.

Inhibición del transporte de monoamina al líquido cefalorraquídeo. El probenecid inhibe el transporte del ácido 5-hidroxiindolacético (*5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA) y otros metabolitos ácidos de las monoaminas encefálicas, del líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia el plasma. Puede modificar el transporte de fármacos como la *penicilina G*.

Inhibición de la excreción de bilis. El probenecid disminuye la secreción de algunos compuestos por la bilis, incluidos los agentes diagnósticos verde de indocianina y bromosulftaleína (*bromosulphthalein*, BSP). También aminora la secreción de *rifampicina* por la bilis y con ello aumentan sus concentraciones en plasma.

Absorción, biotransformación y excreción. Por vía oral, el probenecid se absorbe totalmente. En cuestión de 2 a 4 h alcanza concentraciones máximas en plasma. La semivida del medicamento en el plasma depende de la dosis y varía de menos de 5 h a más de 8 h dentro del margen terapéutico. Se sabe que de 85 a 95% del medicamento se fija a la albúmina plasmática. Entre 5 y 15% del producto original restante se elimina por filtración glomerular. La mayor parte del medicamento se secreta de manera activa en el túbulo proximal. La gran liposolubilidad de la forma no disociada origina su absorción casi completa por difusión retrógrada, salvo que la orina sea muy alcalina. En la orina aparece una fracción pequeña del glucurónido de probenecid. También, se hidroxila para dar metabolitos que conservan su función carboxilo y poseen actividad uricosúrica.

Efectos adversos comunes. El probenecid es bien tolerado. Cerca de 2% de los pacientes termina por mostrar irritación leve de las vías gastrointestinales. El riesgo aumenta si se usan dosis mayores, y hay que tener cuidado en sujetos con antecedente de úlcera péptica. No resulta eficaz en individuos en insuficiencia renal y es mejor no usarlo en aquellos con depuración de creatinina menor de 50 ml/min. Las reacciones de hipersensibilidad suelen ser leves y aparecen en 2 a 4% de los pacientes. El trastorno de hipersensibilidad grave es muy raro. La aparición de erupción durante la administración conjunta de probenecid y penicilina G plantea al médico un difícil dilema diagnóstico. La sobredosis intensa de probenecid estimula el SNC, y origina convulsiones y muerte por insuficiencia respiratoria.

Uso terapéutico. ***Gota.*** El probenecid (BENEBMID [Estados Unidos], BENURYL [Inglaterra]) existe en presentación oral. La dosis inicial es de 250 mg dos veces al día, que se incrementa en cuestión de una a dos semanas hasta llegar a 500 a 1 000 mg dos veces al día. El probenecid incrementa los niveles de ácido úrico en orina. Es importante que la persona ingiera líquidos constantemente durante todo el tratamiento, para llevar al mínimo el riesgo de cálculos renales. El probenecid no debe utilizarse en gotosos con nefrolitiasis o con producción excesiva de ácido úrico. Al principio del tratamiento conviene administrar en forma concomitante colquicina o NSAID para no desencadenar un ataque de gota que puede aparecer incluso en 20% de los gotosos que reciben el solo probenecid.

Combinación con penicilina. El probenecid fue obtenido con el fin de retrasar la excreción de la penicilina. Se utilizan dosis mayores del fármaco como complemento para prolongar la concentración del antibiótico, lo cual por lo común se limita a los pacientes tratados por gonorrea o infecciones neurosifilíticas, o en casos en que la resistencia a la penicilina puede significar un problema importante (*véase* cap. 44).

Sulfinpirazona

Historia. La sulfinpirazona fue sintetizada a partir de la fenilbutazona, uno de los primeros antiinflamatorios no esteroideos cuya toxicidad impidió que se le siguiera utilizando. La sulfinpirazona no tiene actividad antiinflamatoria ni analgésica, pero sí ejerce efectos uricosúricos potentes. Rara vez se usa hoy en día.

Propiedades químicas. La sulfinpirazona es un potente ácido orgánico ($pK_a = 2.8$) que forma fácilmente sales solubles.

Acciones farmacológicas. En dosis suficientes, la sulfinpirazona inhibe poderosamente la resorción de ácido úrico en los túbulos renales. Al igual que ocurre con otros agentes uricosúricos, las dosis pequeñas pueden disminuir la excreción de ácido úrico. A semejanza del probenecid, la sulfinpirazona aminora la secreción de otros aniones orgánicos por los túbulos renales. Además, puede inducir hipoglucemia al inhibir el metabolismo de los hipoglucemiantes orales del tipo de la sulfonilurea. También disminuye el metabolismo de la warfarina en el hígado. La acción uricosúrica de la sulfinpirazona se agrega a la del probenecid, pero antagoniza a la de los salicilatos. El efecto inhibidor de la sulfinpirazona en la función plaquetaria se comenta en el capítulo 54.

Absorción, biotransformación y excreción. La sulfinpirazona se absorbe satisfactoriamente en administración oral. Se fija con avidez a la albúmina plasmática (98 a 99%) y desplaza a otros fármacos aniónicos que tienen máxima afinidad por el mismo sitio de unión. Su semivida plasmática es de unas 3 h, pero el efecto uricosúrico que genera puede persistir hasta 10 h. La sulfinpirazona se secreta en el túbulo proximal y experimenta escasa retrodifusión pasiva. Cerca de 50% de la dosis oral aparece en la orina a las 24 h, en su mayor parte (90%) en la forma del fármaco original; el 10% restante se elimina en la forma del metabolito N^1-*p*-hidroxifenilo, que es también una potente sustancia uricosúrica.

Efectos adversos frecuentes. En 10 a 15% de los pacientes que reciben sulfinpirazona surge irritación gastrointestinal, la lleva a interrumpir el uso del fármaco. Las molestias gástricas se aplacan si se ingiere el medicamento en fracciones junto con los alimentos. Habrá que administrar sulfinpirazona a individuos con el antecedente de úlcera péptica, y sólo con precaución extrema. Surgen a veces reacciones de hipersensibilidad, por lo común erupción y fiebre, pero con menor frecuencia que con el probenecid. Se ha demostrado que deprime la hematopoyesis, de modo que durante el tratamiento duradero es recomendable hacer hematimetrías periódicas. No debe prescribirse sulfinpirazona a individuos que tengan discrasias sanguíneas primarias.

Uso terapéutico. La sulfinpirazona (ANTURANE) existe en presentación oral. La dosis inicial para tratar la gota aguda es de 100 a 200 mg dos veces al día. Después de la primera semana la dosis puede aumentarse poco a poco hasta que disminuya satisfactoriamente el ácido úrico en plasma y se conserve esa disminución; para ello se pueden necesitar 200 a 800 mg/día, en dos a cuatro dosis y de preferencia junto con alimentos o leche; es importante una abundante ingesta de líquidos. Los sujetos casi no toleran dosis mayores, que muy posiblemente no intensifiquen el efecto uricosúrico en pacientes resistentes. La sulfinpirazona es ineficaz en individuos en insuficiencia renal y no debe usarse en aquellos con depuración de creatinina menor de 50 ml/min. Igual que ocurre con el probenecid, al principio de la evolución conviene administrar concomitantemente colquicina, para no desencadenar un ataque de gota.

Benzbromarona

Se trata de un potente uricosúrico que se ha utilizado en Europa. Se absorbe fácilmente por vía oral, y en unas 4 h se alcanzan las concentraciones máximas en la sangre. Se metaboliza hasta la forma de derivados bromados y deshalogenados, y ambos tipos poseen actividad uricosúrica y se excretan predominantemente por la bilis. La acción uricosúrica disminuye con la administración de aspirina o sulfinpirazona. No se ha observado retención paradójica del ácido úrico. Es un inhibidor potente y reversible del intercambiador de urato-anión en los túbulos proximales. En la forma de polvo micronizado muestra eficacia en una sola dosis diaria de 40 a 80 mg, de modo que es mucho más potente que cualquier otro uricosúrico. Muestra eficacia en individuos en insuficiencia renal y puede ser útil en los que son alérgicos o refractarios a otros agentes de tratamiento de la gota. Los preparados que contienen alopurinol y benzbromarona son más eficaces que cada uno por separado, para disminuir los niveles séricos de ácido úrico, a pesar de que el segundo

medicamento disminuye los niveles plasmáticos del oxipurinol, que es el metabolito activo del alopurinol.

CONCLUSIÓN

Pruebas convincentes emanadas de estudios con grupos testigo y placebo acerca de un probable riesgo cardiovascular aunado a los tres fármacos coxíbicos, han obligado a una extensa revaloración de la administración de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Con la intención de disminuir los efectos adversos gastrointestinales se obtuvieron inhibidores selectivos de la COX-2 que, sin embargo, nunca han mostrado mayor eficacia que los tNSAID (NSAID tradicionales). Cabe esperar que el riesgo se relacione con la selectividad que alcanzan *in vivo*, su dosis, duración de acción y la posología, así como el perfil de riesgos básicos de cada paciente en particular. Es posible que algunos de los fármacos antiguos, específicamente el meloxicam y el diclofenaco, se asemeje mucho al celecoxib, en tanto que el naproxén puede brindar cardioprotección, por su semivida más larga en algunas personas, lo cual se traduciría en un beneficio modesto en comparación con la aspirina.

BIBLIOGRAFÍA

Agrawal, N.G., Matthews, C.Z., Mazenko, R.S., *et al*. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with renal impairment. *J. Clin. Pharmacol.*, **2004,** *44:*48–58.

Agrawal, N.G., Rose, M.J., Matthews, C.Z., *et al*. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with hepatic impairment. *J. Clin. Pharmacol.*, **2003,** *43:*1136–1148.

Atherton, C., Jones, J., McKaig, B., *et al*. Pharmacology and gastrointestinal safety of lumiracoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor: an integrated study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2004,** *2:*113–120.

Bennet, A. Overview of nimesulide. *Rheumatology*, **1999,** *38:*1–3.

Bitner, M., Kattenhorn, J., Hatfield, C., Gao, J., Kellstein, D. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Int. J. Clin. Pract.*, **2004,** *58:*340–345.

Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **2000,** *343:*1520–1528.

Bosly, A., Sonet, A., Pinkerton, C.R., *et al*. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer*, **2003,** *98:*1048–1054.

Boutaud, O., Aronoff, D.M., Richardson, J.H., Marnett, L.J., Oates, J.A. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2002,** *99:*7130–7135.

Breder, C.D., Dewitt, D., Kraig, R.P. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J. Comp. Neurol.*, **1995,** *355:*296–315.

Bresalier, R.S., Sandler, R.S., Quan, H., *et al*. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.*, **2005,** *352:*1092–1102.

Capone, M.L., Tacconelli, S., Sciulli, M.G., *et al*. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation*, **2004,** *109:*1468–1471.

Catella-Lawson, F., McAdam, B., Morrison, B.W., *et al*. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999,** *289:*735–741.

Catella-Lawson, F., Reilly, M.P., Kapoor, S.C., *et al*. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *345:*1809–1817.

Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., *et al*. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2002,** *99:*13926–13931.

Charlier, C., Michaux, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003,** *38:*645–659.

Clyman, R.I., Hardy, P., Waleh, N., *et al*. Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus arteriosus. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *276:*R913–R921.

Cruz-Correa, M., Hylind, L.M., Romans, K.E., Booker, S.V., Giardiello, F.M. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*, **2002,** *122:*641–645.

Dargan, P.I., Wallace, C.I., Jones, A.L. An evidence-based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg. Med. J.*, **2002,** *19:*206–209.

Duley, L., Henderson-Smart, D.J., Knight, M., King, J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2004,** CD004659.

Edlund, A., Berglund, B., van Dorne, D., *et al*. Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease: release of purines and prostacyclin and the effect of inhibitors of prostaglandin formation. *Circulation*, **1985,** *71:*1113–1120.

Farkouh, M.E., Kirshner, H., Harrington, R.A., *et al*. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*, **2004,** *364:*675–684.

Fenton, C., Keating, G.M., Wagstaff, A.J. Valdecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dysmenorrhoea and acute pain. *Drugs*, **2004,** *64:*1231–1261.

FitzGerald, G.A. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003,** *2:*879–890.

FitzGerald, G.A. Coxibs and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *351:*1709–1711.

Furberg, C.D., Psaty, B.M., FitzGerald, G.A. Parecoxib, valdecoxib and cardiovascular risk. *Circulation*, **2005,** *111:*249.

Garcia Rodriguez, L.A., Varas-Lorenzo, C., Maguire, A., Gonzalez-Perez, A. Nonsteroidal drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*, **2004,** *109:*3000–3006.

Giardiello, F.M., Yang, V.W., Hylind, L.M., *et al*. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*1054–1059.

Hallak, A., Alon-Baron, L., Shamir, R., *et al*. Rofecoxib reduces polyp recurrence in familial polyposis. *Dig. Dis. Sci.*, **2003,** *48:*1998–2002.

Jacobs, E.J., Connell, C.J., Rodríguez, C., *et al*. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2004,** *96:*524–528.

Jones, M.K., Wang, H., Peskar, B.M., *et al*. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat. Med.*, **1999,** *5:*1418–1423.

Jungnickel, P.W., Maloley, P.A., Vander Tuin, E.L., Peddicord, T.E., Campbell, J.R. Effect of two aspirin pretreatment regimens on niacin-induced cutaneous reactions. *J. Gen. Intern. Med.*, **1997,** *12:*591–596.

Juni, P., Rutjes, A.W., Dieppe, P.A. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs? *BMJ*, **2002,** *324:*1287–1288.

Karim, A., Laurent, A., Slater, M.E., *et al*. A pharmacokinetic study of intramuscular (i.m.) parecoxib sodium in normal subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **2001,** *41:*1111–1119.

Keane, W.F. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of Vioxx [Letter], Merck & Co. Inc., North Wales, PA, Sept. 30, 2004 http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/hcp_notification_physicians.pdf.

Keays, R., Harrison, P.M., Wendon, J.A., *et al*. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*, **1991,** *303:*1026–1029.

Kivitz, A.J., Nayiager, S., Schimansky, T., *et al*. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers associated with lumiracoxib compared with ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2004,** *19:*1189–1198.

Kulling, P.E., Backman, E.A., Skagius, A.S., Beckman, E.A. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1995,** *33:*173–177.

Kune, G.A., Kune, S., Watson, L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res.*, **1998,** *48:*4399–4404.

Loftin, C.D., Trivedi, D.B., Langenbach, R. Cyclooxygenase-1-selective inhibition prolongs gestation in mice without adverse effects on the ductus arteriosus. *J. Clin. Invest.*, **2002,** *110:*549–557.

Maalouf, N.M., Cameron, M.A., Moe, O.W., Sakhaee, K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hyperten.*, **2004,** *13:*181–189.

Ma, L., del Soldato, P., Wallace, J.L. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: shifting the angiogenic balance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2002,** *99:*13243–13247.

McAdam, B.F., Catella-Lawson, F., Mardini, I.A., *et al*. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (cox)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999,** *96:*272–277.

Ment, L.R., Oh, W., Ehrenkranz, R.A., *et al*. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*, **1994,** *93:*543–550.

Mizuno, H., Sakamoto, C., Matsuda, K., *et al*. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology*, **1997,** *112:*387–397.

Morant, S.V., Shield, M.J., Davey, P.G., MacDonald, T.M. A pharmacoeconomic comparison of misoprostol/diclofenac with diclofenac. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **2002,** *11:*393–400.

Ouellet, M., Percival, M.D. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch. Biochem. Biophys.*, **2001,** *38:*7273–7280.

Panara, M.R., Renda, G., Sciulli, M.G., *et al*. Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999,** *290:*276–280.

Patoia, L., Santucci, L., Furno, P., *et al*. A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *B. Brit. J. Rheumatol.*, **1996,** *35:*61–67.

Patrignani, P., Capone, M.L., Tacconelli, S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin. Pharmacother.*, **2003,** *4:*265–284.

Patrignani, P., Panara, M.R., Greco, A., *et al*. Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994,** *271:*1705–1712.

Pederson, A.K., FitzGerald, G.A. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.*, **1984,** *311:*1206–1211.

Pillinger, M.H., Capodici, C., Rosenthal, P., *et al*. Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998,** *95:*14540–14545.

Qi, Z., Hao, C.M., Langenbach, R.I., *et al*. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J. Clin. Invest.*, **2002,** *110:*61–69.

Rigas, B., Shiff, S.J. Is inhibition of cyclooxygenase required for the chemopreventive effect of NSAIDs in colon cancer? A model reconciling the current contradiction. *Med. Hypotheses*, **2000,** *54:*210–215.

Rodrigues, A.D., Halpin, R.A., Geer, L.A., *et al*. Absorption, metabolism, and excretion of etoricoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy male volunteers. *Drug Metab. Dispos.*, **2003,** *31:*224–232.

Roujeau, J.C., Kelly, J.P., Naldi, L., *et al*. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *333:*1600–1607.

Rubin, B.R., Burton, R., Navarra, S., *et al*. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.*, **2004,** *50:*598–606.

Rumack, B.H., Peterson, R.C., Koch, C.G., Amara, I.A. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch. Intern. Med.*, **1981,** *141:*380–385.

Schnitzer, T.J., Burmester, G.R., Mysler, E., *et al*. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*, **2004,** *364:*665–674.

Schworer, H., Ramadori, G. Treatment of acute gouty arthritis with the 5-hydroxytryptamine antagonist ondansetron. *Clin. Investig.*, **1994,** *72:*811–813.

Scott, D.L., Palmer, R.H. Safety and efficacy of nabumetone in osteoarthritis: emphasis on gastrointestinal safety. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2000,** *14:*443–452.

Seibert, K., Zhang, Y., Leahy, K., *et al*. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1997,** *400A:*167–170.

Sigthorsson, G., Simpson, R.J., Walley, M., *et al*. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. *Gastroenterology*, **2002,** *122:*1913–1923.

Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., *et al*. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, **2000,** *284:*1247–1255.

Smith, W.L., De Witt, D.L., Garavito, R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu. Rev. Biochem.*, **2000,** *29:*145–182.

Steinbach, G., Lynch, P.M., Phillips, R.K., *et al*. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.*, **2000,** *342:*1946–1952.

Topper, J.N., Cai, J., Falb, D., Gimbrone, M.A. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996,** *93:*10417–10422.

Warner, T.D., Giuliano, F., Vojnovic, I., *et al*. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999,** *96:*7563–7568.

Yin, M.J., Yamamoto, Y., Gaynor, R.B. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature*, **1998,** *396:*77–80.

Zemer, D., Livneh, A., Danon, Y.L., Pras, M., Sohar, E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis. Rheum.*, **1991,** *34:*973–977.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Amann, R., Peskar, B.A. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. *Eur. J. Pharmacol.*, **2002,** *447:*1–9.

Balfour, J.A., Fitton, A., Barradell, L.B. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs*, **1996,** *51:*639–657.

Barbanoj, M.J., Antonijoan, R.M., Gich, I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin. Pharmacokin.*, **2001,** *40:*245–262.

Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.S. Fenbufen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and acute pain. *Drugs*, **1981,** *21:*1–22.

Brune, K., Hinz, B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand. J. Rheumatol.*, **2004,** *33:*1–6.

Brune, K. The pharmacological profile of non-opioid (OTC) analgesics: aspirin, paracetamol (acetaminophen), ibuprofen, and phenazones. *Agents Actions Suppl.*, **1988,** *25:*9–19.

Buckley, M.M., Brogden, R.N. Ketorolac. a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*, **1990,** *39:*86–109.

Cheng, H.F., Harris, R.C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*, **2004,** *43:*525–530.

Davies, N.M. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin. Pharmacokinet.*, **1995,** *28:*100–114.

Davies, N.M. Clinical pharmacokinetics of nabumetone. the dawn of selective cyclooxygenase-2 inhibition? *Clin. Pharmacokinet.*, **1997,** *33:*404–416.

Davies, N.M. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998a,** *34:*101–154.

Davies, N.M. Clinical pharmacokinetics of oxaprozin. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998b,** *35:*425–436.

Davies, N.M., Anderson, K.E. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin. Pharmacokinet.*, **1997,** *32:*268–293.

Davies, N.M., McLachlan, A.J., Day, R.O., Williams, K.M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Clin. Pharmacokinet.*, **2000,** *38:*225–242.

Davies, N.M., Teng, X.W., Skjodt, N.M. Pharmacokinetics of rofecoxib: a specific cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin. Pharmacokinet.*, **2003,** *42:*545–556.

Davies, R.O. Review of the animal and clinical pharmacology of diflunisal. *Pharmacotherapy*, **1983,** *3:*9S–22S.

Davis, R., Yarker, Y.E., Goa, K.L. Diclofenac/misoprostol. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in painful inflammatory conditions. *Drugs Aging*, **1995,** *7:*372–393.

Deeks, J.J., Smith, L.A., Bradley, M.D. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*, **2002,** *325:*619–626.

Dempsey, P.W., Doyle, S.E., He, J.Q., Cheng, G. The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev.*, **2003,** *14:*193–209.

Diaz-Gonzalez, F., Sanchez-Madrid, F. Inhibition of leukocyte adhesion: an alternative mechanism of action for anti-inflammatory drugs. *Immunol. Today*, **1998,** *19:*169–172.

FitzGerald, G.A., Patrono, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *345:*433–442.

Fleischmann, R., Iqbal, I., Slobodin, G. Meloxicam. *Expert Opin. Pharmacother.*, **2002,** *3:*1501–1512.

Glasgow, J.F., Middleton, B. Reye syndrome—insights on causation and prognosis. *Arch. Dis. Child.*, **2001,** *85:*351–353.

Guay-Woodford, L.M. Bartter syndrome: unraveling the pathophysiologic enigma. *Am. J. Med.*, **1998,** *105:*151–161.

Guttadauria, M. The clinical pharmacology of piroxicam. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.*, **1986,** *138:*11–13.

Haanen, C. Sulindac and its derivatives: a novel class of anticancer agents. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2001,** *2:*677–683.

Hart, F.D., Huskisson, E.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs*, **1984,** *27:*232–255.

Jones, A.L. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1998,** *36:*277–285.

Kyriakis, J.M., Avruch, J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol. Rev.*, **2001,** *81:*807–869.

Levy, M., Spino, M., Read, S.E. Colchicine: a state-of-the-art review. *Pharmacotherapy*, **1991,** *11:*196–211.

Louie, S.G., Park, B., Yoon, H. Biological response modifiers in the management of rheumatoid arthritis. *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **2003,** *60:*346–355.

McNeely, W., Goa, K.L. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs*, **1999,** *57:*991–1003.

Marjoribanks, J., Proctor, M.L., Farquhar, C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2003,** CD001751.

Meager, A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.*, **1999,** *10:*27–39.

Morley, P.A., Brogden, R.N., Carmine, A.A., *et al.* Zomepirac: a review of its pharmacological properties and analgesic efficacy. *Drugs*, **1982,** *23:*250–275.

Nilsen, O.G. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *26:*16–43.

Nussmeier, N.A., Whelton, A.A., Brown, M.T., *et al.* Complications of COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, **2005,** *352:*1081–1091.

O'Dell, J.R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *305:*2591–2602.

Olson, N.J., Stein, C.M. New drugs for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*2167–2179.

Patrono, C., Dunn, M.J. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.*, **1987,** *32:*1–12.

Rainsford, K.D. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, **2003,** *135:*3–8.

Rostom, A., Dube, C., Wells, G., *et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2002,** CD002296.

Serhan, C.N., Chiang, N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entree for resoleomics. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **2004,** *30:*69–95.

Serhan, C.N., Oliw, E. Unorthodox routes to prostanoid formation: new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *107:*1481–1489.

Skjodt, N.M., Davies, N.M. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxicam. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34:*421–428.

Slater, D.M., Zervou, S., Thornton, S. Prostaglandins and prostanoid receptors in human pregnancy and parturition. *J. Soc. Gynecol. Investig.*, **2002,** *9:*118–124.

Solomon, S.D., McMurray, J.V., Pfeffer, M.A., *et al.* Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.*, **2005,** *352:*1071–1080.

Tacconelli, S., Capone, M.L., Patrignani, P. Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. *Curr. Pharm. Des.*, **2004,** *10:*589–601.

Terkeltaub, R.A. Clinical practice. Gout. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*1647–1655.

Vane, J.R., Botting, R.M. Mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am. J. Med.*, **1998,** *104:*2S–8S.

Veys, E.M. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand. J. Rheumat. Suppl.*, **1991,** *90:*1–44.

Villar, J., Abalos, E., Nardin, J.M., Merialdi, M., Carroli, G. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin. Nephrol.*, **2004,** *24:*607–615.

Worobec, A.S. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, **2000,** *14:*659–687.

CAPÍTULO 27

FARMACOTERAPIA DEL ASMA

Bradley J. Undem

El asma es un trastorno frecuente que en Estados Unidos motiva 1 a 3% de las visitas al consultorio, 500 000 hospitalizaciones anuales, más hospitalizaciones pediátricas que cualquier enfermedad por sí sola y cada año causa la muerte de más de 5 000 personas.

En la farmacoterapia del asma se utilizan medicamentos destinados a aplacar la inflamación de las vías respiratorias (como los antiinflamatorios) y productos orientados más directamente a disminuir el broncoespasmo (broncodilatadores). En la actualidad, conforme a esos objetivos, seis clases de agentes terapéuticos están indicados para tratar el asma: agonistas de receptores adrenérgicos β, glucocorticoides, inhibidores de leucotrienos, cromonas, metilxantinas e inhibidores de inmunoglobulina E (IgE). Analizaremos los productos de cada una de tales clases.

EL ASMA COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA

El asma concurre con inflamación de la pared de las vías respiratorias. En la biopsia de esta pared y en el líquido de lavado broncoalveolar obtenido de asmáticos se identifica un mayor número de los tipos de células inflamatorias, en particular eosinófilos, pero también se observan basófilos, células cebadas, macrófagos y algunos tipos de linfocitos. Los mediadores inflamatorios y diversas citocinas también aumentan en las vías respiratorias de los asmáticos, en comparación con testigos sanos. No se conoce en detalle la forma en que la inflamación bronquial contribuye al cuadro asmático. Incluso los asmáticos cuya función pulmonar basal es normal y no ha mostrado recientemente exacerbaciones del asma tienen un mayor número de células inflamatorias en las vías respiratorias. Por lo contrario, muchos sujetos que son alérgicos a alergenos inhalados muestran signos de inflamación en las vías respiratorias bajas, pero presentan sólo los síntomas de la rinitis alérgica. No se sabe con certeza cuál sea el origen de tal inflamación. Muchos asmáticos son atópicos y en ellos se ha definido con claridad que las exposiciones a alergenos son causa parcial o sustancial de la inflamación asmática. Los estudios epidemiológicos indican una correlación importante entre los niveles mayores de IgE y la prevalencia del asma, independientemente del estado atópico (Burrows *et al.*, 1989). Las personas no alérgicas también pueden presentar asma, como ocurre a menudo en quienes aparece la enfermedad en etapas ulteriores de la vida.

Se conocen subtipos de asma (tipo alérgico *por oposición a* no alérgico), pero se advierten signos de inflamación de las vías respiratorias que son comunes en todas las vías mencionadas en asmáticos (fig. 27-1). Se piensa que la inflamación de las vías respiratorias es desencadenada por respuestas inmunitarias innatas, adaptadas o de ambos tipos. Puede haber múltiples elementos desencadenantes de una reacción inflamatoria (como la secreción de células cebadas), pero en general se acepta que el signo definitorio del asma es la bronquitis eosinofílica, dirigida por linfocitos. Los linfocitos que participan en el cuadro patológico del asma muestran un sesgo hacia el fenotipo del linfocito auxiliador T tipo 2 (*T-helper type 2*, T_H2), por lo cual aumenta la producción de interleucina 4 (IL-4), IL-5 e IL-13. La IL-4 de células T_H2 (y basófilos) estimula la síntesis de IgE en los linfocitos B. La IL-5 apoya la supervivencia de eosinófilos. La respuesta inmunitaria innata o adaptada desencadena la producción de más citocinas o quimiocinas, con lo cual hay una *biodestinación* de células hemáticas (eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos) hacia el interior de los tejidos de las vías respiratorias, y las células en cuestión generan todavía autacoides y citocinas más diversos. La cascada inflamatoria también activa las células residentes dentro de las vías respiratorias, las cuales originan a su vez muy diversas citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas y autacoides. Con el paso del tiempo, la reacción inflamatoria crónica ocasiona desprendimiento y reorganización del epitelio, hipersecreción de moco y remodelación de las vías respiratorias, ejemplificada muy a menudo por la fibrosis subepitelial y la hiperplasia de músculo liso. No se ha dilucidado la forma en que esos procesos originan los ataques de asma, y con gran frecuencia son inducidos o exacerbados por infecciones respiratorias víricas.

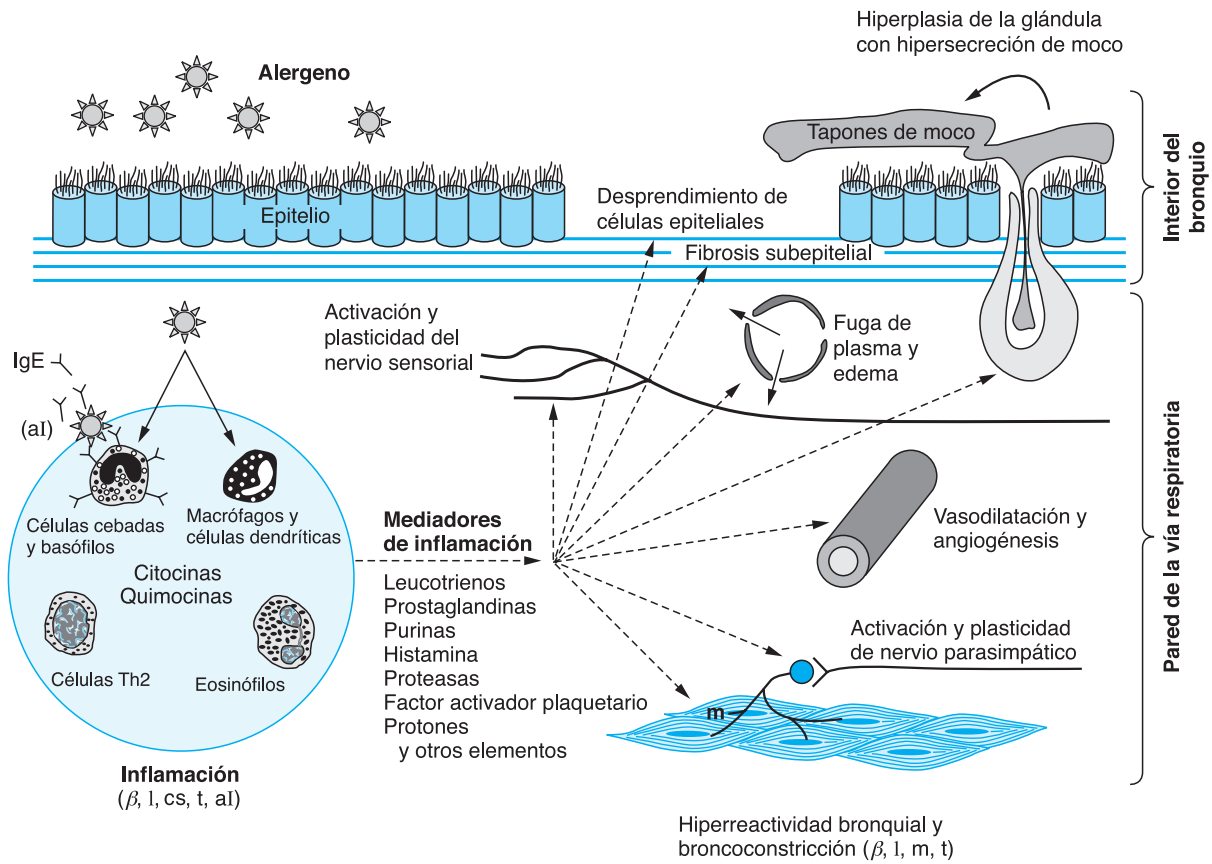


Figura 27-1. ***Esquema simplificado de las etapas de la inflamación alérgica en las vías respiratorias.*** El asma es un estrechamiento episódico de los bronquios, que se considera causado por un trastorno inflamatorio crónico primario. Cuando el asma es de origen alérgico, el alergeno inhalado desencadena la reacción inflamatoria al interactuar con IgE ligada a células cebadas y basófilos. Se origina así una cascada de fenómenos en que intervienen otras células inmunitarias y que culmina en la liberación de innumerables mediadores de inflamación al espacio intersticial, lugar en que influyen en el crecimiento y la función de tipos celulares dentro de la pared de las vías respiratorias. Los fármacos disponibles para tratamiento tienen la finalidad de inhibir las respuestas inflamatorias y relajar el músculo liso bronquial. Las letras indican sitios supuestos de acción de las clases de fármacos utilizados para combatir el asma. β, agonistas adrenérgicos β_2; cs, corticosteroides; l, modificadores de leucotrieno; m, antagonistas de receptor muscarínico; cr, cromoglicato; t, teofilina; aI, terapéutica contra IgE *(anti-IgE therapy)*. El signo del sol pequeño (✵) representa un alergeno.

Además de la inflamación de las vías respiratorias, los asmáticos suelen presentar hiperreactividad; de ese modo, la concentración de un espasmógeno bronquial como la metacolina o la histamina necesaria para producir un incremento de 20% en la resistencia de las vías mencionadas en los asmáticos, suele ser apenas 1 a 2% de la concentración igualmente eficaz en testigos sanos. Con gran frecuencia esa hiperreactividad bronquial es inespecífica, al grado que las vías respiratorias también son extraordinariamente reactivas a estímulos como dolores intensos, aire frío y contaminantes. Poco se sabe de los mecanismos específicos que son el punto de partida de esta hiperreactividad enigmática.

La farmacoterapia del asma se orienta a controlar la enfermedad con fármacos que inhiben la inflamación de las vías respiratorias. Se utilizan otros medicamentos relajantes del músculo liso bronquial, para el alivio más inmediato y directo de los síntomas de la enfermedad.

TRATAMIENTO DEL ASMA

Administración de fármacos en aerosol

La aplicación local de medicamentos en los pulmones se logra por medio de aerosoles. En teoría, este procedimiento debe generar una concentración local alta en los pulmones, con poca difusión a nivel generalizado, y reducir en grado notable los efectos adversos a nivel general. Los fármacos antiasmáticos más utilizados que son los agonistas adrenérgicos β_2 y los glucocorticoides ejercen efectos adversos graves si tienen distribución general. Dado que en la fisiopatología del asma únicamente están afectadas las vías respiratorias, son importantes las ventajas teóricas de los aerosoles con efectos generalizados limitados. Sobre tal base, en la práctica clínica quizá más de 90% de los asmáticos que son capaces

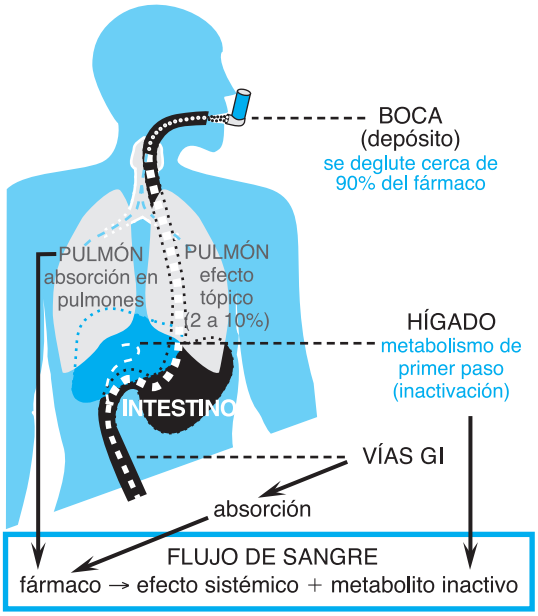


Figura 27-2. ***Esquema del depósito y biotransformación de los fármacos inhalados.*** En inhalación, los productos antiasmáticos se depositan directamente en los pulmones, aunque no de manera exclusiva. La distribución del fármaco inhalado entre los pulmones y el esófago depende del tamaño de las partículas y de la eficiencia con que se depositan en los pulmones. Gran parte del material (alrededor de 90%) será deglutido y absorbido y penetrará en la circulación general. Una fracción del fármaco terminará por absorberse en los pulmones. El tamaño óptimo de partícula para el depósito en las vías respiratorias finas es de 1 a 5 micrómetros. GI, vía gastrointestinal.

de manipular dispositivos inhaladores pueden ser tratados sólo con los aerosoles. Dada la naturaleza especializada de la administración por aerosol y los efectos sustanciales que los sistemas generan en el índice terapéutico, es importante revisar los principios de este método de administración de medicamentos.

Se ha efectuado una revisión de las propiedades químicas y físicas de los sistemas de administración por aerosol (Taburet y Schmit, 1994). En la figura 27-2 se incluye un esquema de la distribución de los compuestos terapéuticos introducidos por dicha vía. Un factor determinante de la introducción de cualquier sustancia en partículas a los pulmones es el tamaño de éstas. Las partículas con tamaño mayor a 10 µm se depositarán ante todo en la boca y en la bucofaringe, en tanto que las que miden menos de 0.5 µm se inhalan hasta los alvéolos y más tarde se exhalan sin depositarse en los pulmones. Las partículas de 1 a 5 µm de diámetro se depositan en vías respiratorias finas, de modo que son las más eficaces. Desafortunadamente, ningún sistema de aerosol para seres humanos genera partículas siempre uniformes, con el mismo diámetro apropiado. Además del diámetro de la partícula, otros factores determinan el depósito eficaz de medicamentos en el árbol bronquial, entre ellos la frecuencia respiratoria y la retención del aliento después de la inhalación. Se recomienda inspirar de manera profunda y lenta, y retener el aliento durante 5 a 10 s al administrar fármacos en los pulmones.

Como se muestra en la figura 27-2, incluso en circunstancias ideales se asienta en los pulmones únicamente una pequeña fracción del fármaco en aerosol (2 a 10%, de modo característico). El resto de la sustancia se deglute. Por tal razón, para que surjan mínimos efectos sistémicos, un medicamento en aerosol debe absorberse muy poco en tubo digestivo o ser inactivado a muy breve plazo *durante* su primer paso por el hígado. Además, cualquier maniobra que intensifique el depósito dentro de los pulmones o disminuya el porcentaje del fármaco que llega al aparato gastrointestinal debe estimular los efectos buscados y aminorar los efectos sistémicos no deseados. Por ejemplo, con los inhaladores de dosis cronometradas se puede agregar al aparato un "espaciador" de volúmenes grandes. Se trata de un tubo o fuelles expansibles que se conectan entre el inhalador y la boca del sujeto; el inhalador descarga al interior del espaciador y el paciente inhala desde él. El espaciador puede mejorar extraordinariamente la razón de fármaco inhalado:deglutido al limitar la cantidad de partículas de mayor tamaño (>10 µm) que llegan a la boca y disminuir la necesidad de que el paciente coordine con exactitud la inhalación y la activación del inhalador (Bryant y Shimizu, 1988). El problema no es intrascendente: más de 50% de los individuos que utilizan inhaladores no sigue una técnica adecuada, de modo que la fracción del medicamento inhalado que se deposita en los pulmones es muy pequeña.

Los dos tipos de dispositivos utilizados en la terapéutica con aerosol son los *inhaladores de dosis medida* y los *nebulizadores.* Ambos generan partículas con tamaños que incluyen las de 1 a 5 µm deseadas. Bien utilizados, son de igual eficacia para introducir el medicamento en los pulmones, incluso en caso de exacerbaciones asmáticas de cierta gravedad (Turner *et al.*, 1988; Benton *et al.*, 1989). No obstante, algunos clínicos y muchos pacientes prefieren los nebulizadores en las exacerbaciones graves de la enfermedad, con poca capacidad inspiratoria. Los inhaladores de dosis medida tienen la ventaja de ser más baratos y portátiles; los nebulizadores tienen la ventaja de no necesitar la coordinación entre la mano y la respiración. Además, con los nebulizadores la administración puede hacerse con mascarilla en niños de corta edad o en adultos de edad avanzada con confusión psíquica. Una desventaja notable de los inhaladores de dosis medida es que casi todos contienen clorofluorocarbonados. Se han concedido exenciones temporales a estos aparatos, mientras se obtienen otros gases propulsores inocuos. En Estados Unidos se cuenta, para uso en el ser humano, con un inhalador de albuterol en dosis medida que utiliza como gas impulsor el hidrofluoroalcano (PROVENTIL HFA).

Un método distinto de la introducción por aerosol se refiere a los *inhaladores de polvo seco;* característicamente utilizan lactosa o glucosa en polvo como vehículo para los fármacos. Una de sus desventajas es que se necesita un flujo de aire relativamente grande para suspender de manera adecuada el polvo. Los niños de corta edad, los ancianos y quienes sufren exacerbaciones graves de asma quizá no puedan generar los índices de flujo aéreo necesarios. El polvo seco puede ser irritante si se inhala. El almacenamiento de inhaladores a base de polvo seco en zonas donde fluctúa ampliamente la temperatura o es alta la humedad afecta sus características físicas y uso.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2

En el capítulo 10 se exponen la historia, las propiedades químicas y farmacológicas, y los mecanismos de acción de los agonistas adrenérgicos β. En el presente capítulo se analizan sólo aquellos que se utilizan para el asma.

Mecanismo de acción y aplicación en el asma. Los agonistas del receptor adrenérgico β pueden utilizarse en el tratamiento del asma y muestran selectividad por el subtipo de receptor β_2. Con algunas excepciones, se aplican directamente en las vías respiratorias *por* inhalación. Los agonistas se clasifican en productos de acción breve y acción larga. La subclasificación anterior es útil desde el punto de vista farmacológico, porque el primer tipo de agonistas se utiliza para el alivio sintomático del asma, en tanto que los del segundo tipo se usan con fin profiláctico en la enfermedad.

El mecanismo de la acción antiasmática de los agonistas de los receptores adrenérgicos β de acción breve sin duda se vincula con la relajación directa de los músculos de fibra lisa de las vías respiratorias, y la broncodilatación que ocasiona. El músculo liso bronquial de seres humanos posee mínima o nula inervación simpática catecolaminérgica, pero contiene gran número de receptores adrenérgicos β_2. Su estimulación activa la ciclasa de adenililo G_s, incrementa el nivel de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico celular y disminuye, en consecuencia, el tono muscular (Sylvester, 2004). Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 incrementan sensiblemente la conductancia de los canales del calcio y potasio en células de los músculos respiratorios, lo que da lugar a hiperpolarización de la membrana y relajación. Lo anterior se produce, por lo menos en parte, por mecanismos independientes de la actividad de la adenililciclasa y de la producción de AMP cíclico y puede incluir la regulación de la penetración capacitativa de calcio por parte de proteínas G pequeñas (Kume *et al.*, 1994; Ostrom y Ehlert, 1998; Koike *et al.*, 2004; Sylvester, 2004).

Existen receptores adrenérgicos β_2 en tipos celulares de las vías respiratorias que no son el músculo liso bronquial. De interés particular, la estimulación de esos receptores inhibe la función de innumerables células inflamatorias, como son las células cebadas, basófilos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. En términos generales, la estimulación de dichos receptores en esos tipos celulares incrementa el AMP cíclico intracelular y con ello activa una cascada de señales que inhibe la liberación de los mediadores de inflamación y de citocinas (Barnes, 1999).

Como se explica a continuación, la exposición a largo plazo a agonistas β_2 puede desensibilizar algunas de estas vías de respuestas de receptores; por ello, son pocas las pruebas de que los fármacos en cuestión, usados a largo plazo, aplaquen la inflamación de las vías respiratorias.

Agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción breve. Los fármacos de esta categoría incluyen *albuterol* (PROVENTIL, VENTOLIN), *levalbuterol* (XOPENEX, que es el enantiómero [R] de albuterol); *metaproterenol* (ALUPENT); *terbutalina* (BRETHAIRE) y *pirbuterol* (MAXAIR). Esos fármacos se utilizan por inhalación inmediata para combatir el broncoespasmo. También se cuenta con la presentación oral de terbutalina (BRETHINE, BRICANYL), albuterol y metaproterenol. Cada fármaco comienza su acción entre 1 y 5 min después de inhalado y origina una broncodilatación que persiste 2 a 6 h. Cuando se usan las presentaciones orales, la acción dura un poco más (p. ej., la de la terbutalina oral dura 4 a 8 h). Se advierten diferencias leves en las razones de potencia de los receptores β_2/β_1 relativa entre los diversos fármacos, pero todos muestran selectividad por el subtipo β_2.

Los fármacos más eficaces para relajar el músculo liso de las vías respiratorias y revertir la broncoconstricción son los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción breve. Son los productos preferentes para el alivio sintomático rápido de la disnea que acompaña a la broncoconstricción asmática (Fanta *et al.*, 1986; Nelson, 1995). Se administra según se requiera, pero es indispensable señalar directrices al paciente, de manera que no se base en el alivio de los síntomas durante lapsos de deterioro del asma. Si los síntomas de la enfermedad se tornan persistentes, será mejor revalorar al asmático para que utilice fármacos que controlen la enfermedad además de revertir sus manifestaciones.

Agonistas de receptores adrenérgicos β de larga acción. El *xinafoato de salmeterol* (SEREVENT) y el *formoterol* (FORADIL) son agonistas adrenérgicos de larga acción con extraordinaria selectividad por el subtipo de receptor β_2 (Cheung *et al.*, 1992; D'Alonzo *et al.*, 1994). El salmeterol inhalado logra una broncodilatación que dura más de 12 h. No se conoce en detalle el mecanismo por el cual se obtiene el efecto terapéutico de dicho medicamento. La cadena lateral extendida del salmeterol lo vuelve 10 000 veces más lipófilo que el albuterol (Brittain, 1990). El carácter lipófilo regula la rapidez de difusión lejos del receptor, al regir el grado de partición de la bicapa de lípidos de la membrana. Después de unirse al receptor, los agonistas de acción breve menos lipófilos se eliminan pronto del entorno de este último, por difusión en la fase acuosa. El salmeterol libre o no ligado, por lo contrario, persiste en la membrana y sólo se disocia con lentitud desde el entorno del receptor.

Los agonistas de receptores adrenérgicos β de acción larga relajan el músculo liso de las vías respiratorias y ocasionan broncodilatación por los mismos mecanismos que utilizan los agonistas de duración breve. La administración de un agonista de receptor por largo tiempo culmina en la desensibilización de dicha estructura y una disminución de su efecto. La rapidez y magnitud de la desensibilización del receptor adrenérgico β_2 depende del tipo de célula. Por ejemplo, los receptores β_2 en el músculo liso bronquial humano son relativamente resistentes a la desensibilización, en tanto que los receptores en las células cebadas y los linfocitos se desensibilizan muy pronto después de la exposición al agonista (Chong y Peachell, 1999; Johnson y Coleman, 1995). Lo anterior quizás explique por qué son muy pocas las pruebas de que los fármacos en cuestión sean eficaces para inhibir la inflamación de las vías respiratorias que surge con el asma.

Diversos estudios han evaluado el efecto de añadir un agonista adrenérgico β_2 de larga acción a los glucocorticoides inhalados en sujetos

con asma persistente (Jackson y Lipworth, 2004). Entre las combinaciones revisadas están salmeterol-fluticasona y formoterol-budesónido. Los datos sugieren que la adición de un agonista como el mencionado al régimen de corticosteroides inhalados es más eficaz que duplicar la dosis de este último compuesto. Por tanto, las directrices actuales del tratamiento del asma recomiendan agregar agonistas adrenérgicos β_2 de larga acción si persisten los síntomas, en personas con dosis de corticosteroides inhalados de nivel bajo o medio. La administración a largo plazo de esos agonistas no disminuye en grado relevante la inflamación de las vías respiratorias, de modo que muchos expertos no los utilizan solos para tratar el asma. En Estados Unidos existe una combinación de salmeterol y fluticasona (ADVAIR) en dosis fijas y cómodas, y en otros países se cuenta con una combinación similar de formoterol y budesónido.

Toxicidad. Dada su selectividad por los receptores β_2 y su administración tópica, la inhalación de agonistas de los receptores adrenérgicos β, en las dosis recomendadas, conlleva escasos efectos adversos. Una parte del fármaco inhalado se absorbe inevitablemente en la circulación general. Por esa razón, dosis mayores de tales fármacos pueden acelerar el ritmo cardíaco, ocasionar una frecuencia mayor de arritmias y también efectos en sistema nervioso central (SNC) que dependen de la activación del receptor adrenérgico β, como se describió en el capítulo 10. Esto implica gran preocupación y gravedad en casos de asma mal controlada, en que puede haber dependencia excesiva e inapropiada del tratamiento sintomático con agonistas receptores β de acción breve.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 orales. La administración oral de estas sustancias para obtener broncodilatación ha tenido aceptación amplia, en gran medida por el mayor riesgo de producir efectos adversos y, en particular, temblores, calambres, taquiarritmias y trastornos metabólicos (*véase* cap. 10). Hay dos situaciones en que se utilizan a menudo los agonistas adrenérgicos β orales. En primer lugar, los niños de corta edad (menores de cinco años) que no pueden manipular los inhaladores de dosis medida y presentan sibilancias ocasionales, en casos de infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, toleran de manera adecuada y se benefician de ciclos breves de tratamiento oral (albuterol o metaproterenol en jarabe). En segundo término, en algunos individuos con exacerbaciones asmáticas graves, cualquier aerosol introducido por inhalador de dosis medida o por nebulizador puede irritar y empeorar la tos y el broncoespasmo. En tales casos, la ingestión de agonistas adrenérgicos β_2 (comprimidos de albuterol, metaproterenol o terbutalina) puede ser eficaz. Sin embargo, en adultos, es mayor la frecuencia de efectos sistémicos adversos con los fármacos orales que en niños.

A pesar de que la estimulación de los receptores adrenérgicos β inhibe la liberación de mediadores de inflamación desde las células cebadas, la administración prolongada de agonistas de β_2 por vía oral o por inhalación, no aplaca la hiperreactividad bronquial. Por esa razón se prefieren otras estrategias para tratar los síntomas crónicos. Como se explica más adelante en este capítulo en el apartado de "Farmacocinética", los polimorfismos de receptor adrenérgico β_2 podrían guardar relación con la respuesta al tratamiento y con los efectos adversos de los agonistas β.

Glucocorticoides

En el capítulo 59 se exponen la historia, las propiedades químicas y farmacológicas, y los mecanismos de acción de los glucocorticoides. En este apartado se analiza sólo su utilización en asma, que revisan Barnes y Pedersen (1993).

Desde hace mucho tiempo se han administrado los glucocorticoides a nivel sistémico para combatir asma crónica grave o exacerbaciones agudas e intensas del asma (McFadden, 1993; Greenberger, 1992). La creación de presentaciones en aerosol mejoró en grado notable la inocuidad de la aplicación de glucocorticoides y permitió usarlos en el asma moderada (Busse, 1993). Los sujetos idóneos para recibir glucocorticoides inhalados son los asmáticos que necesitan agonistas adrenérgicos β_2 inhalados cuatro veces o más por semana (Anonymous, 1991; Israel y Drazen, 1994; Barnes, 1995).

Mecanismo de acción en el asma. El asma es una enfermedad que se caracteriza principalmente por inflamación, hiperreactividad y broncoconstricción aguda de las vías respiratorias. Los glucocorticoides no relajan el músculo liso de dichas vías, de modo que tienen mínimo efecto en la broncoconstricción aguda. A diferencia de ellos, dichos agentes muestran singular eficacia para inhibir la inflamación de las vías mencionadas. Son muy pocos los mecanismos de reacción inflamatoria que no respondan a los efectos inhibidores de estos fármacos (*véase* cap. 59; Schleimer, 1998). Entre los mecanismos que contribuyen a su efecto antiinflamatorio en el asma están la modulación de la producción de citocinas y quimiocinas, la inhibición de la síntesis de eicosanoides, una notable inhibición de la acumulación de basófilos, eosinófilos y otros leucocitos en tejido pulmonar y la disminución de la permeabilidad vascular (Schleimer, 1998). La acción antiinflamatoria profunda y generalizada de esta categoría de fármacos explica por qué son los más eficaces para tratar el asma.

Glucocorticoides inhalados. Los glucocorticoides controlan el asma con gran eficacia, pero la administración de aquéllos con efectos sistémicos se hace a costa de notables efectos adversos (*véase* cap. 59). Un adelanto importante en el tratamiento del asma fue la obtención de glucocorticoides inhalados, un sistema en el que el medicamento se depositaba directamente en el sitio principal de inflamación. Las presentaciones mencionadas mejoraron extraordinariamente el índice terapéutico de esta categoría de fármacos al disminuir sustancialmente el número y el grado de los efectos adversos, sin sacrificar su utilidad clínica. En Estados Unidos se cuenta con cinco glucocorticoides para inhalación: *dipropionato de beclometasona* (BECLOVENT, VANCERIL), *acetónido de triamcinolona* (AZMACORT), *flunisólido* (AEROBID), *budesónido* (PULMICORT) y *propionato de fluticasona* (FLOVENT). Aunque muestran diferencias extraordinarias en su afinidad por el receptor glucocorticoide, y la fluticasona y el budesónido tienen una afinidad mucho mayor que la beclometasona, todos son eficaces para controlar el asma si se usan en dosis apropiadas. Pocos estudios han evaluado directamente el índice terapéutico relativo de diversas presentaciones de corticosteroides inhalados en el tratamiento del asma, pero los datos publicados indican que ninguno tiene un índice terapéutico claramente superior (O'Byrne y Pedersen, 1998).

Los glucocorticoides inhalados se utilizan con fin profiláctico para controlar el asma y no para la corrección inmediata de sus síntomas. Como ocurre con todas las medidas preventivas, la observancia por parte del paciente es un aspecto de singular importancia. Por tal motivo, todos los puntos en relación con dicha observancia adquieren trascendencia cuando se escoge alguna de las presentaciones de estos fármacos. Los nuevos fármacos muy potentes (como fluticasona, flunisólido y budesónido) son eficaces con una o dos bocanadas aplicadas dos veces al día o incluso una vez. Los pacientes quizá prefieran este régimen posológico más cómodo, lo cual a su vez se traduce en una observancia mayor y en un mejor control de la enfermedad. La dosis adecuada del esteroide debe escogerse sobre bases empíricas. Entre las variables importantes que influyen en dicha dosis están la intensidad de la enfermedad, el esteroide específico que se use y el dispositivo utilizado para su administración, porque es el elemento que rige la cantidad real de fármaco que se deposita en las vías respiratorias y los pulmones (Smaldone, 1997). Al seleccionar la dosis óptima, el médico no debe olvidar que la mejoría máxima de la función pulmonar tal vez no se producirá hasta pasadas varias semanas de tratamiento.

Los asmáticos que reciben como terapéutica de sostén glucocorticoides inhalados muestran reducción de sus síntomas y menor necesidad de medidas de urgencia a base de agonistas adrenérgicos β (Laitinen *et al.*, 1992; Haahtela *et al.*, 1994). Pueden obtenerse efectos beneficiosos luego de una semana; sin embargo, la mejoría en cuanto a menor hiperreactividad bronquial puede persistir durante varios meses (Juniper *et al.*, 1990). Los glucocorticoides inhalados son mejores que los agonistas β_2 inhalados para controlar los síntomas. En un estudio persistió la mejoría en la hiperreactividad bronquial durante dos años de tratamiento con budesónido inhalado (600 µg dos veces al día) y después de esa etapa muchos enfermos pudieron disminuir la dosis que recibían a 200 µg dos veces al día sin que empeoraran sus síntomas (Haahtela *et al.*, 1994). La interrupción completa del uso del fármaco se acompañó en general de intensificación de la hiperreactividad bronquial y empeoramiento de los síntomas, aunque esta última secuela no se observó en 33% de los pacientes. Por tal razón, habrá que pensar en individuos que tienen control excelente de su asma, en un lapso de prueba en que se interrumpa el uso de los glucocorticoides inhalados.

Glucocorticoides sistémicos. Se utilizan contra las exacerbaciones agudas y en el asma intensa crónica. Para combatir tales exacerbaciones, a menudo se administran dosis importantes de glucocorticoides (p. ej., prednisona, 40 a 60 mg/día durante cinco días; 1 a 2 mg/kg/día en niños) (Weinberger, 1987). A veces se necesita una semana más de tratamiento con dosis un poco menores, pero es posible interrumpir de inmediato los esteroides una vez que se restablece el control sintomático por medio de otros medicamentos; cualquier supresión de la función suprarrenal casi siempre desaparece después de una a dos semanas. Las crisis más duraderas de asma intensa pueden obligar a aplicar tratamientos más largos y a reducir lentamente la dosis para no exacerbar los síntomas y no suprimir la función de hipófisis-suprarrenales. En épocas pasadas se utilizaba comúnmente en el asma persistente un esquema en que se administraba prednisona oral en días alternos. En la actualidad muchos asmáticos son tratados mejor con glucocorticoides inhalados.

Toxicidad. ***Glucocorticoides inhalados.*** Subsiste gran entusiasmo por el uso de glucocorticoides inhalados en el asma, pero siguen suscitando preocupación sus efectos adversos a nivel local y sistémico (cuadro 27-1). Una fracción de todo fármaco inhalado se deglute. Por consiguiente, los medicamentos inhalados llegan a la circulación por absorción directa desde el pulmón o por absorción desde el tubo digestivo. Los glucocorticoides nuevos tienen una biodisponibilidad muy pequeña por vía oral, por la intervención del "primer paso" en el hígado, en su metabolismo. Llegan a la circulación casi de manera exclusiva después de absorberse en los pulmones (Brattsand y Axelsson, 1997). A diferencia de sus efectos beneficiosos en el asma, que alcanzan un nivel estable con dosis aproximadas de 1 600 µg/día, sigue en aumento la probabilidad de efectos adversos cuando se administran dosis mayores. Puede surgir candidosis bucofaríngea y, con mayor frecuencia, disfonía. La incidencia de candidosis disminuye de modo sustancial si se lava la boca y la garganta con agua después de cada sesión y si se utilizan accesorios espaciadores o de depósito unidos al expedidor, para disminuir el depósito del medicamento en la cavidad bucal (Johnson, 1987). Es difícil corroborar la supresión apreciable del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales con dosis menores de 800 µg/día, y quizá rara vez tenga importancia fisiológica, incluso en dosis de 1 600 µg/día. Se observan disminuciones pequeñas pero estadísticamente significativas en la densidad de minerales óseos en mujeres asmáticas que reciben esteroides inhalados, quizás incluso cuando se usan dosis de 500 µg/día (Ip *et al.*, 1994). Otros estudiosos han señalado incrementos en los marcadores del recambio de minerales óseos (valores de osteocalina plasmática y de hidroxiprolina en orina) durante el tratamiento con los glucocorticoides inhalados (Pavord y Knox, 1993; Israel y Drazen, 1994). No se ha precisado la trascendencia clínica en estos datos del metabolismo óseo, pero señalan que el tratamiento con glucocorticoides inhalados debe reservarse para casos de asma moderada e intensa porque tal terapéutica quizá se necesite durante muchos años (Israel y Drazen, 1994). No obstante, se ha sugerido que el pequeño riesgo de efectos adversos con dosis altas de glucocorticoides inhalados es superado por el peligro de no controlar de manera adecuada el asma grave (Barnes, 1995).

Glucocorticoides sistémicos. Son conocidos los efectos adversos de los esteroides corticosuprarrenales de administración sistémica (*véase* cap. 59), pero su uso durante lapsos breves (cinco a 10 días) conlleva una toxicidad relativamente menor en relación con las dosis. Los efectos adversos más frecuentes durante un ciclo breve incluyen alteraciones del ánimo, mayor apetito, pérdida del control de la glucemia en diabéticos y candidosis.

Antagonistas de los receptores de leucotrieno e inhibidores de su síntesis

El zafirlukast (ACCOLATE) y el *montelukast* (SINGULAIR) son antagonistas de los receptores de leucotrienos. El *zileutón* (ZYFLO) es un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, que cataliza la formación de leucotrienos a partir del ácido araquidónico.

Historia. La historia de los leucotrienos comienza en los clásicos estudios de farmacología que a finales del decenio de 1930 hicieron Kellaway y Trethewie. Al investigar las reacciones inducidas por antígeno en cobayos sensibilizados a la albúmina de huevo, identificaron una *sustancia de reacción lenta* (*slow-reacting substance*, SRS) que estimulaba el músculo liso con base en su actividad farmacológica, y concluyeron que se trataba de una sustancia peculiar que aparecía sólo en tejidos con sensibilización inmunitaria que eran expuestos más tarde a nueva estimulación con un antígeno. Decenios más tarde, la SRS se renombró *sustancia de reacción lenta de anafilaxia* (SRS-A).

Fueron necesarios dos descubrimientos trascendentales para que se corroborara la importancia de la sustancia mencionada, en las respuestas alérgicas. En primer lugar, en 1973 los científicos de la compañía farmacéutica Fisons identificaron un antagonista de SRS-A al que llamaron FPL 55712 (Augstein *et al.*, 1973); en segundo lugar, Samuelsson *et al.* dilucidaron la estructura de SRS-A como un producto de la acción de la

Cuadro 27-1

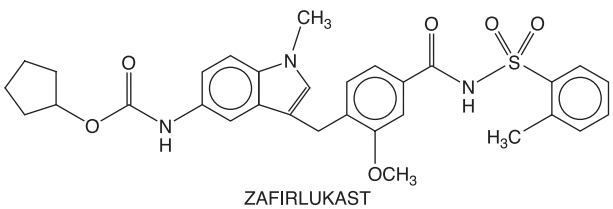
Posibles efectos adversos de los glucocorticoides inhalados

EFECTOS ADVERSOS	RIESGO
Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales	No existe riesgo importante mientras las dosis de budesónido o beclometasona no se aumenten a más de 1 500 μg/día en adultos o a más de 400 μg/día en niños
Resorción ósea	Efectos pequeños pero importantes, incluso con dosis de 500 μg/día
Metabolismo de carbohidratos y lípidos	Cambios menores sin importancia clínica con dosis de beclometasona mayores de 1 000 μg/día
Cataratas	Informes aislados, riesgo no probado
Adelgazamiento de la piel	Efecto dependiente de la dosis, con dipropionato de beclometasona en márgenes de 400 a 2 000 μg/día
Púrpura	Incremento en la frecuencia del trastorno, en relación con las dosis, con beclometasona en márgenes de 400 a 2 000 μg/día
Disfonía	Por lo común de poca trascendencia
Candidosis	Incidencia <5% que disminuye con el uso del accesorio espaciador
Retraso del crecimiento	Dificultad para distinguir las consecuencias de la enfermedad y el efecto del tratamiento, pero no hay efectos discernibles en el crecimiento después de considerar todos los estudios

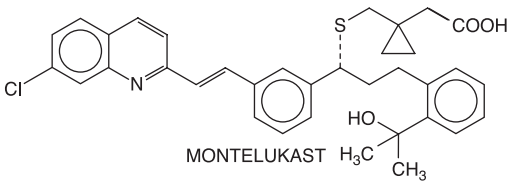
FUENTE: Con autorización de Pavord y Knox (1993) y Barnes (1995).

5-lipooxigenasa en el ácido araquidónico, y lo llamaron *leucotrieno de cisteinilo* (Murphy *et al.*, 1979; *véase* cap. 25). Poco después, la industria farmacéutica intentó con gran empeño descubrir nuevos inhibidores de leucotrienos como posibles agentes terapéuticos contra el asma. Las estrategias planteadas en este sentido eran disminuir la síntesis de los leucotrienos al inhibir la enzima 5-lipooxigenasa o antagonizar los efectos de aquéllos en sus receptores. Tales esfuerzos rindieron frutos en el decenio de 1990, con la obtención de tres fármacos nuevos que se han utilizado en Estados Unidos para el tratamiento del asma; son los antagonistas del receptor de leucotrieno zafirlukast (Krell *et al.*, 1990) y montelukast (Jones *et al.*, 1995), y el zileutón, inhibidor de la síntesis del leucotrieno (Carter *et al.*, 1991).

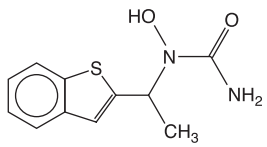
Propiedades químicas. Las estructuras químicas del zafirlukast, el montelukast y el zileutón son las siguientes:



ZAFIRLUKAST



MONTELUKAST



ZILEUTÓN

Farmacocinética y metabolismo. Los fármacos modificadores de leucotrieno se administran por vía oral. El zafirlukast se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad es mayor de 90%. En las concentraciones terapéuticas en plasma está ligado en más de 99% a proteínas. El zafirlukast es metabolizado extensamente por la isozima CYP2C9 del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) en el hígado. El fármaco original es el que posee la acción medicamentosa y los metabolitos tienen una eficacia menor de 10%. La semivida del zafirlukast es de unas 10 horas.

El montelukast se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad va de 60 a 70%; en concentraciones terapéuticas está unido ávidamente a proteínas (99%). Las isozimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 lo metabolizan de manera extensa. La vida media del montelukast va de 3 a 6 horas.

Por vía oral, el zileutón se absorbe rápidamente y es metabolizado de manera extensa por las CYP y por UDP-glucuronosiltransferasa. La molécula original es la que posee acción terapéutica. Es un fármaco de acción breve, con una semivida de unas 2.5 h y también está muy unido a proteínas (93%).

Mecanismo de acción en el asma. Los modificadores de leucotrieno actúan en la forma de antagonistas competitivos de los receptores de dicho autacoide o por inhibición de la síntesis de esta serie de sustancias. Las propiedades farmacológicas de los leucotrienos se exponen en detalle en el capítulo 25.

Antagonistas de receptor de leucotrienos. Los leucotrienos cisteinílicos (cisteinileucotrienos; *cysteinyl leukotrienes*, cys-LT) son los leucotrienos C4 (LTC4), LTD4 y LTE4. Todos son constrictores potentes del músculo liso bronquial. En términos molares, LTD4 tiene una potencia unas 1 000 veces mayor que la histamina como broncoconstrictor (Dahlen *et al.*, 1980). El receptor que explica el efecto broncoconstrictor de los leucotrienos es el llamado cys-LT1 (Buckner *et al.*, 1986; Lynch *et al.*, 1999). Todos los cys-LT son agonistas a

nivel del receptor cys-LT1, pero LTE4 es menos potente que LTC4 o LTD4. El zafirlukast y el montelukast son antagonistas competitivos con gran afinidad y selectivos del receptor cys-LT1 (Krell *et al.*, 1990; Jones *et al.*, 1995). El *pranlukast* es otro antagonista del receptor cys-LT1 que se utiliza en algunos países para tratar el asma, aunque no ha sido aprobado en tal indicación en Estados Unidos. La inhibición de la contracción de músculo liso en bronquios, inducida por cys-LT, posiblemente interviene en los efectos terapéuticos de tales agentes para aliviar los síntomas del asma.

Los efectos de cys-LT, que podrían ser importantes en el tratamiento del asma bronquial no se limitan a la contracción del músculo liso bronquial. Dichos inhibidores de receptores incrementan la fuga microvascular y la producción de moco, e intensifican la penetración de eosinófilos y basófilos en las vías respiratorias (Hay *et al.*, 1995). No se sabe en qué grado la inhibición de estos efectos de los leucotrienos que no se ejercen en músculo liso contribuye a las acciones terapéuticas de los fármacos. Sin embargo, hay que destacar que el zafirlukast inhibe en grado considerable la penetración de basófilos y linfocitos en las vías respiratorias después de estimulación experimental con alergenos en asmáticos (Calhoun *et al.*, 1998).

Inhibidores de la síntesis de leucotrienos. La formación de los leucotrienos depende de la lipooxigenación del ácido araquidónico por acción de la enzima 5-lipooxigenasa. El zileutón es un inhibidor potente y selectivo de la actividad de dicha enzima y con ello inhibe la formación de todos los productos en que interviene, lo cual significa que, además de inhibir la formación de los cys-LT, el zileutón inhibe la formación del leucotrieno B4 (LTB4), un potente autacoide quimiotáctico, y también de otros eicosanoides que dependen de la síntesis de LTA4. En teoría, los efectos terapéuticos de un inhibidor de la 5-lipooxigenasa incluirían todos los observados con los antagonistas del receptor cys-LT1 y también otros resultantes de la inhibición de la formación de LTB4 y otros productos de 5-lipooxigenasa.

La activación del receptor de cys-LT1 no explica todos los efectos farmacológicos de tal estructura. Por ejemplo, la contracción del músculo liso vascular inducida por cys-LT (Gorenne *et al.*, 1995) y la estimulación de la expresión de la selectina P por parte de las células endoteliales, se producen *por* subtipos de receptores diferentes de cys-LT2 (Pedersen *et al.*, 1997). Lo anterior constituye otra ventaja teórica del zileutón, en comparación con el zafirlukast y el montelukast, porque los inhibidores de 5-lipooxigenasa inhibirían los efectos de cys-LT independientemente de los subtipos de receptor que intervienen. Sin embargo, a pesar de tales ventajas teóricas, los estudios realizados hasta la fecha no refuerzan la hipótesis de que el zileutón es mucho más eficaz que los antagonistas del receptor cys-LT1 en el tratamiento del asma.

Toxicidad. Son muy escasos los efectos adversos que tiene la inhibición de la síntesis o de la función del leucotrieno; posiblemente dependa del hecho de que la producción de tales autacoides se limita ante todo a los sitios de inflamación.

Zafirlukast y montelukast. En grandes estudios en seres humanos, el perfil de efectos adversos de ambos productos fue semejante al observado con el placebo. En casos muy aislados, las personas que recibieron ambos fármacos presentaron eosinofilia y vasculitis sistémica, con características similares a las del síndrome de Churg-Strauss. Este problema guardó relación a menudo con la disminución de las dosis de glucocorticoides orales y podría representar la "reactivación" de una enfermedad preexistente. El zafirlukast, pero no el montelukast, puede interactuar con la warfarina y prolongar los tiempos de protrombina, de tal forma que hay que cuantificar de manera seriada dichos tiempos en los pacientes sometidos a tal interacción.

Zileutón. El perfil de efectos adversos de los pacientes que reciben zileutón es similar al de los que reciben placebo. Sin embargo, en 4 a 5% de las personas que utilizan el fármaco se observa un incremento de las enzimas hepáticas, por lo común en los primeros dos meses del tratamiento. El zileutón disminuye la eliminación en estado estable de la teofilina, de modo que aumentan sustancialmente sus concentraciones plasmáticas. También disminuye la eliminación de warfarina. Ante los diversos problemas farmacocinéticos y de inocuidad, este fármaco se usa pocas veces en Estados Unidos.

Aplicación en el asma. Los inhibidores de leucotrieno han sido elementos profilácticos eficaces y probados contra el asma de poca intensidad, pero no se ha definido su utilidad y sitio en las pautas del tratamiento de la enfermedad declarada. Casi todos los estudios respectivos se han realizado en personas con asma leve que no reciben glucocorticoides. En términos generales, tales investigaciones indican mejoría pequeña pero significativa en la función pulmonar, y aplacamiento de los síntomas y exacerbaciones de la enfermedad. En un metaanálisis de estudios de zafirlukast en el ser humano, todos indicaron disminución moderada en la frecuencia de exacerbaciones del asma, con un promedio de merma de 50% de ellas (Barnes y Miller, 2000). Cuando se compararon el zafirlukast (Laitinen *et al.*, 1997) o el montelukast (Malmstrom *et al.*, 1999) con dosis pequeñas de glucocorticoides en inhalación, se observó que en los sujetos que los recibían era más notable la mejoría en la función pulmonar y surgía una menor dependencia de los agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción breve. Sin embargo, fue poca la diferencia entre los sujetos que recibían los esteroides y los tratados con montelukast en aspectos como la disminución de la frecuencia de exacerbaciones asmáticas. Investigaciones en seres humanos acerca de los antileucotriénicos indican extraordinaria heterogeneidad de un enfermo a otro en cuanto a su respuesta a la medicación, y se les han clasificado en grupos de "reaccionantes" y "no reaccionantes". Para los que reaccionan o mejoran con los antileucotriénicos, el estadounidense National Heart, Lung and Blood Institute considera que serían opciones viables para sustituir los esteroides en dosis pequeñas e inhalados, con fines de control del asma crónica leve.

Se necesita mayor investigación para definir la utilidad de estos fármacos en el asma moderada e intensa. Estudios en seres humanos han demostrado la capacidad de los antagonistas de los leucotrienos para disminuir la dosis del esteroide inhalado necesarias para controlar las exacerbaciones del asma (Lofdahl *et al.*, 1999; Jarvis y Markham, 2000). De corroborarse lo anterior, podría revestir especial importancia en niños con asma más intensa; esta categoría de fármacos no está indicada en aplicaciones para broncodilatación rápida; por lo tanto, debe orientarse a los enfermos para que tengan a mano medicamentos apropiados de rescate (agonistas de receptores adrenérgicos β de acción corta). Tanto montelukast como za-

firlukast son eficaces una o dos veces al día, respectivamente. En cambio, se recomienda administrar el zileutón cuatro veces al día y medir de manera seriada los niveles de enzimas hepáticas en individuos que comienzan a recibir este último fármaco, para evitar la posibilidad de efectos hepatotóxicos.

Tratamiento contra IgE

En Estados Unidos el *omalizumab* (XOLAIR) fue el primer biofármaco aprobado para tratar el asma. Es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por bioingeniería, cuya acción se orienta contra IgE. La inmunoglobulina ligada al biofármaco no puede unirse a los receptores IgE en las células cebadas ni en los basófilos, y con ello no se desencadena la reacción alérgica en las fases muy incipientes del proceso (fig. 27-3).

Historia. En 1921, Prausnitz y Kustner aportaron pruebas concluyentes de que un factor sérico que llamaron *reagina* podía transferir pasivamente las reacciones alérgicas de sujetos con este problema a sujetos sin él. Debieron transcurrir cerca de 45 años para que los investigadores Ishizaka comprobaran que la reagina era una nueva inmunoglobulina, a la que llamaron E (IgE). Observaron que se unía con gran avidez a los receptores de las células cebadas y los basófilos, y la unión ulterior del antígeno (alergeno) a las moléculas de IgE fijadas originaba activación celular y liberación de mediadores de la inflamación de tipo alérgico (Tomioka e Ishizaka, 1971). Se detectó inmediatamente que un nuevo fármaco antialérgico potente sería alguno que evitara la unión de IgE con su receptor en las células cebadas y los basófilos. Algunas estrategias contra IgE tuvieron pocos resultados satisfactorios hasta el descubrimiento y el refinamiento de los anticuerpos monoclonales "humanizados". La idea racional de crear un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra el sitio de unión en el receptor de IgE permitió al final descubrir el omalizumab.

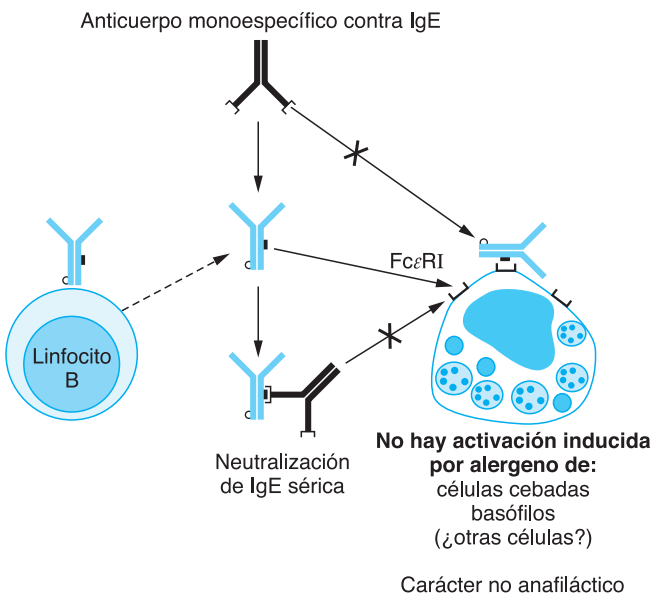


Figura 27-3. El omalizumab es un anticuerpo monoespecífico contra IgE. Los linfocitos B específicos producen anticuerpos de tipo IgE. La región Fc de las cadenas pesadas de dichos anticuerpos se liga con gran avidez a los receptores (FcεRI) en las membranas plasmáticas de las células cebadas y de los basófilos (y de otras células). El alergeno interactúa con el sitio de unión con antígeno de IgE ligado a la célula, y origina enlaces cruzados de FcεRI y activación celular. El omalizumab neutraliza la IgE libre en el suero, al ligarse a las regiones Fc de las cadenas pesadas para formar complejos de IgE-anti-IgE de alta afinidad. Ello impide que la inmunoglobulina E se ligue a FcεRI y así se bloquea la activación de la célula inducida por alergeno.

Propiedades químicas. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de DNA de la subclase κ de IgG1. Su peso molecular es de unos 149 000. El anticuerpo se produce en las células del ovario de cricetas chinas en cultivo celular. Se expende en forma de polvo, sin conservador. La ampolleta de XOLAIR contiene 202 mg de omalizumab, además de sacarosa, L-histidina y polisorbato 20.

Farmacocinética y metabolismo. El omalizumab se aplica en una sola inyección subcutánea cada dos a cuatro semanas. Después de aplicado su biodisponibilidad se acerca a 60% y llega a los niveles máximos séricos después de siete a ocho días. La semivida de eliminación desde el suero es de 26 días, con un índice de eliminación de 2.5 ml/kg/día, aproximadamente. El sistema reticuloendotelial del hígado elimina los complejos de omalizumab-IgE con rapidez un poco mayor de la que lo hace con IgG libre. Por la bilis también se excreta parte del omalizumab intacto. Hay pocas pruebas de captación específica de este producto, en todos los tejidos.

Mecanismo de acción. La región Fc de IgE se liga con gran afinidad con el receptor ε de Fc I (*Fc epsilon receptor I*, FcεRI). Dicho receptor se expresa en la superficie de células cebadas y basófilos y también en otros tipos celulares. Cuando un alergeno interactúa con los dominios de IgE ligadores de antígeno, unidos a FcεRI en células cebadas y basófilos, establece enlaces cruzados con los receptores y activa las células. Ello, a su vez, desencadena la liberación de mediadores vinculados con gránulos preformados, como la histamina y la triptasa. Además, causa la producción inmediata de eicosanoides, en particular LTC4 y prostaglandina D2 (PGD2) y en escala de horas y no de minutos, se sintetizan diversas citocinas (Schroeder *et al.*, 2001; Krishnaswamy *et al.*, 2001). Omalizumab es un anticuerpo de tipo IgG para el cual el antígeno es la región Fc del anticuerpo IgE, de modo que constituye un anticuerpo contra otro homólogo. Se liga ávidamente a IgE libre en la circulación para formar complejos omalizumab-IgE que no tienen afinidad por FcεRI (fig. 27-3). En las dosis recomendadas el omalizumab disminuye más de 95% el nivel de IgE libre y con ello limita la cantidad de IgE ligada a células que portan FcεRI. La administración de omalizumab también disminuye la cantidad de FcεRI expresado en los basófilos y en células cebadas (MacGlashan *et al.*, 1997). Por ejemplo, después de administrar omalizumab, el número de FcεRI expresado en la superficie de los basófilos disminuyó más de 95% desde la cifra inicial de aproximadamente 200 000 receptores por célula. Dicha disminución en el número de FcεRI de la superficie fue resultado de un mayor recambio de receptores no ligados y no de disminución de la síntesis de FcεRI (MacGlashan *et al.*, 2001; Borkowski *et al.*, 2001). De este modo, la eficacia del omalizumab para disminuir el número de moléculas de IgE con especificidad de alergeno ligadas a las células cebadas y los basófilos depende de la disminución de IgE libre y de FcεRI "activos" en las superficies celulares. En circunstancias normales resulta extraordinariamente eficaz la activación de basófilos mediada por IgE y para desencadenar una respuesta apenas semimáxima necesitan un antígeno para interactuar con una fracción pequeña de IgE (MacGlashan, 1993). Lo anterior anticipa que fármacos como el omalizumab tendrán escaso efecto clínico mientras no se administren dosis que disminuyan más de 90% el IgE libre.

Además de las células cebadas y los basófilos, otras células, como monocitos, linfocitos, algunas presentadoras de antígeno y eosinófilos, expresan FcεRI. Los efectos del omalizumab para disminuir la unión con IgE y la expresión de FcεRI en esas células también podrían contribuir al efecto terapéutico del omalizumab (Prussin *et al.*, 2003).

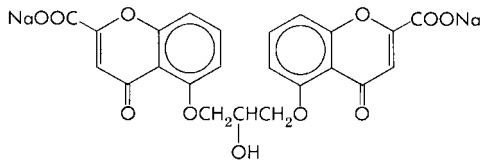
Efectos tóxicos. La inocuidad del omalizumab se ha evaluado hasta la fecha sólo en tres grandes estudios multicéntricos aleatorizados en que los testigos recibieron placebo. Por lo regular el fármaco fue tolerado satisfactoriamente en estas investigaciones. El efecto adverso más frecuente fueron reacciones en el sitio de inyección (como rubor, sensación punzante, equimosis e induración), pero el número de reacciones en cuestión fue similar al de las producidas por el placebo. En uno de 1 723 pacientes tratados surgieron, en títulos pequeños, anticuerpos contra el omalizumab, en tanto que sólo en 0.1% de los tratados se produjo anafilaxia. En 20 de 4 127 individuos que recibieron omalizumab se observaron cánceres de varios tipos, lo cual constituyó una cifra mayor que los cinco cánceres observados en 2 236 pacientes que recibieron otros antiasmáticos y antialérgicos. Se necesitan más estudios para dilucidar si el omalizumab origina cáncer.

Uso en asma. El omalizumab está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años con alergias y asma persistente que va de moderada a intensa. En la población anterior el omalizumab ha tenido eficacia para disminuir la dependencia de corticosteroides inhalados y orales y también para aminorar la frecuencia de exacerbaciones asmáticas (Soler *et al.*, 2001; Busse *et al.*, 2001). El omalizumab no es un broncodilatador inmediato y no debe utilizarse como fármaco de rescate o en el tratamiento del estado asmático.

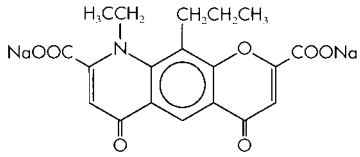
Con base en su mecanismo de acción, dicho fármaco se ha utilizado para tratar otras alergias, como la de las vías nasales (Lin *et al.*, 2004) y a los alimentos (Leung *et al.*, 2003), pero solamente en el asma se han hecho estudios clínicos a gran escala.

Cromoglicato y nedocromilo sódicos

Historia y propiedades químicas. El *cromoglicato* (cromolín*)* fue sintetizado en 1965 con miras a mejorar la actividad broncodilatadora del *khellin*, una cromona (benzopirona) obtenida de *Ammi visnaga*, planta utilizada por los antiguos egipcios por sus propiedades espasmolíticas. Se observó que el cromoglicato, si bien no tenía la capacidad broncodilatadora del compuesto original, inhibía el broncoespasmo inducido por antígeno y también la liberación de histamina y otros autacoides de las células cebadas sensibilizadas. Desde 1973 el cromoglicato se ha utilizado para tratar el asma en Estados Unidos. Los primeros resultados en seres humanos fueron desalentadores y, en retrospectiva, se debieron en gran medida a la orientación equivocada que se dio a las investigaciones y a la meta de que el cromoglicato disminuiría o eliminaría la necesidad de usar glucocorticoides sistémicos en asmáticos con enfermedad relativamente grave. Sin embargo, en años recientes se revaloró su utilidad terapéutica, y el cromoglicato se erigió como uno de los compuestos de primera elección en el tratamiento de asma leve o moderada. Desde 1992 se expende el *nedocromilo*, un compuesto con propiedades químicas y biológicas semejantes a las del cromoglicato (Wasserman, 1993; Brogden y Sorkin, 1993). Las sales sódicas de uno y otro compuestos tienen las estructuras siguientes:



CROMOGLICATO SÓDICO



NEDOCROMILO SÓDICO

Mecanismos de acción. Se ha afirmado que el cromoglicato y el nedocromilo poseen diversas actividades que podrían relacionarse con su efecto terapéutico en el asma. Entre ellas destacan la inhibición de la liberación de mediadores de las células cebadas en los bronquios (Pearce *et al.*, 1989), la capacidad de revertir la mayor activación funciona] de leucocitos obtenidos de la sangre de asmáticos (Murphy y Kelly, 1987), la supresión de los efectos activadores de péptidos quimiotácticos en neutrófilos, eosinófilos y monocitos de seres humanos (Kay *et al.*, 1987; Moqbel *et al.*, 1988), la inhibición de los reflejos parasimpáticos y tusígenos (Hargreaves y Benson, 1995; Fuller *et al.*, 1987) y la inhibición de la destinación leucocitaria en las vías respiratorias de los asmáticos (Hoshino y Nakamura, 1997).

Farmacocinética. Para el control del asma el cromoglicato se presenta en preparados inhalables, que pueden ser soluciones (aerosol o nebulizador) o, en algunos países pero no en Estados Unidos, polvo (mezclado con lactosa y aplicado con un turboinhalador especial). Los efectos farmacológicos corresponden al depósito local del medicamento en los pulmones, dado que sólo se absorbe alrededor de 1% de la dosis oral; una vez absorbido, el fármaco se excreta sin modificaciones por orina y bilis en proporciones casi iguales. A los 15 min de la inhalación se detectan cifras máximas en plasma; la excreción comienza después, de modo que la semivida de eliminación (biológica) varía de 45 a 100 min. La semivida terminal de eliminación después de la administración intravenosa es de unos 20 min. Se han revisado las propiedades farmacocinéticas del cromoglicato (Murphy y Kelly, 1987).

Toxicidad. Los pacientes toleran adecuadamente al cromoglicato y nedocromilo. Son poco frecuentes y de poca intensidad las reacciones adversas; consisten en broncoespasmo, tos o sibilancias, edema laríngeo, hinchazón y dolor articulares, angioedema, cefalalgia, erupciones cutáneas y náusea. La frecuencia de dichas reacciones, según informes, ha sido menor de 1:10 000 pacientes (*véase* Murphy y Kelly, 1987). Se han corroborado muy raros casos de anafilaxia. Tanto el nedocromilo como el cromoglicato tienen mal sabor.

Aplicación en el asma. El cromoglicato (INTAL) y el nedocromilo (TILADE) se utilizan ante todo para tratar el asma bronquial leve o moderada y, concretamente, para evitar las crisis asmáticas; ambos son ineficaces en la terapéutica de la

broncoconstricción una vez desencadenada. Cuando se inhala varias veces al día, el cromoglicato inhibe las respuestas asmáticas tardías a la estimulación antigénica o al ejercicio. Con el uso regular por más de dos a tres meses, hay datos de disminución de la hiperreactividad bronquial, según se establece por la respuesta a la estimulación con histamina o metacolina (*véase* Murphy y Kelly, 1987; Hoag y McFadden, 1991). El nedocromilo casi siempre es más eficaz que el cromoglicato, tanto en modelos animales como en el ser humano (Brogden y Sorkin, 1993). El uso del nedocromilo está aprobado para asmáticos de 12 años de edad en adelante, en tanto que el cromoglicato está aprobado para todas las edades.

En general, el cromoglicato y el nedocromilo son menos eficaces que los glucocorticoides inhalados para controlar el asma. El primer fármaco (2 mg inhalado cuatro veces al día) fue menos eficaz que 200 µg de beclometasona aplicada dos veces al día (Svendsen *et al.*, 1987) o que 4 mg de nedocromilo cuatro veces al día (Brogden y Sorkin, 1993). La acción del denocromilo fue aproximadamente semejante a la de 200 µg de beclometasona inhalada dos veces al día, pero no mostró tanta eficacia para controlar los síntomas, disminuir el consumo de un broncodilatador o mejorar la hiperreactividad bronquial (Svendsen *et al.*, 1989). En un segundo estudio, la administración de 4 mg de nedocromilo cuatro veces al día mostró la misma eficacia que la de 100 µg de beclometasona en el mismo esquema cronológico (Bel *et al.*, 1990). En una revisión detallada, Brogden y Sorkin (1993) concluyeron que el nedocromilo es útil en personas con asma leve o moderada como terapéutica adicional, como alternativa a los agonistas adrenérgicos β orales e inhalados y administrados de modo regular, y también a las metilxantinas orales, y tal vez para utilizar en vez de glucocorticoides inhalados en dosis bajas.

La adición de cromoglicato a los glucocorticoides inhalados no generó beneficio adicional en el asma moderadamente intensa (Toogood *et al.*, 1981). El nedocromilo puede hacer que disminuya la dosis de corticosteroides en pacientes que los reciben inhalados en dosis altas (Brogden y Sorkin, 1993). Los estudios fueron breves; no se sabe si la disminución de la dosis de corticosteroides a largo plazo sea o no posible. En un estudio, la adición de 4 mg de nedocromilo cuatro veces al día durante ocho semanas a un tratamiento con glucocorticoides inhalados en dosis altas logró mejorías pequeñas en individuos con asma moderada (Svendsen y Jorgensen, 1991). Dada su eficacia limitada, en Estados Unidos está cayendo en desuso el cromoglicato para el control del asma.

En individuos con mastocitosis sistémica que presentaron síntomas gastrointestinales por el número excesivo de células cebadas en la mucosa gastrointestinal, un preparado oral de cromoglicato (GASTROCROM) fue eficaz para reducir los síntomas (Horan *et al.*, 1990). Los beneficios provinieron de la aplicación local y no de la absorción sistémica; fue poca la absorción del cromoglicato y los síntomas gastrointestinales disminuyeron sólo en los pacientes tratados.

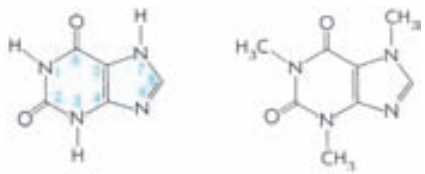
Teofilina

La *teofilina*, una de las metilxantinas menos caras para el control del asma, sigue siendo un fármaco de uso frecuente contra esta enfermedad en muchos países. En las naciones industrializadas, la existencia de glucocorticoides inhalados, agonistas del receptor adrenérgico β y fármacos que modifican el leucotrieno ha disminuido en grado considerable el uso de teofilina, que es ahora un fármaco de tercera o cuarta línea en asmáticos con cuadros difíciles de controlar por otros medios.

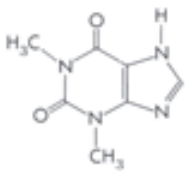
Fuentes e historia. Teofilina, cafeína y teobromina son tres alcaloides obtenidos de plantas de muy extensa distribución geográfica. Por lo menos, cerca de 50% de la población mundial consume té (que contiene cafeína y cantidades pequeñas de teofilina y teobromina) preparado de hojas de *Thea sinensis*, arbusto nativo de la región meridional de China, que se cultiva extensamente en otros países. El cacao y el chocolate de las semillas de *Theobroma cacao* contienen teobromina y algo de cafeína. El café, que es la fuente más importante de cafeína en la dieta estadounidense, se extrae de los frutos de *Coffea arabica* y especies similares. Las bebidas con sabor a cola casi siempre poseen cantidades importantes de cafeína, en parte por su contenido de extractos de nueces de *Cola acuminata* y también por el contenido de cafeína en su fabricación (*véase* Graham, 1978).

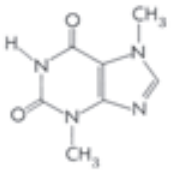
La clave de la gran aceptación de las bebidas que contienen cafeína es la antigua idea de que poseen propiedades estimulantes y antisoporíficas que estimulan el ánimo, disminuyen la fatiga y mejoran la capacidad ergométrica. Los estudios farmacológicos clásicos, principalmente de la cafeína, confirmaron dichas experiencias e indicaron que las metilxantinas poseen otras propiedades farmacológicas importantes; éstas fueron explotadas durante muchos años en distintas aplicaciones terapéuticas, pero en muchas de ellas la cafeína se sustituyó por medicamentos más eficaces. Sin embargo, en años recientes, ha resurgido el interés por las metilxantinas naturales y sus derivados sintéticos, más bien gracias a conocimientos más amplios de su fundamento celular de acción.

Propiedades químicas. Teofilina, cafeína y teobromina son xantinas metiladas. La cafeína es 1,3,7-trimetilxantina; la teofilina es 1,3-dimetilxantina, y la teobromina es 3,7-dimetilxantina. Las fórmulas estructurales de xantina y sus tres derivados naturales son:


XANTINA

CAFEÍNA


TEOFILINA


TEOBROMINA

Las metilxantinas poseen escasa solubilidad, aunque ésta se intensifica mucho por la formación de complejos (casi siempre de 1:1) con muy diversos compuestos. Los complejos más notables son los que se forman entre la teofilina y la etilendiamina (para constituir *aminofilina*). La formación de sales dobles en complejo (como cafeína y benzoato de sodio) o sales verdaderas (como el *teofilinato de colina [oxtrifilina]*) también mejora su hidrosolubilidad. Las sales o complejos se disocian para liberar las metilxantinas originales cuando se disuelven en solu-

ción acuosa y no debe haber confusión con los derivados modificados de manera covalente, como *difilina* (1,3-dimetil-7-[2,3-dihidroxipropil]xantina).

Se han preparado muchos derivados de metilxantinas y se ha estudiado su capacidad de inhibir a las fosfodiesterasas (*phosphodiesterases,* PDE) de nucleótidos cíclicos (Beavo y Reifsnyder, 1990) y de antagonizar las acciones de la adenosina mediadas por receptores (Daly, 1982; Linden, 1991), que son los dos efectos celulares de las metilxantinas mejor definidos. Algunas modificaciones han permitido disociar en algún grado esas dos actividades, pero dichos compuestos no se utilizan con fines terapéuticos.

Mecanismo de acción. La teofilina inhibe nucleótidos cíclicos de PDE y así evita la degradación de monofosfato de adenosina (AMP) y monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate,* GMP) cíclicos hasta sus formas 5′-AMP y 5′-GMP, respectivamente. La inhibición de PDE permitirá que se acumulen AMP y GMP cíclicos, con lo que aumenta la transducción de señales por tales vías. Los PDE nucleótidos cíclicos son miembros de una superfamilia de enzimas genéticamente distintas (Soderling y Beavo, 2000). La teofilina y metilxantinas similares son relativamente no selectivas, en cuanto a los subtipos de PDE que inhiben.

La producción de nucleótidos cíclicos es regulada por interacciones endógenas de receptor-ligando que culminan en la activación de la adenililciclasa y de la guanililciclasa. Por esa razón, cabe considerar a los inhibidores de PDE como fármacos intensificadores de la actividad de autacoides, hormonas y neurotransmisores endógenos, que envían señales *a través de* mensajeros nucleótidos cíclicos, lo cual podría explicar el frecuente incremento de la potencia observado *in vivo,* en relación con lo observado *in vitro*.

La teofilina también es un antagonista competitivo en los receptores de adenosina (Fredholm y Persson, 1982). La adenosina actúa como autacoide y transmisor, y posee innumerables acciones biológicas. De importancia particular en el asma son las observaciones de que la adenosina origina broncoconstricción en asmáticos y potencia la liberación de mediadores desde células cebadas del pulmón en el ser humano, inducida por mecanismos inmunitarios (Cushley *et al.,* 1984; Peachell *et al.,* 1988). Por tanto, cabe considerar también la inhibición de las acciones de la adenosina, cuando se intenta explicar el mecanismo de acción de la teofilina (Feoktistov *et al.*, 1998).

Es probable que parte de la acción antiinflamatoria de la teofilina dependa de su capacidad para activar desacetilasas de histona en el núcleo (Ito *et al.,* 2002). En teoría, la desacetilación de histonas disminuiría la transcripción de algunos genes proinflamatorios y potenciaría los efectos de los corticosteroides.

Sistema pulmonar. La teofilina relaja eficazmente el músculo liso de las vías respiratorias, y la broncodilatación lograda posiblemente contribuya a su eficacia terapéutica inmediata en el asma. Es posible que intervengan el antagonismo del receptor de adenosina y la inhibición de PDE en el efecto broncodilatador de la teofilina. La adenosina no contrae directamente el músculo liso bronquial humano, aislado, pero en inhalación actúa como broncoconstrictora potente en asmáticos (Cushley *et al.,* 1984). Por tanto, la inhibición de esa función de la adenosina podría contribuir a la broncodilatación inducida por teofilina en algunos asmáticos. La inhibición de PDE4 y PDE5 relaja eficazmente el músculo bronquial de fibra lisa aislado en el ser humano (Torphy *et al.,* 1993). Por lo comentado es posible que la inhibición de PDE contribuya también al efecto broncodilatador de la teofilina. Investigaciones con la enprofilina, una metilxantina similar (3-propilxantina) se han realizado en forma extensa para tratar el asma en Europa y también los datos refuerzan la intervención mecanicista de la inhibición de PDE en las acciones broncodilatadoras de la teofilina. La enprofilina es un broncodilatador más potente que la teofilina, pero menos que la teofilina, como antagonista de casi todos los tipos de receptores de adenosina (Pauwels *et al.,* 1985). Sin embargo, esta última aseveración debe interpretarse con cautela. La activación del subtipo A_{2B} del receptor de adenosina origina algunos efectos proinflamatorios, y teofilina y enprofilina son potentes antagonistas competitivos de dichos receptores de adenosina (Feoktistov *et al.,* 1998).

La teofilina también inhibe la síntesis y la secreción de mediadores de inflamación, de innumerables tipos celulares, como las células cebadas y los basófilos (Page, 1999). Dicho efecto de la teofilina deriva tal vez de la inhibición de PDE y puede ser emulado en gran parte por fármacos que inhiben selectivamente la isozima PDE4 (Torphy y Undem, 1991). Se ha postulado que, en concentraciones terapéuticas, el efecto antiinflamatorio de la teofilina podría ser más trascendente que el de broncodilatación directa, si bien es una hipótesis no corroborada (Page, 1999).

Los inhibidores selectivos de PDE4 se han evaluado en estudios del tratamiento de asmáticos y pacientes con neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease,* COPD), lo cual concuerda con la importancia de la PDE4 en la neumopatía obstructiva. En una investigación, la administración de cilomilast (ARIFLO; 15 mg dos veces al día durante 10 semanas) disminuyó en grado importante la infiltración de células inflamatorias observada en material de biopsia bronquial de individuos con COPD. Se necesitan más estudios para definir la importancia de los inhibidores de la PDE4 en el asma y en la COPD, pero tales fármacos son opciones promisorias para elaborar nuevas estrategias en la terapéutica del asma.

Absorción, biotransformación y excreción. Las metilxantinas se absorben con facilidad después de administración oral, rectal o parenteral. La absorción de las metilxantinas aplicadas en supositorios (rectales) es lenta y no fiable. La teofilina en líquidos o comprimidos sin recubrimiento se absorbe de manera rápida y completa. También es completa la absorción de alguna de las presentaciones de liberación sostenida, aunque no de todas (*véase* Hendeles y Weinberger, 1982). En ausencia de alimentos, las soluciones o comprimidos de teofilina sin recubrimiento producen concentraciones máximas en plasma después de 2 h; la cafeína se absorbe con mayor rapidez y muestra concentraciones plasmáticas máximas luego de 1 h. Se cuenta con innumerables preparados de teofilina de liberación sostenida, de modo que los intervalos entre una y otra dosis sean de 8, 12 o 24 h. Dichos preparados causan notable variación entre pacientes en cuanto a la rapidez y magnitud de absorción, y en particular el efecto de los alimentos y el horario de administración, en tales parámetros (*véase* Symposium, 1986a). Por tal razón, se ha vuelto necesario calibrar un preparado particular en un paciente determinado para no sustituir por otro un producto de apariencia semejante.

Los alimentos casi siempre retardan la absorción de la teofilina, pero no limitan la magnitud de este fenómeno. En el caso de preparados de liberación sostenida, el alimento puede disminuir la biodisponibilidad de dicha xantina que se encuentra en algunos productos, pero puede aumentarla en otros. El decúbito dorsal o el sueño también reduce en grado importante la rapidez o grado de absorción. Los factores en cuestión dificultan la conservación de concentraciones relativamente constantes de teofilina en plasma durante todo el día. Las cifras necesarias para aliviar los síntomas del asma no son constantes, de modo que ahora se ha puesto énfasis en la planificación de regímenes posológicos que aseguren la obtención de concentraciones máximas en las primeras horas de la mañana, lapso en que suelen empeorar los síntomas (*véase* Symposium, 1988a).

Las metilxantinas se distribuyen en todos los compartimientos corporales, cruzan la placenta y pasan a la leche materna. El volumen de distribución es semejante al de la cafeína y la teofilina, y suele ser de 0.4 a 0.6 L/kg de peso. Tales valores son muchísimo mayores en prematuros. La teofilina se liga a las proteínas plasmáticas en mayor grado que la cafeína, y la fracción unida disminuye conforme aumenta la concentración de metilxantinas. En concentraciones terapéuticas, la unión de la teofilina a proteínas es cercana a 60%, pero disminuye a 40% en neonatos y en adultos cirróticos.

Las metilxantinas se eliminan ante todo por metabolismo en el hígado; en la orina se expulsan sin modificación menos de 15 y 5% de teofilina y de cafeína administradas, respectivamente. La cafeína posee una semivida plasmática de 3 a 7 h que aumenta unos dos tantos en mujeres en las últimas etapas del embarazo o con el uso a largo plazo de anticonceptivos orales. En prematuros es muy lenta la excreción de ambas metilxantinas. La semivida promedio de la cafeína es mayor de 50 h, en tanto que las cifras medias de teofilina, en varios estudios, son de 20 a 36 h. No obstante, estas últimas incluyen la conversión extensa de la teofilina en cafeína en esos niños (*véase* Symposium, 1981; Roberts, 1984).

Se observa enorme variación interindividual en la velocidad de eliminación de la teofilina, por factores genéticos y ambientales; no son poco frecuentes las diferencias cuádruples (*véase* Lesko, en Symposium, 1986a). El promedio de la semivida es de unas 3.5 h en preescolares, en tanto que en adultos son más características las cifras de 8 o 9 h. En casi todos los pacientes el medicamento se elimina por una cinética de primer orden dentro del margen terapéutico. Sin embargo, en concentraciones más altas se manifiesta una cinética de orden cero, por la saturación de las enzimas metabólicas, lo cual prolonga la disminución de las concentraciones de teofilina hasta que alcanzan valores atóxicos.

El metabolismo de la metilxantina también recibe la influencia de otras enfermedades o fármacos (Symposium, 1996a). Entidades como la cirrosis hepática, la insuficiencia cardíaca congestiva y el edema pulmonar agudo prolongan su semivida y también la administración concomitante de cimetidina o eritromicina. En cambio, aumenta dos veces la eliminación, por acción de la fenilhidantoína o los barbitúricos, en tanto que el humo de tabaco, la rifampicina o los anticonceptivos orales inducen cambios menores.

La conversión de teofilina y cafeína, apenas detectable en adultos, es importante en productos pretérmino (*véase* Symposium, 1981; Roberts, 1984). En esa situación, la cafeína se acumula en el plasma en una concentración que es aproximadamente 25% la de la teofilina. Aproximadamente 50% de la teofilina administrada a esos pequeños apareció sin modificaciones por la orina; el resto de la fracción estuvo compuesta de ácido 1,3-dimetilúrico, ácido 1-metilúrico y cafeína derivada de la teofilina.

Toxicología. Las intoxicaciones fatales han sido mucho más frecuentes con la teofilina que con la cafeína. La administración intravenosa rápida de dosis terapéuticas de *aminofilina* (500 mg) a veces han culminado en muerte súbita probablemente originada por arritmias; es importante inyectar el medicamento con lentitud, en un lapso de 20 a 40 min, para que no surjan síntomas tóxicos graves, como serían cefalalgia, palpitación, mareos, náusea, hipotensión y dolor precordial. Otros síntomas tóxicos son taquicardia, inquietud intensa, agitación y emesis; tales efectos surgen cuando las concentraciones plasmáticas rebasan los 20 μg/ml. También se observan convulsiones focales y generalizadas, a veces sin signos previos de toxicidad.

Gran parte de la toxicidad es consecuencia de la administración oral o parenteral repetida de teofilina. Se han observado convulsiones y muerte con concentraciones plasmáticas de incluso 25 μg/ml, pero las convulsiones son relativamente infrecuentes si las cifras son menores de 40 μg/ml (*véase* Goldberg *et al.*, en Symposium, 1986a). Los individuos que experimentan intoxicación durante la administración prolongada de teofilina parecen más proclives a las convulsiones que los que reciben sobredosis aguda. Esa dependencia, por los antecedentes de consumo o exposición a teofilina, puede explicar la dificultad para definir una relación entre la intensidad de los síntomas tóxicos y la concentración del fármaco en plasma (Aitken y Martin, 1987; Bertino y Walker, 1987), por lo cual se recomienda tener gran precaución para tratar a sujetos intoxicados que han ingerido regularmente teofilina durante largo tiempo (*véase* Paloucek y Rodvold, 1988). El tratamiento puede incluir la administración profiláctica de diazepam junto con fenilhidantoína o fenobarbital; en vez de la lidocaína, cabe considerar la utilidad de la fenilhidantoína para combatir arritmias ventriculares graves. Una vez que surgen las convulsiones, son refractarias a la acción de los anticonvulsivos, de manera que a veces es necesario recurrir a anestesia general y otras medidas utilizadas para el tratamiento del estado epiléptico (*véase* Goldberg *et al.*, en Symposium, 1986a).

El uso extenso de preparados de teofilina de liberación sostenida ha renovado el interés por las medidas para evitar la absorción continua, en particular el uso de carbón vegetal activado (oral) y de sorbitol como catártico (Goldberg *et al.*, 1987). Sin embargo, cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco rebasan 100 μg/ml, se necesitan por lo regular medidas invasivas, en particular, la hemoperfusión a través de cartuchos con carbón vegetal activado (*véase* Paloucek y Rodvold, 1988).

Toxicidad conductual. Dosis moderadas de cafeína pueden ocasionar sensaciones intensas de angustia, miedo o pánico en algunas personas. Incluso individuos con el antecedente de consumo pequeño o moderado de cafeína muestran tensión, angustia y disforia después de ingerir 400 mg o más de dicha xantina (*véase* Griffiths y Woodson, en Symposium, 1988b). En lactantes que han recibido teofilina para combatir la apnea de la premadurez (*véase* más adelante en este capítulo), aquélla puede originar cambios persistentes en los tipos de sueño y vigilia (Thoman *et al.*, 1985), pero no se han identificado efectos a largo plazo en la conducta ni en el desarrollo cognitivo (*véase* Aranda *et al.*, en Symposium, 1986a). Ha habido preocupación creciente por que el tratamiento de niños asmáticos que reciben teofilina pueda producir depresión, hiperactividad u otro efecto tóxico conductual. Sin embargo, un estudio del rendimiento académico de niños asmáticos tratados con teofilina, o que no la recibieron, señaló iguales resultados entre los asmáticos y los no asmáticos (Lindgren *et al.*, 1992). A pesar de que es difícil destacar efectos específicos de la teofilina y diferenciarlos de los causados por la enfermedad y otras características del régimen terapéutico, muchos investigadores piensan que casi todos los niños se beneficiarán de otros medios para controlar sus síntomas.

Aplicación en el asma. La teofilina ha sido broncodilatador eficaz en asmáticos y alguna vez se consideró fármaco de primera elección; en la actualidad tiene un sitio menos importante, tal vez por los pocos beneficios que produce, su pequeña ventana terapéutica y la necesidad de efectuar mediciones seriadas de las cifras del medicamento en sangre (Stoloff, 1994; Nasser y Rees, 1993). El asma nocturna mejora con preparados de teofilina de liberación lenta (Self *et al.*, 1992), pero quizá sean más eficaces otras intervenciones, como el uso de glucocorticoides o salmeterol inhalados (Meltzer *et al.*, 1992).

En general, la terapéutica se inicia con la administración de 12 a 16 mg/kg/día de teofilina (calculado como base libre) hasta un máximo de 400 mg/día, durante un mínimo de tres

días (Weinberger, 1987). Los niños menores de un año de edad necesitan dosis mucho menores; la dosis en miligramos por kilogramo de peso al día puede calcularse tomando como base 0.2 × (edad en semanas) + 5.0. Si se comienza con los valores bajos mencionados, se lleva al mínimo los efectos adversos tempranos, como náusea, vómito, nerviosismo e insomnio, los cuales a menudo desaparecen al proseguir el tratamiento, y se elimina prácticamente la posibilidad de rebasar concentraciones de 20 μg/ml en el plasma de sujetos mayores de un año de edad sin merma de la función hepática o cardíaca. A partir de ese momento, la dosis se aumenta en dos etapas sucesivas hasta llegar a 16 a 20 y, más tarde, 18 a 22 mg/kg/día (hasta un máximo de 800 mg/día), según la edad y la respuesta clínica del paciente, y permitir el transcurso de tres días por lo menos entre uno y otro ajustes. La concentración plasmática de teofilina se mide antes de cualquier nuevo ajuste a su dosis. Los preparados de liberación extendida casi siempre permiten administrar la teofilina dos veces al día, pero las variaciones en la velocidad y extensión de la absorción de dichos preparados requieren "ajustes" individualizados de los regímenes posológicos para cada enfermo y cada tipo de preparado.

Apnea de los productos pretérmino. En los prematuros, los episodios de apnea duradera que dura más de 15 s y que se acompaña de bradicardia conllevan el peligro de hipoxemia repetitiva y daño del sistema nervioso. Por lo común se acompañan de enfermedades sistémicas graves, pero en muchos casos no se identifica una causa específica. Desde las investigaciones iniciales de Kuzemko y Paala (1973) se han hecho innumerables estudios de las metilxantinas en el tratamiento de la apnea de origen no determinado en seres humanos. La administración oral o intravenosa de las metilxantinas elimina los accesos de apnea que duran más de 20 s y acorta extraordinariamente el número de episodios más breves (*véase* Symposium, 1981; Roberts, 1984; Aranda *et al.*, en Symposium, 1986a). Pueden surgir respuestas satisfactorias con concentraciones plasmáticas de teofilina de 4 a 8 μg/ml, pero se necesitan otras cercanas a 13 μg/ml, con mayor frecuencia (Muttitt *et al.*, 1988). Concentraciones todavía más altas pueden producir un perfil más regular de respiración sin que disminuya más la frecuencia de episodios de apnea y bradicardia, y ellos por lo común conllevan una taquicardia definida. Las concentraciones terapéuticas se alcanzan con dosis iniciales de 5 mg/kg de peso de teofilina, aproximadamente (calculada en la forma de base libre), y es posible conservarlas con 2 mg/kg cada 12 a 24 h (*véase* Roberts, 1984). Al principio se utilizó con menor frecuencia la cafeína que la teofilina, pero en la actualidad algunos médicos prefieren la primera, por sus regímenes posológicos más sencillos y predecibles.

Anticolinérgicos

Desde hace mucho se han usado los anticolinérgicos para el tratamiento del asma. Los compuestos de esta categoría se exponen en mayor detalle en el capítulo 7. Con el advenimiento de los agonistas adrenérgicos β inhalados disminuyó el uso de anticolinérgicos. La renovación del interés por estos medicamentos ha dependido de la observación más reciente de que las vías parasimpáticas son importantes en el broncoespasmo de algunos asmáticos y también por la posibilidad de contar con el *bromuro de ipratropio* (ATROVENT), un compuesto anticolinérgico cuaternario que posee mejores propiedades farmacológicas que los fármacos previos. Puede observarse una respuesta particularmente satisfactoria a dicho medicamento en el subgrupo de asmáticos que sufre exacerbaciones psicógenas (Neild y Cameron, 1985).

El subtipo de receptor colinérgico encargado de la contracción del músculo liso bronquial es el receptor muscarínico M_3. El ipratropio y compuestos afines bloquean los cinco tipos de receptores muscarínicos, con afinidad similar, pero es probable que el solo antagonismo del receptor M_3 explique el efecto broncodilatador. La broncodilatación producida por el ipratropio en asmáticos surge con mayor lentitud, y por lo común es menos intensa que la generada por los agonistas adrenérgicos. Algunos enfermos pueden mostrar una buena respuesta que dure incluso 6 h. La variabilidad de la reacción de los asmáticos al ipratropio significa quizá que hay diferencias en la potencia del tono parasimpático y en el grado en que participa la activación refleja de las vías colinérgicas para generar síntomas en enfermos individuales. Por tanto, es importante evaluar la utilidad del ipratropio en términos individuales, por medio de un lapso de prueba terapéutica. Ya se han revisado las propiedades farmacológicas y terapéuticas de este compuesto (Gross, 1988; *véase* también Symposium, 1986b).

La combinación de ipratropio y agonistas adrenérgicos β_2 ha generado broncodilatación un poco mayor y más duradera que la administración de uno y otro fármacos solos, en el asma intercrítica o basal (Bryant y Rogers, 1992). En la broncoconstricción aguda es más eficaz la combinación de ambos medicamentos que cualquiera por sí solo, y más apropiado que administrar simplemente una dosis mayor del agonista adrenérgico β_2 (Bryant, 1985; Bryant y Rogers, 1992). Los datos de un gran estudio multicéntrico confirmaron los datos anteriores e indicaron que los asmáticos con una función pulmonar inicial mala se beneficiaron mucho de esta combinación (Rebuck *et al.*, 1987). Por todo lo señalado, debe considerarse la combinación de un agonista adrenérgico β_2 selectivo y el ipratropio en el tratamiento agudo de las exacerbaciones asmáticas graves. El ipratropio se presenta en inhaladores de dosis medida y en solución para nebulizador. En Estados Unidos se cuenta también con un inhalador de dosis medida para administrar una mezcla de ipratropio y albuterol (COMBIVENT), y en Europa se distribuyen inhaladores similares que contienen una mezcla de ipratropio y fenoterol (DUOVENT, BERODUAL).

En fecha reciente se aprobó en Estados Unidos el uso de tiotropio (SPIRIVA), análogo estructural del ipratropio, para tratar COPD y enfisema. A semejanza de este último, el tiotropio tiene gran afinidad por todos los subtipos de receptores muscarínicos, pero se disocia de ellos más lentamente que el ipratropio (Barnes, 2000). En particular, los estudios de unión y funcionales indican que el tiotropio se disocia con mayor lentitud en los receptores M_3 muscarínicos, que de los receptores M_2 del mismo tipo. La gran afinidad del tiotropio por los receptores muscarínicos, en combinación con su lentísima disociación, permite administrarlo una vez al día. El bajo índice de disociación también conlleva la ventaja teórica

de que frena la capacidad de las grandes concentraciones del agonista endógeno acetilcolina, de que sobrepasen el bloqueo del receptor. El tiotropio se distribuye en una cápsula que contiene polvo seco, cuyo uso es sólo para inhalación por la boca, con el dispositivo HandiHaler.

Farmacocinética y variabilidad de la respuesta a los antiasmáticos. Se observa una enorme variabilidad interindividual en la respuesta de los asmáticos a la farmacoterapia. Por ejemplo, algunos se benefician impresionantemente de la administración de modificadores de leucotrienos, en tanto que muchos son esencialmente resistentes a ellos. A pesar de que son situaciones más raras, el asmático esteroidorresistente obtiene poco beneficio de la administración de corticosteroides inhalados. En la actualidad resulta imposible prever quién obtendrá máximo beneficio de un tratamiento particular. Esta incapacidad de predecir la respuesta es un reflejo muy fiel de nuestro escaso conocimiento de los aspectos fisiopatológicos fundamentales del asma. Además, algún componente de dicha variabilidad podría explicarse por factores farmacogenéticos específicos (Dewar y Hall, 2003).

Se han identificado tres mutaciones funcionales importantes en la región promotora del gen que codifica la 5-lipooxigenasa (In *et al.*, 1997). Las mutaciones en cuestión originaron una disminución pequeña de la actividad de promotor y de la síntesis del leucotrieno. Cerca de 35% de los sujetos en la población posee por lo menos una de las mutaciones mencionadas, en por al menos un alelo. En una investigación en que los testigos recibieron placebo se observó que los individuos con mutaciones en los dos alelos no reaccionaban tan satisfactoriamente a la administración de un inhibidor de 5-lipooxigenasa, como los que tenían dos alelos "naturales" (Drazen *et al.*, 1999).

La variante del receptor adrenérgico β_2 en que la glicina sustituye a la arginina en posición 16 (*glycine* [Gly] 16) indica una cifra mayor de disminución en el número de receptores por reacción a la exposición al agonista. Dicho polimorfismo se produce con igual frecuencia en poblaciones de sujetos con asma y sin asma. Se han obtenido pruebas de que los asmáticos que son homocigotos respecto a los receptores de Gly 16 reaccionan menos a la administración de antagonistas β, que los testigos de tipo natural o silvestre (Martínez *et al.*, 1997; Tan *et al.*, 1997). Sin embargo, tal resultado no se observó en todos los estudios (Hancox *et al.*, 1998).

Se han observado algunas variantes genéticas relativamente raras en el gen que codifica el receptor glucocorticoide. Algunas de las variantes originan receptores con una menor actividad por los agonistas glucocorticoides. Sin embargo, no hay pruebas de que el polimorfismo de cualquier receptor de glucocorticoides se vincule potentemente con la resistencia a los corticosteroides de alcance clínico (Koper *et al.*, 1997). En consecuencia, se ha prestado menor atención a los polimorfismos en el receptor en sí, y se ha orientado la atención a otros genes probables en la vía funcional de los glucocorticoides como posible explicación de la falta de reactividad de algunas personas a la corticoterapia.

Empleo de antiasmáticos en la rinitis

La rinitis alérgica estacional (fiebre del heno) es causada por el depósito de alergenos en la mucosa nasal, con lo cual surge inmediatamente una reacción de hipersensibilidad; esta última por lo regular no concurre con asma, porque las partículas alergénicas son demasiado grandes como para inhalarse y llegar a la porción baja de las vías respiratorias (como el caso de los pólenes). El tratamiento de la rinitis alérgica es semejante al del asma. Los glucocorticoides tópicos, como *beclometasona* (BECONASE), *mometasona* (NASONEX), *budesónido* (RHINOCORT), *flunisólido* (NASAREL), *fluticasona* (FLONASE), *triamcinolona* (NASACORT), pueden ser altamente eficaces y tener mínimos efectos adversos, ante todo si el tratamiento se emprende inmediatamente antes de que comience la estación de alergia. Los glucocorticoides de aplicación local pueden administrarse dos veces al día (beclometasona, flunisólido), o incluso una vez al día (budesónido, mometasona, fluticasona, triamcinolona). Para lograr sus efectos plenos, se necesita proporcionar el cromoglicato tres a seis veces al día. Se han señalado casos raros de candidosis local con la administración de glucocorticoides, lo cual puede evitarse si se lava la boca con colutorio después de usar el fármaco. A diferencia de lo que ocurre en el asma, los antihistamínicos (*véase* cap. 24) producen alivio sintomático notable aunque incompleto en la rinitis alérgica. Para lograr la descongestión nasal, conviene proporcionar agonistas adrenérgicos α (seudoefedrina, fenilefrina) como vasoconstrictores, cuyo empleo se explica en el capítulo 10. Los agentes anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio (ATROVENT) son eficaces para inhibir las secreciones desencadenadas por reflejos parasimpáticos en las glándulas serosas que revisten la mucosa nasal.

Empleo de antiasmáticos en la COPD

La aparición de enfisema puede evitarse, o su evolución retardarse, si se deja de fumar (Ferguson y Cherniack, 1993). Algunas intervenciones farmacológicas son útiles para que las personas dejen el cigarrillo. Tienen eficacia moderada aspectos como el *chicle nicotinado* (NICORETTE), los *parches transdérmicos de nicotina* (NICODERM) y el antidepresivo *bupropión* (ZYBAN), si se les combina con otras intervenciones como los grupos de apoyo y el apoyo emocional que brinde el médico. La clonidina puede ser útil para aplacar el deseo intenso de fumar. El tratamiento de la adicción por nicotina se expone en el capítulo 23.

El tratamiento farmacológico del enfisema establecido es similar al del asma, en gran medida porque el componente inflamatorio-broncoespástico casi siempre puede modificarse con terapéutica (Ferguson y Cherniack, 1993). En los individuos con enfisema que tienen un grado notable de inflamación activa y broncoespasmo, así como producción excesiva de moco, tal vez sea útil el uso sintomático de ipratropio o de un agonista adrenérgico β_2 inhalado. Por lo general, el primero

origina un grado moderado o igual de broncodilatación en sujetos con neumopatía obstructiva crónica (COPD) que las dosis máximas de agonistas adrenérgicos β_2. Como se observa en asmáticos, es motivo de controversia el uso ininterrumpido de broncodilatadores y algunos estudios sugieren que se acompaña de una evolución desfavorable de la neumopatía obstructiva crónica (van Schayck *et al.*, 1991). Un subgrupo de enfermos puede evolucionar de modo favorable luego de recibir ciclos breves de glucocorticoides orales. Resulta imposible pronosticar si un sujeto en particular reaccionará o no a los glucocorticoides sin un lapso de prueba terapéutico. La respuesta a los glucocorticoides orales puede indicar cuáles pacientes reaccionarán favorablemente a estos medicamentos por inhalación. Sin embargo, excepto en lo que se refiere al tratamiento de episodios broncoespásticos agudos, los glucocorticoides han generado resultados ambiguos en el tratamiento de la neumopatía obstructiva crónica (American Thoracic Society, 1987; Dompeling *et al.*, 1993). En algunos enfermos, la teofilina puede ser eficaz (Murciano *et al.*, 1989); en otros con una respuesta intensa a los agonistas adrenérgicos β_2, la teofilina no produce mayor broncodilatación que la que se logra con las dosis máximas del agonista adrenérgico β inhalado.

En pocos casos, el enfisema es consecuencia de una deficiencia genética de la antiproteinasa α_1, que es un inhibidor de proteinasa plasmática (llamada también antitripsina α_1) (Crystal, 1990). La destrucción del tejido pulmonar es causada por la acción irrestricta de la elastasa de neutrófilos y otras proteinasas. Se cuenta con *antiproteinasa* α_1 purificada de plasma humano (PROLASTIN) para reposición intravenosa.

RESUMEN CLÍNICO

En los últimos decenios no se han modificado los principios en que se funda el tratamiento del asma. Los fármacos broncodilatadores, ejemplificados por los *agonistas de receptores adrenérgicos* β_2 *de acción breve* son un recurso para la reversión del broncoespasmo de los ataques asmáticos. Los antiinflamatorios como los *glucocorticoides* inhalados se utilizan para disminuir la inflamación bronquial, en un intento de aminorar la intensidad y la frecuencia de los ataques asmáticos. En personas hospitalizadas suele utilizarse un ciclo breve con corticosteroides sistémicos, seguido de rápida disminución de las dosis. En pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del uso de glucocorticoides inhalados, pueden agregarse a la corticoterapia, con buenos resultados, los *agonistas de los receptores adrenérgicos* β_2*, de larga acción*. Las *metilxantinas*, alguna vez de uso extenso, se utilizan con frecuencia decreciente, por su pequeña eficacia y estrecha ventana terapéutica. Están en fase de evaluación clínica los *inhibidores* selectivos de *PDE4* con eficacia similar y menos efectos adversos. Otros agentes nuevos se orientan a mecanismos específicos en los que se basa el inicio o la evolución del asma; destacan los *antagonistas del receptor leucotriénico* y el *omalizumab*, un producto contra IgE. Por último, en Estados Unidos se ha aprobado recientemente al anticolinérgico *tiotropio* para tratar la neumopatía obstructiva crónica (COPD).

BIBLIOGRAFÍA

Aitken, M.L., Martin, T.R. Life-threatening theophylline toxicity is not predictable by serum levels. *Chest*, **1987,** *91*:10–14.

Augstein, J., Farmer, J.B., Lee, T.B., *et al*. Selective inhibitor of slow reacting substance of anaphylaxis. *Nature New Biol*., **1973,** *245*:215–217.

Barnes, N.C., Miller, C.J. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: An integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*, **2000,** *55*:478–483.

Barnes, P.J. Tiotropium bromide. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **2001,** *10*: 733–740.

Bel, E.H., Timmers, M.C., Hermans, J., *et al*. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1990,** *141*:21–28.

Benton, G., Thomas, R.C., Nickerson, B.G., *et al*. Experience with a metered-dose inhaler with a spacer in the pediatric emergency department. *Am. J. Dis. Child.*, **1989,** *143*:678–681.

Bertino, J.S., Jr., Walker, J.W. Reassessment of theophylline toxicity: Serum concentrations, clinical course, and treatment. *Arch. Intern. Med.*, **1987,** *147*:757–760.

Borkowski, T.A., Jouvin, M.H., Lin, S.Y., Kinet, J.P. Minimal requirements for IgE-mediated regulation of surface FcεRI. *J. Immunol.*, **2001,** *167*:1290–1296.

Brittain, R.T. Approaches to a long-acting, selective β_2-adrenoceptor stimulant. *Lung*, **1990,** *168*(suppl):111–114.

Bryant, D.H., Rogers, P. Effects of ipratropium bromide nebulizer solution with and without preservatives in the treatment of acute and stable asthma. *Chest*, **1992,** *102*:742–747.

Bryant, E.E., Shimizu, I. *Sample Design, Sampling Variance, and Estimation Procedures for the National Ambulatory Medical Care Survey.* DHHS Publication No. (PHS) 88-1382, U.S. Dept. of Health and Human Services, Hyattsville, MD., **1988.**

Buckner, C.K., Krell, R.D., Laravuso, R.B., *et al*. Pharmacological evidence that human intralobar airways do not contain different receptors that mediate contractions to leukotriene C4 and leukotriene D4. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1986,** *237*:558–562.

Burrows, B., Martínez, F.D., Halonen, M., *et al*. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *New Engl. J. Med.*, **1989,** *320*:271–277.

Busse, W., Corren, J., Lanier, B.Q., *et al*. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*., **2001,** *108*:184–190.

Calhoun, W.J., Lavins, B.J., Minkwitz, M.C., *et al*. Effect of zafirlukast (ACCOLATE) on cellular mediators of inflammation: Bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., **1998,** *157*:1381–1389.

Carter, G.W., Young, P.R., Albert, D.H., *et al*. 5-Lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1991,** *256*:929–937.

Cheung, D., Timmers, M.C., Zwinderman, A.H., *et al*. Long-term effects of a long-acting β_2-adrenoreceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:1198–1203.

Chong, L.K., Peachell, P.T. β-Adrenoceptor reserve in human lung: A comparison between airway smooth muscle and mast cells. *Eur. J. Pharmacol*., **1999,** *378*:115–122.

Cushley, M.J., Tattersfield, A.E., Holgate, S.T. Adenosine-induced bronchoconstriction in asthma: Antagonism by inhaled theophylline. *Am. Rev. Respir. Dis*., **1984,** *129*:380–384.

Dahlen, S.E., Hedqvist, P., Hammarstrom, S., Samuelsson, B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature,* **1980,** *288*:484–486.

D'Alonzo, G.E., Nathan, R.A., Henochowicz, S., *et al.* Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA,* **1994,** *271*:1412–1416.

Drazen, J.M., Yandava, C.N., Dube, L., *et al*. Pharmacogenetic association between ALOX-5 promoter genotype and the response to antiasthma treatment. *Nature Genet*., **1999,** *22*:185–190.

Dompeling, E., van Schayck, C.P., van Grunsven, P.M., *et al*. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids: A 4-year prospective study. *Ann*. *Intern*. *Med.,* **1993,** *118*:770–778.

Fanta, C.H., Rossing, T.H., McFadden, E.R., Jr. Emergency room treatment of asthma: Relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *Am*. *J*. *Med*., **1982,** *72*:416–422.

Fanta, C.H., Rossing, T.H., McFadden, E.R., Jr. Treatment of acute asthma: Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am*. *J*. *Med*., **1986,** *80*:5–10.

Feoktistov, I., Polosa, R., Holgate, S.T., Biaggioni, I. Adenosine A2B receptors: A novel therapeutic target in asthma? *Trends Pharmacol*. *Sci*., **1998,** *19*:148–153.

Fredholm, B.B., Persson, C.G. Xanthine derivatives as adenosine receptor antagonists. *Eur*. *J*. *Pharmacol*., **1982,** *81*:673–676.

Fuller, R.W., Dixon, C.M., Cuss, F.M., Barnes, P.J. Bradykinin induced bronchoconstriction in humans. Mode of action. *Am*. *Rev*. *Respir*. *Dis*., **1987,** *135*:176–180.

Goldberg, M.J., Spector, R., Park, G.D., *et al*. The effect of sorbitol and activated charcoal on serum theophylline concentrations after slow release theophylline. *Clin*. *Pharmacol*. *Ther*., **1987,** *41*:108–111.

Gorenne, I., Ortiz, J.L., Labat, C., *et al*. Antagonism of leukotriene responses in human airways by BAY x7195. *Eur*. *J*. *Pharmacol*., **1995,** *275*:207–212.

Greening, A.P., Ind, P.W., Northfield, M., Shaw, G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen and Hanbury's Limited UK Study. *Lancet,* **1994,** *344*:219–224.

Haahtela, T., Jarvinen, M., Kava, T., *et al*. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *New Engl*. *J*. *Med*., **1994,** *331*:700–705.

Hancox, R.J., Sears, M.R., Taylor, D.R. Polymorphism of the β_2-adrenoceptor and the response to long-term β_2-agonist therapy in asthma. *Eur*. *Respir*. *J*., **1998,** *11*:589–593.

Hargreaves, M.R., Benson, M.K. Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin converting enzyme inhibitor cough. *Lancet*, **1995,** *345*:13–16.

Horan, R.F., Sheffer, A.L., Austen, K.F. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J*. *Allergy Clin*. *Immunol*., **1990,** *85*:852–855.

Hoshino, M., Nakamura, Y. The effect of inhaled sodium cromoglycate on cellular infiltration into the bronchial mucosa and the expression of adhesion molecules in asthmatics. *Eur*. *Respir*. *J*., **1997,** *10*:858–865.

In, K.H., Asano K., Beier, D., *et al*. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J*. *Clin*. *Invest*., **1997,** *99*:1130–1137.

Ip, M., Lam, K., Yam, L., *et al*. Decreased bone mineral density in pre-menopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest*, **1994,** *105*:1722–1727.

Ito K., Lim S., Caramori G., *et al*. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc*. *Natl*. *Acad*. *Sci*. *U*.*S*.*A*., **2002,** *99*:8921–8926.

Jones, T.R., Labelle, M., Belley, M., *et al*. Pharmacology of montelukast sodium (SINGULAIR), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can*. *J*. *Physiol*. *Pharmacol*., **1995,** *73*:191–201.

Juniper, E.F., Kline, P.A., Vanzeileghem, M.A., *et al*. Effect of longterm treatment with an inhaled corticosteroid (BUDESONIDE) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am*. *Rev*. *Respir*. *Dis*., **1990,** *142*:832–836.

Kay, A.B., Walsh, G.M., Moqbel, R., *et al*. Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells *in vitro*. *J*. *Allergy Clin*. *Immunol*., **1987,** *80*:1–8.

Koike, K., Yamashita, Y., Horinouchi, T., Yamaki, F., Tanak, Y. cAMP-independent mechanism is significantly involved in β_2-adrenoceptor-mediated tracheal relaxation. *Eur*. *J*. *Pharmacol*., **2004,** *492*:65–70.

Koper, J.W., Stolk, R.P., de Lange, P., Huizenga, N. Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance. *Hum*. *Gen*., **1997,** *99*:663–668.

Krell, R.D., Aharony, D., Buckner, C.K., *et al*. The preclinical pharmacology of ICI 204,219: A peptide leukotriene antagonist. *Am*. *Rev*. *Respir*. *Dis*., **1990,** *141*:978–987.

Kume, H., Hall, I.P., Washabau, R.J., *et al*. β-Adrenergic agonists regulate KCa channels in airway smooth muscle by cAMP-dependent and -independent mechanisms. *J*. *Clin*. *Invest*., **1994,** *93*:371–379.

Kuzemko, J.A., Paala, J. Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. *Arch*. *Dis*. *Child*., **1973,** *48*:404–406.

Laitinen, L.A., Laitinen, A., Haahtela, T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J*. *Allergy Clin*. *Immunol*., **1992,** *90*:32–42.

Laitinen, L.A., Naya, I.P., Binks, S., Harris, A. Comparative efficacy of zafirlukast and low-dose steroids in asthmatics on pm β_2 agonists. *Eur*. *Respir*. *J*., **1997,** *10*(suppl 4):4195–4205.

Leung, D.Y., Sampson, H.A., Yunginger, J.W., *et al*. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *New Engl*. *J*. *Med*., **2003,** *348*:986–993.

Li, X., Ward, C., Thien, F., *et al*. An anti-inflammatory effect of salmeterol, a long-acting β_2 agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. *Am*. *J*. *Respir*. *Crit*. *Care Med*., **1999,** *160*:1493–1499.

Lin, H., Boesel, K.M., Griffith, D.T., *et al*. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcRI on basophils. *J*. *Allergy Clin*. *Immunol*., **2004,** *113*:297–302.

Lindgren, S., Lokshin, B., Stromquist, A., *et al*. Does asthma or treatment with theophylline limit children's academic performance? *New Engl*. *J*. *Med*., **1992,** *327*:926–930.

Lofdahl, C.G., Reiss, T.F., Leff, J.A., *et al*. Randomized, placebo-controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*, **1999,** *319*:87–90.

Lynch, K.R., O'Neill, G.P., Liu, Q., *et al*. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature,* **1999,** *399*:789–793.

Macfarlane, J.T., Lane, D.J. Irregularities in the use of regular aerosol inhalers. *Thorax*, **1980,** *35*:477–478.

MacGlashan, D.W., Jr. Releasability of human basophils: Cellular sensitivity and maximal histamine release are independent variables. *J*. *Allergy Clin*. *Immunol*., **1993,** *91*:605–615.

MacGlashan, D.W., Jr., Bochner, B.S., Adelman, D.C., *et al*. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J*. *Immunol*., **1997,** *158*:1438–1445.

MacGlashan, D., Jr., Xia, H.Z., Schwartz, L.B., Gong, J. IgE-regulated loss, not IgE-regulated synthesis, controls expression of FcRI in human basophils. *J*. *Leukoc*. *Biol*., **2001,** *70*:207-218.

Malmstrom, K., Rodríguez-Gómez, G., Guerra, J., *et al*. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann*. *Intern*. *Med*., **1999,** *130*:487–495.

Martinez, F.D., Graves, P.E., Baldini, P.E., *et al*. Genetic polymorphisms of the β_2 adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J*. *Clin*. *Invest*., **1997,** *100*:3184–3188.

Meltzer, E.O., Orgel, H.A., Ellis, E.F., *et al*. Long-term comparison of three combinations of albuterol, theophylline, and beclomethasone in children with chronic asthma. *J*. *Allergy Clin*. *Immunol*., **1992,** *90*:2–11.

Moqbel, R., Cromwell, O., Walsh, G.M., *et al*. Effects of nedocromil sodium (TILADE) on the activation of human eosinophils and neutrophils and the release of histamine from mast cells. *Allergy,* **1988,** *43*:268–276.

Murciano, D., Auclair, M.H., Pariente, R., Aubier, M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl. J. Med.*, **1989,** *320*:1521–1525.

Murphy, R.C., Hammarstrom, S., Samuelsson, B. Leukotriene C: A slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1979,** *76*:4275–4279.

Murray, J.J., Tonnel, A.B., Brash, A.R., *et al*. Release of prostaglandin D_2 into human airways during acute antigen challenge. *New Engl. J. Med.*, **1986,** *315*:800–804.

Muttitt, S.C., Tierney, A.J., Finer, N.N. The dose response of theophylline in the treatment of apnea of prematurity. *J. Pediatr.*, **1988,** *112*:115–121.

Neild, J.E., Cameron, I.R. Bronchoconstriction in response to suggestion: Its prevention by an inhaled anticholinergic agent. *BMJ (Clin. Res. Ed.)*, **1985,** *290*:674.

O'Byrne, P.M., Pedersen, S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1998,** *102*:879–886.

Ostrom, R.S., Ehlert F.J. M_2 muscarinic receptors inhibit forskolin—but not isoproterenol—mediated relaxation in bovine tracheal smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1998,** *287*:234–242.

Paloucek, F.P., Rodvold, K.A. Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann. Emerg. Med.*, **1988,** *17*:135–144.

Pauwels, R., Van Renterghem, D., Van der Straeten, M., *et al*. The effect of theophylline and enprofylline on allergen-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1985,** *76*:583–590.

Peachell, P.T., Columbo, M., Kagey-Sobotka, A., *et al*. Adenosine potentiates mediator release from human lung mast cells. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1988,** *138*:1143–1151.

Pedersen, K.E., Bochner, B.S., Undem, B.J. Cysteinyl leukotrienes induce P-selectin expression in human endothelial cells *via* a non-CysLT1 receptor-mediated mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997,** *281*:655–662.

Prussin, C., Griffith, D.T., Boesel, K.M., *et al*. Omalizumab treatment down-regulates dendritic cell FcRI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2003,** *112*:1147–1154.

Rebuck, A.S., Chapman, K.R., Abboud, R., *et al*. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am. J. Med.*, **1987,** *82*:59–64.

Saini, S.S., MacGlashan, D.W., Jr., Sterbinsky, S.A., *et al*. Down-regulation of human basophil IgE and FCεRIα surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, **1999,** *162*:5624–5630.

Soler, M., Matz, J., Townley, R., *et al*. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.*, **2001,** *18*:254–261.

Svendsen, U.G., Frolund, L., Madsen, F., Nielsen, N.H. A comparison of the effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on pulmonary function, symptoms, and bronchial responsiveness in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1989,** *84*:224–231.

Svendsen, U.G., Frolund, L., Madsen, F., *et al*. A comparison of the effects of sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on pulmonary function and bronchial hyperreactivity in subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1987,** *80*:68–74.

Svendsen, U.G., Jorgensen, H. Inhaled nedocromil sodium as additional treatment to high-dose inhaled corticosteroids in the management of bronchial asthma. *Eur. Respir. J.*, **1991,** *4*:992–999.

Sylvester, J.T. The tone of pulmonary smooth muscle: ROK and Rho music? *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **2004,** *287*:L624–630.

Tan, S., Hall, I.P., Dewar, J., *et al*. Association between β_2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics. *Lancet*, **1997,** *350*:995–999.

Thoman, E.B., Davis, D.H., Raye, J.R., *et al*. Theophylline affects sleep–wake state development in premature infants. *Neuropediatrics*, **1985,** *16*:13–18.

Tomioka, H., Ishizaka, K. Mechanisms of passive sensitization: II. Presence of receptors for IgE on monkey mast cells. *J. Immunol.*, **1971,** *107*:971–978.

Toogood, J.H., Jennings, B., Lefcoe, N.M. A clinical trial of combined cromolyn/beclomethasone treatment for chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1981,** *67*:317–324.

Torphy, T.J., Undem, B.J., Cieslinski, L.B., *et al*. Identification, characterization, and functional role of phosphodiesterase isozymes in human airway smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1993,** *265*:1213–1223.

Turner, J.R., Corkery, K.J., Eckman, D., *et al*. Equivalence of continuous flow nebulizer and metered-dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest*, **1988,** *93*:476–481.

van Schayck, C.P., Dompeling, E., van Herwaarden, C.L., *et al*. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomized, controlled study. *BMJ*, **1991,** *303*:1426–1431.

Woolcock, A., Lundback, B., Ringdal, N., Jacques, L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **1996,** *153*:1481–1488.

Wrenn, K., Slovis, C.M., Murphy, F., Greenberg, R.S. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann. Intern. Med.*, **1991,** *115*:241–247.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1987,** *136*:225–244.

Anonymous. *Executive Summary: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. NIH Publication No. 91-3042A. NIH, Bethesda, MD, **1991,** pp. 1–44.

Barnes, P.J. Effect of β-agonists on inflammatory cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1999,** *104*:S10–S17.

Barnes, P.J. Inhaled glucocorticoids for asthma. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *332*:868–875.

Barnes, P.J., Pedersen, S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1993,** *148*:S1–S26.

Beavo, J.A., Reifsnyder, D.H. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1990,** *11*:150–155.

Brattsand, R., Axelsson, B.I. Basis of airway selectivity of inhaled glucocorticoids. En: *Inhaled Glucocorticoids in Asthma: Mechanisms and Clinical Actions*. (Schleimer, R.P., Busse, W.W., and O'Bryne, P., eds.) Marcel Dekker, New York, **1997,** pp. 351–379.

Brogden, R.N., Sorkin, E.M. Nedocromil sodium: An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma. *Drugs*, **1993,** *45*:693–715.

Bryant, D.H. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest*, **1985,** *88*:24–29.

Busse, W.W. What role for inhaled steroids in chronic asthma? *Chest*, **1993,** *104*:1565–1571.

Crystal, R.G. α_1-Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease: Genetic basis and strategies for therapy. *J. Clin. Invest.*, **1990,** *85*:1343–1352.

Daly, J.W. Adenosine receptors: targets for future drugs. *J. Med. Chem.*, **1982,** *25*:197–207.

Dewar, J.C., Hall, I.P. Personalised prescribing for asthma: Is pharmacogenetics the answer? *J. Pharm. Pharmacol.*, **2003,** *55*:279–289.

Ferguson, G.T., Cherniack, R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *328*:1017–1022.

Graham, D.M. Caffeine—its identity, dietary sources, intake, and biological effects. *Nutr. Rev.*, **1978,** *36*:97–102.

Greenberger, P.A. Corticosteroids in asthma: Rationale, use, and problems. *Chest*, **1992,** *101*:418S–421S.

Gross, N.J. Ipratropium bromide. *New Engl. J. Med.*, **1988,** *319*:486–494.

Hay, D.W., Torphy, T.J., Undem, B.J. Cysteinyl leukotrienes in asthma: Old mediators up to new tricks. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1995,** *16*:304–309.

Hoag, J.E., McFadden, E.R., Jr. Long-term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyperresponsiveness: A review. *Ann. Allergy*, **1991,** *66*:53–63.

Holgate, S.T. Antihistamines in the treatment of asthma. *Clin. Rev. Allergy.*, **1994,** *12*:65–78.

Israel, E., Drazen, J.M. Treating mild asthma: When are inhaled steroids indicated? *New Engl. J. Med.*, **1994,** *331*:737–739.

Jarvis, B., Markham, A. Montelukast: A review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs*, **2000,** *59*:891–928.

Johnson, C.E. Aerosol corticosteroids for the treatment of asthma. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **1987,** *21*:784–790.

Johnson, M., Coleman, R.A. Mechanisms of action of β_2-adrenoceptor agonists. En: *Asthma and Rhinitis.* (Busse, W.W., Holgate, S.T., eds.) Blackwell Scientific Publications, Cambridge, MA, **1995,** pp. 1278–1295.

Krishnaswamy, G., Kelley, J., Johnson, D., *et al*. The human mast cell: functions in physiology and disease. *Front. Biosci.*, **2001,** *6*:D1109–1127.

McFadden, E.R., Jr. Dosages of corticosteroids in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1993,** *147*:1306–1310.

Murphy, S., Kelly, H.W. Cromolyn sodium: A review of mechanisms and clinical use in asthma. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **1987,** *21*:22–35.

Nasser, S.S., Rees, P.J. Theophylline: Current thoughts on the risks and benefits of its use in asthma. *Drug Saf.*, **1993,** *8*:12–18.

Nelson, H.S. β-Adrenergic bronchodilators. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *333*:499–506.

Page, C.P. Recent advances in our understanding of the use of theophylline in the treatment of asthma. *J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *39*:237–240.

Pavord, I., Knox, A. Pharmacokinetic optimization of inhaled steroid therapy in asthma. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *25*:126–135.

Pearce, F.L., Al-Laith, M., Bosman, L., *et al*. Effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium on histamine secretion from mast cells from various locations. *Drugs*, **1989,** *37*(suppl 1):37–43.

Roberts, R.J. *Drug Therapy in Infants: Pharmacologic Principles and Clinical Experience*. Saunders, Philadelphia, **1984.**

Schleimer, R.P. Glucocorticosteroids: Their mechanisms of action and use in allergic diseases. En: *Allergy: Principles and Practice*, 5th ed. (Middleton, E., Jr., Ellis, E.F., Yunginger, J.W., *et al.*, eds.) Mosby, St. Louis, **1998,** pp. 638–660.

Schroeder, J.T., MacGlashan, D.W., Jr., Lichtenstein, L.M. Human basophils: Mediator release and cytokine production. *Adv. Immunol.*, **2001,** *77*:93–122.

Self, T.H., Rumbak, M.J., Kelso, T.M., Nicholas, R.A. Reassessment of the role of theophylline in the current therapy for nocturnal asthma. *J. Am. Board Fam. Pract.*, **1992,** *5*:281–288.

Smaldone, G.C. Determinants of dose and response to inhaled therapeutic agents in asthma. In: *Inhaled Glucocorticoids in Asthma: Mechanisms and Clinical Actions.* (Schleimer, R.P., Busse, W.W., O'Bryne, P., eds.) Marcel Dekker, New York, **1997,** pp. 447–477.

Soderling, S.H., Beavo, J.A. Regulation of cAMP and cGMP signaling: New phosphodiesterases and new functions. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **2000,** *12*:174–179.

Stoloff, S.W. The changing role of theophylline in pediatric asthma. *Am. Fam. Phys.*, **1994,** *49*:839–844.

Symposium. Asthma: A nocturnal disease. January 21–24, 1988, Laguna Niguel, California. Proceedings. (McFadden, E.R., Jr., ed.) *Am. J. Med.*, **1988a,** *85*:1–70.

Symposium. Cholinergic pathway in obstructive airways disease. (Bergofsky, E.H., ed.) *Am. J. Med.*, **1986b,** *81*:1–192.

Symposium. Developmental pharmacology of the methylxanthines. Introduction. (Soyka, L.F., ed.) *Semin. Perinatol.*, **1981,** *5*:303–304.

Symposium. Progress in understanding the relationship between the adenosine receptor system and actions of methylxanthines. (Carney, J.M., Katz, J.L., eds.) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1988b,** *29*:407–441.

Symposium. Update on theophylline. (Grant, J.A., Ellis, E.F., eds.) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1986a,** *78*:669–824.

Taburet, A.M., Schmit, B. Pharmacokinetic optimization of asthma treatment. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *26*:396–418.

Torphy, T.J., Undem, B.J. Phosphodiesterase inhibitors: New opportunities for the treatment of asthma. *Thorax*, **1991,** *46*:512–523.

Wasserman, S.I. A review of some recent clinical studies with nedocromil sodium. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1993,** *92*:210–215.

Weinberger, M. Pharmacologic management of asthma. *J. Adolesc. Health Care.*, **1987,** *8*:74–83.

SECCIÓN V

Fármacos que afectan las funciones renal y cardiovascular

CAPÍTULO 28

DIURÉTICOS

Edwin K. Jackson

Los diuréticos incrementan el flujo de orina y la excreción de sodio y se usan para regular el volumen, la composición, o ambos, de los líquidos corporales en diversas situaciones clínicas, entre ellas hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y cirrosis. En este capítulo se describen primero la anatomía y fisiología renales; a continuación se comentan los diuréticos en relación con sus propiedades químicas, mecanismo y sitio de acción, efectos en la composición de la orina y la hemodinámica renal, y, por último, se integran las propiedades farmacológicas diuréticas con un comentario de los mecanismos de formación del edema y el sitio de los diuréticos en medicina clínica. En los capítulos 32 (hipertensión) y 33 (insuficiencia cardíaca) se comentan más ampliamente las aplicaciones terapéuticas de los diuréticos.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENALES

Anatomía renal. La arteria renal principal se ramifica cerca del hilio renal en arterias segmentarias, que a su vez se subdividen para formar las arterias interlobulares que penetran al parénquima renal y forman una curva en el borde de la médula y corteza renales para formar vasos parecidos a un arco, conocidos como *arterias arciformes*. Estas últimas dan lugar a ramas perpendiculares llamadas *arterias interlobulillares* que entran en la corteza renal y llevan sangre a las arteriolas aferentes. Una arteriola aferente única penetra al glomérulo de cada nefrona, y se ramifica de modo extenso para formar el nexo capilar glomerular. Esas ramas muestran coalescencia y constituyen la arteriola eferente. Las arteriolas eferentes de los glomérulos superficiales ascienden hacia la superficie renal antes de dividirse en capilares peritubulares que riegan a los elementos tubulares de la corteza renal. Las arteriolas eferentes de glomérulos yuxtamedulares descienden hacia la médula y se dividen constituyendo los vasos rectos descendentes, los cuales suministran sangre a los capilares de la médula. La sangre que regresa desde esta última, por medio de los vasos rectos ascendentes, drena de manera directa hacia las venas arciformes, y la sangre que proviene de los capilares peritubulares de la corteza entra en las venas interlobulillares, que a su vez se conectan con las venas arciformes, mismas que drenan hacia las venas interlobulares, las cuales drenan hacia venas segmentarias; la sangre sale de los riñones *por medio de* la vena renal principal.

La unidad básica formadora de orina de los riñones es la nefrona, la cual consiste en un aparato de filtración, el glomérulo, conectado a una porción tubular larga que resorbe y condiciona el ultrafiltrado glomerular. Cada riñón está compuesto de alrededor de un millón de nefronas. La nomenclatura para los segmentos de la porción tubular de la nefrona se ha tornado cada vez más compleja, a medida que los fisiólogos renales han subdividido la nefrona en segmentos cada vez más cortos, a los cuales se asignan nombres. Inicialmente, esas subdivisiones se basaron en la localización axil de los segmentos, pero cada vez más la fundamentación se realiza con base en la morfología de la cubierta de células epiteliales de los segmentos de la nefrona. La figura 28-1 ilustra las subdivisiones de la nefrona.

Filtración glomerular. En los capilares glomerulares, una porción del agua del plasma es forzada a través de un filtro que tiene tres componentes básicos: las células endoteliales de capilares fenestrados, una membrana basal que yace justo por debajo de las células endoteliales, y los diafragmas de hendidura de filtración formados por células epiteliales que cubren la membrana basal sobre su lado del espacio urinario. Los solutos de pequeño tamaño fluyen con el agua filtrada (arrastre de solventes) hacia el espacio urinario (de Bowman), en tanto la barrera de filtración retiene los elementos formes y las macromoléculas. Para cada unidad de nefrona, la filtración glomerular de nefrona única (*single-nephron glomerular filtration rate*, SNGFR) está en función de la presión hidrostática en los capilares glomerulares *(pressure in the glomerular capillaries*, P_{GC}*)*, la presión hidrostática en el espacio de Bowman (que puede considerarse idéntica a la presión en los túbulos proximales, P_T), la presión coloidosmótica media en los capilares glomerulares (Π_{GC}), la presión coloidosmótica en los túbulos proximales (Π_T), y el coeficiente de ultrafiltración (K_f), según la ecuación:

$$\text{SNGFR} = K_f[(P_{GC} - P_T) - (\Pi_{GC} - \Pi_T)] \qquad (28\text{-}1)$$

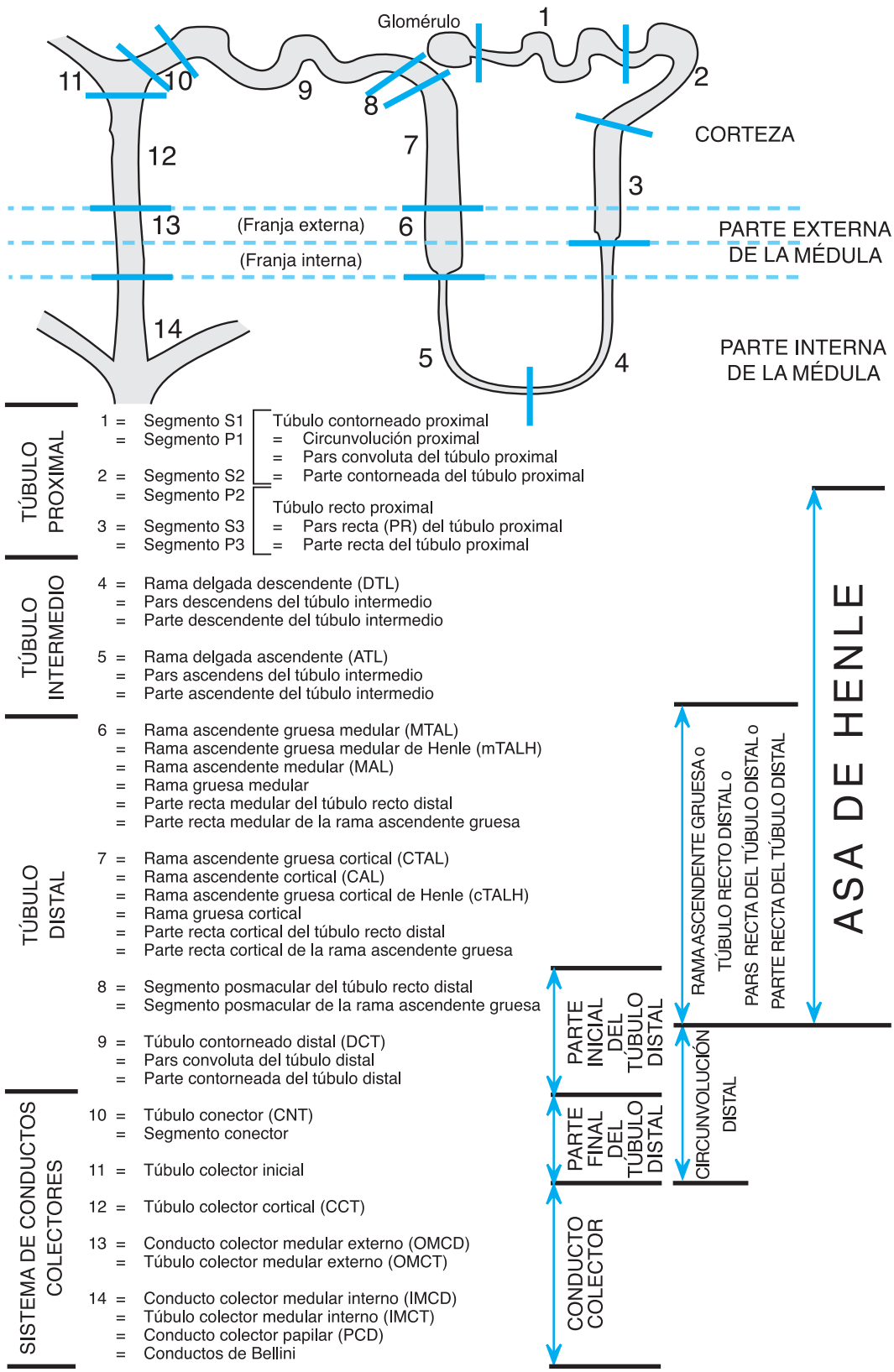


Figura 28-1. *Anatomía y nomenclatura de la nefrona.*

Si $P_{GC} - P_T$ se define como la diferencia de presión hidráulica transcapilar (ΔP), y si la presión coloidosmótica en los túbulos proximales (Π_T) es insignificante (como suele serlo puesto que se filtra poca proteína), entonces:

$$SNGFR = K_f(\Delta P - \Pi_{GC}) \quad (28\text{-}2)$$

Esta última ecuación expresa de manera sucinta los tres determinantes principales de la filtración glomerular de nefrona única. Sin embargo, cada uno de esos tres determinantes puede estar influido por otras variables. El coeficiente de ultrafiltración (K_f) está determinado por las propiedades fisicoquímicas de la membrana de filtración y por el área de superficie disponible para filtración. La presión hidráulica transcapilar (ΔP) está determinada principalmente por la presión arterial y por la proporción de esta última que se transmite hacia los capilares glomerulares. Esto se encuentra regido por las resistencias relativas de vasos preglomerulares y posglomerulares. La presión coloidosmótica media en los capilares glomerulares (Π_{GC}) está dada por dos variables, es decir, concentración de proteína en sangre arterial que entra en el glomérulo, y el flujo sanguíneo de nefrona única (Q_A). Este último influye sobre la Π_{GC} porque, conforme la sangre atraviesa el lecho capilar glomerular, la filtración concentra proteínas en los capilares, lo cual hace que la presión coloidosmótica media en los capilares glomerulares (Π_{GC}) aumente con la distancia a lo largo del lecho glomerular. Cuando el flujo sanguíneo de nefrona única (Q_A) es alto, este efecto se reduce; sin embargo, cuando es bajo, la Π_{GC} puede incrementarse hasta el grado en que $\Pi_{GC} = \Delta P$, y la filtración se detiene (situación conocida como *equilibrio de filtración*).

Aspectos generales de la función de la nefrona. El riñón está diseñado para filtrar grandes cantidades de plasma, resorber sustancias que debe conservar el organismo y retener, secretar, o ambas cosas, los elementos que deben eliminarse. En el ser humano, los dos riñones producen en conjunto alrededor de 120 ml min de ultrafiltrado y, no obstante, sólo se forma 1 ml/min de orina. En consecuencia, más de 99% del ultrafiltrado glomerular se resorbe con gran costo de energía. Los riñones consumen 7% de la captación total de oxígeno del cuerpo a pesar de que estos órganos sólo constituyen 0.5% del peso corporal.

Los túbulos proximales son contiguos a la cápsula de Bowman y presentan una trayectoria tortuosa hasta que por último forman una porción recta que se introduce a la médula renal; se han subdividido en segmentos S1, S2 y S3 en base a la morfología de las células epiteliales que los cubren. En situaciones normales, alrededor de 65% de los Na^+ filtrados se resorbe en los túbulos proximales, y dado que esta parte de los tributos es sumamente permeable al agua, la resorción es en esencia isotónica.

Entre las franjas interna y externa de la parte exterior de la médula, la estructura del túbulo cambia de manera repentina para convertirse en la rama delgada descendente (*descending thin limb,* DTL), que penetra en la parte interior de la médula, hace un giro con una curva cerrada y después forma la rama delgada ascendente (*ascending thin limb,* ATL). Entre la unión de la médula interna y externa, las características morfológicas del túbulo vuelven a cambiar y éste se convierte en la rama ascendente gruesa, formada por tres segmentos: porción medular (*medullary thick ascending limb,* MTAL), porción cortical (*cortical thick ascending limb,* CTAL) y segmento posmacular. Juntos, el túbulo recto proximal, las ramas delgadas descendente y ascendente, las porciones medular y cortical de la rama ascendente gruesa, y el segmento posmacular se conocen como *asa de Henle.* La rama delgada descendente es sumamente permeable al agua; con todo, su permeabilidad al cloruro de sodio (NaCl) y a la urea es reducida. En contraste, la rama delgada ascendente es permeable a esas dos sustancias, pero impermeable al agua. La rama ascendente gruesa resorbe de manera activa NaCl, pero es impermeable al agua y a la urea. Alrededor de 25% de los filtrados Na^+ se resorbe en el asa de Henle, en su mayor parte en esta última rama, que tiene gran capacidad de resorción.

La rama ascendente gruesa pasa entre las arteriolas aferente y eferente y hace contacto con la arteriola aferente por medio de una acumulación de células epiteliales cilíndricas especializadas conocidas como *mácula densa,* que se encuentra estratégicamente localizada para detectar las concentraciones del NaCl, que sale del asa de Henle. Si la concentración de NaCl es demasiado grande, la mácula densa envía una señal química (quizás adenosina o trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate,* ATP]) a la arteriola aferente de la misma nefrona, lo cual hace que se constriña. Esto a su vez reduce la presión hidrostática en los capilares glomerulares (P_{GC}) y del flujo sanguíneo de nefrona única (Q_A), y disminuye la filtración glomerular de nefrona única. Este mecanismo homeostático, conocido como *retroalimentación tubuloglomerular* (*tubuloglomerular feedback,* TGF), sirve para proteger al organismo contra la pérdida de sal y volumen. Además de generar una respuesta de retroalimentación tubuloglomerular, la mácula densa también regula la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares adyacentes en la pared de la arteriola aferente.

Casi 0.2 mm después de la mácula densa, las características morfológicas del túbulo cambian de nuevo y se convierten en el túbulo contorneado distal (*distal convoluted tubule,* DCT). El segmento posmacular de la rama ascendente gruesa y este túbulo a menudo se denominan *parte inicial del túbulo distal.* Al igual que la rama ascendente gruesa, el túbulo contorneado distal transporta de manera activa NaCl y es impermeable al agua. Dado que esas características proporcionan la capacidad para producir orina diluida, la rama ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal se llaman en conjunto *segmento diluyente de la nefrona,* y el líquido tubular en dicho túbulo es hipotónico independientemente del estado de hidratación. Comoquiera que sea, al contrario de la rama ascendente gruesa, el túbulo contorneado distal no contribuye a la hipertonicidad inducida por contracorriente del intersticio medular (*véase* más adelante en este capítulo).

El sistema de conductos colectores (túbulo conector + túbulo colector inicial + conducto colector cortical + conductos colectores medulares externo e interno, p. ej., segmentos 10 a 14 en la figura 28-1) es un área de control fino de la composición y el volumen del ultrafiltrado. Es aquí donde ocurren los ajustes finales en la composición de electrólitos, proceso regulado por el esteroide suprarrenal, aldosterona. Además, la permeabilidad de esta parte de la nefrona al agua es regulada por la hormona antidiurética ([*antidiuretic hormone,* ADH]; *véase* cap. 29).

Las porciones más distales de los conductos colectores pasan por la médula renal, donde el líquido intersticial es notoriamente hipertónico. En ausencia de ADH, el sistema de estos conductos es impermeable al agua, y se excreta orina diluida. No obstante, en presencia de ADH tal sistema es permeable al agua, de modo que esta última se resorbe. El movimiento de agua hacia afuera del túbulo está impulsado por el gradiente de concentración empinado que hay entre el líquido tubular y el intersticio medular.

La hipertonicidad de dicho intersticio es trascendental en la capacidad de los mamíferos y las aves para concentrar orina; en consecuencia, constituye una adaptación clave necesaria para vivir en un ambiente terrestre. Esto se logra *mediante* una combinación de la topografía singular del asa de Henle y las características de permeabilidad especializadas de los subsegmentos del asa. Aunque aún no se aclara el mecanismo preciso que causa la hipertonicidad medular, la "hipótesis de multiplicación pasiva contracorriente" es un modelo intuitivamente atractivo y cualitativamente preciso (*véase* Sands y Kokko, 1996). Según esta hipótesis, el proceso empieza con transporte activo en la rama ascendente gruesa, que concentra NaCl en el intersticio de la parte externa de la médula. Dado que este segmento de la nefrona es impermeable al agua, el transporte activo en la rama ascendente diluye al líquido tubular. Conforme el líquido diluido pasa por el sistema de conductos colectores, si hay ADH, y sólo si la hay, entonces se extrae agua. Dado que los conductos colectores de la corteza y porción externa de la médula tienen permeabilidad reducida a la urea, esta última se encuentra concentrada

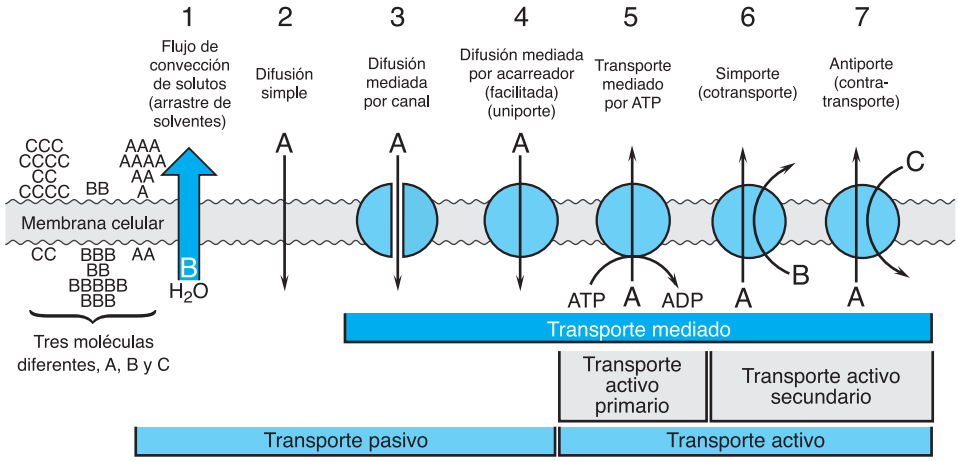


Figura 28-2. ***Siete mecanismos básicos del transporte transmembrana de solutos.*** *1*, flujo de convección en el cual el flujo copioso de agua "arrastra" los solutos disueltos; *2*, difusión simple de solutos lipófilos a través de membrana; *3*, difusión de solutos a través de los poros; *4*, transporte de solutos por proteínas acarreadoras por un gradiente electroquímico; *5*, transporte de solutos por proteína acarreadora contra un gradiente electroquímico con hidrólisis de ATP que proporciona la fuerza impulsora; *6* y *7*, cotransporte y contratransporte, respectivamente, de solutos con un soluto que se mueve "corriente arriba" contra un gradiente electroquímico, y el otro por un gradiente electroquímico.

en el líquido tubular. Sin embargo, el conducto medular interno es permeable a la urea, de modo que ésta se difunde hacia la parte interna de la médula, donde queda atrapada por intercambio de contracorriente en los vasos rectos. Puesto que la rama delgada descendente es impermeable a la sal y la urea, la concentración alta de esta última en la médula interna extrae agua desde la rama delgada descendente y concentra el NaCl en el líquido tubular de la misma. A medida que el líquido tubular entra en la rama delgada ascendente, el NaCl se difunde fuera de la rama delgada ascendente permeable a la sal, lo que contribuye a la hipertonicidad del intersticio medular.

Mecanismo general del transporte epitelial renal. La figura 28-2 ilustra siete mecanismos por los cuales los solutos cruzan las membranas de las células epiteliales renales. Si hay flujo abundante de agua a través de una membrana, las moléculas de soluto se transferirán por convección a través de la membrana, proceso llamado *arrastre de solventes*. Los solutos con suficiente liposolubilidad también se pueden disolver en la membrana y difundir a través de esta última según sus gradientes electroquímicos (difusión simple). Empero, muchos solutos poseen liposolubilidad limitada, y el transporte ha de depender de las proteínas integrales embebidas en la membrana celular. En algunas situaciones, la proteína integral meramente proporciona una vía de conducción (poro) a través del cual el soluto puede difundirse de manera pasiva *(difusión mediada por canal)*. En otras situaciones, el soluto se puede unir a la proteína integral y, debido a un cambio de conformación en la proteína, transferirse a través de la membrana celular por un gradiente electroquímico (*difusión mediada por acarreador* o *facilitada*, también denominada *uniporte*). Con todo, este proceso no dará como resultado movimiento neto de soluto contra un gradiente electroquímico. Si el soluto debe moverse "corriente arriba" contra un gradiente electroquímico, se requiere transporte activo primario o secundario; en el primario, la hidrólisis de ATP está acoplada de manera directa a cambios de conformación en la proteína integral, lo que proporciona la energía necesaria *(transporte mediado por ATP)*. A menudo, este último tipo de transporte se usa para crear un gradiente electroquímico para un soluto dado, y la energía libre de ese gradiente de soluto se libera entonces para impulsar el transporte "corriente arriba" de otros solutos. Este proceso requiere *simporte* (cotransporte de especies de solutos en la misma dirección) o *antiporte* (contra el transporte de especies de soluto en dirección contraria) y se conoce como *transporte activo secundario*.

Las clases de transporte logrado en un segmento de nefrona particular dependen principalmente de qué transportadores hay y de si están embebidos en la membrana luminal o basolateral. En la figura 28-3 se muestra un modelo general de transporte tubular renal, y puede resumirse como sigue:

1. La Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) (bomba de sodio) en la membrana basolateral hidroliza ATP, lo que da por resultado el transporte de Na^+ a los espacios intercelular e intersticial, el ingreso de K^+ en la célula y el establecimiento y conservación de un gradiente electroquímico del Na^+ a través de la membrana celular dirigido hacia el interior. Aunque hay otras ATPasas en células epiteliales renales seleccionadas y participan en el transporte de solutos específicos (p. ej., Ca^{2+}-ATPasa y H^+-ATPasa), casi todo el transporte en el riñón se debe a la abundancia de Na^+,K^+-ATPasa en las membranas basolaterales de las células epiteliales renales y la separación de Na^+ y K^+ a través de la membrana celular.
2. El Na^+ puede difundirse a través de la membrana luminal *por medio de* canales del mismo hacia la célula epitelial por el gradiente electroquímico para Na^+ que se establece mediante las Na^+,K^+-ATPasas basolaterales. Además, la energía libre disponible en el gradiente electroquímico para Na^+ es aprovechada por las proteínas integrales en la membrana luminal, lo que da como resultado cotransporte de diversos solutos contra sus gradientes electroquímicos mediante simportadores (p. ej., Na^+-glucosa, Na^+-$H_2PO_4^-$, Na^+-aminoácido). Este proceso genera movimiento del Na^+ y solutos cotransportados fuera de la luz tubular hacia la célula. Asimismo, los antiportes (p. ej., Na^+-H^+) cotransportan Na^+ fuera de la luz tubular, y algunos solutos hacia adentro de esta última.
3. El Na^+ sale de la membrana basolateral hacia los espacios intercelular e intersticial *por medio de* la bomba de Na^+ o de simportadores o antiportadores en la membrana basolateral.
4. La acción de simportadores enlazados a Na^+ en la membrana luminal hace que la concentración de sustratos para esos simportadores aumente en la célula epitelial. Esos gradientes electroquímicos permiten la difusión simple o el transporte mediado (simportadores, antiportadores, uniportadores y canales) de solutos hacia los espacios intercelular e intersticial.

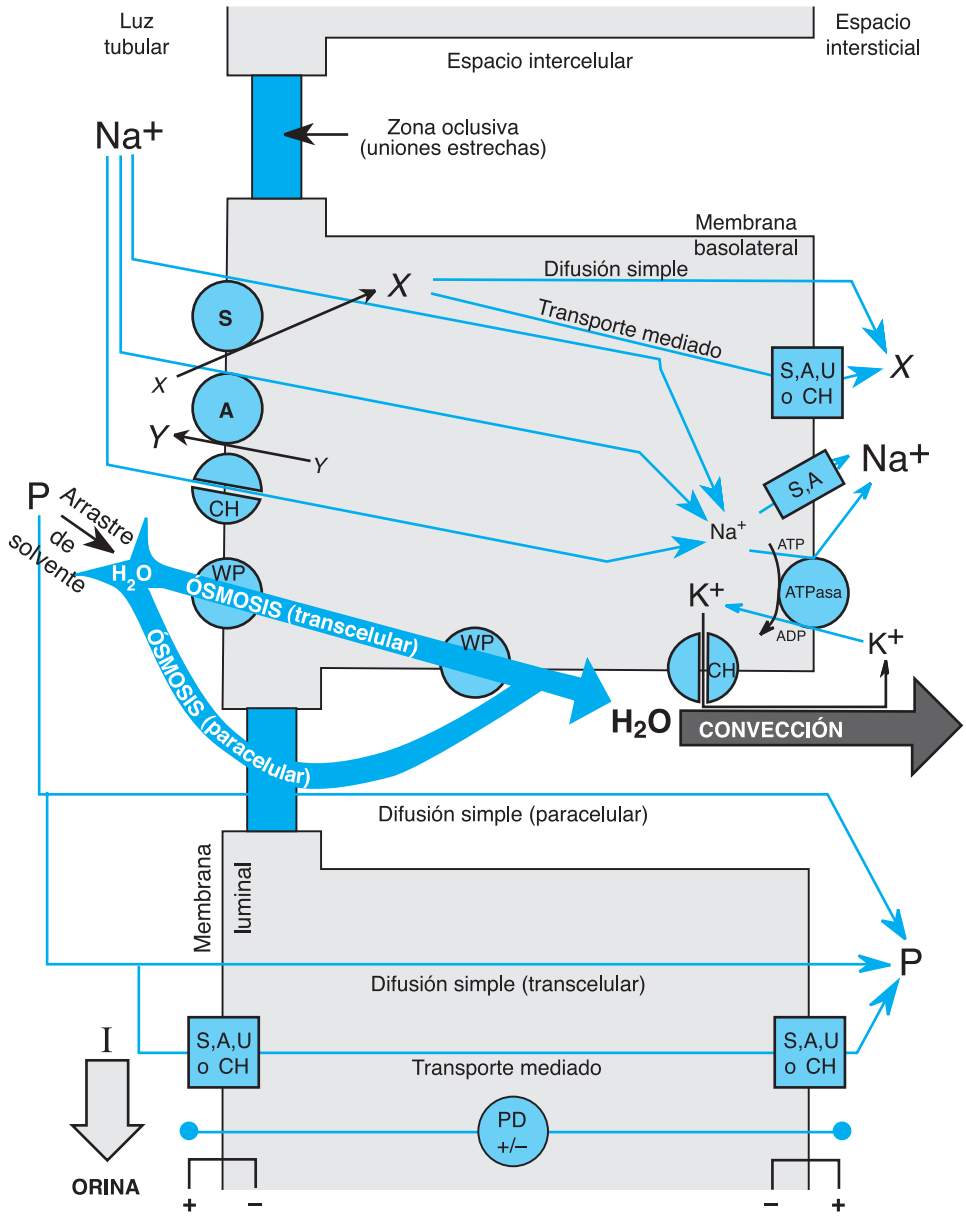


Figura 28-3. ***Mecanismo genérico de transporte en células epiteliales renales (véanse los detalles en el texto).*** S, simportador; A, antiportador; CH, canal de iones *(channel);* WP, poro para agua *(water pore);* U, uniportador; ATPasa, Na^+,K^+-ATPasa (bomba de sodio); *X* y *Y,* solutos transportados; *P,* solutos permeables para membrana (reabsorbibles); *I,* solutos impermeables para membrana (no reabsorbibles); PD, diferencia de potencial *(potential difference)* a través de la membrana o célula indicada.

5. La acumulación del Na^+ y otros solutos en el espacio intercelular crea un pequeño diferencial de presión osmótica a través de la célula epitelial. En el epitelio permeable al agua, esta última se mueve hacia los espacios intercelulares, impulsada por el diferencial de presión osmótica. El agua se mueve tanto a través de poros acuosos en las membranas celulares luminal y basolateral, como a través de las uniones estrechas (vía paracelular). El flujo copioso de agua lleva algunos solutos hacia el espacio intercelular por medio de arrastre de solvente.
6. El movimiento de agua hacia el espacio intercelular concentra otros solutos en el líquido tubular; esto produce un gradiente electroquímico para esas sustancias a través del epitelio. A continuación, los solutos permeables a la membrana se mueven por sus gradientes electroquímicos hacia el espacio intercelular por las vías tanto transcelular (difusión simple, simportadores, antiportadores, uniportadores y canales) como paracelular. Los solutos impermeables a membrana permanecen en la luz tubular y se excretan en la orina con un volumen obligatorio de agua.
7. Conforme agua y solutos se acumulan en el espacio intercelular aumenta la presión hidrostática, lo que proporciona una fuerza impulsora para el flujo copioso de agua. Este último transporta solutos (convección de solutos) desde el espacio intercelular hacia el intersticial y, por último, hacia los capilares peritubulares. El movimiento de líquido hacia estos últimos está regido por las mismas fuerzas de Starling que determinan el movimiento de líquido transcapilar para cualquier lecho capilar.

Mecanismo de secreción de ácidos y bases orgánicos. Los riñones son órganos importantes en la eliminación de sustancias químicas orgá-

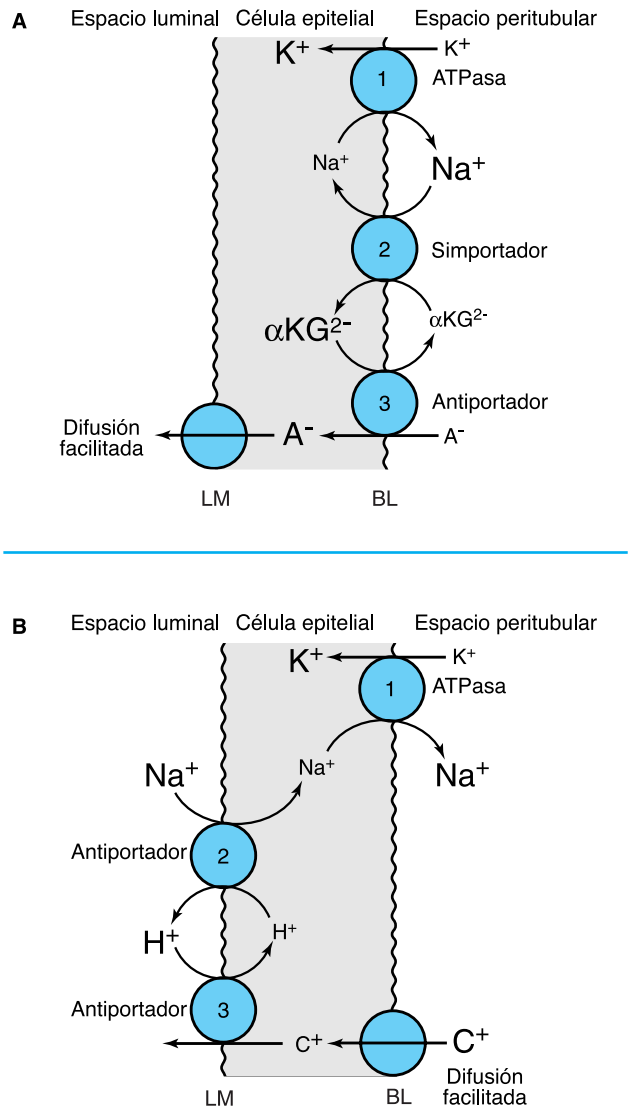


Figura 28-4. ***Mecanismos de secreción de ácidos (A) y bases (B) orgánicos en los túbulos proximales.*** Los números 1, 2 y 3 se refieren al transporte activo primario, secundario y terciario. A^-, ácido orgánico (anión); C^+, base orgánica (catión); αKG^{2-}, cetoglutarato *α (ketoglutarate)*, pero también otros dicarboxilatos. BL y LM se refieren a las membranas basolateral y luminal, respectivamente.

nicas del cuerpo. Las moléculas orgánicas pueden entrar en los túbulos renales mediante filtración glomerular de moléculas no unidas a proteínas plasmáticas, o secretarse de modo activo directamente hacia los túbulos. Los túbulos proximales tienen un sistema de transporte muy eficaz para ácidos orgánicos, y uno igual de eficaz, pero separado, para las bases orgánicas. En la figura 28-4 se ilustran los modelos actuales para esos sistemas secretores. Ambos sistemas reciben energía mediante una bomba de sodio en la membrana basolateral, incluyen transporte activo secundario y terciario, y utilizan un paso de difusión facilitada. Hay cuando menos nueve ácidos orgánicos y cinco bases orgánicas de transporte diferentes; aún no se conocen con precisión las funciones exactas que tienen estos transportadores en el acarreo de ácidos y bases orgánicos (Dresser *et al.*, 2001). Una familia de transportadores de aniones orgánicos (*organic anion transporters*, OAT) contratransporta aniones orgánicos con dicarboxilatos (fig. 28-4*A*). Muy probablemente, los OAT existen como dodecaspanos helicoidales *α* conectados por segmentos cortos de casi 10 aminoácidos o menos, excepto las extensiones grandes de interconexión de aminoácidos entre las hélices 1, 2, 6 y 7 (Eraly *et al.*, 2004).

Manipulación renal de aniones y cationes específicos. La resorción de iones cloro (Cl^-) por lo general sigue a la resorción del Na^+. En segmentos del túbulo con uniones estrechas de resistencia baja (es decir, epitelio "con escape"), como los túbulos proximales y la rama ascendente gruesa, el movimiento de Cl^- tal vez ocurra de manera paracelular. Respecto del flujo transcelular de Cl^-, este último cruza la membrana luminal *por medio de* antiporte con formato y oxalato (túbulos proximales), simporte con Na^+/K^+ (rama ascendente gruesa), simporte con Na^+ (túbulo contorneado distal) y antiporte con bicarbonato (HCO_3^-) (sistema del conducto colector). El Cl^- cruza la membrana basolateral *por medio de* simporte con K^+ (túbulos proximales y rama ascendente gruesa), antiporte con Na^+/HCO_3^- (túbulos proximales) y canales del Cl^- (rama ascendente gruesa, túbulo contorneado distal, sistema de conductos colectores).

Ochenta a 90% del K^+ filtrado se resorbe en los túbulos proximales (difusión y arrastre de solvente) y la rama ascendente gruesa (difusión), en gran parte *por medio de* la vía paracelular. En contraste, el túbulo contorneado distal y el sistema de conductos colectores secretan volúmenes variables de K^+, *por medio de* una vía conductiva (mediada por canal). La regulación de la tasa de secreción de K^+ en el sistema de conductos colectores, en particular mediante aldosterona, permite que la excreción urinaria de K^+ se equipare con la ingestión en la dieta. La diferencia de potencial transepitelial (V_T), positiva en la luz en la rama ascendente gruesa, y negativa en la luz en el sistema de conductos colectores, proporciona una importante fuerza impulsora para la resorción y secreción de K^+, respectivamente.

Casi todo el Ca^{2+} filtrado (alrededor del 70%) se resorbe en el túbulo proximal por difusión pasiva *a través de* una vía paracelular. Otro 25% se resorbe en la rama ascendente gruesa en parte por una vía paracelular impulsada por el V_T positivo en la luz y por otra mediante resorción transcelular activa de Ca^{2+} regulada por la hormona paratiroidea ([*parathyroid hormone*, PTH]; *véase* cap. 61). Casi todo el Ca^{2+} restante se resorbe en el DCT *a través de* una vía transcelular. Esta última en la rama ascendente gruesa y el DCT incluye el flujo pasivo de entrada de Ca^{2+} *a través de* la membrana luminal por canales del Ca^{2+}, seguido de la salida de Ca^{2+} a través de la membrana basolateral por una Ca^{2+}-ATPasa. Asimismo, en el DCT, el Ca^{2+} cruza la membrana basolateral *a través de* antiporte de Na^+-calcio.

El fosfato inorgánico (*inorganic phosphate*, P_i) se resorbe en gran parte (80% de la carga filtrada) en el túbulo proximal. Un simportador de Na^+-P_i utiliza la energía libre del gradiente electroquímico del Na^+ para transportar P_i al interior de la célula. El simportador Na^+-P_i es inhibido por la hormona paratiroidea (PTH). El P_i sale de la membrana basolateral a lo largo de su gradiente electroquímico por un sistema de transporte que aún no se comprende bien.

Sólo 20 a 25% de los iones magnesio (Mg^{2+}) se resorben en los túbulos proximales y únicamente 5% en el túbulo contorneado distal y sistema de conductos colectores. La mayor parte del Mg^{2+} es resorbido en la rama ascendente gruesa *por medio de* una vía paracelular impulsada por la diferencia de potencial transepitelial (V_T) positiva en la luz. Con todo, también puede haber movimiento transcelular de Mg^{2+} con salida basolateral *por medio de* antiporte de Na^+-Mg^{2+} o de Mg^{2+}-trifosfatasa de adenosina.

Los túbulos renales tienen importancia extrema en la resorción de HCO_3^- y secreción de protones (acidificación tubular); de este modo, son trascendentales en la conservación del equilibrio acidobásico. En la sección acerca de inhibidores de la anhidrasa carbónica se describen esos procesos.

PRINCIPIOS DEL EFECTO DIURÉTICO

Por definición, los diuréticos son fármacos que aumentan la tasa de flujo urinario; aun así, los que son útiles en clínica también incrementan la tasa de excreción del Na^+ (natriuresis) y de un anión acompañante, por lo general Cl^-. En el organismo, el NaCl es el principal determinante del volumen de líquido extracelular, y casi todas las aplicaciones clínicas de los diuréticos se dirigen a reducir dicho volumen al disminuir el contenido corporal total de NaCl. Un desequilibrio sostenido entre la ingestión del Na^+ en la dieta y la pérdida del Na^+ es incompatible con la vida. Un balance positivo sostenido del Na^+ daría como resultado sobrecarga de volumen con edema pulmonar, y uno negativo sostenido originaría disminución del volumen y colapso cardiovascular. Si bien el suministro continuo de un diurético causa déficit neto sostenido del Na^+ corporal total, la evolución temporal de la natriuresis es finita, puesto que los mecanismos compensadores equilibran la excreción del Na^+ con la captación del mismo, fenómeno conocido como *freno diurético*. Esos mecanismos compensadores, o de freno, incluyen activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, decremento de la presión arterial (que reduce la natriuresis-presión), hipertrofia de las células epiteliales renales, incremento de la expresión de transportadores epiteliales renales y quizás alteraciones de las hormonas natriuréticas como el péptido natriurético auricular (Ellison, 1999).

Históricamente, la clasificación de los diuréticos se basó en un mosaico de ideas como el sitio de acción (diuréticos de asa), eficacia (diuréticos de límite alto), estructura química (diuréticos tiazídicos), similitud de acción con otros diuréticos (diuréticos parecidos a tiazida), efectos sobre la excreción de potasio (diuréticos ahorradores de potasio) y otros. Sin embargo, puesto que el mecanismo de acción de cada una de las principales clases de diuréticos ahora se entiende razonablemente bien, en la actualidad es posible un esquema de clasificación basado en el mecanismo de acción, y se usará en este capítulo.

Los diuréticos no sólo alteran la eliminación del Na^+, sino que también modifican la manipulación renal de otros cationes (p. ej., K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}), aniones (p. ej., Cl^-, HCO_3^- y $H_2PO_4^-$) y ácido úrico; además, pueden alterar de manera indirecta la hemodinámica renal. En el cuadro 28-1 se comparan los efectos generales de las principales clases de diuréticos.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La *acetazolamida* (DIAMOX) es el prototipo de fármaco que ha tenido utilidad limitada como diurético, pero que ha sido importante en la creación de los conceptos fundamentales de fisiología y farmacología renales.

Propiedades químicas. Cuando la sulfanilamida se introdujo como antibiótico, se detectó a la acidosis metabólica como efecto adverso. Esta observación generó estudios *in vitro* e *in vivo*, en los cuales se demostró que la sulfanilamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Después fue sintetizado un enorme número de sulfamidas, y éstas fueron objeto de pruebas en cuanto a la capacidad de inhibir a la anhidrasa carbónica; de esos compuestos, la acetazolamida se ha estudiado de manera más extensa. En el cuadro 28-2 se listan las estructuras químicas de los tres inhibidores de la anhidrasa carbónica disponibles en la actualidad en Estados Unidos: acetazolamida, *diclorfenamida* (DARANIDE) y *metazolamida* (GLAUCTABS). El motivo molecular común de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es una mitad sulfamida no sustituida.

Mecanismo y sitio de acción. Las células endoteliales de los túbulos proximales están ricamente dotadas de la metaloenzima con zinc anhidrasa carbónica, que se encuentra en las membranas luminal y basolateral (anhidrasa carbónica tipo IV, una enzima unida a la membrana por un enlace de glucosilfosfatidilinositol), así como en el citoplasma (anhidrasa carbónica tipo II). La anhidrasa carbónica tiene un cometido fundamental en la resorción de $NaHCO_3$ y la secreción de ácido.

En los túbulos proximales, la energía libre en el gradiente del Na^+ establecida mediante la bomba del Na^+ basolateral es usada por un antiportador de Na^+-H^+ (conocido también como intercambiador de Na^+-H^+ [*Na^+-H^+ exchanger*, NHE]) en la membrana luminal para transportar H^+ hacia la luz tubular en intercambio por Na^+ (fig. 28-5). En la luz, el H^+ reacciona con el HCO_3^- filtrado para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que se descompone con rapidez a dióxido de carbono (CO_2) y agua en presencia de anhidrasa carbónica en el borde en cepillo. En situaciones normales, la reacción entre CO_2 y agua es lenta pero la anhidrasa carbónica acelera de modo reversible esta reacción varios miles de veces. El CO_2 es lipófilo y se difunde con rapidez a través de la membrana luminal hacia la célula epitelial, donde reacciona con agua para formar H_2CO_3, reacción catalizada por la anhidrasa carbónica citoplásmica. (La reacción real catalizada por la anhidrasa carbónica es $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$; sin embargo, $H_2O \rightarrow OH^- + H^+$, y $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$, de modo que la reacción neta es $H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3$.) La operación continua del antiportador de Na^+-H^+ conserva una concentración baja de protones en la célula, de modo que el H_2CO_3 se ioniza de manera espontánea para formar H^+ y HCO_3, lo que crea un gradiente electroquímico para HCO_3^- a través de la membrana basolateral. El gradiente electroquímico para HCO_3^- es usado por un simportador de Na^+-HCO_3^- (llamado también cotransportador de Na^+-HCO_3^- [*Na^+-HCO_3^- cotransporter*, NBC]) en la membrana basolateral para transportar $NaHCO_3$ hacia el espacio intersticial. El efecto neto de este proceso es transporte de $NaHCO_3$ desde la luz tubular hacia el espacio intersticial, seguido por movimiento de agua (resorción isotónica). La eliminación de agua concentra el Cl^- en la luz tubular, y en consecuencia el Cl^- se difunde por su gradiente de concentración hacia el intersticio *por medio de* la vía paracelular.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica en potencia inhiben (la concentración inhibidora de 50% [IC_{50}] para la

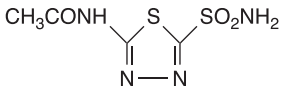
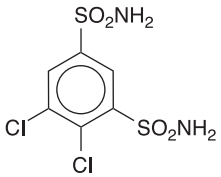
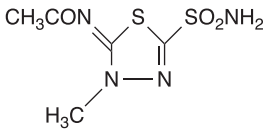
Cuadro 28-1

*Efectos excretores y hemodinámicos renales de los diuréticos**

	CATIONES					ANIONES			ÁCIDO ÚRICO		HEMODINÁMICA RENAL			
	Na^+	K^+	$H^{+\dagger}$	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO_3^-	$H_2PO_4^-$	Agudo	Crónico	RBF	GFR	FF	TGF
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (el sitio de acción primario son los túbulos proximales)	+	++	−	NC	V	(+)	++	++	I	−	−	−	NC	+
Diuréticos osmóticos (el sitio de acción primario es el asa de Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	−	I
Inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (el sitio de acción primario es la rama ascendente gruesa)	++	++	+	++	++	++	+‡	+‡	+	−	V(+)	NC	V(−)	−
Inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- (el sitio de acción primario es el túbulo contorneado distal)	+	++	+	V(−)	V(+)	+	+‡	+‡	+	−	NC	V(−)	V(−)	NC
Inhibidores de los canales del sodio del epitelio renal (el sitio de acción primario es la parte final de los túbulos distales, y los conductos colectores)	+	−	−	−	−	+	(+)	NC	I	−	NC	NC	NC	NC
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (el sitio de acción primario es la parte final de los túbulos distales, y los conductos colectores)	+	−	−	I	−	+	(+)	I	I	−	NC	NC	NC	NC

*Salvo por el ácido úrico, los cambios son para efectos agudos de los diuréticos, en ausencia de disminución importante de volumen, que desencadenaría ajustes fisiológicos complejos; ++, +, (+), −, NC, V, V(+), V(−) e I indican incremento extraordinario, incremento leve a moderado, incremento mínimo, decremento, ningún cambio, efecto variable, incremento variable, decremento variable y datos insuficientes, respectivamente. En lo que se refiere a los cationes y los aniones, los efectos indicados denotan cambios absolutos en la excreción fraccionada. RBF, flujo sanguíneo renal; GFR, filtración glomerular; FF, fracción de filtración; TGF, retroalimentación tubuloglomerular. †H^+, ácido titulable y NH_4^+. ‡En términos generales, los efectos en cuestión se limitan a agentes individuales que inhiben la anhidrasa carbónica. Sin embargo, existen excepciones notables en que los inhibidores de simporte incrementan los niveles de bicarbonato y fosfato (como la metolazona o la bumetanida) (*véase* Puschett y Winaver, 1992).

Cuadro 28-2
Inhibidores de la anhidrasa carbónica

FÁRMACO	ESTRUCTURA	POTENCIA RELATIVA	ABSORCIÓN ORAL	$t_{\frac{1}{2}}$ (HORAS)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Acetazolamida (DIAMOX)		1	~100%	6-9	R
Diclorfenamida (DARAMIDE)		30	ID	ID	ID
Metazolamida (GLAUCTABS)		>1; <10	~100%	~14	~25 R, ~75% M

Abreviaturas: R, excreción renal del fármaco intacto; M, metabolismo; ID, datos insuficientes.

acetazolamida es de 10 n*M*) las formas tanto unida a membrana como citoplásmica de la anhidrasa carbónica, lo cual da como resultado supresión casi completa de la resorción de $NaHCO_3$ en los túbulos proximales. Los estudios con un inhibidor de anhidrasa carbónica de alto peso molecular que inhibe únicamente la enzima luminal, a causa de la limitada permeabilidad celular, indican que la inhibición de los "fondos comunes" de anhidrasa carbónica propios de la membrana y del citoplasma contribuye a la actividad diurética de los inhibidores de dicha enzima. Debido al gran exceso de anhidrasa carbónica en los túbulos proximales, es necesario inhibir un alto porcentaje de la actividad enzimática antes que se observe un efecto sobre la excreción de electrólitos. Si bien los túbulos proximales son los principales sitios de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, esta última también participa en la secreción de ácido titulable en el sistema de conductos colectores (proceso que incluye una bomba de protones); por ende, este último es un sitio de acción secundario para dicha clase de medicamentos.

Efectos en la excreción urinaria. La inhibición de la anhidrasa carbónica se relaciona con aumento rápido de la excreción urinaria de HCO_3^- hasta un 35% de la carga filtrada. Esto, junto con la inhibición de la secreción titulable de ácido y amoníaco en el sistema de conductos colectores, incrementa el pH urinario hasta alrededor de 8 y genera aparición de acidosis metabólica. De cualquier modo, incluso con un grado alto de inhibición de la anhidrasa carbónica, 65% del HCO_3^- es rescatado de la excreción mediante mecanismos que se entienden poco y que pueden comprender resorción de HCO_3^- independiente de la anhidrasa carbónica en sitios

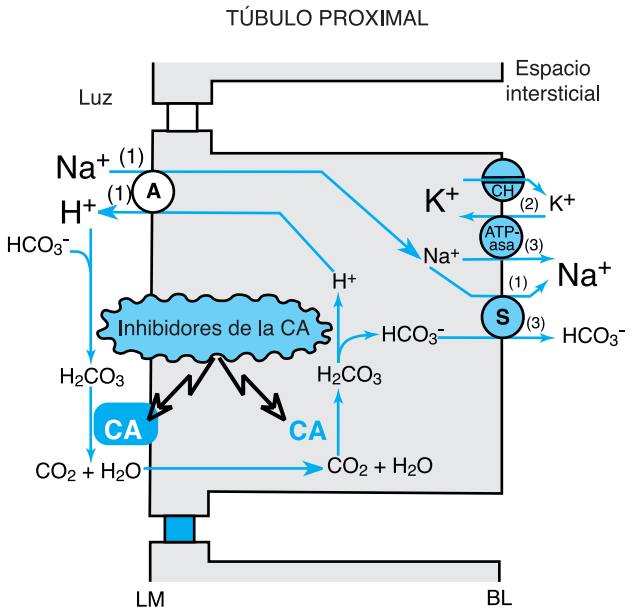


Figura 28-5. ***Resorción de $NaHCO_3$ en los túbulos proximales y mecanismo del efecto diurético de los inhibidores de la anhidrasa carbónica.*** A, antiportador; S, simportador; CH, canal de ion; CA, anhidrasa carbónica *(carbonic anhydrase).* (La reacción real catalizada por la anhidrasa carbónica es $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$; sin embargo, $H_2O \rightarrow OH^- + H^+$, y $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$, de modo que la reacción neta es $H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3$.) Los números entre paréntesis indican estoiquiometría. BL y LM se refieren a las membranas basolateral y luminal, respectivamente.

corriente abajo. La inhibición del mecanismo de transporte descrito en la sección previa incrementa la liberación del Na^+ y Cl^- hacia el asa de Henle, que tiene gran capacidad de resorción, y captura la mayor parte del Cl^- y una porción del Na^+. De este modo, sólo ocurre un pequeño aumento de la eliminación de Cl^-; el HCO_3^- es el principal anión que se excreta junto con los cationes Na^+ y K^+. La excreción fraccionada del Na^+ puede ser hasta de 5%, y la de K^+ hasta de 70%. La excreción aumentada de K^+ depende del incremento de la liberación del Na^+ hacia la parte distal de la nefrona. El mecanismo por el cual la liberación distal aumentada del Na^+ incrementa la excreción de K^+ se describe en la sección referente a inhibidores de los canales del sodio. Otros mecanismos que contribuyen a acrecentar la excreción de K^+ incluyen el aumento de la secreción de K^+ por el conducto colector dependiente del flujo, la liberación no osmótica de vasopresina y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (Wilcox, 1999). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan la excreción de fosfato (por un mecanismo desconocido), pero producen poco efecto o ninguno sobre la de Ca^{2+}, o Mg^{2+}. Los efectos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica sobre la excreción renal son autolimitados, quizá porque conforme aparece acidosis metabólica, la carga filtrada de HCO_3^- disminuye hasta el grado en que la reacción no catalizada entre CO_2 y agua basta para alcanzar resorción de HCO_3^-.

Efectos en la hemodinámica renal. Al inhibir la resorción proximal, los inhibidores de la anhidrasa carbónica incrementan la liberación de solutos hacia la mácula densa. Esto desencadena retroalimentación tubuloglomerular (TGF), que incrementa la resistencia arteriolar aferente y reduce el flujo sanguíneo renal (*renal blood flow,* RBF) y filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR).

Otros efectos. La anhidrasa carbónica se encuentra en varios tejidos extrarrenales, entre ellos ojos, mucosa gástrica, páncreas, sistema nervioso central (SNC) y eritrocitos. La anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos media la formación de grandes volúmenes de HCO_3^- en el humor acuoso; por ello, la inhibición de esta enzima disminuye la formación de este último y en consecuencia reduce la presión intraocular (*intraocular pressure,* IOP). La acetazolamida suele causar parestesias y somnolencia, lo que sugiere un efecto de los inhibidores de la anhidrasa carbónica en el sistema nervioso central. La eficacia de la acetazolamida en la epilepsia se debe en parte a la producción de acidosis metabólica; sin embargo, los efectos directos de este fármaco en el sistema nervioso central también contribuyen a su efecto anticonvulsivo. Debido a la interferencia en la actividad de la anhidrasa carbónica de eritrocitos, los inhibidores de dicha hormona incrementan las concentraciones de CO_2 en los tejidos periféricos y las disminuyen en el gas espirado. Las dosis grandes de inhibidores de anhidrasa carbónica reducen la secreción de ácido gástrico, pero esto no tiene aplicaciones terapéuticas. La acetazolamida causa vasodilatación en el ser humano abriendo canales vasculares de K^+ activados por Ca^{2+} (Pickkers *et al.*, 2001); sin embargo, aún no se aclara la importancia clínica de este efecto.

Absorción y eliminación. En el cuadro 28-2 se listan la biodisponibilidad oral, la semivida plasmática y la vía de eliminación de los tres inhibidores de la anhidrasa carbónica disponibles en la actualidad. La anhidrasa carbónica se une con avidez a dichos inhibidores y, en consecuencia, los tejidos con alto contenido de esta enzima tendrán concentraciones mayores de inhibidores de la anhidrasa carbónica después de su aplicación general.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas. Las reacciones tóxicas graves a los inhibidores de la anhidrasa carbónica son poco frecuentes; sin embargo, tales fármacos son derivados de la sulfamida y, al igual que otras sulfamidas, pueden causar depresión de la médula ósea, toxicidad cutánea y lesiones renales parecidas a las que genera la sulfamida, así como reacciones alérgicas en pacientes hipersensibles a estas últimas (*véase* cap. 43). Con dosis altas, muchos individuos muestran somnolencia y parestesias. Casi todos los efectos adversos, las contraindicaciones e interacciones farmacológicas son consecutivas a la alcalinización urinaria o la acidosis metabólica, entre ellas: 1) desviación del amoníaco de origen renal desde la orina hacia la circulación general, proceso que puede inducir encefalopatía hepática (esos medicamentos están contraindicados en sujetos con cirrosis hepática); 2) formación de cálculos y cólico ureteral debidos a precipitación de sales de fosfato de calcio en una orina alcalina; 3) empeoramiento de la acidosis metabólica o respiratoria (los fármacos están contraindicados en individuos con acidosis hiperclorémica o neumopatía obstructiva crónica grave), y 4) reducción de la excreción urinaria de bases orgánicas débiles.

Aplicaciones terapéuticas. Aunque la *acetazolamida* se usa para tratar edema, la eficacia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica como agentes únicos es baja; estos inhibidores no se usan ampliamente a este respecto. Sin embargo, los estudios de Knauf y Mutschler (1997) indican que la combinación de acetazolamida con diuréticos que bloquean la resorción de Na^+ en los sitios más distales en la nefrona origina una notoria respuesta natriurética en pacientes con excreción fraccionada basal baja de Na^+ ($<0.2\%$) que son resistentes a monoterapia diurética. Aun así, la eficacia a largo plazo de los inhibidores de anhidrasa carbónica a menudo se ve afectada por la aparición de acidosis metabólica.

La principal indicación de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es el glaucoma de ángulo abierto. Dichos inhibidores también pueden utilizarse en el glaucoma secundario y antes de operaciones para corregir glaucoma agudo por cierre de ángulo con objeto de disminuir la presión ocular (*véase* cap. 63). La acetazolamida también se usa en el tratamiento de la epilepsia (*véase* cap. 19); aun así, es posible que la aparición rápida de tolerancia limite la eficacia de los

inhibidores de la anhidrasa carbónica en dicha enfermedad. La acetazolamida proporciona alivio sintomático en sujetos con enfermedad aguda de montaña; comoquiera que sea, es más apropiado administrarla como medida profiláctica (Coote, 1991). La acetazolamida también es útil en personas con parálisis periódica familiar (Links *et al.*, 1988). No está claro el mecanismo de los efectos beneficiosos de la acetazolamida en la enfermedad de montaña y parálisis periódica familiar, pero tal vez se relacione con la inducción de acidosis metabólica. Por último, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden ser útiles para corregir una alcalosis metabólica, en especial la dependiente de incrementos de la excreción de H^+ inducidos por diuréticos.

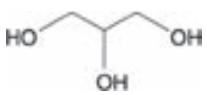
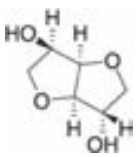
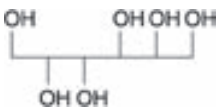
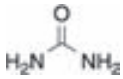
DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Son compuestos que se filtran libremente en el glomérulo, sufren resorción limitada por los túbulos renales y son relativamente inertes desde el punto de vista farmacológico. Se proporcionan en dosis cuya magnitud basta para incrementar mucho la osmolalidad del plasma y líquido tubular. En el cuadro 28-3 se presentan las estructuras moleculares de los cuatro diuréticos osmóticos disponibles en la actualidad: *glicerina* (OSMOGLYN), *isosorbida* (ISMOTIC), *manitol* (OSMITROL) y *urea* (UREAPHIL).

Mecanismo y sitio de acción. Durante muchos años se creyó que los diuréticos osmóticos actuaban de manera primaria en los túbulos proximales. Al desempeñarse como solutos no reabsorbibles, se razonó que dichos diuréticos limitarían la ósmosis de agua hacia el espacio intersticial y, así, reducirían la concentración luminal del Na^+ al grado que cesara la resorción neta de este último. Aunque los estudios iniciales de micropunción apoyaron este concepto, trabajos subsecuentes sugirieron que, si bien este mecanismo es operativo, tal vez sólo tenga una importancia secundaria y que el principal sitio de acción de los diuréticos osmóticos es el asa de Henle.

Al extraer agua de los compartimientos intracelulares, los diuréticos osmóticos expanden el volumen de líquido extracelular, disminuyen la viscosidad sanguínea e inhiben la liberación de renina. Esos efectos incrementan el flujo sanguíneo renal, y el aumento del flujo sanguíneo de la médula renal elimina NaCl y urea de esta última estructura, lo cual disminuye de este modo la tonicidad medular. Asimismo, bajo algunas circunstancias, las prostaglandinas pueden contribuir a la vasodilatación renal y el lavado medular inducido por diuréticos osmóticos. Una reducción de la tonicidad medular causa decremento de la extracción de agua desde la rama delgada descendente, lo que a su vez limita la concentración de NaCl del líquido tubular que entra a esa rama. Este último efecto reduce la resorción pasiva de NaCl en la rama delgada ascendente. Además, la notoria capacidad de los diuréticos osmóticos para inhibir la resorción de Mg^{2+}, catión que se resorbe principalmente en la rama ascendente gruesa, sugiere que los diuréticos osmóticos también interfieren en los procesos de transporte en la rama ascendente gruesa. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Cuadro 28-3
Diuréticos osmóticos

FÁRMACO	ESTRUCTURA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{\frac{1}{2}}$ (horas)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Glicerina (OSMOGLYN)		Activo por vía oral	0.5-0.75	~80% M ~20% U
Isosorbida (ISMOTIC)		Activo por vía oral	5-9.5	R
Manitol (OSMITROL)		Insignificante	0.25-1.7*	~80% R ~20% M + B
Urea (UREAPHIL)		Insignificante	ID	R

*En insuficiencia renal, 6-36. *Abreviaturas:* R, excreción renal del fármaco intacto; M, metabolismo; B, excreción del fármaco intacto en la bilis; U, vía desconocida de eliminación *(unknown);* ID, datos insuficientes.

En resumen, los diuréticos osmóticos actúan en el túbulo proximal y en el asa de Henle; esta última constituye el sitio primario de acción. Asimismo, dichos diuréticos quizá realizan su acción por medio de un efecto osmótico en los túbulos y al reducir la tonicidad medular.

Efectos en la excreción urinaria. Los diuréticos osmóticos aumentan la excreción urinaria de casi todos los electrólitos, entre ellos Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^- y fosfato.

Efectos en la hemodinámica renal. Como ya fue indicado en la sección precedente, los diuréticos osmóticos incrementan el flujo sanguíneo renal mediante diversos mecanismos; dilatan la arteriola aferente, lo que aumenta la presión hidrostática en los capilares glomerulares (P_{GC}), y diluyen el plasma, lo cual aminora la presión coloidosmótica media en los capilares glomerulares (Π_{GC}). Estos efectos aumentarían la filtración glomerular porque los diuréticos osmóticos también aumentan la presión hidrostática en el espacio de Bowman (P_T). En general, la filtración glomerular de nefrona única superficial está aumentada, pero la filtración glomerular total muestra poco cambio.

Absorción y eliminación. En el cuadro 28-3 se listan la biodisponibilidad oral, semivida plasmática y vía de eliminación de los cuatro diuréticos osmóticos disponibles en la actualidad. La glicerina y la isosorbida pueden administrarse por vía oral, en cuanto que el manitol y la urea deben proporcionarse por vía intravenosa.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas. Los diuréticos osmóticos están distribuidos en el líquido extracelular y contribuyen a la osmolalidad extracelular. Así, se extrae agua desde los compartimientos intracelulares y se expande el volumen de líquido extracelular. En insuficiencia cardíaca o congestión pulmonar, esto puede originar edema pulmonar manifiesto. La extracción también genera hiponatriemia, que puede explicar los efectos adversos frecuentes, entre ellos cefalea, náusea y vómito. Por otro lado, la pérdida de más agua que de electrólitos tal vez produzca hipernatriemia y deshidratación. En general, los diuréticos osmóticos están contraindicados en personas con anuria debida a nefropatía grave o que no muestran respuesta a la dosis de prueba de los fármacos. La urea puede causar trombosis o dolor si hay extravasación, y no se suministra a pacientes con función hepática alterada debido al riesgo de incremento de las concentraciones sanguíneas de amoníaco. Tanto el manitol como la urea están contraindicados en hemorragia intracraneal activa. La glicerina se metaboliza y puede causar hiperglucemia.

Aplicaciones terapéuticas. Un decremento rápido de la filtración glomerular, esto es, insuficiencia renal aguda (*acute renal failure*, ARF), es un padecimiento médico grave que sobreviene en 5% de los sujetos hospitalizados y se relaciona con mortalidad importante. La insuficiencia renal aguda puede depender de diversos padecimientos tanto extrínsecos (insuficiencia prerrenal y posrenal), como intrínsecos a los riñones. La necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*, ATN), o sea, daño de las células epiteliales de los túbulos, explica la mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda intrínseca. En modelos de animales, el manitol es eficaz para atenuar la reducción de la filtración glomerular vinculada con necrosis tubular aguda cuando se suministra antes del fenómeno isquémico o con nefrotoxina lesiva. La protección renal que proporciona el manitol puede deberse a eliminación de cilindros tubulares obstructivos, dilución de sustancias nefrotóxicas en el líquido tubular, reducción de la tumefacción de elementos tubulares *por medio de* extracción osmótica de agua, o todos o a una combinación de los anteriores. Aunque el manitol profiláctico es eficaz en modelos de necrosis tubular aguda, la eficacia clínica del manitol no se encuentra tan bien establecida. En casi ninguno de los estudios clínicos publicados se ha ejercido control, y estudios con testigos no han señalado beneficio alguno, en comparación con la hidratación por sí misma (*véase* Kellum, 1998). En sujetos con insuficiencia renal leve o moderada, la hidratación con una solución de cloruro de sodio al 0.45% tiene la misma eficacia o quizá mayor, que el manitol o la furosemida, para proteger de disminuciones en la filtración glomerular inducidas por medios de contraste usados en radiología (Solomon *et al.*, 1994). Los estudios de profilaxia con manitol indican eficacia en pacientes ictéricos que tendrán una intervención quirúrgica. Sin embargo, en las operaciones vasculares y a corazón abierto, el manitol profiláctico conserva el flujo urinario pero no la filtración glomerular. En necrosis tubular aguda establecida, el manitol aumenta el volumen de orina en algunos enfermos, y los sujetos en quienes la necrosis tubular aguda se convierte de oligúrica en no oligúrica parecen recuperarse con mayor rapidez y requieren menos diálisis en comparación con los individuos que no muestran respuesta al manitol (Levinsky y Bernard, 1988). Empero, no está claro si estos beneficios se deben al diurético o si quienes "presentan reacción" portan menos daño renal desde el inicio, en comparación con aquellos que "no muestran respuesta". No se recomienda proporcionar de manera repetida manitol a estos últimos, y en la actualidad se usan con mayor frecuencia los diuréticos de asa para convertir la necrosis tubular aguda oligúrica en no oligúrica.

Otro uso del manitol y de la urea incluye el tratamiento del síndrome de desequilibrio por diálisis. La eliminación demasiado rápida de solutos del líquido extracelular mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal reduce la osmolalidad del líquido extracelular. En consecuencia, el agua se mueve desde el compartimiento extracelular hacia el intracelular; esto origina hipotensión y síntomas del sistema nervioso central (cefalea, náusea, calambres musculares, inquietud, depresión del sistema nervioso central y crisis convulsivas). Los diuréticos osmóticos aumentan la osmolalidad del compartimiento del líquido extracelular y, así, desvían el agua de regreso al compartimiento extracelular.

Al incrementarse la presión osmótica del plasma, los diuréticos osmóticos extraen agua de los ojos y del cerebro. Los cuatro diuréticos de este tipo se usan para controlar la presión intraocular durante crisis agudas de glaucoma y en reducciones a corto plazo de la presión intraocular, tanto en el preoperatorio como en el posoperatorio, en sujetos que requieren intervención quirúrgica ocular. Asimismo, el manitol y la urea se utilizan para reducir el edema cerebral y la masa del encéfalo antes de neurocirugía y después de la misma.

INHIBIDORES DEL SIMPORTE DE Na^+-K^+-$2Cl^-$ (DIURÉTICOS DE ASA; DIURÉTICOS DE LÍMITE ALTO)

Los miembros de este grupo de diuréticos inhiben la actividad del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle; por ende, también se denominan *diuréticos de asa (o con acción en asa de Henle).* Si bien los túbulos proximales resorben alrededor de 65% del ultrafiltrado de Na^+, los diuréticos que actúan sólo en dichos túbulos poseen eficacia limitada porque la rama ascendente gruesa tiene gran capacidad de resorción y resorbe la mayor parte del líquido que se rechaza desde los túbulos proximales. Los diuréticos que actúan de modo predominante en sitios que se hallan después de la rama ascendente gruesa también poseen eficacia limitada, porque sólo un pequeño porcentaje de la carga filtrada del Na^+ alcanza alguna vez esos sitios más distales. En contraste, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ son sumamente eficaces; por ello, a menudo se denominan *diuréticos de límite alto.* La eficacia de los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle se debe a una combinación de dos factores: 1) bajo situaciones normales, alrededor de 25% de la carga de solutos del Na^+ filtrada se resorbe en la rama ascendente gruesa, y 2) los segmentos de nefrona posteriores a esta última rama no poseen la capacidad de resorción para rescatar el flujo de líquido rechazado que sale de dicha rama.

Propiedades químicas. Los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ son un grupo químicamente diverso (cuadro 28-4). En Estados Unidos, sólo se dispone en la actualidad de *furosemida* (LASIX), *bumetanida* (BUMEX), *ácido etacrínico* (EDECRIN) y *torsemida* (DEMADEX). La furosemida y bumetanida contienen una molécula sulfamida. El ácido etacrínico es un derivado del ácido fenoxiacético y la torsemida es una sulfonilurea.

Mecanismo y sitio de acción. Los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ actúan de manera primaria en la rama ascendente gruesa. La micropunción del túbulo contorneado distal muestra que los diuréticos de asa aumentan la liberación de solutos hacia afuera del asa de Henle. Asimismo, la microperfusión *in situ* de esta última y la microperfusión *in vitro* de la rama ascendente gruesa cortical indican inhibición del transporte mediante concentraciones bajas de furosemida en el líquido de perfusión. Algunos inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ pueden tener otros efectos en los túbulos proximales; con todo, no está clara la importancia de tales efectos.

Inicialmente se creyó que el Cl^- se transportaba mediante un transportador electrógeno activo en la membrana luminal, independiente del Na^+. El descubrimiento del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ sensible a furosemida en otros tejidos hizo que se investigara con mayor cuidado la dependencia del Na^+ del transporte de Cl^- en la porción cortical de la rama ascendente gruesa, perfundida, aislada, de conejo. Al eliminar de manera escrupulosa el Na^+ del líquido de perfusión luminal, se demostró que el transporte de Cl^- depende del sodio.

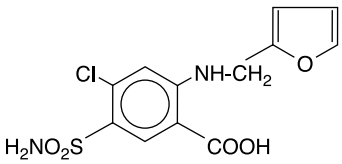
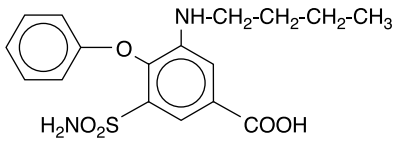
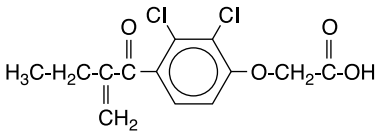
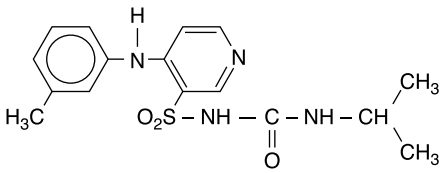
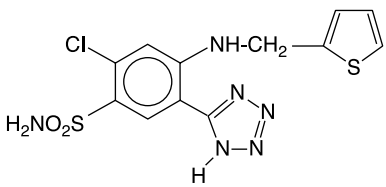
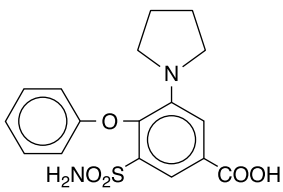
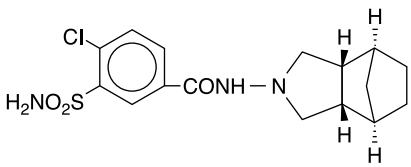
En la actualidad es bien aceptado que, en la rama ascendente gruesa, el flujo del Na^+, K^+ y Cl^- desde la luz hacia la célula epitelial está mediado por un simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (Hebert, 1999) (fig. 28-6). Este simportador captura la energía en el gradiente electroquímico del Na^+ establecido por la bomba del Na^+ basolateral y brinda transporte "corriente arriba" de K^+ y Cl^- hacia la célula. Los canales del K^+ en la membrana luminal (llamados *ROMK*) ofrecen una vía de conducción para el reciclado apical de este catión, y los canales de Cl^- basolaterales (denominados *CLC-Kb*) proporcionan un mecanismo de salida basolateral para el Cl^-. Las membranas luminales de las células epiteliales en la rama ascendente gruesa sólo tienen vías de conducción (canales) del K^+; por ende, el voltaje de la membrana apical está determinado por el potencial de equilibrio para K^+ (E_K) y es hiperpolarizado. En contraste, la membrana basolateral muestra canales para Cl^-, de modo que el voltaje de la membrana basolateral es menor que el potencial de equilibrio para K^+; es decir, la conductancia para Cl^- despolariza la membrana basolateral. La hiperpolarización de la membrana luminal y la despolarización de la membrana basolateral dan como resultado diferencia de potencial transepitelial de aproximadamente 10 mV, con positividad de la luz respecto del espacio intersticial. Esta diferencia de potencial positivo en la luz repele cationes (Na^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}) y, así, proporciona una importante fuerza impulsora para el flujo paracelular de esos cationes hacia el espacio intersticial.

Como su nombre lo indica, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ se unen al simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa y bloquean su función, lo cual lleva el transporte de sal de este segmento de la nefrona a un paro virtual. Se desconoce el mecanismo molecular por el cual esta clase de fármacos bloquea al simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, pero las pruebas sugieren que estos fármacos se fijan al sitio de unión del Cl^- (Hannafin *et al.*, 1983), situado en el dominio transmembrana de simportador (Isenring y Forbush, 1997). Los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ también inhiben la resorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la rama ascendente gruesa al suprimir la diferencia de potencial transepitelial que es la fuerza impulsora dominante en la resorción de esos cationes.

Los simportadores de Na^+-K^+-$2Cl^-$ constituyen una importante familia de moléculas de transporte que se encuentran en muchos epitelios secretores y de absorción. La glándula rectal del cazón es particu-

Cuadro 28-4

Inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (diuréticos de asa; diuréticos de límite alto)

FÁRMACO	ESTRUCTURA	POTENCIA RELATIVA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{\frac{1}{2}}$ (HORAS)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Furosemida (LASIX)		1	~60%	~1.5	~65% R, ~35% M‡
Bumetanida (BUMEX)		40	~80%	~0.8	~62% R, ~38% M
Ácido etacrínico (EDECRIN)		0.7	~100%	~1	~67% R, ~33% M
Torsemida (DEMADEX)		3	~80%	~3.5	~20% R, ~80% M
Axosemida*		1	~12%	~2.5	~27% R, ~63% M
Piretanida*		3	~80%	0.6-1.5	~50% R, ~50% M
Tripamida*		ID	ID	ID	ID

*No disponible en Estados Unidos. ‡En el caso de la furosemida, el metabolismo ocurre de manera predominante en el riñón. *Abreviaturas:* R, excreción renal del fármaco intacto; M, metabolismo; ID, datos insuficientes.

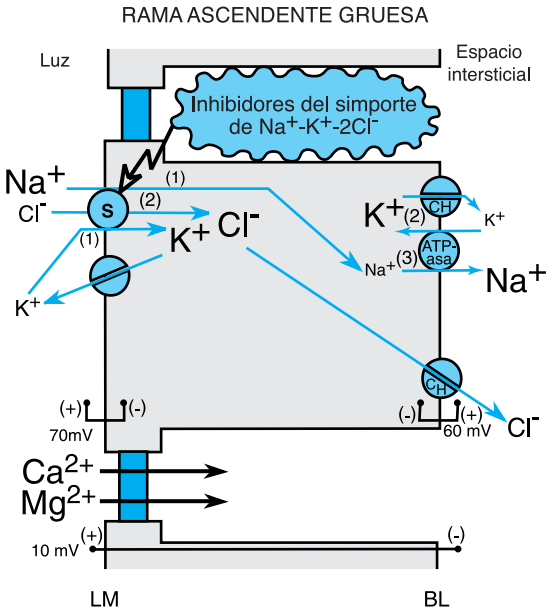


Figura 28-6. ***Resorción de NaCl en la rama ascendente gruesa y mecanismo del efecto diurético de los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$.*** S, simportador; CH, canales de iones. Los números entre paréntesis indican estoiquiometría. Los voltajes designados constituyen las diferencias de potencial a través de la membrana o célula indicada. El mecanismo que se ilustra aquí se aplica a los segmentos medular, cortical y posmacular de la rama ascendente gruesa. BL y LM indican las membranas basolateral y luminal, respectivamente.

larmente la fuente más rica de la proteína, y un cDNA que codifica para un simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ se aisló a partir de una biblioteca de cDNA obtenida a partir de dicha glándula mediante investigación con anticuerpos contra el simportador de tiburón (Xu *et al.*, 1994). La clonación molecular reveló una secuencia de aminoácidos deducida de 1 191 residuos que contenían 12 dominios putativos que abarcaban la membrana, flanqueados por N y C terminales largos en el citoplasma. La expresión de esta proteína dio como resultado simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, que fue sensible a la bumetanida. Después se usó el cDNA de simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ de glándula rectal de tiburón para investigar una biblioteca de cDNA del colon humano, y esto proporcionó sondas de cDNA de simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ a partir de este tejido. Estas últimas sondas se usaron para investigar bibliotecas de la corteza y médula renales de conejo, lo cual permitió la clonación del simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ renal de conejo (Payne y Forbush, 1994). Este simportador tiene 1 099 aminoácidos de longitud, es 61% idéntico al simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ secretor del cazón, posee 12 hélices transmembrana predichas y contiene regiones citoplásmicas N y C terminal grandes. Estudios ulteriores demostraron que existen dos variedades de simportadores de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (*véase* Kaplan *et al.*, 1996). El simportador de "absorción" (llamado *ENCC2, NKCC2* o *BSC1*) es expresado únicamente en el riñón, está localizado en la membrana apical de la porción gruesa ascendente del glomérulo, y es regulado por monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico/cinasa de proteína A (Obermüller *et al.*, 1996; Kaplan *et al.*, 1996; Nielsen *et al.*, 1998; Plata *et al.*, 1999). Se generan cuando menos seis isoformas diferentes de simportadores de absorción por segmentación alternativa de mRNA (Mount *et al.*, 1999), y la segmentación alternativa de los simportadores de absorción determina la dependencia del transporte en el K^+ (Plata *et al.*, 2001). El simportador "secretor" (llamado *ENCC3, NKCC1* o *BSC2*) es una proteína "cuidadora" que se expresa ampliamente y, en células epiteliales, se localiza en la membrana basolateral. La afinidad de los diuréticos de asa por el simportador secretor es un poco menor que por el simportador de absorción (p. ej., una diferencia del cuádruplo para la bumetanida). Se ha planteado la existencia de un modelo de simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ basado en la unión ordenada de iones a él (Lytle *et al.*, 1998). Las mutaciones de los genes que codifican el simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ de absorción, el conducto apical de potasio o el conducto basolateral de cloro originan el síndrome de Bartter (alcalosis hipopotasiémica hereditaria con pérdida de sodio e hipotensión) (*véase* Simon y Lifton, 1998).

Efectos en la excreción urinaria. Debido al bloqueo del simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, los diuréticos de asa causan un profundo incremento en la excreción urinaria de Na^+ y Cl^- (es decir, hasta 25% de la carga filtrada de Na^+). La supresión de la diferencia de potencial transepitelial también da como resultado notorios aumentos de la eliminación de Ca^{2+} y Mg^{2+}. Algunos diuréticos de asa basados en sulfamida (p. ej., furosemida), pero no todos (o sea, bumetanida), tienen actividad inhibidora débil de la anhidrasa carbónica. Los fármacos con actividad inhibidora sobre esta última aumentan la excreción urinaria de HCO_3^- y fosfato. Se desconoce el mecanismo por el cual la inhibición de la anhidrasa carbónica aumenta la excreción de fosfato. Todos los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ aumentan la excreción urinaria de K^+ y el ácido titulable. Este efecto se debe en parte a incremento de la liberación de Na^+ hacia los túbulos distales. El mecanismo por el cual la liberación distal aumentada de Na^+ incrementa la excreción de K^+ y H^+ se comenta en la sección referente a inhibidores de los canales de Na^+. Otros mecanismos que contribuyen al aumento de la excreción de K^+ y H^+ incluyen la mejoría de la secreción de iones por el conducto colector dependiente del flujo, la liberación no osmótica de vasopresina y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (Wilcox, 1999). En etapas agudas, los diuréticos de asa aumentan la excreción de ácido úrico, en tanto el suministro permanente de esos compuestos disminuye la excreción de dicho ácido. Los efectos crónicos de los diuréticos de asa sobre la excreción de ácido úrico tal vez ocurran por incremento del transporte en los túbulos proximales a consecuencia de disminución de volumen, lo que genera aumento de la resorción de ácido úrico, o bien competencia entre el diurético y este ácido por el mecanismo secretor de ácidos orgánicos en los túbulos proximales, lo cual produce secreción reducida de ácido úrico.

Al bloquear la resorción activa de NaCl en la rama ascendente gruesa, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ interfieren en un paso crítico del mecanismo que produce un intersticio medular hipertónico. Por ende, los diuréticos de asa bloquean la capacidad de los riñones para concentrar orina durante hidropenia. Asimismo, puesto que la rama ascendente gruesa forma parte del segmento diluyente, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ alteran mucho la propiedad de los riñones para excretar orina diluida en el transcurso de diuresis acuosa.

Efectos en la hemodinámica renal. Si se evita disminución de volumen mediante reemplazo de las pérdidas de líquido, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ por lo general incrementan el flujo sanguíneo renal total y lo redistribuyen hacia la parte media de la corteza. Sin embargo, los efectos sobre el flujo sanguíneo renal son variables. Se desconoce el mecanismo del incremento del flujo sanguíneo renal, pero se ha atribuido a las prostaglandinas. Los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) atenúan la respuesta diurética a los diuréticos de asa, probablemente al evitar los incrementos del flujo sanguíneo renal mediados por prostaglandina. Los diuréticos de asa bloquean la retroalimentación tubuloglomerular al inhibir el transporte de sal hacia la mácula densa, de modo que esta última ya no puede "detectar" las concentraciones de NaCl en el líquido tubular. Por ende, al contrario de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos de asa no disminuyen la filtración glomerular al activar la retroalimentación tubuloglomerular. Los diuréticos de asa son potentes estimulantes de la liberación de renina. Este efecto se debe a interferencia en el transporte de NaCl por la mácula densa y, si ocurre reducción de volumen, a activación refleja del sistema nervioso simpático y a estimulación del mecanismo barorreceptor intrarrenal. Las prostaglandinas, en particular la prostaciclina, quizá tengan importancia en la mediación de la respuesta de liberación de renina ante diuréticos de asa.

Otras acciones. Los diuréticos con acción en asa de Henle (o diuréticos de asa) pueden originar efectos directos en vasos (Dormans *et al.*, 1996). Los diuréticos de asa, en particular la furosemida, incrementan de manera aguda la capacitancia venosa general; por ende, disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Este efecto, que puede estar mediado por prostaglandinas y requiere riñones intactos, beneficia a los pacientes con edema pulmonar, incluso antes que aparezca diuresis. La furosemida y el ácido etacrínico inhiben la Na^+,K^+-ATPasa, glucólisis, respiración mitocondrial, bomba de Ca^{2+} microsómica, adenililciclasa, fosfodiesterasa y deshidrogenasa de prostaglandina; sin embargo, esos efectos no interfieren en la terapéutica. *In vitro*, las dosis grandes de inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ pueden inhibir el transporte de electrólitos en muchos tejidos. Este efecto sólo posee importancia clínica en el oído interno, donde las alteraciones de la composición de electrólitos de la endolinfa contribuyen a la ototoxicidad inducida por fármacos.

Absorción y eliminación. En el cuadro 28-4 se listan la biodisponibilidad oral, semivida plasmática y vía de eliminación de los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$. Dado que furosemida, bumetanida, ácido etacrínico y torsemida se encuentran extensamente unidos a proteínas plasmáticas, la liberación de estos fármacos hacia los túbulos por filtración está limitada. Empero, son secretados de manera eficaz por el sistema de transporte de ácidos orgánicos en los túbulos proximales y, así, ganan acceso a sus sitios de unión en el simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa. El probenecid desvía hacia la derecha la curva de concentración plasmática-respuesta a la furosemida, al inhibir de manera competitiva la secreción de esta última por el sistema de transporte de ácidos orgánicos (Brater, 1983).

Aproximadamente 65% de la furosemida se excreta por la orina sin modificar y el resto se conjuga en ácido glucurónico en el riñón. En consecuencia, en pacientes con afección renal, pero no hepática, está prolongada la semivida de eliminación de la furosemida. En contraste, la bumetanida y la torsemida tienen un metabolismo hepático importante, de tal manera que las semividas de eliminación de estos diuréticos de asa se prolongan por una enfermedad hepática, pero no renal (Shankar y Brater, 2003).

Aunque la disponibilidad oral promedio de furosemida es alrededor de 60%, la de la furosemida varía del 10 al 100%. En contraste, las disponibilidades orales de la bumetanida y la torsemida son relativamente altas. Los pacientes con insuficiencia cardíaca se hospitalizan menos y tienen mejor calidad de vida con la torsemida que con la furosemida tal vez por la absorción más segura de la torsemida (Shankar y Brater, 2003).

Como clase, los diuréticos de asa tienen semividas de eliminación cortas y no se dispone de preparados de liberación prolongada. En consecuencia, el intervalo de posología suele ser muy corto para conservar concentraciones adecuadas de diuréticos de asa en la luz tubular. Cabe señalar que la torsemida tiene una semivida ($t_{½}$) más prolongada que la de otros fármacos disponibles en Estados Unidos (cuadro 28-4). A medida que declina la concentración del diurético de asa en la luz tubular, las nefronas comienzan a resorber ávidamente Na^+, lo que con frecuencia anula el efecto total del diurético de asa en el Na^+ total del cuerpo. Este fenómeno de "retención posdiurética de Na^+" puede contrarrestarse restringiendo el consumo dietético de Na^+ o administrando con más frecuencia el diurético de asa (Ellison, 1999).

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas. Los efectos adversos no relacionados con la eficacia diurética son poco frecuentes y casi todos los efectos adversos se deben a anormalidades del equilibrio de líquidos y electrólitos. El uso demasiado acucioso de diuréticos de asa causa disminución grave del Na^+ corporal total. Es posible que esto se manifieste como hiponatriemia, disminución de líquido extracelular, o ambas, relacionadas con hipotensión, filtración glomerular reducida, colapso circulatorio, crisis de tromboembolia y, en sujetos con enfermedades del hígado, encefalopatía hepática. La liberación aumentada del Na^+ hacia los túbulos distales, en particular cuando se combina con activación del sistema renina-angiotensina, incrementa la excreción urinaria de K^+ y H^+, lo que suscita alcalosis hipoclorémica. Si la ingestión de K^+ en la dieta no es suficiente, puede aparecer hipopotasiemia y quizás esto induzca arritmias cardíacas, sobre todo en sujetos que toman glucósidos cardíacos. La excreción aumentada de Mg^{2+} y Ca^{2+} tal vez produzca hipomagnesiemia

(un factor de riesgo de arritmias cardíacas) e hipocalciemia (que casi nunca provoca tetania). Pruebas recientes sugieren que los diuréticos de asa deben evitarse en mujeres posmenopáusicas osteopénicas, en quienes el aumento de la excreción de Ca^{2+} puede tener efectos perjudiciales en el metabolismo óseo (Rejnmark *et al.*, 2003).

Los diuréticos de asa pueden causar ototoxicidad que se manifiesta como zumbido de oídos, alteraciones de la audición, sordera, vértigo y sensación de plenitud en oídos. Las alteraciones de la audición y la sordera por lo general son reversibles. La ototoxicidad se presenta más a menudo con la administración por vía intravenosa rápida, y menos con la oral. El ácido etacrínico parece inducir ototoxicidad más a menudo que otros diuréticos de asa. Estos últimos también pueden generar hiperuricemia (que casi nunca genera gota) e hiperglucemia (que rara vez precipita diabetes) e incrementar las concentraciones plasmáticas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) y triglicéridos, en tanto disminuyen las de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL). Otros efectos adversos incluyen exantemas cutáneos, fotosensibilidad, parestesias, depresión de médula ósea y trastornos gastrointestinales.

Las contraindicaciones para el uso de los diuréticos de asa incluyen reducción grave del Na^+ y volumen, hipersensibilidad a las sulfamidas (para los diuréticos de este tipo basados en sulfamida), y anuria que no desaparece con una dosis de prueba de diurético de asa.

Tal vez sobrevengan interacciones farmacológicas cuando los diuréticos de asa se coproporcionan con: 1) aminoglucósidos (sinergia de ototoxicidad causada por ambos fármacos); 2) anticoagulantes (actividad anticoagulante aumentada); 3) glucósidos digitálicos (incremento de las arritmias inducidas por digitálicos); 4) litio (cifras plasmáticas aumentadas de este último); 5) propranolol (aumento de las concentraciones plasmáticas de este fármaco); 6) sulfonilureas (hiperglucemia); 7) cisplatino (incremento de riesgo de ototoxicidad inducida por diuréticos); 8) antiinflamatorios no esteroideos (respuesta diurética disminuida y toxicidad por salicilatos cuando se administran los antiinflamatorios junto con estos últimos en dosis altas); 9) probenecid (menor respuesta diurética); 10) diuréticos tiazídicos (sinergia de la actividad diurética de ambos fármacos, con lo que se produce una profunda diuresis), y 11) anfotericina B (mayor posibilidad de efectos tóxicos en el riñón e intensificación y toxicidad del desequilibrio de electrólitos).

Aplicaciones terapéuticas. Un uso importante de los diuréticos de asa comprende el tratamiento del edema pulmonar agudo. Un incremento rápido de la capacitancia venosa, junto con natriuresis intensa, reduce las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y, así, alivia con rapidez el edema pulmonar. Los diuréticos de asa también se utilizan para tratar insuficiencia cardíaca congestiva crónica cuando es deseable la disminución de líquido extracelular con objeto de minimizar la congestión venosa y pulmonar (*véase* cap. 33). A este respecto, un metaanálisis de estudios clínicos aleatorios demostró que los diuréticos originan una reducción importante de la mortalidad y el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y asimismo una mejoría en la capacidad de ejercicio (Faris *et al.*, 2002).

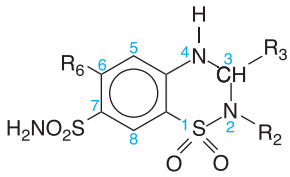
Los diuréticos se usan mucho en el tratamiento de la hipertensión (*véase* cap. 32) y se han realizado estudios con testigos en seres humanos que demostraron merma de la morbilidad y la mortalidad con inhibidores del simporte de sodio y cloro (tiazidas y diuréticos similares a ellas), pero no con los del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$). Sin embargo, los inhibidores de este último tipo de simporte al parecer disminuyen la presión arterial con la misma eficacia como lo hacen los inhibidores del simporte de sodio y cloro, y al mismo tiempo originan menores perturbaciones en el perfil de lípidos (van der Heijden *et al.*, 1998). Con todo, la semivida de eliminación corta de los diuréticos de asa los tornan menos útiles para la hipertensión que los diuréticos tiazídicos. El edema propio del síndrome nefrótico suele ser resistente a otros diuréticos, y los de asa a menudo constituyen los únicos medicamentos que pueden reducir el edema copioso relacionado con esta enfermedad renal. Los diuréticos de asa también se usan para tratar edema y ascitis por cirrosis hepática; aun así, es necesario tener cuidado de no inducir encefalopatía o síndrome hepatorrenal. En sujetos con sobredosis de un fármaco, los diuréticos de asa pueden usarse para inducir diuresis forzada con el objeto de facilitar la eliminación renal más rápida del compuesto lesivo. Estos diuréticos, combinados con solución salina isotópica para evitar disminución de volumen, se utilizan en el tratamiento de hipercalciemia. Dichos fármacos interfieren en la capacidad renal para producir orina concentrada; en consecuencia, combinados con solución salina hipertónica, son útiles para tratar hiponatriemia que pone en peligro la vida. Los diuréticos de asa también se usan en la terapéutica del edema relacionado con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, estudios en animales han demostrado que los diuréticos con acción en asa de Henle incrementan P_{GC} al activar el sistema renina-angiotensina, efecto que podría acelerar la lesión de riñones (Lane *et al.*, 1998). Casi todas las personas en insuficiencia renal aguda reciben, como lapso de prueba, una dosis de un diurético con acción en asa de Henle, en un intento de transformar ARF oligúrica en no oligúrica. Con todo, no hay datos de que los diuréticos de asa eviten ATN o mejoren el pronóstico en sujetos en insuficiencia renal aguda (Kellum, 1998).

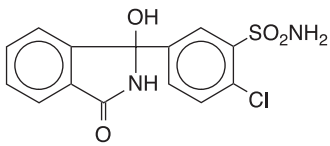
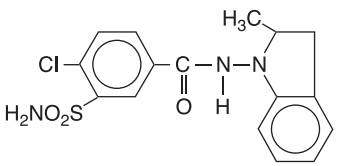
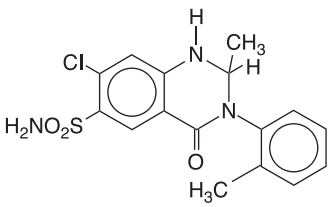
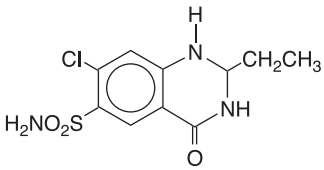
INHIBIDORES DEL SIMPORTE DE Na^+-Cl^- (DIURÉTICOS TIAZÍDICOS Y PARECIDOS A TIAZIDA)

Las benzotiadiazidas se sintetizaron en un esfuerzo por aumentar la potencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. De cualquier modo, al contrario de estos últimos, que incrementan de modo primario la excreción de bicarbonato

Cuadro 28-5

Inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- (diuréticos tiazídicos y parecidos a tiazida)



FÁRMACO	ESTRUCTURA	POTENCIA RELATIVA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{\frac{1}{2}}$ (HORAS)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Bendroflumetiazida (NATURETIN)	R_2 = H, R_3 = CH_2–C$_6$H$_5$, R_6 = CF_3	10	~100%	3-3.9	~30% R, ~70% M
Clorotiazida (DIURIL)	R_2 = H, R_3 = H, R_6 = Cl (Insaturada entre C3 y N4)	0.1	9-56% (dependiendo de la dosis)	~1.5	R
Hidroclorotiazida (HYDRODIURIL)	R_2 = H, R_3 = H, R_6 = Cl	1	~70%	~2.5	R
Hidroflumetiazida (SALURON)	R_2 = H, R_3 = H, R_6 = CF_3	1	~50%	~17	40-80% R, 20-60% M
Metilclotiazida (ENDURON)	R_2 = CH_3, R_3 = CH_2Cl, R_6 = Cl	10	ID	ID	M
Politiazida (RENESE)	R_2 = CH_3, R_3 = $CH_2SCH_2CF_3$, R_6 = Cl	25	~100%	~25	~25% R, ~75% U
Triclormetiazida (NAQUA)	R_2 = H, R_3 = $CHCl_2$, R_6 = Cl	25	ID	2.3-7.3	R
Clortalidona (HYGROTON)		1	~65%	~47	~65% R, ~10% B, ~25% U
Indapamida (LOZOL)		20	~93%	~14	M
Metolazona (MYKROX, ZAROXOLYN)		10	~65%	ID	~80% R, ~10% B, ~10% M
Quinetazona (HYDROMOX)		1	ID	ID	ID

Abreviaturas: R, excreción renal del fármaco intacto; M, metabolismo; B excreción del fármaco intacto hacia la bilis; U, vía de eliminación desconocida; ID, datos insuficientes.

de sodio ($NaHCO_3$), se encontró que las benzotiadiazidas aumentan de modo predominante la excreción de NaCl, efecto que se demostró es independiente de la inhibición de la anhidrasa carbónica.

Propiedades químicas. Los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- son sulfamidas (cuadro 28-5), y muchos son análogos de la 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Dado que los inhibidores originales del simporte de Na^+-Cl^- fueron derivados de la benzotiadiazina, esta clase de medicamentos llegó a conocerse como *diuréticos tiazídicos*. En seguida, los fármacos similares, desde el punto de vista farmacológico, a los diuréticos tiazídicos, pero que no son tiazidas, se denominaron *diuréticos parecidos a tiazida*. El término *diuréticos tiazídicos* a menudo se utiliza para referirse a todos los miembros de la clase de inhibidores del simporte del sodio y cloro.

Mecanismo y sitio de acción. En algunos estudios mediante técnicas de gota fraccionada y microperfusión estacionaria, se han descrito reducciones de la resorción en los túbulos proximales causada por los diuréticos tiazídicos; sin embargo, estudios de micropunción con flujo libre no han demostrado de manera constante incremento de la liberación de solutos fuera de los túbulos proximales después de aplicar tiazidas. En contraste, estudios con micropunción y microperfusión *in situ* indican que tales diuréticos causan inhibición del transporte de NaCl en los túbulos contorneados distales. El DCT expresa sitios de unión de tiazida y se acepta como el sitio primario de acción de los diuréticos tiazídicos; el túbulo proximal puede representar un sitio de acción secundario.

La figura 28-7 ilustra el modelo actual de transporte de electrólitos en el túbulo contorneado distal. Al igual que con otros segmentos de la nefrona, la energía para el transporte proviene de una bomba de Na^+ en la membrana basolateral. La energía libre en el gradiente electroquímico para Na^+ es aprovechada por un simportador de Na^+-Cl^- en la membrana luminal, que mueve Cl^- hacia la célula epitelial contra su gradiente electroquímico. A continuación, el Cl^- sale de manera pasiva de la membrana basolateral *por medio de* un canal del Cl^-. Los diuréticos tiazídicos inhiben el simportador de Na^+-Cl^-. A este respecto, la unión de Na^+ o Cl^- al simportador de Na^+-Cl^- modifica la inhibición del simportador inducida por tiazida, sugiriendo que el sitio de unión de tiazida es compartido o alterado tanto por Na^+ como Cl^- (Monroy *et al.*, 2000).

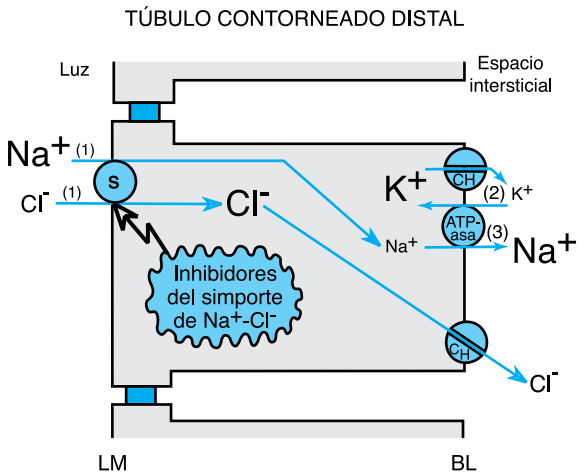


Figura 28-7. ***Resorción de NaCl en los túbulos contorneados distales y mecanismo del efecto diurético de los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^-.*** S, simportador; CH, canales de iones. Los números entre paréntesis indican estoiquiometría. BL y LM se refieren a las membranas basolateral y luminal, respectivamente.

Mediante una estrategia de expresión funcional (captación de Na^+ dependiente de Cl^- en ovocitos de *Xenopus*), Gamba *et al.* (1993) aislaron la clona de cDNA a partir de la vejiga del lenguado (platija, rodaballo) de invierno que codifica para un simportador de Na^+-Cl^-. Este último queda inhibido por diversos diuréticos tiazídicos (pero no por furosemida, acetazolamida o un derivado de la amilorida), presenta 12 dominios putativos que abarcan la membrana y su secuencia es 47% idéntica al simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ de la glándula rectal de cazón que fue objeto de clonación. Más adelante, Gamba *et al.* (1994) clonaron el simportador de sodio y cloro en la rata y Mastroianni *et al.* (1996) hicieron lo mismo en los seres humanos. El simportador humano de Na^+-Cl^- tiene una secuencia predicha de 1 021 aminoácidos, 12 dominios transmembrana y dos terminales amino y carboxilo intracelulares hidrófilas, y se mapea en el cromosoma 16q13. El simportador recién mencionado (llamado *ENCC1* o *TSC*) es expresado predominantemente en los riñones (Chang *et al.*, 1996) y se localiza en la membrana apical de células epiteliales del túbulo contorneado distal (Bachmann *et al.*, 1995; Obermüller *et al.*, 1995; Plotkin *et al.*, 1996). La aldosterona regula la expresión del simportador comentado (Velazquez *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 1998; Bostonjoglo *et al.*, 1998). Las mutaciones del simportador de Na^+-Cl^- originan una forma de alcalosis hipopotasiémica hereditaria llamada *síndrome de Gitelman* (Simon y Lifton, 1998).

Efectos en la excreción urinaria. Como se esperaría a partir de su mecanismo de acción, los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- aumentan la excreción de Na^+ y Cl^-. Sin embargo, las tiazidas sólo son moderadamente eficaces (es decir, la excreción máxima de la carga filtrada de Na^+ es de sólo 5%), puesto que alrededor de 90% de la carga filtrada de Na^+ se resorbe antes que llegue al túbulo contorneado distal. Algunos diuréticos tiazídicos también son inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica, efecto que incrementa la excreción de HCO_3^- y fosfato, y esto tal vez explica los efectos débiles en los túbulos proximales. Al igual que los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$, los de Na^+-Cl^- aumentan la excreción de K^+ y el ácido titulable por los mismos mecanismos expuestos en el caso de los diuréticos de asa. La administración aguda de tiazidas incrementa la excreción de ácido úrico. Empero, dicha excreción está reducida después de proporcionar esta sustancia de manera crónica, por los mismos mecanismos comentados de los diuréticos de asa. Los efectos agudos de los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- sobre la excreción de Ca^{2+} son variables; cuando se aplican de manera crónica, los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de Ca^{2+} (*véase* cap. 61). Se desconoce el mecanismo, pero puede comprender incremento de la resorción proximal debido a agotamiento de volumen, así como efectos directos de las tiazidas para aumentar la resorción de Ca^{2+} en el túbulo contorneado distal. A este respecto, la inhi-

bición del simportador de Na^+-Cl^- en la membrana luminal disminuye las concentraciones intracelulares de Na^+, incrementando en consecuencia la salida basolateral de Ca^{2+} *por incremento* del intercambio de Na^+-Ca^{2+} (Friedman y Bushinsky, 1999). Los diuréticos tiazídicos generan magnesuria leve mediante un mecanismo que se entiende poco, y cada vez hay más datos de que el uso a largo plazo de estos compuestos quizá produzca deficiencia de magnesio, sobre todo en ancianos (Wilcox, 1999). Dado que los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- inhiben el transporte en el segmento diluyente cortical, los diuréticos tiazídicos atenúan la capacidad renal de excretar orina diluida durante diuresis acuosa. Con todo, dado que el túbulo contorneado distal no participa en el mecanismo que genera un intersticio medular hipertónico, dichos diuréticos no alteran la función de los riñones para concentrar orina durante hidropenia.

Efectos en la hemodinámica renal. En general, los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- no afectan al flujo sanguíneo renal y sólo reducen de manera variable la filtración glomerular debido a incrementos de la presión intratubular. Puesto que las tiazidas actúan en un sitio después de la mácula densa, éstas tienen poca influencia o ninguna sobre la retroalimentación tubuloglomerular.

Otros efectos. Los diuréticos tiazídicos inhiben las fosfodiesterasas de nucleótido cíclicas, el consumo mitocondrial de oxígeno y la captación renal de ácidos grasos; aun así, tales efectos no tienen importancia clínica.

Absorción y eliminación. En el cuadro 28-5 se listan la potencia relativa, biodisponibilidad oral, semivida plasmática y vía de eliminación de los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^-. Cabe hacer mención especial de la amplia gama de semividas para esta clase de fármacos. Las sulfamidas son ácidos orgánicos; por ende, se secretan hacia los túbulos proximales mediante la vía secretora de ácidos orgánicos. Puesto que las tiazidas deben tener acceso a la luz tubular para inhibir el simportador de Na^+-Cl^-, los fármacos como el probenecid pueden atenuar las respuestas diuréticas a las tiazidas al competir por el transporte hacia los túbulos proximales. Comoquiera que sea, la unión a proteínas plasmáticas varía mucho entre los diuréticos tiazídicos, y este parámetro determina la contribución que hace la filtración a la liberación tubular de una tiazida específica.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas. Los diuréticos tiazídicos casi nunca causan trastornos del sistema nervioso central (p. ej., vértigo, cefalea, parestesias, xantopsia, debilidad), gastrointestinales (como anorexia, náusea, vómito, cólicos, diarrea, estreñimiento, colecistitis, pancreatitis), hematológicos (o sea, discrasias sanguíneas) y dermatológicos (es decir, fotosensibilidad, exantemas cutáneos). La incidencia de disfunción eréctil es mayor con los inhibidores del simporte de sodio y potasio que con otros antihipertensores (p. ej., antagonistas de receptores adrenérgicos β; bloqueadores de canales del calcio; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; antagonistas del receptor α_1) (Grimm *et al.*, 1997), pero por lo regular es tolerable. No obstante, al igual que los diuréticos de asa, casi todos los efectos adversos graves de las tiazidas se relacionan con anormalidades del equilibrio de líquidos y electrólitos. Esos efectos adversos incluyen disminución del volumen extracelular, hipotensión, hipopotasiemia, hiponatriemia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipomagnesiemia, hipercalciemia e hiperuricemia. Los diuréticos tiazídicos han originado hiponatriemia letal o casi letal, y algunos enfermos muestran riesgo recurrente de hiponatriemia cuando vuelven a quedar expuestos a las tiazidas.

Los diuréticos tiazídicos también reducen la tolerancia a la glucosa y tal vez durante el tratamiento quede de manifiesto diabetes latente. No se entiende por completo el mecanismo de reducción de la tolerancia a la glucosa, pero parece comprender secreción reducida de insulina y alteraciones del metabolismo de glucosa. La hiperglucemia puede relacionarse con disminución de K^+, por cuanto la hiperglucemia se reduce cuando se proporciona K^+, junto con el diurético (Wilcox, 1999). Además de contribuir a hiperglucemia, la hipocalciemia inducida por tiazida altera el efecto antihipertensor (Wilcox, 1999) y la protección cardiovascular (Franse *et al.*, 2000) proporcionada por tiazidas en pacientes con hipertensión.

Estos fármacos tiazídicos también incrementan las concentraciones plasmáticas de colesterol de LDL, colesterol total y triglicéridos totales; asimismo, están contraindicados en sujetos hipersensibles a las sulfamidas.

En lo referente a interacciones farmacológicas, los diuréticos tiazídicos disminuyen los efectos de anticoagulantes, uricosúricos usados en el tratamiento de gota, sulfonilureas e insulina e incrementan los de anestésicos, diazóxido, glucósidos digitálicos, litio, diuréticos de asa y vitamina D. Quizá la eficacia de los diuréticos tiazídicos se reduzca por administración de antiinflamatorios no esteroideos, sean inhibidores selectivos y no selectivos de ciclooxigenasa 2 (COX-2), y secuestradores de ácidos biliares (absorción reducida de tiazidas). La anfotericina B y los corticosteroides incrementan el riesgo de hipopotasiemia inducida por diuréticos tiazídicos.

Una interacción farmacológica en potencia letal que justifica especial hincapié es aquella que comprende los diuréticos tiazídicos con quinidina (Roden, 1993). La prolongación del intervalo QT por esta última genera taquicardia polimorfa *(torsades de pointes)* debida a actividad desencadenada que se origina por posdespolarizaciones tempranas (*véase* cap. 34). Aun cuando casi siempre es autolimitada, la taquicardia polimorfa puede evolucionar hacia fibrilación ventricular letal. La hipopotasiemia incrementa el riesgo de tal taquicardia inducida por quinidina, y los diuréticos tiazídicos causan hipopotasiemia. Por ende, tal vez la disminución de K^+ inducida por dicho tipo de diuréticos explique muchos casos de taquicardia polimorfa favorecida por quinidina.

Aplicaciones terapéuticas. Los diuréticos tiazídicos se usan para tratar el edema relacionado con enfermedad car-

díaca (insuficiencia cardíaca congestiva), hepática (cirrosis hepática) y renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis aguda). Con las posibles excepciones de la metolazona e indapamida, casi todos estos fármacos son ineficaces cuando la filtración glomerular es <30 a 40 ml/minuto.

Los diuréticos tiazídicos disminuyen la presión arterial en sujetos hipertensos, al intensificar la "intensidad" de la relación entre la presión renal y la natriuresis (Saito y Kimura, 1996), y dichos diuréticos se utilizan ampliamente para tratar la hipertensión, solos o en combinación con otros antihipertensores (*véase* cap. 32). En este sentido, los diuréticos tiazídicos son baratos, tienen la misma eficacia que otras categorías de agentes con la misma función y son tolerados de manera adecuada. Los fármacos en cuestión se administran una vez al día, no se necesita ajustar sus dosis, y poseen escasas contraindicaciones. Además, cuando se combinan con otras clases de antihipertensores, los tiazídicos poseen efectos aditivos o sinérgicos. Los fármacos tiazídicos pueden incrementar de manera apenas perceptible el riesgo de muerte súbita (Hoes y Grobbee, 1996) y de carcinoma de células renales (Grossman *et al*., 1999), pero, en términos generales, son inocuos y en los sujetos hipertensos disminuyen la frecuencia de complicaciones y muerte de origen cardiovascular. Los efectos adversos de los tiazídicos se intensifican progresivamente conforme se usan dosis mayores que las antihipertensivas con máxima eficacia, razón por la cual contra la hipertensión se utilizarán sólo dosis pequeñas (Kaplan, 1999). Una dosis común para hipertensión es de 25 mg/día de hidroclorotiazida o la dosis equivalente de otras tiazidas. El estudio ALLHAT (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002) proporciona pruebas firmes que indican que los diuréticos tiazídicos son el mejor tratamiento inicial para la hipertensión no complicada, una conclusión apoyada por el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (Chobanian *et al.*, 2003). La preocupación sobre el riesgo de diabetes no debe determinar que los médicos eviten tiazídicos en hipertensos no diabéticos (Gress *et al.*, 2000). Estudios recientes sugieren que la respuesta antihipertensiva a las tiazidas está influida por polimorfismos en los genes de enzima convertidora de angiotensina y aducina α (Sciarrone *et al.*, 2003).

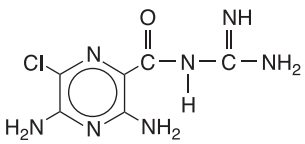
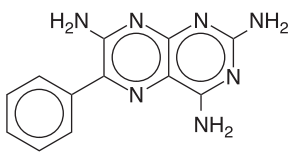
Los diuréticos tiazídicos, que reducen la excreción urinaria de Ca^{2+} a veces se usan en la nefrolitiasis por calcio y pueden ser útiles en la terapéutica de la osteoporosis (*véase* cap. 61). Los diuréticos tiazídicos también constituyen la piedra angular del tratamiento de la diabetes insípida nefrógena; reducen el volumen de orina hasta 50%. Se desconoce el mecanismo por el cual acaece dicho efecto paradójico (Grønbeck *et al.*, 1998). Puesto que otros halogenuros se excretan mediante procesos renales similares a los que funcionan para el Cl^-, los diuréticos tiazídicos son eficaces contra la intoxicación por iones bromo (Br^-).

INHIBIDORES DE LOS CANALES DEL Na^+ DEL EPITELIO RENAL (DIURÉTICOS AHORRADORES DE K^+)

El *triamtereno* (DYRENIUM, MAXZIDE) y la *amilorida* (MIDAMOR) son los únicos fármacos de esta clase para uso clínico. Ambos causan incrementos pequeños de la excreción de NaCl y por lo general se usan por sus efectos anticaliuréticos para compensar los efectos de otros diuréticos que incrementan la excreción de K^+. En consecuencia, el triamtereno y la amilorida, junto con la espironolactona (*véase* más adelante en

Cuadro 28-6

Inhibidores de los canales del Na^+ del epitelio renal (diuréticos ahorradores de K^+)

FÁRMACO	ESTRUCTURA	POTENCIA RELATIVA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{\frac{1}{2}}$ (HORAS)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Amilorida (DYRENIUM)		1	15-25%	~21	R
Triamtereno (MIDAMOR)		0.1	~50%	~4.2	M

Abreviaturas: R, excreción renal del fármaco intacto; M, metabolismo; sin embargo, el triamtereno se transforma en un metabolito activo que se excreta en la orina.

este capítulo), a menudo se clasifican como *diuréticos ahorradores de potasio (K^+).*

Propiedades químicas. La amilorida es un derivado de la pirazinoilguanidina, y el triamtereno constituye una pteridina (cuadro 28-6). Ambos fármacos son bases orgánicas y se transportan mediante el mecanismo secretor de bases orgánicas en los túbulos proximales.

Mecanismo y sitio de acción. Los datos disponibles sugieren que el triamtereno y la amilorida poseen mecanismos de acción similares. De los dos, la amilorida se ha estudiado mucho más, de modo que su mecanismo de acción se conoce con mayor certeza. Las células principales en la parte final de los túbulos distales y en los conductos colectores presentan, en sus membranas luminales, canales epiteliales de Na^+ que proporcionan una vía conductiva para la entrada de Na^+ en la célula por el gradiente electroquímico creado por la bomba de Na^+ basolateral (fig. 28-8). La mayor permeabilidad de la membrana luminal para Na^+ despolariza la membrana luminal, pero no la basolateral, lo cual crea una diferencia de potencial transepitelial negativa en la luz. Este voltaje transepitelial proporciona una importante fuerza impulsora en la secreción de K^+ hacia la luz *por medio de* los canales de K^+ (ROMK) en la membrana luminal. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos de asa y los tiazídicos aumentan la liberación de Na^+ hacia la parte final de los túbulos distales y conductos colectores, situación que suele relacionarse con incremento de la excreción de K^+ y H^+. Tal vez el aumento de la concentración de Na^+ luminal en la porción distal de la nefrona inducido por diuréticos incrementa la despolarización de la membrana luminal y, así, la diferencia de potencial transepitelial (V_T) negativa en la luz, lo que facilita la excreción de K^+. Además de las células principales, los conductos colectores también contienen células intercaladas tipo A que median la secreción de H^+ hacia la luz tubular. La acidificación tubular está impulsada por una H^+-ATPasa luminal (bomba de protón) y esta bomba es ayudada por la despolarización parcial de la membrana luminal. La H^+-ATPasa luminal es de tipo vacuolar, y distinta de la H^+-K^+-ATPasa gástrica que es inhibida por medicamentos como el omeprazol. Sin embargo, la liberación distal aumentada de Na^+ no es el único mecanismo por el cual los diuréticos incrementan la excreción de K^+ y H^+. La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona por diuréticos también contribuye a la excreción de K^+ y H^+ inducida por éstos, lo que se explica en la sección acerca de los antagonistas de los mineralocorticoides.

Múltiples pruebas indican que la amilorida bloquea los canales epiteliales del Na^+ en la membrana luminal de las células principales en el túbulo distal final y en el conducto colector tal vez compitiendo con el Na^+ por áreas de carga negativa dentro del poro del canal del Na^+. Esta prueba incluye datos de epitelios de origen no renal (piel de anfibios y vejiga del sapo), estudios electrofisiológicos en conductos colectores aislados de mamíferos e investigaciones moleculares que reconstituyen subunidades de canales en bicapas lípidas o subunidades de canales en ovocitos de *Xenopus.* Los

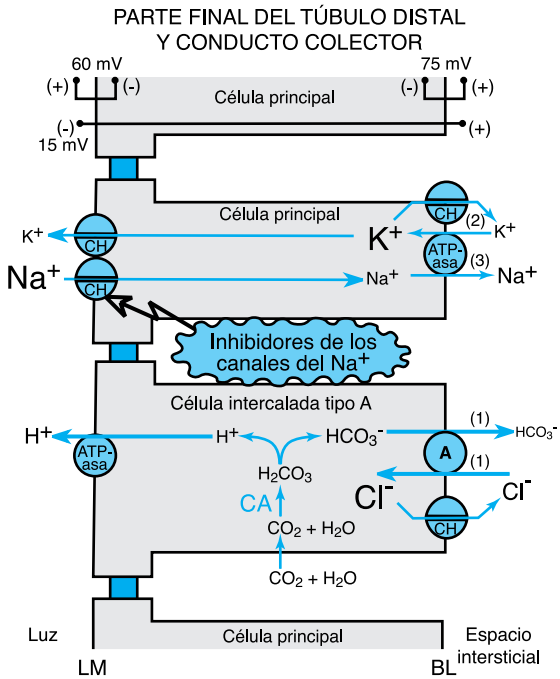


Figura 28-8. ***Resorción de Na^+ en la parte final de los túbulos distales y los conductos colectores, y mecanismo del efecto diurético de los inhibidores de los canales del Na^+ epiteliales.*** La resorción de Cl^- *(que no se muestra)* ocurre de manera tanto paracelular como transcelular, y el mecanismo preciso de transporte de Cl^- parece ser específico para especie. A, antiportador; CH, canal de iones; CA, anhidrasa carbónica. Los números entre paréntesis indican estoiquiometría. Los voltajes designados constituyen las diferencias de potencial a través de la membrana o célula indicada. BL y LM se refieren a las membranas basolateral y luminal, respectivamente.

canales epiteliales renales del Na^+ que inhiben esta clase de diuréticos no son los mismos que los canales del Na^+ controlados por voltaje que se encuentran en muchos tipos de células activas eléctricamente (p. ej., neuronas y miocitos).

El canal del Na^+ sensible a amilorida (llamado *ENaC*) consiste en tres subunidades (α, β y γ) (Kleyman *et al.*, 1999). Aunque la subunidad α es suficiente para la actividad del canal, la permeabilidad máxima al Na^+ se induce cuando se coexpresan en la misma célula las tres subunidades, formando probablemente una estructura tetramérica constituida por dos subunidades α, una subunidad β y una subunidad γ. Estudios en oocitos de *Xenopus* que expresan ENaC sugieren que el triamtereno y la amilorida se unen al ENaC por mecanismos similares (Busch *et al.*, 1996). La K_i de la amilorida para el ENaC es submicromolar y estudios moleculares identificaron dominios críticos en ENaC que participan en la unión de la amilorida (Kleyman *et al.*, 1999). El síndrome de Liddle (seudohiperaldosteronismo) es una forma autosómica dominante de hipertensión baja en renina, de volumen expandido, debida a mutaciones en las subunidades β o γ, que conducen a un incremento de la actividad basal del ENaC (Ismailov *et al.*, 1999).

Efectos en la excreción urinaria. Puesto que la parte final de los túbulos distales y los conductos colectores tienen capacidad limitada para resorber solutos, el bloqueo de los canales del Na^+ en esta parte de la nefrona sólo da como resultado incremento leve de las tasas de excreción de Na^+ y Cl^- (alrededor de 2% de la carga filtrada). El bloqueo de los canales del Na^+ hiperpolariza la membrana luminal, lo cual reduce el voltaje transepitelial negativo en la luz. Dado que la diferencia de potencial negativa en la luz normalmente se opone a la resorción de cationes y facilita la secreción de los mismos, la atenuación del voltaje negativo en la luz disminuye las tasas de excreción de K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. La contracción de volumen puede incrementar la resorción de ácido úrico en los túbulos proximales; en consecuencia, proporcionar de modo permanente amilorida y triamtereno disminuye la excreción de ácido úrico.

Efectos en la hemodinámica renal. Amilorida y triamtereno tienen poco efecto o ninguno sobre la hemodinámica renal y no alteran la retroalimentación tubuloglomerular.

Otros efectos. La amilorida, a concentraciones mayores que las necesarias para desencadenar efectos terapéuticos, también bloquea los antiportadores de Na^+-H^+ y Na^+-Ca^{2+} e inhibe la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina.

Absorción y eliminación. En el cuadro 28-6 se listan potencia relativa, biodisponibilidad oral, semivida plasmática y vía de eliminación de amilorida y triamtereno. La amilorida se elimina de modo predominante por excreción urinaria del fármaco intacto. El triamtereno se metaboliza de manera extensa hacia un metabolito activo, sulfato de 4-hidroxitriamtereno, y este metabolito se excreta en la orina. La actividad farmacológica del sulfato de 4-hidroxitriamtereno es comparable a la del fármaco original. En consecuencia, la toxicidad por triamtereno puede aumentar en la enfermedad hepática (metabolismo disminuido de dicho fármaco) e insuficiencia renal (decremento de la excreción urinaria del metabolito activo).

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas. El efecto adverso más peligroso de los inhibidores de los canales del Na^+ es la hiperpotasiemia, la cual puede poner en peligro la vida. En consecuencia, la amilorida y el triamtereno están contraindicados en sujetos con hiperpotasiemia, así como en pacientes que tienen riesgo aumentado de la misma (p. ej., aquellos con insuficiencia renal, quienes reciben otros diuréticos ahorradores de K^+, que ingieren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o que toman complementos de K^+). Incluso los antiinflamatorios no esteroideos incrementan las probabilidades de hiperpotasiemia en aquellos que reciben inhibidores de los canales del sodio. Con frecuencia se utilizan pentamidina y dosis altas de trimetoprim para tratar la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Debido a que estos compuestos son inhibidores débiles del ENaC, también pueden causar hiperpotasiemia y ello explicaría la ocurrencia frecuente de esta última en pacientes con SIDA (Kleyman *et al.*, 1999). Los cirróticos están propensos a megaloblastosis por deficiencia de ácido fólico, y quizás el triamtereno, un antagonista débil de este último, aumente la probabilidad de este efecto adverso. El triamtereno reduce la tolerancia a la glucosa e induce fotosensibilización y se ha relacionado con nefritis intersticial y cálculos renales. Ambos fármacos causan efectos adversos en el sistema nervioso central, gastrointestinales, musculoesqueléticos, dermatológicos y hematológicos. Los efectos adversos más frecuentes de la amilorida incluyen náusea, vómito, diarrea y cefalea, y los del triamtereno, náusea, vómito, calambres en las extremidades inferiores y desvanecimiento.

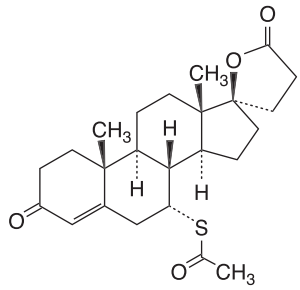
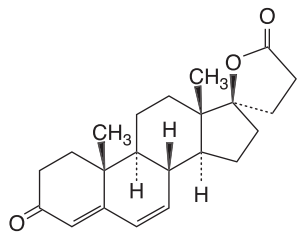
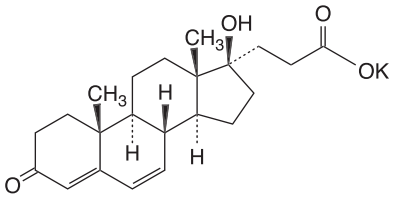
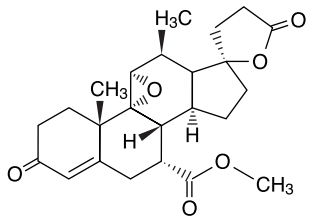
Aplicaciones terapéuticas. Debido a la natriuresis leve inducida por los inhibidores de los canales del Na^+, estos compuestos rara vez se utilizan como monoterapia en el tratamiento de edema o hipertensión. Más bien, su principal utilidad yace en la *combinación* con otros diuréticos. La coadministración de un inhibidor de los canales del Na^+ con un diurético tiazídico o de asa aumenta la respuesta diurética y antihipertensiva. Es más importante que la capacidad de los inhibidores de los canales del Na^+ para reducir la excreción de K^+ tiende a compensar los efectos caliuréticos de los diuréticos tiazídicos y de asa; en consecuencia, la combinación de un inhibidor de los canales del Na^+ con un diurético tiazídico o de asa tiende a dar como resultado valores normales de K^+ plasmático (Hollenberg y Mickiewicz, 1989). El síndrome de Liddle puede tratarse con eficacia mediante inhibidores de los canales del Na^+. Casi 5% de las personas de origen africano lleva un polimorfismo *T594M* en la subunidad β del ENaC y la amilorida es particularmente eficaz para disminuir la presión arterial en enfermos con hipertensión que tienen este polimorfismo (Baker *et al.*, 2002). Se ha demostrado que la amilorida en aerosol mejora la depuración mucociliar en pacientes con fibrosis quística. Mediante inhibición de la absorción de Na^+ a partir de la superficie de células epiteliales de las vías respiratorias, la amilorida aumenta la hidratación de las secreciones respiratorias y, así, mejora la depuración mucociliar. Dicho fármaco también es útil en diabetes insípida nefrógena inducida por litio porque bloquea el transporte del Li^+ hacia las células de los túbulos colectores.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES (ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA; DIURÉTICOS AHORRADORES DE K^+)

Los mineralocorticoides causan retención de sal y agua e incrementan la excreción de K^+ y H^+ al unirse a receptores de mineralocorticoides específicos. Estudios iniciales indicaron

Cuadro 28-7

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (antagonistas de la aldosterona; diuréticos ahorradores de potasio)

FÁRMACO	ESTRUCTURA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{\frac{1}{2}}$ (horas)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Espironolactona (ALDACTONE)		~65%	~1.6	M
Canrenona*		ID	~16.5	M
Canrenoato de potasio*		ID	ID	M
Eplerenona (INSPRA)		ID	~5	M

*No disponible en Estados Unidos. *Abreviaturas:* M, metabolismo; ID, datos insuficientes.

que algunas espirolactonas bloquean los efectos de los mineralocorticoides; este hallazgo llevó a la síntesis de antagonistas específicos para el receptor de mineralocorticoides (*mineralocorticoid receptor,* MR). En la actualidad, en Estados Unidos se dispone de dos antagonistas del MR, *espironolactona* (una 17-espirolactona) y *eplerenona;* en alguna otra parte se dispone de otras dos (cuadro 28-7).

Mecanismo y sitio de acción. Las células epiteliales de la parte final de los túbulos distales y de los conductos colectores contienen receptores de mineralocorticoides citosólicos que muestran gran afinidad por la aldosterona. Este receptor es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas esteroides y tiroideas, vitamina D y retinoides (*véase* cap. 1). La aldosterona entra en las células epiteliales desde la membrana basolateral y se une a receptores de mineralocorticoides; el complejo de estos últimos y la aldosterona sufren translocación hacia el núcleo, donde se une a secuencias específicas de DNA (elementos con capacidad de respuesta a hormonas) y, así, regula la expresión de múltiples productos de genes llamados *proteínas inducidas por aldosterona* (*aldosterone-induced proteins,* AIP). La figura 28-9 ilustra algunos de los efectos propuestos de dichas proteínas, incluso activación de canales y bombas de Na^+ "silenciosos" que existen de antemano en la membrana celular; alteraciones del ciclo de canales y bombas de Na^+ entre citosol y membrana

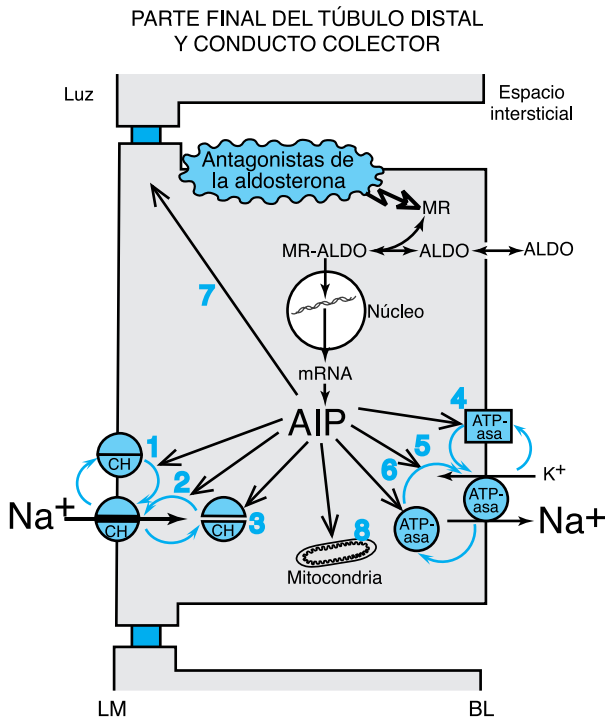


Figura 28-9. ***Efectos de la aldosterona sobre la parte final de los túbulos distales y el túbulo colector, y mecanismo diurético de los antagonistas de la aldosterona.*** AIP, proteínas inducidas por aldosterona; ALDO, aldosterona; MR, receptor de mineralocorticoides; CH, canales de iones; *1*, activación de canales del Na^+ unido a membrana; *2*, redistribución de canales del Na^+ desde el citosol hacia la membrana; *3*, síntesis *de novo* de canales del Na^+; *4*, activación de la Na^+,K^+-ATPasa unida a membrana; *5*, redistribución de Na^+,K^+-ATPasa desde el citosol hacia la membrana; *6*, síntesis *de novo* de la Na^+,K^+-ATPasa; *7*, cambios de la permeabilidad de las uniones estrechas; *8*, producción mitocondrial aumentada de ATP. BL y LM se refieren a las membranas basolateral y luminal, respectivamente.

celular, de modo que más canales y bombas están localizados en la membrana; incremento de la expresión de canales y bombas de Na^+; cambios de la permeabilidad de las uniones estrechas, y actividad aumentada de enzimas en las mitocondrias que participan en la producción de ATP. No se entienden por completo los mecanismos precisos por los cuales las proteínas inducidas por aldosterona alteran el transporte. Sin embargo, el efecto neto de dichas proteínas es aumentar la conductancia del Na^+ de la membrana luminal y la actividad de la bomba de sodio de la membrana basolateral. En consecuencia, el transporte de NaCl transepitelial está incrementado, así como el voltaje transepitelial negativo en la luz. Este último efecto aumenta la fuerza impulsora para la secreción de K^+ y H^+ hacia la luz tubular.

Fármacos como la espironolactona inhiben de modo competitivo la unión de la aldosterona a receptores de mineralocorticoides. Al contrario del complejo de dichos receptores y aldosterona, el de receptores de mineralocorticoides y espironolactona no favorece la síntesis de proteínas inducidas por aldosterona. Dado que la espironolactona y otros fármacos de esta clase bloquean los efectos biológicos de la aldosterona, estos compuestos también se denominan *antagonistas de la aldosterona*. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides son los únicos diuréticos que no requieren acceso a la luz tubular para inducir diuresis.

Efectos en la excreción urinaria. Los efectos de los antagonistas de receptores de mineralocorticoides (MR) sobre la excreción urinaria son muy similares a los inducidos por los inhibidores de los canales del Na^+ epiteliales. Sin embargo, al contrario de la eficacia clínica de los inhibidores de los canales del Na^+, la de antagonistas de MR está en función de las concentraciones endógenas de aldosterona. Cuando hay cifras más altas de esta última, los antagonistas de MR muestran más efectos sobre la eliminación urinaria.

Efectos en la hemodinámica renal. Los antagonistas de MR generan escaso efecto o ninguno sobre la hemodinámica renal y no alteran la retroalimentación tubuloglomerular.

Otras acciones. La espironolactona tiene cierta afinidad por receptores de progesterona y andrógeno y en consecuencia induce efectos secundarios como ginecomastia, impotencia e irregularidades menstruales. Debido al grupo 9,11-epóxido, la eplerenona tiene una afinidad muy baja por receptores de progesterona y andrógeno (<1 y $<0.1\%$, respectivamente) comparada con la espironolactona. Concentraciones terapéuticas de esta última bloquean canales génicos relacionados con *éter-a-go-go* y ello explicaría los efectos antiarrítmicos de la espironolactona en la insuficiencia cardíaca (Caballero *et al*., 2003). Diversas publicaciones señalan que concentraciones altas de espironolactona interfieren con la biosíntesis de esteroides por inhibición de las hidroxilasas de esteroides del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) (p. ej., CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17 y CYP21). Estos efectos tienen una importancia clínica limitada (*véase* cap. 59).

Absorción y eliminación. La espironolactona se absorbe de modo parcial (alrededor de 65%), se metaboliza de manera extensa (incluso durante el primer paso por hígado), muestra recirculación enterohepática, se halla sumamente unida a proteínas y tiene semivida breve (alrededor de 1.6 h). Sin embargo, un metabolito activo de la espironolactona, la canrenona, posee semivida de unas 16.5 h, lo cual prolonga los efectos biológicos de la espironolactona. Aunque no está disponible en Estados Unidos, canrenona y la sal K^+ del canrenoato también se encuentran en uso clínico. El canrenoato no es activo en sí, pero se convierte en canrenona en el organismo. La eplerenona tiene buena disponibilidad oral y se elimina sobre todo por metabolismo (mediado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 hepático) en metabolitos inactivos, con una $t_{½}$ de 5 h aproximadamente.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones farmacológicas. Igual que otros diuréticos

ahorradores de K^+, los antagonistas del MR pueden causar hiperpotasiemia que pone en peligro la vida. De hecho, esta última es el principal riesgo de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MR). En consecuencia, estos medicamentos están contraindicados en pacientes con hiperpotasiemia y en quienes tienen un riesgo mayor de tenerla por enfermedad o la administración de otros fármacos. Los antagonistas del MR también pueden inducir acidosis metabólica en pacientes cirróticos.

Los salicilatos pueden reducir la secreción tubular de canrenona y disminuir la eficacia diurética de la espironolactona, y esta última alterar la depuración de glucósidos de la digital. Debido a su afinidad por otros receptores de esteroides, la espironolactona puede causar ginecomastia, impotencia, disminución de la libido, hirsutismo, engrosamiento de la voz e irregularidades menstruales. La espironolactona también puede inducir diarrea, gastritis, hemorragia gástrica y úlceras pépticas (este medicamento está contraindicado en pacientes con úlceras pépticas). Los efectos adversos en el SNC incluyen somnolencia, letargo, ataxia, confusión y cefalea. La espironolactona puede causar exantemas cutáneos y, rara vez, discrasias sanguíneas. Ha ocurrido cáncer de mama en pacientes que toman este diurético por tiempo prolongado (aún no se establecen la causa y efecto), y dosis altas de espironolactona se han acompañado de tumores malignos en ratas. Aún se investiga si las dosis terapéuticas de este fármaco pueden inducir afecciones malignas. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (*véase* cap. 3) pueden aumentar las concentraciones de eplerenona en plasma, y no deben administrarse estos medicamentos a pacientes que reciben eplerenona y *viceversa*. Aparte de la hiperpotasiemia y los trastornos gastrointestinales, la tasa de efectos adversos de la eplerenona es similar a la del placebo (Pitt *et al.*, 2003).

Aplicaciones terapéuticas. Al igual que con otros diuréticos ahorradores de K^+, la espironolactona a menudo se coadministra con diuréticos tiazídicos o de asa en el tratamiento de edema e hipertensión. Esas combinaciones incrementan la movilización de líquido de edema, en tanto causan menos perturbaciones en la homeostasia del K^+. La espironolactona es muy útil en el tratamiento de hiperaldosteronismo primario (adenomas suprarrenales o hiperplasia suprarrenal bilateral) y en el de edema resistente vinculado con aldosteronismo secundario (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ascitis grave); se considera como el diurético más adecuado en sujetos con cirrosis hepática. La espironolactona, añadida al tratamiento estándar, reduce de manera importante la morbilidad y mortalidad (Pitt *et al.*, 1999) y arritmias ventriculares (Ramires *et al.*, 2000) en pacientes con insuficiencia cardíaca (*véase* cap. 34).

La experiencia clínica con eplerenona es limitada. No obstante, al parecer este medicamento es un antihipertensor seguro y eficaz (Ouzan *et al.*, 2002; Krum *et al.*, 2002; White *et al.*, 2003; Weinberger *et al.*, 2002). En pacientes con infarto agudo de miocardio complicado por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la adición de eplerenona al tratamiento médico óptimo reduce de modo considerable la morbilidad y mortalidad (Pitt *et al.*, 2003).

RESUMEN CLÍNICO

Sitio y mecanismo de acción de los diuréticos. El conocimiento del sitio y mecanismo de acción de los diuréticos mejora la comprensión de los aspectos clínicamente sobresalientes de la farmacología de los diuréticos. En la figura 28-10 se proporciona una revisión general de los múltiples sitios y mecanismos de acciones de éstos. Con esta figura es posible deducir gran parte de su farmacología.

Mecanismo de la formación de edema. Hay una serie compleja de interrelaciones (fig. 28-11) entre el aparato cardiovascular, los riñones, el sistema nervioso central (apetito por Na^+, regulación de la sed) y los lechos capilares hísticos (distribución del volumen de líquido extracelular [*extracellular fluid volume*, ECFV]), de modo que las perturbaciones en uno de esos sitios pueden afectar a todos los restantes. Una ley primaria en los riñones es que la excreción del Na^+ está en función en alto grado de la presión arterial media (*mean arterial blood pressure*, MABP), de modo que incrementos pequeños de esta última causan aumentos notorios de la excreción del Na^+ (Guyton, 1991). Durante cualquier intervalo, el cambio neto de Na^+ corporal total (sea positivo o negativo) es simplemente la ingestión del Na^+ en la dieta menos la tasa de excreción urinaria, menos otras pérdidas (p. ej., sudación, pérdidas por las heces, vómito). Cuando hay balance positivo neto de Na^+ aumentará la concentración del Na^+ en el líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF), lo cual estimula la ingestión de agua (sed) y reduce la salida de agua hacia orina (*por medio de* liberación de ADH). Ocurren cambios opuestos durante un balance negativo neto del Na^+. Los cambios en la ingestión de agua y salida de la misma ajustan el volumen del líquido extracelular hacia lo normal, lo cual expande o contrae el volumen total del mismo. Este último se halla distribuido entre muchos compartimientos corporales; empero, puesto que el volumen de líquido extracelular en el lado arterial de la circulación presuriza el árbol arterial, esta fracción de dicho volumen es lo que determina la presión arterial media, y la que es "detectada" por el aparato cardiovascular y los riñones. Dado que la presión arterial media constituye un determinante de importancia en la pérdida del Na^+, se establece un asa cerrada (fig. 28-11). Esta asa pasa por ciclos hasta que la acumulación neta del Na^+ es de cero; esto es, a la larga, la ingestión de Na^+ debe ser igual a la pérdida del mismo.

La explicación anterior indica que hay tres tipos fundamentales de perturbaciones que contribuyen a la congestión venosa, o formación de edema, o ambos:

1. Una desviación hacia la derecha de la relación entre natriuresis y presión renal (p. ej., insuficiencia renal crónica)

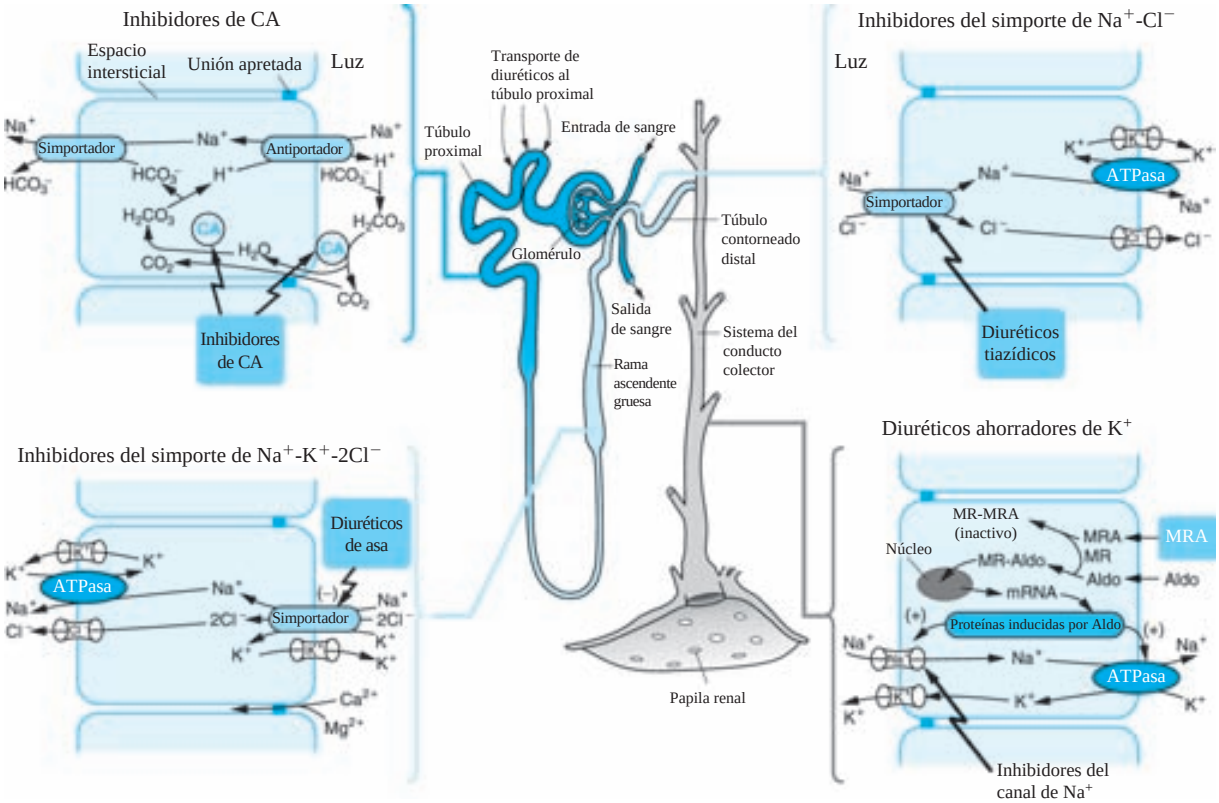


Figura 28-10. ***Resumen del sitio y mecanismo de acción de los diuréticos.*** Merece la pena señalar en especial tres características importantes de esta figura de resumen: 1) el transporte de solutos a través de las células epiteliales en todos los segmentos de la nefrona incluye proteínas altamente especializadas que, en su mayor parte, son proteínas integrales de las membranas apical y basolateral; 2) los diuréticos se dirigen a la acción de proteínas epiteliales que participan en el transporte de solutos y las bloquean, y 3) el sitio y mecanismo de acción de una clase determinada de diuréticos dependen de la proteína específica que inhibe el diurético. CA, anhidrasa carbónica; MR, receptor de mineralocorticoides; MRA, antagonista del receptor de mineralocorticoides *(mineralocorticoid receptor antagonist);* Aldo, aldosterona.

genera excreción reducida del Na^+ para cualquier presión arterial media. Si todos los otros factores permanecen constantes, esto incrementaría el Na^+ corporal total, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial media. El volumen de líquido extracelular adicional se distribuiría en todos los diversos compartimientos corporales, según el estado de la función cardíaca y las fuerzas de Starling prevalecientes, y predispondría a congestión, edema venoso, o a ambos. Aun así, en ausencia de cualesquier otros factores predisponentes de congestión o edema venosos, o ambos, una desviación hacia la derecha de la curva de natriuresis-presión renal casi siempre origina hipertensión con sólo un incremento leve (por lo general imposible de medir) del volumen de líquido extracelular. Según elucidaron Guyton *et al.*, 1991, la expansión de dicho volumen desencadena la serie de fenómenos que siguen: volumen de líquido extracelular expandido → incremento del gasto cardíaco → tono vascular aumentado (esto es, autorregulación corporal total) → incremento de la resistencia periférica total → presión arterial media alta → natriuresis por presión → reducción del volumen de líquido extracelular y del gasto cardíaco hacia lo normal. Lo más probable es que una desviación hacia la derecha, sostenida, de la curva de natriuresis-presión renal constituya una condición necesaria y suficiente para generar hipertensión a largo plazo, pero sólo es un factor predisponente de congestión o edema venosos, o de ambos.

2. Un incremento de la ingestión de Na^+ en la dieta tendría los mismos efectos que una desviación hacia la derecha de la relación de natriuresis-presión renal (o sea, presión arterial media aumentada, y predisposición a congestión o edema venosos). Con todo, los cambios de la ingestión de sal pueden tener efectos mínimos o grandes, dependiendo de la forma de la curva de natriuresis-presión renal del paciente.
3. Cualesquiera alteraciones fisiopatológicas que rigen la distribución del volumen de líquido extracelular entre los diversos compartimientos corporales harían que cantidades anormales de dicho volumen quedaran atrapadas en el sitio de fuerzas alteradas. Esto disminuiría el volumen de líquido extracelular "detectado", que se restituiría a lo normal por los mecanismos descritos en el párrafo previo.

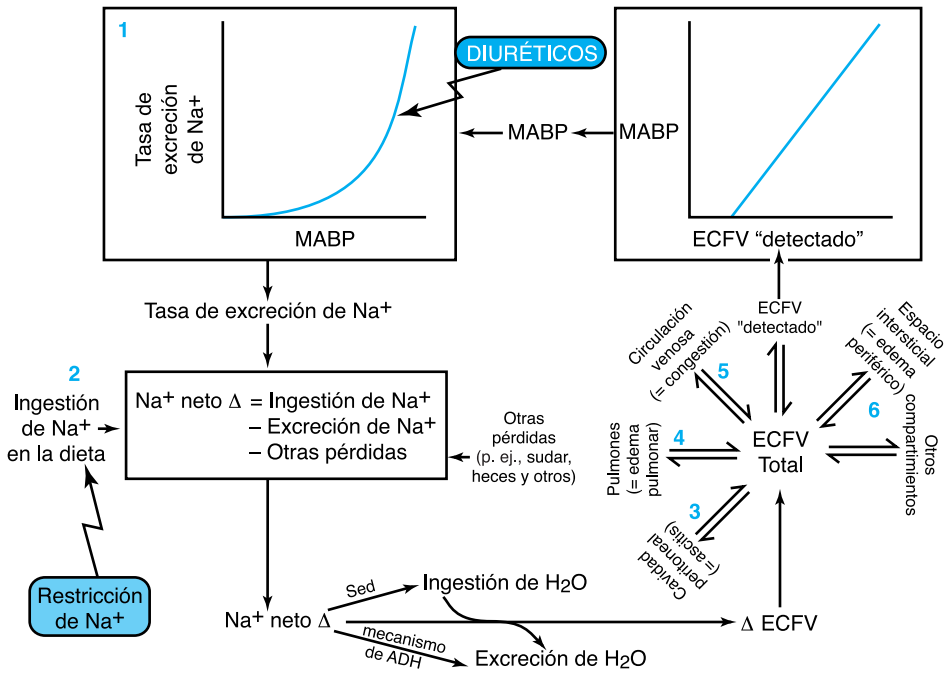


Figura 28-11. ***Interrelaciones entre función renal, ingestión de Na^+ homeostasia de agua, distribución del volumen de líquido extracelular (ECFV) y presión arterial media (MABP).*** Mecanismos fisiopatológicos de formación de edema: *1*, desviación hacia la derecha de la curva de natriuresis-presión renal; *2*, ingestión excesiva de Na^+ en la dieta; *3*, distribución aumentada del volumen del líquido extracelular hacia la cavidad peritoneal (p. ej., cirrosis hepática con incremento de la presión hidrostática sinusoidal hepática) que genera formación de ascitis; *4*, distribución aumentada del volumen del líquido extracelular hacia los pulmones (o sea, insuficiencia del hemicardio izquierdo con incremento de la presión hidrostática capilar pulmonar) que origina edema pulmonar; *5*, distribución aumentada del volumen del líquido extracelular hacia la circulación venosa (es decir, insuficiencia del hemicardio derecho) que suscita congestión venosa; *6*, edema periférico causado por fuerzas de Starling alteradas que ocasionan incremento de la distribución del volumen del líquido extracelular hacia el espacio intersticial (p. ej., proteínas plasmáticas disminuidas en síndrome nefrótico, quemaduras graves, enfermedad hepática).

El volumen de líquido extracelular puede quedar atrapado en varios sitios por mecanismos diferentes. Por ejemplo, la cirrosis del hígado incrementa la presencia de linfa en el espacio de Disse, con lo cual hay un derrame de líquido *a través de* la cápsula de Glisson a la cavidad peritoneal (ascitis). La insuficiencia del hemicardio izquierdo, tanto aguda como crónica, aumenta la presión hidrostática en los capilares pulmonares, lo cual origina edema pulmonar. La insuficiencia crónica del hemicardio derecho redistribuye el volumen de líquido extracelular desde la circulación arterial hacia la venosa, lo que suscita congestión venosa, hepática y esplénica, y edema de tejidos periféricos. Las concentraciones disminuidas de proteína plasmática, en particular albúmina (p. ej., en el síndrome nefrótico, quemaduras graves, enfermedad hepática), aumentan la distribución del volumen de líquido extracelular hacia los espacios intersticiales, lo cual origina edema periférico generalizado. El edema periférico también puede ser "idiopático" por alteraciones desconocidas de las fuerzas de Starling en el lecho capilar.

Participación de los diuréticos en medicina clínica. Otra inferencia de los mecanismos que se ilustran en la figura 28-11 es que hay tres estrategias fundamentales para movilizar líquido de edema: supresión de la enfermedad subyacente, restricción de la ingestión del Na^+ o administrar diuréticos. La medida más deseable sería eliminar la enfermedad primaria; sin embargo, esto a menudo es imposible. Por ejemplo, la presión aumentada de los sinusoides del hígado en cirrosis hepática y la pérdida de proteína en orina en el síndrome nefrótico se deben a alteraciones estructurales de la circulación portal y de los glomérulos, respectivamente, lo cual puede ser incorregible. La restricción de ingestión del Na^+ constituye el método no farmacológico favorecido en el tratamiento de edema e hipertensión y casi siempre debe intentarse; no obstante, la falta de apego a las indicaciones es un obstáculo importante. Por ende, los diuréticos persisten como piedra angular en la terapéutica del edema o de la sobrecarga de volumen, en particular el debido a insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis, insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico.

El hecho de si un paciente debe recibir diuréticos y, de ser así, qué régimen terapéutico se usará (es decir, tipo de diurético, vía de administración y rapidez de movilización del líquido de edema) depende de la situación clínica. El edema pulmonar copioso en sujetos con insuficiencia aguda del he-

micardio izquierdo es una urgencia médica que exige tratamiento rápido y enérgico, que incluye aplicación intravenosa de un diurético de asa. En esta situación, es inapropiado utilizar diuréticos por vía oral o aquellos que son menos eficaces. Por otro lado, la congestión pulmonar y venosa leve relacionada con insuficiencia cardíaca crónica se trata mejor con un diurético de asa por vía oral, y la posología debe titularse con sumo cuidado para mejorar al máximo la proporción entre riesgo y beneficio. Como se mencionó, el metaanálisis indica que los diuréticos de asa y tiazídicos disminuyen la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (Faris *et al.*, 2002) y dos estudios clínicos aleatorios con antagonistas de MR demostraron asimismo una disminución de la morbilidad y mortalidad en enfermos con insuficiencia cardíaca que reciben tratamiento óptimo con otros medicamentos (Pitt *et al.*, 1999, 2003). La administración periódica de diuréticos a pacientes cirróticos con ascitis puede eliminar la necesidad de paracentesis o reducir el intervalo entre las mismas, contribuir a la comodidad del enfermo y ahorrar las reservas de proteínas que se pierden durante este procedimiento. Aunque los diuréticos pueden reducir el edema que acompaña a la insuficiencia renal crónica, suelen requerirse dosis mayores de los diuréticos de asa más potentes. En el síndrome nefrótico, la respuesta a los diuréticos suele ser desalentadora. En la insuficiencia renal crónica y la cirrosis, el edema no implica un riesgo inmediato para la salud. Aun así, el edema que genera incomodidad, que es opresor, desfigurante, o ambos, puede reducir mucho la calidad de vida, y la decisión de tratarse se basará en parte en temas de calidad de vida. En esas circunstancias, sólo debe intentarse la eliminación parcial del líquido de edema, y este último se movilizará con lentitud con el uso de un régimen diurético que logre la tarea con perturbación mínima de la fisiología normal. Brater (1998) ha elaborado un algoritmo para el uso de diuréticos (recomendaciones específicas respecto a fármacos, dosis, vías y combinaciones medicamentosas) en individuos con edema causado por enfermedades de riñones, hígado o corazón. En la figura 28-12 se resumen las características básicas del "algoritmo de Brater".

En muchas situaciones clínicas, el edema no depende de ingestión anormal del Na^+ ni de manipulación renal alterada de este último; más bien, es el resultado de fuerzas de Starling alteradas, o sea, una "trampa de Starling", en los lechos capilares. El uso de diuréticos en tales situaciones clínicas constituye un compromiso juicioso para diferenciar entre el estado edematoso y el hipovolémico. En esas circunstancias, la reducción del volumen de líquido extracelular con diuréticos disminuirá el edema, pero también causará decremento del volumen de líquido extracelular "detectado", lo cual quizá genere hipotensión, malestar general y astenia.

Resistencia a los diuréticos se refiere al edema que es o se ha tornado resistente a un diurético dado. Si aparece resistencia a un compuesto menos útil, entonces debe sustituirse por uno más eficaz, por ejemplo, una tiazida por un diurético de asa. Sin embargo, la resistencia a estos últimos se observa con cierta frecuencia y puede deberse a varias causas. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) bloquean los incrementos del flujo sanguíneo renal (RBF) mediados por prostaglandinas y aumentan la expresión del simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa (Fernandez-Llama *et al.*, 1999) y dan por resultado resistencia a los diuréticos de asa. La resistencia a los diuréticos inducida por NSAID ocurre asimismo con inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (Kammerl *et al.*, 2001). En la insuficiencia renal crónica, una disminución del RBF reduce el aporte de diuréticos al riñón, y la acumulación de ácidos orgánicos endógenos compite con los diuréticos de asa para transporte en el túbulo proximal. En consecuencia, disminuye la concentración del diurético en el sitio activo en la luz tubular. En el síndrome nefrótico se postuló que la unión de diuréticos limita la respuesta a los medicamentos; no obstante, un estudio reciente impugna la validez de este concepto (Agarwal *et al.*, 2000). En cirrosis hepática, síndrome nefrótico o insuficiencia cardíaca, el riñón puede mostrar una menor reactividad a los diuréticos porque aumentó la resorción de sodio en la porción proximal del túbulo, con lo cual hay un menor aporte de dicho ion a los segmentos distales de la nefrona (Knauf y Mutschler, 1997).

El médico que detecta resistencia a los diuréticos de asa tiene varias opciones:

1. Es posible que el reposo en cama restituya la capacidad de respuesta al fármaco debido a mejoría de la circulación renal.
2. Un incremento de la dosis del diurético de asa puede restablecer la respuesta; sin embargo, no se obtiene beneficio adicional alguno si se aumenta la dosis arriba de la que causa un efecto casi máximo (es decir, la dosis límite) del diurético.
3. Proporcionar dosis más pequeñas con mayor frecuencia o suministrar por vía intravenosa continua un diurético de asa (Rudy *et al.*, 1991; Dormans *et al.*, 1996; Ferguson *et al.*, 1997) incrementará el tiempo que una concentración eficaz del diurético se encuentre en el sitio activo.
4. El tratamiento combinado para bloquear de modo secuencial más de un sitio de la nefrona quizá genere una interacción sinérgica entre dos diuréticos. Por ejemplo, una combinación de un diurético de asa con uno ahorrador de potasio o uno tiazídico tal vez mejore la respuesta al tratamiento; sin embargo, nada se gana con suministrar dos fármacos del mismo tipo. Los diuréticos tiazídicos con efectos importantes en los túbulos proximales, por ejemplo, la metolazona, son en particular idóneos en el bloqueo secuencial cuando se coadministran con un diurético de asa.
5. La reducción del consumo de sal disminuirá la retención posdiurética de Na^+ que puede anular los incrementos previos de la excreción de sodio.
6. Programar la administración del diurético poco antes de ingerir alimentos permitirá que se alcancen concentraciones eficaces del mismo en el interior del túbulo, en el momento en que es máxima la "carga de sodio".

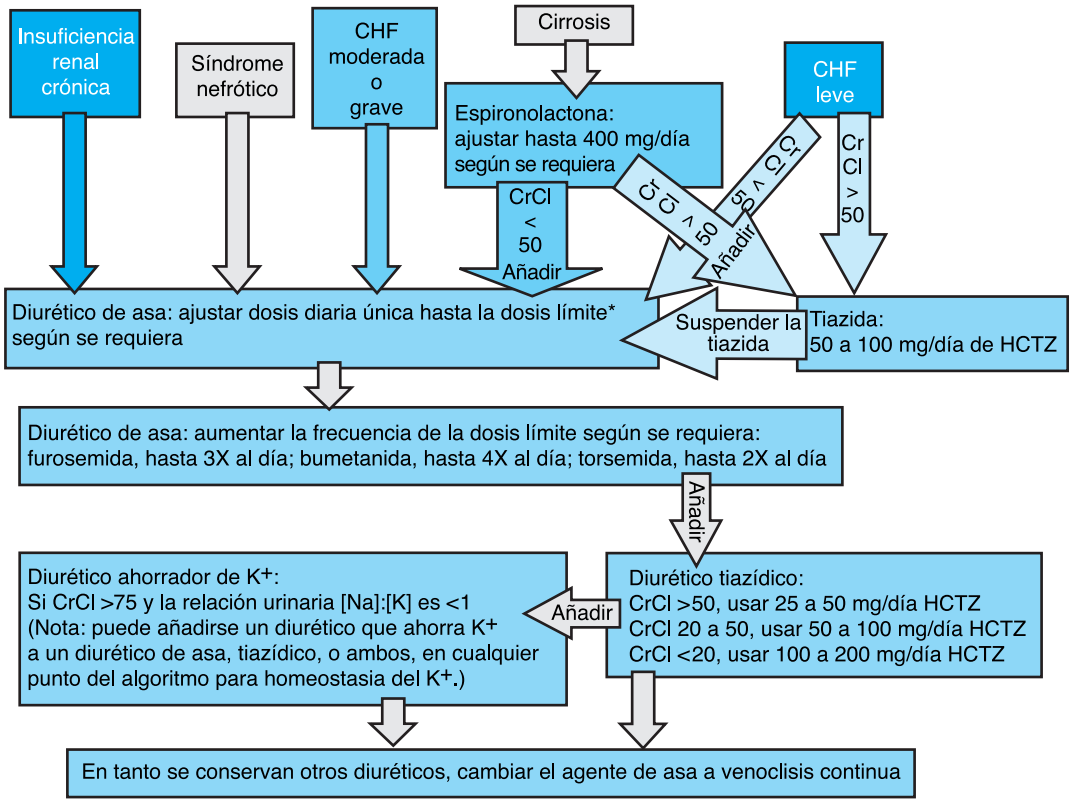


Figura 28-12. ***"Algoritmo de Brater" para la terapéutica con diuréticos de la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca congestiva y la cirrosis.*** Se sigue el algoritmo hasta obtener una respuesta adecuada. Si no se logra esta última, se pasa a la siguiente etapa. Con fines de ilustración, el diurético tiazídico que se utiliza en el algoritmo de Brater es hidroclorotiazida (HCTZ). Puede sustituirse por un diurético alternativo tipo tiazida con ajustes apropiados de la dosis de tal manera que sea equivalente farmacológicamente a la dosis recomendada de hidroclorotiazida. *No deben combinarse dos diuréticos ahorradores de K^+ por el riesgo de hiperpotasiemia*. CrCl indica depuración de creatinina *(creatine clearance)* en mililitros por minuto y la dosis límite se refiere a la dosis más pequeña de diurético que produce un efecto casi máximo. La dosis límite de diuréticos de asa y regímenes de posología para venoclisis continua de diuréticos de asa son específicos del estado patológico. A este respecto, *véase* Brater (1998) para las dosis recomendadas. Las dosis son para adultos únicamente. CHF, insuficiencia cardíaca congestiva.

Todos los diuréticos disponibles hoy en día alteran la homeostasia del potasio. Sin embargo, los estudios en animales han definido que el bloqueo de los receptores A_1 de adenosina induce natriuresis inmediata y potente sin incrementar en grado significativo la excreción de dicho ion por la orina (Kuan *et al.*, 1993). Dos estudios clínicos con FK453, un antagonista de los receptores A_1 altamente selectivo, han confirmado que el bloqueo de dichos receptores induce natriuresis en seres humanos, con efectos mínimos sobre la excreción del K^+ (Balakrishnan *et al.*, 1993; van Buren *et al.*, 1993). Se ha elucidado en parte el mecanismo natriurético de esta nueva clase de diuréticos (Takeda *et al.*, 1993). El aumento del AMP cíclico intracelular reduce el simporte basolateral de Na^+-HCO_3^- en células tubulares proximales. Normalmente, la adenosina endógena actúa en receptores A_1 en estas células para inhibir la adenililciclasa y reducir la acumulación de AMP cíclico. El bloqueo de receptores A_1 elimina esta inhibición, permite que aumente el AMP cíclico celular y da por resultado una actividad reducida del simportador de Na^+-HCO_3^-. Debido a que en la retroalimentación tubuloglomerular (TGF) participan los receptores A_1, los antagonistas del receptor A_1 desacoplan el incremento del aporte distal de Na^+ de la activación TGF (Wilcox, 1999). Otros mecanismos, que incluyen un efecto en los túbulos colectores, contribuyen a la respuesta natriurética a antagonistas del receptor A_1; sin embargo, no se sabe el porqué esta clase de diuréticos tiene poco efecto en la excreción de K^+. En algunos pacientes, los diuréticos de asa pueden alterar la hemodinámica renal y reducen en realidad la GFR, fenómeno que se conoce como *intolerancia a diuréticos*. Como hecho importante, los antagonistas del receptor A_1 tienden a mejorar la GFR en casos de intolerancia a diuréticos. Se encuentran en curso estudios clínicos de antagonistas del receptor A_1 como diuréticos "renales fáciles de manejar" para el tratamiento del edema por insuficiencia cardíaca (Gottlieb *et al.*, 2002; Jackson, 2002).

BIBLIOGRAFÍA

Agarwal, R., Gorski, J.C., Sundblad, K, and Brater, D.C. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2000,** *11*:1100–1105.

Bachmann, S., Velázquez, H., Obermüller, N., *et al*. Expression of the thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter by rabbit distal convoluted tubule cells. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96*:2510–2514.

Baker, E.H., Duggal, A., Dong, Y., *et al*. Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with *T594M* variant? *Hypertension*, **2002,** *40*:13–17.

Balakrishnan, V.S., Coles, G.A., and Williams, J.D. A potential role for endogenous adenosine in control of human glomerular and tubular function. *Am. J. Physiol.*, **1993,** *265*:F504–F510.

Bostanjoglo, M., Reeves, W.B., Reilly, R.F., *et al*. 11 β-Hydroxysteroid dehydrogenase, mineralocorticoid receptor, and thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter expression by distal tubules. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1998,** *9*:1347–1358.

Busch, A.E., Suessbrich, H., Kunzelmann, K. *et al*. Blockade of epithelial Na^+ channels by triamterenes: Underlying mechanisms and molecular basis. *Pflügers Arch.*, **1996,** *432*:760–766.

Caballero, R., Morena, I., Gonzalez, T., *et al*. Spironolactone and its main metabolite, canrenoic acid, block human ether-a-go-go-related gene channels. *Circulation*, **2003,** *107*:889–895.

Canessa, C.M., Schild, L., Buell, G., *et al*. Amiloride-sensitive epithelial Na^+ channel is made of three homologous subunits. *Nature*, **1994,** *367*:463–467.

Chang, H., Tashiro, K., Hirai, M., *et al*. Identification of a cDNA encoding a thiazide-sensitive sodium–chloride cotransporter from the human and its mRNA expression in various tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1996,** *223*:324–328.

Dormans, T.P., van Meyel, J.J., Gerlag, P.G., *et al*. Diuretic efficacy of high-dose furosemide in severe heart failure: Bolus injection versus continuous infusion. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1996,** *28*:376–382.

Faris, R., Flather, M., Purcell, H., *et al*. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int. J. Cardiol.*, **2002,** *82*:149–158.

Ferguson, J.A., Sundblad, K.J., Becker, P.K., *et al*. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1997,** *62*:203–208.

Fernandez-Llama, P., Ecelbarger, C.A., Ware, J.A., *et al*. Cyclooxygenase inhibitors increase Na–K–2Cl cotransporter abundance in thick ascending limb of Henle's loop. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *277*:F219–F226.

Franse, L.V., Pahor, M., Di Bari, M., *et al*. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*, **2000,** *35*:1025–1030.

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

Gamba, G., Saltzberg, S.N., Lombardi, M., *et al*. Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive, electroneutral sodium–chloride cotransporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993,** *90*:2749–2753.

Gottlieb, S.S., Brater, D.C., Thomas, I., *et al*. BG9719 (CVT-124), an A_1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, **2002,** *105*:1348–1353.

Gress, T.W., Nieto, F.J., Shahar, E., Wofford, M.R., Brancati, F.L., Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:905–912.

Grimm, R.H., Jr., Grandits, G.A., Prineas, R.J., *et al*. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*, **1997,** *29*:8–14.

Grønbeck, L., Marples, D., Nielsen, S., and Christensen, S. Mechanism of antidiuresis caused by bendroflumethiazide in conscious rats with diabetes insipidus. *Br. J. Pharmacol.*, **1998,** *123*:737–745.

Grossman, E., Messerli, F.H., and Goldbourt, U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am. J. Cardiol.*, **1999,** *83*:1090–1093.

Hollenberg, N.K., and Mickiewicz, C.W. Postmarketing surveillance in 70,898 patients treated with a triamterene/hydrochlorothiazide combination (MAXIDE). *Am. J. Cardiol.*, **1989,** *63*:37B–41B.

Isenring, P., and Forbush, B., III. Ion and bumetanide binding by the Na–K–Cl cotransporter: Importance of transmembrane domains. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272*:24556–24562.

Ismailov, I.I., Shlyonsky, V.G., Serpersu, E.H. *et al*. Peptide inhibition of ENaC. *Biochemistry*, **1999,** *38*:354–363.

Kammerl, M.C., Nusing, R.M. Richthammer, W., Kramer, B.K., and Kurtz, A. Inhibition of COX-2 counteracts the effects of diuretics in rats. *Kidney Int.*, **2001,** 60:1684–1691.

Kaplan, M.R., Plotkin, M.D., Lee, W.S., *et al*. Apical localization of the Na–K–Cl cotransporter *rBSC1* on rat thick ascending limbs. *Kidney Int.*, **1996,** *49*:40–47.

Kim, G.H., Masilamani, S., Turner, R., *et al*. The thiazide-sensitive Na– Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998,** *95*:14552–14557.

Knauf, H., and Mutschler, E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1997,** *29*:367–372.

Krum, H., Nolly, H., Workman, D., *et al*. Efficacy of eplerenone added to renin–angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension*, **2002,** *40*:117–123.

Kuan, C.J., Herzer, W.A., and Jackson, E.K. Cardiovascular and renal effects of blocking A_1 adenosine receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1993,** *21*:822–828.

Lane, P.H., Tyler, L.D., and Schmitz, P.G. Chronic administration of furosemide augments renal weight and glomerular capillary pressure in normal rats. *Am. J. Physiol.*, **1998,** *275*:F230–F234.

Links, T.P., Zwarts, M.J., and Oosterhuis, H.J. Improvement of muscle strength in familial hypokalaemic periodic paralysis with acetazolamide. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **1988,** *51*:1142–1145.

Lytle, C., McManus, T.J., and Haas, M. A model of Na–K–2Cl cotransport based on ordered ion binding and glide symmetry. *Am. J. Physiol.*, **1998,** *274*:C299–C309.

Mastroianni, N., De Fusco, M., Zollo, M., *et al*. Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na–Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3). *Genomics*, **1996,** *35*:486–493.

Monroy, A., Plata, C., Hebert, S.C., and Gamba, G. Characterization of the thiazide-sensitive Na^+–Cl^- cotransporter: A new model for ions and diuretics interaction. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2000,** *279*:F161–F169.

Mount, D.B., Baekgaard, A., Hall, A.E., *et al*. Isoforms of the $Na^+-K^+-2Cl^-$ cotransporter in murine TAL: I. Molecular characterization and intrarenal localization. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *276*:F347–F358.

Nielsen, S., Maunsbach, A.B., Ecelbarger, C.A., and Knepper, M.A. Ultrastructural localization of the Na–K–2Cl cotransporter in thick ascending limb and macula densa of rat kidney. *Am. J. Physiol.*, **1998,** *275*:F885–F893.

Obermüller, N., Bernstein, P., Velazquez, H., *et al*. Expression of the thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter in rat and human kidney. *Am. J. Physiol.*, **1995,** *269*:F900–F910.

Obermüller, N., Kunchaparty, S., Ellison, D.H., and Bachmann, S. Expression of the Na–K–2Cl cotransporter by macula densa and thick ascending limb cells of rat and rabbit nephron. *J. Clin. Invest.*, **1996,** *98*:635–640.

Ouzan, J., Perault, C., Lincoff, A.M., Carre, E., and Mertes, M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am. J. Hypertens.*, **2002,** *15*:333–339.

Payne, J.A., and Forbush, B., III. Alternatively spliced isoforms of the putative renal Na–K–Cl cotransporter are differentially distributed within the rabbit kidney. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994,** *91*:4544–4548.

Pickkers, P., Hughes, A.D., Russel, F.G., Thien, T., and Smits, P. *In vivo* evidence for K_{Ca} channel opening properties of acetazolamide in the human vasculature. *Br. J. Pharmacol.*, **2001,** *132*:443–450.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., *et al.*, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:1309–1321.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, W., *et al.*, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:709–717.

Plata, C., Meade, P., Hall, A., *et al.* Alternatively spliced isoform of apical $Na^+-K^+-Cl^-$ cotransporter gene encodes a furosemide-sensitive Na^+-Cl^- cotransporter. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2001,** *280*: F574–F582.

Plata, C., Mount, D.B., Rubio, V., Hebert, S.C., and Gamba, G. Isoforms of the Na–K–2Cl cotransporter in murine TAL: II. Functional characterization and activation by cAMP. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *276*:F359–F366.

Plotkin, M.D., Kaplan, M.R., Verlander, J.W., *et al.* Localization of the thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter *rTSC1* in the rat kidney. *Kidney Int.*, **1996,** *50*:174–183.

Ramires, F.J., Mansur, A., Coelho, O., *et al.* Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **2000,** *85*:1207–1211.

Rejnmark, L, Vestergaard, P., Pedersen, A.R., *et al.* Dose-effect relations of loop and thiazide diuretics on calcium homeostasis: A randomized, double-blinded, Latin-square, multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. *Eur. J. Clin. Invest.*, **2003,** *33*:41–50.

Rudy, D.W., Voelker, J.R., Greene, P.K., Esparza, F.A., and Brater, D.C. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: A continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann. Intern. Med.*, **1991,** *115*:360–366.

Saito, F., and Kimura, G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure–natriuresis relationship. *Hypertension*, **1996,** *27*:914–918.

Sciarrone, M.T., Stella, P., Barlassina, C., *et al.* ACE and α-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension*, **2003,** *41*:398–403.

Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J., and Silva, P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *331*: 1416–1420.

Takeda, M., Yoshitomi, K., and Imai, M. Regulation of Na^+–$3HCO_3^-$ cotransport in rabbit proximal convoluted tubule via adenosine A_1 receptor. *Am. J. Physiol.*, **1993,** *265*:F511–F519.

The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, **2002,** *288*:2981–2997.

van Buren, M., Bijlsma, J.A., Boer, P., van Rijn, H.J., and Koomans, H.A. Natriuretic and hypotensive effect of adenosine-1 blockade in essential hypertension. *Hypertension*, **1993,** *22*:728–734.

van der Heijden, M., Donders, S.H., Cleophas, T.J., *et al.* A randomized, placebo-controlled study of loop diuretics in patients with essential hypertension: The Bumetanide and Furosemide on Lipid Profile (BUFUL) Clinical Study report. *J. Clin. Pharmacol.*, **1998,** *38*:630–635.

Velazquez, H., Bartiss, A., Bernstein, P., and Ellison, D. H. Adrenal steroids stimulate thiazide-sensitive NaCl transport by rat renal distal tubules. *Am. J. Physiol.*, **1996,** *270*:F211–F219.

Weinberger, M.H., Roniker, B., Krause, S.L., and Weiss, R.J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild to moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.*, **2002,** *15*:709–716.

White, W.B., Carr, A.A., Krause, S., *et al.* Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **2003,** *92*:38–42.

Wilcox, C.S., Welch, W.J., Schreiner, G.F., and Belardinelli, L. Natriuretic and diuretic actions of a highly selective A_1 receptor antagonist. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10*:714–720.

Xu, J.C., Lytle, C., Zhu, T.T., *et al.* Molecular cloning and functional expression of the bumetanide-sensitive Na–K–Cl cotransporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994,** *91*:220l–2205.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Brater, D.C. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs*, **1991,** *41*: 14–22.

Brater, D.C. Diuretic therapy. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *339*:387–395.

Chobanian, A., Bakris, G., Black, R., *et al.*, and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, **2003,** *42*:1206–1252.

Coote, J.H. Pharmacological control of altitude sickness. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1991,** *12*:450–455.

Dormans, T.P., Pickkers, P., Russel, F.G., and Smits, P. Vascular effects of loop diuretics. *Cardiovasc. Res.*, **1996,** *32*:988–997.

Dresser, M.J., Leabman, M.K., and Giacomini, K.M. Transporters involved in the elimination of drugs in the kidney: Organic anion transporters and organic cation transporters. *J. Pharm. Sci.*, **2001,** *90*:397–421.

Ellison, D.H. Diuretic resistance: Physiology and therapeutics. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19*:581–597.

Eraly, S.A., Bush, K.T., Sampogna, R.V., Bhatnagar, V., and Nigam, S.K. The molecular pharmacology of organic anion transporters: From DNA to FDA? *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *65*:479–487.

Friedman, P.A., and Bushinsky, D.A. Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19*:551–556.

Guyton, A.C. Blood pressure control: Special role of the kidneys and body fluids. *Science*, **1991,** *252*:1813–1816.

Hebert, S.C. Molecular mechanisms. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19*:504–523.

Hoes, A.W., and Grobbee, D.E. Diuretics and risk of sudden death in hypertension: Evidence and potential implications. *Clin. Exp. Hypertens.*, **1996,** *18*:523–535.

Jackson, E.K. A_1 receptor antagonists as diuretic/natriuretic agents. *Drug Future*, **2002,** *27*:1057–1069.

Kaplan, M.R., Mount, D.B., and Delpire, E. Molecular mechanisms of NaCl cotransport. *Annu. Rev. Physiol.*, **1996,** *58*:649–668.

Kaplan, N.M. Diuretics: correct use in hypertension. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19*:569–574.

Kellum, J.A. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int. Suppl.*, **1998,** *66*:S67–S70.

Kleyman, T.R., Sheng, S., Kosari, F., and Kieber-Emmons, T. Mechanisms of action of amiloride: A molecular prospective. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19*:524–532.

Knauf, H., and Mutschler, E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of torsemide. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34*:1–24.

Levinsky, N.G., and Bernard, D.B. Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. In, *Acute Renal Failure,* 2nd ed. (Brenner, B.M., and Lazarus, J.M. eds.) Churchill-Livingstone, New York, 1988, pp. 841–856.

Puschett, J.B., and Winaver, J. Effects of diuretics on renal function. In, *Handbook of Physiology.* Sec. 8, Vol. 2. (Windhager, E.E. ed.) Oxford University Press, New York, 1992, pp. 2335–2404.

Roden, D.M. Torsade de pointes. *Clin. Cardiol.*, **1993,** *16*:683–686.

Sands, J.M., and Kokko, J.P. Current concepts of the countercurrent multiplication system. *Kidney Int. Suppl.*, **1996,** *57*:S93–S99.

Shankar, S.S., and Brater, D.C. Loop diuretics: from the Na–K–2Cl transporter to clinical use. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2003,** *284*:F11–F21.

Simon, D.B., and Lifton, R.P. Mutations in Na(K)Cl transporters in Gitleman's and Bartter's syndromes. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **1998,** *10*:450–454.

Wilcox, C.S. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19*:557–568.

CAPÍTULO 29

VASOPRESINA Y OTROS FÁRMACOS QUE AFECTAN LA CONSERVACIÓN RENAL DE AGUA

Edwin K. Jackson

La regulación precisa de la osmolalidad de los líquidos corporales es esencial. Está controlada mediante un mecanismo homeostático intrincado, finamente regulado, que opera al ajustar la tasa tanto de ingestión de agua como de excreción libre de solutos por los riñones, es decir, equilibrio de agua. Las anormalidades de este sistema homeostático se originan de enfermedades genéticas, trastornos adquiridos o fármacos y pueden dar como resultado desviaciones graves de la osmolalidad plasmática y que en potencia ponen en peligro la vida. En este capítulo se describen los mecanismos fisiológicos que regulan la osmolalidad plasmática, se analizan las enfermedades que perturban tales mecanismos y se examinan métodos farmacológicos para tratar trastornos del equilibrio del agua.

La arginina vasopresina (la hormona antidiurética en seres humanos) es la principal hormona comprendida en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales. Muchas enfermedades de la homeostasia de agua y muchas estrategias farmacológicas para corregir estos trastornos tienen relación con la vasopresina. En consecuencia, este capítulo se concentra en la vasopresina, y se consideran: 1) propiedades químicas (incluso las de los agonistas de la vasopresina y de los antagonistas de la misma); 2) fisiología (como consideraciones anatómicas; síntesis, transporte y almacenamiento de vasopresina, y regulación de la secreción de la misma); 3) aspectos farmacológicos básicos (entre ellos receptores de vasopresina y vías de transducción de señales, acciones de vasopresina en riñones, modificación farmacológica de la respuesta antidiurética a la vasopresina, y acciones extrarrenales de esta última); 4) enfermedades que afectan el sistema de vasopresina (diabetes insípida, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y otros estados de retención de agua), y 5) propiedades farmacológicas clínicas de los péptidos de vasopresina (aplicaciones terapéuticas, farmacocinética, efectos tóxicos, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas). Es posible usar un pequeño número de otros medicamentos para tratar anormalidades del equilibrio de agua, y en la sección acerca de enfermedades que afectan el sistema de vasopresina se integra una explicación de esos compuestos.

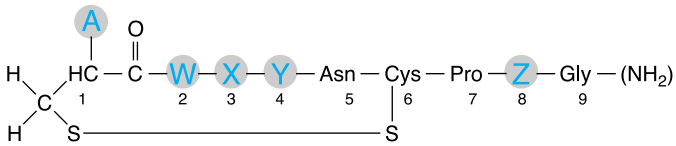
INTRODUCCIÓN A LA VASOPRESINA

Se ha observado la vasopresina inmunorreactiva en neuronas de organismos que pertenecen al primer phylum de animales con un sistema nervioso (p. ej., *Hydra attenuata*), y se han aislado y caracterizado péptidos parecidos a vasopresina a partir de vertebrados tanto de mamíferos como de no mamíferos, así como de invertebrados (cuadro 29-1). Los genes que codifican para los péptidos parecidos a vasopresina quizás evolucionaron hace más de 700 millones de años.

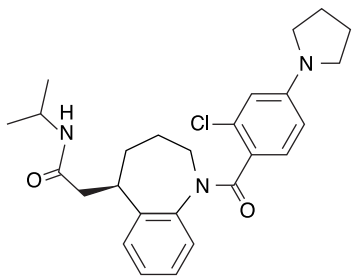
Con el surgimiento de la vida sobre la Tierra, la vasopresina se convirtió en el mediador de un notorio sistema regulador para la conservación de agua. La hormona se libera a partir de la porción posterior de la hipófisis, siempre que la privación de agua cause incremento de la osmolalidad plasmática, o si el aparato cardiovascular queda expuesto a hipovolemia, hipotensión, o ambas. En anfibios, los órganos blanco para la vasopresina incluyen piel y vejiga, en tanto que en otros vertebrados, incluso los seres humanos, al sitio de acción lo constituyen los conductos colectores renales. En cada uno de esos tejidos blanco, la vasopresina actúa al incrementar la permeabilidad de la membrana celular al agua, lo cual permite que esta última se mueva de modo pasivo a favor de un gradiente osmótico a través de piel, vejiga o conductos colectores hacia el compartimiento extracelular.

En vista de la prolongada historia evolutiva de la vasopresina, no sorprende que actúe en sitios de la nefrona además de hacerlo en los conductos colectores y en tejidos extrarrenales. La vasopresina constituye un potente vasopresor y su nombre se eligió originalmente en reconocimiento de este efecto vasoconstrictor. Es un neurotransmisor; sus efectos en el sistema nervioso central (SNC) incluyen funciones

Cuadro 29-1
Agonistas de los receptores de vasopresina



	A	W	X	Y	Z
I. PÉPTIDOS PARECIDOS A VASOPRESINA QUE SE ENCUENTRAN DE MANERA NATURAL					
A. *Vertebrados*					
1. Mamíferos					
Arginina vasopresina* (AVP) (seres humanos y otros mamíferos)	NH_2	Tyr	Phe	Gln	Arg
Lipresina* (cerdos, marsupiales)	NH_2	Tyr	Phe	Gln	Lys
Fenipresina (macropódidos)	NH_2	Phe	Phe	Gln	Arg
2. Vertebrados no mamíferos					
Vasotocina	NH_2	Tyr	Ile	Gln	Arg
B. *Invertebrados*					
1. Arginina conopresina *(Conus striatus)*	NH_2	Ile	Ile	Arg	Arg
2. Lisina conopresina *(Conus geographicus)*	NH_2	Phe	Ile	Arg	Lys
3. Péptido de ganglios subesofágicos de langosta (saltamontes)	NH_2	Leu	Ile	Thr	Arg
II. PÉPTIDOS DE VASOPRESINA SINTÉTICOS					
A. *Agonistas selectivos de V_1*					
1. Agonista selectivo de V_{1a} [Phe^2, Ile^3, Orn^8]AVP	NH_2	Phe	Ile	Gln	Orn
2. Agonista selectivo de V_{1b} desamino [D-3-(3´-piridil)-Ala^2]AVP	H	D-3-(3´-piridil)-Ala^2	Phe	Gln	Arg
B. *Agonistas selectivos de V_2*					
1. Desmopresina* (DDAVP)	H	Tyr	Phe	Gln	D-Arg
2. Desamino[Val^4,D-Arg^8]AVP	H	Tyr	Phe	Val	D-Arg
III. AGONISTAS NO PÉPTIDOS					
A. *OPC-51803*					



*Disponible para aplicación clínica.

manifiestas en la secreción de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), y en la regulación del aparato cardiovascular, de la temperatura y de otras funciones viscerales. La vasopresina también favorece la liberación de factores de coagulación por el endotelio vascular e incrementa la agregabilidad plaquetaria; por ende, puede participar en la hemostasia.

FISIOLOGÍA DE LA VASOPRESINA

Anatomía. El mecanismo antidiurético en mamíferos comprende dos componentes anatómicos: uno en el sistema nervioso central para síntesis, transporte, almacenamiento y liberación de vasopresina, y un sistema renal de conductos colectores compuesto de células epiteliales que muestran respuesta a la vasopresina al aumentar su permeabilidad al

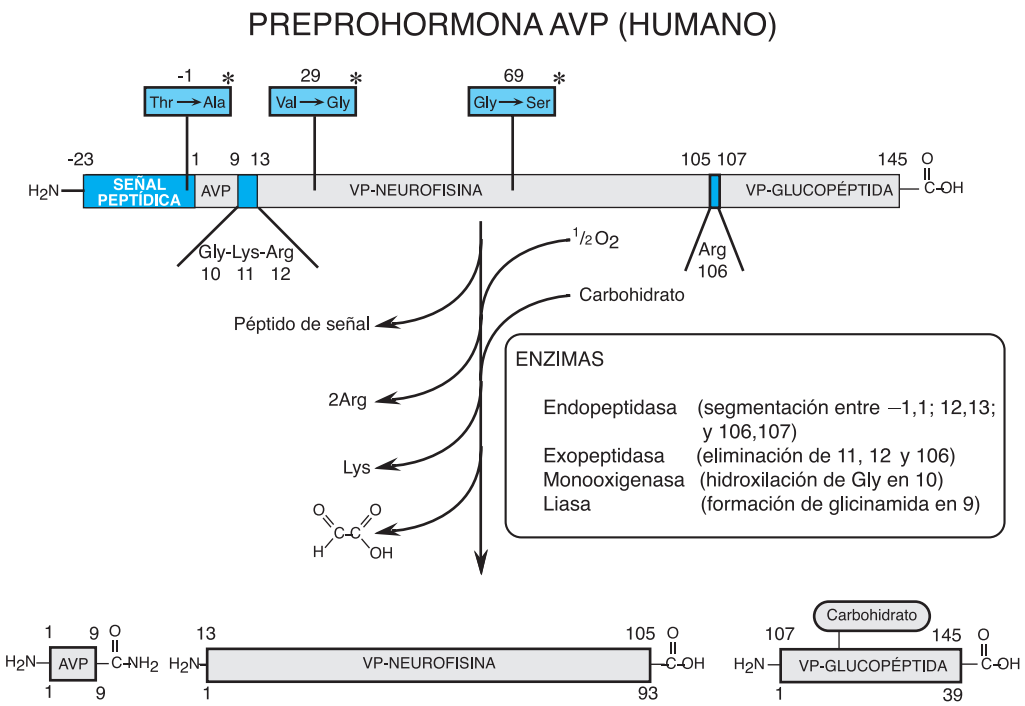


Figura 29-1. ***Procesamiento de la preprohormona 8-arginina vasopresina (AVP) humana de 168 aminoácidos en AVP, vasopresina (VP)-neurofisina y VP-glucopéptida.*** Cuando menos 40 mutaciones en el gen único en el cromosoma 20 que codifica para la preprohormona AVP originan diabetes insípida central. *Los *cuadros* indican las mutaciones que conducen a diabetes insípida central.

agua. El componente del mecanismo antidiurético en el sistema nervioso central se denomina sistema *hipotálamo-neurohipófisis* y consta de neuronas neurosecretoras con pericarión, localizado de manera predominante en dos núcleos hipotalámicos específicos, el núcleo supraóptico (*supraoptic nucleus*, SON) y el paraventricular (*paraventricular nucleus*, PVN). Los axones largos de neuronas magnocelulares en el SON y en el PVN atraviesan la zona externa de la eminencia mediana para terminar en el lóbulo neural de la hipófisis posterior (neurohipófisis), en donde liberan vasopresina y oxitocina. Además, los axones de neuronas parvicelulares se proyectan a la zona externa de la eminencia mediana y liberan directamente vasopresina a la circulación portal hipofisaria. En el capítulo 28 se describe la anatomía importante del sistema renal de conductos colectores.

Síntesis. La vasopresina y la oxitocina se sintetizan principalmente en los pericariones de neuronas magnocelulares en el SON y el PVN; las dos hormonas se sintetizan de manera predominante en neuronas separadas. Las neuronas parvicelulares en el PVN también sintetizan vasopresina. Al parecer, esta última está regulada tan sólo a nivel transcripcional. En el ser humano, se sintetiza una preprohormona de 168 aminoácidos (fig. 29-1), y un péptido de señal (residuos –23 a –1) asegura la incorporación del polipéptido formado dentro de los ribosomas. Durante la síntesis, se elimina el péptido de señal para formar la prohormona vasopresina, que a continuación se procesa e incorpora en el compartimiento de Golgi y en seguida en los gránulos asociados con la membrana. La prohormona contiene tres dominios: vasopresina (residuos uno a nueve), vasopresina (VP)-neurofisina (residuos 13 a 105) y vasopresina-glucopéptida (residuos 107 a 145). El dominio de vasopresina se encuentra enlazado al de vasopresina-neurofisina por medio de una señal de procesamiento de glicina-lisina-arginina, y el dominio de vasopresina-neurofisina se halla vinculado al de vasopresina-glucopéptida mediante una señal de procesamiento de arginina. En las glándulas secretoras, una endopeptidasa, exopeptidasa, monooxigenasa y liasa actúan de manera secuencial sobre la prohormona para producir vasopresina, vasopresina-neurofisina (a veces denominada *neurofisina II* o *MSEL-neurofisina*), y vasopresina-glucopéptida (en ocasiones llamada *copeptina*). La síntesis de vasopresina y el transporte de la misma dependen de la conformación de la preprohormona. En particular, la vasopresina-neurofisina se enlaza a la vasopresina y es indispensable en el procesamiento, transporte y almacenamiento correctos de vasopresina. Las mutaciones genéticas en el péptido señal o la vasopresina-neurofisina dan lugar a diabetes insípida central.

Transporte y almacenamiento. El proceso de transporte axonal de gránulos que contienen vasopresina y oxitocina es rápido, y estos gránulos cargados de hormonas llegan a sus destinos en el transcurso de 30 min, listos para liberarse mediante exocitosis cuando se estimulan apropiadamente las neuronas magnocelulares o parvicelulares.

La liberación máxima de vasopresina ocurre cuando la frecuencia de impulsos es de unas 12 espigas por segundo durante 20 s. Las frecuencias más altas o los periodos más prolongados de estimulación reducen la liberación de hormona (fatiga). De manera apropiada, las células liberadoras de vasopresina muestran un tipo atípico de actividad de espigas, caracterizado por brotes fásicos rápidos (5 a 12 espigas/s durante 15 a 60 s) separados por periodos de reposo (de 15 a 60 s). Este modelo es orquestado por la activación e inactivación de los canales de iones en las neuronas magnocelulares y se encarga de la liberación óptima de vasopresina.

Síntesis de vasopresina fuera del sistema nervioso central. El corazón (Hupf *et al.*, 1999) y las suprarrenales (Guillon *et al.*, 1998) también sintetizan vasopresina. En el primer órgano, el incremento de la tensión parietal hace que aumente varias veces la síntesis de esta hormona. Dicha síntesis por el corazón es predominantemente vascular y perivascular, y puede contribuir a la disminución de la relajación ventricular y a la vasoconstricción coronaria. La síntesis de vasopresina en la médula suprarrenal estimula la secreción de catecolaminas por parte de las cé-

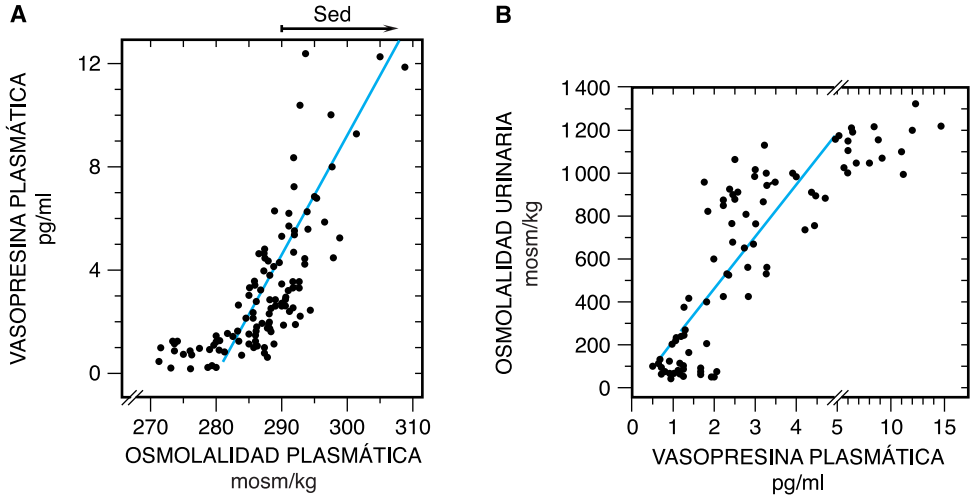


Figura 29-2. ***A,*** Relación entre osmolalidad plasmática y concentraciones plasmáticas de vasopresina. La *flecha* indica la osmolalidad plasmática relacionada con sed. ***B,*** Relación entre las concentraciones plasmáticas de vasopresina y la osmolalidad urinaria. (Con autorización de Robertson *et al.*, 1977, así como de Kovacs y Robertson, 1992.)

lulas cromafínicas, y puede originar crecimiento de la corteza de dicha glándula y así estimular la síntesis de aldosterona.

Regulación de la secreción de vasopresina. El principal estímulo fisiológico para la secreción de vasopresina por la hipófisis posterior es un incremento de la osmolalidad plasmática (Bankir, 2001). La hipovolemia/hipotensión grave también constituye un estímulo potente para la liberación de vasopresina. Además, dolor, náusea e hipoxia pueden provocar la secreción de vasopresina, y varias hormonas endógenas y fármacos pueden modificar la liberación de vasopresina.

Hiperosmolalidad. En la figura 29-2*A* se muestra la relación entre osmolalidad y concentración de vasopresina plasmáticas, y en la figura 29-2*B*, la relación entre las concentraciones plasmáticas de vasopresina y osmolalidad urinaria. El umbral de osmolalidad para que ocurra la secreción es de alrededor de 280 mosm/kg. Por debajo del umbral, la vasopresina apenas es detectable en plasma, y por arriba del umbral, las concentraciones de vasopresina constituyen una función empinada y relativamente lineal de la osmolalidad plasmática. Un aumento pequeño de la osmolalidad del plasma conduce a un incremento de la secreción de vasopresina. En realidad, un aumento del 2% de la osmolalidad del plasma incrementa dos a tres veces las concentraciones plasmáticas de vasopresina que, a su vez, originan un incremento de la resorción de agua libre y solutos, con un aumento de la osmolalidad urinaria. El incremento de la osmolalidad del plasma mayor de 290 mosm/kg origina un deseo intenso de agua (sed). De este modo, el sistema de vasopresina permite que el organismo tenga periodos libres de sed más prolongados y, en caso de que no haya agua disponible, que se sobreviva a periodos más prolongados de privación de esta sustancia. Aun así, es importante señalar que por arriba de una osmolalidad plasmática de alrededor de 290 mosm/kg, las concentraciones plasmáticas de vasopresina exceden 5 p*M*. Dado que la concentración urinaria es máxima (unos 1 200 mosm/kg) cuando las cifras de vasopresina exceden 5 p*M*, la defensa adicional contra hipertonicidad depende por completo de la ingestión de agua, más que de decrementos de la pérdida de la misma.

Varias estructuras del sistema nervioso central participan en la estimulación osmótica de la liberación de vasopresina; esas estructuras se denominan en conjunto *complejo osmorreceptivo.* Aunque las neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular son sensibles a la osmolalidad, se requieren estímulos aferentes desde otros componentes del complejo osmorreceptivo para que la respuesta de vasopresina sea normal. Los núcleos supraóptico y paraventricular reciben proyecciones desde el órgano subfornical (*subfornical organ*, SFO) y el órgano vasculoso de la lámina terminal (*organum vasculosum of the lamina terminalis*, OVLT), de manera directa o indirecta (*por medio del* núcleo preóptico mediano [*median preoptic nucleus*, MnPO]). Subgrupos de neuronas en el órgano subfornical, el órgano vasculoso de la lámina terminal y el núcleo preóptico mediano son osmorreceptores u osmorrespondedores (o sea, son estimulados por neuronas osmorreceptivas localizadas en otros sitios). Así, una red de neuronas interconectadas contribuye a la secreción de vasopresina inducida por factores osmóticos.

La acuaporina 4, un conducto con selectividad por el agua, está presente en estructuras del sistema nervioso central que intervienen en la osmorregulación, y pueden conferir osmosensibilidad. En el sistema mencionado, la acuaporina 4 está en células gliales y del epéndimo y no en las neuronas, lo cual sugiere que por medio de una reacción glial-neuronal (Wells, 1998) se puede comunicar el estado osmótico.

Osmorreceptores hepáticos portales. Una carga oral de sal activa osmorreceptores hepáticos portales y conduce a un incremento de la liberación de vasopresina. Este mecanismo aumenta las concentraciones de vasopresina en plasma incluso

antes que la carga oral de sal incremente la osmolalidad del plasma (Stricker *et al.*, 2002).

Hipovolemia e hipotensión. La secreción de vasopresina también está regulada, desde el punto de vista hemodinámico, por cambios del volumen sanguíneo efectivo, de la presión arterial, o de ambos (Robertson, 1992). Prescindiendo de la causa (p. ej., hemorragia, pérdida de sodio, diuréticos, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia suprarrenal o hipotensores), las disminuciones del volumen sanguíneo efectivo, la presión arterial, o ambos, pueden acompañarse de concentraciones circulantes altas de vasopresina. De cualquier modo, al contrario de la osmorregulación, la regulación hemodinámica de la secreción de vasopresina es exponencial; esto es, decrementos pequeños (5 a 10%) del volumen sanguíneo, de la presión arterial, o de ambos, generan poco efecto sobre la secreción de vasopresina, en tanto que los grandes (20 a 30%) incrementan las concentraciones de vasopresina hasta 20 a 30 veces las cifras normales (lo cual excede la concentración de vasopresina necesaria para inducir antidiuresis máxima). La vasopresina constituye uno de los vasoconstrictores más potentes que se conocen, y la respuesta de esta última a hipovolemia o hipotensión sirve como un mecanismo para evitar colapso cardiovascular durante lapsos de pérdida de sangre o hipotensión graves, o ambas. La regulación hemodinámica de la secreción de vasopresina no altera la regulación osmótica; más bien, la hipovolemia/hipotensión trastorna el valor establecido y la pendiente de la relación entre osmolalidad y vasopresina plasmáticas (fig. 29-3).

Las vías neuronales que median la regulación hemodinámica de la liberación de vasopresina son por completo diferentes de las comprendidas en la osmorregulación. Los barorreceptores en la aurícula y el ventrículo izquierdos, así como en las venas pulmonares detectan el volumen sanguíneo (presiones de llenado), y los barorreceptores en el seno carotídeo y la aorta vigilan la presión arterial. Los impulsos nerviosos alcanzan los núcleos del tallo encefálico de modo predominante por medio de los nervios vago y glosofaríngeo, y esas señales se retransmiten hacia el núcleo del fascículo solitario, después hacia el grupo de células noradrenérgicas A_1 en la parte ventrolateral caudal del bulbo raquídeo, y por último hacia los núcleos supraóptico y paraventricular.

Hormonas y neurotransmisores. Las neuronas magnocelulares que sintetizan vasopresina tienen una amplia gama de receptores tanto en su pericarión como en las terminaciones nerviosas; por ende, las sustancias químicas que actúan en ambos extremos de la neurona magnocelular pueden acentuar la liberación de vasopresina o atenuarla. Asimismo, hormonas y neurotransmisores pueden regular la secreción de vasopresina al estimular o inhibir neuronas en los núcleos que emiten proyecciones, de manera directa o indirecta, a los núcleos supraóptico y paraventricular. Debido a esas complejidades, los resultados de cualquier investigación dada pueden depender de manera crítica de la vía de administración del fármaco y del paradigma experimental. En muchas situaciones, el mecanismo preciso por el cual un compuesto dado regula la secreción de vasopresina se desconoce o es controvertido y no está clara la pertinencia fisiológica de la regulación de la secreción de vasopresina por la mayor parte de neuronas y neurotransmisores.

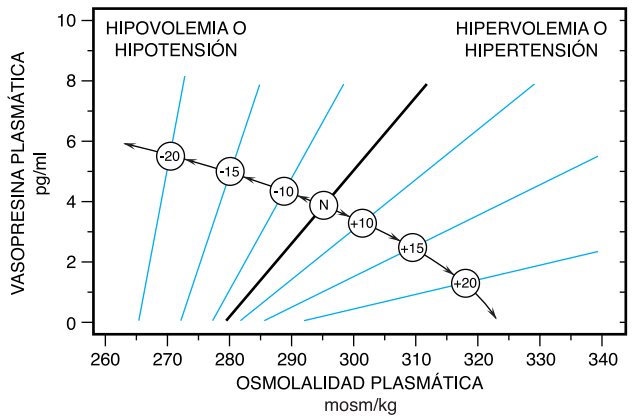


Figura 29-3. ***Interacciones entre osmolalidad e hipovolemia/hipotensión.*** Los *números en círculos* se refieren al porcentaje de incremento (+) o decremento (−) del volumen sanguíneo o de la presión arterial. N indica volumen sanguíneo/presión arterial normal. (Con autorización de Robertson, 1992.)

No obstante, se sabe que varios compuestos estimulan la secreción de vasopresina, entre ellos acetilcolina (*por medio de* receptores nicotínicos), histamina (*mediante* receptores H_1), dopamina (*mediante* receptores tanto D_1 como D_2), glutamina, aspartato, colecistocinina, neuropéptido Y, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo, prostaglandinas y angiotensina II. Los inhibidores de secreción de vasopresina incluyen el péptido natriurético auricular, el ácido aminobutírico γ y los opioides (en particular dinorfina *por medio de* los receptores κ). Las acciones de la angiotensina II han recibido la mayor atención. La angiotensina II, cuando se aplica de manera directa a las neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular, aumenta la excitabilidad neuronal; si se aplica en el núcleo preóptico mediano, entonces la angiotensina II estimula de manera directa a las neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular. Además, la angiotensina II estimula las neuronas sensibles a angiotensina en el órgano vasculoso de la lámina terminal y en el órgano subfornical (núcleos circunventriculares, los cuales carecen de una barrera hematoencefálica) que emiten proyecciones hacia los núcleos supraóptico y paraventricular. De este modo, tanto la angiotensina II sintetizada en el cerebro como la que se forma en la circulación estimulan la liberación de vasopresina. La inhibición de la conversión de angiotensina II en angiotensina III bloquea la liberación de vasopresina inducida por angiotensina II, y sugiere que la angiotensina III es el principal péptido efector del sistema renina-angiotensina encefálico que controla la liberación de vasopresina (Reaux *et al.*, 2001).

Fármacos. Diversos compuestos alteran la osmolalidad de la orina estimulando o inhibiendo la secreción de vasopresina. A veces, el mecanismo por el cual un fármaco altera la secreción de vasopresina incluye efectos directos sobre una o más estructuras del sistema nervioso central comprendidas en la regulación de la secreción de vasopresina. En otras situaciones, los efectos de un medicamento sobre el volumen sanguíneo, la presión arterial, el dolor o la náusea alteran de modo indirecto la secreción de vasopresina. El mecanismo casi siempre se desconoce. Los estimulantes de la secreción de esta hormona incluyen vincristina, ciclofosfamida, antidepresivos tricíclicos, nicotina, adrenalina y dosis grandes de morfina. El litio, que inhibe los efectos renales de la vasopresina, también aumenta la secreción de esta última. Los inhibidores de la secreción de vasopresina comprenden etanol, fenilhidantoína, dosis bajas de morfina, glucocorticoides, flufenazina, haloperidol, prometazina, oxilorfán y butorfanol. La carbamazepina tiene efecto renal para producir antidiuresis en pacientes con diabetes insípida central, pero en realidad inhibe la secreción de vasopresina por medio de un efecto central.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS BÁSICAS DE LA VASOPRESINA

Receptores de vasopresina. Los efectos celulares causados por esta hormona están mediados por interacciones de ella con los tres tipos principales de receptores, V_{1a}, V_{1b} y V_2. El V_{1a} es el tipo más difundido de receptor de vasopresina; se encuentra en músculo liso vascular, glándula suprarrenal,

miometrio, vejiga, adipocitos, hepatocitos, plaquetas, células intersticiales de la médula renal, vasos rectos en la microcirculación renal, células epiteliales en los conductos colectores de la corteza renal, bazo, testículos y muchas estructuras del sistema nervioso central. Los receptores V_{1b} tienen una distribución más limitada y se encuentran en la hipófisis anterior, varias regiones del cerebro, el páncreas y la médula suprarrenal. Los receptores V_2 se localizan de manera predominante en células principales del sistema renal de conductos colectores, pero también se hallan en células epiteliales de la rama ascendente gruesa y en células endoteliales vasculares. Aunque originalmente se definieron por criterios farmacológicos, hoy en día los receptores de vasopresina se definen por sus secuencias primarias de aminoácidos. Los receptores de vasopresina clonados son típicamente receptores heptahelicoidales acoplados a proteína G. Manning *et al*. (1999) sintetizaron nuevos agonistas péptidos de vasopresina hipotensores que no interactúan con receptores V_{1a}, V_{1b} o V_2 y pueden estimular un posible receptor vasodilatador de vasopresina. Por último, se clonaron dos posibles receptores adicionales de vasopresina. Un receptor de movilizador de Ca^{2+} activado por vasopresina con un dominio transmembrana une vasopresina y aumenta el Ca^{2+} intracelular (Serradeil-Le Gal *et al.*, 2002b). Un receptor doble de angiotensina II-vasopresina activa adenililciclasa en respuesta tanto a la angiotensina II como a la vasopresina (Serradeil-Le Gal *et al.*, 2002b). Aún no se aclaran las acciones fisiológicas de estos posibles receptores de vasopresina.

Acoplamiento receptor-efector V_1. En la figura 29-4 se resumen el modelo actual de acoplamiento receptor-efector V_1. La unión de vasopresina a receptores V_1 activa la vía G_q-fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC) incrementando en consecuencia la generación de trifosfato de

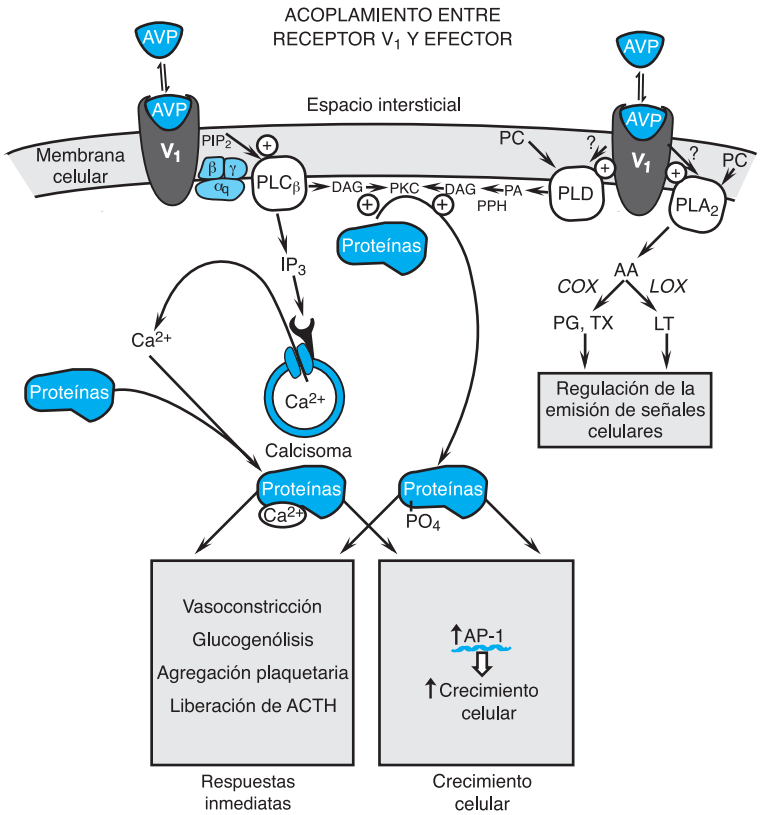


Figura 29-4. ***Mecanismo del acoplamiento receptor-efector V_1.*** La unión de 8-arginina vasopresina (AVP) a receptores de vasopresina V_1 (V_1) estimula varias fosfolipasas unidas a la membrana. La estimulación de la vía G_q-PLC_β da por resultado la formación de trifosfato de inositol (IP_3), desplazamiento del Ca^{2+} intracelular y activación de cinasa de proteína C (PKC). La activación de receptores V_1 también causa el ingreso de Ca^{2+} extracelular por un mecanismo desconocido. La PKC y las cinasas de proteína activadas Ca^{2+}/calmodulina fosforilan proteínas específicas de tipo celular y conducen a respuestas celulares. Un componente adicional de la respuesta de AVP deriva de la producción de eicosanoides secundaria a la activación de fosfolipasa A_2 (*phospholipase* A_2, PLA_2); el desplazamiento resultante de ácido araquidónico (AA) proporciona el sustrato para la síntesis de eicosanoides por la vía de la ciclooxigenasa (COX) y las vías de lipooxigenasa (LOX), que conduce a la producción local de prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT), que pueden activar una variedad de vías de señalamiento, incluyendo las enlazadas a G_s y G_q. Los efectos biológicos mediados por el receptor V_1 incluyen vasoconstricción, glucogenólisis, agregación de plaquetas, liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y crecimiento de células de músculo liso vascular. Entre los efectos de la vasopresina en el crecimiento celular está la regulación transcripcional *a través del* complejo de transcripción FOS/JUN AP-1.

inositol (*inositol triphosphate,* IP_3) y diacilglicerol (*véase* cap. 1 para un comentario más amplio de estas vías de transducción de señal). A su vez, estos mediadores aumentan la concentración intracelular de Ca^{2+} y activan la cinasa de proteína C, originando a la postre efectos biológicos que incluyen respuestas inmediatas (p. ej., vasoconstricción, glucogenólisis, agregación plaquetaria y liberación de ACTH) y crecimiento de células de músculo liso. Este efecto mitógeno incluye la activación del factor de transcripción AP-1 y sus subunidades c-fos y c-jun. Otros efectos de la activación del receptor V_1 pueden ser mediados por estimulación de proteínas G pequeñas, activación de PLD y PLA_2 y activación del ingreso de Ca^{2+} sensible a V_1. Algunos efectos de la activación del receptor V_1 son secundarios a la síntesis de prostaglandinas y ácidos epoxieicosatrienoicos, que actúan a través de los receptores eicosanoides (*véase* cap. 25).

Acoplamiento receptor-efector V_2. Las células principales del conducto colector renal tienen receptores V_2 en sus membranas basolaterales que se acoplan a G_s para estimular la actividad de adenililciclasa (fig. 29-5) cuando se une vasopresina a receptores V_2. El incremento resultante del contenido celular de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico y de actividad de cinasa de proteína A (*protein kinase A,* PKA) origina un aumento del índice de inserción de vesículas que contienen canal del agua (*water channel-containing vesicles,* WCV) en la membrana apical y un índice disminuido de endocitosis de WCV de la membrana apical (Snyder *et al.,* 1992). La distribución de vesículas que contienen canales del agua entre el compartimiento citosólico y el de la membrana apical se desvía a favor de este último (Nielsen *et al.,* 1999). Dado que las vesículas que contienen canales del agua contienen canales del agua funcionales, preformados (acuaporina 2), su tasa aumentada de inserción en la membrana apical en respuesta a la estimulación del receptor V_2 y disminuida de eliminación desde esta última aumentan mucho la permeabilidad de la membrana apical al agua.

Las acuaporinas son una familia de proteínas de canales del agua que permiten a las moléculas de agua atravesar las membranas biológicas (Marples *et al.,* 1999; Nielsen *et al.,* 2001; Agre y Konzo, 2003). Tienen seis dominios de membrana unidos por cinco asas (*A* a *E;* fig. 29-6). Las asas B y E penetran en la membrana y las secuencias de asparagina-prolina-alanina en cada una de las dos asas mencionadas interactúan para formar un poro para el agua. Las acuaporinas por lo común forman complejos tetraméricos en membranas celulares. De las 10 acuaporinas clonadas en mamíferos, al menos siete aparecen en el riñón. La acuaporina 1 está en la membrana apical y la basolateral del túbulo proximal y en el asa descendente delgada. La acuaporina 2 está en la membrana apical y en las vesículas que contienen el canal del agua de las células principales del conducto colector, en tanto que las acuaporinas 3 y 4 están en la membrana basolateral de las células principales. La acuaporina 7 está en el borde en cepillo apical del túbulo proximal recto. Las acuaporinas 6 y 8 se localizan intracelularmente en las células principales del conducto colector. La acuaporina 2, el canal del agua en WCV, es fosforilado en la serina 256 por la PKA, originando por último la inserción de WCV en las membranas apicales inducida por vasopresina (Nishimoto *et al.,* 1999). La PKA se dirige a WCV mediante proteínas específicas de anclaje (Klusmann y Rosenthal, 2001). Además de incrementar la inserción de acuaporina 2 en las membranas apicales de las células principales del conducto colector, la vasopresina también aumenta la expresión de 2 mRNA y proteína de acuaporina (Marples *et al.,* 1999), mediada en gran parte por el aumento de la fosforilación de la proteína de unión de elemento de respuesta del AMP cíclico (*cyclic AMP-response element-binding protein,* CREB) y un incremento de la transcripción del gen que codifica acuaporina 2. Por ende, la deshidratación crónica conduce a un incremento a largo plazo de acuaporina 2 y el transporte de agua en el conducto colector.

En lo que toca a la máxima concentración de orina, se necesita el depósito de grandes cantidades de urea en el plano intersticial del conducto colector interno de la médula renal; por tal razón, no cabe la sorpresa de que la activación del receptor V_2 también incrementa la permeabilidad a 400% para la urea en las porciones terminales de los conductos colectores de la parte interna de la médula. Los receptores V_2 aumentan la permeabilidad a la urea por activación de un transportador de urea regulado por vasopresina (denominado *[vasopressin-regulated urea transporter, VRUT], UTI* o *UT-A1*), más probablemente mediante fosforilación inducida por PKA (Sands, 2003). La cinética de la permeabilidad al agua y la urea inducida por vasopresina difiere, y la regulación del VRUT inducida por vasopresina no asegura el transporte vesicular a la membrana plasmática (Inoue *et al.,* 1999).

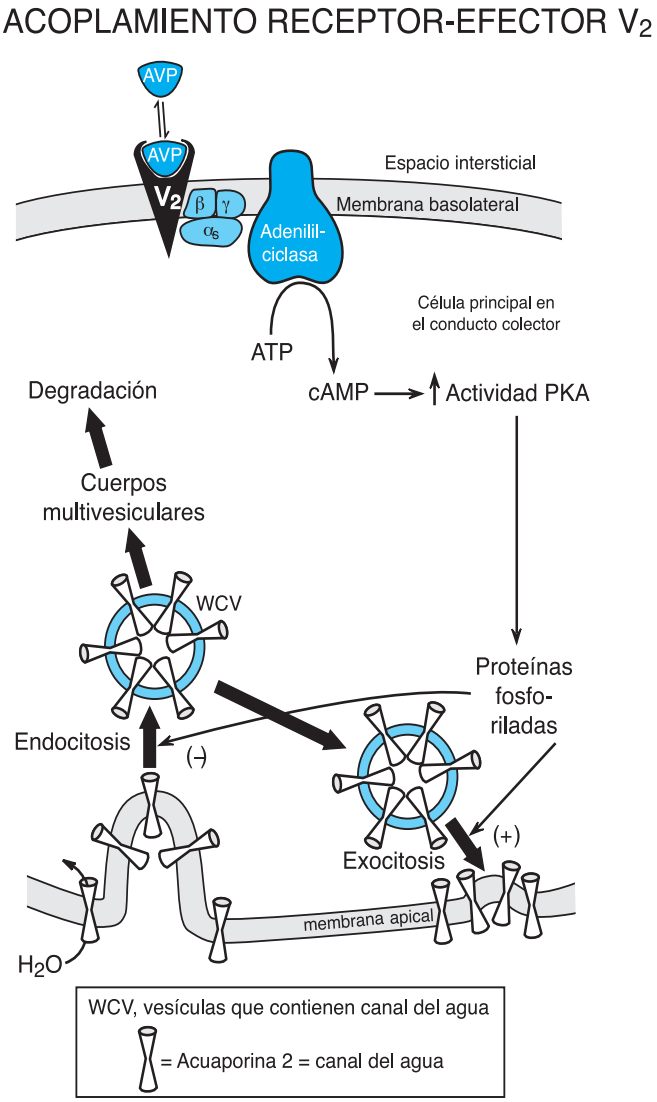


Figura 29-5. ***Mecanismo del acoplamiento receptor-efector V_2.*** La unión de vasopresina (AVP) al receptor V_2 activa la vía G_s-adenililciclasa-cAMP-fosfocinasa A *(phosphokinase A,* PKA) y cambia el equilibrio de acuaporina 2 que se dirige a la membrana apical de la célula principal del conducto colector, incrementando en consecuencia la permeabilidad al agua. Aunque la fosforilación de la serina 256 de la acuaporina 2 participa en el señalamiento del receptor V_2, también pueden participar otras proteínas localizadas en las vesículas que contienen canal para agua y en la membrana apical del citoplasma.

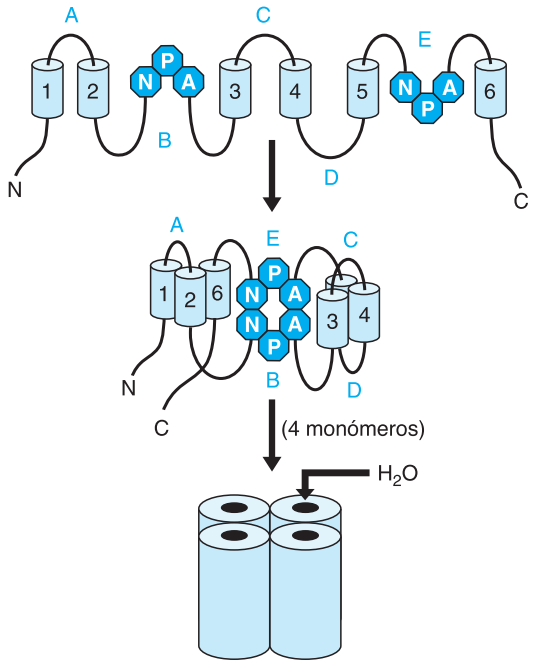


Figura 29-6. ***Estructura de las acuaporinas.*** Las acuaporinas tienen seis dominios transmembrana y las terminales NH_2 y COOH son intracelulares. Cada asa B y E contiene una secuencia asparagina-prolina-alanina (NPA). Las acuaporinas se doblan con los dominios transmembrana 1, 2 y 6 en proximidad cercana y los dominios transmembrana 3, 4 y 5 en yuxtaposición. Las asas largas B y E se sumergen en la membrana y se alinean en las secuencias NPA para crear un poro a través del cual puede difundirse el agua. Muy probablemente, las acuaporinas forman un oligómero tetramérico. En el riñón se expresan cuando menos siete acuaporinas en sitios distintos. La acuaporina 1, que abunda en el túbulo proximal y el extremo delgado descendente, es esencial para la concentración de la orina. La acuaporina 2, que se expresa exclusivamente en las células principales del túbulo conector y el conducto colector, es el principal canal para agua regulado por vasopresina. Las acuaporinas 3 y 4 se expresan en las membranas basolaterales de las células principales del conducto colector y proporcionan vías de salida para el agua que se resorbió apicalmente *por la vía de* la acuaporina 2. Las acuaporinas 6 a 8 también se expresan en el riñón; aún no se aclaran sus funciones. La vasopresina regula la permeabilidad del conducto colector al agua influyendo en el transporte de acuaporina 2 de las vesículas intracelulares a la membrana plasmática apical. La unión de arginina vasopresina (AVP) a receptores V_2 activa la vía G_s-adenililciclasa-cAMP-PKA, que conduce a la fosforilación de ser256 en la acuaporina 2. La fosforilación (de tres de los cuatro monómeros) promueve la inserción de los tetrámeros en la membrana apical, incrementando la permeabilidad al agua. La PKA también media la regulación a largo plazo mejorando la transcripción del gen de acuaporina 2, promoviendo así la síntesis de acuaporina 2. Para detalles, *véanse* el texto y Nielsen *et al.*, 2001.

Además de incrementar la permeabilidad al agua del conducto colector y la permeabilidad a la urea del conducto colector medular interno, la activación del receptor V_2 también incrementa el transporte de Na^+ en la rama ascendente gruesa y el conducto colector. El aumento del transporte de Na^+ en la rama ascendente gruesa es mediado por tres mecanismos que afectan el simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, es decir, fosforilación rápida del simportador, translocación de este último hacia la membrana luminal e incremento de la expresión de la proteína simportadora (Ecelbarger *et al.*, 2001; Giminz y Forbush, 2003). El aumento del transporte de Na^+ en el conducto colector es mediado por un incremento de la expresión de subunidades del canal del sodio epitelial (Ecelbarger *et al.*, 2001). En la figura 29-7 se resumen los múltiples mecanismos por los que la vasopresina aumenta la resorción de agua.

Efectos renales de la vasopresina. Hay varios sitios de acción de activación de la vasopresina en los riñones, que incluyen receptores tanto V_1 como V_2 (Bankir, 2001). Los receptores V_1 median la contracción de células mesangiales en el glomérulo y de células del músculo liso vascular en los vasos rectos y las arteriolas eferentes. Por ello, la disminución en la corriente de sangre de la médula interna, mediada por el receptor V_1, contribuye a la capacidad de concentración máxima de los riñones (Franchini y Cowley, 1996) (fig. 29-7). Los receptores V_1 también estimulan la síntesis de prostaglandina por las células intersticiales medulares. En vista de que

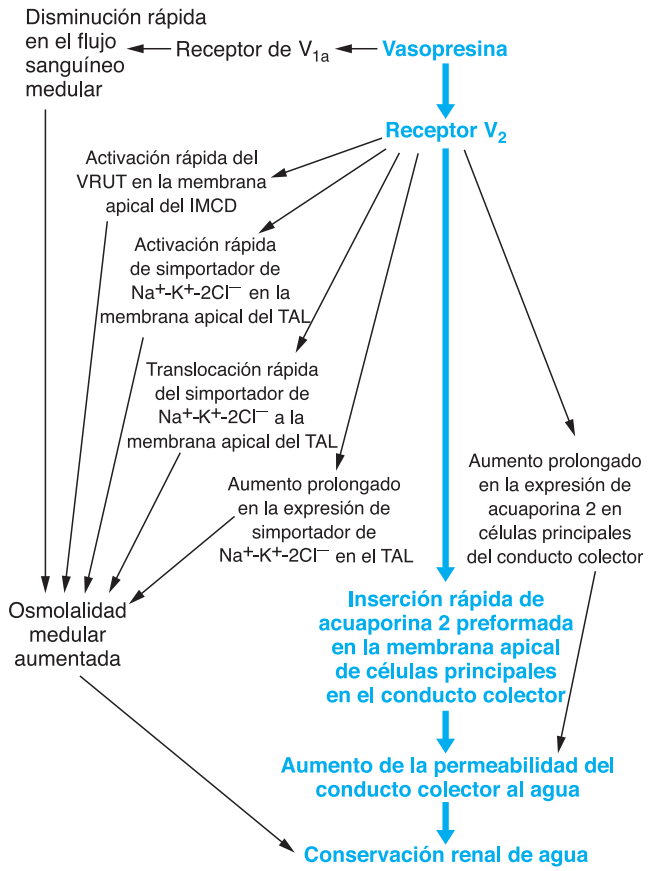


Figura 29-7. ***Mecanismos por los que la vasopresina incrementa la conservación renal de agua.*** IMCD, conducto colector medular interno *(inner medullary collecting duct);* TAL, rama ascendente gruesa *(thick ascending limb);* VRUT, transportador de urea regulado por vasopresina *(vasopressin-regulated urea transporter).* Las *flechas gruesas* y *delgadas* indican las vías mayor y menor, respectivamente.

la prostaglandina E_2 inhibe a la adenililciclasa en los conductos colectores, la estimulación de la síntesis de prostaglandina por receptores V_1 puede funcionar para limitar la antidiuresis mediada por receptor V_2. Los receptores V_1 en las células principales en los conductos colectores corticales pueden inhibir de manera directa el flujo de agua mediado por receptor V_2 *mediante* activación de la cinasa de proteína C (PKC). Los receptores V_2 median la respuesta más notoria a la vasopresina, es decir, incremento de la permeabilidad de los conductos colectores al agua. En realidad, la vasopresina puede aumentar la permeabilidad al agua en los conductos colectores, a concentraciones de apenas 50 f*M*. Así, los efectos de la vasopresina mediados por receptor V_2 ocurren a concentraciones mucho más reducidas que las necesarias para alterar las acciones mediadas por receptor V_1. Esta sensibilidad diferencial tal vez no se debe a diferencias en las afinidades de receptor porque los receptores V_{1a} y V_2 de ratas clonadas tienen afinidades similares para la vasopresina (K_d = 0.7 y 0.4 n*M*, respectivamente) sino que más bien pueden deberse a amplificación diferencial de sus vías de transducción de señal.

El sistema de conductos colectores es trascendental en la conservación de agua. Casi cuando el líquido tubular llega a los conductos colectores corticales, éste se ha tornado hipotónico por los segmentos diluyentes torrente arriba de la nefrona que resorben NaCl pero no agua. En sujetos bien hidratados, la osmolalidad plasmática se halla dentro de límites normales, las concentraciones de vasopresina son bajas, los conductos colectores enteros son relativamente impermeables al agua y la orina se encuentra diluida. En la deshidratación, la osmolalidad plasmática está aumentada, las concentraciones de vasopresina se hallan incrementadas y los conductos colectores se hacen permeables al agua. El gradiente osmótico entre la orina tubular diluida y el líquido intersticial renal hipertónico (que se torna de manera progresiva más hipertónico en regiones más profundas de la médula renal) permite el flujo osmótico de agua hacia afuera de los conductos colectores. La osmolalidad final de orina puede ser de hasta 1 200 mosm/kg en seres humanos; de este modo, es posible un ahorro importante de agua libre de solutos.

Otros efectos renales mediados por receptores V_2 incluyen mayor transporte de urea en el conducto colector de la médula interna y mayor transporte de Na^+ en la rama ascendente gruesa; ambos efectos contribuyen a la capacidad de concentración de orina, propia del riñón (fig. 29-7). Los receptores V_2 también incrementan el transporte de Na^+ en el conducto colector cortical (Ecelbarger *et al.*, 2001) y ello puede actuar de manera sinérgica con la aldosterona para aumentar la resorción de Na^+ durante la hipovolemia.

Modificación farmacológica de la respuesta antidiurética a la vasopresina. Los *antiinflamatorios no esteroideos* (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) (*véase* cap. 26), en particular la *indometacina*, aumentan la respuesta antidiurética a la vasopresina. Dado que las prostaglandinas atenúan dichas respuestas, y que tales antiinflamatorios inhiben la síntesis de prostaglandinas, la producción reducida de estas últimas probablemente explica la potenciación de la respuesta antidiurética de la vasopresina. La *carbamazepina* y la *clorpropamida* también aumentan los efectos antidiuréticos de la vasopresina por mecanismos desconocidos. En casos raros, la clorpropamida puede inducir intoxicación hídrica.

Diversos fármacos inhiben los efectos antidiuréticos de la vasopresina. El *litio* tiene importancia particular debido a su uso difundido en el tratamiento de trastornos maniacodepresivos. La poliuria inducida por litio suele ser reversible; de manera aguda, ése parece reducir la estimulación de adenililciclasa mediada por receptores V_2. Asimismo, el litio incrementa los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea y esta última es un antagonista parcial de la vasopresina. En la mayoría de los pacientes, el antibiótico *demeclociclina* atenúa los efectos de antidiuréticos de la vasopresina, y esta acción de la demeclociclina quizá se debe a acumulación y efectos disminuidos del monofosfato de adenosina cíclico.

Efectos no renales de la vasopresina. La vasopresina y los péptidos relacionados son hormonas antiguas en cuanto a evolución y se encuentran en especies que no concentran orina. De este modo, no sorprende que la vasopresina muestre efectos no renales en mamíferos.

Aparato cardiovascular. Los efectos cardiovasculares de la vasopresina son complejos y no está bien definida la participación de esta última en situaciones fisiológicas. La vasopresina es un vasoconstrictor potente (mediado por receptor V_1) y puede afectar a los vasos de resistencia en toda la circulación. El músculo liso vascular en piel, músculo estriado, grasa, páncreas y tiroides parece ser más sensible; también ocurre vasoconstricción importante en tubo digestivo, coronarias y cerebro. A pesar de la potencia de la vasopresina como vasoconstrictor directo, las respuestas presoras inducidas por vasopresina *in vivo* son mínimas y únicamente aparecen cuando hay concentraciones de esta última mucho más altas que las necesarias para la antidiuresis máxima. Esto se debe en gran parte a la vasopresina circulante que actúa sobre los receptores V_1 con objeto de inhibir estímulos eferentes simpáticos y potenciar los barorreflejos. Además, en algunos vasos sanguíneos, los receptores V_2 causan vasodilatación.

Muchos datos provenientes de experimentos en animales apoyan la conclusión de que la vasopresina ayuda a conservar la presión arterial durante crisis de hipovolemia/hipotensión graves. En la actualidad no hay pruebas convincentes de una participación de la vasopresina en la hipertensión esencial en seres humanos (Kawano *et al.*, 1997).

Los efectos de la vasopresina sobre el corazón (reducción del gasto y de la frecuencia cardíacos) son en gran parte indirectos y dependen de vasoconstricción coronaria, decremento del flujo sanguíneo coronario, y alteraciones del tono vagal y simpático. En seres humanos, es posible demostrar con facilidad los efectos de la vasopresina sobre el flujo sanguíneo coronario, sobre todo si se proporcionan dosis grandes. Los efectos cardíacos de la hormona tienen interés más que académico. Algunos pacientes con insuficiencia coronaria sienten dolor anginoso incluso en respuesta a los volúmenes relativamente pequeños de vasopresina que se requieren para controlar la diabetes insípida, y la isquemia miocárdica inducida por vasopresina ha generado reacciones graves, incluso la muerte.

Sistema nervioso central. Es probable que la vasopresina participe como neurotransmisor, neurorregulador, o ambos. La vasopresina puede participar en la adquisición de algunas conductas aprendidas (Dantzer y Bluthé, 1993), en la aparición de algunos procesos sociales complejos (Young *et al.*, 1998) y en la patogenia de enfermedades psiquiátricas específicas como la depresión (Scott y Dinan, 2002). Sin embargo, hay

controversias con respecto a la pertinencia fisiológica/fisiopatológica de estos datos, y algunos de los efectos de la vasopresina sobre la memoria y la conducta aprendida tal vez se originen de efectos viscerales en el sistema nervioso autónomo. Muchos estudios apoyan una participación fisiológica de la vasopresina como factor antipirético que ocurre de modo natural (Cridland y Kasting; 1992). Si bien la vasopresina puede regular los sistemas autónomos del sistema nervioso central que controlan la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y las características del sueño, no está clara la importancia fisiológica de tales efectos. Por último, aumenta la secreción de ACTH por la vasopresina que se libera de neuronas parvicelulares en el núcleo paraventricular (PVN) y se secreta a los capilares portales hipofisarios de terminales axónicas en la eminencia mediana. Aunque la vasopresina no es el principal factor liberador de corticotropina, puede proporcionar una activación sostenida del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal durante el estrés crónico (Aguilera y Rabadan-Diehl, 2000) (*véase* cap. 59). Al parecer, los efectos de la vasopresina en el SNC son mediados de manera predominante por receptores V_1.

Coagulación de la sangre. La activación de receptores V_2 por desmopresina o vasopresina incrementa las concentraciones circulantes de factor procoagulante VIII y factor de von Willebrand. Estos efectos son mediados por receptores V_2 extrarrenales (Bernat *et al.*, 1997). Quizá la vasopresina estimula la secreción de dichos factores a partir de sitios de almacenamiento en el endotelio vascular. Con todo, puesto que no se libera factor de von Willebrand cuando se aplica desmopresina directamente a células endoteliales en cultivo o vasos sanguíneos aislados, es probable que participen factores intermedios.

Otros efectos no renales de la vasopresina. En concentraciones altas, la vasopresina estimula la contracción de músculo liso uterino (*a través de* receptores de oxitocina) y del tubo digestivo (*mediante* receptores V_1). La vasopresina se almacena en las plaquetas y la activación de receptores V_1 estimula la agregación plaquetaria. Asimismo, la activación de receptores V_1 en hepatocitos estimula la glucogenólisis. Se desconoce la importancia fisiológica de estos efectos de la vasopresina.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE VASOPRESINA

Ocurren de manera natural varios péptidos parecidos a la vasopresina (cuadro 29-1). Todos son nonapéptidos, contienen residuos de cisteína en las posiciones 1 y 6, tienen un puente disulfuro intramolecular entre los dos residuos de cisteína (esencial para la actividad agonista), poseen aminoácidos adicionales conservados en las posiciones 5, 7 y 9 (asparagina, prolina y glicina, respectivamente), contienen un aminoácido básico en la posición 8 y son amidados en la terminal carboxilo. Con excepción del cerdo, en todos los mamíferos el péptido neurohipofisario es 8-arginina vasopresina y se utilizan de manera intercambiable los términos *vasopresina, arginina vasopresina* (AVP) y *hormona antidiurética* (*antidiuretic hormone*, ADH). La estructura química de la oxitocina se relaciona de manera cercana con la de la vasopresina: la oxitocina es [Ile^3, Leu^8]AVP. Como se comenta con más detalles en el capítulo 55, la oxitocina se une a receptores específicos de la misma en células mioepiteliales en las glándulas mamarias y en las células de músculo liso del útero y causa expulsión de leche y contracción uterina, respectivamente. Puesto que la vasopresina y la oxitocina son semejantes desde el punto de vista estructural, no sorprende que los agonistas y antagonistas de ambas puedan unirse a los receptores de uno y otro. En consecuencia, casi todos los agonistas y antagonistas del péptido de vasopresina, disponibles, tienen cierta afinidad por receptores de oxitocina y en dosis altas pueden bloquear o simular sus efectos.

Se sintetizaron muchos análogos de vasopresina con el fin de incrementar la duración de acción y la selectividad para subtipos de receptor de vasopresina (receptores de vasopresina V_1 comparados con V_2, que median respuestas presoras y antidiuréticas, respectivamente). La desaminación de la posición 1 aumenta la duración de la acción y la actividad antidiurética sin incrementar la actividad vasopresora. La sustitución de D-arginina por L-arginina reduce de modo considerable la actividad vasopresora sin disminuir la antidiurética. Así, la relación antidiurética con la vasopresora de la 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (cuadro 29-1), llamada asimismo *desmopresina* (*1-deamino-8-D-arginine vasopressin*, DDAVP), es casi 3 000 veces mayor que la de la vasopresina y en la actualidad la desmopresina es el medicamento preferido para el tratamiento de la diabetes insípida central. La sustitución de valina por glutamina en la posición 4 aumenta además la selectividad antidiurética y la relación antidiurética con la vasopresora del desamino[Val^4, D-Arg^8]AVP (cuadro 29-1) es alrededor de 11 000 veces mayor que la de la vasopresina. En fecha reciente, Nakamura *et al*. (2000) sintetizaron un agonista no péptido del receptor V_2 (cuadro 29-1).

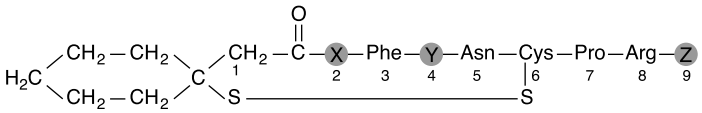
Ha resultado más difícil incrementar la selectividad de V_1 que la de V_2, pero se desarrolló un número limitado de agonistas con selectividad moderada por receptores V_1 (cuadro 29-1). Los receptores de vasopresina en la adenohipófisis que median la liberación de ACTH por vasopresina no son los receptores clásicos V_1 ni V_2. Como que al parecer los receptores de vasopresina en la adenohipófisis comparten un mecanismo de transducción de señal común con receptores V_1 clásicos y ya que muchos análogos de la vasopresina con actividad vasoconstrictora liberan ACTH, se subclasificaron los receptores V_1 en V_{1a} (vascular/hepático) y V_{1b} (hipofisario). Los receptores V_{1b} también se denominan *receptores* V_3. Se han descrito análogos de la vasopresina que son agonistas selectivos para receptores V_{1a} o V_{1b} (cuadro 29-1).

Propiedades químicas de antagonistas del receptor de vasopresina.

El impulso para el desarrollo de antagonistas específicos del receptor de vasopresina es que se piensa que estos medicamentos pueden ser útiles en varios ambientes clínicos. Con base en la fisiología del receptor, los antagonistas V_{1a} selectivos podrían ser beneficiosos cuando está aumentada la resistencia periférica total (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión), en tanto que los antagonistas V_2 selectivos serían útiles siempre que es excesiva la resorción de solutos y agua libre (como en el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y en la hiponatriemia acompañada de un volumen sanguíneo eficaz reducido). Los antagonistas del receptor V_{1a}/V_2 combinados podrían ser útiles en enfermedades que se acompañan de una combinación

Cuadro 29-2
Antagonistas del receptor de vasopresina

I. ANTAGONISTAS PEPTÍDICOS

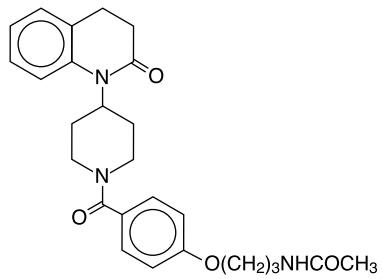


	X	Y	Z
A. *Antagonistas selectivos* V_1			
Antagonista selectivo V_{1a} $d(CH_2)_5[Tyr(Me)^2]AVP$	Tyr—OMe	Gln	Gly (NH_2)
Antagonista selectivo V_{1b} $dP[Tyr(Me)^2]AVP$[*‡]	Tyr—OMe	Gln	Gly (NH_2)
B. *Antagonistas selectivos* V_2[†]			
1. des Gly-$NH_2{}^9$-$d(CH_2)_5$[D-Ile^2,Ile^4]AVP	D-Ile	Ile	—
2. $d(CH_2)_5$[D-Ile^2,Ile^4,Ala-$NH_2{}^9$]AVP	D-Ile	Ile	Ala (NH_2)

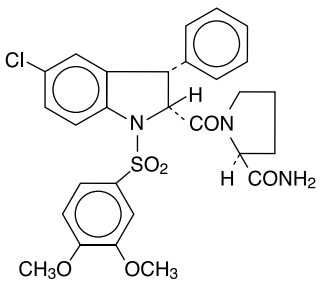
II. ANTAGONISTAS NO PEPTÍDICOS

A. *Antagonistas selectivos* V_{1a}

OPC-21268

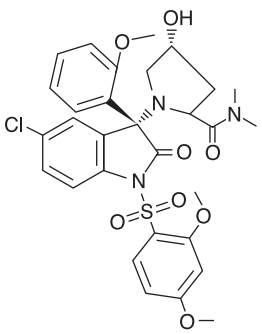


SR 49059 (relcovaptan)



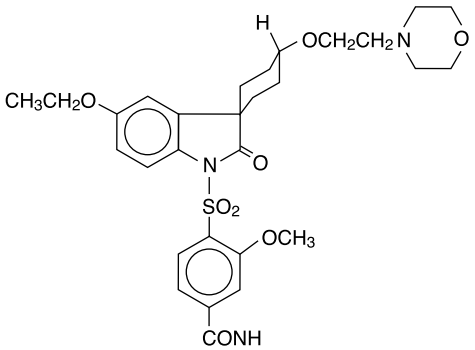
B. *Antagonistas selectivos* V_{1b}

SSR 149415

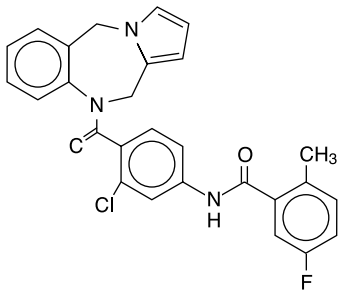


C. *Antagonistas selectivos* V_2

SR 121463A



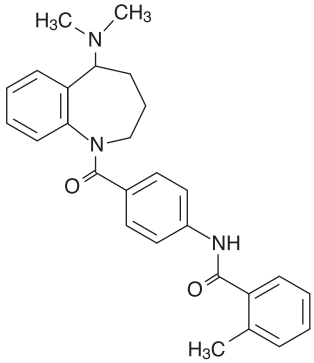
VPA-985 (lixivaptan)



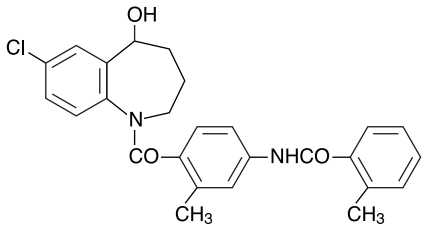
(Continúa)

Cuadro 29-2
Antagonistas del receptor de vasopresina (continuación)

OPC-31260 (mozavaptan)

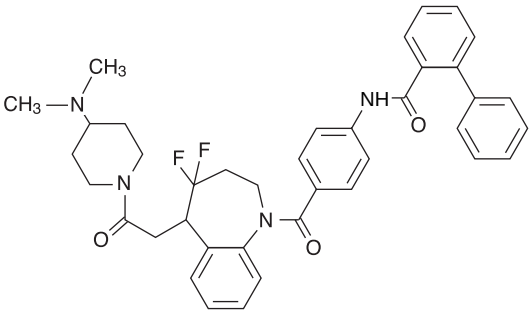


OPC-41061 (tolvaptan)

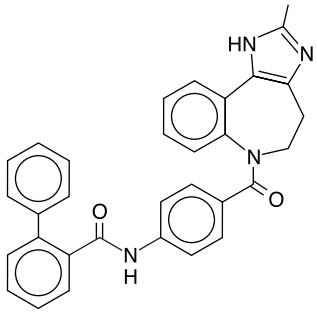


D. *Antagonistas selectivos V_{1a}-/V_2*

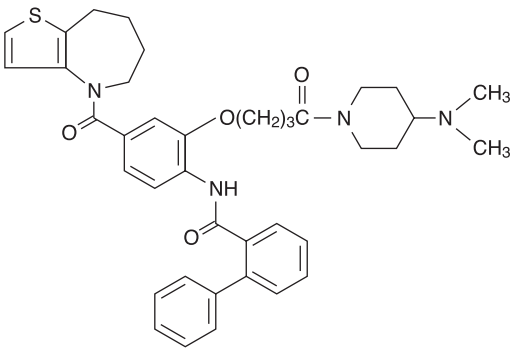
YM-471



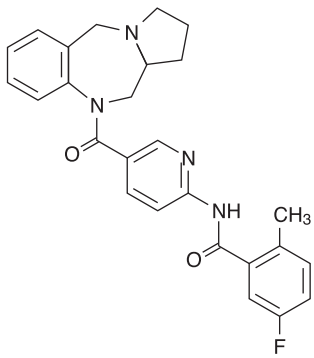
YM 087



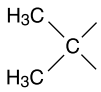
JTV-605



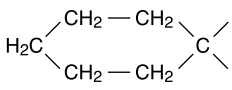
CL-385004



*También bloquea el receptor V_{1a}, ‡



más que



†Actividad antagonística V_2 en ratas; sin embargo, la actividad antagonística puede ser menor o no existir en otras especies. Asimismo, con venoclisis prolongada puede mostrar actividad agonista importante.

de aumento de la resistencia periférica e hiponatriemia dilucional (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva).

Se sintetizaron antagonistas peptídicos altamente selectivos de los péptidos V_1 y V_2 que son análogos estructurales de la vasopresina (*véase* el cuadro 29-2 para ejemplos), incluidos tanto péptidos cíclicos como lineales. La [1-(*β*-mercapto-*β*,*β*-ciclopentametileno-ácido propriónico),2-*O*-metiltirosina]arginina vasopresina, que también se conoce como $d(CH_2)_5[Tyr(Me)^2]AVP$, tiene mayor afinidad por receptores V_{1a} que por receptores V_{1b} o V_2; estos antagonistas se han utilizado ampliamente en estudios fisiológicos y farmacológicos. Aunque la [1-desaminopenicilamina, 2-*O*-metiltirosina]arginina vasopresina, también llamada $dP[Tyr[Me)^2]AVP$, es un antagonista potente del receptor V_{1b} con

poca afinidad por el receptor V_2, también bloquea receptores V_{1a}. No se dispone de un péptido antagonista del receptor V_{1b} realmente selectivo. Los antagonistas peptídicos tienen una actividad oral limitada, y la potencia de péptidos antagonistas V_2 es dependiente de especie. Asimismo, con la venoclisis prolongada, los péptidos antagonistas V_2 tienen actividad agonista importante.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN AL SISTEMA DE VASOPRESINA

Diabetes insípida (DI). Es una enfermedad que depende de alteraciones de la conservación renal de agua debido a secreción inadecuada de vasopresina a partir de la neurohipófisis (diabetes insípida central) o a respuesta renal insuficiente a la vasopresina (diabetes insípida nefrógena). Casi nunca la diabetes insípida se origina de una tasa anormalmente alta de desintegración de vasopresina por vasopresinasas circulantes. El embarazo puede acentuar o revelar diabetes insípida nefrógena, central, o ambas, por incremento de las concentraciones plasmáticas de vasopresinasa y reducción de la sensibilidad renal a la vasopresina. Los pacientes con diabetes insípida excretan volúmenes grandes (más de 30 ml/kg/día) de orina diluida (menos de 200 mosm/kg) y, si el mecanismo de la sed funciona normalmente, hay polidipsia. En contraste con la orina dulce excretada por pacientes con diabetes, la de individuos con diabetes insípida no tiene ese sabor, de ahí el nombre de *insípida*. Por fortuna, la prueba del sabor de la orina en la diabetes insípida ha sido sustituida por el método más admisible de simplemente observar si el paciente es capaz de reducir el volumen de orina y aumentar la osmolalidad de esta última después de un periodo de privación de líquidos observado con sumo cuidado. La diabetes insípida central puede distinguirse de la nefrógena, proporcionando desmopresina, que incrementará la osmolalidad urinaria en sujetos con diabetes insípida central, pero tendrá poco efecto o ninguno en aquellos con diabetes insípida nefrógena. La diabetes insípida puede diferenciarse de la polidipsia primaria al medir la osmolalidad plasmática, que será baja o de normal a baja en personas con polidipsia primaria, y de alta a normal a alta en aquellas con diabetes insípida. *Véase* Robertson (2001), donde el lector encontrará una exposición más completa de los procedimientos diagnósticos.

Diabetes insípida central. La lesión encefálica, quirúrgica o traumática en la región de la hipófisis, del hipotálamo, o de ambos, puede causar diabetes insípida central. La diabetes de este tipo posoperatoria es transitoria, permanente o trifásica (recuperación seguida por recaída permanente). Otras causas comprenden neoplasias hipotalámicas o hipofisarias, aneurismas cerebrales, isquemia del sistema nervioso central, así como infiltraciones e infecciones del cerebro (Robertson, 2001). Por último, la diabetes insípida central puede ser idiopática o familiar. La diabetes insípida (DI) central familiar suele ser autosómica dominante (cromosoma 20) y la deficiencia de vasopresina ocurre varios meses o años después del nacimiento y empeora de manera gradual. La DI central autosómica dominante está ligada a mutaciones en el gen preprohormona de vasopresina que dan lugar a que la prohormona se desdoble erróneamente y se oligomerice de manera inapropiada. El resultado a largo plazo es la acumulación del precursor de vasopresina mutante en la neurona afectada porque el precursor no puede pasar del retículo endoplásmico a la vía secretora. La acumulación del precursor de vasopresina mutante causa muerte neuronal y en consecuencia la modalidad dominante de herencia (Robertson, 2001). Rara vez, la DI central familiar es autosómica recesiva debido a una mutación en el péptido de vasopresina en sí mismo que da lugar a una vasopresina mutante inactiva.

El principal tratamiento de la DI central incluye péptidos antidiuréticos y el preferido es la desmopresina. En pacientes con DI central que no toleran péptidos antidiuréticos por efectos secundarios o reacciones alérgicas, se dispone de otras opciones terapéuticas. La *clorpropamida*, una sulfonilurea oral, potencia la acción de cantidades pequeñas o residuales de vasopresina circulante y disminuirá el volumen de orina en más de la mitad de los pacientes con DI central. En enfermos con DI central parcial es particularmente eficaz una dosis de 125 a 500 mg/día. Si la clorpropamida sola no elimina de manera satisfactoria la poliuria, la adición de un diurético tiazídico (*véase* cap. 28) al régimen casi siempre disminuye de manera adecuada el volumen de orina. La *carbamazepina* (800 a 1 000 mg/día en dosis divididas) y el *clofibrato* (1 a 2 g/día en dosis divididas) también reducen el volumen de orina en pacientes con diabetes insípida central. El uso a largo plazo de estos compuestos puede inducir efectos adversos graves; por ende, esos dos fármacos rara vez se utilizan para tratar diabetes insípida central. No está claro el o los mecanismos de la clorpropamida, la carbamazepina ni del clofibrato. Estos compuestos no son eficaces en diabetes insípida nefrógena, lo cual indica que se requieren receptores V_2 funcionales para obtener el efecto antidiurético. Dado que la carbamazepina inhibe la secreción de vasopresina y la clorpropamida tiene poco efecto sobre la misma, tal vez ambos fármacos actúen de modo directo sobre los riñones para aumentar la antidiuresis mediada por receptores V_2.

Diabetes insípida nefrógena. La DI nefrógena puede ser congénita o adquirida. La hipercalcemia, hipopotasiemia, insuficiencia renal posobstructiva, litio, foscarnet, clozapina, demeclociclina y otros fármacos pueden inducir DI nefrógena. Hasta uno de cada tres pacientes que se tratan con litio puede presentar DI nefrógena. Esta última ligada a X se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor V_2, que se mapea en Xq28. En pacientes con este trastorno, se identificaron varias mutaciones en sentido erróneo, sin sentido, y de cambio de marco en el gen que codifica el receptor V_2 (Knoers y Deen, 2001). Las mutaciones en el gen del receptor V_2 pueden deteriorar el curso del receptor V_2 a la superficie celular, causar un acoplamiento defectuoso del receptor a proteínas G, o disminuir la afinidad del receptor por vasopresina. Los efectos de estas mutaciones varían de una

pérdida completa de respuesta a la vasopresina a un cambio a la izquierda de la curva de concentración-respuesta. La DI nefrógena autosómica recesiva y dominante resulta de mutaciones inactivadoras en la acuaporina 2. Estos hallazgos indican que esta última es esencial para el efecto antidiurético de la vasopresina en el ser humano.

Aunque el elemento fundamental del tratamiento de la DI nefrógena es asegurar un consumo adecuado de agua, también pueden utilizarse medicamentos para reducir la poliuria. La *amilorida* (*véase* cap. 28) bloquea la captación de litio por el canal de sodio en el sistema de conductos colectores y se considera el fármaco más adecuado en la DI nefrógena inducida por litio a pesar de que aún no la aprueba la *Food and Drug Administration* (FDA). De manera paradójica, los *diuréticos tiazídicos* disminuyen la poliuria en pacientes con DI y suelen utilizarse para el tratamiento de la DI nefrógena no inducida por litio. Puede ser muy importante utilizar diuréticos tiazídicos en lactantes con DI nefrógena porque es posible que la poliuria no controlada exceda la capacidad de imbibición y absorción de líquidos del niño. No se comprende por completo el mecanismo antidiurético de los tiazídicos en la diabetes insípida (DI). Es posible que la acción natriurética de estos diuréticos y la pérdida resultante del volumen de líquido extracelular tengan un sitio importante en la antidiuresis inducida por tiazida. En este sentido, siempre que se reduce dicho volumen, los mecanismos compensadores incrementan la resorción de NaCl en los túbulos proximales, con decremento resultante del volumen liberado hacia los túbulos distales. En consecuencia, se forma menos agua libre y la poliuria disminuye. Sin embargo, estudios recientes en ratas con DI por deficiencia de vasopresina no concuerdan en absoluto con tal hipótesis (Grønbeck *et al.*, 1998). A pesar de ello, los efectos antidiuréticos parecen correr parejas con la capacidad de las tiazidas para generar natriuresis, y los fármacos se proporcionan a dosis similares a las que se utilizan para movilizar líquido de edema. En pacientes con diabetes insípida, la reducción de 50% del volumen de orina es una respuesta adecuada a las tiazidas. La restricción moderada de la ingestión de sodio aumenta la eficacia antidiurética de dichas sustancias.

Diversos informes de casos describen la eficacia de la indometacina para tratar la diabetes insípida nefrógena; comoquiera que sea, otros inhibidores de la sintasa de prostaglandina (p. ej., *ibuprofén*) parecen ser menos eficaces. No está claro el mecanismo de los efectos de la indometacina, pero quizá incluya decremento de la filtración glomerular, disminución de la concentración de solutos en la médula, resorción proximal aumentada de líquido, o todos o una combinación de las anteriores. Asimismo, dado que las prostaglandinas atenúan la antidiuresis inducida por vasopresina en personas con un sistema de receptores V_2 al menos parcialmente intacto, una parte de la respuesta antidiurética a la indometacina quizá se deba a incremento de los efectos de la vasopresina sobre las células principales de los conductos colectores.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Es una enfermedad que consta de alteraciones de la eliminación de agua, con hiponatriemia e hipoosmolalidad concomitantes generada por secreción *inapropiada* de vasopresina. Las manifestaciones clínicas de hipotonicidad del plasma que resulta del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH) suelen incluir letargo, anorexia, náusea y vómito, calambres musculares, coma, convulsiones y muerte. Una multitud de trastornos pueden inducir SIADH (Robertson, 2001), entre ellos afecciones malignas, enfermedades pulmonares, lesiones/enfermedades del SNC (como traumatismos, infecciones y tumores de la cabeza) y cirugía general. Las tres clases de fármacos que se relacionan más a menudo con el SIADH inducido por medicamentos incluyen psicotrópicos (p. ej., *fluoxetina*, haloperidol y *antidepresivos tricíclicos*), sulfonilureas (como clorpropamida) y alcaloides de la vinca (p. ej., *vincristina* y *vinblastina*). Otros fármacos que se asocian fuertemente con SIADH son diuréticos tiazídicos, clonidina, *enalaprilo, ifosfamida* y *metildopa*. En una persona normal, un aumento de la vasopresina en plasma no induce por sí mismo hipotonicidad plasmática porque la persona sólo deja de consumir agua debido a una aversión a los líquidos inducida osmóticamente. En consecuencia, la hipotonicidad del plasma sólo ocurre cuando el ingreso excesivo de líquidos (oral o intravenoso) se acompaña de secreción inapropiada de vasopresina. El tratamiento de la hipotonicidad en casos de SIADH incluye restricción de agua, administración intravenosa de solución salina hipertónica, diuréticos de asa (que interfieren con la capacidad de concentración de los riñones) y medicamentos que inhiben el efecto de la vasopresina a fin de incrementar la permeabilidad al agua en los conductos colectores. Para inhibir la acción de la vasopresina en los conductos colectores, el medicamento más adecuado hoy en día es la *demeclociclina*, una tetraciclina.

Si bien el litio inhibe los efectos renales de la vasopresina, sólo es eficaz en una minoría de los enfermos e induce daño renal irreversible cuando se usa de manera crónica y tiene un índice terapéutico bajo. Por ende, el litio sólo ha de proporcionarse en sujetos con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética sintomático que no puede controlarse con otros medios, o en quienes están contraindicadas las tetraciclinas, por ejemplo, individuos con hepatopatía. Tiene importancia recalcar que la mayoría de los pacientes con dicho síndrome no requiere el tratamiento porque el Na^+ plasmático se estabiliza dentro del límite de 125 a 132 m*M;* estos enfermos casi siempre se encuentran asintomáticos. Sólo ha de iniciarse tratamiento con demeclociclina cuando sobreviene hipotonicidad sintomática, por lo regular cuando las concentraciones plasmáticas de Na^+ disminuyen por debajo de 120 m*M*. Dado que los síntomas dependen de la hipotonicidad, que genera flujo de agua hacia las células, con tumefacción cerebral resultante, el objetivo de la terapéutica es simplemente aumentar la osmolalidad plasmática hacia lo normal. *Véase* en Robertson (2001) una descripción más completa del diagnóstico y tratamiento del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Otros estados de retención de agua. En sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico, el volumen sanguíneo *efectivo* a menudo está reducido, y la hipovolemia suele exacerbarse por el uso liberal de diuréticos. Dado que la hipovolemia estimula la liberación de vasopresina, quizá los pacientes presenten hiponatriemia debida a retención de agua mediada por vasopresina. La creación de antagonistas potentes y activos por vía oral de los receptores V_2 y de inhibidores específicos de los canales del agua en los conductos colectores proporcionaría una estrategia terapéutica eficaz, no sólo en individuos con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, sino también en la situación mucho más frecuente de hiponatriemia en aquellos con insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y síndrome nefrótico.

RESUMEN CLÍNICO: PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS PÉPTIDOS DE VASOPRESINA

Aplicaciones terapéuticas. En Estados Unidos sólo se dispone de tres péptidos antidiuréticos para aplicación clínica. 1) La vasopresina (8-L-arginina vasopresina sintética; PITRESSIN) está disponible como una solución acuosa estéril; puede aplicarse por vía subcutánea, intramuscular o intranasal. 2) El *acetato de desmopresina* (1-desamino-8-D-arginina vasopresina; DDAVP, otros) está disponible como solución acuosa estéril para inyección intravenosa o subcutánea, en una solución para administración intranasal con una bomba de aerosol o un sistema de administración con un tubo para vías nasales, y tabletas para ingestión. Las aplicaciones terapéuticas de la vasopresina y sus congéneres pueden dividirse en dos categorías principales según el tipo de receptor de vasopresina.

Las *aplicaciones terapéuticas mediadas por receptor* V_1 se basan en el fundamento de que los receptores V_1 causan contracción del músculo liso gastrointestinal y vascular. La contracción de dicho músculo mediada por receptor V_1 es útil para tratar íleo posoperatorio y distensión abdominal, y para dispersar gas intestinal antes de una radiografía de abdomen con el fin de evitar interferencia por sombras de gas. La vasoconstricción de los vasos arteriales esplácnicos mediada por receptor V_1 reduce el flujo sanguíneo hacia el sistema portal y, así, atenúa la presión y hemorragia en varices esofágicas (Burroughs, 1998). Si bien la esclerotherapia endoscópica constituye el tratamiento más adecuado en la hemorragia de varices esofágicas, los agonistas de los receptores V_1 pueden usarse en urgencias hasta que sea factible la endoscopia (Vlavianos y Westaby, 2001). La administración simultánea de nitroglicerina con agonistas del receptor V_1 suele atenuar los efectos cardiotóxicos de agonistas V_1 en tanto mejora sus efectos esplácnicos beneficiosos. Asimismo, se han utilizado agonistas del receptor V_1 en la cirugía abdominal en pacientes con hipertensión portal a fin de disminuir el riesgo de hemorragia durante el procedimiento. Por último, se ha utilizado vasoconstricción mediada por el receptor V_1 para reducir la hemorragia durante gastritis hemorrágicas agudas, excisión de heridas por quemadura, cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida, trasplante de hígado, cesárea y resección de miomas uterinos. Las aplicaciones de agonistas del receptor V_1 pueden llevarse a cabo con vasopresina; sin embargo, ya no se recomienda utilizar esta última en todas estas indicaciones por reacciones adversas importantes. Aunque en Estados Unidos aún no se dispone de *terlipresina* (GLYPRESSIN), es preferible para varices esofágicas con hemorragia por su mayor seguridad comparada con la vasopresina (Vlavianos y Westaby, 2001). Más aún, la terlipresina es eficaz en pacientes con síndrome hepatorrenal, en particular cuando se combina con albúmina (Ortega *et al.*, 2002).

Las concentraciones de vasopresina en pacientes con choque vasodilatador son inapropiadamente bajas y estos enfermos son muy sensibles a las acciones presoras de este medicamento (Robin *et al.*, 2003). La combinación de vasopresina y *noradrenalina* es superior a esta última sola en el tratamiento del choque vasodilatador resistente a catecolaminas (Dunser *et al.*, 2003). Aunque la eficacia de la vasopresina en la reanimación de pacientes con fibrilación ventricular o actividad eléctrica sin pulso es similar a la de la adrenalina, al parecer la vasopresina seguida de adrenalina es más eficaz que la adrenalina sola en el tratamiento de pacientes con asistolia (Wenzel *et al.*, 2004).

Las *aplicaciones terapéuticas mediadas por receptor* V_2 se basan en que éste conserva el agua y libera factores de la coagulación. La diabetes insípida central, pero no la nefrógena, se trata con agonistas de los receptores V_2 y casi siempre la poliuria y la polidipsia se controlan bien. Algunos pacientes presentan diabetes insípida transitoria (p. ej., en lesión encefálica o intervención quirúrgica en el área de la hipófisis); sin embargo, en la mayoría de los individuos con diabetes insípida, el tratamiento es de por vida. La desmopresina es el medicamento preferido en la inmensa mayoría de los pacientes y múltiples estudios clínicos demostraron su eficacia y tolerancia tanto en adultos como en niños. La duración del efecto de una dosis intranasal única es de 6 a 20 h, y proporcionarla dos veces al día ha resultado eficaz en la mayoría de los enfermos. Hay considerable variabilidad de la dosis intranasal de desmopresina necesaria para conservar el volumen urinario normal, y la posología ha de individualizarse. El límite de posología intranasal habitual en adultos es de 10 a 40 μg/día, como dosis única o dividida en dos o tres dosis. En vista del alto costo del fármaco y la importancia de evitar intoxicación por agua, el esquema de administración se ajustará para determinar la dosis mínima necesaria. Es posible utilizar una dosis inicial de 2.5 μg, y el tratamiento se dirigirá al control de la nicturia. Una dosis matutina equivalente o mayor elimina la poliuria diurna en la mayoría de los enfermos, aunque en ocasiones quizá se requiera una tercera dosis por la tarde. En algunos individuos, la rinitis alérgica crónica u otras enfermedades nasales pueden evitar la absorción confiable del péptido después de aplicarlo por vía nasal.

La desmopresina por vía oral a dosis 10 a 20 veces mayores que la intranasal proporciona concentraciones sanguíneas adecuadas para suprimir la poliuria. La aplicación subcutánea de 1 a 2 μg/día de desmopresina también es eficaz en la DI central.

La vasopresina tiene poco sitio, si acaso alguno, en el tratamiento prolongado de la DI por su acción corta y efectos secundarios mediados por el receptor V_1. La vasopresina puede usarse en lugar de la desmopresina para hacer la evaluación diagnóstica inicial de pacientes con sospecha de diabetes insípida y para eliminar poliuria en sujetos con diabetes insípida que recientemente se han sometido a intervención quirúrgica o que han sufrido traumatismo craneoencefálico. En estas circunstancias, tal vez la poliuria sea transitoria y los fármacos de acción prolongada pueden producir intoxicación por agua.

Otra aplicación terapéutica mediada por receptores V_2 es la prescripción de desmopresina en trastornos hemorrágicos (Mannucci, 1997; Sutor, 1998). En casi todas las personas con enfermedad de von Willebrand (*von Willebrand's disease*, vWD) de tipo I, y en algunas con la de tipo IIn, la desmopresina aumentará el nivel del factor de von Willebrand y se acortará el tiempo de hemorragia. Sin embargo, dicha hormona por lo común es ineficaz en sujetos con vWD de tipos IIa, IIb y III. La desmopresina puede originar trombocitopenia notable y transitoria en personas con vWD de tipo IIb, y está contraindicada en ellas. También aumenta los niveles de factor VIII en sujetos con hemofilia A leve a moderada. Por tal razón, no está indicada en quienes tienen hemofilia A grave, en las personas con hemofilia B o en las que poseen anticuerpos contra el factor VIII. Es necesario establecer la respuesta a la desmopresina de cualquier paciente determinado con vWD tipo I o hemofilia A utilizando una dosis de prueba con el pulverizador nasal, cuando se establece el diagnóstico o una a dos semanas antes de la cirugía electiva a fin de estimar el grado de incremento del factor VIII o factor de von Willebrand. La desmopresina se utiliza ampliamente para tratar las anormalidades hemostáticas inducidas por la uremia. En sujetos con insuficiencia renal, ella acorta el tiempo de hemorragia y mejora los niveles circulantes de la actividad coagulante del factor VIII, el antígeno vinculado con dicho factor y el cofactor de ristocetina. También induce la aparición de multímeros más grandes del factor de von Willebrand. La desmopresina es eficaz en algunas personas con cuadros hemorrágicos inducidos por cirrosis hepática o por fármacos *(heparina, hirudina, antiplaquetarios)*. La desmopresina por vía intravenosa a una dosis de 0.3 μg/kg aumenta los factores VIII y de von Willebrand durante más de 6 h. El fármaco puede proporcionarse a intervalos de 12 a 24 h, dependiendo de la respuesta clínica y de la gravedad de la hemorragia. La taquifilaxia a la desmopresina por lo general ocurre después de varios días (debido a agotamiento de los sitios de almacenamiento de factores de von Willebrand y VIII), y limita su utilidad en la preparación preoperatoria, hemorragia posoperatoria, flujo menstrual excesivo, y situaciones de urgencia.

Otra aplicación terapéutica mediada por receptores V_2 es el uso de desmopresina en la enuresis nocturna primaria. La administración de una pulverización intranasal o tabletas de desmopresina al acostarse proporciona una tasa de respuestas alta que se sostiene con el uso prolongado, es segura y acelera el índice de curación (van Kerrebroeck, 2002). Por último, se ha encontrado que este fármaco alivia la cefalea después de punción lumbar, tal vez al generar retención de agua y, así, se facilita el equilibrio rápido de líquido en el sistema nervioso central.

Farmacocinética. Cuando se aplican vasopresina y desmopresina por vía oral, éstas se inactivan con rapidez mediante tripsina, que desdobla el enlace péptido entre los aminoácidos 8 y 9. La inactivación por peptidasas en diversos tejidos (en particular hígado y riñones) da como resultado semivida plasmática de la vasopresina de 17 a 35 min. Después de la inyección intramuscular o subcutánea, persisten los efectos antidiuréticos de la vasopresina 2 a 8 h. La semivida en plasma de la desmopresina tiene dos componentes, uno rápido de 6.5 a 9 min y otro lento de 30 a 117 min. Sólo se absorben 3 y 0.15%, respectivamente, de la desmopresina administrada por las vías intranasal y oral.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas. Casi todos los efectos adversos están mediados por el receptor V_1 que actúa sobre el músculo liso vascular y gastrointestinal; en consecuencia, tales efectos adversos son mucho menos frecuentes y menos graves con desmopresina que con vasopresina. Después de inyectar grandes dosis de vasopresina, se observa palidez facial notoria como resultado de vasoconstricción cutánea. Tal vez la actividad intestinal aumentada genere náusea, eructos, cólicos y urgencia por defecar. De cualquier modo, es más grave el efecto sobre la circulación coronaria. La vasopresina debe proporcionarse a dosis bajas y con precaución extrema en quienes padecen enfermedad vascular, en especial arteriopatía coronaria. Otras complicaciones cardíacas son arritmias y gasto cardíaco disminuido. Se han encontrado vasoconstricción y gangrena periféricas en sujetos que reciben dosis grandes de vasopresina.

El principal efecto adverso mediado por receptor V_2 es la intoxicación por agua, y puede ocurrir con desmopresina o vasopresina. A este respecto, muchos fármacos, entre ellos la carbamazepina, clorpropamida y antiinflamatorios no esteroideos, pueden potenciar los efectos antidiuréticos de esos péptidos. Varias sustancias como litio, demeclociclina y etanol pueden atenuar la respuesta antidiurética a la desmopresina. Esta última y la vasopresina deben utilizarse con cautela en estados patológicos en los que un incremento rápido del agua extracelular suele implicar riesgos (p. ej., angina, hipertensión e insuficiencia cardíaca) y no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal aguda. Es necesario advertir a quienes reciben desmopresina para conservar la homeostasia que disminuyan el consumo de líquidos. Asimismo, es indispensable que esos péptidos no se administren en pacientes

con polidipsia primaria o psicógena porque ocurriría hiponatriemia hipotónica grave.

Los efectos adversos más comunes relacionados con la desmopresina son rubor facial leve y dolor de cabeza. Con la desmopresina y la vasopresina pueden ocurrir reacciones alérgicas que varían de urticaria a anafilaxia. La administración intranasal puede causar efectos adversos locales en los conductos nasales, como edema, rinorrea, congestión, irritación, prurito y ulceración.

Futuras direcciones en análogos de la vasopresina

Se están desarrollando antagonistas y agonistas no péptidos del receptor de vasopresina para una gama amplia de indicaciones clínicas, incluyendo para antagonistas selectivos V_{1a}: dismenorrea, trabajo de parto prematuro y síndrome de Raynaud; para antagonistas selectivos V_{1b}: trastornos relacionados con estrés, ansiedad, depresión, tumores que secretan ACTH y síndrome de Cushing; para antagonistas selectivos V_2 y selectivos V_{1a}/V_2: insuficiencia cardíaca, SIADH, cirrosis, hiponatriemia, edema cerebral, síndrome nefrótico, nefropatía diabética y glaucoma, y para agonistas selectivos V_2: DI central, enuresis y poliuria nocturnas e incontinencia urinaria (Wong y Verbalis, 2001; Serradeil-Le Gal *et al*., 2002b; Thibonnier *et al.*, 2001).

Datos preliminares apoyan varias de las indicaciones mencionadas para antagonistas y agonistas del receptor de vasopresina. SR 49059 es un antagonista selectivo V_{1a} eficaz en la dismenorrea primaria (Brouard *et al.*, 2000) y SSR 149415 es un antagonista selectivo V_{1b} que muestra actividad ansiolítica en modelos animales de estrés (Serradeil-Le Gal *et al.*, 2002a; Griebel *et al.*, 2002). Los acuaréticos son medicamentos que aumentan la depuración de agua libre con efectos mínimos en la excreción de electrólitos. Estudios clínicos aleatorios recientes demostraron la eficacia de *YM 087* (CONIVAPTAN) y *OPC-41067* (TOLVAPTAN), antagonistas selectivos V_{1a}/V_2, respectivamente, como acuaréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca (Udelson *et al.*, 2001; Gheorghiade *et al.*, 2003). El antagonista selectivo V_2, *VPA-985* (LIXIVAPTAN), es un acuarético eficaz en pacientes con hiponatriemia de diversas causas (Wong *et al.*, 2003). En contraste, el agonista selectivo V_2, *OPC-51803*, tiene efectos antidiuréticos potentes en animales y se está desarrollando para DI central, enuresis nocturna e incontinencia urinaria (Nakamura *et al.*, 2003). Es probable que en un futuro cercano se disponga clínicamente de varios antagonistas y agonistas no péptidos del receptor de vasopresina.

BIBLIOGRAFÍA

Bernat, A., Hoffmann, T., Dumas, A., *et al*. V_2 receptor antagonism of DDAVP-induced release of hemostatic factors in conscious dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997,** *282*:597–602.

Brouard, R., Bossmar, T., Fournie-Lloret, D., *et al*. Effect of SR49059, an orally active V_{1a} vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhea. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, **2000,** *107*:614–619.

Cridland, R.A., and Kasting, N.W. A critical role for central vasopressin in regulation of fever during bacterial infection. *Am. J. Physiol.*, **1992,** *263*:R1235–R1240.

Dunser, M.W., Mayr, A.J., Ulmer, H., *et al*. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation*, **2003,** *107*:2313–2319.

Franchini, K.G., and Cowley, A.W., Jr. Renal cortical and medullary blood flow responses during water restriction: role of vasopressin. *Am. J. Physiol.*, **1996,** *270*:R1257–R1264.

Gheorghiade, M., Niazi, I., Ouyang, J., *et al*., for the Tolvaptan Investigators. Vasopressin V_2-receptor blockade with TOLVAPTAN in patients with chronic heart failure: Results from a double-blind, randomized trial. *Circulation*, **2003,** *107*:2690–2696.

Giminz, I., and Forbush, B. Short-term stimulation of the renal Na–K–Cl cotransporter (NKCC2) by vasopressin involves phosphorylation and membrane translocation of the protein. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:26946–26951.

Griebel, G., Simiand, J., Serradeil-Le Gal, C., *et al*. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the nonpeptide vasopressin V_{1b} receptor agonist SSR149415 suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **2002,** *99*:6370–6375.

Grønbeck, L., Marples, D., Nielsen, S., and Christensen, S. Mechanism of antidiuresis caused by bendroflumethiazide in conscious rats with diabetes insipidus. *Br. J. Pharmacol.*, **1998,** *123*:737–745.

Hupf, H., Grimm, D., Riegger, G.A.J., and Schunkert, H. Evidence for a vasopressin system in the rat heart. *Circ. Res.*, **1999,** *84*:365–370.

Inoue, T., Terris, J., Ecelbarger, C.A., *et al*. Vasopressin regulates apical targeting of aquaporin-2 but not of UT1 urea transporter in renal collecting duct. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *276*:F559–F566.

Kawano, Y., Matsuoka, H., Nishikimi, T., *et al*. The role of vasopressin in essential hypertension: Plasma levels and effects of the V_1 receptor antagonist OPC-21268 during different dietary sodium intakes. *Am. J. Hypertens.*, **1997,** *10*:1240–1244.

Nakamura, S., Hirano, T., Tsujimae, K., *et al*. Antidiuretic effects of a nonpeptide vasopressin V_2-receptor agonist OPC-51803 administered orally to rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000,** *295*:1005–1011.

Nakamura, S., Hirano, T., Yamamura, Y., *et al*. Effects of OPC-51803, a novel, nonpeptide vasopressin V_2-receptor agonist, on micturition frequency in Brattleboro and aged rats. *J. Pharmacol. Sci.*, **2003,** *93*:484–488.

Nakamura, S., Yamamura, Y, Itoh, S., *et al*. Characterization of a novel nonpeptide vasopressin V_2-receptor agonist, OPC-51803, in cells transfected human vasopressin receptor subtypes. *Br. J. Pharmacol.*, **2000,** *129*:1700–1706.

Nishimoto, G., Zelenina, M., Li, D., *et al*. Arginine vasopressin stimulates phosphorylation of aquaporin-2 in rat renal tissue. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *276*:F254–F259.

Ortega, R., Ginès, P., Uriz, J., *et al*. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*, **2002,** *36*:941–948.

Serradeil-Le Gal, C., Wagnon, J., Simiand, J., *et al*. Characterization of (2*S*,4*R*)-1-[5-chloro-1-[2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide (SSR149415), a selective and orally active vasopressin V_{1b} receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002a,** *300*:1122–1130.

Snyder, H.M., Noland, T.D., and Breyer, M.D. cAMP-dependent protein kinase mediates hydro-osmotic effect of vasopressin in collecting duct. *Am. J. Physiol.*, **1992,** *263*:C147–C153.

Stricker, E.M., Callahan, J.B., Huang, W., and Sved, A.F. Early osmoregulatory stimulation of neurohypophyseal hormone secretion and thirst after gastric NaCl loads. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, **2002,** *282*:R1710–R1717.

Udelson, J.E., Smith, W.B., Hendrix, G.H., *et al*. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V_{1A} and V_2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation*, **2001,** *104*:2417–2423.

Wenzel, V., Krismer, A.C., Arntz, H.R., *et al*., for the European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study Group. A comparison of vasopressin and epinephrine for outof-hospital cardiopulmonary resuscitation. *New Engl. J. Med*., **2004,** *350*:105–113.

Wong, F., Blei, A.T., Blendis, L.M., and Thuluvath, P.J. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: A multicenter, randomized, placebo controlled trial. *Hepatology*, **2003,** *37*:182–191.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Agre, P., and Konozo, D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human disease. *FEBS Lett.*, **2003,** *555*:72–78.

Aguilera, G., and Rabadan-Diehl, C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: Implications for stress adaptation. *Regul. Pept.*, **2000,** *96*:23–29.

Bankir, L. Antidiuretic action of vasopressin: Quantitative aspects and interaction between V_{1a} and V_2 receptor–mediated effects. *Cardiovasc. Res.*, **2001,** *51*(suppl.):372–390.

Burroughs, A.K. Pharmacological treatment of acute variceal bleeding. *Digestion*, **1998,** *59*:28–36.

Dantzer, R., and Bluthé, R.M. Vasopressin and behavior: from memory to olfaction. *Regul. Pept.*, **1993,** *45*:121–125.

David, J.L. Desmopressin and hemostasis. *Regul. Pept.*, **1993,** *45*:311–317.

Ecelbarger, C.A., Kim, G.H., Wade, J.B., and Knepper, M.A. Regulation of the abundance of renal sodium transporters and channels by vasopressin. *Exp. Neurol.*, **2001,** *171*:227–234.

Guillon, G., Grazzini, E., Andrez, M., *et al*. Vasopressin: a potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions. *Endocr. Res.*, **1998,** *24*:703–710.

Klussman, E. and Rosenthal, W. Role and identification of protein kinase A anchoring proteins in vasopressin-mediated aquaporin-2 translocation. *Kidney Int.*, **2001,** *60*:446–449.

Knoers, N.V.A.M., and Deen, P.M.T. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr. Nephrol.*, **2001,** *16*:1146–1152.

Kovacs, L., and Robertson, G.L. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **1992,** *21*:859–875.

Manning, M., Stoev, S., Cheng, L.L., *et al*. Discovery and design of novel vasopressin hypotensive peptide agonists. *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, **1999,** *19*:631–644.

Mannucci, P.M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood*, **1997,** *90*:2515–2521.

Marples, D., Frøklaer, J., and Nielsen, S. Long-term regulation of aquaporins in the kidney. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *276*:F331–F339.

Nielsen, S., Frøklaer, J., Marples, D, *et al*. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol. Rev.*, **2001,** *83*:205–244.

Nielsen, S., Kwon, T.H., Christensen, B.M., *et al*. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10*:647–663.

Reaux, A., Fournie-Zaluski, M.C., and Llorens-Cortes, C. Angiotensin III: A central regulator of vasopressin release and blood pressure. *Trends Endocrinol. Metab.*, **2001,** *12*:157–162.

Robertson, G.L. Antidiuretic hormone, normal and disordered function. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **2001,** *30*:671–694.

Robertson, G.L. Regulation of vasopressin secretion. In, *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, Vol. 2., 2nd ed. (Seldin, D.W., and Giebisch, G., eds.) Raven Press, New York, **1992,** pp. 1595–1613.

Robertson, G.L., Athar, S., and Shelton, R.L. Osmotic control of vasopressin function. In, *Disturbances in Body Fluid Osmolality*. (Andreoli, T.E., Grantham, J.J., and Rector, F.C., eds.) American Physiological Society, Bethesda, MD, **1977,** pp. 125–148.

Robin, J.K., Oliver, J.A., and Landry, D.W. Vasopressin deficiency in the syndrome of irreversible shock. *J. Trauma*, **2003,** *54*(suppl.):149–154.

Sands, J.M. Molecular mechanisms of urea transport. *J. Membrane Biol.*, **2003,** *191*:149–163.

Scott, L.V., and Dinan, T.G. Vasopressin as a target for antidepressant development: An assessment of the available evidence. *J. Affect. Disorders*, **2002,** *72*:113–124.

Serradeil-Le Gal, C., Wagnon, J., Valette, G., *et al*. Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: Development of selective and orally active V_{1a}, V_2, and V_{1b} receptor ligands. *Prog. Brain Res.*, **2002b,** *139*:197–210.

Sutor, A.H. Desmopressin (DDAVP) in bleeding disorders of childhood. *Semin. Thromb. Hemost.*, **1998,** *24*:555–566.

Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A., and Shoham, M. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2001,** *41*:175–202.

Van Kerrebroeck, P.E.V. Experience with the long-term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. *Br. J. Urol. Int.*, **2002,** *89*:420–425.

Vlavianos, P., and Westaby, D. Management of acute variceal haemorrhage. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **2001,** *13*:335–342.

Wells, T. Vesicular osmometers, vasopressin secretion and aquaporin-4: A new mechanism for osmoreception? *Mol. Cell. Endocrinol.*, **1998,** *136*:103–107.

Wong, L.L. and Verbalis, J.G. Vasopressin V_2 receptor antagonists. *Cardiovasc. Res.*, **2001,** *51*:391–402.

Young, L.J., Wang, Z., and Insel, T.R. Neuroendocrine bases of monogamy. *Trends Neurosci.*, **1998,** *21*:71–75.

CAPÍTULO 30

RENINA Y ANGIOTENSINA

Edwin K. Jackson

El sistema renina-angiotensina participa de manera importante en la fisiopatología de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio y la nefropatía diabética. Este reconocimiento llevó a una exploración exhaustiva del sistema renina-angiotensina y al surgimiento de nuevos métodos para inhibir sus acciones. En este capítulo se comentan los aspectos bioquímicos, biológicos moleculares y celulares y fisiológicos del sistema; las propiedades farmacológicas de los medicamentos que interrumpen dicho sistema, y la utilidad clínica de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Las aplicaciones terapéuticas de los fármacos que se incluyen en este capítulo también se describen en los capítulos 31, 32 y 33.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Historia. En 1898, Tiegerstedt y Bergman encontraron que los extractos salinos de riñón sin refinar contenían una sustancia presora que denominaron *renina*. Aunque su descubrimiento tuvo una conexión obvia con el problema de la hipertensión arterial y su relación con la afección renal, el hallazgo despertó poco interés hasta 1934, cuando Goldblatt *et al*. demostraron que la constricción de las arterias renales producía hipertensión persistente en perros. En 1940, Braun-Menéndez *et al.*, en Argentina, así como Page y Helmer en Estados Unidos, informaron que la renina era una enzima que actuaba sobre un sustrato de proteína plasmática para catalizar la formación del material presor real, un péptido, que el primer grupo denominó *hipertensina*, y el segundo, *angiotensina*. Esos dos términos persistieron casi 20 años, hasta que se acordó renombrar la sustancia presora como angiotensina, y llamar al sustrato plasmático *angiotensinógeno*. A mediados del decenio de 1950 se reconocieron dos formas de angiotensina, el primero es un decapéptido (angiotensina I), y el segundo, un octapéptido (angiotensina II), formado por el desdoblamiento enzimático de la angiotensina I por otra enzima, llamada *enzima convertidora de angiotensina* (*angiotensin-converting enzyme*, ACE). Se demostró que el octapéptido es la forma más activa, y su síntesis realizada en 1957 por Schwyzer y Bumpus hizo que el material estuviera disponible para estudio intensivo.

En 1958, Gross sugirió que el sistema renina-angiotensina participaba en la regulación de la secreción de aldosterona. Pronto se demostró que los riñones son importantes en esa regulación y que la angiotensina sintética, en volúmenes diminutos, estimula la producción de aldosterona en seres humanos. Más aún, se notaron tasas altas de secreción de renina ante disminución experimental del Na^+. Así, el sistema renina-angiotensina llegó a reconocerse como un mecanismo para estimular síntesis de aldosterona y secreción de la misma, y como un importante mecanismo fisiológico en la regulación homeostática de la presión arterial y la composición de electrólitos de los líquidos corporales.

A principios del decenio de 1970 se descubrieron polipéptidos que inhibían la formación de angiotensina II o bloquearon a los receptores de la misma, y estudios experimentales con esos inhibidores revelaron importantes intervenciones fisiológicas y fisiopatológicas para el sistema renina-angiotensina. Tales datos inspiraron la creación de una nueva y ampliamente eficaz clase de antihipertensores, los inhibidores de la ACE activos por vía oral. En estudios experimentales y clínicos subsecuentes con dichos inhibidores, se descubrieron otras participaciones del sistema renina-angiotensina en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular e insuficiencia renal, datos que proporcionaron más ímpetu en la creación de nuevas clases de medicamentos que bloquean a tal sistema. En 1982, se informó que los derivados del ácido imidazol-5-acético atenuaban la vasoconstricción inducida por angiotensina II. Después se demostró que dos de esos compuestos, el S-8307 y el S-8308, son antagonistas selectivos y competitivos de los receptores de angiotensina II. Los refinamientos de estos compuestos produjeron el losartán, un antagonista del receptor de angiotensina II, no péptido, activo por vía oral, altamente selectivo y potente. De modo subsecuente, aparecieron muchos otros antagonistas del receptor de angiotensina II.

Componentes del sistema renina-angiotensina

Aspectos generales. La angiotensina II, el péptido de angiotensina más activo, deriva del angiotensinógeno en dos pasos proteolíticos. Primero, la renina, una enzima que liberan los riñones, segmenta el decapéptido angiotensina I de la amino terminal del angiotensinógeno (sustrato de renina). A continuación, la enzima convertidora de angiotensina (ACE) elimina el dipéptido carboxilo terminal de la angiotensina I para producir el octapéptido angiotensina II, que se degrada de manera subsecuente por proteólisis adicional. En la figura 30-1 se resumen estos pasos enzimáticos y las secuencias de aminoácidos. La angiotensina II actúa uniéndose a dos receptores heptahelicoidales acoplados a proteína G. A continuación se describen todos los componentes del sistema renina-angiotensina.

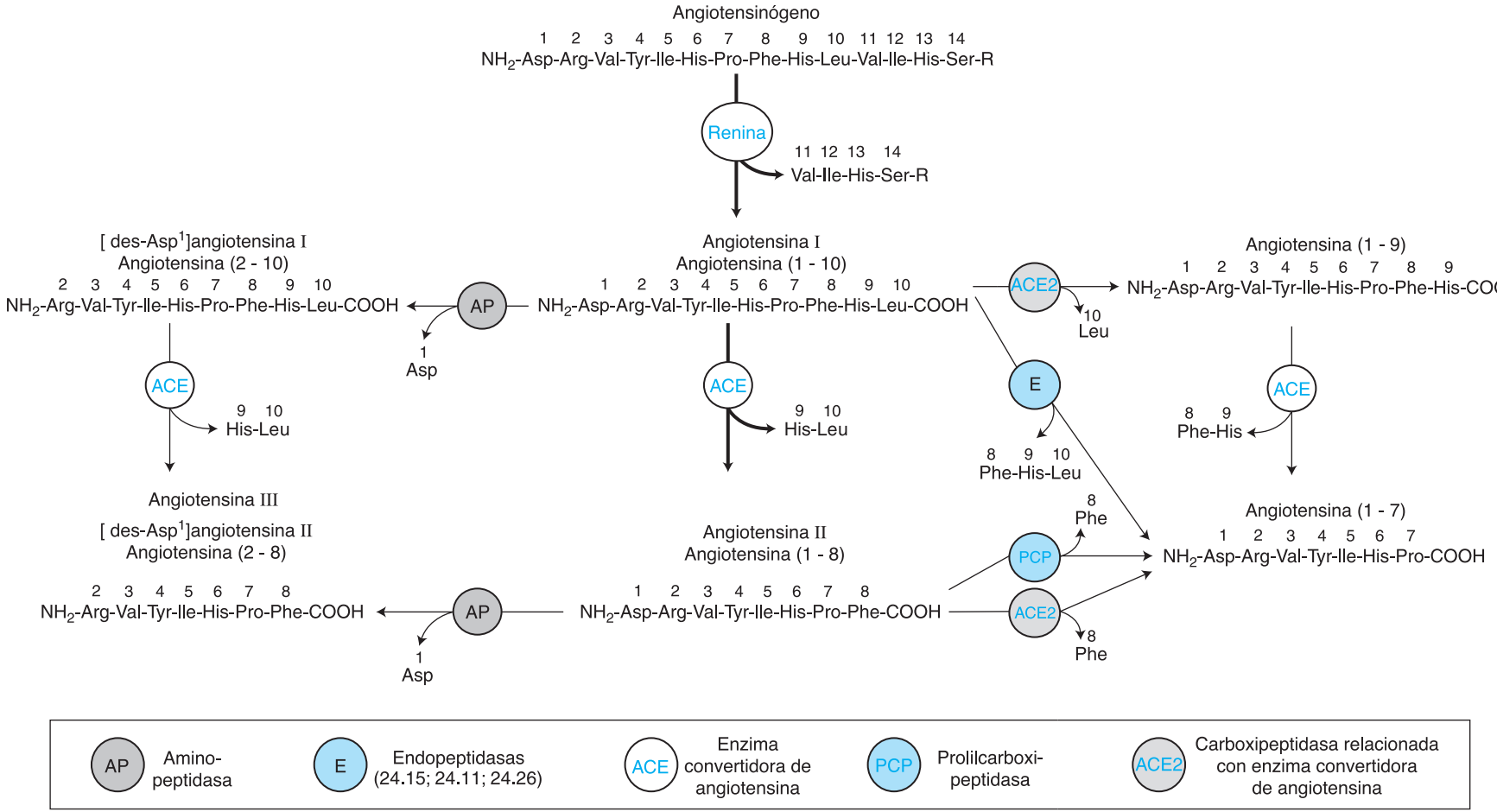


Figura 30-1. ***Formación de péptidos angiotensina.*** Las *flechas gruesas* muestran las vías clásicas, y las *delgadas*, vías alternativas menores. Las estructuras de las angiotensinas mostradas son las que se encuentran en seres humanos, caballos, ratas y cerdos; la forma bovina tiene valina en la posición 5. Se describe la secuencia N-terminal del angiotensinógeno humano. AP, aminopeptidasa; E, endopeptidasas (24.15; 24.11; 24.26); ACE, enzima convertidora de angiotensina; PCP, prolilcarboxipeptidasa.

Renina. El volumen de esta última liberado por los riñones es el principal determinante de la tasa de producción de angiotensina II. La renina se sintetiza, almacena y secreta hacia la circulación renal por las células yuxtaglomerulares granulares que yacen en las paredes de las arteriolas aferentes conforme entran en los glomérulos. Se almacena en gránulos dentro de células yuxtaglomerulares y se secreta por exocitosis (Friis *et al.*, 1999).

La renina es una proteasa de aspartilo que ataca un número restringido de sustratos. Su sustrato natural principal es una globulina α_2 circulante, el angiotensinógeno, que es secretado por hepatocitos (*véase* más adelante en este capítulo). La renina segmenta el enlace entre los residuos 10 y 11 en la amino terminal del angiotensinógeno para producir angiotensina I. La forma activa de renina es una glucoproteína que contiene 340 aminoácidos. Se sintetiza como una preproenzima de 406 residuos aminoácidos que se procesan en prorrenina, una forma madura pero inactiva de la proteína. A continuación, se activa la prorrenina por una enzima aún no caracterizada que elimina 43 aminoácidos de su terminal amino para producir renina activa. De manera similar a otras proteasas de aspartilo, la renina tiene una estructura bilobular con una hendidura que forma el sitio activo (Sielecki *et al.*, 1989). Se expresa una forma no secretada truncada de renina en el cerebro de un promotor alternativo dentro del intrón I del gen de renina (Lee-Kirsch *et al.*, 1999).

Tanto la renina como la prorrenina se almacenan en las células yuxtaglomerulares y, cuando se liberan, circulan en la sangre. La concentración de prorrenina en la circulación es unas 10 veces mayor que la de la enzima activa. La semivida de la renina circulante es casi de 15 min. No está claro el estado fisiológico de la prorrenina circulante.

Control de la secreción de renina (fig. 30-2). La secreción de renina a partir de las células yuxtaglomerulares está controlada de manera predominante por tres vías, dos que actúan a nivel local dentro de los riñones, y una tercera que funciona en todo el sistema nervioso central (SNC) y que está mediada por liberación de noradrenalina a partir de nervios noradrenérgicos renales. Un mecanismo intrarrenal que controla la liberación de renina se denomina *vía de la mácula densa* (fig. 30-2*A, arriba*). La mácula densa se encuentra adyacente a las células yuxtaglomerulares y está compuesta de células epiteliales cilíndricas especializadas que se localizan en la pared de esa parte de la rama ascendente gruesa cortical que pasa entre las arteriolas aferente y eferente del glomérulo. Un cambio de la resorción de NaCl por la mácula densa da como resultado transmisión de señales químicas hacia las células yuxtaglomerulares cercanas, que modifican la secreción de renina. Los incrementos del flujo de NaCl a través de la mácula densa inhiben la liberación de renina, y las disminuciones la estimulan. Tanto la adenosina como las prostaglandinas median la vía de la mácula densa; la primera se libera cuando aumenta el transporte de NaCl y la última al disminuir este último. Al actuar *por la vía del* receptor de adenosina A_1, la adenosina inhibe la liberación de renina y las prostaglandinas la estimulan.

Pruebas importantes apoyan un sitio para la ciclooxigenasa (COX-2) inducible y la sintasa neuronal de óxido nítrico (*neuronal nitric oxide synthase,* nNOS) en el mecanismo de la liberación de renina estimulada por la mácula densa. Aunque la ciclooxigenasa constitutiva (COX-1) es la isoforma de ciclooxigenasa más abundante en el riñón de mamíferos, la COX-2 es la única forma de ciclooxigenasa que se expresa en la mácula densa, en donde aumenta por la restricción dietética crónica de sodio (Harris *et al.*, 1994), maniobra que incrementa la liberación de renina en parte por la vía de la mácula densa. La liberación de renina inducida por una dieta baja en sodio se amortigua por la inhibición selectiva de COX-2 (Kammerl *et al.*, 2001) y se atenúa en el ratón con deleción COX-2 (Yang *et al.*, 2000). Más aún, la inhibición selectiva de COX-2 bloquea la liberación de renina mediada *por* la mácula densa en la preparación yuxtaglomerular con riego aislada (Traynor *et al.*, 1999). De modo similar, la expresión de nNOS en la mácula densa aumenta por la restricción dietética de sodio (Singh *et al.*, 1996), y la inhibición selectiva de nNOS reduce la liberación de renina en respuesta a la restricción dietética crónica de sodio (Beierwaltes, 1997). La vía nNOS/NO puede mediar, en parte, los incrementos de la expresión de COX-2 inducidos por una dieta baja en sodio (Cheng *et al.*, 2000). Estos hallazgos en conjunto sugieren una interrelación bioquímica entre COX-2 y nNOS en la regulación de la liberación de renina mediada por la mácula densa. Debido a que el NO reacciona con anión superóxido para generar peroxinitrito, que activa de manera notable la actividad de la ciclooxigenasa (Landino *et al.*, 1996), quizá la activación de la liberación de renina mediada por la mácula densa por falta de sodio incluya los acontecimientos siguientes: aumento de nNOS y COX-2 en la mácula densa, incremento de la biosíntesis de NO y peroxinitrito en la mácula densa, activación de COX-2 en esta última inducida por peroxinitrito, aumento de la producción de prostaglandina en la mácula densa y activación paracrina de receptores de prostaglandina en las células yuxtaglomerulares vecinas. Sin embargo, la expresión de COX-2 en la mácula densa no se atenúa en el ratón con deleción nNOS (Theilig *et al.*, 2002), lo que sugiere que es posible que otros mecanismos compensen para nNOS en la regulación de COX-2. En la figura 30-2*B* se resumen los posibles mecanismos por los que la mácula densa y el sistema nervioso autónomo regulan la liberación de renina.

Si bien un cambio del transporte de NaCl por la mácula densa es el fenómeno clave que regula la vía de esta última, la regulación de dicha vía depende más de la concentración luminal de Cl^- que del Na^+. El transporte de NaCl hacia la mácula densa está mediado por el simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, y las concentraciones de la mitad del máximo de Na^+ y Cl^- necesaria para el transporte por medio de este simportador son de 2 a 3 y de 40 meq/L, respectivamente. Dado que la concentración luminal de Na^+ en la mácula densa por lo general es mucho mayor que la cifra necesaria para el transporte de la mitad del máximo, las variaciones fisiológicas de las concentraciones luminales de Na^+ en la mácula densa muestran escaso efecto sobre la liberación de renina (esto es, el simportador permanece saturado con respecto al Na^+). Por otro lado, los cambios fisiológicos de la concentración de Cl^- (20 a 60 meq/L) en la mácula densa generan profundos efectos sobre la liberación de renina mediada por esta última estructura.

El segundo mecanismo intrarrenal que controla la liberación de renina se denomina *vía del barorreceptor intrarrenal* (fig. 30-2*A, centro*). Los incrementos y decrementos de la presión arterial en los vasos preglomerulares bloquean y estimulan la liberación de renina, respectivamente. Se cree que el estímulo inmediato para la secreción es reducir la tensión dentro de la pared de la arteriola aferente. Los incrementos y decrementos de la presión de riego pueden inhibir y estimular, respectivamente, la liberación de prostaglandinas renales, lo que tal vez media en parte la vía del barorreceptor intrarrenal. En apoyo a esta conclusión, la inhibición de COX-2 disminuye la secreción de renina y la presión arterial en la hipertensión renovascular dependiente de renina (Wang *et al.*, 1999). En esta vía también puede tener un sitio el acoplamiento biomecánico a través de canales iónicos activados por estiramiento (Carey *et al.*, 1997).

El tercer mecanismo, denominado *vía del receptor adrenérgico* β (fig. 30-2*A, abajo*), es mediado por la liberación de noradrenalina a partir de nervios simpáticos posganglionares; la activación de los receptores β_1 sobre las células yuxtaglomerulares aumenta la secreción de renina.

Las tres vías que regulan la liberación de renina están embebidas en una red fisiológica. Los incrementos de la secreción de renina aumentan la formación de angiotensina II, misma que estimula a los receptores de angiotensina subtipo 1 (AT_1) en las células yuxtaglomerulares para inhibir la liberación de renina. Este sistema de retroalimentación se ha denominado *mecanismo de retroalimentación negativa de asa corta.* La angiotensina II también incrementa la presión arterial por medio de estimulación de receptores AT_1. Los aumentos de la presión arterial bloquean la liberación de renina por: 1) activación de barorreceptores de presión alta, lo cual reduce el tono simpático renal; 2) incremento de la

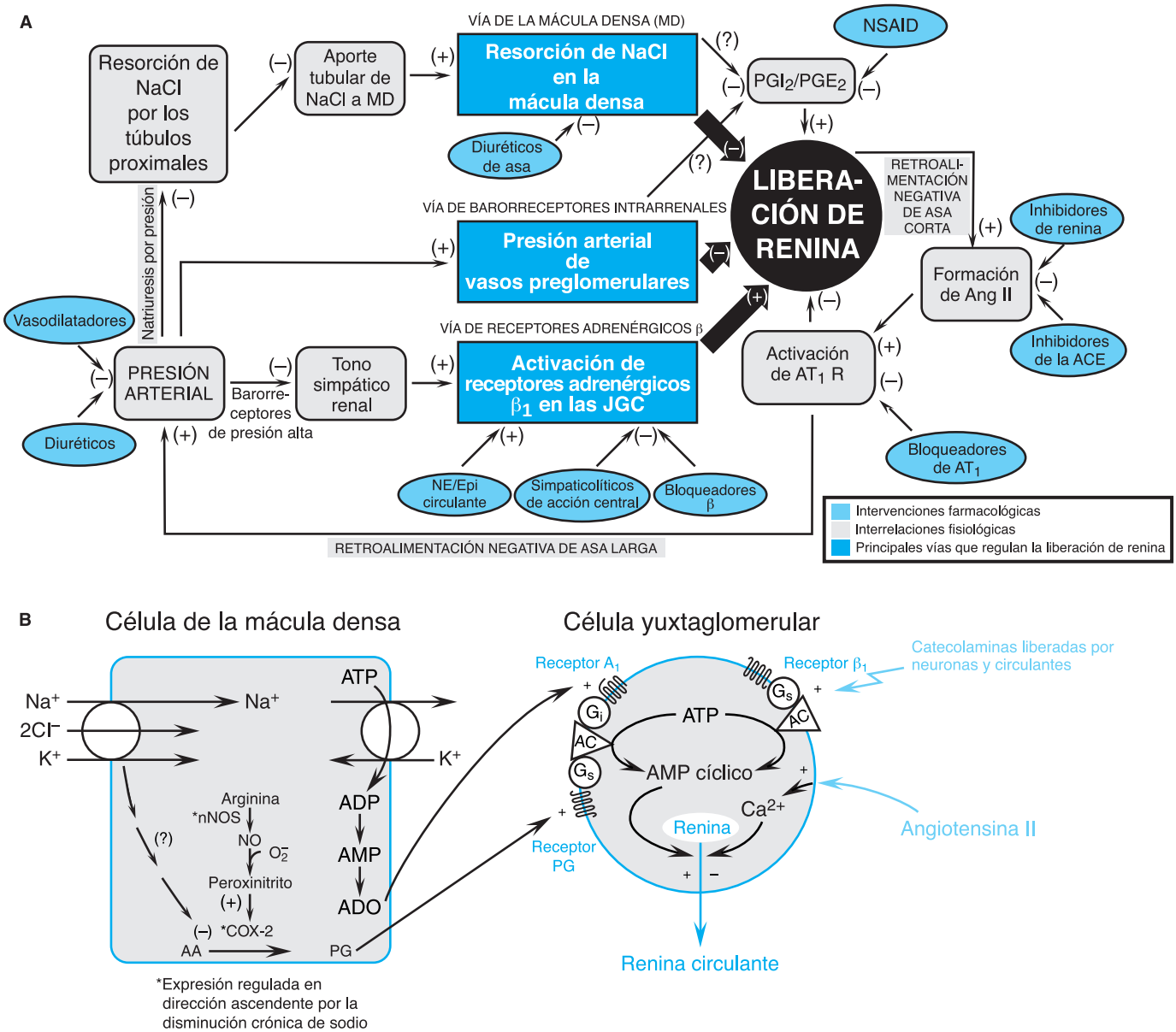


Figura 30-2. ***A,*** Representación esquemática de las tres vías fisiológicas principales que regulan la liberación de renina. *Véase* el texto para detalles. MD, mácula densa; PGI_2/PGE_2, prostaglandinas I_2 y E_2; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; Ang II, angiotensina II; ACE, enzima convertidora de angiotensina, AT_1R, receptor de angiotensina subtipo 1; NE/Epi, noradrenalina *(norepinephrine)*/adrenalina *(epinephrine);* JGC, células yuxtaglomerulares *(juxtaglomerular cells).* ***B,*** Posibles mecanismos durante los cuales la mácula densa regula la liberación de renina. Tanto los cambios agudos en el aporte tubular de NaCl a la mácula densa como los cambios prolongados en el consumo dietético de sodio causan las señales apropiadas para que se transporten de la mácula densa a las células yuxtaglomerulares. La disminución prolongada de sodio aumenta la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) y la ciclooxigenasa (COX-2) inducible en la mácula densa. LA nNOS aumenta la producción de óxido nítrico (*nitric oxide,* NO) y este último reacciona con el anión superóxido (O_1^-) para formar peroxinitrito, un activador de COX-2. Además, puede inhibirse rápido COX-2, aunque de manera indirecta, y estimularse durante los aumentos y transportes de NaCl, respectivamente, a través de la mácula densa. El ácido araquidónico (AA) se convierte en prostaglandinas (PG) que se difunden a células yuxtaglomerulares cercanas para estimular la adenililciclasa (*adenylyl cyclase,* AC) *a través de* receptores de prostaglandina como EP_4 e IP, que se acoplan a G_s. Las catecolaminas circulantes y liberadas localmente también estimulan la adenililciclasa *a través de* receptores β_1. El AMP cíclico (*cyclic adenosine monophosphate,* cAMP) aumenta la liberación de renina. El incremento del transporte de NaCl agota el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate,* ATP) y aumenta los valores de adenosina (ADO) en la mácula densa. La ADO se difunde a las células yuxtaglomerulares y activa la vía AT_1-G_1, inhibiendo la AC y disminuyendo el cAMP celular. El incremento del transporte de NaCl en la mácula densa aumenta la salida de ATP a través de canales maxianión basolaterales, y el ATP se convierte en adenosina en el compartimiento extracelular e inhibe la adenililciclasa *a través de* receptores A_1. Además, el ATP liberado de la mácula densa puede inhibir de manera directa la liberación de renina durante unión a los receptores P2Y acoplados a G_q en las células yuxtaglomerulares. La activación de G_q aumenta el Ca^{2+} intracelular, que inhibe la liberación de renina. La angiotensina II circulante (Ang II) se une a receptores AT_1 en células yuxtamedulares e inhibe la liberación de renina *a través de* incrementos del Ca^{2+} intracelular inducidos durante G_q.

presión en los vasos preglomerulares, y 3) reducción de la resorción de NaCl en los túbulos proximales (natriuresis por presión), que aumenta la liberación tubular de NaCl hacia la mácula densa. La inhibición de la liberación de renina debido a incrementos de la presión arterial inducidos por angiotensina II se ha denominado *mecanismo de retroalimentación negativa de asa larga.*

Las vías fisiológicas que regulan la liberación de renina pueden influirse por la presión arterial, el consumo dietético de sal y varios fármacos. En todos estos casos, se afecta la liberación de renina por una interrelación compleja de los mecanismos que se resumen en la figura 30-2*A*. Los diuréticos de asa (*véase* cap. 28) estimulan la liberación de renina en parte al bloquear la resorción de NaCl en la mácula densa. Los *antiinflamatorios no esteroideos* (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) (*véase* cap. 26) inhiben la síntesis de prostaglandinas y en consecuencia disminuyen la liberación de renina. Los inhibidores de la ACE, los bloqueadores del receptor de angiotensina y los inhibidores de renina interrumpen los mecanismos de retroalimentación negativos de asa corta y asa larga y, por tanto, incrementan la liberación de renina. Sin embargo, el efecto de la inhibición prolongada del sistema renina-angiotensina en la liberación de renina también incluye COX-2 y nNOS. A este respecto, la administración prolongada de inhibidores de la ACE aumenta COX-2 renocortical y la expresión de nNOS (Kammerl *et al*., 2002) y en el ratón con deleción COX-2 se atenúa la capacidad de inhibición prolongada de la ACE para estimular la liberación de renina (Cheng *et al.*, 2001). En general, los diuréticos y vasodilatadores incrementan la liberación de renina porque disminuyen la presión arterial. Los simpaticolíticos de acción central, y asimismo los antagonistas del receptor adrenérgico β, reducen la secreción de renina porque disminuyen la activación de receptores adrenérgicos β en células yuxtaglomerulares. Los inhibidores de la fosfodiesterasa estimulan la liberación de renina incrementando el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico en células yuxtaglomerulares (Friis *et al.*, 2002).

Angiotensinógeno. El sustrato para la renina es el angiotensinógeno, una glucoproteína globular abundante (MW = 55 000 a 60 000) que contiene 13 a 14% de carbohidratos. El angiotensinógeno de peso molecular alto (350 000 a 500 000) también circula en el plasma y representa un complejo angiotensinógeno con otras proteínas. La angiotensina I se segmenta de la amino terminal del angiotensinógeno. El angiotensinógeno del ser humano contiene 452 aminoácidos y se sintetiza como preangiotensinógeno, que tiene un péptido de señal de 24 o 33 aminoácidos. El angiotensinógeno se sintetiza principalmente en el hígado, aunque también abundan transcritos de angiotensinógeno en la grasa, ciertas regiones del SNC y en los riñones. Se sintetiza y secreta de manera continua en el hígado y su síntesis se estimula por inflamación, insulina, estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y angiotensina II. Durante el embarazo, aumentan varias veces los valores de angiotensinógeno en plasma debido al incremento del estrógeno.

Los niveles circulantes de angiotensinógeno son casi iguales a K_m de renina respecto a su sustrato (en promedio 1 μM). En consecuencia, la rapidez de la síntesis de angiotensina II, y, por tanto, la presión arterial puede recibir la influencia de cambios en los niveles de angiotensinógeno. Por ejemplo, los ratones sin gen de este último son hipotensos (Tanimoto *et al.*, 1994), y se advierte una relación progresiva en los ratones sometidos a manipulaciones genéticas, en el número de copias del gen de angiotensinógeno, los niveles plasmáticos de dicha sustancia y la presión arterial (Kim *et al.*, 1995). Asimismo, la inyección intravenosa de angiotensinógeno aumenta la presión arterial (Klett y Granger, 2001). Los anticonceptivos orales que contienen estrógeno incrementan las concentraciones circulantes de angiotensinógeno y pueden inducir hipertensión. Más aún, una mutación en sentido erróneo en el gen de angiotensinógeno (una metionina en treonina en la posición 235 del angiotensinógeno) que aumenta sus concentraciones en plasma se acompaña de hipertensión esencial (Jeunemaitre *et al.*, 1992; Caulfield *et al.*, 1994, 1995; Kunz *et al.*, 1997; Staessen *et al.*, 1999; Sethi *et al.*, 2001, 2003) e inducida por el embarazo (Ward *et al.*, 1993). El angiotensinógeno tiene homologías de secuencia con la familia de proteínas serpina y las serpinas tienen propiedades antiangiógenas. Tanto el angiotensinógeno como el [des-angiotensina I]angiotensinógeno inhiben asimismo la angiogénesis (Célérier *et al.*, 2002).

Enzima convertidora de angiotensina (ACE, cininasa II, carboxipeptidasa de dipeptidilo). La ACE es una ectoenzima y una glucoproteína con un peso molecular aparente de 170 000 daltones. La ACE de seres humanos contiene 1 277 residuos aminoácidos y posee dos dominios homólogos, cada uno con un sitio catalítico y una región para unirse al zinc. Posee un gran dominio extracelular amino terminal, un dominio intracelular corto carboxilo terminal, y una zona hidrófoba de 17 aminoácidos que fija a la ectoenzima en la membrana celular. La ACE circulante representa ACE de la membrana que ha sido objeto de proteólisis en la superficie celular por acción de una secretasa y se ha "desprendido" (Beldent *et al.*, 1995). Es más bien inespecífico y desdobla unidades dipéptido de sustratos con diversas secuencias de aminoácidos. Los sustratos preferidos sólo tienen un grupo carboxilo libre en el aminoácido carboxilo terminal, y la prolina no debe ser el penúltimo aminoácido; así, la enzima no desintegra la angiotensina II. La ACE es idéntica a la cininasa II, que inactiva bradicinina y otros péptidos vasodilatadores potentes. Si bien en el plasma ocurre conversión lenta de angiotensina I en angiotensina II, el metabolismo muy rápido que se observa *in vivo* se debe en gran parte a la actividad de la ACE unida a membrana presente en la cara luminal de células endoteliales de todo el sistema vascular.

El gen de *ACE* codifica la isoenzima somática y la específica de testículos. Esta última aparece exclusivamente en las espermátides en desarrollo y en espermatozoides maduros y es codificada por la segunda mitad del gen de ACE, estimulado por el promotor específico de testículos. La ACE testicular interviene en el transporte del espermatozoide por el oviducto, y la unión de él a la zona pelúcida (Hagaman *et al.*, 1998). Dichos efectos de ACE específicos de testículo no son mediados por angiotensina II.

El gen de *ACE* contiene, en el intrón 16, un polimorfismo de inserción/deleción que explica 47% de la varianza fenotípica en los niveles de ACE séricos (Rigat *et al.*, 1990). El alelo de deleción se acompaña de niveles de ACE séricos mayores e incrementa el metabolismo de bradicinina (Murphey *et al.*, 2000) y puede conllevar un mayor peligro de cardiopatía isquémica (Cambien *et al.*, 1992; Gardemann *et al.*, 1995; Mattu *et al.*, 1995; Fatini *et al.*, 2000); espasmo de arteria coronaria (Oike *et al.*, 1995), nueva estenosis después de colocación de endoprótesis en coronarias (Amant *et al.*, 1997; Ribichini *et al.*, 1998), disfunción del endotelio vascular (Butler *et al.*, 1999), hipertrofia de ventrículo izquierdo (Iwai *et al.*, 1994; Schunkert *et al.*, 1994); hipertrofia de ventrículo izquierdo inducida por ejercicio (Montgomery *et al.*, 1997); hipertrofia de arteria carótida (Hosoi *et al.*, 1996; Losito *et al.*, 2000); apoplejía isquémica (Kario *et al.*, 1996); hipertensión en varones (O'Donnell *et al.*, 1998; Fornage *et al.*, 1998; Higaki *et al.*, 2000); nefropatía diabética (Marre *et al.*, 1997; Hadjadj *et al.*, 2001); deterioro de la función renal en la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) (Yoshida *et al.*, 1995); estenosis de arteria renal (Olivieri *et al.*, 1999) y trombosis en quienes se someten a artroplastia de cadera (Philipp *et al.*, 1998). Sin embargo, como dato sorprendente, el alelo de deleción es más frecuente en personas centenarias (Schachter *et al.*, 1994), dato que podría ser explicado por el vínculo neto de dicho alelo con la protección contra la enfermedad de Alzheimer (Kehoe *et al.*, 1999).

Dos grupos descubrieron de manera independiente una nueva carboxipeptidasa relacionada con la enzima que convierte la angiotensina, que en la actualidad se denomina *ACE2* (Donoghue *et al.*, 2000; Tipnis *et al.*, 2000). La ACE2 del ser humano tiene 805 aminoácidos de largo con una posible secuencia de señal corta. Contiene un dominio

catalítico aislado que es 42% idéntico a los dos dominios catalíticos de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La ACE2 segmenta la angiotensina I en angiotensina(1-9) y procesa la angiotensina II en angiotensina(1-7). La ACE2 no es inhibida por los inhibidores de la ACE estándar que se describen en este capítulo. En animales, la expresión reducida de ACE2 se acompaña de hipertensión y defectos en la contractilidad cardíaca (Crackower *et al.*, 2002). La ACE2 también sirve como receptor para el coronavirus SARS (Li *et al.*, 2003). Aún no se conoce con certeza su importancia fisiológica; tal vez sirva como un mecanismo contrarregulador que se opone a los efectos de ACE (Yagil y Yagil, 2003).

Péptidos de angiotensina. Cuando se aplica por vía intravenosa, la angiotensina I se convierte con tanta rapidez en angiotensina II que las respuestas farmacológicas de esos dos péptidos son indistinguibles. De cualquier modo, la angiotensina I en sí presenta menos de 1% de la potencia de la angiotensina II sobre músculo liso, corazón y corteza suprarrenal. La angiotensina III, también denominada [des-Asp^1]angiotensina II o angiotensina(2-8), puede formarse por el efecto de la aminopeptidasa sobre la angiotensina II, o por el de la ACE sobre la [des-Asp^1]angiotensina I (fig. 30-1). La angiotensina III y la II causan efectos cualitativamente similares. La angiotensina II es casi igual de potente que la III en la estimulación de la secreción de aldosterona; sin embargo, la angiotensina III sólo tiene 10 y 25% de la potencia de la II para aumentar la presión arterial y estimular la médula suprarrenal, respectivamente.

La angiotensina(1-7) se forma por múltiples vías (fig. 30-1). La angiotensina I puede metabolizarse en angiotensina(1-7) por la metaloendopeptidasa 24.15, endopeptidasa 24.11 y prolilendopeptidasa 24.26. La angiotensina II puede convertirse en angiotensina(1-7) por la prolilcarboxipeptidasa (Ferrario *et al.*, 1997). La ACE2 convierte la angiotensina I en angiotensina(1-9) y la angiotensina II en angiotensina(1-7); la ACE metaboliza la angiotensina(1-9) en angiotensina(1-7). Los inhibidores de la ACE aumentan las concentraciones hísticas y plasmáticas de angiotensina(1-7) porque incrementan las concentraciones de angiotensina I y se derivan de la formación de angiotensina II (fig. 30-1) y porque la ACE contribuye de manera importante a la depuración de angiotensina(1-7) del plasma (Yamada *et al.*, 1998). El perfil farmacológico de la angiotensina(1-7) es diferente del de la angiotensina II: la angiotensina(1-7) no causa vasoconstricción, liberación de aldosterona, ni facilita la neurotransmisión noradrenérgica. La angiotensina(1-7) libera vasopresina, estimula la biosíntesis de prostaglandina, despierta respuestas depresoras cuando se microinyecta en ciertos núcleos del tallo encefálico, dilata algunos vasos sanguíneos y ejerce una acción natriurética en los riñones. La angiotensina(1-7) también inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular (Tallant *et al.*, 1999). Los efectos de la angiotensina(1-7) pueden ser mediados por un receptor específico de angiotensina(1-7) (Tallant *et al.*, 1997). El protooncogén *Mas* codifica un receptor sin interés comercial acoplado a proteína G que une angiotensina(1-7) (Santos *et al.*, 2003). Ferrario *et al*. (1997) propusieron que la angiotensina(1-7) sirve para contraequilibrar las acciones de la angiotensina II. La angiotensina(3-8), también denominada *angiotensina IV,* es otro péptido angiotensina más activo biológicamente. En varios tejidos se detectan posibles receptores de angiotensina(3-8) (Swanson *et al.*, 1992), y el péptido estimula la expresión del inhibidor del activador de plasminógeno 1 en células endoteliales (Kerins *et al.*, 1995) y tubulares proximales (Gesualdo *et al.*, 1999), aunque en las células de músculo liso vascular y en los cardiomiocitos la angiotensina II, en lugar del angiotensinógeno(3-8), media el aumento de expresión del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (Chen *et al.*, 2000). La angiotensina(3-8) también puede participar en la adquisición de la memoria e, igual que la angiotensina(1-7), al parecer contrarresta los efectos de la angiotensina II (de Gasparo *et al.*, 2000). Aún no se conoce con certeza la importancia fisiológica de la angiotensina(1-7) y la angiotensina(3-8).

Hay mucha información sobre las relaciones entre la estructura y actividad de péptidos relacionados con la angiotensina respecto a la actividad en receptores para angiotensina II (Samanen y Regoli, 1994). En general, la fenilalanina en posición 8 es indispensable para la mayor parte de la actividad agonista y se cree que los residuos aromáticos en las posiciones 4 y 6, el grupo guanido en posición 2, y el carboxilo C-terminal participan en la unión al sitio receptor. La posición 1 no es crítica, pero el reemplazo del ácido aspártico en la posición 1 por sarcosina aumenta la unión a receptores de angiotensina y torna lenta la hidrólisis al transformar al péptido en resistente a un subgrupo de aminopeptidasas (angiotensinasa A). Esta sustitución, combinada con la de alanina o isoleucina en lugar de fenilalanina en posición 8, proporciona potentes antagonistas de los receptores II de angiotensina.

Angiotensinasas. Este término se aplica a diversas peptidasas que participan en la desintegración e inactivación de péptidos angiotensina; ninguna es específica. Entre ellas se encuentran aminopeptidasas, endopeptidasas y carboxipeptidasas.

Sistemas renina-angiotensina locales (hísticos). La opinión tradicional con respecto al sistema renina-angiotensina es la de un sistema endocrino clásico. La renina circulante de origen renal actúa sobre el angiotensinógeno circulante de origen hepático para producir angiotensina I en plasma; la ACE plasmática y la del endotelio pulmonar convierten a la angiotensina I circulante en angiotensina II; esta última a continuación se libera hacia sus órganos blanco *por medio del* torrente sanguíneo, donde induce una respuesta fisiológica. Esta opinión tradicional constituye una simplificación excesiva y que debe ampliarse para incluir los sistemas renina-angiotensina locales (hísticos). A este respecto, tiene importancia distinguir entre sistemas renina-angiotensina locales *extrínseco* e *intrínseco.*

Sistemas renina-angiotensina locales, extrínsecos. Dado que la ACE se encuentra en la cara luminal de las células del endotelio vascular en toda la circulación, y puesto que la pared arterial (y otros tejidos) capta (secuestra) la renina circulante de origen renal, la conversión de angiotensinógeno hepático en angiotensina I, y la de esta última (tanto circulante como producida a nivel local) en angiotensina II puede ocurrir de modo primario dentro de la pared del vaso sanguíneo o en su superficie, mas no en la circulación en sí. De hecho, muchos lechos vasculares producen localmente angiotensinas I y II y no ocurre una fracción importante de la producción local en el plasma a su paso por el lecho vascular (Danser *et al.*, 1991, 1994; Hilgers *et al.*, 2001). Las publicaciones señalan que el secuestro local de renina renal tanto en tejidos vasculares como cardíacos participa en la producción local de angiotensinas (Kato *et al.*, 1993; Taddei *et al.*, 1993; Danser *et al.*, 1994), una conclusión que no se acepta de manera universal (Hu *et al.*, 1998).

Sistemas renina-angiotensina locales, intrínsecos. Muchos tejidos (entre ellos cerebro, hipófisis, vasos sanguíneos, corazón, riñones y suprarrenales) expresan mRNA para renina, angiotensinógeno, ACE, o todos, o una combinación de los anteriores y diversos tipos de células en cultivo obtenidos a partir de esos tejidos producen renina, angiotensinógeno, ACE, o angiotensinas I, II y III, o todos o una combinación de los anteriores (Phillips *et al.*, 1993; Saavedra, 1992; Dzau, 1993; Baker *et al.*, 1992). Por ende, parece ser que los sistemas renina-angiotensina locales existen de manera independiente del sistema basado en riñones e hígado. Aunque estos sistemas locales no contribuyen mucho a las concentraciones circulantes de renina o angiotensina activas (Campbell *et al.*, 1991), hay datos de que la producción local de angiotensina II por sistemas renina-angiotensina locales intrínsecos influyen en la función y la estructura de vasos, corazón y riñones.

Vías alternativas de la biosíntesis de angiotensina. Algunos tejidos contienen enzimas procesadoras de angiotensinógeno que no son renina y que convierten el angiotensinógeno en angiotensina I (proteasas

no renina), o de manera directa en angiotensina II (p. ej., catepsina G, tonina), y enzimas procesadoras de angiotensina I que no son ACE, que convierten la angiotensina I en II (p. ej., catepsina G, enzima generadora de angiotensina II sensible a quimostatina, quimasa cardíaca) (Dzau *et al.*, 1993). Hay un cúmulo cada vez mayor de datos de que la quimasa, que quizá proviene de células cebadas, contribuye de manera importante a la conversión local hística de angiotensina I en angiotensina II, particularmente en el corazón (Wolny *et al.*, 1997; Wei *et al.*, 1999) y los riñones (Hollenberg *et al.*, 1998); sin embargo, la participación de la quimasa como enzima procesadora de angiotensina I (diferente de ACE) depende de la especie y de cada órgano (Akasu *et al.*, 1998).

Receptores de angiotensina. Los efectos de las angiotensinas se ejercen a través de receptores heptahelicoidales específicos acoplados a proteína G (de Gasparo *et al.*, 2000). Los dos subtipos de receptores de angiotensina (Whitebread *et al.*, 1989; Chiu *et al.*, 1989) se designan en la actualidad AT_1 y AT_2 (Bumpus *et al.*, 1991). El receptor AT_1 tiene gran afinidad por el losartán (y derivados difeniltetrazol relacionados), afinidad reducida por el PD 123177 (y derivados 1-benzil espinacina relacionados), y afinidad baja por el CGP 42112A (un análogo péptido). En contraste, el receptor AT_2 posee gran afinidad por el PD 123177 y el CGP 42112A pero baja por el losartán.

El receptor AT_1 tiene 359 aminoácidos de largo; el receptor AT_2 consiste en 363 aminoácidos. Los receptores AT_1 y AT_2 tienen poca homología de secuencia. Casi todos los efectos biológicos conocidos de la angiotensina II son mediados por el receptor AT_1. Aún no se definen bien las actividades funcionales de los receptores AT_2, pero es posible que ejerzan efectos antiproliferativo, proapoptótico, vasodilatador y antihipertensor (Inagami *et al.*, 1999; Ardaillou, 1999; Horiuchi *et al.*, 1999; Siragy *et al.*, 2000; Moore *et al.*, 2001; Carey *et al.*, 2001). Es posible que los efectos complejos de la activación del receptor AT_2 en el tono y la biología vasculares dependan de factores como especie, órgano y diámetro vascular (Henrion *et al.*, 2001). Aunque el receptor AT_2 suele conceptualizarse como un receptor protector cardiovascular, su activación puede contribuir a fibrosis cardíaca (Ichihara *et al.*, 2001).

El receptor AT_2 está distribuido ampliamente en tejidos de fetos, pero tal distribución es más limitada en los adultos. En estos últimos, algunos tejidos contienen primordialmente receptores AT_1 o AT_2, en tanto que otros contienen los subtipos de receptores en cantidades semejantes. En este sentido, la regla la constituyen las diferencias entre los tejidos y también en las especies, y no la excepción (Timmermans *et al.*, 1993). El gen del receptor AT_1 contiene un polimorfismo (transversión de A en C en posición 1 166) que puede vincularse con la hipertensión (Kainulainen *et al.*, 1999); miocardiopatía hipertrófica (Osterop *et al.*, 1998); constricción de arteria coronaria (Amant *et al.*, 1997), y rigidez de la aorta (Benetos *et al.*, 1996). Además, el alelo C establece sinergia con el alelo de deleción de ACE, en lo que toca a un mayor riesgo de arteriopatía coronaria (Tiret *et al.*, 1994; Álvarez *et al.*, 1998). La preeclampsia se acompaña de aparición de autoanticuerpos agonistas contra el receptor AT_1 (Wallukat *et al.*, 1999). Los receptores AT_1 regulan su expresión por un mecanismo que incluye fosforilación de la calreticulina. La calreticulina fosforilada se une y desestabiliza el mRNA del receptor AT_1 (Nickenig *et al.*, 2002).

Acoplamiento receptor-efector de angiotensina. Los receptores AT_1 activan un grupo grande de sistemas de transducción de señal para producir efectos que varían con el tipo de célula y que son una combinación de respuestas primarias y secundarias (Griendling *et al.*, 1997; Berk, 1999; Inagami, 1999; Blume *et al.*, 1999; Rocic *et al.*, 2001; Haendeler y Berk, 2000; Epperson *et al.*, 2004) (fig. 30-3). Los receptores AT_1 se acoplan a varias proteínas G heterotriméricas, incluyendo G_q, $G_{12/13}$ y G_i. En casi todos los tipos de células, los receptores AT_1 se acoplan a G_q para activar la vía fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC) β-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3)-Ca^{2+} (*véase* cap. 1). Secundaria a la activación de G_q, puede ocurrir activación de cinasa de proteína C (*protein kinase C*, PKC), PLA_2 y PLD y la producción de eicosanoides y asimismo la activación de cinasas de proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) y dependientes de Ca^{2+} y la activación de la NOS dependiente de Ca^{2+}-calmodulina. Puede ocurrir la activación de G_i y reducirá la actividad de la adenililciclasa, disminuyendo el contenido celular de AMP cíclico; sin embargo, también hay pruebas de la actividad cruzada $G_q \rightarrow G_s$ de tal manera que la activación de la vía AT_1-G_q-PLC aumenta la producción de AMP cíclico (Meszaros *et al.*, 2000; Epperson *et al.*, 2004). Las subunidades $\beta\gamma$ de G_i y la activación de $G_{12/13}$ conducen a la activación de cinasa de tirosina y proteínas G pequeñas como Rho. Finalmente, como se resume en la figura 30-3, a través de una combinación de efectos directo y secundario, se activa la vía JAK/STAT y se induce una diversidad de factores reguladores transcripcionales. A través de estos mecanismos, la angiotensina influye en la expresión de un grupo de productos génicos relacionados con el crecimiento celular y la producción de componentes de la matriz extracelular. Los receptores AT_1 también estimulan la actividad de una oxidasa de NADH/NADPH (formas reducidas de dinucleótido de nicotinamida y adenina *[nicotinamide adenine dinucleotide, NAD]*/fosfato de NAD) unida a la membrana que genera anión superóxido. La catalasa transforma el anión superóxido en peróxido de hidrógeno, que puede contribuir a efectos bioquímicos (activación de cinasa MAP), expresión de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos y efectos fisiológicos (efectos agudos en la función renal [López *et al.*, 2003], efectos crónicos en la presión arterial [Landmesser *et al.*, 2002] e hipertrofia vascular [Wang *et al.*, 2001]). La angiotensina II induce asimismo la expresión de un producto génico nuevo sensible a oxidorreducción, Id3, que deprime la cantidad de inhibidores del ciclo celular como $p21^{WAFI}$, $p27^{Kip1}$ y p53 e incrementa el crecimiento celular (Mueller *et al.*, 2002). La importancia relativa de esta miríada de vías de transducción de señal en la mediación de las respuestas biológicas a la angiotensina II es específica de tejido. La presencia de otros receptores puede alterar la respuesta a la activación del receptor AT_1. Por ejemplo, los receptores AT_1 se heterodimerizan con receptores de bradicinina B_2, un proceso que incrementa la sensibilidad a la angiotensina II en la preeclampsia (AbdAlla *et al.*, 2001).

Se sabe menos sobre el acoplamiento receptor-efector de AT_2. El señalamiento de los receptores AT_2 es mediado en gran parte por G_i (Hansen *et al.*, 2000). Las consecuencias de la activación del receptor AT_2 incluyen activación de fosfatasas, canales de potasio y bradicinina y producción de óxido nítrico (NO) e inhibición de las funciones de canales del calcio (Horiuchi *et al.*, 1999). El receptor AT_2 puede unirse directamente al receptor AT_1 y antagonizarlo.

Funciones y efectos del sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina tiene un sitio importante tanto en la regulación a corto y a largo plazos de la presión arterial. Aumentos moderados de las concentraciones de angiotensina II en plasma incrementan de manera aguda la presión arterial; en base molar, la angiotensina II es casi 40 veces más potente que la noradrenalina, y la EC_{50} de la angiotensina II para el incremento agudo de la presión arterial es alrededor de 0.3 nmol/L. Cuando se inyecta por vía intravenosa una dosis única moderada de angiotensina II, la presión arterial de la circulación general empieza a aumentar en segundos, rápido alcanza un máximo y vuelve a lo normal en minutos (fig. 30-4). Esta *respuesta presora rápida* a la angiotensina II se debe a incremento rápido de la resistencia periférica

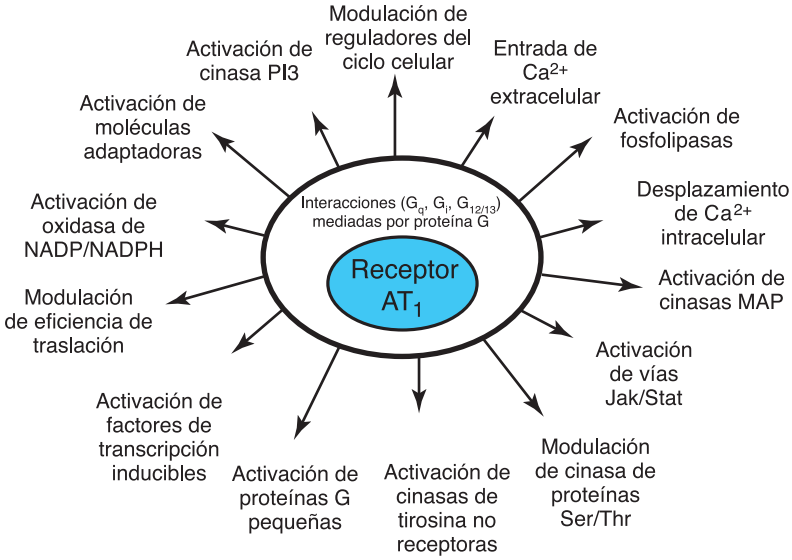


Figura 30-3. ***Mecanismos múltiples del acoplamiento receptor-efector de AT_1.*** Los receptores AT_1 se acoplan a G_q, G_i y $G_{12/13}$. A través de efectores, segundos mensajeros y cascadas de señalamiento, se incluye subsecuentemente un grupo grande de vías de respuesta para producir efectos inmediatos y a largo plazo de la angiotensina II.

total, respuesta que ayuda a conservar la presión arterial en una exposición aguda a hipotensión (p. ej., pérdida de sangre, vasodilatación). Si bien la angiotensina II incrementa de manera directa la contractilidad cardíaca (*por medio de* abertura de los canales del Ca^{2+} sensibles a voltaje en miocitos cardíacos), y de manera indirecta la frecuencia cardíaca (*mediante* facilitación del tono simpático, neurotransmisión adrenérgica aumentada y liberación de catecolaminas suprarenales), el incremento rápido de la presión arterial activa un reflejo barorreceptor que disminuye el tono simpático y aumenta el tono vagal. Así, la angiotensina II puede incrementar, disminuir o no cambiar la contractilidad, la frecuencia y el gasto cardíacos, dependiendo del estado fisiológico, de ahí que los cambios del gasto cardíaco contribuyan poco, si es que lo hacen, a la respuesta presora rápida inducida por angiotensina II.

La angiotensina II también genera una *respuesta presora lenta* que ayuda a estabilizar la presión arterial a largo plazo. Un suministro continuo de dosis inicialmente supresoras de angiotensina II incrementó de manera gradual la presión arterial; se requieren días para que se alcance el efecto máximo. Esta respuesta presora lenta es mediada probablemente por una merma de la función renal excretora que cambia la curva de presión renal-natriuresis a la derecha (*véase* más adelante en este capítulo). La angiotensina II estimula la síntesis de endotelina 1 y anión superóxido (Laursen *et al.*, 1997; Rajagopalan *et al.*, 1997; Ortiz *et al.*, 2001), que puede contribuir a la respuesta presora lenta.

Además de sus efectos en la presión arterial, la angiotensina II altera significativamente la morfología del aparato cardiovascular, causa hipertrofia de células vasculares y cardíacas y aumenta la síntesis y depósito de colágeno por fibroblastos cardíacos.

Los efectos de la angiotensina II sobre la resistencia periférica total, función renal y estructura cardiovascular se

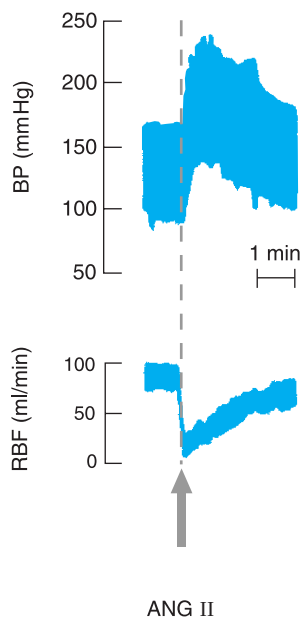


Figura 30-4. ***Efecto de una inyección intravenosa rápida de angiotensina II (0.05 µg/kg) en la presión arterial y el flujo sanguíneo renal en un perro consciente.*** BP, presión arterial *(blood pressure);* RBF, flujo sanguíneo renal *(renal blood flow).* (Con autorización de Zimmerman, 1979.)

hallan mediados por diversos mecanismos directos o indirectos, como se resume en la figura 30-5.

Mecanismos por los cuales la angiotensina II incrementa la resistencia periférica total. La angiotensina II aumenta la resistencia periférica total (*total peripheral resistance*, TPR) *por medio de* efectos directos e indirectos sobre los vasos sanguíneos.

Vasoconstricción directa. La angiotensina II contrae arteriolas precapilares y, en menor grado, vénulas poscapilares por activación de los receptores AT_1 localizados en células de músculo liso vascular y estimulación de la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}. La angiotensina II tiene efectos diferenciales en los lechos vasculares. La vasoconstricción directa es más potente en los riñones (fig. 30-4) y un poco menor en el lecho vascular esplácnico; en estas regiones, con la administración de angiotensina II disminuye de repente el flujo sanguíneo. La vasoconstricción inducida por angiotensina II es mucho menor en vasos cerebrales y más débil aún en pulmones y músculo estriado. En estas regiones, de hecho puede aumentar el flujo sanguíneo, en especial después de cambios pequeños en la concentración del péptido, porque la respuesta vasoconstrictora relativamente débil es contrarrestada por la presión arterial de la circulación general alta. No obstante, concentraciones circulantes altas de angiotensina II pueden disminuir el flujo sanguíneo cerebral y coronario.

Aumento de la neurotransmisión noradrenérgica periférica. La angiotensina II facilita este tipo de neurotransmisión al incrementar la liberación de noradrenalina a partir de terminales nerviosas simpáticas, inhibir la recaptación de noradrenalina hacia las terminales nerviosas y aumentar la respuesta vascular a la noradrenalina. Las concentraciones altas del péptido estimulan de manera directa a las células ganglionares. La facilitación de la neurotransmisión noradrenérgica por la angiotensina II endógena ocurre en animales con hipertensión renovascular dependiente de renina (Zimmerman *et al.*, 1987), y en seres humanos, la angiotensina II intracoronaria potencia la vasoconstricción coronaria inducida por el sistema nervioso simpático (Saino *et al.*, 1997).

Efectos sobre el sistema nervioso central. Pequeños volúmenes de angiotensina II aplicados en las arterias vertebrales incrementan la presión arterial. Este efecto se encuentra mediado por aumento de la descarga eferente simpática a causa de un efecto de la hormona sobre los núcleos circunventriculares que no se encuentran protegidos por la barrera hematoencefálica (área postrema, órgano subfornical y órgano vasculoso de la lámina terminal). La angiotensina II circulante también atenúa las reducciones mediada por barorreceptor de la actividad simpática, lo cual incrementa la presión arterial. Tanto la angiotensina II transportada por la sangre como la que se forma dentro del cerebro afectan al sistema nervioso central (Saavedra, 1992; Bunnemann *et al.*, 1993). El cerebro contiene todos los componentes del sistema renina-angiotensina. Además, en muchos sitios del sistema nervioso central hay inmunorreactividad parecida a la de angiotensina, lo cual sugiere que la angiotensina II sirve como neurotransmisor o regulador. Además de aumentar el tono simpático, la angiotensina II también causa un efecto dipsógeno mediado centralmente e incrementa la liberación de vasopresina a partir de la neurohipófisis. Después de inyecciones intraventriculares, se produce de manera más constante aumento del consumo de agua, así como de la secreción de vasopresina, que luego de inyecciones por vía intravenosa.

Liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal. La angiotensina II estimula la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal al despolarizar células cromafínicas. Si bien tal respuesta tiene importancia fisiológica mínima, el suministro de angiotensina II en individuos con feocromocitoma ha ido seguido de reacciones intensas y peligrosas.

Mecanismos por los cuales la angiotensina II altera la función renal. La angiotensina II genera efectos pronunciados sobre la función renal para reducir la excreción urinaria de Na^+ y agua, en tanto incrementa la excreción de K^+. El efecto general de la angiotensina II sobre los riñones es desviar hacia la derecha la curva de presión renal-natriuresis (*véase* más adelante en este capítulo). Al igual que los efectos de la angiotensina II sobre la resistencia periférica total, los de dicho péptido sobre la función renal son polifacéticos.

Efectos directos de la angiotensina II sobre la resorción de sodio en los túbulos proximales. Las concentraciones muy bajas de angiotensina II estimulan el intercambio de Na^+/H^+ en los túbulos proximales, efecto que incrementa la resorción de Na^+, Cl^- y bicarbonato. Este mecanismo afecta alrededor de 20 a 30% del bicarbonato manejado por la nefrona (Liu y Cogan, 1987). La angiotensina II también aumenta la expresión del simportador de Na^+-glucosa en el túbulo proximal (Bautista *et al.*, 2004). Paradójicamente, a concentraciones altas, la angiotensina II puede inhibir el transporte de Na^+ en el túbulo proximal. La angiotensina II también estimula de manera directa el simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa (Kovács *et al.*, 2002). El túbulo proximal secreta angiotensinógeno y el túbulo conector libera renina, de tal manera que es posible que un sistema tubular paracrino de renina-angiotensina contribuya a la resorción de Na^+ (Rohrwasser *et al.*, 1999).

Liberación de aldosterona a partir de la corteza suprarrenal. La angiotensina II estimula la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal para incrementar la síntesis de aldosterona y la secreción de la misma; asimismo, origina efectos tróficos y facilitadores que aumentan otros estímulos (p. ej., hormona adrenocorticotrópica [*adrenocorticotropic hormone*, ACTH] y K^+). Las concentraciones muy reducidas de angiotensina II, que tienen poco efecto o ninguno sobre la presión arterial, desencadenan incremento de la producción de aldosterona. Esta última actúa sobre túbulos distales y colectores para causar retención del Na^+ y excreción de K^+ y H^+ (*véanse* caps. 28 y 59). El efecto estimulante de la angiotensina II sobre la síntesis de aldosterona y la liberación de la misma aumenta en situaciones de hiponatriemia o hiperpotasiemia, y está reducido cuando las cifras plasmáticas

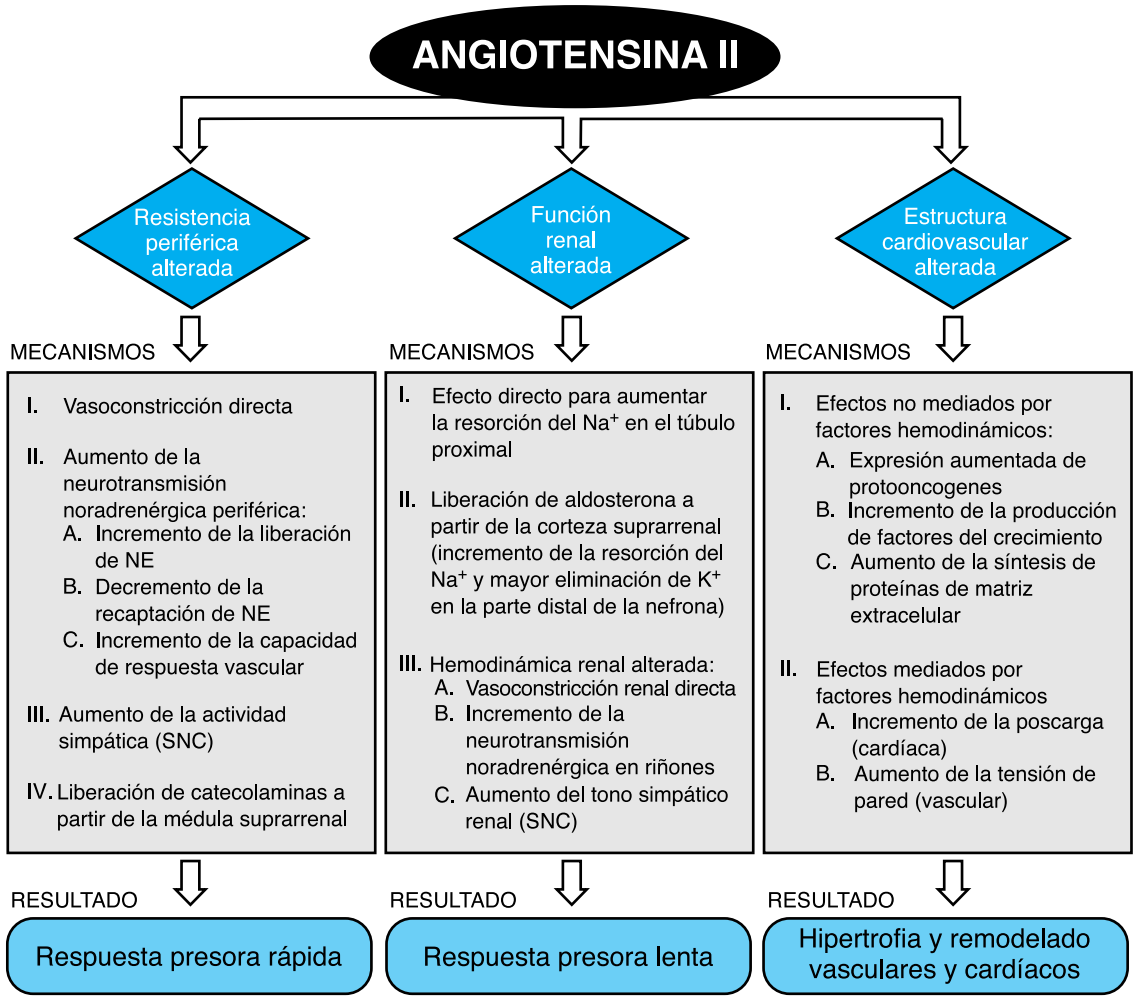


Figura 30-5. ***Resumen de los tres efectos principales de la angiotensina II y los mecanismos que lo median.*** NE, noradrenalina *(norepinephrine);* SNC, sistema nervioso central.

de Na^+ y K^+ están alteradas en la dirección opuesta. Estos cambios de sensibilidad se deben en parte a alteraciones del número de receptores de angiotensina II en las células de la zona glomerulosa, así como a hiperplasia adrenocortical en el estado de disminución del sodio.

Hemodinámica renal alterada. Las reducciones del flujo sanguíneo renal atenúan mucho la función excretora de los riñones, y la angiotensina II reduce el flujo sanguíneo renal al constreñir de manera directa el músculo liso vascular renal, aumentar el tono simpático renal (un efecto en el sistema nervioso central [SNC]) y facilitar la transmisión adrenérgica renal (efecto intrarrenal). La vasoconstricción de microvasos preglomerulares inducida por angiotensina II aumenta por la adenosina endógena debido a una interacción entre los sistemas de transducción de señal activados por AT_1 y los receptores A_1 de adenosina (Hansen *et al.*, 2003). Estudios autorradiográficos y de hibridación *in situ* indican una concentración alta de receptores AT_1 en los vasos rectos de la médula renal, y la angiotensina II puede reducir en parte la excreción de Na^+ disminuyendo el flujo sanguíneo medular.

La angiotensina II influye de manera variable en la filtración glomerular (*glomerular filtration rate,* GFR) *a través de* varios mecanismos: 1) constricción de las arteriolas aferentes, que reduce la presión intraglomerular y tiende a disminuir la filtración glomerular; 2) contracción de células mesangiales, que aminora el área de superficie capilar dentro del glomérulo, disponible para filtración, y tiende también a reducir la filtración glomerular, y 3) constricción de las arteriolas eferentes, que incrementa la presión intraglomerular y tiende a aumentar la filtración glomerular. El resultado final de esos efectos sobre dicha tasa, que se oponen, depende del estado fisiológico. En situaciones normales, la angiotensina II reduce un poco la filtración glomerular; sin embargo, durante la hipotensión de la arteria renal, predominan los efectos de la angiotensina II sobre la arteriola eferente, de modo que en esta situación la angiotensina II incrementa la filtración glomerular. Así, el bloqueo del sistema renina-angiotensina puede causar insuficiencia renal aguda en personas con estenosis bilateral de la arteria renal, o en aquellas con estenosis unilateral que sólo tienen un riñón.

Mecanismos por los cuales la angiotensina II altera la estructura cardiovascular. Varias enfermedades cardiovasculares se acompañan de cambios de la morfología del corazón, de vasos sanguíneos, o de ambos, y esos cambios plantean mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Las alteraciones anatomopatológicas de las estructuras cardiovasculares comprenden hipertrofia (incremento de la masa de tejido), reestructuración (redistribución de masa dentro de una estructura), o ambas. Los ejemplos incluyen: 1) incremento de la proporción entre pared y luz en los vasos sanguíneos (relacionado con hipertensión); 2) hipertrofia cardíaca concéntrica (también vinculada con hipertensión); 3) hipertrofia excéntrica y fibrosis cardíacas (relacionadas con insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio), y 4) engrosamiento de la superficie íntima de la pared del vaso sanguíneo (vinculado con ateroesclerosis y angioplastia). Tales cambios mórbidos de la estructura cardiovascular se deben a mayor migración, proliferación (hiperplasia) e hipertrofia de células, así como a incremento de la matriz extracelular. Las células participantes incluyen células de músculo liso vascular, miocitos cardíacos y fibroblastos. El sistema renina-angiotensina puede contribuir de manera importante a los cambios patológicos mencionados en las estructuras cardiovasculares. A este respecto, la angiotensina II: 1) estimula la migración (Bell y Madri, 1990; Dubey *et al.*, 1995), proliferación (Daemen *et al.*, 1991) e hipertrofia de células de músculo liso vascular (Itoh *et al.*, 1993); 2) aumenta la producción de matriz extracelular por células de músculo liso vascular (Scott-Burden *et al.*, 1990); 3) causa hipertrofia de los miocitos cardíacos (Baker *et al.*, 1992), y 4) incrementa la producción de matriz extracelular por fibroblastos cardíacos (Villarreal *et al.*, 1993; Crawford *et al.*, 1994; Ostrom *et al.*, 2003).

Efectos de la angiotensina II sobre la estructura cardiovascular no mediados por factores hemodinámicos. La angiotensina II estimula la emigración, proliferación, hipertrofia, capacidad sintética, o todos esos aspectos o una combinación de los mismos, de las células de músculo liso vascular, los miocitos cardíacos y los fibroblastos en parte al actuar de manera directa sobre células para inducir la expresión de protooncogenes específicos. En cultivo de células, la angiotensina II incrementa con rapidez (en minutos) las concentraciones de estado estable de mRNA para los protooncogenes c-*fos*, c-*jun*, c-*myc* y *egr*-1. Las proteínas FOS y JUN, codificadas por c-*fos* y c-*jun*, se combinan y forman AP-1, y este último altera la expresión de varios genes que estimulan el crecimiento de células (hipertrofia e hiperplasia), incluso factor del crecimiento de fibroblastos básico, factor del crecimiento derivado de las plaquetas, y factor del crecimiento transformador β. Además, está aumentada la expresión de genes que codifican para proteínas de matriz extracelular, como colágeno, fibronectina y tenascina.

Efectos de la angiotensina II sobre la estructura cardiovascular mediados por factores hemodinámicos. Además de los efectos celulares directos de la angiotensina II sobre la estructura cardiovascular, los cambios de la precarga (expansión de volumen por retención de Na^+) y poscarga (presión arterial aumentada) cardíacas probablemente contribuyen a la hipertrofia y la reestructuración cardíaca. La hipertensión arterial también favorece la hipertrofia de vasos sanguíneos y remodelado de los mismos.

Participación del sistema renina-angiotensina en la conservación a largo plazo de la presión arterial a pesar de extremos en la ingestión del Na^+ en la dieta. La presión arterial es un determinante de importancia de la excreción de Na^+. Esto puede ilustrarse al colocar en una gráfica la excreción urinaria de Na^+ en contraposición con la presión arterial media (fig. 30-6), gráfica conocida como *curva de presión renal-natriuresis.* A largo plazo, la excreción de Na^+ debe ser igual a la ingestión del mismo; por ende, el valor establecido para cifras a largo plazo de presión arterial puede obtenerse como la intersección de una línea horizontal que representa la ingestión de Na^+ con la curva de presión renal-natriuresis (Guyton, 1991). Si se fijara esta última curva, la ingestión del Na^+ en la dieta influiría mucho sobre las cifras de presión arterial a largo plazo. Empero, el sistema renina-angiotensina tiene importancia en la conservación de un valor establecido constante para las cifras de presión arterial a largo plazo, a pesar de cambios extremos de la ingestión de Na^+ en la dieta (fig. 30-6). Cuando dicha ingestión es baja, se estimula la liberación de renina, y la angiotensina II actúa sobre los riñones, desviando así hacia la derecha la curva de presión renal-natriuresis. Por el contrario, cuando el Na^+ en la dieta es alto, se inhibe la liberación de renina, y la supresión de angiotensina II causa desviación hacia la izquierda

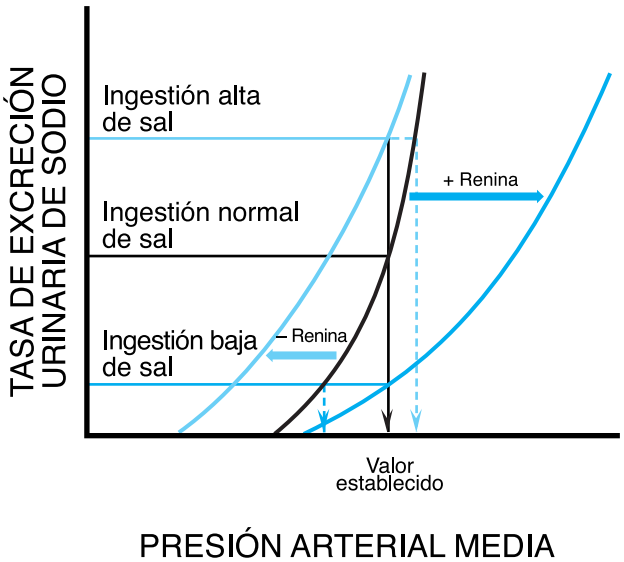


Figura 30-6. ***Interacciones entre la ingestión de sal, el mecanismo de presión renal-natriuresis y el sistema renina-angiotensina para estabilizar las cifras a largo plazo de presión arterial a pesar de variaciones grandes de la ingestión de sodio en la dieta.*** (Con autorización de Jackson *et al.*, 1985.)

de la curva de presión renal-natriuresis. En consecuencia, la intersección de la ingestión de sal con la curva de presión renal-natriuresis permanece cerca del mismo valor establecido, a pesar de variaciones grandes de la ingestión del Na^+ en la alimentación. Cuando se evita con fármacos la regulación del sistema renina-angiotensina, los cambios de la ingestión de sal afectan mucho las cifras a largo plazo de presión arterial.

Otros efectos del sistema renina-angiotensina. Se necesita la expresión del sistema mencionado para el desarrollo de la morfología normal del riñón, particularmente la etapa de maduración de las papilas renales (Niimura *et al.*, 1995). La angiotensina II produce un notable efecto anorexígeno y pérdida ponderal, y los niveles circulantes altos de dicha enzima pueden contribuir a la anorexia, a la emaciación y la caquexia que surgen en la insuficiencia cardíaca (Brink *et al.*, 1996).

Angiotensina y enfermedad vascular

El sistema renina-angiotensina causa afección vascular por múltiples mecanismos, que incluyen estimulación de la migración y proliferación de células de músculo liso vascular y producción de matriz extracelular; incremento de la liberación del inhibidor 1 del activador de plasminógeno de células de músculo liso vascular; aumento de la expresión de proteína 1 quimioatrayente de monocitos en células de músculo liso vascular; aumento de la expresión de proteínas de adherencia, como molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1), integrinas y osteopontina, en células vasculares (Pastore *et al.*, 1999; Schnee y Hsueh, 2000), y estimulación de la producción de quimiocinas y citocinas inflamatorias que aumentan la migración de células inflamatorias (Ruiz-Ortego *et al.*, 2001). La angiotensina II acelera de modo notable el desarrollo de ateroesclerosis y aneurismas aórticos en ratones deficientes en apolipoproteína E (Daugherty *et al.*, 2000; Weiss *et al.*, 2001), un modelo animal de ateroesclerosis. Por el contrario, la inhibición del sistema renina-angiotensina atenúa la aparición de ateroesclerosis en ratones diabéticos con deficiencia de apolipoproteína E (Candido *et al.*, 2002).

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La angiotensina II en sí tiene utilidad limitada en el tratamiento y no está disponible para uso terapéutico en Estados Unidos. En su lugar, el interés clínico se enfoca en los inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)

Historia. Durante el decenio de 1960, Ferreira *et al.* observaron que los venenos de serpientes de la familia de los crótalos, que presentan una depresión a ambos lados de la cabeza, contienen factores que intensifican las respuestas a la bradicinina. Tales factores que potencian esta última resultaron ser una familia de péptidos que inhiben a la cininasa II, que inactiva a la bradicinina. Erdös y su grupo establecieron que la ACE y la cininasa II en realidad son la misma enzima que cataliza tanto la síntesis de angiotensina II, una potente sustancia presora, como la destrucción de bradicinina, un potente vasodilatador.

Después del descubrimiento de factores que potencian la bradicinina, se sintetizó el nonapéptido teprótido, y se probó en seres humanos. Se encontró que disminuye la presión arterial en muchos pacientes con hipertensión esencial, de manera más constante que los antagonistas péptidos del receptor de angiotensina II, como saralasina, que genera actividad agonista parcial. El teprótido también ejerció efectos beneficiosos en sujetos con insuficiencia cardíaca. Esas observaciones clave estimularon la búsqueda de inhibidores de la ACE que serían activos por vía oral.

El inhibidor de la ACE, eficaz por vía oral, *captoprilo* se creó mediante un método racional que comprendió análisis del efecto inhibidor del teprótido, inferencia acerca del efecto de la ACE sobre sus sustratos, y analogía con la carboxipeptidasa A, que se sabía quedaba inhibida por el ácido D-benzilsuccínico. Ondetti, Cushman *et al.* arguyeron que podría inhibirse la ACE mediante succinilaminoácidos, que correspondían en cuanto a longitud al dipéptido desdoblado por la ACE. Esta hipótesis resultó cierta y propició finalmente la síntesis de una serie de derivados carboxi alcanoílo y mercapto alcanoílo que actuaron como potentes inhibidores competitivos de la ACE. El más activo fue el captoprilo (*véase* Vane, 1999, para una perspectiva "interna" de la historia del descubrimiento de los inhibidores de la ACE).

Efectos farmacológicos en animales de laboratorio y seres humanos normales. El efecto esencial de esos compuestos sobre el sistema renina-angiotensina es inhibir la conversión de la angiotensina I relativamente inactiva, en angiotensina II activa (o la conversión de [des-Asp^1]angiotensina I en angiotensina III). De este modo, los inhibidores de la ACE atenúan las respuestas a la angiotensina I, o las suprimen, pero no a la II (fig. 30-1). A este respecto, los inhibidores de la ACE constituyen fármacos altamente selectivos. No interactúan de manera directa con otros componentes del sistema renina-angiotensina, y los principales efectos farmacológicos y clínicos de los inhibidores de la ACE parecen surgir por supresión de la síntesis de angiotensina II. Con todo, la ACE es una enzima con muchos sustratos; por ende, la inhibición de la misma puede inducir efectos no relacionados con la reducción de las concentraciones de angiotensina II. Dado que los inhibidores de la ACE incrementan las concentraciones de bradicinina, y puesto que esta última estimula la biosíntesis de prostaglandina, la bradicinina, las prostaglandinas, o ambas, pueden contribuir a los efectos farmacológicos de los inhibidores de la ACE. De hecho, algunos estudios demostraron que el bloqueo de receptores de bradicinina en el ser humano atenúa la disminución aguda de la presión arterial (Gainer *et al.*, 1998) y aumenta el flujo sanguíneo en el an-

tebrazo (Witherrow *et al.*, 2001) inducido por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. Sin embargo, otros estudios no demostraron un sitio para la bradicinina en los efectos vasculares o cardíacos de inhibidores de la ACE (Davie *et al.*, 1999; Campbell *et al.*, 1999; Rhaleb *et al.*, 1999). Los inhibidores de la ACE aumentan cinco veces las concentraciones circulantes del regulador natural de células madre *N*-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP; Azizi *et al.*, 1997), que puede contribuir a los efectos cardioprotectores de los inhibidores de la ACE (Rhaleb *et al.*, 2001). Además, dichos medicamentos interfieren en la retroalimentación negativa de asa tanto corta como larga sobre la liberación de renina (fig. 30-2*A*). En consecuencia, los inhibidores de la ACE incrementan la liberación de renina y la tasa de formación de angiotensina I. Como dichos inhibidores bloquean el metabolismo de angiotensina I hacia II, la angiotensina I se dirige por vías metabólicas alternativas, lo cual da como resultado incremento de la producción de péptidos como angiotensina(1-7). Se desconoce si los péptidos con actividad biológica como la angiotensina(1-7) contribuyen o no a los aspectos farmacológicos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En animales y seres humanos saludables y con cifras normales de Na^+ una dosis única de un inhibidor de la ACE por vía oral tiene poco efecto sobre la presión arterial de la circulación general; aun así, las dosis repetidas durante varios días causan un pequeño decremento de la presión arterial. En contraste, incluso una dosis única de esos inhibidores disminuye de modo sustancial la presión arterial en sujetos normales cuando se ha procedido a reducir el sodio.

Propiedades farmacológicas clínicas. Se han sintetizado muchos inhibidores de la ACE, que pueden clasificarse en tres grupos amplios con base en la estructura química: 1) fármacos que contienen sulfhidrilo, relacionados desde el punto de vista estructural con el captoprilo (p. ej., fentiaprilo, pivaloprilo, zofenoprilo, alaceprilo); 2) compuestos que contienen dicarboxilo relacionados en el aspecto estructural, con el enalaprilo (p. ej., lisinoprilo, benazeprilo, quinaprilo, moexiprilo, ramiprilo, trandolaprilo, espiraprilo, perindoprilo, pentoprilo, cilazaprilo), y 3) medicamentos que contienen fósforo y muestran relación estructural con el fosinoprilo. Muchos inhibidores de la ACE son profármacos que contienen éster, y que son inhibidores de la ACE 100 a 1 000 veces menos potentes que los metabolitos activos, pero que tienen mucho mejor biodisponibilidad oral que las moléculas activas.

En la actualidad, hay 11 inhibidores de la ACE aprobados para uso clínico en Estados Unidos (fig. 30-7). En general, dichos fármacos difieren en cuanto a tres propiedades: 1) potencia; 2) con respecto a si la inhibición de la ACE se debe de manera primaria al medicamento en sí o a conversión de un profármaco en un metabolito activo, y 3) farmacocinética (esto es, magnitud de la absorción, efecto de los alimentos sobre esta última, semivida plasmática, distribución de los tejidos, y mecanismos de eliminación).

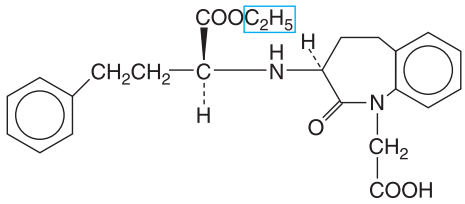
No hay una razón apremiante para favorecer un inhibidor de la ACE sobre otro, puesto que todos bloquean con eficacia la conversión de angiotensina I en angiotensina II, y todos tienen indicaciones terapéuticas, perfil de efectos adversos y contraindicaciones similares. Comoquiera que sea, el Quality-of-Life Hypertension Study Group informó que, si bien el captoprilo y el enalaprilo fueron indistinguibles respecto de la eficacia antihipertensiva y la seguridad, el primero puede tener un efecto más favorable sobre la calidad de vida (Testa *et al.*, 1993). Dado que la hipertensión por lo general requiere tratamiento de por vida, los temas de calidad de vida constituyen una consideración importante cuando se comparan los antihipertensores. Los inhibidores de la ACE difieren de modo notorio en cuanto a distribución en los tejidos, y esa diferencia tal vez podría explotarse para bloquear algunos sistemas renina-angiotensina locales en tanto se dejan otros relativamente intactos. Queda por establecer si la inhibición específica para sitio en realidad conferiría o no ventajas terapéuticas.

Con las notables excepciones del fosinoprilo y el espiraprilo (que muestran eliminación equilibrada por hígado y riñones), los inhibidores de la ACE se eliminan de modo predominante por riñones. Por ende, la función renal alterada disminuye mucho la depuración plasmática de casi todos los inhibidores de la ACE, y en sujetos con deterioro renal es necesario reducir las posologías de esos compuestos. *La actividad de renina plasmática (*plasma renin activity, *PRA) aumentada genera gran capacidad de respuesta a la hipotensión inducida por inhibidor de la ACE, y las posologías iniciales de todos estos compuestos deben reducirse en sujetos que muestran concentraciones plasmáticas altas de renina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca o con disminución de sal).*

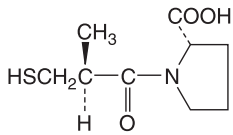
Captoprilo (CAPOTEN). Es un potente inhibidor de la ACE, el primero que se comercializó, con una constante de inhibición (K_i) de 1.7 n*M*. Es el único inhibidor de la ACE que contiene una mitad sulfhidrilo, aprobado para uso en Estados Unidos. Por vía oral, el captoprilo se absorbe con rapidez y tiene biodisponibilidad de alrededor de 75%. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el transcurso de 1 h, y el fármaco se elimina con rapidez (la semivida es de unas 2 h). La mayor parte del medicamento se elimina en orina, 40 a 50% como captoprilo, y el resto como dímeros disulfuro de este último y disulfuro de captoprilo-cisteína. La dosis de captoprilo varía de 6.25 a 150 mg, dos a tres veces al día; 6.25 mg tres veces al día o 25 mg dos veces al día son apropiados al inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca e hipertensión, respectivamente. La mayoría de los enfermos no debe recibir dosis diarias de más de 150 mg. Dado que los alimentos disminuyen de 25 a 30% la biodisponibilidad oral del captoprilo, este último se proporciona 1 h antes de las comidas.

Enalaprilo (VASOTEC). El maleato de enalaprilo, el segundo inhibidor de la ACE aprobado en Estados Unidos, es un profármaco que sufre hidrólisis por esterasas en hígado para producir el ácido dicarboxílico original activo, *enalaprilato.*

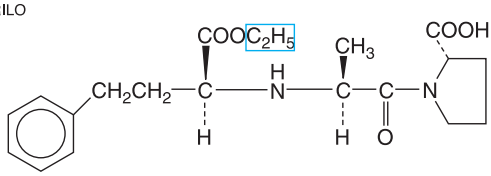
BENAZEPRILO



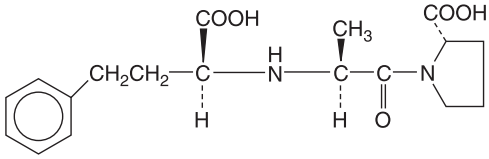
CAPTOPRILO



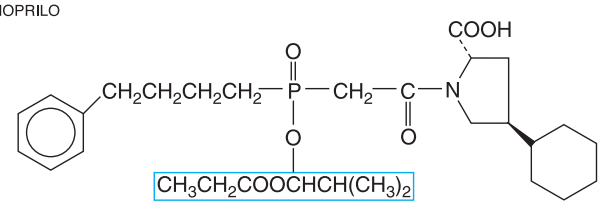
ENALAPRILO



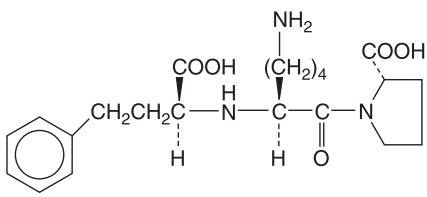
ENALAPRILATO



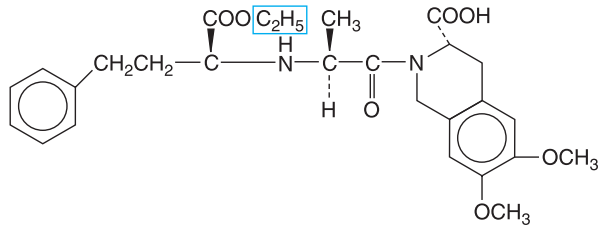
FOSINOPRILO



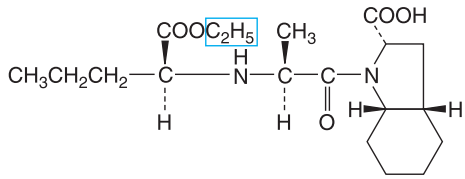
LISINOPRILO



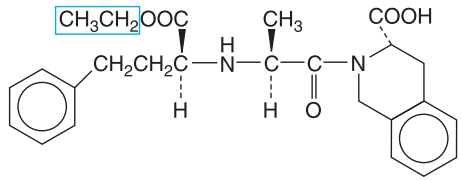
MOEXIPRILO



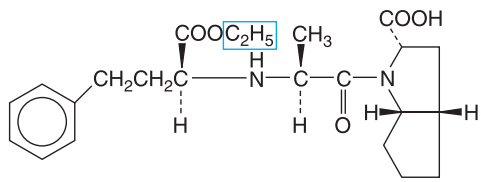
PERINDOPRILO



QUINAPRILO



RAMIPRILO



TRANDOLAPRILO

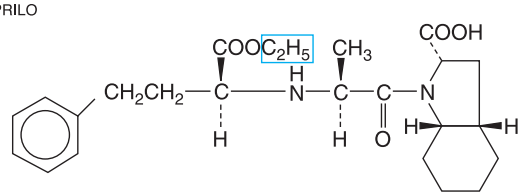


Figura 30-7. ***Estructuras químicas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina seleccionados.*** El captoprilo, lisinoprilo y enalaprilato son moléculas activas. El benazeprilo, enalaprilo, fosinoprilo, moexiprilo, perindoprilo, quinaprilo, ramiprilo y trandolaprilo son selectivamente inactivos hasta que se convierten en sus diácidos correspondientes. Las estructuras encerradas en recuadros quedan eliminadas por esterasas y se sustituyen por un átomo de hidrógeno para formar la molécula activa *in vivo* (p. ej., enalaprilo a enalaprilato o ramiprilo a ramiprilato).

Este último es un inhibidor muy potente de la ACE, con una K_i de 0.2 n*M*. Aunque también contiene un "sustitutivo prolina", el enalaprilato difiere del captoprilo por cuanto es un análogo de un tripéptido, más que de un dipéptido. El enalaprilo se absorbe con rapidez por vía oral y tiene biodisponibilidad oral de alrededor de 60% (que no se reduce por los alimentos). Si bien las concentraciones plasmáticas máximas ocurren antes de 1 h, las cifras de enalaprilato alcanzan un

máximo sólo después de 3 a 4 h. El enalaprilato posee semivida de sólo 1.3 h, pero debido al enlace estrecho con la ACE, tiene semivida plasmática de unas 11 h. Casi todo el fármaco se elimina por riñones, sea como enalaprilo intacto o como enalaprilato. La posología oral del enalaprilo varía de 2.5 a 40 mg/día (dosis única o dividida); 2.5 y 5 mg/día son apropiados en el inicio del tratamiento contra insuficiencia cardíaca e hipertensión, respectivamente. La dosis inicial para hipertensos que reciben diuréticos, que muestran pérdida de agua o sodio o sufren insuficiencia cardíaca, es de 2.5 mg/día.

Enalaprilato (VASOTEC INJECTION). No se absorbe por vía oral, pero está disponible para aplicación intravenosa cuando el tratamiento oral no es apropiado. La posología para hipertensos es de 0.625 a 1.25 mg por vía intravenosa durante 5 min. Esta posología puede repetirse cada seis horas.

Lisinoprilo (PRINIVIL, ZESTRIL). Es el tercer inhibidor de la ACE aprobado para uso en Estados Unidos, análogo lisina del enalaprilato; al contrario del enalaprilo, el lisinoprilo es activo por sí solo. *In vitro,* el lisinoprilo constituye un inhibidor un poco más potente de la ACE que el enalaprilato. El lisinoprilo se absorbe con lentitud, de manera variable e incompleta (cerca del 30%) después de suministrarlo por vía oral (no se reduce por el alimento); las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en alrededor de 7 h. Se elimina como el compuesto intacto por riñones, y la semivida plasmática es de unas 12 h. El lisinoprilo no se acumula en los tejidos. La posología oral varía de 5 a 40 mg/día (posología única o dividida); 5 y 10 mg/día son apropiados para iniciar el tratamiento contra insuficiencia cardíaca e hipertensión, respectivamente. En sujetos con insuficiencia cardíaca, que tienen hiponatriemia o disfunción renal, se recomienda usar una dosis diaria de 2.5 miligramos.

Benazeprilo (LOTENSIN). El desdoblamiento de la mitad éster por las esterasas hepáticas transforma el clorhidrato de benazeprilo, un profármaco, en benazeprilato, inhibidor de la ACE que es más potente *in vitro* que captoprilo, enalaprilato o lisinoprilo. El benazeprilo se absorbe con rapidez, aunque de manera incompleta (37%) después de administración oral (sólo ligeramente afectada por los alimentos). El benazeprilo se metaboliza casi por completo a benazeprilato y a los conjugados glucurónido de benazeprilo y benazeprilato, que se excretan tanto en orina como en bilis; las concentraciones plasmáticas máximas de benazeprilo y benazeprilato se alcanzan en casi 0.5 a 1 h, y de 1 a 2 h después de consumirlo, respectivamente. El benazeprilato muestra semivida plasmática efectiva de unas 10 a 11 h. Con la excepción de pulmones, este fármaco no se acumula en tejidos. La posología oral de benazeprilo varía de 5 a 80 mg/día (posología única o dividida).

Fosinoprilo (MONOPRIL). El fosinoprilo es el único inhibidor de la ACE aprobado para uso en Estados Unidos, el cual contiene un grupo fosfinato que se une al sitio activo de la ACE. El desdoblamiento de la mitad éster mediante esterasas hepáticas transforma al fosinoprilo, un profármaco, en fosinoprilato, un inhibidor de la ACE que *in vitro* es más potente que el captoprilo, aunque menos que el enalaprilato. El fosinoprilo se absorbe con lentitud y de modo incompleto (36%) después de suministrarlo por vía oral (los alimentos disminuyen la velocidad pero no la cantidad). El fosinoprilo se metaboliza casi por completo a fosinoprilato (75%) y al conjugado glucurónido de fosinoprilato. Se excretan por orina y bilis; las concentraciones plasmáticas máximas de fosinoprilato se alcanzan en alrededor de 3 h. Este último tiene semivida efectiva en el plasma de unas 11.5 h y el deterioro renal no altera mucho la depuración de dicho fármaco. La posología oral de fosinoprilo varía de 10 a 80 mg/día (dosis única o dividida). En personas con pérdida de sodio o agua o insuficiencia renal se disminuye la dosis a 5 mg/día.

Trandolaprilo (MAVIK). En promedio, 10 y 70% de la dosis de trandolaprilo ingerible quedan biodisponibles (los alimentos disminuyen la velocidad de absorción, pero no su extensión o magnitud) en la forma de trandolaprilo y trandolaprilato, respectivamente. Este último tiene una potencia unas ocho veces mayor que el trandolaprilo, como inhibidor de ACE. El trandolaprilo se metaboliza hasta la forma de trandolaprilato y metabolitos inactivos (en su mayor parte glucurónidos de trandolaprilo y productos de desesterificación), que se eliminan por la orina (33% más bien en la forma de trandolaprilato) y las heces (66%). En término de 4 a 10 h se alcanzan en el plasma las concentraciones máximas de trandolaprilato. Este fármaco muestra una cinética bifásica de eliminación, en que hay una semivida inicial de 10 h, en promedio (el componente principal de la eliminación), seguida de una semivida más duradera, por la disociación lenta del trandolaprilato, desde ACE hística. La eliminación del trandolaprilato desde el plasma disminuye en casos de insuficiencia renal y hepática. La dosis del producto ingerible varía de 1 a 8 mg/día (dosis única o fraccionada). La dosis inicial es de 0.5 mg en personas que reciben un diurético o que tienen disfunción renal.

Quinaprilo (ACCUPRIL). El desdoblamiento de la mitad éster por esterasas hepáticas transforma el clorhidrato de quinaprilo, un profármaco, en quinaprilato, un inhibidor de la ACE que *in vitro* es casi igual de potente que el benazeprilato. El quinaprilo se absorbe con rapidez (se alcanzan concentraciones máximas en 1 h, pero el punto máximo puede mostrar retraso después de la ingestión de alimentos) y los alimentos pueden disminuir la velocidad, pero no la magnitud de la absorción después de la ingestión (60%). El quinaprilo se metaboliza hasta la forma de quinaprilato y otros metabolitos menores y este último se excreta por la orina (61%) y las heces (37%). Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de quinaprilato en unas 2 h. La conversión del quinaprilo en quinaprilato está reducida en sujetos con decremento de la función hepática. La semivida inicial del quinaprilato es de 2 h, aunque dicho fármaco muestra una semivida terminal prolongada, de unas 25 h, que puede deberse a unión de afinidad alta del fármaco a la ACE hística. La posología oral del quinaprilo varía de 5 a 80 mg/día (posología única o dividida).

Ramiprilo (ALTACE). El desdoblamiento de la mitad éster por las esterasas hepáticas transforma el ramiprilo en ramiprilato, inhibidor de la ACE que *in vitro* es casi tan potente como el benazeprilato y el quinaprilato. El ramiprilo se absorbe por vía oral (se alcanzan concentraciones máximas en 1 h), y los alimentos reducen la velocidad pero no la cantidad de su absorción oral (50 a 60%). El ramiprilo se metaboliza hacia ramiprilato y hacia metabolitos inactivos (glucurónidos de ramiprilo y ramiprilato, y el éster y ácido dicetopiperazina), y éstos se excretan de modo predominante por riñones. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato se logran en unas 3 h. Este último muestra cinética de eliminación trifásica, con semividas de 2 a 4, 9 a 18 y más de 50 h. Esta eliminación trifásica se debe a distribución extensa en todos los tejidos (semivida inicial), depuración del ramiprilato libre desde el plasma (semivida intermedia) y disociación del ramiprilato desde la ACE hística (semivida terminal). La posología oral de ramiprilo varía de 1.25 a 20 mg/día (posología única o dividida).

Moexiprilo (UNIVASC). El moexiprilo es otro profármaco cuya actividad antihipertensiva se debe casi por completo a su metabolito desesterificado, moexiprilato. El moexiprilo se absorbe de manera incompleta, con biodisponibilidad, al igual que el moexiprilato, de alrededor de 13%. Los alimentos disminuyen mucho la biodisponibilidad; por ende, el fármaco ha de tomarse 1 h antes de las comidas. El tiempo para que se alcance concentración plasmática máxima de moexiprilato es de casi 90 min, y la semivida de eliminación varía de 2 a 12 h. El límite de posología recomendada es de 7.5 a 30 mg/día, en una o dos dosis divididas. Los límites de posología se disminuyen a la mitad en personas que reciben diuréticos o que muestran disfunción renal.

Perindoprilo (ACEON). La erbumina de perindoprilo es un profármaco y 30 a 50% del perindoprilo "disponible" a nivel general se transforma en perindoprilato por acción de las esterasas del hígado. Los alimentos no alteran la biodisponibilidad del perindoprilo (75%) después de ingerido, pero disminuyen un 35% la del perindoprilato. El perindoprilo se metaboliza hasta la forma de perindoprilato y metabolitos inactivos (glucurónidos de perindoprilo y perindoprilato, perindoprilo deshidratado y diastereómeros del perindoprilato deshidratado) y todos estos compuestos se excretan más bien por los riñones. En un lapso de 3 a 7 h se alcanzan concentraciones máximas de perindoprilato en plasma. Este último muestra una cinética bifásica de eliminación, con semivida de 3 a 10 h (el principal componente de eliminación), y 30 a 120 h (por la disociación lenta del perindoprilato, desde ACE hística). La dosis ingerible varía de 2 a 16 mg/día (única o en fracciones).

Aplicaciones terapéuticas de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y resumen clínico.

Los fármacos que interfieren en el sistema renina-angiotensina tienen importancia en el tratamiento de la principal causa de mortalidad en las sociedades modernas: enfermedad cardiovascular.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en hipertensión (véase cap. 32). La inhibición de la ACE disminuye la resistencia vascular periférica y las presiones arteriales media, diastólica y sistólica en diversos estados de hipertensión. Los efectos se observan con facilidad en modelos de hipertensión renal y genética en animales. En seres humanos hipertensos, los inhibidores de la ACE por lo general disminuyen la presión arterial, salvo cuando la presión arterial alta se debe a aldosteronismo primario. El cambio inicial de la presión arterial tiende a mostrar correlación positiva con la actividad de renina plasmática (PRA) y las concentraciones plasmáticas de angiotensina II antes del tratamiento. Sin embargo, luego de varias semanas de terapéutica, un porcentaje más grande de pacientes muestra un decremento, posible de medir, de la presión arterial, y el efecto antihipertensor muestra entonces poca correlación o ninguna con las cifras de actividad de renina plasmática previas al tratamiento. Es posible que la producción local (hística) aumentada de angiotensina II, o el incremento de la capacidad de respuesta de los tejidos a concentraciones normales de esta última, o ambos factores, en algunos hipertensos, los hagan sensibles a los inhibidores de la ACE a pesar de actividad de renina plasmática normal. Independientemente de los mecanismos, los inhibidores de la ACE proporcionan mucha utilidad clínica como antihipertensores.

La disminución a largo plazo de la presión arterial de la circulación general que se observa en hipertensos tratados con inhibidores de la ACE se acompaña de desviación hacia la izquierda de la curva de presión renal-natriuresis (fig. 30-6), y decremento de la resistencia periférica total, en la cual hay participación variable por diferentes lechos vasculares. El riñón es una notable excepción a esta variabilidad, por cuanto hay notorio efecto vasodilatador, y el flujo sanguíneo renal aumentado es un dato relativamente constante. Esto no sorprende, puesto que los vasos renales poseen sensibilidad excepcional a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II. El flujo sanguíneo renal aumentado ocurre sin incremento de la filtración glomerular; en realidad, la fracción de filtración se halla reducida. Las arteriolas tanto aferentes como eferentes se encuentran dilatadas. Por lo general, se conservan bien los flujos sanguíneos en los lechos cerebral y coronario, donde los mecanismos autorreguladores son potentes.

Además de causar dilatación arteriolar general, los inhibidores de la ACE incrementan la adaptabilidad de arterias de gran calibre, lo cual contribuye a reducir la presión sistólica. La función cardíaca en hipertensión no complicada casi siempre muestra poco cambio, aunque el volumen sistólico y el gasto cardíaco pueden aumentar un poco con el tratamiento sostenido. No hay alteración de la función barorreceptora ni de los reflejos cardiovasculares, y las respuestas a los cambios posturales y el ejercicio casi no cambian. Aun así, sorprende que aun cuando se alcanza decremento sustancial de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas por lo general sólo aumentan poco, si es que lo hacen. Esto quizá refleja anormalidad de la función barorreceptora con adaptabilidad arterial

aumentada, y la pérdida de la influencia tónica normal de la angiotensina II sobre el sistema nervioso simpático.

Los inhibidores de la ACE reducen, pero no cambian mucho, la secreción de aldosterona en la población general de hipertensos. Dicha secreción se conserva en cifras adecuadas mediante otros estímulos esteroidógenos como hormona adrenocorticotrópica y K^+. La actividad de estos secretagogos sobre la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal sólo requiere, a lo mucho, volúmenes tróficos o permisivos muy pequeños de angiotensina II, que siempre están presentes porque la inhibición de la ACE nunca es completa. Sólo hay retención excesiva del K^+ en personas que toman complementos de este mismo, en aquellas con deterioro renal, o en quienes consumen otros medicamentos que reducen la excreción del potasio.

Los inhibidores de la ACE solos normalizan la presión arterial en alrededor de 50% de los pacientes con hipertensión leve a moderada. En 90% de los enfermos con hipertensión leve a moderada, la hipertensión se controlará mediante la combinación de un inhibidor de la ACE con un bloqueador de los canales del Ca^{2+}, un bloqueador de los receptores adrenérgicos β, o un diurético (Zusman, 1993). Los diuréticos, en particular, aumentan la respuesta antihipertensiva a los inhibidores de la ACE al hacer que la presión arterial se torne dependiente de renina.

Hay un número cada vez mayor de pruebas de que los inhibidores de ACE son mejores que otros antihipertensores en sujetos hipertensos con diabetes, y en ellos mejoran la función endotelial (O'Driscoll *et al.*, 1997), y disminuyen el número de trastornos cardiovasculares en mayor grado de como lo hacen los bloqueadores de canales del calcio (Estacio *et al.*, 1998; Tatti *et al.*, 1998) o diuréticos y antagonistas de receptores adrenérgicos β (Hansson *et al.*, 1999).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (véase cap. 33). La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo varía desde reducción asintomática y moderada del rendimiento sistólico hasta deterioro grave de la función sistólica de dicho ventrículo con insuficiencia cardíaca congestiva grado IV de la clasificación de la New York Heart Association. Ahora está claro que, a menos que estén contraindicados, deben suministrarse inhibidores de la ACE a todo paciente con alteraciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo, independientemente de si presenta o no síntomas de insuficiencia cardíaca manifiesta.

En varios estudios clínicos grandes, prospectivos, con asignación al azar, con testigos que recibieron placebo, se confirma la utilidad de los inhibidores de la ACE en sujetos con diversos grados de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Estos estudios se resumen en el cuadro 30-1 y se describen con mayor detalle en el capítulo 33. En conjunto, tales investigaciones demuestran que la inhibición de la ACE en sujetos con disfunción sistólica evita o retrasa la progresión de insuficiencia cardíaca, aminora la incidencia de muerte súbita e infarto de miocardio, disminuye la hospitalización, y mejora la calidad de vida. Cuando la disfunción ventricular es más grave, la inhibición de la ACE resulta más beneficiosa.

Aunque no se entienden por completo los mecanismos por los cuales los inhibidores de la ACE mejoran el resultado en pacientes con disfunción sistólica, lo más probable es que tenga importancia la inducción de un estado hemodinámico más favorable. La inhibición de la ACE por lo general reduce la poscarga y la tensión sistólica de pared, y aumentan tanto el gasto como el índice cardíacos, al igual que los índices de trabajo y de volumen sistólicos. En la disfunción sistólica, la angiotensina II disminuye la adaptabilidad arterial y este efecto se revierte por inhibición de la ACE (Lage *et al.*, 2002). La frecuencia cardíaca casi siempre se halla disminuida. La presión arterial de la circulación general se reduce a veces de manera empinada al principio, pero tiende a regresar a las cifras iniciales. La resistencia renovascular disminuye de manera aguda, y el flujo sanguíneo renal aumenta. Ocurre natriuresis como resultado de mejoría de la hemodinámica renal, el estímulo reducido para la secreción de aldosterona por angiotensina II, y los efectos directos disminuidos de esta última sobre los riñones. El volumen excesivo de los líquidos corporales se contrae, lo cual reduce la circulación venosa al hemicardio derecho. Un decremento adicional depende de la venodilatación y capacidad aumentada del lecho venoso. La venodilatación constituye un efecto un poco inesperado de la inhibición de la ACE, puesto que la angiotensina II tiene poca actividad venoconstrictora aguda. Con todo, se ha informado que proporcionar a largo plazo angiotensina II aumenta el tono venoso, quizá por interacciones centrales o periféricas en el sistema nervioso simpático. La respuesta a los inhibidores de la ACE también comprende decrementos de las presiones arterial pulmonar y en cuña pulmonar, así como de los volúmenes y las presiones de llenado de aurícula y ventrículo izquierdos. En consecuencia, disminuyen precarga y tensión diastólica de pared. El mejor rendimiento hemodinámico da como resultado incremento de la tolerancia al ejercicio y supresión del sistema nervioso simpático (Grassi *et al.*, 1997). Por lo general, se conservan bien los flujos sanguíneos cerebral y coronario, incluso cuando la presión arterial de la circulación general se reduce.

Los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ACE en la disfunción sistólica también comprenden mejoría de la estructura geométrica ventricular. En la insuficiencia cardíaca, los inhibidores de la ACE reducen la dilatación ventricular y tienden a restituir la forma elíptica normal del corazón. Los inhibidores de la ACE pueden revertir la reestructuración ventricular *a través de* cambios en la precarga/poscarga, previniendo los efectos de crecimiento de la angiotensina II en miocitos y atenuando la fibrosis cardíaca inducida por angiotensina II y aldosterona. En la insuficiencia cardíaca están altas las concentraciones de aldosterona y esta última aumenta de modo notable la expresión de ACE en miocitos cardíacos cultivados de ratas neonatales (Harada *et al.*, 2001).

Si bien la participación de los inhibidores de la ACE en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se encuentra establecida con firmeza, el hecho de si esos fármacos mejoran o no

Cuadro 30-1

Resumen de los estudios clínicos acerca de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en cardiopatía

ESTUDIO	REFERENCIA	INHIBIDOR DE LA ACE	GRUPO DE PACIENTES	RESULTADO	COMENTARIO
CONSENSUS	CONSENSUS Trial Study Group, 1987	Enalaprilo contra placebo ($n = 257$)	CHF IV, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo reducida
SOLVD-Treatment	SOLVD Investigators, 1991	Enalaprilo contra placebo ($n = 2\,569$)	CHF II y III, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo reducida
V-HeFt II	Cohn *et al.*, 1991	Enalaprilo contra hidralazina-isosorbida ($n = 804$)	CHF II y III, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Muerte súbita reducida
SAVE	Pfeffer *et al.*, 1992	Captoprilo contra placebo ($n = 2\,231$)	MI con disfunción asintomática del LV	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo y MI recurrente reducidos
Kleber *et al*.	Kleber *et al.*, 1992	Captoprilo contra placebo ($n = 170$)	CHF II, NYHA	Progresión disminuida de CHF	Tratamiento por 2.7 años
SOLVD-Prevention	SOLVD Investigators, 1992	Enalaprilo contra placebo ($n = 4\,228$)	Disfunción asintomática del LV	Disminución de las muertes + hospitalización por CHF	Tratamiento por 14.6-62 meses
CONSENSUS II	Swedberg *et al.*, 1992	Enalaprilato, después enalaprilo contra placebo ($n = 6\,090$)	MI	Ningún cambio de la supervivencia	Hipotensión después de enalaprilato IV
AIRE	AIRE Study Investigators, 1993	Ramiprilo contra placebo ($n = 2\,006$)	MI con CHF manifiesta	Decremento de la mortalidad general	Beneficio en 30 días
ISIS-4	ISIS-4 Collaborative Group, 1995	Captoprilo contra placebo ($n = 58\,050$)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 1 mes
GISSI-3	Gruppo Italiano, 1994	Lisinoprilo contra testigos abiertos ($n = 19\,394$)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 6 semanas
TRACE	Køber *et al.*, 1995	Trandolaprilo contra placebo ($n = 1\,749$)	MI con disfunción del LV	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 24-50 meses
SMILE	Ambrosioni *et al.*, 1995	Zofenoprilo contra placebo ($n = 1\,556$)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 6 semanas
FEST	Erhart *et al.*, 1995	Fosinoprilo contra placebo ($n = 308$)	CHF II y III, NYHA	Mejoría en la tolerancia al ejercicio	Tratamiento por 12 meses
TREND	Mancini *et al.*, 1996	Quinaprilo contra placebo ($n = 105$)	CAD	Mejoría en la función del endotelio coronario	Tratamiento por 6 meses

(Continúa)

Cuadro 30-1
Resumen de los estudios clínicos acerca de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en cardiopatía (continuación)

ESTUDIO	REFERENCIA	INHIBIDOR DE LA ACE	GRUPO DE PACIENTES	RESULTADO	COMENTARIO
FAMIS	Borghi *et al.*, 1997	Fosinoprilo contra placebo ($n = 285$)	MI	Disminución de la mortalidad global y la incidencia en CHF	Inicio temprano del tratamiento (antes de 9 h) Tratamiento por 3 meses
QUIET	Cashin-Hemphill *et al.*, 1999	Quinaprilo contra placebo ($n = 1\,750$)	Sometidos a angioplastia	Ningún cambio en la evolución de la ateroesclerosis	Tratamiento por 3 años
ATLAS	Parker *et al.*, 1999	Dosis de lisinoprilo baja comparada con alta ($n = 3\,164$)	CHF II y IV, NYHA	Menor hospitalización con dosis altas	Tratamiento por 39-58 meses
APRES	Kjøller-Hansen *et al.*, 2000	Ramiprilo contra placebo ($n = 159$)	Revascularización con disfunción moderada del LV	Menos mortalidad cardíaca, por MI o CHF clínica	Tratamiento por 33 meses
HOPE	Heart Outcomes Prevention Study Investigators, 2000	Ramiprilo contra placebo ($n = 9\,297$)	CAD o riesgo alto de CVD sin CHF	Disminución de la mortalidad por CVD, MI, apoplejía, mortalidad total	Tratamiento por 5 años
PEACE	Pfeffer *et al.*, 2001	Trandolaprilo contra placebo ($n = 8\,290$)	CAD sin CHF	En curso para 02/04	Tratamiento por 5.2 años
HOPE	Arnold *et al.*, 2003	Ramiprilo contra placebo ($n = 9\,297$)	CAD o riesgo alto de CVD sin CHF	Menos tasa de desarrollo de CHF	Tratamiento por 4.5 años
EUROPA	European Trial, 2003	Perindoprilo contra placebo ($n = 12\,218$)	CAD sin CHF	Menor mortalidad por CVD y MI	Tratamiento por 4.2 años

ABREVIATURAS: MI, infarto de miocardio *(myocardial infarction);* CAD, arteriopatía coronaria *(coronary artery disease);* CHF, insuficiencia cardíaca congestiva *(congestive heart failure);* CVD, enfermedad cardiovascular *(cardiovascular disease);* LV, ventrículo izquierdo *(left ventricular);* NYHA, New York Heart Association; IV, vía intravenosa.

la disfunción diastólica es una pregunta importante, todavía abierta. El suministrar enalaprilato en las coronarias izquierdas de pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo mejora de manera significativa la función diastólica (Friedrich *et al.*, 1994; Kyriakidis *et al.*, 1998).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el infarto agudo de miocardio. Algunos estudios de gran magnitud, prospectivos y con asignación aleatoria en miles de pacientes (cuadro 30-1) han aportado pruebas convincentes de que los inhibidores de ACE disminuyen la mortalidad global si el tratamiento se comienza en el periodo muy cercano al infarto (antes y después). Los efectos beneficiosos de los inhibidores mencionados en el infarto agudo de miocardio son particularmente importantes en sujetos hipertensos (Borghi *et al.*, 1999) y en diabéticos (Zuanetti *et al.*, 1997; Gustafsson *et al.*, 1999). Habrá que iniciar de inmediato en la fase aguda del infarto de miocardio el uso de los inhibidores comentados, y pueden administrarse junto con trombolíticos,

ácido acetilsalicílico (aspirina) y antagonistas de receptores adrenérgicos β (ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998), salvo que estén contraindicados (como ocurriría en casos de choque cardiógeno o hipotensión profunda). Después de varias semanas, se revalorará la administración de los inhibidores. En personas de alto riesgo (p. ej., con un gran infarto o con disfunción sistólica ventricular), habrá que continuar por largo tiempo el uso de los inhibidores de ACE.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en individuos expuestos a un riesgo alto de mostrar problemas cardiovasculares agudos. Los inhibidores de ACE "inclinan" la balanza fibrinolítica hacia un estado de profibrinólisis al disminuir los niveles plasmáticos del inhibidor 1 del activador de plasminógeno (Vaughan *et al.*, 1997; Brown *et al.*, 1999) y mejorar la disfunción vasomotora endotelial en personas con arteriopatía coronaria (Mancini *et al.*, 1996). El estudio HOPE demostró que los pacientes con riesgo alto de fenómenos cardiovasculares se beneficiaron de modo considerable mediante el tratamiento con inhibidores de la ACE (Heart Outcomes Prevention Study Investigators, 2000). La inhibición de la ACE disminuyó de manera importante la tasa de infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte en una gama amplia de pacientes que no tenían disfunción ventricular izquierda, pero presentaban pruebas de afección vascular o diabetes y otro factor más de riesgo de enfermedad cardiovascular. En el estudio clínico EUROPA se examinaron los efectos de la inhibición de la ACE en pacientes con arteriopatía coronaria pero sin insuficiencia cardíaca. Igual que en el estudio HOPE, el estudio clínico EUROPA demostró que la inhibición de la ACE redujo la mortalidad por enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio (European Trial, 2003). El estudio APRES señaló que los efectos beneficiosos de la inhibición de la ACE en pacientes con riesgo alto de fenómenos cardiovasculares se expresaban incluso después de la revascularización coronaria (Kjøller-Hansen *et al.*, 2000). En consecuencia, los estudios HOPE, EUROPA y APRES sugieren que debe expandirse el uso de inhibidores de la ACE a la población grande de pacientes con riesgo de acontecimientos cardiovasculares isquémicos.

Inhibidores de la ACE en la insuficiencia renal crónica. La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y nefropatía diabética, el captoprilo previene o retarda la progresión de afección renal (Lewis *et al.*, 1993). La nefroprotección en la diabetes tipo 1, definida por los cambios en la excreción de albúmina, también se observa con lisinoprilo (Euclid Study Group, 1997). Los efectos nefroprotectores de los inhibidores de la ACE en la diabetes tipo 1 son en parte independientes de la disminución de la presión arterial. Es más difícil demostrar la nefroprotección específica por inhibidores de la ACE en diabéticos tipo 2, y algunos estudios proporcionan resultados positivos (Ravid *et al.*, 1993, 1996, 1998), en tanto que otros no demuestran nefroprotección independiente de la presión arterial (Brenner y Zagrobelny, 2003). Además de atenuar la nefropatía diabética, los inhibidores de la ACE también pueden disminuir la progresión de la retinopatía en diabéticos tipo 1 (Chaturvedi *et al.*, 1998). Los inhibidores de la ACE atenúan asimismo la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con diversas nefropatías no diabéticas (Maschio *et al.*, 1996; GISEN Group, 1997; Ruggenenti *et al.*, 1998, 1999b; Kshirsagar *et al.*, 2000; Praga *et al.*, 2003) y pueden detener la disminución de la filtración glomerular (GFR) incluso en pacientes con enfermedad renal grave (Ruggenenti *et al.*, 1999a).

Varios mecanismos participan en la protección renal proporcionada por inhibidores de la ACE. El incremento de la presión capilar glomerular induce lesión glomerular y dichos fármacos reducen este parámetro tanto al disminuir la presión arterial como al dilatar las arteriolas eferentes renales. Los inhibidores de la ACE incrementan la selectividad para permeabilidad de la membrana de filtración, lo cual disminuye la exposición del mesangio a factores proteináceos que pueden estimular la proliferación de células mesangiales y la producción de matriz, dos procesos que contribuyen a la expansión del mesangio en nefropatía diabética. Dado que la angiotensina II es un factor del crecimiento, las reducciones de las cifras intrarrenales de la misma atenúan más el crecimiento de células mesangiales y la producción de matriz.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en crisis renales por esclerodermia. Antes de utilizar los inhibidores de la ACE, los pacientes con crisis renales por esclerodermia por lo general fallecían en el transcurso de varias semanas. Tales inhibidores mejoraron de modo considerable este fenómeno de otra manera horrendo (Steen y Medsger, 1990).

Efectos adversos de los inhibidores de la ACE. Son raras las reacciones indeseables importantes a los inhibidores de la ACE y en general se toleran bien estos medicamentos. Durante el tratamiento con estos inhibidores por tiempo prolongado no se observan efectos secundarios metabólicos. Los medicamentos no alteran las concentraciones en plasma de ácido úrico ni de Ca^{2+} y en realidad pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con resistencia a esta hormona y disminuir las concentraciones de colesterol y lipoproteínas en la enfermedad renal proteinúrica.

Hipotensión. Después de la primera dosis de un inhibidor de la ACE quizás ocurra disminución empinada de la presión arterial en sujetos con aumento de la actividad de renina plasmática. A este respecto, es necesario tener cuidado en pacientes con reducción de sal, en aquellos que reciben tratamiento con múltiples antihipertensores, y en personas con insuficiencia cardíaca congestiva. En esas situaciones, el tratamiento ha de iniciarse a dosis muy reducidas de inhibidores de la ACE, o bien es necesario aumentar la ingestión de sal y suspender los diuréticos antes de comenzar la terapéutica.

Tos. En 5 a 20% de los enfermos, los inhibidores de la ACE inducen tos seca y molesta; casi nunca se relaciona con la dosis, es más frecuente en mujeres, suele aparecer una semana a seis meses después del inicio del tratamiento, y a veces exige concluir este último. Este efecto adverso tal vez

esté mediado por acumulación en pulmones de bradicinina, sustancia P, prostaglandinas, o todas, o una combinación de las anteriores. El antagonismo de tromboxano (Malini *et al.*, 1997), la aspirina (Tenenbaum *et al.*, 2000) y los complementos de hierro (Lee *et al.*, 2001) disminuyen la tos inducida por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Una vez que se suspenden estos últimos medicamentos, desaparece la tos, por lo general en el transcurso de cuatro días (Israili y Hall, 1992).

Hiperpotasiemia. A pesar de cierta reducción de las cifras de aldosterona, rara vez se encuentra retención importante del K^+ en sujetos con función renal normal que no están tomando otros medicamentos que generan retención del K^+. De cualquier modo, los inhibidores de la ACE pueden causar hiperpotasiemia en personas con insuficiencia renal o en aquellas que toman diuréticos ahorradores del K^+, complementos del K^+, bloqueadores de receptores adrenérgicos β o antiinflamatorios no esteroideos.

Insuficiencia renal aguda. La angiotensina II, al constreñir las arteriolas eferentes, ayuda a conservar filtración glomerular adecuada cuando la presión de riego renal es reducida. En consecuencia, la inhibición de la ACE favorece la aparición de insuficiencia renal aguda en sujetos con estenosis bilateral de arteria renal, estenosis de la arteria que riega al riñón restante único, insuficiencia cardíaca o deshidratación por diarrea o diuréticos. Los ancianos con insuficiencia cardíaca congestiva son particularmente susceptibles a la insuficiencia renal aguda inducida por inhibidores de ACE. Sin embargo, en casi todos los individuos que han recibido tratamiento apropiado, la función renal se recupera de manera satisfactoria sin dejar secuelas (Wynckel *et al.*, 1998).

Potencial fetopático. Si bien los inhibidores de la ACE no son teratógenos durante el periodo temprano de organogénesis (primer trimestre), proporcionar de manera continua esos medicamentos durante el segundo y tercer trimestres tal vez genere oligohidramnios, hipoplasia de la bóveda craneal y pulmonar, retraso del crecimiento fetal, muerte fetal, así como muerte neonatal. Esos efectos fetopáticos quizá se deban en parte a hipotensión fetal. En tanto los inhibidores de la ACE no están contraindicados en mujeres en edad de reproducción, *una vez que se diagnostica embarazo es indispensable que dichos fármacos se suspendan tan pronto como sea posible.* Si es necesario, ha de instituirse un régimen antihipertensor alternativo. El feto no tiene riesgo de enfermedad inducida por inhibidor de la ACE si dichos compuestos se suspenden durante el primer trimestre de embarazo (Brent y Beckman, 1991).

Exantema cutáneo. Los inhibidores de la ACE en ocasiones suscitan un exantema maculopapular que puede o no generar escozor. Es posible que el exantema desaparezca solo y que muestre respuesta al decremento de la posología o tratamiento breve con antihistamínicos. Si bien estos efectos adversos se atribuyeron al principio a la presencia del grupo sulfhidrilo en el captoprilo, también ocurre con otros inhibidores de la ACE, aunque menos a menudo.

Proteinuria. Los inhibidores de la ACE se han relacionado con proteinuria (más de 1 g/día); sin embargo, ha sido difícil establecer una relación causal. En general, la proteinuria no constituye una contraindicación para dichos medicamentos, puesto que generan protección renal en algunas nefropatías relacionadas con proteinuria, por ejemplo, nefropatía diabética.

Angioedema. En 0.1 a 0.5% de los pacientes, los inhibidores de la ACE inducen inflamación rápida de nariz, garganta, boca, glotis, laringe, labios, lengua, o todos, o una combinación de los anteriores. Este efecto adverso, llamado *angioedema,* al parecer no se relaciona con la dosis y casi siempre aparece en el transcurso de la primera semana de tratamiento, por lo general las primeras horas después de la dosis inicial. La obstrucción de las vías respiratorias y la insuficiencia respiratoria pueden ocasionar la muerte. Aunque se desconoce el mecanismo del angioedema, puede incluir acumulación de bradicinina, inducción de autoanticuerpos específicos para tejido, o inhibición del inhibidor de la esterasa 1 de complemento. Una vez que se suspenden los inhibidores de la ACE, el angioedema desaparece en horas; entre tanto, es necesario proteger las vías respiratorias del enfermo y, si es necesario, aplicar adrenalina, un antihistamínico, un glucocorticoide, o todos, o una combinación de los anteriores (Israili y Hall, 1992). Los afroestadounidenses tienen un riesgo 4.5 veces mayor de mostrar angioedema inducido por inhibidores de ACE que los sujetos de raza blanca (Brown *et al.*, 1996). Aunque es raro el angioedema intestinal (angioedema visceral), se ha publicado asimismo asociado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). El angioedema visceral se caracteriza por vómito, diarrea acuosa y dolor abdominal. Casi todos los casos de angioedema visceral ocurren sin edema bucofaríngeo y, debido a que los síntomas son inespecíficos, es posible que no se diagnostique.

Disgeusia. En individuos que reciben inhibidores de la ACE puede sobrevenir alteración del gusto o pérdida del mismo. Este efecto adverso, que puede ocurrir más a menudo con el captoprilo, es reversible.

Neutropenia. Constituye un efecto adverso poco frecuente, pero grave, de los inhibidores de la ACE. Si bien la frecuencia de la neutropenia es baja, predomina en hipertensos con vasculopatía de colágeno o enfermedad del parénquima renal. Si la creatinina sérica es de 2 mg/100 ml o más, es necesario conservar disminuida la dosis de inhibidor de la ACE, y se recomendará al paciente que vigile por si aparecieran síntomas de neutropenia (p. ej., mal de garganta, fiebre).

Glucosuria. Un efecto adverso en extremo raro y reversible de los inhibidores de la ACE es el escape de glucosa hacia orina en ausencia de hiperglucemia (Cressman *et al.*, 1982). Se desconoce el mecanismo.

Hepatotoxicidad. También es en extremo inhabitual y reversible, casi siempre de la variedad colestática (Hagley *et al.*, 1993). Se desconoce el mecanismo.

Interacciones farmacológicas. Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de los inhibidores de la ACE; la capsaicina empeora la tos inducida por estos últimos; los antiinflamatorios no esteroideos, entre ellos el ácido acetilsa-

licílico (Guazzi *et al.*, 1998), disminuyen la respuesta antihipertensiva a dichos inhibidores, y los diuréticos ahorradores del K^+ así como los complementos del K^+ exacerban la hiperpotasiemia inducida por inhibidores de la ACE. Estos últimos fármacos incrementan las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio, y aumentan las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

ANTAGONISTAS NO PÉPTIDOS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Historia. Los intentos por crear antagonistas de los receptores de angiotensina II, útiles en clínica, se remontan a principios del decenio de 1970, y tales intentos iniciales se concentraron en análogos péptidos de angiotensina. La saralasina, 1-sarcosina, 8-isoleucina angiotensina II y otras angiotensinas con sustitución 8 fueron potentes antagonistas de los receptores de angiotensina II, pero no tuvieron utilidad clínica debido a la falta de biodisponibilidad oral y porque todos los antagonistas péptidos de los receptores de angiotensina II expresaron actividad agonista parcial inaceptable.

Si bien los esfuerzos iniciales por crear antagonistas no péptidos de los receptores de angiotensina no dieron buen resultado, a principios del decenio de 1980 ocurrió un avance importante con la publicación de patentes de una serie de derivados del ácido imidazol-5-acético que atenuaban las respuestas presoras a la angiotensina II en ratas. Más tarde se encontró que dos de los compuestos descritos en las patentes, el S-8307 y el S-8308, eran antagonistas no péptidos de los receptores de angiotensina II, altamente específicos, aunque muy débiles, que no tenían actividad antagonista parcial (Wong *et al.*, 1988; Chiu *et al.*, 1988). En un ejemplo instructivo de diseño de fármacos, el modelado molecular de esos compuestos guía dio lugar a la hipótesis de que sus estructuras tendrían que extenderse con objeto de imitar de modo más perfecto el farmacóforo de angiotensina II (fig. 30-8*A*). Por medio de una serie perspicaz de modificaciones por pasos (fig. 30-8*B*), se creó el *losartán*, potente antagonista no péptido de los receptores AT_1, activo por vía oral y selectivo (Timmermans *et al.*, 1993). En 1995, en Estados Unidos se aprobó el losartán para uso clínico. Desde esa fecha, se aprobaron seis antagonistas del receptor AT_1 adicionales (fig. 30-9). Los antagonistas aprobados en Estados Unidos son derivados bifenilmetilo o del ácido tienilmetilacrílico (fig. 30-9). Aunque estos antagonistas carecen de actividad agonista parcial, se sintetizaron agonistas no péptidos del receptor AT_1, y modificaciones estructurales tan pequeñas como un grupo metilo pueden transformar un antagonista potente en un agonista (Perlman *et al.*, 1997).

Efectos farmacológicos. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II (*angiotensin II receptor blockers*, ARB), que se utilizan en seres humanos, se ligan al receptor AT_1 con gran afinidad y muestran una selectividad por dicho receptor mayor de 10 000 veces, que para el receptor AT_2. Los límites de afinidad del receptor de AT_1 por ARB son candesartán = omesartán > irbesartán = eprosartán > telmisartán = valsartán = EXP 3174 (metabolito activo de losartán) > losartán. La unión de ARB al receptor AT_1 es competitiva, pero la inhibición de ARB de las respuestas biológicas a la angiotensina II suelen ser insalvables; es decir, es imposible restaurar la respuesta máxima a la angiotensina II en presencia de ARB, sea cual sea la concentración de dicha angiotensina que se agrega al preparado experimental. De los ARB disponibles hoy en día, el candesartán ocupa el lugar predominante como supresor de la respuesta máxima a la angiotensina II, en tanto que es menor el bloqueo "insalvable" por acción de irbesartán, eprosartán, telmisartán y valsartán. El losartán por sí mismo muestra antagonismo insalvable, pero EXP 3174, que es el metabolito activo de dicho fármaco, origina cierto grado de bloqueo "insalvable". El mecanismo del antagonismo insalvable de ARB quizá dependa de la cinética de disociación lenta de los compuestos desde el receptor AT_1; sin embargo, pudieran contribuir otros factores como la internalización del receptor inducida por ARB y otros sitios más de unión de ARB en el receptor AT_1 (McConnaughey *et al.*, 1999). Sea cual sea el mecanismo que interviene, el antagonismo insalvable tiene la ventaja teórica de originar bloqueo sostenido del receptor incluso si aumentan los niveles de ligando endógeno y por alguna situación no se administran algunas dosis del fármaco. No se ha dilucidado si estas ventajas teóricas se traducen en mayores beneficios clínicos.

Los aspectos farmacológicos de ARB se han descrito en detalle en publicaciones (Timmermans *et al.*, 1993; Csajka *et al.*, 1997). Los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) inhiben *in vitro* e *in vivo* de manera potente y selectiva casi todos los efectos biológicos de la angiotensina II, incluidos los inducidos por ella: 1) contracción del músculo de fibra lisa de vasos; 2) respuestas presoras rápidas; 3) respuestas presoras lentas; 4) sed; 5) liberación de vasopresina; 6) secreción de aldosterona; 7) liberación de catecolaminas suprarrenales; 8) intensificación de la neurotransmisión noradrenérgica; 9) intensificación del tono simpático; 10) cambios en la función renal, y 11) hipertrofia e hiperplasia de células. Los ARB disminuyen la presión arterial en animales con hipertensión renovascular o genética y también en animales transgénicos que "sobreexpresan" el gen de renina. Sin embargo, dichos fármacos ejercen escaso efecto en la presión arterial de animales con hipertensión hiporreninémica (p. ej., en las ratas con hipertensión inducida por cloruro de sodio y desoxicorticosterona).

Un aspecto problemático es decidir si los ARB muestran equivalencia en su eficacia terapéutica con los inhibidores de ACE. Las dos clases de fármacos bloquean el sistema renina-angiotensina, pero los ARB difieren de los inhibidores de ACE en algunos aspectos importantes: 1) *los ARB disminuyen la activación de los receptores AT_1 con mayor eficacia que los inhibidores de ACE*. Estos últimos aminoran las biosíntesis de angiotensina II, producida por la acción de ACE en la angiotensina I, pero no inhiben otras vías que no dependen de ACE y que generan angiotensina II. Los ARB bloquean al receptor AT_1, razón por la cual las acciones de la angiotensina II *a través del* receptor mencionado son inhibidas independientemente de la vía bioquímica que culmine en la formación de angiotensina II. 2) A diferencia de los inhibidores de ACE, *los ARB activan de manera indirecta los receptores AT_2*. Los inhibidores de ACE incrementan la liberación de renina; no obstante, dado que dichos inhibidores bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II, la inhibición de ACE no se acompaña de mayores niveles de angiotensina II.

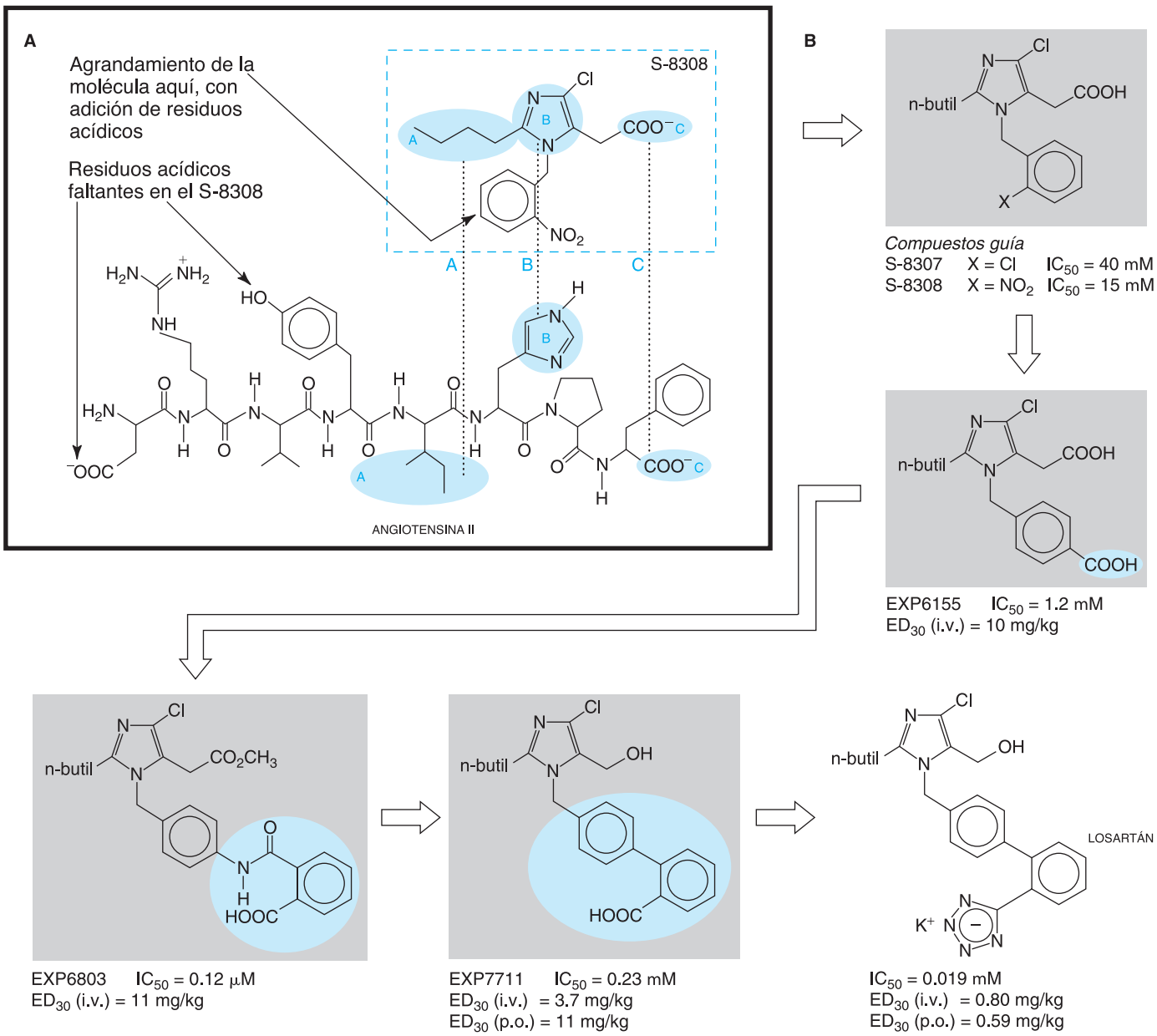


Figura 30-8. ***A,*** Relación hipotética entre S-8308 (compuesto guía de Takeda) y la angiotensina II, y estrategias de diseño para aumentar la afinidad de unión de antagonistas no péptidos al receptor de angiotensina II. Las letras indican las regiones correspondientes del S-8308 y la angiotensina II. ***B,*** Guía que condujo al descubrimiento del losartán. (Con autorización de Timmermans *et al.*, 1993.)

Los ARB también estimulan la liberación de renina; de todas maneras, en el caso de los ARB ello se traduce en un incremento muy importante en los niveles circulantes de angiotensina II. Debido a que los receptores AT_2 no son bloqueados por los ARB disponibles clínicamente, esta concentración mayor de angiotensina II está disponible para activar receptores AT_2. 3) *Los inhibidores de ACE pueden incrementar los niveles de angiotensina(1-7), en mayor grado que los ARB.* La ACE participa en la depuración de angiotensina(1-7), de suerte que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina puede incrementar los niveles de angiotensina(1-7) en mayor grado de como lo hacen los ARB. 4) *Los inhibidores de ACE incrementan los niveles de diversos sustratos de ACE, incluidos bradicinina y Ac-SDKP.* La ACE es una enzima "no discriminadora" que actúa en muy diversos sustratos; por tal razón, la inhibición de ACE ocasiona que aumenten los niveles de los sustratos de dicha enzima y aminora los de sus productos correspondientes. No se ha dilucidado en detalle si las diferencias farmacológicas entre ARB y los inhibidores de ACE ocasionan diferencias significativas en sus resultados terapéuticos.

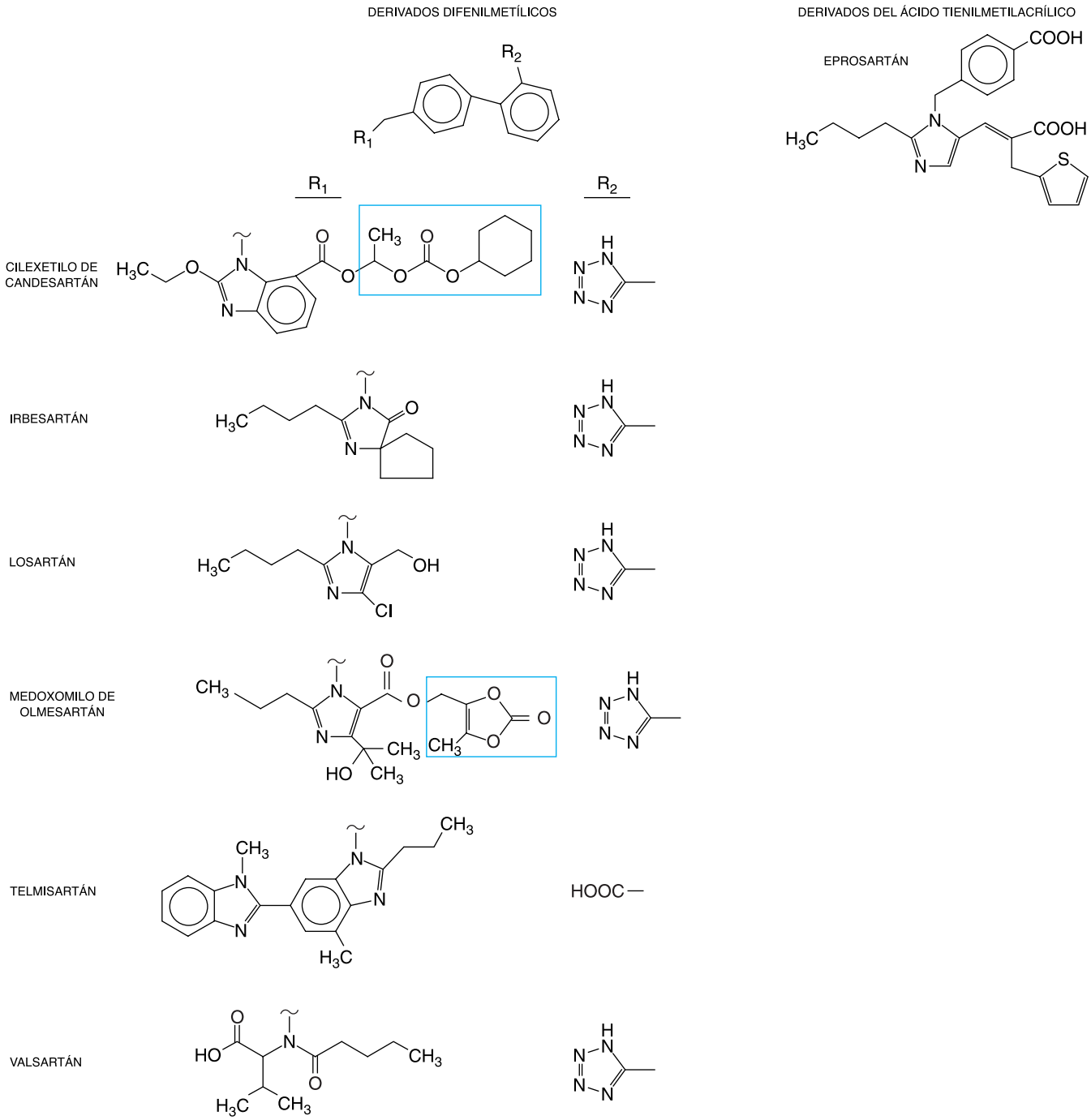


Figura 30-9. ***Antagonistas del receptor de angiotensina II aprobados por la FDA.*** Las estructuras dentro de los recuadros son eliminadas por esterasas y reemplazadas con un átomo de hidrógeno para formar la molécula activa *in vivo*. ~ indica el punto de fijación al núcleo bifenilo.

Efectos farmacológicos en seres humanos. La biodisponibilidad de los ARB recién ingeridos por lo común es pequeña (<50%; excepto el irbesartán [70%]) y su unión con proteínas es grande (>90%).

Cilexetilo de candesartán (ATACAND). El cilexetilo de candesartán es un profármaco éster inactivo, que se hidroliza completamente hasta su forma activa de candesartán, durante la absorción desde el tubo digestivo. Tres a cuatro horas después de la ingestión del fármaco se alcanzan en plasma niveles máximos, y la semivida plasmática es de unas 9 h. La desaparición del candesartán desde el plasma se debe a la eliminación por riñones (33%) y a la excreción por la bilis (67%). Su depuración desde el plasma es modificada por la insuficiencia renal, pero no por la insuficiencia hepática leve

o moderada. El cilexetilo de candesartán debe administrarse por vía oral una o dos veces al día, con una dosis total diaria de 4 a 32 miligramos.

Eprosartán (TEVETEN). En promedio, 1 o 2 h después de su ingestión, se alcanzan niveles máximos en plasma, y su semivida plasmática varía de 5 a 9 h. El eprosartán se metaboliza en parte hasta un conjugado glucurónido, y el compuesto original y el conjugado mencionado se eliminan por los riñones y por excreción en la bilis. La eliminación del eprosartán desde el plasma se modifica por la insuficiencia de riñones e hígado. La dosis recomendada es de 400 a 800 mg/día en una o dos fracciones.

Irbesartán (AVAPRO). En promedio, 1.5 a 2 h después de la ingestión del irbesartán se alcanzan valores máximos en plasma, y la semivida plasmática va de 11 a 15 h. El fármaco se metaboliza en parte hasta un conjugado glucurónido, y el compuesto original y el conjugado se eliminan por riñones (20%) y se excretan por la bilis (80%). La desaparición del irbesartán desde el plasma no se altera por insuficiencia renal o hepática leve o moderada. Su posología ingerible es de 150 a 300 mg una vez al día.

Losartán (COZAAR). En promedio, 14% de una dosis de losartán ingerido se transforma en el metabolito ácido 5-carboxílico que ha sido llamado EXP 3174, más potente que el losartán, como antagonista del receptor AT_1. El metabolismo de losartán hasta la forma de EXP 3174 y metabolitos inactivos es mediado por citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) 2C9 y CYP3A4. Una a tres horas después de la ingestión, se obtienen los valores plasmáticos máximos del losartán y de EXP 3174, y las semividas plasmáticas son de 2.5 y 6 a 9 h. La eliminación de losartán y de EXP 3174 desde el plasma (de 600 y 50 ml/min, respectivamente) se debe a "expulsión" por los riñones (75 y 25 ml/min, respectivamente) y por el hígado (metabolismo y excreción por la bilis). La desaparición de losartán y EXP 3174 desde el plasma es modificada por la insuficiencia hepática, pero no por la renal. El losartán debe ingerirse una o dos veces al día y su dosis total será de 25 a 100 mg/día. Además de ser un ARB, el losartán es un antagonista competitivo del receptor del tromboxano A_2 y atenúa la agregación plaquetaria (Levy *et al.*, 2000). Asimismo, EXP3179, un metabolito activo del losartán, reduce el aumento de mRNA de COX-2 y la generación de prostaglandinas dependiente de ciclooxigenasa (COX) (Krämer *et al.*, 2002).

Medoxomilo de olmesartán (BENICAR). El medoxomilo de olmesartán es un profármaco éster inactivo que se hidroliza completamente a la forma activa, olmesartán, durante su absorción en el tubo digestivo. Se obtienen valores máximos en plasma 1.4 a 2.8 h después de la administración oral, y la semivida en plasma es entre 10 y 15 h. La depuración de olmesartán en plasma se debe tanto a eliminación renal como a excreción biliar. Aunque el deterioro renal y las afecciones hepáticas disminuyen la depuración plasmática de olmesartán, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal o hepático leve a moderado. La dosis oral es de 20 a 40 mg una vez al día.

Telmisartán (MICARDIS). En promedio, 0.5 a 1 h después de la ingestión del telmisartán se alcanzan valores máximos en el plasma, y la semivida plasmática es de unas 24 h. El fármaco se elimina de la circulación sobre todo por secreción del producto intacto por la bilis. Su desaparición desde el plasma se altera en la insuficiencia hepática pero no en la renal. La posología recomendada oral es de 40 a 80 mg una vez al día.

Valsartán (DIOVAN). De 2 a 4 h después de la ingestión del valsartán se logran valores plasmáticos máximos, y su semivida plasmática es de unas 9 h. Los alimentos disminuyen extraordinariamente la absorción del producto. Este fármaco se elimina de la circulación por el hígado (comprende, en promedio, 70% de la depuración total). La desaparición del valsartán desde el plasma se modifica por la insuficiencia hepática, pero no por la renal. Su posología oral es de 80 a 320 mg una vez al día.

Aplicaciones terapéuticas de antagonistas del receptor de angiotensina II. Todos los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) están aprobados para el tratamiento de la hipertensión. Además, el irbesartán y el losartán se aprobaron para la nefropatía diabética, el losartán para profilaxia de la apoplejía y el valsartán para pacientes con insuficiencia cardíaca que no toleran inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La eficacia de los ARB para disminuir la presión arterial es comparable a la de otros antihipertensores establecidos, con un perfil de efectos adversos similar al del placebo (Mimran *et al.*, 1999). Se dispone asimismo de ARB en combinaciones de dosis fijas con hidroclorotiazida.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca toleran bien el losartán y es comparable al enalaprilo con respecto a la mejoría de la tolerancia al ejercicio (Lang *et al.*, 1997). El estudio Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) publicó que en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca, el losartán era tan eficaz como el captoprilo en la mejoría de los síntomas y disminuyó la mortalidad más que este último (Pitt *et al.*, 1997). Sin embargo, la mayor reducción de la mortalidad por losartán no se confirmó en el estudio clínico grande Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II) (Pitt *et al.*, 2000); de hecho, el captoprilo tendió a tener un efecto más favorable en los diversos parámetros del resultado final. Los resultados del estudio clínico OPTIMAAL apoyan las conclusiones del estudio ELITE II que favorecen el captoprilo en comparación con el losartán (Dickstein *et al.*, 2002). Sin embargo, en el estudio clínico Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT), el valsartán demostró que es tan eficaz como el captoprilo en pacientes con infarto de miocardio complicado por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con respecto a la mortalidad por todas las causas (Pfeffer *et al.*, 2003a). Tanto el valsartán como el candesartán reducen la mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (Cohn *et al.*, 2001; Maggioni *et al.*, 2002; Pfeffer *et al.*, 2003a, 2003b; Granger *et al.*, 2003). En la actualidad se recomienda utilizar inhibidores de la ACE como fármacos de

primera línea para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y reservar los ARB para la terapéutica de este padecimiento en pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE o no tienen una respuesta satisfactoria a estos medicamentos. Actualmente, hay pruebas contradictorias sobre lo aconsejable de combinar un ARB y un inhibidor de la ACE en pacientes con insuficiencia cardíaca (Pfeffer *et al.*, 2003a; McMurray *et al.*, 2003).

Los ARB son nefroprotectores en la diabetes mellitus tipo 2 en parte *a través de* mecanismos independientes de la presión arterial (Brenner *et al.*, 2001; Lewis *et al.*, 2001; Parving *et al.*, 2001; Viberti *et al.*, 2002). Con base en estos resultados, muchos expertos los consideran en la actualidad como los medicamentos más adecuados para nefroprotección en diabéticos. El Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) Reduction in Hypertension Study demostró la superioridad de un ARB comparado con un antagonista del receptor adrenérgico β_1 con respecto a la disminución de apoplejías en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo (Dahlöf *et al.*, 2002). Asimismo, al parecer, el irbesartán conserva el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular de larga duración, persistente (Madrid *et al.*, 2002). Los informes indican que el losartán es seguro y muy eficaz en el tratamiento de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis e hipertensión portal (Schneider *et al.*, 1999) sin alterar la función renal.

Efectos adversos. La incidencia de interrupción del uso de bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) por la aparición de reacciones adversas es similar a la del placebo. A diferencia de los inhibidores de ACE, los ARB no originan tos, y la incidencia de angioedema con ARB es mucho menor que con los inhibidores mencionados. Tal como ocurre con los inhibidores de ACE, los ARB tienen capacidad teratógena y es mejor no utilizarlos antes del segundo trimestre del embarazo. Los ARB deben utilizarse con cautela en personas cuya presión arterial o función renal dependen netamente del sistema renina-angiotensina (p. ej., estenosis de arteria renal). En tales pacientes, los ARB originan hipotensión, oliguria, hiperazoemia progresiva o insuficiencia renal aguda. Pueden causar hiperpotasiemia en sujetos con nefropatía o en individuos que reciben complementos de potasio o diuréticos ahorradores de este ion. Los ARB intensifican el efecto hipotensor de otros antihipertensores, efecto deseable pero que a veces obliga a hacer ajustes de las dosis.

BIBLIOGRAFÍA

AbdAlla, S., Lother, H., Abdel-tawab, A.M., and Quitterer, U. The angiotensin II AT_2 receptor is an AT_1 receptor antagonist. *J. Biol. Chem.*, **2001,** *276*:39721–39726.

AbdAlla, S., Lother, H., El Massiery, A., and Quitterer, U. Increased AT_1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nature Med.*, **2002,** *7*:1003–1009.

ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: Systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*, **1998,** *97*:2202–2212.

AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, **1993,** *342*:821–828.

Akasu, M., Urata, H., Kinoshita, A., *et al*. Differences in tissue angiotensin II–forming pathways by species and organs in vitro. *Hypertension*, **1998,** *32*:514–520.

Álvarez, R., Reguero, J.R., Batalla, A., *et al*. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: Association with early coronary disease. *Cardiovasc. Res.*, **1998,** *40*:375–379.

Amant, C., Bauters, C., Bodart, J.-C., *et al*. D allele of the angiotensin I–converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation*, **1997,** *96*:56–60.

Amant, C., Hamon, M., Bauters, C., *et al*. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1997,** *29*:486–490.

Ambrosioni, E., Borghi, C., and Magnani, B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *332*:80–85.

Arnold, J.M.O., Yusuf, S., Young, J., *et al*., on behalf of the HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation*, **2003,** *107*:1284–1290.

Azizi, M., Ezan, E., Nicolet, L., Grognet, J.M., and Menard, J. High plasma level of *N*-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: A new marker of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*, **1997,** *30*: 1015–1019.

Bautista, R., Manning, R., Martinez, F., *et al*. Antiotensin II–dependent increased expression of Na^+–glucose cotransporter in hypertension. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2004,** *286*:F127–F133.

Beierwaltes, W.H. Macula densa stimulation of renin is reversed by selective inhibition of neuronal nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol.*, **1997,** *272*:R1359–R1364.

Beldent, V., Michaud, A., Bonnefoy, C., Chauvet, M.T., and Corvol, P. Cell surface localization of proteolysis of human endothelial angiotensin I–converting enzyme: Effect of the amino-terminal domain in the solubilization process. *J. Biol. Chem.*, **1995,** *270*:28962–28969.

Bell, L., and Madri, J.A. Influence of the angiotensin system on endothelial and smooth muscle cell migration. *Am. J. Pathol.*, **1990,** *137*:7–12.

Benetos, A., Gautier, S., Ricard, S., *et al*. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*, **1996,** *94*:698–703.

Borghi, C., Bacchelli, S., Esposti, D.D., *et al*. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation. *Am. J. Hypertens.*, **1999,** *12*:665–672.

Borghi, C., Marino, P., Zardini, P., *et al*. Post acute myocardial infarction. The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am. J. Hypertens.*, **1997,** *10*:247S–254S.

Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., *et al*., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *345*:861–869.

Brink, M., Wellen, J., and Delafontaine, P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J. Clin. Invest.*, **1996,** *97*:2509–2516.

Brown, N.J., Agirbasli, M., and Vaughan, D.E. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension*, **1999,** *34*:285–290.

Brown, N.J., Ray, W.A., Snowden, M., and Griffin, M.R. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor–associated angioedema. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1996,** *60*:8–13.

Butler, R., Morris, A.D., Burchell, B., and Struthers, A.D. *DD* angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension*, **1999,** *33*:1164–1168.

Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., *et al*. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, **1992,** *359*:641–644.

Campbell, D.J., Duncan, A.M., and Kladis, A. Angiotensin-converting enzyme inhibition modifies angiotensin but not kinin peptide levels in human atrial tissue. *Hypertension*, **1999,** *34*:171–175.

Campbell, D.J., Kladis, A., Skinner, S.L., and Whitworth, J.A. Characterization of angiotensin peptides in plasma of anephric man. *J. Hypertens.*, **1991,** *9*:265–274.

Candido, R., Jandeleit-Dahm, K.A., Cao, Z., *et al*. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E–deficient mice. *Circulation*, **2002,** *106*: 246–253.

Carey, R.M., Howell, N.L., Jin, X.H., and Siragy, H.M. Angiotensin type 2 receptor–mediated hypotension in angiotensin type 1 receptor–blocked rats. *Hypertension*, **2001,** *38*:1272–1277.

Carey, R.M., McGrath, H.E., Pentz, E.S., Gomez, R.A., and Barrett, P.Q. Biomechanical coupling in renin-releasing cells. *J. Clin. Invest.*, **1997,** *100*:1566–1574.

Cashin-Hemphill, L., Holmvang, G., Chan, R.C., *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: No answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial. *Am. J. Cardiol.*, **1999,** *83*:43–47.

Caulfield, M., Lavender, P., Farrall, M., *et al*. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *330*:1629–1633.

Caulfield, M., Lavender, P., Newell-Price, J., *et al*. Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96*:687–692.

Célérier, J., Cruz, A., Lamandé, N., Gasc, J.-M., and Corvol, P. Angiotensin and its cleaved derivatives inhibit angiogenesis. *Hypertension*, **2002,** 39:224–228.

Chaturvedi, N., Sjolie, A.K., Stephenson, J.M., *et al*. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*, **1998,** *351*:28–31.

Chen, H.-C., Bouchie, J.L., Perez, A.S., *et al*. Role of the angiotensin AT_1 receptor in rat aortic and cardiac *PAI*-1 gene expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2000,** *20*:2297–2302.

Cheng, H.F., Wang, J.-L., Zhang, M.Z., McKanna, J.A., and Harris, R.C. Nitric oxide regulates renal cortical cyclooxygenase-2 expression. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2000,** *279*:F122–F129.

Cheng, H.-F., Wang, J.-L., Zhang, M.-Z., *et al*. Genetic deletion of COX-2 prevents increased renin expression in response to ACE inhibition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2001,** *280*:F449–F456.

Chiu, A.T., Carini, D.J., Johnson, A.L., *et al*. Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: II. Pharmacology of S-8308. *Eur. J. Pharmacol.*, **1988,** *157*:13–21.

Chiu, A.T., Herblin, W.F., McCall, D.E., *et al*. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1989,** *165*:196–203.

Cohn, J.N., Johnson, G., Ziesche, S., *et al*. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *New Engl. J. Med.*, **1991,** *325*:303–310.

Cohn, J.N., and Tognoni, G., for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *345*:1667–1675.

CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New Engl. J. Med.*, **1987,** *316*:1429–1435.

Crackower, M.A., Sarao, R., Oudit, G.Y., *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, **2002,** *417*:822–828.

Crawford, D.C., Chobanian, A.V., and Brecher, P. Angiotensin II induces fibronectin expression associated with cardiac fibrosis in the rat. *Circ. Res.*, **1994,** *74*:727–739.

Cressman, M.D., Vidt, D.G., and Acker, C. Renal glycosuria and azotemia after enalapril maleate (MK-421). *Lancet*, **1982,** *2*:440.

Daemen, M.J.M.P., Lombardi, D.M., Bosman, F.T., and Schwartz, S.M. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ. Res.*, **1991,** *68*:450–456.

Dahlöf, B., Devereux, R.B., Kjeldsen, S.E., *et al*., for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet*, **2002,** *359*:995–1003.

Danser, A.H., Sassen, L.M., Admiraal, P.J., *et al*. Regional production of angiotensins I and II: Contribution of vascular kidney-derived renin. *J. Hypertens.*, **1991,** *9*(suppl):S234–S235.

Danser, A.H., van Kats, J.P., Admiraal, P.J., *et al*. Cardiac renin and angiotensins: Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension*, **1994,** *24*:37–48.

Danser, A.H., Koning, M.M., Admiraal, P.J., *et al*. Production of angiotensins I and II at tissue sites in intact pigs. *Am. J. Physiol.*, **1992,** *263*: H429–H437.

Daugherty, A., Manning, M.W., and Cassis, L.A. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E–deficient mice. *J. Clin. Invest.*, **2000,** *105*:1605–1612.

Davie, A.P., Dargie, H.J., and McMurray, J.J.V. Role of bradykinin in the vasodilator effects of losartan and enalapril in patients with heart failure. *Circulation*, **1999,** *100*:268–273.

Dickstein, K., and Kjekshus, J., and the *OPTIMAAL* Steering Committee, for the *OPTIMAAL* Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomized trial. *Lancet*, **2002,** *360*:752–760.

Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., *et al*. A novel angiotensin-converting enzyme–related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin(1–9). *Circ. Res.*, **2000,** *87*:E1–E9.

Dubey, R.K., Jackson, E.K., and Luscher, T.F. Nitric oxide inhibits angiotensin II–induced migration of rat aortic smooth muscle cell: Role of cyclic nucleotides and angiotensin$_1$ receptors. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96*:141–149.

Erhardt, L., MacLean, A., Ilgenfritz, J., Gelperin, K., and Blumenthal, M. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur. Heart J.*, **1995,** *16*:1892–1899.

Estacio, R.O., Jeffers, B.W., Hiatt, W.R., *et al*. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *338*:645–652.

EUCLID Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, **1997,** *349*:1787–1792.

EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, **2003,** *362*:782–788.

Fatini, C., Abbate, R., Pepe, G., *et al*. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. *Eur. Heart J.*, **2000,** *21*:633–638.

Fornage, M., Amos, C.I., Kardia, S., *et al*. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation*, **1998,** *97*:1773–1779.

Friedrich, S.P., Lorell, B.H., Rousseau, M.F., *et al*. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation*, **1994,** *90*:276l–2771.

Friis, U.G., Jensen, B.L., Aas, J.K., and Skøtt, O. Direct demonstration of exocytosis and endocytosis in single mouse juxtaglomerular cells. *Circ. Res.*, **1999,** *84*:929–936.

Friis, U.G., Jensen, B.L., Sethi, S., *et al*. Control of renin secretion from rat juxtaglomerular cells by cAMP-specific phosphodiesterases. *Circ. Res.*, **2002,** *90*:996–1003.

Gainer, J.V., Morrow, J.D., Loveland, A., King, D.J., and Brown, N.J. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *339*:1285–1292.

Gardemann, A., Weiss, T., Schwartz, O., *et al*. Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I–converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low-risk patients. *Circulation*, **1995,** *92*:2796–2799.

Gesualdo, L., Ranieri, E., Monno, R., *et al*. Angiotensin IV stimulates plasminogen activator inhibitor-I expression in proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int.*, **1999,** *56*:461–470.

GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized, placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, **1997,** *349*:1857–1863.

Granger, C.B., McMurray, J.J.V., Yusuf, S., *et al*., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM alternative trial. *Lancet*, **2003,** *362*:772–776.

Grassi, G., Cattaneo, B.M., Seravalle, G., *et al*. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation*, **1997,** *96*:1173–1179.

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, **1994,** *343*:1115–1122.

Guazzi, M.D., Campodonico, J., Celeste, F., *et al*. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1998,** *63*:79–86.

Gustafsson, I., Torp-Pedersen, C., Kober, L., Gustafsson, F., and Hildebrandt, P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1999,** *34*:83–89.

Hadjadj, S., Belloum, R., Bouhanick, B., *et al*. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme *I/D* polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2001,** *12*:541–549.

Hagaman, J.R., Moyer, J.S., Bachman, E.S., *et al*. Angiotensin-converting enzyme and male fertility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998,** *95*: 2552–2557.

Hansen, P.B., Hashimoto, S., Briggs, J., and Schnermann, J. Attenuated renovascular constrictor responses to angiotensin II in adenosine 1 receptor knockout mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **2003,** *285*:R44–R49.

Hansen, J.L., Servant, G., Baranski, T.J., *et al*. Functional reconstitution of the angiotensin II type 2 receptor and G_i activation. *Circ. Res.*, **2000,** *87*:753–759.

Hansson, L., Lindholm, L.H., Niskanen, L., *et al*. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*, **1999,** *353*: 611–616.

Harada, E., Yoshimura, M., Yasue, H., *et al*. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultural neonatal rat cardiocytes. *Circulation*, **2001,** *104*:137–139.

Harris, R.C., McKanna, J.A., Akai, Y., *et al*. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J. Clin. Invest.*, **1994,** *94*:2504–2510.

Heart Outcomes Prevention Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:145–153 (published erratum appears in *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:478).

Higaki, J., Baba, S., Katsuya, T., *et al*. Deletion allele of angiotensin converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men. The Suita Study. *Circulation*, **2000,** *101*:2060–2065.

Hilgers, K.F., Veelken, R., Müller, D.N., *et al*. Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin formation. *Hypertension*, **2001,** *38*:243–248.

Hosoi, M., Nishizawa, Y., Kogawa, K., *et al*. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with carotid arterial wall thickness in non insulin-dependent diabetic patients. *Circulation*, **1996,** *94*:704–707.

Hu, L., Catanzaro, D.F., Pitarresi, T.-M., Laragh, J.H., and Sealey, J.E. Identical hemodynamic and hormonal responses to 14-day infusions of renin or angiotensin II in conscious rats. *J. Hypertens.*, **1998,** *16*:1285–1298.

Ichihara, S., Senbonmatsu, T., Price, E., Jr., *et al*. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II–induced hypertension. *Circulation*, **2001,** *104*:346–351.

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, **1995,** *345*:669–685.

Itoh, H., Mukoyama, M., Pratt, R.E., Gibbons, G.H., and Dzau, V.J. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J. Clin. Invest.*, **1993,** *91*:2268–2274.

Iwai, N., Ohmichi, N., Nakamura, Y., and Kinoshita, M. *DD* genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*, **1994,** *90*:2622–2628.

Iyer, S.N., Lu, D., Katovich, M.J., and Raizada, M.K. Chronic control of high blood pressure in the spontaneously hypertensive rat by delivery of angiotensin type 1 receptor antisense. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996,** *93*:9960–9965.

Jeunemaitre, X., Soubrier, F., Kotelevtsev, Y.V., *et al*. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell*, **1992,** *71*:169–180.

Kainulainen, K., Perola, M., Terwilliger, J., *et al*. Evidence for involvement of the type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension. *Hypertension*, **1999,** *33*:844–849.

Kammerl, M.C., Nüsing, R.M., Schweda, F., *et al*. Low sodium and furosemide-induced stimulation of the renin system in man is mediated by cyclooxygenase 2. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2001,** *70*:468–474.

Kammerl, M.C., Richthammer, W., Kurtz, A., and Kramer, B.K. Angiotensin II feedback is a regulator of renocortical renin, COX-2, and nNOS expression. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **2002,** *282*: R1613–R1617.

Kario, K., Kanai, N., Saito, K., *et al*. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation*, **1996,** *93*:1630–1633.

Kato, H., Iwai, N., Inui, H., *et al*. Regulation of vascular angiotensin release. *Hypertension*, **1993,** *21*:446–454.

Kehoe, P.G., Russ, C., McIlory, S., *et al*. Variation in *DCP1*, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease. *Nature Genet.*, **1999,** *21*:71–72.

Kerins, D.M., Hao, Q., and Vaughan, D.E. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96*:2515–2520.

Kim, H.-S., Krege, J.H., Kluckman, K.D., *et al*. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995,** *92*:2735–2739.

Kjøller-Hansen, L., Steffensen, R., and Grande, P. The Angiotensin-converting Enzyme inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2000,** *35*:881–888.

Kleber, F.X., Niemoller, L., and Doering, W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: Results of the Munich Mild Heart Failure Trial. *Br. Heart J.*, **1992,** *67*:289–296.

Klett, C.P.R., and Granger, J.P. Physiological elevation in plasma angiotensinogen increases blood pressure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **2001,** *281*:R1437–R1441.

Køber, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, J.E., *et al*. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *333*:1670–1676.

Kovács, G., Peti-Peterdi, J., Rosivall, L., and Bell, P.D. Angiotensin II directly stimulates macula densa Na–2Cl–K cotransport via apical AT_1 receptors. *Am. J. Pysiol. Renal Physiol.*, **2002,** *282*:F301–F306.

Krämer, C., Sunkomat, J., Witte, J., *et al*. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and angiaggregatory properties of losartan: Role of the active metabolite EXP3179. *Circ. Res.*, **2002,** *90*:770–776.

Kshirsagar, A.V., Joy, M.S., Hogan, S.L., Falk, R.J., and Colindres, R.E. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.*, **2000,** *35*:695–707.

Kunz, R., Kreutz, R., Beige, J., Distler, A., and Sharma, A.M. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: A systematic review and methodological appraisal. *Hypertension*, **1997,** *30*:1331–1337.

Kyriakidis, M., Triposkiadis, F., Dernellis, J., *et al*. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, **1998,** *97*:1342–1347.

Lage, S.G., Kopel, L., Medeiros, C.C.J., Carvalho, R.T., and Creager, M.A. Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **2002,** *283*:H1424–H1429.

Landino, L.M., Crews, B.C., Timmons, M.D., Morrow, J.D., and Marnett, L.J. Peroxynitrite, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996,** *93*:15069–15074.

Landmesser, U., Cai, H., Dikalov, S., *et al*. Role of $p47^{phox}$ in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension*, **2002,** *40*:511–515.

Lang, R.M., Elkayam, U., Yellen, L.G., *et al*. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1997,** *30*:983–991.

Laursen, J.B., Rajagopalan, S., Galis, Z., *et al*. Role of superoxide in angiotensin II–induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*, **1997,** *95*:588–593.

Lee, S.-C., Park, S.W., Kim, D.-K., Lee, S.H., and Hong, K.P. Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors. *Hypertension*, **2001,** *38*:166–170.

Lee-Kirsch, M.A., Gaudet, F., Cardoso, M.C., and Lindpaintner, K. Distinct renin isoforms generated by tissue-specific transcription initiation and alternative splicing. *Circ. Res.*, **1999,** *84*:240–246.

Levy, P.J., Yunis, C., Owen, J., *et al*. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **2000,** *86*: 1188–1192.

Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P., and Rohde, R.D., The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *329*:1456–1462.

Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., *et al*., for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *345*:851–860.

Li, W., Moore, M.J., Vasilieva, N., *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, **2003,** *426*:450–454.

Liu, F.-Y., and Cogan, M.G. Angiotensin II: A potent regulator of acidification in the rat early proximal convoluted tubule. *J. Clin. Invest.*, **1987,** *80*:272–275.

Lopez, B., Salom, M.G., Arregui, B., Valero, F., and Fenoy, F.J. Role of superoxide in modulating the renal effects of angiotensin II. *Hypertension*, **2003,** *42*:1150–1156.

Losito, A., Selvi, A., Jeffery, S., *et al*. Angiotensin-converting enzyme gene *I/D* polymorphism and carotid artery disease in renovascular hypertension. *Am. J. Hypertens.*, **2000,** *13*:128–133.

Madrid, A.H., Bueno, M.G., Rebollo, J.M.G., *et al*. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. *Circulation*, **2002,** *106*:331–336.

Maggioni, A.P., Anand, I., Gottlieb, S.O., *et al*., on behalf of the Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2002,** *40*:1414–1421.

Malini, P.L., Strocchi, E., Zanardi, M., Milani, M., and Ambrosioni, E. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet*, **1997,** *350*:15–18.

Mancini, G.B.J., Henry, G.C., Macaya, C., *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation*, **1996,** *94*:258–265.

Marre, M., Jeunemaitre, X., Gallois, Y., *et al*. Contribution of genetic polymorphism in the renin–angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes. Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *J. Clin. Invest.*, **1997,** *99*:1585–1595.

Maschio, G., Alberti, D., Janin, G., *et al*. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1996,** *334*:939–945.

Mattu, R.K., Needham, E.W., Galton, D.J., *et al*. A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in the Caerphilly Heart Study. *Circulation*, **1995,** *91*:270–274.

McMurray, J.J.V., Ostergren, J., Swedberg, K., *et al*., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM added trial. *Lancet*, **2003,** *362*:767–771.

Meszaros, J.G., Gonzalez, A.M., Endo-Mochizuki, Y., *et al*. Identification of G protein–coupled signaling pathways in cardiac fibroblasts: Cross-talk between G_q and G_s. *Am. J. Physiol.*, **2000,** *278*:154–162.

Montgomery, H.E., Clarkson, P., Dollery, C.M., *et al*. Association of angiotensin-converting enzyme gene *I/D* polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*, **1997,** *96*:741–747.

Moore, A.F., Heiderstadt, N.T., Huang, E., *et al*. Selective inhibition of the renal angiotensin type 2 receptor increases blood pressure in conscious rats. *Hypertension*, **2001,** *37*:1285–1291.

Mueller, C., Baudler, S., Welzel, H., Bohm, M., and Nickenig, G. Identification of a novel redox-sensitive gene, *Id3*, which mediates angiotensin II–induced cell growth. *Circulation*, **2002,** *105*:2423–2428.

Mukoyama, M., Nakajima, M., Horiuchi, M., *et al*. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J. Biol. Chem.*, **1993,** *268*:24539–24542.

Murphey, L.J., Gainer, J.V., Vaughan, D.E., and Brown, N.J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation*, **2000,** *102*:829–832.

Murphy, T.J., Alexander, R.W., Griendling, K.K., Runge, M.S., and Bernstein, K.E. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature Med.*, **1991,** *351*:233–236.

Nickenig, G., Michaelsen, F., Muller, C., *et al*. Destabolization of AT_1 receptor mRNA by calreticulun. *Circ. Res.*, **2002,** *90*:53–58.

Niimura, F., Labosky, P.A., Kakuchi, J., *et al*. Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96*:2947–2954.

O'Donnell, C.J., Lindpaintner, K., Larson, M.G., *et al*. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*, **1998,** *97*:1766–1772.

O'Driscoll, G., Green, D., Rankin, J., Stanton, K., and Taylor, R. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, **1997,** *100*:678–684.

Oike, Y., Hata, A., Ogata, Y., *et al*. Angiotensin converting enzyme as a genetic risk factor for coronary artery spasm: Implication in the pathogenesis of myocardial infarction. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96*:2975–2979.

Olivieri, O., Trabetti, E., Grazioli, S., *et al*. Genetic polymorphisms of the renin–angiotensin system and atheromatous renal artery stenosis. *Hypertension*, **1999,** *34*:1097–1100.

Ortiz, M.C., Manriquez, M.C., Romero, J.C., and Juncos, J.A. Antioxidants block angiotensin II–induced increases in blood pressure and endothelin. *Hypertension*, **2001,** *38*:655–659.

Osterop, A.P.R.N., Kofflard, M.J.M., Sandkuijl, L.A., *et al*. AT_1 receptor *A/C*^{1166} polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension*, **1998,** *32*:825–830.

Ostrom, R.S., Naugle, J.E., Hase, M., *et al*. Angiotensin II enhances adenylyl cyclase signaling via Ca^{++}/calmodulin: G_q–G_s cross-talk regulates collagen production in cardiac fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:24461–24468.

Packer, M., Poole-Wilson, P.A., Armstrong, P.W., *et al*., on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*, **1999,** *100*:2312–2318.

Parving, H.-H., Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J., *et al*., for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *345*:870–878.

Pastore, L., Tessitore, A., Martinotti, S., *et al*. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release *in vivo*. *Circulation*, **1999,** *100*:1646–1652.

Perlman, S., Costa-Neto, C.M., Miyakawa, A.A., *et al*. Dual agonistic and antagonistic property of nonpeptide angiotensin AT_1 ligands: susceptibility to receptor mutations. *Mol. Pharmacol.*, **1997,** *51*:301–311.

Pfeffer, M.A., Braunwald, E., MoyÈ, L.A., *et al*. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl. J. Med*. **1992,** *327*:669–677.

Pfeffer, M.A., Domanski, M., Verter, J., *et al*., for the PEACE Investigators. The continuation of the Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition (PEACE) trial. *Am. Heart J.*, **2001,** *142*:375–377.

Pfeffer, M.A., McMurray, J.J.V., Velazquez, E.J., *et al*., for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Engl. J. Med.*, **2003a,** *349*:1893–1906.

Pfeffer, M.A., Swedberg, K., Granger, C.B., *et al*., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM overall programme. *Lancet*, **2003b,** *362*:759–766.

Philipp, C.S., Dilley, A., Saidi, P., *et al*. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb. Haemost.*, **1998,** *80*:869–873.

Pitt, B., Segal, R., Martinez, F.A., *et al*. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet*, **1997,** *349*:747–752.

Pitt, B., Poole-Wilson, P.A., Segal, R., *et al*., on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, **2000,** *355*:1582–1587.

Praga, M., Gutierrez, E., Gonzalez, E., Morales, E., and Hernandez, E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: A randomized and controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2003,** *14*:1578-1583.

Rajagopalan, S., Laursen, J.B., Borthayre, A., *et al*. Role for endothelin-1 in angiotensin II–mediated hypertension. *Hypertension*, **1997,** *30*:29–34.

Ravid, M., Brosh, D., Levi, Z., *et al*. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, **1998,** *128*:982–988.

Ravid, M., Lang, R., Rachmani, R., and Lishner, M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in noninsulin-dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Arch. Intern. Med.*, **1996,** *156*:286–289.

Ravid, M., Savin, H., Jutrin, I., *et al*. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann. Intern. Med.*, **1993,** *118*:577–581.

Rhaleb, N.E., Peng, H., Alfie, M.E., Shesely, E.G., and Carretero, O.A. Effect of ACE inhibitor on DOCA–salt– and aortic coarctation–induced hypertension in mice: Do kinin B2 receptors play a role? *Hypertension*, **1999,** *33*:329–334.

Rhaleb, N.-E., Peng, H., Yang, X.-P., *et al*. Long-term effect of *N*acetyl-seryl-aspartyl-lysly-proline on left ventricular collagen deposition in rats with two-kidney, one-clip hypertension. *Circulation*, **2001,** *103*:3136–3141.

Ribichini, F., Steffenino, G., Dellavalle, A., *et al*. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I–converting enzyme: A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation*, **1998,** *97*:147–154.

Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., *et al*. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I–converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.*, **1990,** *86*:1343–1346.

Rocic, P., Govindarajan, G., Sabri, A., and Lucchesi, P.A. A role for PKY2 in regulation of ERK1/2 MAP kinases and PI3–kinase by ANG II in vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **2001,** *280*: C90–C99.

Rohrwasser, A., Morgan, T., Dillon, H.F., *et al*. Elements of a paracrine tubular renin–angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension*, **1999,** *34*:1265–1274.

Ruggenenti, P., Perna, A., Benini, R., *et al*. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: Dynamics of time dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999a,** *10*:997–1006.

Ruggenenti, P., Perna, A., Gherardi, G., *et al*. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*, **1999b,** *354*:359–364.

Ruggenenti, P., Perna, A., Gherardi, G., *et al*. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term rami-

pril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet*, **1998,** *352*:1252–1256.

Saino, A., Pomidossi, G., Perondi, R., *et al*. Intracoronary angiotensin II potentiates coronary sympathetic vasoconstriction in humans. *Circulation*, **1997,** *96*:148–153.

Santos, R.A., Simoes e Silva, A.C., Maric, C., *et al*. Angiotensin(1–7) is an endogenous ligand for the G protein–coupled receptor Mas. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:8258–8263.

Sasaki, K., Yamano, Y., Bardhan, S., *et al*. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature*, **1991,** *351*:230–233.

Schachter, F., Faure-Delanef, L., Guenot, F., *et al*. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genet.*, **1994,** *6*:29–32.

Schneider, A.W., Kalk, J.F., and Klein, C.P. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*, **1999,** *29*:334–339.

Schunkert, H., Hense, H.-W., Holmer, S.R., *et al*. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *330*:1634–1638.

Scott-Burden, T., Hahn, A.W.A., Resink, T.J., and B¸hler, F.R. Modulation of extracellular matrix by angiotensin II: Stimulated glycoconjugate synthesis and growth in vascular smooth muscle cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1990,** *16*(suppl. 4):S36–S41.

Sethi, A.A., Nordestgaard, B.G., Agerholm-Larsen, B., *et al*. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population. The Copenhagen City Heart Study. *Hypertension*, **2001,** *37*:875–881.

Sethi, A.A., Nordestgaard, B.G., Gronholdt, M.-L.M., *et al*. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*, **2003,** *41*:1202–1211.

Sielecki, A.R., Hayakawa, K., Fujinaga, M., *et al*. Structure of recombinant human renin, a target for cardiovascular-active drugs, at 2.5 Å resolution. *Science*, **1989,** *243*:1346–1351.

Singh, I., Grams, M., Wang, W.H., *et al*. Coordinate regulation of renal expression of nitric oxide synthase, renin, and angiotensinogen mRNA by dietary salt. *Am. J. Physiol.*, **1996,** *270*:F1027–F1037.

Siragy, H.M., de Gasparo, M., and Carey, R.M. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. *Hypertension*, **2000,** *35*:1074–1077.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl. J. Med.*, **1991,** *325*:293–302.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:685–691 (published erratum in *New Engl. J. Med.*, 1992, 329:1768).

Staessen, J.A., Kuznetsova, T., Wang, J.G., *et al*. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J. Hypertens.*, **1999,** *17*:9–17.

Steen, V.D., and Medsger, T.A., Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann. Intern. Med.*, **2000,** *17*:600-603.

Swanson, G.N., Hanesworth, J.M., Sardinia, M.F., *et al*. Discovery of a distinct binding site for angiotensin II(3–8), a putative angiotensin IV receptor. *Regul. Pept.*, **1992,** *40*:409–419.

Swedberg, K., Held, P., Kjekshus, J., *et al*. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:678–684.

Taddei, S., Virdis, A., Abdel-Haq, B., *et al*. Indirect evidence for vascular uptake of circulating renin in hypertensive patients. *Hypertension*, **1993,** *21*:852–860.

Tallant, E.A., Lu, X., Weiss, R.B., Chappell, M.C., and Ferrario, C.M. Bovine aortic endothelial cells contain an angiotensin(1–7) receptor. *Hypertension*, **1997,** *29*:388–393.

Tanimoto, K., Sugiyama, F., Goto, Y., *et al*. Angiotensinogen-deficient mice with hypotension. *J. Biol. Chem.*, **1994,** *269*:31334–31337.

Tatti, P., Pahor, M., Byington, R.P., *et al*. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, **1998,** *21*:597–603.

Tenenbaum, A., Grossman, E., Shemesh, J., *et al*. Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor–induced cough. *Am. J. Hypertens.*, **2000,** *13*:776–782.

Testa, M.A., Anderson, R.B., Nackley, J.F., Hollenberg, N.K., and the Quality-of-Life Hypertension Study Group. Quality of life and antihypertensive therapy in men: A comparison of captopril with enalapril. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *328*:907–913.

Theilig, F., Campean, V., Paliege, A., *et al*. Epithelial COX-2 expression is not regulated by nitric oxide in rodent renal cortex. *Hypertension*, **2002,** *39*:848–853.

Tipnis, S.R., Hooper, N.M., Hyde, R., *et al*. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.*, **2000,** *275*:33238–33243.

Tiret, L., Bonnardeaux, A., Poirier, O., *et al*. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet*, **1994,** *344*:910–913.

Traynor, T.R., Smart, A., Briggs, J.P., and Schnermann, J. Inhibition of macula densa–stimulated renin secretion by pharmacological blockade of cyclooxygenase-2. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *277*:F706–F710.

Vaughan, D.E., Rouleau, J.-L., Ridker, P.M., *et al*. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation*, **1997,** *96*:442–447.

Viberti, G., and Wheeldon, N.M., for the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure–independent effect. *Circulation*, **2002,** *106*:672–678.

Villarreal, F.J., Kim, N.N., Ungab, G.D., Printz, M.P., and Dillmann, W.H. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation*, **1993,** *88*:2849–286l.

Wallukat, G., Homuth, V., Fischer, T., *et al*. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT_1 receptor. *J. Clin. Invest.*, **1999,** *103*:945–952.

Wang, H.D., Xu, S., Johns, D.G., *et al*. Role of NADPH oxidase in the vascular hypertrophic and oxidative stress response to angiotensin II in mice. *Circ. Res.*, **2001,** *88*:947–953.

Wang, J.-L., Cheng, H.-F., and Harris, R.C. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension*, **1999,** *34*:96–101.

Ward, K., Hata, A., Jeunemaitre, X., *et al*. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nature Genet.*, **1993,** *4*:59–61.

Wei, C.-C., Meng, Q.C., Palmer, R., *et al*. Evidence for angiotensin-converting enzyme– and chymase-mediated angiotensin II formation in the interstitial fluid space of the dog heart in vivo. *Circulation*, **1999,** *99*:2583–2589.

Weiss, D., Kools, J.J., and Taylor, W.R. Angiotensin II–induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation*, **2001,** *103*:448–454.

Whitebread, S., Mele, M., Kamber, B., and de Gasparo, M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1989,** *163*:284–291.

Witherow, F.N., Helmy A., Webb, D.J., Fox, K.A.A., and Newby, D.E. Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. *Circulation*, **2001,** *104*:2177–2181.

Wolny, A., Clozel, J.-P., Rein, J., *et al*. Functional and biochemical analysis of angiotensin II–forming pathways in the human heart. *Circ. Res.*, **1997,** *80*:219–227.

Wong, P.C., Chiu, A.T., Price, W.A., *et al*. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: I. Pharmacological characterization of 2-*N*-butyl-4-chloro-1-(2-chlorobenzyl)imidazole-5-acetic acid, sodium salt (S-8307). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988,** *247*:1–7.

Wynckel, A., Ebikili, B., Melin, J.-P., *et al*. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am. J. Hypertens.*, **1998,** *11*:1080–1086.

Yamada, K., Iyer, S.N., Chappell, M.C., Ganten, D., and Ferrario, C.M. Converting enzyme determines plasma clearance of angiotensin(1–7). *Hypertension*, **1998,** *32*:496–502.

Yang, T., Endo, Y., Huang, Y.G., *et al*. Renin expression in COX-2-knockout mice on normal and low-salt diets. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2000,** *279*:F819–F825.

Yoshida, H., Mitarai, T., Kawamura, T., *et al*. Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96*:2162–2169.

Zhang, G.-X., Kimura, S., Nishiyama, A., *et al*. ROS during the acute phase of Ang II hypertension participates in cardiovascular MAPK activation but not vasoconstriction. *Hypertension*, **2004,** *43*:117–124.

Zimmerman, B.G. Absence of adrenergic mediation of agonist response to [Sar^1,Ala^8]angiotensin II in conscious normotensive and hypertensive dogs. *Clin. Sci.*, **1979,** *57*:71–81.

Zimmerman, J.B., Robertson, D., and Jackson, E.K. Angiotensin II–noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J. Clin. Invest.*, **1987,** *80*:443–457.

Zuanetti, G., Latini, R., Maggioni, A.P., *et al*. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: Data from the GISSI-3 study. *Circulation*, **1997,** *96*:4239–4245.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Ardaillou, R. Angiotensin II receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10*(suppl. 11):S30–S39.

Baker, K.M., Booz, G.W., and Dostal, D.E. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin–angiotensin system. *Annu. Rev. Physiol.*, **1992,** *54*:227–241.

Berk, B.C. Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: Pathways activated by specific tyrosine kinases. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10*(suppl. 11):S62–S68.

Blume, A., Herdegen, T., and Unger, T. Angiotensin peptides and inducible transcription factors. *J. Mol. Med.*, **1999,** *77*:339–357.

Brenner, B.M., and Zagrobelny, J. Clinical renoprotection trials involving angiotensin II–receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kidney Int.*, **2003,** *63*(suppl):S77–S85.

Brent, R.L., and Beckman, D.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology*, **1991,** *43*:543–546.

Bumpus, F.M., Catt, K.J., Chiu, A.T., *et al*. Nomenclature for angiotensin receptors: A report of the nomenclature committee of the council for high blood pressure research. *Hypertension*, **1991,** *17*:720–721.

Bunnemann, B., Fuxe, K., and Ganten, D. The renin–angiotensin system in the brain: An update 1993. *Regul. Pept.*, **1993,** *46*:487–509.

Csajka, C., Buclin, T., Brunner, H.R., and Biollaz, J. Pharmacokinetic–pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin. Pharmacokinet.*, **1997,** *32*:1–29.

de Gasparo, M., Catt, K.J., Inagami, T., Wright, J.W., and Unger, T.H. International union of pharmacology: XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol. Rev.*, **2000,** *52*:415–472.

Dzau, V.J. Vascular renin–angiotensin system and vascular protection. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1993,** *22*(suppl.)*5*:S1–S9.

Dzau, V.J., Sasamura, H., and Hein, L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: Physiological and pharmacological implications. *J. Hypertens.*, **1993,** *11*:S13–S18.

Epperson, S., Gustafsson, A.B., Gonzalez, A.M., *et al*. Pharmacology of G-protein-linked signaling in cardiac fibroblasts. In, *Interstitial Fibrosis and Heart Failure*. (Villarreal, F.J., ed.) Springer, New York, **2004,** pp. 83–97.

Ferrario, C.M., Chappell, M.C., Tallant, E.A., Brosnihan, K.B., and Diz, D.I. Counterregulatory actions of angiotensin(1–7). *Hypertension*, **1997,** *30*:535–541.

Griendling, K.K., Ushio-Fukai, M., Lassegue, B., and Alexander, R.W. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: New concepts. *Hypertension*, **1997,** *29*:366–373.

Guyton, A.C. Blood pressure control: Special role of the kidneys and body fluids. *Science*, **1991,** *252*:1813–1816.

Haendeler, J., and Berk, B.C. Angiotensin II mediated signal transduction: Important role of tyrosine kinases. *Regul. Pept.*, **2000,** *95*:1–7.

Hagley, M.T., Hulisz, D.T., and Burns, C.M. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann. Pharmacother.*, **1993,** *27*:228–231.

Henrion, D., Kubis, N., and Levy, B.I. Physiological and pathophysiological functions of the AT_2 subtype receptor of angiotensin II: From large arteries to the microcirculation. *Hypertension*, **2001,** *38*:1150–1157.

Hollenberg, N.K., Fisher, N.D.L., and Price, D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension*, **1998,** *32*:387–392.

Horiuchi, M., Akishita, M., and Dzau, V.J. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension*, **1999,** *33*:613–621.

Inagami, T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: An overview. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10*(suppl. 11):S2–S7.

Inagami, T., Eguchi, S., Numaguchi, K., *et al*. Cross-talk between angiotensin II receptors and the tyrosine kinases and phosphatases. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10*(suppl.11):S57–S61.

Israili, Z.H., and Hall, W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: A review of the literature and pathophysiology. *Ann. Intern. Med.*, **1992,** *117*:234–242.

McConnaughey, M.M., McConnaughey, J.S., and Ingenito, A.J. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *39*:547–559.

Mimran, A., Ribstein, J., and DuCailar, G. Angiotensin II receptor antagonists and hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, **1999,** *21*:847–858.

Phillips, M.I., Speakman, E.A., and Kimura, B. Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin angiotensin systems. *Regul. Pept.*, **1993,** *43*:1–20.

Ruiz-Ortego, M., Lorenzo, O., Ruperez, M., *et al*. Role of the renin–angiotensin system in vascular diseases: Expanding the field. *Hypertension*, **2001,** *38*:1382–1387.

Saavedra, J.M. Brain and pituitary angiotensin. *Endocr. Rev.*, **1992,** *13*:329–380.

Samanen, J., and Regoli, D. Structure–activity relationships of peptide angiotensin II receptor agonists and antagonists. In, *Angiotensin II Receptors:* Vol. 2. *Medicinal Chemistry*. (Ruffolo, R.R., Jr., ed.), CRC Press, Boca Raton, FL, **1994,** pp. 11–97.

Schnee, J.M., and Hsueh, W.A. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.*, **2000,** *46*:264–268.

Tallant, E.A., Diz, D.I., and Ferrario, C.M. State-of-the-art lecture: Antiproliferative actions of angiotensin(1–7) in vascular smooth muscle. *Hypertension*, **1999,** *34*:950–957.

Timmermans, P.B.M.W.M., Wong, P.C., Chiu, A.T., *et al*. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol. Rev.*, **1993,** *45*:205–251.

Vane, J.R. The history of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *J. Physiol. Pharmacol.*, **1999,** *50*:489–498.

von Lutterotti, N., Catanzaro, D.F., Sealey, J.E., and Laragh, J.H. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues: A review of experimental evidence. *Circulation*, **1994,** *89*:458–470.

Yagil, Y, and Yagil, C. Hypothesis: ACE2 modulates pressure in the mammalian organism. *Hypertension*, **2003,** *41*:871–873.

Zusman, R.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: More different than alike? Focus on cardiac performance. *Am. J. Cardiol.*, **1993,** *72*:25H–36H.

CAPÍTULO 31

TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA DEL MIOCARDIO

Thomas Michel

FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La angina de pecho, el principal síntoma de cardiopatía isquémica, es causada por ataques pasajeros de isquemia del miocardio debidos a un desequilibrio de la relación entre la demanda y el aporte de oxígeno al miocardio. Tal desequilibrio puede causarlo un incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio (que está determinada por la frecuencia cardíaca, la contractilidad ventricular y la tensión de la pared del ventrículo) o una disminución del aporte de oxígeno al miocardio (que depende sobre todo del flujo sanguíneo coronario, pero en ocasiones se modifica por la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre), o en ocasiones ambos (fig. 31-1). Dado que el flujo sanguíneo es proporcional al valor del radio luminal de la arteria elevada a la cuarta potencia, la merma progresiva del radio del vaso que caracteriza a la ateroesclerosis coronaria puede determinar el flujo sanguíneo coronario y originar síntomas de angina cuando aumenta la demanda de oxígeno por el miocardio, por ejemplo, durante esfuerzos (llamada angina de pecho típica). En algunos pacientes, suele haber síntomas de angina sin un incremento de la demanda miocárdica de oxígeno sino más bien como una consecuencia de la reducción súbita del flujo sanguíneo, como podría resultar por trombosis (angina inestable) o vasoespasmo (angina variante o de Prinzmetal) coronarios. Prescindiendo de los factores precipitantes, en la mayoría de los pacientes es similar la sensación de angina; la típica se experimenta como una molestia retroesternal opresiva, pesada (rara vez llamada "dolor"), que con frecuencia se irradia al hombro izquierdo, la superficie flexora del brazo del mismo lado, la mandíbula o el epigastrio. Sin embargo, una minoría importante de los pacientes tiene molestias en un sitio diferente o de distinto carácter. Es más probable que las mujeres, las personas de edad avanzada y los diabéticos tengan isquemia con síntomas atípicos. En la mayoría de los enfermos con angina típica, cuyos síntomas se despiertan por esfuerzo, se alivian con el reposo o la administración de *nitroglicerina* sublingual.

La angina de pecho es un síntoma común que afecta a más de seis millones de estadounidenses (Gibbons *et al.*, 2002). Puede ocurrir en un tipo estable durante muchos años, o tornarse inestable, con incremento de la frecuencia o la gravedad; incluso puede sobrevenir en reposo. En la angina estable típica, el sustrato anatomopatológico por lo general incluye estrechamiento fijo de origen ateroesclerótico de una coronaria epicárdica, sobre la cual el esfuerzo, el estrés emocional y otros aspectos superponen un incremento del consumo miocárdico de oxígeno. En la angina variante, el vasoespasmo coronario focal o difuso reduce de manera episódica el flujo coronario. Los pacientes pueden mostrar un cuadro mixto de angina con alteraciones de tono vascular al que se agrega el estrechamiento de origen ateroesclerótico. En la mayoría de los pacientes con angina inestable, la rotura de una placa con adhesión y agregación plaquetarias subsecuentes, disminuyen el flujo sanguíneo coronario. Se reconoce que las placas con capas fibrosas más delgadas son más "vulnerables" a la ruptura.

La isquemia miocárdica también puede ser *silenciosa;* aparecen datos de isquemia electrocardiográficos, ecocardiográficos o de estudios con radionúclidos, en ausencia de síntomas. En tanto algunos pacientes sólo tienen isquemia silenciosa, la mayoría de quienes presentan esta última también padece crisis sintomáticas. Los precipitantes de isquemia silenciosa parecen ser los mismos que aquellos de la isquemia sintomática. Ahora se sabe que la *carga de isquemia*, esto es, el tiempo total que un individuo tiene isquemia, cada día es mayor en muchos sujetos de lo que se reconocía con anterioridad. En casi todos los estudios, los fármacos eficaces en la angina común parecen tener eficacia en la reducción de isquemia silenciosa. Al parecer los antagonistas de receptores adrenérgicos β son más eficaces que los bloqueadores de canales del calcio para evitar crisis agudas. No se ha demostrado que el tratamiento dirigido a suprimir toda la isquemia silenciosa plantee un beneficio adicional en comparación con la terapéutica ordinaria.

En este capítulo se describen los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la angina; los principales son nitrovasodilatadores (*véase* cap. 33), antagonistas de los receptores adrenérgicos β (*véase* cap. 10), antagonistas de los canales del Ca^{2+} (*véase* cap. 32) y en la angina estable e inestable, antiplaquetarios (*véanse* caps. 26 y 54) así como estatinas (inhibidores de la reductasa de la coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril [HMG-CoA]) (*véase* cap. 35), que pudieran intervenir en la estabilización de la placa vulnerable. Todos los antianginosos aprobados funcionan al mejorar el equilibrio entre aporte y demanda miocárdicos de oxígeno: incremento

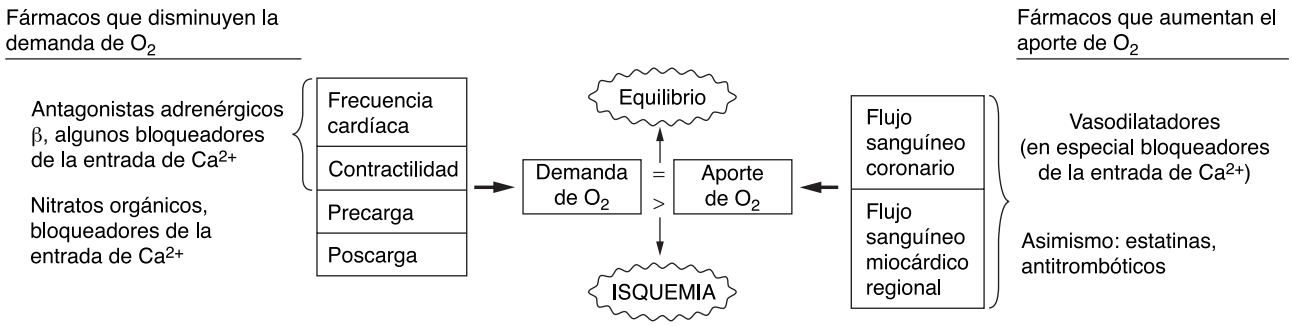


Figura 31-1. ***Modificación farmacológica de los principales determinantes del aporte de O_2 al miocardio.*** Cuando los requerimientos de O_2 del miocardio exceden al aporte de O_2 se presenta un ataque isquémico. Esta figura muestra los principales sitios hemodinámicos de agentes farmacológicos que pueden reducir la demanda de O_2 *(lado izquierdo)* o aumentar al aporte de O_2 *(lado derecho).* Algunas clases de medicamentos tienen múltiples efectos (*véase* texto). Las prótesis, la angioplastia y la cirugía de derivación coronaria son intervenciones mecánicas que incrementan el aporte de O_2. Tanto la farmacoterapia como la mecanoterapia intentan restablecer un equilibrio dinámico entre la demanda y el aporte de oxígeno.

del aporte mediante dilatación de la vasculatura coronaria o disminución de la demanda al reducir el trabajo cardíaco (fig. 31-1). El aumento de la extracción cardíaca de oxígeno a partir de la sangre no es un objetivo terapéutico práctico. Los medicamentos que se utilizan en la angina típica actúan principalmente porque disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno reduciendo la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio, el esfuerzo de la pared ventricular, o todos ellos. En contraste, el principal objetivo terapéutico en la angina inestable es incrementar el flujo sanguíneo del miocardio; las estrategias incluyen el uso de antiplaquetarios y *heparina*, a fin de reducir trombosis intracoronarias, y prótesis o cirugía de revascularización coronaria para restablecer el flujo por medios mecánicos. El objetivo terapéutico en la angina variante o de Prinzmetal es prevenir vasoespasmos coronarios.

Los antianginosos proporcionan tratamiento profiláctico o sintomático, pero los antagonistas de los receptores adrenérgicos *β* parecen, además, reducir la mortalidad al disminuir la incidencia de muerte súbita de origen cardíaco relacionada con isquemia e infarto de miocardio. La terapéutica de los factores de riesgo cardíacos reducen la progresión de la ateroesclerosis o incluso favorecen la regresión de la misma. El *ácido acetilsalicílico (aspirina)* se utiliza de manera sistemática en toda persona con isquemia del miocardio, y su uso diario aminora la incidencia de problemas clínicos agudos (Gibbons *et al.*, 2002; Libby *et al.*, 2002). Se demostró que otros antiplaquetarios como el *clopidogrel* y fármacos antiintegrina intravenosos, por ejemplo, *abciximab*, *tirofiban* y *eptifibátido*, reducen la morbilidad en pacientes con angina en los que se coloca una prótesis en la arteria coronaria (Yeghizarians *et al.*, 2000). Los hipolipemiantes, como las estatinas, reducen la mortalidad en enfermos con hipercolesterolemia y arteriopatía coronaria diagnosticada o sin ella (Libby *et al.*, 2002). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) también disminuyen la mortalidad en pacientes con arteriopatía coronaria (*véase* cap. 29) (Yusuf *et al.*, 2000). La cirugía de derivación coronaria y las intervenciones coronarias percutáneas, como la angioplastia y el desplegamiento de una prótesis en la arteria coronaria, suelen completar el tratamiento farmacológico. En algunos subgrupos de pacientes, la revascularización percutánea o quirúrgica puede tener una ventaja en la supervivencia sobre el tratamiento farmacológico solo. El aporte intracoronario de medicamentos mediante prótesis coronarias con elusión del fármaco representa un intermedio entre los métodos mecánicos y farmacológicos del tratamiento de arteriopatía coronaria. Es posible que las terapéuticas más recientes que modifican la expresión de los genes de células vasculares o miocárdicas constituyan finalmente una parte importante del tratamiento de la cardiopatía isquémica.

NITRATOS ORGÁNICOS

Se trata de profármacos que producen óxido nítrico (*nitric oxide*, NO). Este último activa la isoforma soluble de guanililciclasa, e incrementa en consecuencia las concentraciones intracelulares de monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico. A su vez, ello promueve la desfosforilación de la cadena ligera de miosina y la disminución del (Ca^{2+}) citosólico y conduce a la relajación de células de músculo liso en una gama amplia de tejidos. La relajación del músculo liso vascular dependiente del NO origina vasodilatación; la activación de guanililciclasa mediada por NO inhibe la agregación plaquetaria y relaja el músculo liso en los bronquios y el tubo digestivo (GI) (Murad, 1996; Molina *et al.*, 1987; Thadani, 1992).

La respuesta biológica amplia a los nitrovasodilatadores sugiere la existencia de vías endógenas reguladoras moduladas por óxido nítrico (NO); más de un siglo después del uso terapéutico de nitrovasodilatadores, se aislaron y caracterizaron las enzimas que tienen a su cargo la síntesis endógena de óxido nítrico (NO), que en el ser humano se cataliza por una familia de sintasas de NO que oxidan el aminoácido L-arginina para formar NO (más L-citrulina como un coproducto).

Hay tres isoformas de sintasa de NO en mamíferos distintas denominadas *nNOS, eNOS e iNOS* (*véase* cap. 1) y participan en procesos tan diversos como neurotransmisión, vasomotilidad e inmunomodulación (Lowenstein *et al.*, 1994). Al parecer, en varios estados patológicos vasculares están alteradas las vías endógenas de regulación dependientes del NO (revisado en Dudzinski *et al*., 2005).

Historia. La nitroglicerina la sintetizó por primera vez Sobrero en 1646, quien observó que una cantidad pequeña colocada en la lengua originaba dolor de cabeza intenso. En 1857, T. Lauder Brunton y Edinburgh administraron por inhalación *nitrito de amilo*, un vasodepresor conocido, y observaron alivio del dolor anginoso en el transcurso de 30 a 60 s. Sin embargo, la acción del nitrito de amilo fue pasajera y era difícil ajustar la dosis. Subsecuentemente, William Murrell supuso que la acción de la nitroglicerina era similar a la del nitrito de amilo y estableció el uso de la nitroglicerina sublingual para aliviar el ataque agudo de angina y como un profiláctico para administrarse antes de esfuerzos. La observación empírica del alivio dramático y seguro de los síntomas de angina de pecho por nitratos orgánicos condujo a su aceptación amplia por la profesión médica. Investigaciones básicas definieron el sitio del NO tanto en la vasodilatación producida por nitratos como en la endógena. La importancia del NO como una molécula de señalamiento en el sistema cardiovascular y alguna otra parte se reconoció otorgando el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1998 a Robert Furchgott, Louis Ignarro y Ferid Murad.

Propiedades químicas. Los nitratos orgánicos son ésteres de poliol del ácido nítrico, en tanto que los nitritos orgánicos son ésteres del ácido nitroso (cuadro 31-1). Los ésteres de nitrato (—C—O—NO_2) y nitrito (—C—O—NO) se caracterizan por una secuencia de carbono-oxígeno-nitrógeno, en tanto los compuestos nitro poseen enlaces de carbono-nitrógeno (C—NO_2). Así, el *trinitrato de glicerilo* no constituye un compuesto nitro y se denomina de manera errónea *nitroglicerina;* sin embargo, esta nomenclatura está difundida y es oficial. El nitrito de amilo es un líquido muy volátil que debe administrarse por inhalación y su utilidad terapéutica es limitada. Los nitratos orgánicos de masa molecular baja (como la nitroglicerina) son líquidos oleosos, moderadamente volátiles, en tanto que los ésteres de nitrato de masa molecular alta (p. ej., *tetranitrato de eritritilo, dinitrato de isosorbida* y *mononitrato de isosorbida*) son sólidos. En la forma pura (sin un portador inerte como la lactosa), la nitroglicerina es explosiva. Los nitratos y nitritos orgánicos, que se denominan en conjunto *nitrovasodilatadores*, deben metabolizarse (reducirse) a fin de producir NO, que es el principio activo de esta clase de compuestos.

Propiedades farmacológicas

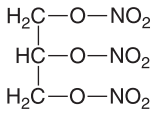
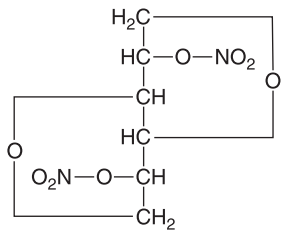
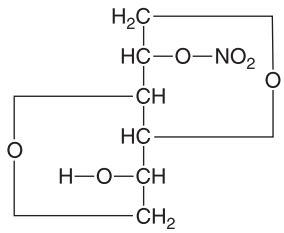
Mecanismos de acción. Los nitritos, nitratos orgánicos, compuestos nitrosos y una diversidad de otras sustancias que contienen óxido de nitrógeno (incluyendo el *nitroprusiato; véase* cap. 32) originan la formación del radical libre reactivo óxido nítrico (NO). Aún se investiga de manera activa el mecanismo exacto de la desnitración de nitratos orgánicos para liberar NO (Chen *et al.*, 2002). El NO activa la guanililciclasa, aumenta la concentración celular de GMP cíclico, activa la PKG (cinasa de proteína dependiente de GMP cíclico *[cyclic GMP-dependent protein kinase]*) y regula las actividades de las fosfodiesterasas (*phosphodiesterases*, PDE) de nucleótidos cíclicas (PDE 2, 3 y 5) en una diversidad de tipos celulares. En músculo liso, el resultado neto es una reducción de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina, merma de la concentración de Ca^{2+} en el citosol y relajación. Una consecuencia importante del incremento del GMP cíclico intracelular mediado por NO es la activación de PKG, que cataliza la fosforilación de varias proteínas en músculo liso. Otro blanco importante de esta cinasa es la fosfatasa de cadena ligera de la miosina, que se activa al unirse a la PKG (Surks *et al.*, 1999) y origina la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina y en consecuencia promueve la vasorrelajación muscular (Waldman y Murad, 1987). La fosforilación de la cadena ligera de la miosina regula la conservación del estado contráctil en el músculo liso. Al parecer, los efectos farmacológicos y bioquímicos de los nitrovasodilatadores son idénticos a los de un factor de relajación derivado del endotelio que en la actualidad se sabe que es NO (Ignarro *et al.*, 1987; Murad, 1996; Furchgott, 1996). Aunque el "receptor" molecular de NO caracterizado más extensamente aún es la isoforma soluble de guanililciclasa, cada vez es más claro que el NO también forma productos añadidos específicos con grupos tiol en proteínas y con glutatión reducido para producir compuestos nitrosotiol con propiedades biológicas precisas (Stamler *et al.*, 2001). Se demostró que la enzima mitocondrial deshidrogenasa de aldehído cataliza la reducción de nitroglicerina para formar metabolitos de NO bioactivos (Chen *et al.*, 2002), y proporciona así un indicio potencialmente importante sobre la biotransformación de nitratos orgánicos en tejidos intactos. En fecha reciente, se revisó la regulación y aspectos farmacológicos de la eNOS (Dudzinski *et al.*, 2005).

Efectos cardiovasculares. ***Efectos hemodinámicos.*** Los nitrovasodilatadores promueven la relajación del músculo liso vascular. Concentraciones bajas de nitroglicerina dilatan de preferencia las venas más que las arteriolas. Esta venodilatación disminuye el tamaño de las cámaras ventriculares izquierda y derecha y las presiones diastólicas finales, pero cambia poco la resistencia vascular periférica. La presión arterial de la circulación general puede disminuir ligeramente y no cambiar la frecuencia cardíaca o aumentar un poco en respuesta a una reducción de la presión arterial. Se reducen de manera ligera la resistencia vascular pulmonar y el gasto cardíaco. Las dosis de nitroglicerina que no modifican la presión arterial de la circulación general suelen causar dilatación arteriolar en la cara y el cuello, que da por resultado rubor o dilatación de los vasos arteriales meníngeos y origina dolor de cabeza. Aún no se conoce por completo la base molecular de la respuesta diferencial a la nitroglicerina de los tejidos arteriales comparados con los venosos; es posible que el músculo liso venoso contenga en abundancia la enzima que convierte la nitroglicerina en NO en comparación con el músculo liso arterial (Bauer y Fung, 1996).

Dosis más altas de nitratos orgánicos causan mayor estancamiento venoso y también pueden disminuir la resistencia arteriolar y reducir en consecuencia las presiones arteriales sistólica y diastólica y el gasto cardíaco y originar palidez, debilidad, mareo y activación de reflejos simpáticos com-

Cuadro 31-1

Nitratos orgánicos disponibles para uso clínico

NOMBRES GENÉRICOS Y NOMBRES COMERCIALES	ESTRUCTURA QUÍMICA	PREPARACIONES, DOSIS HABITUALES Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN*
Nitroglicerina (trinitrato de glicerilo; NITRO-BID, NITROSTAT, NITROL, NITROL-DUR, otros compuestos)		T: 0.3-0.6 mg según se requiera S: 0.4 mg en aerosol según se requiera C: 2.5-9 mg dos a cuatro veces al día B: 1 mg cada 3-5 h O: 2.5-5 cm, por vía tópica en la piel cada 4-8 h D: 1 disco (2.5-15 mg) por 12-16 h/día IV: 10-20 μg/min; incrementos de 10 μg/min hasta un máximo de 400 μg/min
Dinitrato de isosorbida (ISORDIL, SORBITRATE, DILATRATE-SR, otros compuestos)		T: 2.5-10 mg cada 2-3 h T(C): 5-10 mg cada 2-3 h T(O): 5-40 mg cada 8 h C: 40-80 mg cada 12 h
5-Mononitrato de isosorbida (IMDUR, ISMO, otros compuestos)		T: 10-40 mg dos veces al día C: 60-120 mg/día

*B, tableta bucal (transmucosa); C, cápsula o tableta de liberación sostenida; D, disco o parche transdérmico; IV, inyección intravenosa; O, ungüento *(ointment);* S, aerosol lingual *(spray);* T, tableta para uso sublingual; T(C), tableta masticable *(chewable tablet);* T(O), tableta o cápsula oral.

pensadores. La taquicardia refleja y la vasoconstricción arteriolar periférica tienden a restablecer la resistencia vascular periférica; este hecho se superpone a la congestión venosa sostenida. Es posible que haya incremento transitorio del flujo sanguíneo coronario debido a vasodilatación coronaria, pero con reducción subsecuente si hay decremento del gasto cardíaco y la presión arterial disminuye lo suficiente.

En pacientes con disfunción del sistema nervioso autónomo e incapacidad para incrementar las eferencias simpáticas (la atrofia de órganos y sistemas múltiples y la insuficiencia pura del sistema nervioso autónomo son las formas más frecuentes), es imposible compensar la disminución de la presión arterial consecutiva a venodilatación originada por nitratos. En estos contextos clínicos, los nitratos pueden reducir de manera importante las presiones arterial y de riego coronario y causar hipotensión que puede poner en peligro la vida e incluso agravar la angina. El tratamiento correcto en pacientes con angina ortostática y coronarias normales es eliminar la hipotensión ortostática al incrementar la retención de volumen (*fludrocortisona* y dieta con alto contenido de sodio), evitar el estancamiento venoso con vestimentas de sostén ajustadas y titular con sumo cuidado el uso de vasopresores orales. Puesto que los pacientes con disfunción del sistema nervioso autónomo en ocasiones presentan arteriopatía coronaria coexistente, antes de emprender la terapéutica es necesario definir la anatomía coronaria.

Efectos sobre el flujo sanguíneo coronario total y regional. La isquemia constituye un potente estímulo para la vasodilatación coronaria, y el flujo sanguíneo regional se ajusta por medio de mecanismos autorreguladores. En estrechez coronaria de origen ateroesclerótico, la isquemia distal a la lesión es un estímulo para que haya vasodilatación; si el grado de estrechez es grave, gran parte de la capacidad de dilatación se utiliza para conservar el flujo sanguíneo en reposo. Cuando se incrementa la demanda, quizá resulte imposible la dilatación adicional. Después de demostrar la vasodilatación coronaria directa en animales de experimentación, en general se aceptó que los nitratos aliviaban el dolor anginoso mediante

dilatación de las coronarias y, con ello, el incremento del flujo sanguíneo coronario. En presencia de estenosis coronaria significativa, hay decremento desproporcionado del flujo sanguíneo hacia las regiones subendocárdicas, que están sujetas a la mayor compresión extravascular durante la sístole; los nitratos orgánicos tienden a restituir el flujo sanguíneo hacia lo normal en esas regiones.

No están por completo claros los mecanismos hemodinámicos de los cuales dependen esos efectos. Casi todas las hipótesis se han enfocado en la propiedad de los nitratos orgánicos para causar dilatación y evitar vasoconstricción de vasos epicárdicos de gran calibre sin alterar la autorregulación en los vasos de pequeño calibre, de los cuales depende alrededor de 90% de la resistencia vascular coronaria. El diámetro del vaso es un factor determinante en la reacción a la nitroglicerina; los vasos que tienen más de 200 μm de diámetro reaccionan intensamente, en tanto aquellos con menos de 100 μm apenas si reaccionan (Sellke *et al.,* 1990). Pruebas experimentales en pacientes que se someten a cirugía de derivación coronaria indican que los nitratos generan efecto relajante sobre vasos coronarios de gran calibre. También hay incremento del flujo colateral hacia regiones isquémicas. Más aún, los análisis de angiogramas coronarios en seres humanos han mostrado que la nitroglicerina por vía sublingual puede dilatar estenosis epicárdicas y reducir la resistencia al flujo a través de esas áreas (Brown *et al.,* 1981; Feldman *et al.,* 1981). El incremento resultante del flujo sanguíneo se distribuiría de preferencia hacia regiones isquémicas de miocardio, como consecuencia de vasodilatación inducida por autorregulación. Un mecanismo indirecto importante de un aumento preferencial del flujo sanguíneo subendocárdico es la reducción inducida por nitroglicerina de las presiones sistólica y diastólica intracavitarias que se oponen al flujo sanguíneo hacia el subendocardio (*véase* más adelante en este capítulo). Hasta el grado en que los nitratos orgánicos disminuyan los requerimientos miocárdicos de oxígeno (*véase* más adelante en este capítulo), el flujo sanguíneo aumentado en regiones isquémicas podría equilibrarse por flujo disminuido en zonas no isquémicas, y es innecesario que haya incremento general del flujo sanguíneo coronario. La dilatación de las venas cardíacas puede mejorar el riego de la microcirculación coronaria. Tal redistribución del flujo sanguíneo hacia tejido subendocárdico *no* es característica de todos los vasodilatadores. Por ejemplo, el *dipiridamol* dilata de manera no selectiva los vasos de resistencia al alterar la autorregulación; es ineficaz en sujetos con angina típica.

En pacientes con angina por espasmo coronario, la propiedad de los nitratos orgánicos para dilatar las coronarias epicárdicas, y en particular regiones afectadas por espasmo, tal vez constituya el mecanismo primario por el cual resultan beneficiosos.

Efectos sobre los requerimientos miocárdicos de oxígeno. Por sus efectos sobre la circulación general, los nitratos orgánicos también reducen la demanda miocárdica de oxígeno. Los principales determinantes del consumo miocárdico de oxígeno son: tensión de la pared ventricular izquierda, frecuencia cardíaca y contractilidad del miocardio. Diversos factores que son considerados en las categorías de "precarga" y "poscarga" afectan la tensión de pared ventricular. La *precarga* está determinada por la presión diastólica que distiende el ventrículo (presión ventricular diastólica final). El incremento del volumen diastólico final aumenta la tensión de pared ventricular (por la ley de Laplace, la tensión es proporcional a presión por el radio). El incremento de la capacitancia venosa con nitratos disminuye la circulación venosa hacia el corazón, aminora el volumen ventricular diastólico final y, así, disminuye el consumo de oxígeno. Otro beneficio de la reducción de la precarga es que incrementa el gradiente de presión para riego a través de la pared ventricular; esto favorece el riego subendocárdico. La *poscarga* es la impedancia contra la cual el ventrículo debe expulsar sangre. En ausencia de valvulopatía aórtica, la poscarga se relaciona con la resistencia periférica. El decremento de la resistencia arteriolar periférica reduce la poscarga y, así, el trabajo y el consumo de oxígeno miocárdicos.

Los nitratos orgánicos disminuyen la precarga y la poscarga como resultado de la dilatación respectiva de los vasos de capacitancia venosa y de resistencia arteriolar. No alteran directamente el estado inotrópico o cronotrópico del corazón. Puesto que los nitratos reducen los determinantes primarios de la demanda de oxígeno, su efecto neto por lo general consiste en disminuir el consumo miocárdico de oxígeno. Además, tal vez se observe mejoría del estado lusitrópico del corazón, con llenado más rápido al principio de la diástole (Breisblatt *et al.,* 1988). Esto puede ser consecutivo al alivio de la isquemia, más que primario, o quizá se deba a incremento reflejo de la actividad simpática. Los nitrovasodilatadores también incrementan la cantidad de GMP cíclico en plaquetas, y como consecuencia, se inhibe la función de estas células (De Caterina *et al.,* 1988; Lacoste *et al.,* 1994) y disminuye el depósito de plaquetas en los modelos animales de lesión de la pared arterial (Lam *et al.,* 1988). En tanto esto contribuye a su eficacia antianginosa, el efecto parece ser moderado y tal vez en algunas situaciones quede desorientado por el potencial de nitratos para alterar la farmacocinética de la heparina, lo cual reduce su efecto antitrombótico.

Cuando se inyecta nitroglicerina o se aplica de manera directa en la circulación coronaria de pacientes con arteriopatía coronaria, las crisis anginosas (inducidas por marcapasos eléctricos) no se suprimen, aun cuando el flujo sanguíneo coronario está aumentado. De cualquier modo, el suministro sublingual de nitroglicerina alivia el dolor anginoso en los mismos pacientes. Además, la flebotomía venosa que basta para reducir la presión del ventrículo izquierdo diastólico final puede imitar el efecto beneficioso de la nitroglicerina.

Después de proporcionar nitroglicerina, los enfermos son capaces de hacer ejercicio durante periodos mucho más prolongados. Sin embargo, la angina ocurre, con nitroglicerina o sin ella, al mismo valor del *triple producto* (presión aórtica × frecuencia cardíaca × tiempo de expulsión es proporcional al consumo miocárdico de oxígeno). La observación de que sobreviene angina a la misma cifra de consumo miocárdico de oxígeno sugiere que los efectos beneficiosos de la nitroglicerina son el resultado de un decremento de la demanda cardíaca de oxígeno, más que de aumento de la liberación de oxígeno hacia regiones isquémicas del miocardio. Comoquiera que sea, esos resultados no eliminan la posibilidad de que una redistribución favorable del flujo sanguíneo hacia el miocardio subendocárdico isquémico pueda contribuir al alivio del dolor en una crisis de angina típica. Tampoco eliminan la posibilidad de que la vasodilatación coronaria directa constituya el principal efecto de la nitroglicerina cuando el vasoespasmo altera el flujo sanguíneo miocárdico.

Mecanismo del alivio de síntomas de angina de pecho. Se ha atribuido el alivio inducido por nitrato del dolor de tipo anginoso a un decremento del trabajo cardíaco, a consecuencia de la disminución de la presión arterial de la circulación general. Como se describió, la capacidad de los nitratos para dilatar las coronarias epicárdicas, incluso en áreas de estenosis ateroesclerótica, es modesta, pero la mayor parte de pruebas

sigue favoreciendo una reducción del trabajo miocárdico y, así, de la demanda miocárdica de oxígeno, como su efecto primario en angina crónica estable.

De manera paradójica, las dosis grandes de nitratos orgánicos pueden reducir la presión arterial a tal grado que hay alteraciones del flujo coronario; también ocurren taquicardia refleja y descarga adrenérgica de la contractilidad. Tales efectos pueden anular el efecto saludable de los fármacos sobre la demanda miocárdica de oxígeno y pueden agravar la isquemia. Como aspecto adicional, la administración sublingual de nitroglicerina puede originar bradicardia e hipotensión, tal vez por activación del reflejo de Bezold-Jarisch.

Otros efectos. Los nitrovasodilatadores actúan sobre casi todo el músculo liso. Hay relajación del músculo liso bronquial, sin importar la causa del tono preexistente. Se observa relajación eficaz de los músculos de las vías biliares, incluso los de la vesícula biliar, conductos biliares y el esfínter de Oddi. Los nitratos tal vez relajen el músculo liso del tubo digestivo, incluso el del esófago, y quizá disminuyan su motilidad espontánea tanto *in vivo* como *in vitro*. El efecto puede ser transitorio e incompleto *in vivo*, pero el "espasmo" anormal suele reducirse. En realidad, muchos ataques de dolor retroesternal atípico y "angina" se deben a espasmo biliar o esofágico, y ésos también se alivian mediante nitratos. De modo similar, los nitratos relajan el músculo liso ureteral y uterino, pero estos efectos tienen importancia clínica incierta.

Absorción, biotransformación y excreción. Más de un siglo después del primer uso de nitratos orgánicos para el tratamiento de la angina de pecho, aún se investiga de manera activa su biotransformación. Los estudios en el decenio de 1970 sugirieron que la nitroglicerina es hidrolizada reductivamente por la reductasa de glutatión-nitrato orgánico hepática. Estudios más recientes relacionaron una enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial en la biotransformación de la nitroglicerina (Chen *et al.*, 2002). También es posible que contribuyan otras vías enzimáticas y no enzimáticas a la biotransformación de los nitrovasodilatadores. A pesar de las incertidumbres sobre la importancia cuantitativa de las diversas vías que participan en el metabolismo de estos medicamentos, se han estudiado con cierto detalle las propiedades farmacocinéticas de la nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida (Parker y Parker, 1998).

Nitroglicerina. En seres humanos se encuentran concentraciones plasmáticas máximas de nitroglicerina en el transcurso de 4 min luego de la administración sublingual; el fármaco tiene semivida de 1 a 3 min. El comienzo de acción de la nitroglicerina puede ser más rápido si ésta es rociada en el área sublingual que si la tableta es disuelta en esa área. Los metabolitos de dinitrato, que son casi 10 veces menos potentes que los vasodilatadores, parecen tener semivida de unos 40 minutos.

Dinitrato de isosorbida. La principal vía de metabolismo de este fármaco en seres humanos ocurre mediante desnitración enzimática, seguida por formación de conjugados glucurónido. La administración sublingual produce cifras plasmáticas máximas del medicamento hacia los 6 min y el decremento de la concentración es rápido (semivida de alrededor de 45 min). Los metabolitos iniciales primarios, 2-mononitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida, muestran semividas más prolongadas (3 a 6 h), y se cree que la eficacia terapéutica del fármaco depende, al menos en parte, de dichos metabolitos.

5-Mononitrato de isosorbida. Se dispone de este fármaco en forma de tabletas. No sufre metabolismo de primer paso importante, y en consecuencia su biodisponibilidad después de la administración oral es excelente. El mononitrato tiene una semivida mucho más prolongada que el dinitrato de isosorbida y se formuló en una tableta simple y un preparado de liberación sostenida; ambos tienen acciones más prolongadas que las formas posológicas correspondientes de dinitrato de isosorbida.

Correlación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y la actividad biológica. Administrar nitroglicerina o nitratos de acción prolongada por vía intravenosa en animales anestesiados produce el mismo decremento transitorio (1 a 4 min) de la presión arterial. Puesto que la desnitración reduce mucho la actividad de los nitratos orgánicos, su depuración rápida a partir de la sangre indica que en tales situaciones la duración transitoria de acción se correlaciona con las concentraciones de los compuestos originales. La tasa de desnitración hepática es característica de cada nitrato y está influida por el flujo sanguíneo hepático o la presencia de hepatopatía. En animales de experimentación, la inyección de dosis moderadas de nitratos orgánicos en la vena porta genera escasa actividad vasodepresora o ninguna, lo cual indica que una fracción sustancial del fármaco puede ser inactivada por el metabolismo de primer paso por el hígado (el mononitrato de isosorbida es la excepción).

Tolerancia

Los nitratos orgánicos por vía sublingual deben tomarse en el momento de una crisis de angina, o cuando se anticipa ejercicio o estrés. Ese tratamiento intermitente da como resultado efectos cardiovasculares reproducibles. Sin embargo, la exposición repetida o continua a dosis altas de nitratos orgánicos origina gran atenuación de la magnitud de casi todos sus efectos farmacológicos (Thadani, 1992). La magnitud de la tolerancia está en función de la posología y de la frecuencia con que se administra la preparación.

La tolerancia puede ser consecuencia de la incapacidad del músculo liso de vasos de convertir nitroglicerina en óxido nítrico, que sería la *tolerancia vascular verdadera*, o por activación de mecanismos que no son propios de la pared vascular y en este caso se habla de *seudotolerancia* (Münzel *et al.*, 1996). Se han planteado innumerables mecanismos que explican la tolerancia a nitratos, que incluyen expansión volumétrica, activación neurohumoral, disminución celular de grupos sulfhidrilo y la generación de radicales libres (Thadani, 1994; Rutherford, 1995; Parker y Parker, 1998). En modelos de tolerancia a los nitratos se observa inactivación de la deshidrogenasa de aldehído mitocondrial, una enzima relacionada con la biotransformación de la nitroglicerina (Sydow *et al.*, 2004) asociada tal vez con el estrés oxidativo (Parker, 2004). Un intermedio reactivo que se forma durante la generación de NO a partir de nitratos orgánicos puede dañar e inactivar por sí mismo las enzimas de la vía de activación; la tolerancia podría incluir superóxido derivado del endotelio (Münzel *et al.*, 1995). Son contradictorios los datos clínicos sobre la capacidad de los agentes que modifican el sistema renina-angiotensina-aldosterona, para evitar la tolerancia a nitratos (Parker y Parker, 1998). Un aspecto importante para la interpretación de los estudios clínicos es que entre los fac-

tores que pueden influir en la capacidad de tal modificación para evitar la tolerancia a nitratos están la dosis, de si se administran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o antagonistas de receptores de angiotensina antes de emprender el uso de nitratos, y la histoespecificidad del agente. A pesar de las bases teóricas de que el agotamiento de los grupos sulfhidrilo disminuye la biotransformación de nitratos en óxido nítrico y con ello culmina en tolerancia a los nitratos, los resultados experimentales con donantes de sulfhidrilo hasta la fecha han sido desalentadores. Otros cambios que se observan en el marco de la tolerancia a la nitroglicerina incluyen un aumento de la respuesta a vasoconstrictores, como angiotensina II, serotonina o fenilefrina. La administración de nitroglicerina se acompaña de expansión del volumen plasmático, lo cual puede reflejarse por la reducción del valor hematócrito. La administración de diuréticos como la *hidroclorotiazida* puede mejorar la duración del ejercicio en el enfermo, pero investigaciones cruzadas con diseño adecuado no han demostrado efecto alguno de los diuréticos en la tolerancia a nitratos (Parker *et al.*, 1996).

Una conducta más eficaz para restablecer la respuesta es interrumpir el tratamiento durante 8 a 12 h diariamente, lo que permite que se recupere la eficacia. En pacientes con angina de esfuerzo, suele ser más conveniente omitir las dosis por la noche y ajustar los intervalos posológicos de preparados orales o vestibulares o eliminar la nitroglicerina cutánea. Sin embargo, los enfermos cuya modalidad de angina sugiere que es precipitada por un incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (es decir, que se acompaña de ortopnea o disnea paroxística nocturna) suelen beneficiarse si se continúan los nitratos por la noche y se omiten durante un periodo tranquilo del día. También se observa tolerancia con la *5-mononitrato de isosorbida;* al parecer, un programa posológico excéntrico dos veces al día conserva la eficacia (Parker y Parker, 1998; Thadani *et al.*, 1992).

Si bien estos métodos parecen eficaces, en algunos pacientes aumenta la frecuencia de angina nocturna cuando se utiliza un intervalo sin nitrato mediante parches de nitroglicerina; es posible que estos enfermos requieran otra clase de medicamento antianginoso en este periodo. La tolerancia no es universal y algunos enfermos sólo la presentan de manera parcial. El problema del rebote de angina durante los intervalos sin nitrato es especialmente problemático en el tratamiento de la angina inestable con nitroglicerina intravenosa. A medida que hay tolerancia, es necesario incrementar las dosis para lograr los mismos efectos terapéuticos; por último, a pesar del aumento gradual de las dosis, el medicamento pierde eficacia.

Una forma especial de la tolerancia se ha observado en individuos expuestos a la nitroglicerina en la fabricación de explosivos. Si la protección es inadecuada, los trabajadores pueden sentir cefaleas intensas, desvanecimiento y debilidad postural durante los primeros días de empleo. A continuación aparece tolerancia, pero la cefalea y otros síntomas tal vez reaparezcan después de algunos días lejos del trabajo: la "enfermedad del lunes". El efecto más grave de la exposición crónica es una forma de dependencia a los nitratos orgánicos. Se ha señalado que los trabajadores sin una vasculopatía orgánica demostrable muestran una mayor incidencia de síndromes coronarios agudos en lapsos de 24 a 72 h lejos de su entorno laboral (Parker *et al.*, 1995). En estudios radiográficos también se han encontrado arterioespasmos coronario y digital en el transcurso de la supresión, y la relajación mediante nitroglicerina. Debido al problema potencial de la dependencia a nitratos, parece prudente no suspender los nitratos de manera súbita en quienes han recibido tratamiento a largo plazo con esos compuestos.

Toxicidad y respuestas adversas

Las respuestas adversas al uso terapéutico de nitratos orgánicos casi siempre son consecutivas a efectos sobre el aparato cardiovascular. La cefalea es frecuente y puede ser grave. Por lo general, disminuye luego de algunos días si se continúa el tratamiento y a menudo se controla mediante decremento de la dosis. Quizás aparezcan crisis transitorias de desvanecimiento, debilidad y otras manifestaciones relacionadas con hipotensión postural, en particular si el enfermo permanece de pie e inmóvil, y en ocasiones pueden progresar a pérdida del conocimiento. El *alcohol* al parecer acentúa esta reacción. Tal vez se encuentre a dosis muy bajas de nitratos en pacientes con disfunción del sistema nervioso autónomo. Incluso en el síncope por nitratos grave, las únicas medidas terapéuticas que se requieren son colocar al enfermo en posición adecuada y otros procedimientos para facilitar la circulación venosa. Todos los nitratos orgánicos en ocasiones originan exantema medicamentoso.

Interacción de nitratos con inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Un problema que se encuentra con frecuencia es disfunción eréctil, cuyos factores de riesgo son paralelos a los de la arteriopatía coronaria. En consecuencia, es posible que muchos varones que desean tratarse tal disfunción ya reciban (o tal vez requieran, en especial al aumentar la actividad física) tratamiento antianginoso. La combinación de *sildenafilo* y otros *inhibidores de la fosfodiesterasa 5* (*phosphodiesterase 5*, PDE5) con vasodilatadores de nitrato orgánico puede causar hipotensión extrema.

Las células del cuerpo cavernoso producen NO durante la excitación sexual en respuesta a neurotransmisión no adrenérgica, no colinérgica (Burnett *et al.*, 1992). El NO estimula la formación de GMP cíclico, que conduce a relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos y las arterias penianas, ingurgitación de los cuerpos cavernosos y erección. Es posible aumentar la acumulación de GMP cíclico mediante la inhibición de la familia PDE5 específica de GMP cíclico (Beavo *et al.*, 1994). El sildenafilo (VIAGRA) y sus congéneres inhiben la PDE5 y se demostró que mejoran la función eréctil en pacientes con disfunción de la misma (Goldstein *et al.*, 1998). Un hecho que no sorprende es que los inhibidores de la PDE5 asumieran el estado de medicamentos de recreación de uso amplio. Desde que se introdujo el sildenafilo, se desarrollaron dos inhibidores adicionales de la PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil. El *tadalafilo* (CIALIS) y el *vardenafilo* (LEVITRA) comparten eficacia terapéutica y perfiles de efectos secundarios similares a los del sildenafilo; el tadalafilo tiene un inicio de acción más tardío y una semivida terapéutica más prolongada que la de los otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5). El sildenafilo es el fármaco que se ha caracterizado más ampliamente de estos compuestos, pero los tres inhibidores de la PDE5 están contraindicados en pacientes que reciben vasodilatadores de nitrato orgánico o un antagonista del receptor adrenérgico α (*véase* cap. 10).

Es factible predecir en gran parte los efectos secundarios del sildenafilo y otros inhibidores de la PDE5 con base en sus efectos en esta última. Pueden observarse cefalea, rubor y rinitis y asimismo dispepsia debido a la relajación del esfínter esofágico inferior. El sildenafilo y el vardenafilo también inhiben débilmente la PDE6, la enzima que participa en la transducción de señal de fotorreceptor (Beavo *et al.*, 1994) y puede producir trastornos visuales, más notablemente cambios en la percepción de los tonos de colores o la brillantez (Wallis *et al.*, 1999). El tadalafilo inhibe la PDE11, una isoforma de fosfodiesterasa distribuida ampliamente, pero aún no es clara la importancia clínica de este efecto. La toxicidad más importante de todos estos inhibidores de la PDE5 es hemodinámica. Cuando se administran aislados a varones con arteriopatía coronaria grave, estos medicamentos tienen efectos moderados en la presión arterial y producen una disminución menor del 10% de las presiones sistólica, diastólica y general media y de las presiones sistólica y media de la arteria pulmonar (Herrmann *et al.*, 2000). Sin embargo, el sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo tienen una interacción importante y en potencia peligrosa con nitratos orgánicos, cuyas acciones terapéuticas son mediadas *por* su conversión en NO con el incremento resultante del GMP cíclico. En presencia de un inhibidor de la PDE5, los nitratos aumentan de modo notable el GMP cíclico y pueden producir disminuciones considerables de la presión arterial. Comparados con testigos, los sujetos varones sanos tratados previamente con sildenafilo o los otros inhibidores de la PDE5 mostraron una merma mucho mayor de la presión arterial sistólica cuando recibieron *trinitrato de glicerilo* sublingual y en muchos de ellos se observó una caída mayor de 25 mmHg (Webb *et al.*, 1999). La toxicidad de esta clase de medicamentos es la base para la advertencia de no prescribir inhibidores de la PED5 a pacientes que reciben cualquier forma de nitrato (Cheitlin *et al.*, 1999) y exige interrogar a los enfermos sobre el uso de inhibidores de la PED5 en el transcurso de 24 h antes de administrar nitratos. Quizá se requiera un periodo mayor de 24 h después de la administración de un inhibidor de la PDE5 para utilizar con seguridad nitratos, en especial tadalafilo por su semivida prolongada. Cuando los pacientes presentan hipotensión importante después de la administración combinada de sildenafilo y un nitrato, deben utilizarse para apoyo líquidos y agonistas del receptor adrenérgico α, si se requieren (Cheitlin *et al.*, 1999).

Sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo se metabolizan a través del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) (CYP3A4) y su toxicidad puede aumentar en pacientes que reciben otros sustratos de esta enzima, entre ellos antibióticos macrólidos e imidazol, ciertas estatinas y antirretrovíricos (*véanse* capítulos individuales y cap. 3). Los inhibidores de la PDE5 también pueden prolongar la repolarización cardíaca por bloqueo de I_{Kr} (Geelen *et al.*, 2000). Aunque estas interacciones y efectos son importantes clínicamente, la incidencia total y el perfil de fenómenos adversos observados con inhibidores de la PDE5, cuando se utilizan sin nitratos, son compatibles con la frecuencia básica esperada de los mismos acontecimientos en la población tratada (Zusman *et al.*, 1999). En pacientes con arteriopatía coronaria cuya capacidad de ejercicio indica que no es probable que la actividad sexual precipite angina y que no están recibiendo nitratos, puede considerarse el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5). Este tratamiento debe individualizarse y es necesario proporcionar las advertencias apropiadas sobre el riesgo de toxicidad si se utilizan de manera subsecuente nitratos para angina; esta interacción farmacológica suele persistir alrededor de 24 h con sildenafilo y vardenafilo y mucho más tiempo con tadalafilo. Durante estos periodos, debe utilizarse un tratamiento antianginoso alternativo sin nitratos, como antagonistas del receptor adrenérgico β (Cheitlin *et al.*, 1999).

Aplicaciones terapéuticas

Angina. Las enfermedades que predisponen a la aparición de la angina deben ser tratadas como parte de un programa integral cuyo objetivo primario sea prolongar la vida. Los cuadros como hipertensión, anemia, tirotoxicosis, obesidad, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y ansiedad aguda pueden desencadenar síntomas de angina en muchos enfermos. Se solicitará a la persona que deje de fumar y no coma excesivamente y se corregirán su hipertensión e hiperlipidemia (*véanse* caps. 32 y 35) y se procurará que ingiera diariamente aspirina (ácido acetilsalicílico) (o clopidogrel o *ticlopidina* si no tolera el ácido acetilsalicílico) (*véase* cap. 54). Es necesario evitar la exposición a simpaticomiméticos (p. ej., descongestionantes nasales). El uso de fármacos que modifican la percepción del dolor constituye un método inadecuado para tratar angina, puesto que no se alivia la isquemia miocárdica subyacente.

En el cuadro 31-1 se listan las preparaciones y posologías de los nitritos y los nitratos orgánicos. La rapidez de inicio, duración de acción y probabilidad de que aparezca tolerancia se relacionan con el método de suministrar el fármaco.

Administración sublingual. Debido a su efecto rápido, eficacia establecida desde hace mucho y bajo costo, la nitroglicerina es el fármaco más útil entre los nitratos orgánicos, la cual puede suministrarse por vía sublingual. El inicio de acción ocurre en 1 a 2 min, pero los efectos son indetectables antes que transcurra 1 h luego de la administración. Una dosis inicial de 0.3 mg a menudo aliviará el dolor en el transcurso de 3 min. La absorción puede ser escasa en personas con dentaduras artificiales o con xerostomía. Las tabletas de nitroglicerina son estables, pero deben envasarse en frascos de vidrio y protegerse contra humedad, luz y temperaturas extremas. Las tabletas activas generan sensación de ardor bajo la lengua, pero el hecho de que no surja la sensación ardorosa no predice de modo fiable la pérdida de la actividad; los sujetos, en particular los ancianos, difieren en su capacidad de detectar dicha sensación. Es posible prevenir el dolor de tipo anginoso cuando el medicamento se utiliza de manera profiláctica inmediatamente antes de ejercicio o estrés. Se prescribirá la dosis más pequeña eficaz. Es necesario recomendar a los enfermos que busquen atención médica de inmediato cuando tres tabletas tomadas durante un periodo de 15 min no alivian un ataque sostenido, puesto que esta situación tal vez indique infarto u otra causa del dolor. También se comunicará al paciente que es inútil el intento de evitar el suministro sublingual de nitroglicerina para el dolor de tipo anginoso. Otros nitratos que pueden tomarse por vía sublingual no parecen tener acción más prolongada que la nitroglicerina, puesto que sus semividas sólo dependen de la tasa a la cual se liberan hacia el hígado. No resultan más eficaces que la nitroglicerina, y a menudo son más costosos.

Administración oral. Los nitratos por vía oral con frecuencia se utilizan en la profilaxia contra crisis de angina en pacientes que tienen angina más que ocasional. Deben suministrarse en una posología suficiente para proporcionar concentraciones plasmáticas eficaces después de desintegración hepática de primer paso. A dosis bajas (p. ej., 5 a 10 mg de dinitrato de isosorbida) no son más eficaces que el placebo en el decremento de la frecuencia de angina o en el aumento de la tolerancia al ejercicio. Estudios clínicos en los que se han utilizado dosis más altas de dinitrato de isosorbida (p. ej., 20 mg o más por vía oral cada 4 h) o preparaciones de liberación sostenida de nitroglicerina indican que esos regímenes disminuyen la frecuencia de las crisis de angina y mejoran la tolerancia al ejercicio. Los efectos alcanzan un máximo a los 60 a 90 min y duran 3 a 6 h. En tales circunstancias, las actividades de los metabolitos menos potentes también contribuyen al efecto terapéutico. La administración a largo plazo de dinitrato de isosorbida por vía oral (120 a 720 mg/día) da como resultado persistencia del compuesto original y concentraciones más altas de metabolitos en plasma. Aun así, estas do-

sis tienen más probabilidades de generar efectos adversos y tolerancia problemáticos. También puede demostrarse mejoría prolongada (hasta 4 h) de la tolerancia al ejercicio con una forma oral de liberación sostenida de nitroglicerina, pero se requieren dosis altas (p. ej., 6.5 mg).

Administración cutánea. La aplicación de ungüento de nitroglicerina alivia la angina, prolonga la capacidad para efectuar ejercicio y reducir la depresión del segmento ST de origen isquémico durante actividad intensa, por 4 h o más. El ungüento de nitroglicerina (2%) se aplica en la piel (2.5 a 5 cm) conforme se exprime del tubo; a continuación se disemina en una capa uniforme; es necesario ajustar la dosis a cada paciente; los efectos quedan de manifiesto en el transcurso de 30 a 60 min (aunque la absorción es variable) y duran de 4 a 6 h. El ungüento es en particular útil en el control de la angina nocturna, que suele aparecer antes de 3 h después que el sujeto se acuesta. En los discos de nitroglicerina transdérmicos se utiliza un polímero impregnado con este fármaco (unido a un vendaje adhesivo) que permite absorción gradual y proporciona una concentración plasmática continua de nitrato durante 24 h. El inicio de acción es lento; los efectos máximos ocurren en 1 a 2 h. Para evitar tolerancia y pérdida del efecto terapéutico, es necesario interrumpir el tratamiento al menos 8 h cada día. Con este régimen, a menudo se obtiene profilaxia a largo plazo de ataques de isquemia.

Nitroglicerina transmucosa o bucal. Esta presentación se inserta bajo el labio superior por arriba de los incisivos, donde se adhiere a las encías y se disuelve de modo gradual y uniforme. Los efectos hemodinámicos se observan en 2 a 5 min; por ende, es útil en la profilaxia a corto plazo de angina. La liberación de nitroglicerina hacia la circulación continúa durante un periodo prolongado y la tolerancia al ejercicio puede aumentar hasta por cinco horas.

Insuficiencia cardíaca congestiva.

La utilidad de los nitrovasodilatadores para aliviar la congestión pulmonar e incrementar el gasto cardíaco en insuficiencia cardíaca congestiva se encuentra bien establecida y se analiza en el capítulo 33.

Angina de pecho inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

El término *angina de pecho inestable* suele utilizarse para describir una gama amplia de entidades clínicas que se caracterizan por empeoramiento agudo o subagudo de los síntomas de angina en un paciente. El pronóstico variable de la angina inestable indica sin duda la gama amplia de entidades clínicas que se incluyen con este término. En fecha más reciente, se dirigieron los estudios a identificar a los pacientes con angina inestable con base en sus riesgos de resultados adversos subsecuentes, como infarto de miocardio o muerte. En este contexto ha sido útil el término *síndrome coronario agudo:* un hecho común a la mayor parte de las presentaciones clínicas de este síndrome es la alteración de una placa coronaria que conduce a la agregación local de plaquetas y trombosis en la pared arterial con oclusión parcial o total subsecuente del vaso. Hay cierta variabilidad en la patogenia de la angina inestable, y la ateroesclerosis gradualmente progresiva origina algunos casos de angina de esfuerzo de nuevo inicio. Con menor frecuencia, el vasoespasmo en vasos coronarios con ateroesclerosis mínima explicaría algunos casos en los que la angina en reposo no ha sido precedida por síntomas de angina de esfuerzo. En su mayor parte, los principios fisiopatológicos que sustentan el tratamiento de la angina de esfuerzo (que se dirigen a disminuir la *demanda* de oxígeno por el miocardio) tienen una eficacia limitada en la terapéutica de síndromes coronarios agudos que se caracterizan por una insuficiencia del *aporte* de oxígeno al miocardio (sangre).

Notablemente, el grado de estenosis coronaria se correlaciona muy poco con la probabilidad de rotura de la placa. Son eficaces los medicamentos que reducen el consumo miocárdico de oxígeno por disminución de la precarga ventricular (nitratos) o reducción de la frecuencia cardíaca y la contractilidad ventricular (utilizando antagonistas del receptor adrenérgico β), pero los tratamientos adicionales se dirigen a la placa ateroesclerótica en sí misma y las consecuencias (o prevención) de su rotura. Como se comenta más adelante, estos tratamientos incluyen combinaciones de: 1) antiplaquetarios, incluyendo aspirina y clopidogrel; 2) antitrombínicos como heparina y trombolíticos; 3) terapéuticas antiintegrina que inhiben de manera directa la agregación de plaquetas mediada por glucoproteína (GP)IIb/IIIa; 4) métodos mecanofarmacológicos con prótesis intracoronarias que administran el medicamento por vía percutánea y se despliegan, y 5) cirugía de derivación coronaria en pacientes seleccionados.

Aunados a nitratos y antagonistas del receptor adrenérgico β, los antiplaquetarios representan el elemento fundamental del tratamiento del síndrome coronario agudo (Lange y Hills, 2004). La aspirina (*véase* más adelante en este capítulo) inhibe la agregación de plaquetas y mejora la supervivencia (Yeghiazarians *et al.*, 2000). Al parecer, la heparina (no fraccionada o de peso molecular bajo) también reduce la angina y previene infarto. Estos fármacos y otros relacionados se comentan más ampliamente en los capítulos 26 y 54. Como se comenta más adelante, los medicamentos antiintegrina dirigidos contra la integrina plaquetaria GPIIb/IIIa (incluyendo abciximab, tirofibán y eptifibitida) son eficaces combinados con heparina. Los nitratos son útiles para reducir tanto el vasoespasmo como para disminuir el consumo de oxígeno del miocardio reduciendo el esfuerzo de la pared ventricular. La administración intravenosa de nitroglicerina permite obtener rápido concentraciones altas del fármaco. Debido a que este medicamento se degrada con rapidez, es posible ajustar la dosis de manera rápida y con seguridad cuando se utiliza la vía intravenosa. Si hay vasoespasmo coronario, es probable que sea eficaz la nitroglicerina intravenosa, aunque en algunos pacientes tal vez sea necesario añadir un bloqueador del canal del Ca^{2+} a fin de controlar el problema. Por el posible riesgo de hipotensión profunda, deben suspenderse los nitratos y administrarse tratamiento antianginoso si los pacientes recibieron un inhibidor de la PDE5 en el transcurso de 24 h (*véase* antes en este capítulo).

Infarto agudo de miocardio.

Las maniobras terapéuticas en el infarto de miocardio (*myocardial infarction,* MI) se dirigen a reducir el tamaño del infarto; preservar o recuperar tejido viable disminuyendo la demanda de oxígeno del miocardio, y prevenir el remodelado ventricular que podría conducir a insuficiencia cardíaca.

En pacientes con MI, es común administrar nitroglicerina a fin de aliviar el dolor isquémico, pero muy pocas pruebas indican que los nitratos mejoran la mortalidad en el infarto de miocardio (MI). Debido a que reducen la precarga ventricular por vasodilatación, estos medicamentos son eficaces para aliviar la congestión pulmonar. En enfermos con infarto del ventrículo derecho, es necesario evitar una disminución de la precarga ventricular porque en este contexto clínico se requieren presiones de llenado del hemicardio derecho más altas. Los nitratos están contraindicados relativamente en pacientes con hipotensión general. Según los lineamientos de la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC), "no deben utilizarse nitratos si la hipotensión limita la administración de bloqueadores β, que tienen efectos saludables más potentes" (Antman *et al.*, 2004).

Debido a que la causa inmediata del MI es una trombosis intracoronaria, son muy importantes los tratamientos de reanudación del riego utilizando, cuando es posible, intervenciones coronarias percutáneas (*percutaneous coronary interventions*, PCI) directas en un MI agudo, por lo general mediante prótesis intracoronarias con elusión de fármacos (Antman *et al.*, 2004). En los hospitales se administran trombolíticos cuando no se lleva a cabo una PCI urgente, pero los resultados son mejores con la PCI directa que con el tratamiento trombolítico (Antman *et al.*, 2004) (*véase* comentario de tratamientos trombolíticos y antiplaquetarios en el capítulo 54).

Angina variante (de Prinzmetal). En situaciones normales, las coronarias de gran calibre contribuyen poco a la resistencia coronaria. Aun así, en la angina variante la constricción coronaria origina reducción del flujo sanguíneo y dolor de origen isquémico. Se ha elaborado la hipótesis de que múltiples mecanismos participan en el inicio del vasoespasmo, incluyendo la lesión de células endoteliales (Friesinger y Robertson, 1986). En tanto los nitratos de acción prolongada solos en ocasiones resultan eficaces para suprimir crisis de angina variante, más a menudo se requiere tratamiento adicional con bloqueadores de los canales del Ca^{2+}. Puesto que se ha demostrado que estos últimos, pero no los nitratos, influyen de manera favorable sobre la mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio en angina variante, han de incluirse en el tratamiento.

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL Ca^{2+}

Los canales del Ca^{2+} sensibles a voltaje (tipo L o canales lentos) median la entrada de Ca^{2+} extracelular al músculo liso, los miocitos cardíacos y las células de nudo sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) en respuesta a la despolarización eléctrica. Tanto en el músculo liso como en los miocitos cardíacos, el Ca^{2+} es un estimulante de la contracción, aunque por mecanismos diferentes. Los antagonistas del canal del Ca^{2+}, también denominados *bloqueadores de entrada del* Ca^{2+}, inhiben la función del canal del Ca^{2+}. En el músculo liso vascular, ello da lugar a relajación, sobre todo en los lechos arteriales. Estos medicamentos también pueden producir efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos en el corazón.

Historia. Las investigaciones que Fleckenstein y Godfraind *et al*. realizaron en el decenio de 1960 fueron el punto de partida del concepto de que los fármacos modifican la contracción cardíaca y del músculo liso al bloquear la penetración del calcio en los miocitos. Godfraind *et al*. demostraron que la capacidad de los análogos de difenilpiperazina, *cinarizina* y *lidoflazina*, para evitar la contracción del músculo liso en vasos, inducida por algunos agonistas, podía ser rebasada si se incrementaba la concentración del calcio en el medio extracelular; para describir a tales agentes, utilizaron el término *antagonista del calcio* (Godfraind *et al.*, 1986).

En 1962, Hass y Hartfelder informaron que el *verapamilo*, un vasodilatador coronario putativo, poseía efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos que no se observaron al utilizar otros vasodilatadores, como la nitroglicerina. En 1967, Fleckenstein sugirió que el efecto inotrópico negativo dependía de inhibición del acoplamiento entre excitación y contracción, y que el mecanismo comprendía reducción del movimiento de Ca^{2+} hacia los miocitos cardíacos. También se demostró después que un derivado del verapamilo, el *galopamilo*, y otros compuestos, como la *nifedipina*, bloquean el movimiento del Ca^{2+} a través del canal del calcio del miocito en el corazón o el canal lento (*véase* cap. 34), y con ello alteraron la fase "estable" del potencial de acción del corazón. Más adelante se ha señalado que fármacos de muy diversas clases químicas alteran la contracción del músculo cardíaco y de fibra lisa al bloquear o "antagonizar" la penetración del calcio por los canales en la membrana del miocito.

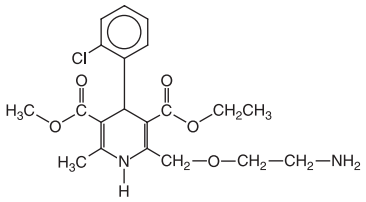
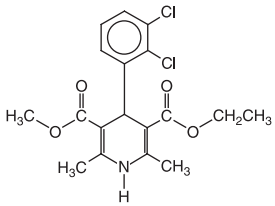
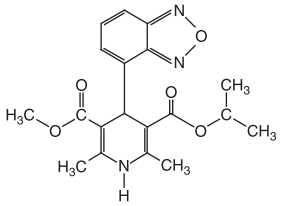
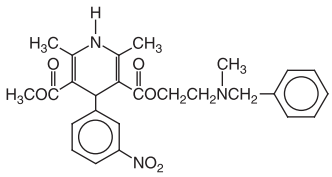
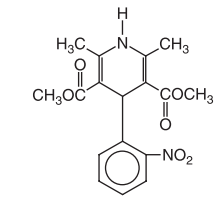
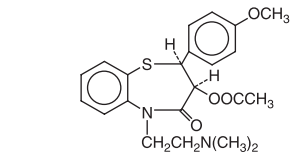
Propiedades químicas. Los 10 antagonistas de canales del Ca^{2+}, que se han aprobado para uso clínico en Estados Unidos, poseen estructuras químicas diversas. Se han examinado cinco clases de compuestos: fenilalquilaminas, dihidropiridinas, benzotiazepinas, difenilpiperazinas y una diarilaminopropilamina. En la actualidad, en Estados Unidos están aprobados para uso clínico verapamilo (una fenilalquilamina); *diltiazem* (una benzotiazepina); nifedipina, *amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina* y *nimodipina* (dihidropiridinas), y *bepridilo* (un éter de diarilaminopropilamina que sólo se utiliza para angina resistente). En el cuadro 31-2 se muestran sus estructuras y especificidades. Aunque estos fármacos suelen agruparse como "bloqueadores del canal del calcio", hay diferencias fundamentales entre verapamilo, diltiazem y las dihidropiridinas, en especial con respecto a las características farmacológicas, interacciones medicamentosas y efectos tóxicos.

Mecanismos de acción. El incremento de la concentración de Ca^{2+} citosólico aumenta la contracción de las células de músculo liso cardíacas y vasculares. A fin de iniciar la contracción de miocitos cardíacos, es más importante el ingreso de Ca^{2+} extracelular (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}). La liberación de Ca^{2+} de sitios de depósito extracelulares también contribuye a la contracción en músculo liso vascular, de modo particular en algunos lechos vasculares. Las concentraciones de Ca^{2+} citosólico pueden aumentar por diversos estímulos contráctiles. Por tanto, muchas hormonas y neurohormonas aumentan la entrada de Ca^{2+} a través de los llamados canales operados por receptor, en tanto que las concentraciones externas altas de K^+ y los estímulos eléctricos despolarizantes incrementan la entrada de Ca^{2+} a través de canales sensibles a voltaje u "operados por potencial". Los antagonistas del canal del Ca^{2+} actúan por unión a la subunidad α_1 de los canales del Ca^{2+} tipo L y disminución del flujo de Ca^{2+} a través del canal.

Los canales sensibles al voltaje contienen dominios de secuencia homóloga que están dispuestos en tándem dentro de una subunidad grande única. Además de la subunidad principal formadora de canales (denominada α_1), los canales del Ca^{2+} contienen varias otras subunidades relacionadas (que se denominan α_2, β, γ y δ) (Schwartz, 1992). Los canales del Ca^{2+} sensibles a voltaje se han dividido en al menos tres subtipos con base en sus conductancias y sensibilidades al voltaje (Schwartz, 1992; Tsien *et al.*, 1988). Los canales mejor caracterizados hasta la fecha son los subtipos L, N y T, aunque se han identificado los conductos P/Q y R. Únicamente el canal tipo L es sensible a los bloqueadores de canales del Ca^{2+} dihidropiridina. Los cationes divalentes grandes como Cd^{2+} y Mn^{2+} bloquean una gama más amplia de canales del Ca^{2+}. Todos los bloqueadores aprobados de canales del calcio se ligan a la subunidad α_1 del canal del calcio de tipo L, que es la principal unidad "porógena" de dicho canal; la subunidad mencionada, que tiene 200 000 a 250 000 daltones, se vincula con una subunidad $\alpha_2\delta$ ligada a disulfuro de unos 140 000 daltones y otra subunidad β intracelular de 55 000 a 72 000 daltones. Las subunidades α_1 comparten una topología común de cuatro dominios homólogos (I, II, III y IV), cada uno compuesto de seis supuestos segmentos transmembrana (S1 a S6). Las

Cuadro 31-2

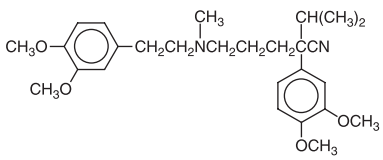
*Bloqueadores del canal del Ca^{2+}: estructuras químicas y algunos efectos cardiovasculares relativos**

ESTRUCTURA QUÍMICA (NOMBRES GENÉRICOS Y COMERCIALES)	VASODILATACIÓN (FLUJO CORONARIO)	SUPRESIÓN DE LA CONTRACTILIDAD CARDÍACA	SUPRESIÓN DE LA AUTOMATICIDAD (NUDO SA)	SUPRESIÓN DE LA CONDUCCIÓN (NUDO AV)
 Amlodipina (NORVASC)	5	1	1	0
 Felodipina (PLENDIL)	5	1	1	0
 Isradipina (DYNACIRC)	NR	NR	NR	NR
 Nicardipina (CARDENE, otros compuestos)	5	0	1	0
 Nifedipina (ADALAT, PROCARDIA)	5	1	1	0
 Diltiazem (CARDIZEM; DILACOR-XR, otros compuestos)	3	2	5	4

(Continúa)

Cuadro 31-2

Bloqueadores del canal del Ca^{2+}: estructuras químicas y algunos efectos cardiovasculares relativos (continuación)*

ESTRUCTURA QUÍMICA (NOMBRES GENÉRICOS Y COMERCIALES)	VASODILATACIÓN (FLUJO CORONARIO)	SUPRESIÓN DE LA CONTRACTILIDAD CARDÍACA	SUPRESIÓN DE LA AUTOMATICIDAD (NUDO SA)	SUPRESIÓN DE LA CONDUCCIÓN (NUDO AV)
 Verapamilo (CALAN, ISOPTIN, VERELAN, COVERA-HS)	4	4	5	5

*Los efectos cardiovasculares relativos se califican de sin efecto (0) al más notable (5). NR, no calificado *(not ranked)*. (Modificado de Julian, 1987; Taira, 1987.)

subunidades $\alpha_2\delta$ y β modulan a la subunidad α_1. Los bloqueadores fenilalquilamínicos de canales del calcio se ligan al segmento 6 transmembrana del dominio IV (IVS6); los bloqueadores benzotiazepínicos de dicho canal se unen al puente citoplásmico entre los dominios III (IIIS) y IV (IVS) y los bloqueadores dihidropiridínicos de tales canales se fijan al segmento transmembrana de los dominios III (IIIS6) y IV (IVS6). Los tres sitios de receptores separados están unidos por vínculos alostéricos (Hockerman *et al.*, 1997; Abernethy y Schwartz, 1999). Los efectos vasculares y cardíacos de algunos de los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} se resumen más adelante y en el cuadro 31-2.

Propiedades farmacológicas

Efectos cardiovasculares. ***Efectos en el tejido vascular.*** Si bien existe alguna participación de las corrientes del Na^+, la despolarización de las células de músculo liso vascular depende principalmente del flujo de entrada del Ca^{2+}. La contracción de células de músculo liso vascular tal vez dependa de al menos tres mecanismos. En primer lugar, los canales del Ca^{2+} sensibles a voltaje se abren en respuesta a la despolarización de la membrana, y el Ca^{2+} extracelular se mueve por su gradiente electroquímico (casi 1.5 a 120 mm) hacia la célula. Después del cierre de los canales del Ca^{2+}, se requiere un periodo finito antes que los canales puedan abrirse de nuevo en respuesta a un estímulo. Segundo, las contracciones inducidas por agonistas que ocurren sin despolarización de la membrana resultan de la estimulación de la fosfolipasa C (*phospholipase C,* PLC)-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate,* IP_3), que origina la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico (Berridge, 1993). Esta liberación del Ca^{2+} intracelular mediada por receptor puede desencadenar más flujo hacia adentro del Ca^{2+} extracelular. En tercer lugar, los canales del Ca^{2+} operados por receptor permiten la entrada de Ca^{2+} extracelular en respuesta a la ocupación del receptor.

Un incremento del Ca^{2+} citosólico aumenta la unión del Ca^{2+} a la proteína calmodulina. El complejo de Ca^{2+}-calmodulina activa a su vez a la cinasa de cadena ligera de miosina, con fosforilación resultante de esta cadena. Esa fosforilación favorece la interacción entre actina y miosina, y la contracción del músculo liso. Los antagonistas de los canales del Ca^{2+} inhiben los canales del Ca^{2+} dependientes de voltaje en el músculo liso vascular a concentraciones mucho más reducidas que las necesarias para interferir en la liberación del Ca^{2+} intracelular o para bloquear canales del Ca^{2+} operados por receptor. Todos los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} relajan el músculo liso arterial, pero tienen poco efecto sobre casi todos los lechos venosos, de ahí que no afecten mucho la precarga cardíaca.

Efectos en las células cardíacas. Los mecanismos comprendidos en el acoplamiento entre excitación y contracción en el corazón difieren de aquellos que actúan en el músculo liso vascular, por cuanto una porción de las dos corrientes hacia adentro es transportada por el Na^+ a través del canal rápido, además de la transportada por Ca^{2+} por medio del canal lento. Dentro del miocito cardíaco, el Ca^{2+} se une a troponina, se anula el efecto inhibidor de esta última sobre el aparato contráctil, y la actina y miosina interactúan para generar contracción. Así, los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} producen un efecto inotrópico negativo. Si bien esto es cierto para todas las clases de bloqueadores de los canales del Ca^{2+}, el mayor grado de vasodilatación periférica que se observa con las dihidropiridinas se acompaña de suficiente incremento del tono simpático mediado por barorreflejo para superar el efecto inotrópico negativo. El diltiazem también puede inhibir el intercambio de Na^+-Ca^{2+} mitocondrial (Schwartz, 1992).

En los nudos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), la despolarización depende en gran parte del movimiento del Ca^{2+} a través del canal lento. El efecto de un bloqueador de los canales del Ca^{2+} sobre la conducción auriculoventricular y sobre la frecuencia del marcapaso del nudo sinusal depende de si el fármaco retrasa o no la recuperación del canal lento (Schwartz, 1992). Si bien la nifedipina reduce la corriente de entrada lenta, de una manera dependiente de

la dosis, no afecta la tasa de recuperación del canal lento del Ca^{2+}. El bloqueo de canal causado por la nifedipina y dihidropiridinas relacionadas también muestra poca dependencia de la frecuencia de estimulación. En las dosis que se utilizan en clínica, la nifedipina no afecta la conducción por el nudo. En contraste, el verapamilo no sólo reduce la magnitud de la corriente de Ca^{2+} por el canal lento, sino que también disminuye la tasa de recuperación del canal. Además, el bloqueo del canal causado por verapamilo (y en menor grado por diltiazem) aumenta conforme lo hace la frecuencia de estimulación, fenómeno conocido como *dependencia de frecuencia* o *dependencia de uso*. El verapamilo y el diltiazem deprimen la frecuencia del marcapaso del nudo sinusal y toman lenta la conducción AV; este último efecto es la base para su utilización en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares (*véase* cap. 34). Al igual que el verapamilo, el bepridilo inhibe las corrientes de entrada tanto lenta del Ca^{2+} como rápida del Na^{+}. Posee efecto inotrópico negativo directo. Sus propiedades electrofisiológicas hacen lenta la frecuencia cardíaca, prolongan el periodo rebelde efectivo del nudo AV y, lo que es importante, alargan el intervalo QTc. Particularmente cuando hay hipopotasiemia, este último efecto puede relacionarse con taquicardia polimorfa *(torsades de pointes)*, una arritmia ventricular en potencia letal (*véase* cap. 34).

Efectos hemodinámicos. Todos los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} que se han aprobado para uso clínico disminuyen la resistencia vascular coronaria y aumentan el flujo sanguíneo coronario. Las dihidropiridinas son vasodilatadores más potentes *in vivo* e *in vitro* que el verapamilo, que es más potente que el diltiazem. Los efectos hemodinámicos de cada uno de esos compuestos varían, dependiendo de la vía de administración y de la magnitud de la disfunción del ventrículo izquierdo.

La nifedipina por vía intravenosa aumenta el flujo sanguíneo hacia el antebrazo, con poco efecto sobre el estancamiento venoso; esto indica dilatación selectiva de los vasos de resistencia arterial. El decremento de la presión arterial desencadena reflejos simpáticos, con taquicardia e inotropismo positivo resultantes. La nifedipina también genera efectos inotrópicos negativos directos *in vitro*. No obstante, relaja el músculo liso vascular a concentraciones mucho menores que las que se requieren para lograr efectos directos notorios sobre el corazón. De este modo, disminuyen la resistencia arteriolar y la presión arterial, mejoran la contractilidad y la función ventricular segmentaria y se observa incremento moderado de la frecuencia y el gasto cardíacos (Serruys *et al.*, 1983). Después de administrar nifedipina por vía oral, la dilatación arterial incrementa el flujo sanguíneo periférico; el tono venoso no cambia.

Las otras dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina y nimodipina) comparten muchos de los efectos cardiovasculares de la nifedipina. La amlodipina es una dihidropiridina con absorción lenta y efecto prolongado. Con una semivida en plasma de 35 a 50 h, aumentan los valores plasmáticos y el efecto durante 7 a 10 días de administración diaria de una dosis constante. La amlodipina produce vasodilatación arterial periférica y dilatación coronaria, con un perfil hemodinámico similar al de la nifedipina. Sin embargo, hay menos taquicardia refleja con la amlodipina posiblemente porque la semivida prolongada produce máximos y mínimos menores en las concentraciones plasmáticas (van Zwieten y Pfaffendorf, 1993; Taylor, 1994; Lehmann *et al*., 1993). La felodipina puede tener una especificidad vascular incluso mayor que la nifedipina o la amlodipina. A concentraciones que producen vasodilatación, no hay un efecto inotrópico negativo. Igual que la nifedipina, la felodipina activa de manera indirecta el sistema nervioso simpático y da lugar a un incremento de la frecuencia cardíaca (Todd y Faulds, 1992). La nicardipina tiene propiedades antianginosas similares a las de la nifedipina y puede ser selectiva para vasos coronarios. La isradipina también produce la vasodilatación periférica típica que se observa con otras dihidropiridinas, pero debido a sus efectos inhibidores en el nudo SA, no aumenta la frecuencia cardíaca, o muy poco. Sin embargo, esta acción inhibidora no se extiende a los miocitos cardíacos, porque no se observa efecto cardiodepresor. A pesar de la acción cronotrópica negativa, al parecer, la isradipina tiene poco efecto en el nudo AV, de tal manera que puede utilizarse en pacientes con bloqueo AV o combinada con un antagonista del receptor adrenérgico β. En general, debido a su falta de depresión miocárdica y, en mayor o menor grado, ausencia de efecto cronotrópico negativo, las dihidropiridinas son menos eficaces para monoterapia en la angina estable que el verapamilo, diltiazem o un antagonista del receptor adrenérgico β. La nisoldipina es más de 1 000 veces más potente para prevenir la contracción de músculo liso vascular en el ser humano que para evitar la contracción de músculo cardíaco humano *in vitro*, sugiriendo así un grado alto de selectividad vascular (Godfraind *et al.*, 1992). Aunque la nisoldipina tiene una semivida de eliminación corta, se desarrolló un preparado de liberación sostenida que es eficaz como antianginoso. La nimodipina tiene una liposolubilidad alta y se elaboró como un fármaco para relajar la vasculatura cerebral. Es eficaz para inhibir el vasoespasmo cerebral y se ha utilizado principalmente para el tratamiento de pacientes con defectos neurológicos acompañados de vasoespasmo cerebral después de una hemorragia subaracnoidea.

Se ha demostrado que el bepridilo reduce la presión arterial y la frecuencia cardíaca en sujetos con angina de esfuerzo estable. También incrementa el rendimiento del ventrículo izquierdo en sujetos con angina, pero su espectro de efectos adversos (*véase* más adelante en este capítulo) limita su utilización a enfermos en verdad resistentes al tratamiento.

El verapamilo es un vasodilatador menos potente *in vivo* que las dihidropiridinas. Al igual que estos últimos compuestos, causa poco efecto sobre los vasos de resistencia venosa a concentraciones que producen dilatación arteriolar. Con dosis de verapamilo que bastan para generar vasodilatación arterial periférica, hay más consecuencias cronotrópicas, dromotrópicas e inotrópicas negativas directas que con las dihidropiridinas. El verapamilo por vía intravenosa causa decremento de la presión arterial debido a disminución de la resistencia vascular, pero la taquicardia refleja disminuye o queda abolida por el efecto cronotrópico negativo directo del compuesto. Su efecto inotrópico negativo intrínseco queda parcialmente compensado tanto por un decremento de la poscarga como por el aumento reflejo del tono adrenérgico. De este modo, en pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva, el rendimiento ventricular no se altera, y en realidad puede mejorar en especial si la isquemia limita el rendimiento. Por el contrario, en personas con insuficiencia cardíaca congestiva, el verapamilo por vía intravenosa puede causar notorio decremento de la contractilidad y de la función del ventrículo izquierdo. Por vía oral, este fármaco da como resultado disminución de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial, sin cambio de la frecuencia cardíaca. El alivio de la angina inducida por marcapaso, que se observa con dicho medicamento, se debe sobre todo a reducción de la demanda miocárdica de oxígeno.

El diltiazem por vía intravenosa puede dar como resultado inicialmente un notorio decremento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial, lo cual desencadena aumento reflejo de la frecuencia y el gasto cardíacos. La frecuencia cardíaca disminuye entonces por debajo de las cifras iniciales debido al efecto cronotrópico negativo directo del fármaco. Administrar diltiazem por vía oral origina disminución sostenida tanto de la frecuencia cardíaca como de la presión arterial

media. A pesar de que el diltiazem y el verapamilo producen efectos similares sobre los nudos SA y AV, el efecto inotrópico negativo del primero es más moderado.

El efecto de los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} sobre la relajación ventricular diastólica (el estado lusitrópico del ventrículo) es complejo. El efecto directo de varios de esos medicamentos, evaluado cuando se administran por vía intracoronaria, consiste en deterioro de la relajación (Amende *et al.*, 1983; Serruys *et al.*, 1983; Walsh y O'Rourke, 1985). Aunque varios estudios clínicos han sugerido mejoría de las tasas de llenado máximo del ventrículo izquierdo cuando se aplicó verapamilo, nifedipina, nisoldipina o nicardipina por vía general (Bonow *et al.*, 1982; Paulus *et al.*, 1983), es necesario ser cauto al extrapolar este cambio de las tasas de llenado al aumentar la relajación. Dada la gran complejidad de la relajación ventricular, el efecto de incluso un fármaco único puede ser pleiotrópico. Si la estimulación refleja del tono simpático incrementa las concentraciones miocárdicas de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico, la lusitropía aumentada dará como resultado o puede tener más peso que un efecto lusitrópico negativo directo. De igual modo, una reducción de la poscarga mejorará el estado lusitrópico. Además, si hay mejoría de la isquemia, se reducirá el efecto lusitrópico negativo de la contracción asimétrica del ventrículo izquierdo. En cualquier paciente dado, no es posible determinar *a priori* la suma total de tales efectos. De este modo, es necesario ser cauto al usar bloqueadores de los canales del Ca^{2+} para este propósito; es ideal si es factible establecer de manera objetiva el resultado final antes de instituir el tratamiento.

Absorción, biotransformación y excreción. Si bien la absorción de estos compuestos es casi completa después de proporcionarlos por vía oral, su biodisponibilidad se halla reducida, a veces de manera notoria, debido a metabolismo hepático de primer paso. Los efectos de esos compuestos quedan de manifiesto en el transcurso de 30 a 60 min luego de una dosis oral, con la excepción de los fármacos que se absorben con mayor lentitud y tienen acción más prolongada: amlodipina, isradipina y felodipina. Para comparación, los efectos máximos del verapamilo ocurren antes de 15 min después de su aplicación por vía intravenosa. Todos esos medicamentos están unidos en un grado alto a proteínas plasmáticas (70 a 98%); sus semividas de eliminación son muy variables y pueden ser de 1.3 a 64 h. Durante administración repetida por vía oral, la biodisponibilidad y semivida tal vez se incrementen a causa de la saturación del metabolismo hepático. Un metabolito importante del diltiazem es el desacetildiltiazem, que tiene alrededor de 50% de la potencia de aquél como vasodilatador. La *N*-desmetilación del verapamilo da como resultado producción de norverapamilo, que es biológicamente activo pero mucho menos potente que el compuesto original. La semivida del norverapamilo es de casi 10 h. Los metabolitos de las dihidropiridinas son inactivos o débilmente activos. En sujetos con cirrosis hepática, las biodisponibilidades y las semividas de los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} quizá se encuentren aumentadas, y es necesario reducir la posología en consecuencia. Las semividas de esos compuestos también pueden ser más prolongadas en pacientes de mayor edad. Salvo el diltiazem y la nifedipina, todos los bloqueadores de canales del calcio se expenden y administran en la forma de mezclas racémicas (Abernethy y Schwartz, 1999).

Toxicidad y respuestas adversas. Los efectos adversos más frecuentes causados por los antagonistas de los canales del Ca^{2+}, en particular las dihidropiridinas, se deben a vasodilatación excesiva. Entre los síntomas se incluyen vértigo, hipotensión, cefalea, rubor, disestesia digital y náusea. También es posible que haya estreñimiento, edema periférico, tos, sibilancias y edema pulmonar. La nimodipina produce calambres musculares cuando se proporciona a las dosis grandes que se requieren para obtener un efecto beneficioso en sujetos con hemorragia subaracnoidea. Los hallazgos secundarios menos frecuentes son exantemas, somnolencia y, en ocasiones, aumentos menores de las pruebas de función hepática. Esos efectos adversos por lo general son benignos y se abaten con el tiempo o con el ajuste de la dosis. Se ha informado empeoramiento de la isquemia miocárdica en dos estudios hechos con la nifedipina, un producto dihidropiridínico (Schulz *et al.*, 1985; Egstrup y Anderson, 1993). En ambos estudios, empeoró la angina en sujetos con circulación colateral coronaria demostrable por métodos angiográficos. El empeoramiento de la angina quizá fue consecuencia de la hipotensión excesiva y de la disminución del riego coronario, de la vasodilatación coronaria selectiva en regiones no isquémicas del miocardio (como robo coronario, dado que los vasos que llevan sangre a regiones isquémicas quizá ya estaban dilatados al máximo desde antes) o de un incremento en la necesidad de oxígeno por aumento del tono simpático y taquicardia excesiva. En el estudio de la monoterapia con una presentación de nisoldipina de liberación inmediata, la dihidropiridina no fue mejor que el placebo y se acompañó de una tendencia a producir una mayor incidencia de efectos adversos graves, proceso denominado *proisquemia* (Waters, 1991).

Aun cuando se han informado bradicardia, asístole transitoria y exacerbación de la insuficiencia cardíaca con el verapamilo, esas respuestas casi siempre han ocurrido después de aplicar este último por vía intravenosa, en pacientes con enfermedad del nudo SA o alteraciones de la conducción del nudo AV, o en presencia de bloqueo del receptor adrenérgico β. El uso de verapamilo por vía intravenosa con un antagonista de los receptores adrenérgicos β está contraindicado debido a la mayor propensión a bloqueo auriculoventricular, depresión grave de la función ventricular, o ambos. Los individuos con disfunción ventricular, alteraciones de la conducción del nudo SA o AV, y presiones sistólicas menores de 90 mmHg no deben recibir verapamilo o diltiazem, en particular por vía intravenosa. Algunos de los antagonistas de los canales del Ca^{2+} incrementan la concentración plasmática de digoxina, aunque por lo regular nunca aparece toxicidad por dicho glucósido cardíaco. De este modo, el verapamilo está contraindicado en el tratamiento de la toxicidad por digitálicos; es posible que se exacerben los trastornos de la conducción del nudo AV. El bepridilo, por sus propiedades antiarrítmicas y su capacidad para prolongar el intervalo QTc, puede originar efectos adversos arrítmicos graves. En especial cuando hay hipopotasiemia, bradicardia, o ambas, quizá se observe taquicardia polimorfa *(torsades de pointes)*, una arritmia en potencia le-

tal. También se ha informado agranulocitosis. Debido a tales consecuencias adversas graves, este fármaco ha de reservarse para pacientes con resistencia a todos los otros tratamientos médicos y quirúrgicos apropiados.

Varios estudios originaron preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo de la nifedipina de acción corta (Opie *et al.*, 2000). El mecanismo propuesto de este efecto adverso estriba en una vasodilatación súbita con activación simpática refleja. Al parecer, no hay taquicardia refleja importante ni resultados adversos a largo plazo por el tratamiento con las formas de nifedipina de liberación sostenida o con bloqueadores dihidropiridina del Ca^{2+} como amlodipina y felodipina, que tienen farmacocinética más favorable (más lenta).

Aplicaciones terapéuticas

Angina variante. La angina variante resulta de un flujo reducido en lugar de un incremento de la demanda de oxígeno. Estudios clínicos con testigos han mostrado la eficacia de los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} en el tratamiento de este tipo de angina (Gibbons *et al.*, 2002). Esos fármacos permiten atenuar el vasoespasmo inducido por *ergonovina* en sujetos con angina variante, lo cual sugiere que la protección en dicho tipo de angina se debe a dilatación coronaria más que a alteraciones de la hemodinámica periférica.

Angina de esfuerzo. Los antagonistas de los canales del Ca^{2+} también son eficaces en la terapéutica de la angina de esfuerzo o inducida por ejercicio. La utilidad de tales compuestos quizá dependa del incremento del flujo sanguíneo debido a dilatación coronaria, por decremento de la demanda miocárdica de oxígeno (a consecuencia de disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca o de la contractilidad), o de ambos aspectos. Muchos estudios doble ciego con testigos que recibieron placebo han mostrado que esos fármacos disminuyen el número de crisis de angina y atenúan la depresión del segmento ST inducida por ejercicio.

El *doble producto*, que se calcula como frecuencia cardíaca × presión sistólica, constituye una medida indirecta de la demanda miocárdica de oxígeno. Dado que esos medicamentos reducen el doble producto (o demanda de oxígeno) a una carga de trabajo externo dada, y el valor del doble producto durante ejercicio máximo no se altera, el efecto beneficioso de los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} probablemente se debe de manera primaria a decremento de la demanda de oxígeno más que a incremento del flujo coronario.

Como se describió, los antagonistas de los canales del Ca^{2+}, en particular las dihidropiridinas, pueden agravar los síntomas de angina en algunos pacientes cuando se utilizan sin un antagonista de los receptores adrenérgicos β. Este efecto adverso no es notorio con el diltiazem o el verapamilo a causa de la capacidad limitada para inducir vasodilatación periférica y taquicardia refleja notorias. El tratamiento concurrente con nifedipina y el antagonista de los receptores adrenérgicos β *propranolol*, o con amlodipina y cualesquiera de varios antagonistas de los receptores adrenérgicos β ha resultado más eficaz que uno u otro fármaco administrado solo contra la angina de esfuerzo, quizá porque el antagonista de los receptores adrenérgicos β suprime la taquicardia refleja (Gibbons *et al.*, 2002). Esta farmacoterapia concurrente es en particular atractiva puesto que las dihidropiridinas, al contrario del verapamilo y el diltiazem, no retrasan la conducción auriculoventricular y no aumentan los efectos dromotrópicos negativos relacionados con el bloqueo del receptor adrenérgico β. Aunque suministrar de manera concurrente verapamilo o diltiazem con un antagonista del receptor adrenérgico β también puede reducir la angina, el potencial de bloqueo auriculoventricular, bradicardia grave y decremento de la función del ventrículo izquierdo exigen que esas combinaciones se utilicen de modo juicioso, en especial si antes del tratamiento hay alteraciones de la función del ventrículo izquierdo. La amlodipina produce menos taquicardia refleja que la nifedipina, tal vez por un espectro de concentración plasmática más plano. La isradipina, que tiene efectos casi equivalentes a la nifedipina en el incremento de la tolerancia al ejercicio, también produce menos aumento de la frecuencia cardíaca, tal vez por su inicio de acción lento.

Angina inestable. El tratamiento médico de la angina inestable comprende la administración de nitratos, bloqueadores adrenérgicos β y heparina que son eficaces para controlar los ataques isquémicos y la angina. Dado que en algunos pacientes con angina inestable ocurre vasoespasmo (Yeghiazarians *et al.*, 2000), los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} ofrecen otro método en la terapéutica de la angina inestable. Comoquiera que sea, las pruebas no son suficientes para valorar si ese tipo de tratamiento en realidad disminuye la mortalidad o no, salvo en quienes el principal mecanismo es el vasoespasmo. En un estudio clínico doble ciego y con asignación aleatoria, se advirtió que la nifedipina, dihidropiridina de acción breve, era menos eficaz que el *metoprolol* (Muller *et al.*, 1984) y que no hay investigaciones con datos en pro de administrar dicha dihidropiridina a sujetos con angina inestable. El estudio pequeño que abarcó 121 pacientes señaló un efecto beneficioso del diltiazem intravenoso, en comparación con la nitroglicerina, en los puntos finales de la angina rebelde y en la supervivencia "asintomática" (Göbel *et al.*, 1995). En contraste, el tratamiento dirigido a reducir la función plaquetaria y las crisis trombóticas claramente disminuye la morbilidad y la mortalidad en sujetos con angina inestable (*véanse* caps. 26 y 54).

Infarto de miocardio (MI). No hay pruebas que indiquen que los antagonistas del canal del Ca^{2+} tengan algún beneficio en el tratamiento temprano o la prevención secundaria del MI agudo. En varios estudios clínicos, las dosis más altas de la presentación de dihidropiridina nifedipina de acción corta tuvieron un efecto perjudicial en la mortalidad (Opie *et al.*, 2000; Yusuf, 1995; Furberg *et al.*, 1995). El diltiazem y el verapamilo pueden reducir la incidencia de nuevo infarto en pacientes con un primer infarto sin onda Q que no son candidatos para un antagonista del receptor adrenérgico β (Gibbons *et al.*, 2002), pero estos últimos medicamentos son aún los fármacos de primera elección.

Otros usos. En el capítulo 34 se comenta el uso de antagonistas del canal del Ca^{2+} como antiarrítmicos; su utilización para el tratamiento de la hipertensión se describe en el capítulo 32, y en el capítulo 33 se revisa el uso de la amlodipina en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca. Se encuentran en proceso estudios clínicos con el objeto de evaluar la capacidad de los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} para tornar lenta la progresión de la insuficiencia renal y para proteger al riñón trasplan-

tado. Se ha demostrado que el verapamilo disminuye la obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y los síntomas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Se ha utilizado también al verapamilo en la profilaxia de las cefaleas migrañosas. En tanto varias investigaciones sugieren que las dihidropiridinas suprimen la progresión de ateroesclerosis leve, no hay pruebas de que esto reduzca la mortalidad o la incidencia de fenómenos de isquemia. La nimodipina se ha aprobado para utilizarla en sujetos con déficit neurológicos consecutivos a vasoespasmo cerebral después de rotura de un aneurisma intracraneal congénito. Al parecer, la nifedipina, el diltiazem, la amlodipina y felodipina proporcionan alivio sintomático en la enfermedad de Raynaud. Los antagonistas del canal del Ca^{2+} causan relajación del miometrio *in vitro* y pueden detener con efectividad las contracciones uterinas prematuras en el trabajo de parto prematuro (*véase* cap. 55).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β

Son eficaces para reducir la gravedad de los ataques de angina de esfuerzo y la frecuencia de los mismos y prolongan la supervivencia en individuos que han sufrido un infarto de miocardio. En contraste, esos compuestos son inútiles contra angina vasoespástica y, si se utilizan aislados, favorecen el padecimiento. Casi todos los antagonistas de los receptores adrenérgicos β parecen ser igual de eficaces en la terapéutica de la angina de esfuerzo (Gibbons *et al.*, 2002). Se ha demostrado que el *timolol*, metoprolol, *atenolol* y propranolol generan efectos cardioprotectores. La eficacia de los antagonistas de los receptores adrenérgicos β en el tratamiento de angina de esfuerzo es atribuible principalmente a una disminución del consumo miocárdico de oxígeno en reposo y durante esfuerzo, aunque hay cierta tendencia a incremento del flujo hacia regiones isquémicas. El decremento del consumo miocárdico de oxígeno se debe a un efecto cronotrópico negativo (en particular durante el ejercicio), un efecto inotrópico negativo y reducción de la presión arterial (en especial la sistólica) en el transcurso del ejercicio. No todos los efectos de los antagonistas de los receptores adrenérgicos β son beneficiosos en todos los pacientes. El decremento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad causa aumento del periodo de expulsión sistólica y del volumen del ventrículo izquierdo diastólico final; esto tiende a incrementar el consumo de oxígeno. Sin embargo, el efecto neto del bloqueo adrenérgico β por lo general consta de disminución del consumo miocárdico de oxígeno, en particular durante el ejercicio. No obstante, en sujetos con reserva cardíaca limitada que dependen de manera crítica de la estimulación adrenérgica, el bloqueo del receptor adrenérgico β puede dar como resultado decrementos profundos de la función del ventrículo izquierdo. A pesar de lo anterior, se ha señalado que algunos antagonistas de receptores adrenérgicos β disminuyen las cifras de mortalidad en personas en insuficiencia cardíaca congestiva (*véase* cap. 33). Muchos antagonistas de los receptores adrenérgicos β están aprobados para uso clínico en Estados Unidos. En el capítulo 10 se comentan con amplitud sus aspectos farmacológicos y los criterios para elegir un fármaco selectivo β_1, un medicamento con actividad simpaticomimética intrínseca o un fármaco inespecífico.

Aplicaciones terapéuticas

Angina inestable. Los antagonistas del receptor adrenérgico β son eficaces para reducir ataques recurrentes de isquemia y el riesgo de progresión a MI agudo (Braunwald *et al.*, 2002). Los estudios clínicos han carecido de suficiente potencia estadística para demostrar efectos beneficiosos de los antagonistas del receptor adrenérgico β en la mortalidad. Por otra parte, si la fisiopatología subyacente es un vasoespasmo coronario, pueden ser eficaces los nitratos y los bloqueadores del canal del Ca^{2+} y deben utilizarse con cautela antagonistas del receptor adrenérgico β. En algunos individuos, hay una combinación de enfermedad fija grave y vasoespasmo superpuesto; si se han proporcionado tratamiento antiplaquetario y vasodilatación adecuados mediante otros medicamentos y la angina continúa, tal vez sea útil agregar un antagonista de los receptores adrenérgicos β.

Infarto de miocardio. Se ha demostrado con claridad que los antagonistas de los receptores adrenérgicos β que no tienen actividad simpaticomimética intrínseca disminuyen la mortalidad por infarto. Han de administrarse en etapas tempranas y continuar indefinidamente en todos los pacientes que puedan tolerarlos (Gibbons *et al.*, 2002).

COMPARACIÓN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTIANGINOSAS

Al evaluar estudios en los cuales se comparan diferentes formas de tratamiento antianginoso, es necesario poner atención cuidadosa a la población de pacientes que se está estudiando, incluso la fisiopatología de la enfermedad y la etapa de la misma. Es importante advertir que en estas investigaciones quizás haya un notable efecto placebo. La eficacia de la terapéutica antianginosa dependerá de la gravedad de la angina, de la presencia de vasoespasmo coronario y de los factores que fundamentan la demanda miocárdica de oxígeno. También es más útil si la dosis de cada compuesto se titula hasta alcanzar el beneficio máximo.

Fuerzas de trabajo del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) (Gibbons *et al.*, 2002) publicaron lineamientos útiles en la selección del tratamiento inicial apropiado de pacientes con angina de pecho estable crónica. Los enfermos con arteriopatía coronaria deben tratarse con aspirina y un bloqueador del receptor adrenérgico β (en particular si hay un antecedente de MI). Los lineamientos del ACC/AHA también indican que datos sólidos apoyan el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) en pacientes con arteriopatía coronaria que también presentan disfunción ventricular izquierda, diabetes, o ambas. Está indicado asimismo tratar la hipercolesterolemia. También pueden utilizarse nitratos, para los síntomas de angina, y antagonistas del Ca^{2+} (Gibbons *et al.*, 2002). En el cuadro 31-3 se resumen los problemas que la fuerza de trabajo del ACC/AHA consideró que eran importantes en la elección entre antago-

Cuadro 31-3

Farmacoterapia antianginosa recomendada en personas con otros cuadros clínicos

CUADRO	TRATAMIENTO RECOMENDADO (Y ALTERNATIVAS) CONTRA LA ANGINA	FÁRMACOS QUE NO SE DEBEN UTILIZAR
Cuadros médicos		
Hipertensión general	Antagonistas de receptores adrenérgicos β (antagonistas de canales del calcio)	
Migraña o cefaleas vasculares	Antagonistas de receptores adrenérgicos β (antagonistas de canales del calcio)	
Asma o neumopatía obstructiva crónica con broncoespasmo	Verapamilo o diltiazem	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Hipertiroidismo	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Síndrome de Raynaud	Antagonistas de canales del calcio de larga acción y liberación lenta	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Diabetes mellitus dependiente de insulina	Antagonistas de receptores adrenérgicos β (en particular si ha ocurrido un infarto de miocardio previamente) o antagonistas de canales del calcio de acción larga y liberación lenta	
Diabetes mellitus no dependiente de insulina	Antagonistas de receptores adrenérgicos β o antagonistas de canales del calcio de acción larga y liberación lenta	
Depresión	Antagonistas de canales del calcio de acción larga y liberación lenta	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Vasculopatía periférica leve	Antagonistas de receptores adrenérgicos β o antagonistas de canales del calcio	
Vasculopatía periférica grave con isquemia en el reposo	Antagonistas de canales del calcio	Antagonistas de receptores adrenérgicos β
Arritmias y anormalidades de conducción		
Bradicardia sinusal	Antagonistas de canales de calcio dihidropiridínicos	Antagonistas de receptores adrenérgicos β, diltiazem, verapamilo
Taquicardia sinusal (no causada por insuficiencia cardíaca)	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Taquicardia supraventricular	Verapamilo, diltiazem o antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Bloqueo auriculoventricular	Antagonistas de canales del calcio dihidropiridínicos	Antagonistas de receptores adrenérgicos β verapamilo, diltiazem
Fibrilación auricular rápida (con digitálicos)	Verapamilo, diltiazem o antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Arritmias ventriculares	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Disfunción ventricular izquierda		
Insuficiencia cardíaca congestiva		
Leve (LVEF $\geq$40%)	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Moderada a grave (LVEF $<$40%)	Amlodipina o felodipina (nitratos)	
Valvulopatía cardíaca izquierda		
Estenosis aórtica leve	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Insuficiencia aórtica	Dihidropiridinas de larga acción y liberación lenta	
Regurgitación mitral	Dihidropiridinas de larga acción y liberación lenta	
Estenosis mitral	Antagonistas de receptores adrenérgicos β	
Miocardiopatía hipertrófica	Antagonistas de receptores adrenérgicos β, antagonistas de canales del calcio diferentes de dihidropiridina	Nitratos, antagonistas dihidropiridínicos de canales del calcio

FUENTE: Modificado con autorización de Gibbons *et al.*, 1999. LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo *(left ventricular ejection fraction)*.

nistas del receptor adrenérgico β y bloqueadores del canal del Ca^{2+} en pacientes con angina y otros padecimientos médicos. Se llevó a cabo un metaanálisis de publicaciones que compararon dos o más tratamientos antianginosos (Heidenreich *et al.*, 1999). La comparación de antagonistas del receptor adrenérgico β con bloqueadores del canal del Ca^{2+} demostró que los primeros se acompañan de menos ataques de angina por semana y una tasa más baja de supresión por efectos adversos. Sin embargo, no se identificaron diferencias globales en los efectos en el lapso hasta llegar a la isquemia, durante el ejercicio, ni en la cifra de fenómenos adversos cuando se compararon bloqueadores de canales del calcio diferentes de la nifedipina con los antagonistas de receptores adrenérgicos β. No hubo diferencias notables en los resultados entre las investigaciones que compararon los nitratos por largo tiempo y los bloqueadores de canales del calcio, y los otros en que se compararon dichos nitratos con los antagonistas de receptores adrenérgicos β.

Tratamiento combinado. Dado que las diferentes categorías de antianginosos utilizan distintos mecanismos de acción, se ha sugerido que las combinaciones de tales compuestos permitirían utilizar dosis más bajas, con incremento de la eficacia y reducción de la incidencia de efectos adversos. Comoquiera que sea, a pesar de las ventajas potenciales listadas, en la práctica el tratamiento combinado rara vez alcanza por completo este potencial y puede acompañarse de efectos secundarios graves. Los antianginosos recientes tienen distintos mecanismos farmacológicos para reducir el consumo de oxígeno del miocardio (p. ej., *ranolazina*); algunos estudios sugirieron que estos compuestos nuevos pueden tener eficacia adicional combinados con otros antianginosos (Chaitman *et al.*, 2004).

Nitratos y antagonistas del receptor adrenérgico β. El uso concurrente de nitratos orgánicos y antagonistas del receptor adrenérgico β puede ser muy eficaz en el tratamiento de la angina de esfuerzo típica. La eficacia aditiva resulta principalmente del bloqueo por un medicamento de un efecto reflejo despertado por el otro. Los antagonistas del receptor adrenérgico β pueden bloquear la taquicardia refleja mediada por barorreceptor y los efectos inotrópicos positivos que se asocian en ocasiones con los nitratos, en tanto que estos últimos, por incremento de la capacitancia venosa, pueden atenuar el aumento de volumen del ventrículo izquierdo diastólico final que acompaña al bloqueo del receptor adrenérgico β. La administración concurrente de nitratos también puede aliviar el aumento de la resistencia vascular coronaria que conlleva el bloqueo de receptores adrenérgicos β.

Bloqueadores del canal del Ca^{2+} y antagonistas del receptor adrenérgico β. Debido a que hay un beneficio comprobado en la mortalidad con el uso de antagonistas del receptor adrenérgico β en pacientes con cardiopatía, esta clase de medicamentos representa la primera línea de tratamiento. Sin embargo, cuando no se controla de manera adecuada la angina con un antagonista del receptor adrenérgico β aunado a nitratos, en ocasiones es posible lograr una mejoría adicional con la adición de un bloqueador del canal del Ca^{2+}, en especial si hay un componente de vasoespasmo coronario. Las diferencias entre las clases químicas de bloqueadores del canal del Ca^{2+} pueden dar lugar a interacciones farmacológicas adversas o saludables importantes con antagonistas del receptor adrenérgico β. Si ya se están administrando dosis máximas de verapamilo o diltiazem, es difícil demostrar cualquier beneficio adicional del bloqueo adrenérgico β, y quizá sobrevengan bradicardia excesiva, bloqueo cardíaco o insuficiencia cardíaca. No obstante, en sujetos tratados con una dihidropiridina, como nifedipina, o con nitratos, a menudo hay taquicardia refleja sustancial que limita la eficacia de esos compuestos. En estas circunstancias, un antagonista de los receptores adrenérgicos β puede constituir una adición útil; se obtienen frecuencia cardíaca y presión arterial más bajas en el ejercicio. También se ha demostrado que la eficacia de la amlodipina mejora mediante combinación con un antagonista de los receptores adrenérgicos β. Sin embargo, en el Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET), en que se compararon los efectos del atenolol, una forma de nifedipina de liberación sostenida, y la combinación de ambos, en parámetros de ejercicio e isquemia ambulatorio en sujetos con angina leve, no se identificaron diferencias entre uno y otro agentes, solos o en combinación, en algunos de los parámetros de isquemia medidos (Fox *et al.*, 1996). Por otra parte, en dos estudios de sujetos con angina aún estable pero más intensa, el atenolol y el propranolol fueron mejores que la nifedipina, y la combinación de propranolol y nifedipina fue más eficaz que los receptores adrenérgicos β solos (Fox *et al.*, 1993).

Las contraindicaciones relativas del uso de antagonistas del receptor adrenérgico β para el tratamiento de la angina (broncoespasmo, síndrome de Raynaud, o angina de Prinzmetal) pueden determinar que se elija iniciar el tratamiento con un bloqueador del canal del Ca^{2+}. Las fluctuaciones del tono coronario son determinantes importantes de la angina variante. Es probable que los episodios de aumento del tono, como los precipitados por frío y emociones, superpuestos en la enfermedad fija tengan un efecto en el umbral anginoso variable que se observa en algunos pacientes con angina crónica estable de otra manera. El tono coronario aumentado también tiene importancia en los ataques anginosos que aparecen en etapas tempranas después de infarto y luego de angioplastia coronaria, y tal vez explica los casos con angina inestable que muestran respuesta a dihidropiridinas. Las arterias ateroescleróticas presentan respuestas vasomotoras anormales a diversos estímulos (Dudzinski *et al.*, 2005), entre ellos ejercicio, otras formas de activación simpática y agonistas colinérgicos; en esos vasos, los segmentos estenóticos en realidad pueden presentar estenosis más grave durante esfuerzo. Esto indica que en la ateroesclerosis se pierde el incremento normal del flujo coronario inducido por ejercicio. Se observan respuestas contráctiles vasculares exageradas similares en la hiperlipidemia, incluso antes que aparezcan datos anatómicos de ateroesclerosis. Debido a esto, los vasodilatadores coronarios (nitratos y bloqueadores de los canales del Ca^{2+}) conforman una parte importante del programa terapéutico en la mayoría de los enfermos con cardiopatía de origen isquémico.

Bloqueadores de los canales del Ca^{2+} y nitratos. En la angina de esfuerzo o vasoespástica grave, la combinación de un nitrato y un bloqueador de los canales del Ca^{2+} proporciona alivio adicional en comparación con el que se obtiene de uno u otro tipo de medicamento solo. Dado que los nitratos reducen de manera primaria la precarga, en tanto que los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} disminuyen la poscarga, el efecto neto sobre la reducción de la demanda de oxígeno debe ser aditivo. No obstante, pueden ocurrir vasodilatación e hipotensión excesivas. Se ha recomendado suministro concurrente de un nitrato y nifedipina, en particular en sujetos con angina de esfuerzo que presentan insuficiencia cardíaca, síndrome de seno enfermo, o alteraciones de la conducción del nudo AV, pero puede observarse taquicardia excesiva.

Bloqueadores de los canales del Ca^{2+}, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y nitratos. En sujetos con angina de esfuerzo que no se controla mediante administración de dos tipos de antianginosos, utilizar los tres puede proporcionar mejoría aunque la incidencia de efectos adversos aumenta mucho. Las dihidropiridinas y los nitratos dilatan las coronarias epicárdicas; las primeras disminuyen la poscarga; los segundos aminoran la precarga, y los antagonistas de los receptores adrenérgicos β reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. En consecuencia, hay un beneficio teórico, y en ocasiones real con su combinación, aunque estas interacciones farmacológicas adversas pueden dar lugar a acontecimientos clínicamente importantes. Por ejemplo, la combinación de verapamilo o diltiazem con un antagonista del receptor adrenérgico β aumenta de modo considerable el riesgo de efectos secundarios en el sistema de conducción y los relacionados con

disfunción ventricular izquierda y sólo debe llevarse a cabo con gran precaución y únicamente si no hay otras alternativas.

ANTIPLAQUETARIOS, ANTIINTEGRINA Y ANTITROMBÓTICOS

La aspirina (ácido acetilsalicílico) aminora la incidencia de MI y mortalidad en pacientes con angina inestable. Además, al parecer, dosis bajas de aspirina disminuyen la incidencia de MI en pacientes con angina estable crónica. Dicho fármaco, administrado en dosis de 160 a 325 mg al inicio del tratamiento del MI, reduce la mortalidad en pacientes con angina inestable. La adición de clopidogrel al tratamiento con aspirina disminuye la mortalidad en enfermos con síndromes coronarios agudos (Lange y Hillis, 2004). La heparina, en su forma no fraccionada y como heparina de peso molecular bajo, también disminuye los síntomas y previene un infarto en la angina inestable (Yeghiazarians *et al.*, 2000). Se están investigando los inhibidores de la trombina, como *hirudina* o *bivalirudina;* estos medicamentos inhiben de manera directa incluso la trombina unida al coágulo, no se afectan por inhibidores circulantes y actúan de modo independiente de la antitrombina III. Por otra parte, los trombolíticos no tienen beneficio en la angina inestable (Yeghiazarians *et al.*, 2000). Los inhibidores intravenosos del receptor de plaquetas GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban y eptifibátido) son eficaces para prevenir estas complicaciones de los PCI y en el tratamiento de pacientes que presentan síndromes coronarios agudos (Bhatt y Topol, 2000; Lange y Hillis, 2004).

TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN Y LA VASCULOPATÍA PERIFÉRICA

Casi todos los pacientes con vasculopatía periférica también tienen arteriopatía coronaria, y se superponen las conductas terapéuticas para enfermedades arteriales periféricas y coronarias. La mortalidad en enfermos con esta vasculopatía se debe más a menudo a una afección cardiovascular (Regensteiner y Hiatt, 2002), y el enfoque central de la terapéutica es aún el tratamiento de la arteriopatía coronaria. Muchos pacientes con vasculopatía periférica avanzada están más limitados por las consecuencias de la isquemia periférica que por la del miocardio. En la circulación cerebral, la afección arterial puede manifestarse por apoplejía o ataques isquémicos pasajeros. Los síntomas dolorosos de la arteriopatía periférica en las extremidades inferiores (claudicación) son provocados de manera característica por esfuerzos, con aumentos de la demanda de O_2 del músculo estriado que exceden al flujo sanguíneo deteriorado por estenosis proximales. Cuando se limita críticamente el flujo a las extremidades, las úlceras periféricas y el dolor en reposo por isquemia hística pueden tornarse debilitantes.

Casi todos los tratamientos que se ha demostrado que son eficaces para la terapéutica de la arteriopatía coronaria también tienen un efecto saludable en la progresión de la vasculopatía periférica. Se comprobó una disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en pacientes con vasculopatía periférica mediante el tratamiento antiplaquetario con aspirina o antagonistas del difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate,* ADP), como clopidogrel o ticlopidina, la administración de inhibidores de la ACE y la terapéutica de la hiperlipidemia (Regensteiner y Hiatt, 2002). Como hecho interesante, al parecer, ni el tratamiento intensivo de la diabetes mellitus ni la terapéutica antihipertensiva alteran la progresión de los síntomas de claudicación. Las modificaciones de otros factores de riesgo del estilo de vida son aún aspectos fundamentales del tratamiento de pacientes con claudicación: el ejercicio físico, la rehabilitación y la interrupción del tabaquismo tienen una eficacia comprobada. Los medicamentos que se utilizan de modo específico en el tratamiento de la claudicación de las extremidades inferiores incluyen *pentoxifilina* y *cilastozol* (Hiatt, 2001). La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina que se ha denominado *modificador reológico* por sus efectos para incrementar la deformabilidad de los glóbulos rojos. Sin embargo, al parecer, las acciones de la pentoxifilina en la claudicación de las extremidades inferiores son moderadas. El cilastozol es un inhibidor de la PDE3 y promueve la acumulación de AMP cíclico intracelular en muchas células, incluyendo las plaquetas sanguíneas. Los aumentos del AMP cíclico mediados por cilastozol inhiben la agregación plaquetaria y promueven vasodilatación. El medicamento se metaboliza por CYP3A4 y tiene interacciones farmacológicas importantes con otros fármacos que se metabolizan *por* esta vía (*véase* cap. 3). El tratamiento con cilastozol mejora los síntomas de claudicación pero no tiene efectos en la mortalidad cardiovascular. Como un inhibidor de la PDE3, el cilastozol se incluye en la misma clase de fármacos que la *milrinona,* que se ha utilizado como un inotrópico en pacientes con insuficiencia cardíaca. La terapéutica con milrinona se acompañó de un aumento de muerte cardíaca súbita y se suspendió el medicamento del mercado. En consecuencia, el cilastozol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque aún no se aclara que este fármaco en sí mismo incremente la mortalidad en estos pacientes. Se publicó que el cilastozol aumenta la taquicardia ventricular no sostenida; el efecto secundario más común es cefalea. Se han valorado en estudios clínicos otros tratamientos para la claudicación, que incluyen *naftidrofurilo, propionilo, levocarnitina* y *prostaglandinas* y ciertas pruebas indican que algunas de estas terapéuticas pueden ser eficaces.

TERAPÉUTICA MECANOFARMACOLÓGICA: PRÓTESIS ENDOVASCULARES CON ELUCIÓN DE FÁRMACOS

Las prótesis intracoronarias pueden mejorar la angina y reducir acontecimientos adversos en pacientes con síndromes

coronarios agudos. Sin embargo, la eficacia a largo plazo de estos dispositivos se limita por una nueva estenosis luminal subaguda dentro de la prótesis, que ocurre en una minoría importante de los pacientes. Las vías que conducen a "nueva estenosis en la prótesis" son complejas, pero un hallazgo anatomopatológico común es la proliferación de músculo liso dentro de la luz de la arteria con prótesis (Schwartz y Henry, 2002). Durante muchos años se han valorado tratamientos antiproliferativos locales en el transcurso de la colocación de la prótesis, y la elaboración de prótesis con elución de fármacos ha tenido un efecto importante en la práctica clínica (Moses *et al.*, 2003; Stone *et al.*, 2004). En la actualidad, se utilizan en prótesis intravasculares dos medicamentos: *paclitaxel* (TAXOL) y *sirolimo* (RAPAMYCIN). El paclitaxel es un diterpeno tricíclico que inhibe la proliferación celular por unión y estabilización de microtúbulos polimerizados. El sirolimo es un macrólido hidrofóbico que se une a la inmunofilina citosólica FKBP12; el complejo FKBP12-sirolimo inhibe la cinasa de mamíferos blanco del sirolimo (*mammalian kinase target of RAPAMYCIN*, mTOR) y en consecuencia la progresión del ciclo celular (*véase* cap. 53). El paclitaxel y el sirolimo difieren de manera notable en sus mecanismos de acción pero comparten propiedades químicas comunes como moléculas pequeñas hidrofóbicas. Las diferencias en los blancos intracelulares de estos dos medicamentos se acompañan de variaciones notables en su distribución en la pared vascular (Levin *et al.*, 2004). El daño de la capa de células endoteliales vasculares inducido por la prótesis puede dar lugar a trombosis; típicamente, los pacientes se tratan con antiplaquetarios, incluyendo clopidogrel (hasta por seis meses) y aspirina (indefinidamente), en ocasiones aunados a la administración intravenosa de inhibidores de GPIIb/IIIa. La inhibición de la proliferación celular por paclitaxel y sirolimo no sólo afecta la proliferación de células de músculo liso vascular sino que también atenúa la formación de la capa endotelial intacta dentro de la arteria con la prótesis. En consecuencia, después de la colocación intracoronaria de prótesis con elución de fármaco se continúa durante meses el tratamiento antiplaquetario (típicamente con clopidogrel). La tasa de nueva estenosis en prótesis con elución de fármaco es muy reducida comparada con las prótesis de "metal descubierto" y tal vez el surgimiento constante de métodos mecanofarmacológicos conducirá a nuevas conductas en las terapéuticas intravasculares.

BIBLIOGRAFÍA

Amende, I., Simon, R., Hood, W.P., Jr., Hetzer, R., and Lichtlen, P.R. Intracoronary nifedipine in human beings: Magnitude and time course of changes in left ventricular contraction/relaxation and coronary sinus blood flow. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1983,** *2*:1141–1145.

Bauer, J.A., and Fung, H.L. Arterial versus venous metabolism of nitroglycerin to nitric oxide: A possible explanation of organic nitrate venoselectivity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1996,** *28*:371–374.

Bonow, R.O., Leon, M.B., Rosing, D.R., *et al*. Effects of verapamil and propranolol on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with coronary artery disease: Radionuclide angiographic studies at rest and during exercise. *Circulation*, **1982,** *65*:1337–1350.

Breisblatt, W.M., Vita, N.A., Armuchastegui, M., Cohen, L.S., and Zaret, B.L. Usefulness of serial radionuclide monitoring during graded nitroglycerin infusion for unstable angina pectoris for determining left ventricular function and individualized therapeutic dose. *Am. J. Cardiol.*, **1988,** *61*:685–690.

Brown, B.G., Bolson, E., Petersen, R.B., Pierce, C.D., and Dodge, H.T. The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation*, **1981,** *64*:1089–1097.

Burnett, A.L, Lowenstein, C.J., Bredt, D.S., Chang, T.S., and Snyder, S.H. Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*, **1992,** *257*:401–403.

Chaitman B.R., Pepine, C.J., Parker, J.O., *et al*. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomized, controlled trial. *JAMA*, **2004,** *291*:309–316.

Chen Z., Zhang, J., and Stamler, J.S. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2002,** *99*:8306–8311.

De Caterina, R., Giannessi, D., Mazzone, A., and Bernini, W. Mechanisms for the *in vivo* antiplatelet effects of isosorbide dinitrate. *Eur. Heart J.*, **1988,** *9*(suppl A):45–49.

Deedwania, P.C., and Carbajal, E.V. Role of beta blockade in the treatment of myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, **1997,** *80*:23J–28J.

Egstrup, K., and Andersen, P.E., Jr. Transient myocardial ischemia during nifedipine therapy in stable angina pectoris, and its relation to coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am. J. Cardiol.*, **1993,** *71*:177–183.

Feldman, R.L., Pepine, C.J., and Conti, C.R. Magnitude of dilatation of large and small coronary arteries of nitroglycerin. *Circulation*, **1981,** *64*:324–333.

Fox, K.M., Mulcahy, D., Findlay, I., Ford, I., and Dargie, H.J. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur. Heart J.*, **1996,** *17*:96–103.

Furberg, C.D., Psaty, B.M., and Meyer, J.V. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, **1995,** *92*:1326–1331.

Furchgott, R.F. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA*, **1996,** *276*:1186–1188.

Geelen, P., Drolet, B., Rail, J., *et al*. Sildenafil (VIAGRA) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Circulation*, **2000,** *102*:275–277.

Göbel, E.J., Hautvast, R.W., van Gilst, W.H., *et al*. Randomized, double blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet*, **1995,** *346*:1653–1657.

Godfraind, T., Salomone, S., Dessy, C., *et al*. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on *in vitro* studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1992,** *20*(suppl 5):S34–41.

Goldstein, I., Lue, T.F., Padma-Nathan, H., *et al*. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *338*:1397–1404.

Heidenreich, P.A., McDonald, K.M., Hastie, T., *et al*. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*, **1999,** *281*:1927–1936.

Herrmann, H.C., Chang, G., Klugherz, B.D., and Mahoney, P.D. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:1622–1626.

Lacoste, L.L., Theroux, P., Lidon, R.M., Colucci, R., and Lam, J.Y. Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, **1994,** *73*:1058–1062.

Lam, Y.T., Chesebro, J.H, and Fuster, V. Platelets, vasoconstriction, and nitroglycerin during arterial wall injury: A new antithrombotic role for an old drug. *Circulation*, **1988,** *78*:712–716.

Lehmann, G., Reiniger, G., Beyerle, A., and Rudolph, W. Pharmacokinetics and additional anti-ischaemic effectiveness of amlodipine, a once-daily calcium antagonist, during acute and long-term therapy of stable

angina pectoris in patients pretreated with a beta-blocker. *Eur. Heart J.*, **1993,** *14*:1531–1535.

Levin, A.D., Vukmirovic, N., Hwang, C.W., and Edelman E.R. Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S,A.*, **2004,** *101*:9463–9467.

Molina, C., Andresen, J.W., Rapoport, R.M., Waldman, S.A., and Murad, F. Effect of *in vivo* nitroglycerin therapy on endothelium dependent and independent vascular relaxation and cyclic GMP accumulation in rat aorta. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1987,** *10*:371–378.

Moses J.W., Leon, M.B., Popma, J.J., *et al*. for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *349*:1315–1323.

Muller, J.E., Morrison, J., Stone, P.H., *et al*. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation*, **1984,** *69*:740–747.

Münzel, T., Sayegh, H., Freeman, B.A., Tarpey, M.M., and Harrison, D.G. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance: A novel mechanism underlying tolerance and cross tolerance. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *95*:187–194.

Opie, L.H., Yusuf, S., and Kübler, W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: A critical analysis based on 100 studies. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **2000,** *43*:171–196.

Parker, J.D., Parker, A.B., Farrell, B., and Parker, J.O. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy: Decreased anginal threshold during the nitrate-free interval. *Circulation*, **1995,** *91*:973–978.

Parker, J.D., Parker, A.B., Farrell, B., and Parker, J.O. Effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation*, **1996,** *93*:691–696.

Paulus, W.J., Lorell, B.H., Craig, W.E., *et al*. Comparison of the effects of nitroprusside and nifedipine on diastolic properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Altered left ventricular loading or improved muscle inactivation? *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1983,** *2*:879–886.

Schwartz R.S., and Henry T.D. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev. Cardiovasc. Med.*, **2002,** *5*:S4–9.

Sellke, F.W., Myers, P.R., Bates, J.N., and Harrison, D.G. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am. J. Physiol.*, **1990,** *258*:H515–520.

Serruys, P.W., Hooghoudt, T.E., Reiger, J.H., *et al*. Influence of intracoronary nifedipine on left ventricular function, coronary vasomotility, and myocardial oxygen consumption. *Br. Heart. J.*, **1983,** *49*:427–441.

Stone, G.W., Ellis, S.G., Cox, D.A., *et al*. The TAXUS-IV Investigators: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:221–231.

Surks H.K., Mochizuki N., Kasai Y., *et al*. Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase I α. *Science*, **1999,** *286*:1583–1587.

Sydow, K., Daiber, A., Oelze, M., *et al*. Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *113*:482–489.

Thadani, U., Maranda, C.R., Amsterdam, E., *et al*. Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120*:353–359.

Tsien, R.W., Lipscombe, D., Madison, D.V., Bley, K.R., and Fox, A.P. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci.*, **1988,** *11*:431–438.

Wallis, R.M., Corbin, J.D., Francis, S.H., and Ellis, P. Tissue distribution of phosphodiestase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings *in vitro*. *Am. J. Cardiol.*, **1999,** *83*:3C–12C.

Walsh, R.A., and O'Rourke, R.A. Direct and indirect effects of calcium entry blocking agents on isovolumic left ventricular relaxation in conscious dogs. *J. Clin. Invest.*, **1985,** *75*:1426–1434.

Webb, D.J., Freestone, S., Allen, M.J., and Muirhead, G.J. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: Results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am. J. Cardiol.*, **1999,** *83*:21C–28C.

Yusuf, S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension: Time for reevaluation? *Circulation*, **1995,** *92*:1079–1082.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., *et al*. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl J. Med.*, **2000,** *342*:145–153.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Abernethy, D.R., and Schwartz, J.B. Calcium-antagonist drugs. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1447–1457.

Antman, E.M., Anbe, D.R., Armstrong, P.W., *et al*. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, **2004,** *110*:588–636.

Beavo, J.A., Conti, M., and Heaslip, R.J. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Mol. Pharmacol.*, **1994,** *46*:399–405.

Berridge, M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*, **1993,** *361*:315–325.

Bhatt, D.L., and Topol, E.J. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA*, **2000,** *284*:1549–1558.

Braunwald, E., Antman, E.M., Beasley, J.W., *et al*. and the American College of Cardiology and American Heart Association. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2002,** *40*:1366–1374.

Cheitlin, M.D., Hutter, A.M., Jr., Brindis, R.G., *et al*. ACC/AHA expert consensus document: Use of sildenafil (VIAGRA) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1999,** *33*:273–282.

Dudzinski D., Igarashi J., Greif, D. and Michel, T. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2005.**

Friesinger, G.C., and Robertson, R.M. Vasospastic angina: A continuing search for mechanism(s). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1986,** *7*:30–31.

Gibbons, R.J., Abrams, J. Chatterjee, K., *et al*. ACC/AHA guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **2002;** available at *www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable*.

Gibbons, R.J., Chatterjee, K., Daley, J., *et al*. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1999,** *33*:2092–2197.

Godfraind, T., Miller, R., and Wibo, M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.*, **1986,** *38*:321–416.

Hiatt, W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *344*:1608–1621.

Hockerman, G.H., Peterson, B.Z., Johnson, B.D., and Catterall, W.A. Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1997,** *37*:361–396.

Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E., and Chaudhuri, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1987,** *84*:9265–9269.

Julian, D.G. Symposium: Concluding remarks. *Am. J. Cardiol.*, **1987,** *59*:37J.

Lange, R.A, and Hillis, L.D. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:277–280.

Libby P., Ridker P.M., and Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.*, **2002,** *105*:1135–1143.

Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L., and Snyder, S.H. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120*:227–237.

Münzel, T., Kurz, S., Heitzer, T., and Harrison, D.G. New insights into mechanisms underlying nitrate tolerance. *Am. J. Cardiol.*, **1996,** *77*:24C–30C.

Murad, F. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards: Signal transduction using nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate. *JAMA*, **1996,** *276*:1189–1192.

Parker, J.D. Nitrate tolerance, oxidative stress and mitochondrial function: Another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *113*:352–354.

Parker, J.D., and Parker, J.O. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *338*:520–531.

Regensteiner, J.G., and Hiatt, W.R. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. *Am. J. Med.*, **2002,** *112*:49–57.

Rutherford, J.D. Nitrate tolerance in angina therapy: How to avoid it. *Drugs*, **1995,** *49*:196–199.

Schwartz, A. Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am. J. Cardiol.*, **1992,** *70*:6F–8F.

Stamler, J.S., Lamas, S., and Fang, F.C. Nitrosylation, the prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell*, **2001,** *106*:675–683.

Taira, N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.*, **1987,** *59*:24B–29B.

Taylor, S.H. Usefulness of amlodipine for angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, **1994,** *73*:28A–33A.

Thadani, U. Role of nitrates in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, **1992,** *70*:43B–53B.

Todd, P.A., and Faulds, D. Felodipine: A review of the pharmacology and therapeutic uses of the extended release formulation in cardiovascular disorders. *Drugs*, **1992,** *44*:251–277.

van Zwieten, P.A., and Pfaffendorf, M. Similarities and differences between calcium antagonists: Pharmacological aspects. *J. Hypertens. Suppl.*, **1993,** *11*:S3–11.

Waldman, S.A., and Murad, F. Cyclic GMP synthesis and function. *Pharmacol. Rev.*, **1987,** *39*:163–196.

Waters, D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation*, **1991,** *84*:2598–2600.

Yeghiazarians, Y., Braunstein, J.B., Askari, A., and Stone, P.H. Unstable angina pectoris. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:101–114.

Zusman, R.M., Morales, A., Glasser, D.B., and Osterloh, I.H. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am. J. Cardiol.*, **1999,** *83*:35C–44C.

CAPÍTULO 32

TERAPÉUTICA DE LA HIPERTENSIÓN

Brian B. Hoffman

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común. Su prevalencia aumenta con la edad; por ejemplo, alrededor de 50% de las personas entre 60 y 69 años de edad tiene hipertensión, y la prevalencia es mayor después de los 70 años de edad (Chobanian *et al.*, 2003).

La presión arterial alta genera cambios vasculares en la vasculatura e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Como consecuencia, la hipertensión constituye la principal causa de apoplejía, conduce a enfermedad coronaria con infarto de miocardio y muerte súbita de origen cardíaco, y es un contribuyente importante de insuficiencias cardíaca y renal, así como de aneurisma disecante de la aorta.

De ordinario, la hipertensión se define como un aumento sostenido de la presión arterial ≥140/90 mmHg, criterio que caracteriza a un grupo de pacientes cuyo riesgo de afección cardiovascular relacionada con la hipertensión es lo bastante alto para ameritar atención médica. De hecho, el riesgo de una enfermedad cardiovascular tanto letal como no letal en adultos es más bajo con presiones arteriales sistólicas menores de 120 mmHg y presión arterial (*blood pressure*, BP) diastólica inferior a 80 mmHg; estos riesgos aumentan de manera progresiva con presiones sistólicas y diastólicas más altas. El reconocimiento de este riesgo continuamente creciente proporciona una definición simple de hipertensión (Chobanian *et al.*, 2003) (cuadro 32-1).

Aunque muchos estudios clínicos clasifican la gravedad de la hipertensión por la presión diastólica, los aumentos progresivos de la sistólica predicen de modo similar fenómenos cardiovasculares adversos; en cada nivel de presión diastólica, los riesgos son más altos con cifras más altas de presión sistólica. De hecho, después de los 50 años, la sistólica predice mejor el resultado que la diastólica. La primera tiende a aumentar desproporcionadamente más en las personas de edad avanzada debido a una disminución de la distensibilidad de los vasos sanguíneos relacionada con el envejecimiento y ateroesclerosis. La hipertensión sistólica aislada (que en ocasiones se define como una BP sistólica mayor de 140 a 160 mmHg con BP diastólica menor de 90 mmHg) se observa en gran parte en personas mayores de 60 años de edad.

Con presiones arteriales muy altas (sistólica ≥210 y diastólica ≥ 120 mmHg, o ambas), un subgrupo de pacientes presenta una arteriopatía fulminante caracterizada por una lesión endotelial y proliferación notable de células de la íntima, que conduce al engrosamiento de la misma y por último a oclusión arteriolar. Ésta es la base anatomopatológica del síndrome de hipertensión que pone en peligro la vida de inmediato, que se acompaña de una enfermedad oclusiva microvascular rápidamente progresiva en riñones (con insuficiencia renal), cerebro (encefalopatía hipertensiva), insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar. De manera característica, estos pacientes requieren tratamiento urgente en un hospital para disminuir rápido la presión arterial. Como hecho interesante, los cambios encontrados en la retina con papiledema, en un paciente asintomático por otra parte con presión arterial muy alta (llamada con anterioridad "hipertensión maligna"), suelen beneficiarse con una reducción más gradual de la presión arterial en varios días en lugar de horas.

La presencia de alteraciones anatomopatológicas en ciertos órganos blanco indica un pronóstico peor que el mismo nivel de presión arterial en un paciente que carece de ellas. En consecuencia, hemorragias retinianas, exudados y papiledema indican un pronóstico bastante mal a corto plazo para una cifra determinada de presión arterial. La hipertrofia del ventrículo izquierdo definida con un electrocardiograma, o más sensiblemente mediante ecocardiografía, se acompaña de un resultado mucho más grave a largo plazo que incluye un riesgo mayor de muerte súbita de origen cardíaco. El peligro de una enfermedad cardiovascular, discapacidad y muerte en pacientes hipertensos también se incrementa de modo notable por tabaquismo, diabetes o aumento de las lipoproteínas de baja densidad concurrentes; la coexistencia de hipertensión con estos factores de riesgo incrementa la morbilidad y mortalidad cardiovasculares a un grado que se complica por cada factor de riesgo adicional. Debido a que el propósito del tratamiento de la hipertensión es disminuir el riesgo cardiovascular, quizá se requieran otras intervenciones dietéticas y farmacológicas.

El tratamiento farmacológico de pacientes con hipertensión reduce la morbilidad y mortalidad por afección cardiovascular. La terapéutica antihipertensora eficaz disminuye

Cuadro 32-1
Criterios para hipertensión en adultos

CLASIFICACIÓN	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)	
	Sistólica	*Diastólica*
Normal	<120	y <80
Prehipertensión	120-139	u 80-89
Hipertensión, etapa 1	140-159	o 90-99
Hipertensión, etapa 2	≥160	o ≥100

notablemente el riesgo de apoplejías, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal debidas a hipertensión. Sin embargo, tal vez sea menos impresionante la disminución del riesgo de infarto de miocardio.

Principios de la terapéutica antihipertensora. Un componente importante de la terapéutica de todos los pacientes con hipertensión es el tratamiento no farmacológico. En algunos hipertensos en etapa 1 es posible controlar de manera adecuada la presión arterial mediante una combinación de pérdida de peso (en personas con sobrepeso), restricción del consumo de sodio, aumento de ejercicio aeróbico y moderación del consumo de alcohol. Estos cambios en el estilo de vida, aunque muy difíciles de instituir para algunos pacientes, suelen facilitar el control farmacológico de la presión arterial en enfermos cuyas respuestas a los cambios en el estilo de vida únicamente no son suficientes.

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Los medicamentos disminuyen la presión arterial por efectos en la resistencia periférica, el gasto cardíaco, o ambos. Los fármacos pueden reducir el gasto cardíaco por inhibición de la contractilidad miocárdica o disminución de la presión de llenado ventricular. Esta última suele lograrse por acciones en el tono venoso o el volumen sanguíneo *a través de* efectos renales. Los fármacos pueden reducir la resistencia periférica al actuar en el músculo liso a fin de relajar los vasos de resistencia o al interferir con la actividad de los sistemas que causan constricción de los mismos (p. ej., sistema nervioso simpático). En pacientes con hipertensión sistólica aislada, contribuyen al incremento de la presión arterial hemodinámica compleja en un sistema arterial rígido; los efectos farmacológicos pueden ser mediados por cambios en la resistencia periférica pero también por acciones en la rigidez de arterias grandes (Franklin, 2000). Los antihipertensores suelen clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción (cuadro 32-2).

Las consecuencias hemodinámicas del tratamiento con antihipertensores por tiempo prolongado (cuadro 32-3) proporciona una justificación para los posibles efectos complementarios de la terapéutica concurrente con dos o más medicamentos. El uso simultáneo de fármacos con mecanismos de acción y efectos hemodinámicos similares suele proporcionar poco beneficio adicional. Sin embargo, una estrategia para lograr un control eficaz de la presión arterial en tanto se reducen al mínimo los efectos adversos relacionados con las dosis es el uso concurrente de medicamentos de diferentes clases.

Cuadro 32-2
Clasificación de antihipertensores por su principal sitio o mecanismo de acción

Diuréticos (cap. 28)
1. Tiazídicos y fármacos relacionados (hidroclorotiazida, clortalidona, etc.)
2. Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torasemida, ácido etacrínico)
3. Diuréticos ahorradores de K^+ (amilorida, triamtereno, espironolactona)

Simpaticolíticos (caps. 9, 10 y 33)
1. Antagonistas adrenérgicos β (metoprolol, atenolol, etc.)
2. Agonistas adrenérgicos α (prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina)
3. Antagonistas adrenérgicos mixtos (labetalol, carvedilol)
4. Fármacos de acción central (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina)
5. Bloqueadores de neuronas adrenérgicas (guanadrel, reserpina)

Bloqueadores del canal del Ca^{2+} (caps. 31 a 34) (verapamilo, diltiazem, nimodipina, felodipina, nicardipina, isradipina, amlodipina)

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (caps. 30 y 31), (captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramiprilo, benazeprilo, fosinoprilo, moexiprilo, perindoprilo, trandolaprilo)

Antagonistas del receptor de angiotensina II (caps. 30 y 33) (losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán)

Vasodilatadores (cap. 33)
1. Arteriales (hidralazina, minoxidilo, diazóxido, fenoldopam)
2. Arteriales y venosos (nitroprusiato)

No suele ser posible predecir las respuestas de las personas con hipertensión a ningún medicamento específico. Por ejemplo, con algunos antihipertensores, en promedio, alrededor del 66% de los pacientes tendrá una respuesta clínica importante, en tanto que un 33% no responderá al mismo fármaco. Hay un gran interés en identificar la variación genética a fin de mejorar la selección de antihipertensores en pacientes individuales. Se identificaron polimorfismos en varios genes que participan en el metabolismo de antihipertensores, por ejemplo, en la familia del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) (metabolismo fase I) y en el metabolismo fase II, como la catecol-O-metiltransferasa. Si bien estos polimorfismos cambian la farmacocinética de medicamentos es-

Cuadro 32-3

Efectos hemodinámicos de la administración a largo plazo de antihipertensores

	FRECUENCIA CARDÍACA	GASTO CARDÍACO	RESISTENCIA PERIFÉRICA TOTAL	VOLUMEN PLASMÁTICO	ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA
Diuréticos	↔	↔	↓	–↓	↑
Simpaticolíticos					
De acción central	–↓	–↓	↓	–↑	–↓
Bloqueadores de neuronas adrenérgicas	–↓	↓	↓	↑	–↑
Antagonistas adrenérgicos α	–↑	–↑	↓	–↑	↔
Antagonistas adrenérgicos β					
Sin ISA*	↓	↓	–↓	–↑	↓
Con ISA	↔	↔	↓	–↑	–↓
Vasodilatadores arteriolares	↑	↑	↓	↑	↑
Bloqueadores de los canales del Ca^{2+}	↓ o ↑	↓ o ↑	↓	–↑	–↑
Inhibidores de la ACE	↔	↔	↓	↔	↑
Antagonistas de receptores AT_1	↔	↔	↓	↔	↑

Los cambios están indicados como sigue: ↑, aumentado; ↓, disminuido; –↑, aumentado o sin cambio; –↓, disminuido o sin cambio; ↔, sin cambio. *ISA, actividad simpaticomimética intrínseca *(intrinsic sympathomimetic activity);* ACE, enzima convertidora de angiotensina; AT_1, receptor tipo 1 de angiotensina II.

pecíficos, aún no se aclara si habrá diferencias importantes en la eficacia, tomando en cuenta el límite de dosis disponible clínicamente para estos medicamentos. En consecuencia, tiene un gran interés identificar los polimorfismos que influyen en las respuestas farmacodinámicas a antihipertensores. Se identificaron polimorfismos que intervienen en las acciones de varias clases de antihipertensores, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos; hasta la fecha, no se ha encontrado que genes individuales tengan un efecto mayor en las respuestas farmacodinámicas. La exploración de la totalidad del genoma puede llevar a identificar nuevos genes más importantes clínicamente. Asimismo, es posible que se beneficie el tratamiento por el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de la hipertensión (Garbers y Dubois, 1999).

DIURÉTICOS

Una de las estrategias más tempranas en el tratamiento de hipertensión fue alterar el equilibrio del Na^+ mediante restricción de sal en la dieta. La alteración farmacológica del equilibrio del Na^+ se hizo práctica con la síntesis de los diuréticos tiazídicos activos por vía oral (*véase* cap. 28). Estos compuestos y los diuréticos relacionados poseen efectos antihipertensores cuando se suministran solos y aumentan la eficacia de casi todos los otros antihipertensores. Por estas consideraciones, aunadas a la experiencia favorable muy grande con diuréticos en estudios clínicos aleatorios en pacientes con hipertensión, esta clase de medicamentos es aún muy importante en el tratamiento de la hipertensión.

No se conoce con certeza el mecanismo exacto de la disminución de la presión arterial por diuréticos. Al inicio, los fármacos reducen el volumen extracelular interactuando con un cotransportador de Na-Cl sensible a tiazida en el riñón, que conduce a una disminución del gasto cardíaco. Sin embargo, el efecto hipotensor se conserva durante el tratamiento por tiempo prolongado debido a la resistencia vascular reducida; el gasto cardíaco regresa a los valores anteriores a la terapéutica, y el volumen extracelular casi se normaliza debido a respuestas compensadoras, como la activación del sistema renina-angiotensina. Se desconoce cómo ocurren estos fenómenos; no obstante, los tiazídicos promueven vasodilatación en vasos aislados en animales de laboratorio y en el ser humano.

La *hidroclorotiazida* puede abrir canales del K^+ activados por Ca^{2+} y dar lugar a hiperpolarización de células de músculo liso vascular, lo que conduce a su vez al cierre de canales del Ca^{2+} tipo L y menor probabilidad de abertura, dando por resultado una disminución del ingreso de Ca^{2+} y vasoconstricción reducida (Pickkers y Hughes, 1995). La hidroclorotiazida también inhibe la anhidrasa carbónica vascular, que hipotéticamente puede alterar el pH sistólico de células lisas y en consecuencia causar la abertura de canales del K^+ activados por Ca^{2+} con las consecuencias antes indicadas (Pickkers *et al.*, 1999). La importancia de este hallazgo intrigante para los efectos antihipertensores observados de las tiazidas es especulativa.

Benzotiadiazinas y compuestos relacionados

Las benzotiadiazinas ("tiazidas") y los diuréticos relacionados constituyen la clase de antihipertensores que se utilizan con mayor frecuencia en Estados Unidos. Después del des-

cubrimiento de la *clorotiazida*, se sintetizaron diversos diuréticos orales que poseen una estructura arilsulfonamida y bloquean el cotransportador de Na^+-Cl^-. Algunos de éstos no son benzotiadiazinas, pero dado que muestran características estructurales y funciones moleculares similares a los compuestos benzotiadiazínicos originales, se han designado como miembros de la "clase tiazida" de diuréticos. Por ejemplo, la *clortalidona*, una de las no benzotiadiazinas, se utiliza de manera amplia para tratar la hipertensión. Dado que la clase de tiazidas presenta los mismos efectos farmacológicos, en general son intercambiables con ajuste apropiado de la posología (*véase* cap. 28). Sin embargo, ya que es posible que difieran la farmacocinética y farmacodinámica de estos medicamentos, tal vez no tienen necesariamente la misma eficacia clínica en el tratamiento de la hipertensión (Carter *et al.*, 2004).

Régimen para la administración de diuréticos de la clase tiazida en la hipertensión. Cuando se utiliza un diurético de la clase tiazida como antihipertensor único (monoterapia), debe recordarse su curva de dosis y respuesta para disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión. Es posible lograr efectos antihipertensores en muchos pacientes con tan poco como 12.5 mg de clortalidona (HYGROTON) o hidroclorotiazida (HYDRODIURIL) diariamente. Más aún, cuando se utilizan como monoterapia, la dosis diaria máxima de diuréticos tiazídicos por lo general no debe exceder de 25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona (o el equivalente). Aunque es posible lograr más diuresis con dosis mayores de estos diuréticos, las pruebas indican que dosis más altas de las anteriores no suelen ser más eficaces en pacientes con función renal normal. Estas dosis de hidroclorotiazida no se encuentran en la parte superior de la curva de dosis-respuesta para efectos adversos, como pérdida de K^+ e inhibición de la excreción de ácido úrico (*véase* más adelante en este capítulo), resaltando así la importancia de conocer las relaciones entre dosis y respuesta tanto para los efectos beneficiosos como adversos.

Un estudio grande en el que se compararon 25 y 50 mg de hidroclorotiazida diariamente en una población de edad avanzada no mostró una reducción mayor de la presión arterial con las dosis más altas (Medical Research Council Working Party, 1987). En los estudios clínicos del tratamiento antihipertensor en la edad avanzada que demostraron los mejores resultados en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, la dosis máxima administrada de hidroclorotiazida o clortalidona fue de 25 mg; si esta dosis no lograba la reducción deseada de la presión arterial, se iniciaba el tratamiento con un segundo medicamento (SHEP Cooperative Research Group, 1991; Dahlöf *et al.*, 1991; Medical Research Council Working Party, 1992). Con respecto a la seguridad, en un estudio de casos y testigos (Siscovick *et al.*, 1994) se encontró un aumento dependiente de la dosis en la ocurrencia de muerte súbita con dosis de hidroclorotiazida mayores de 25 mg/día. Este hallazgo apoya la hipótesis propuesta por el Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1982), que sugiere que la mayor mortalidad cardiovascular se vinculó con dosis más altas de diuréticos. Considerados en conjunto, los estudios clínicos indican que si no se obtiene una reducción adecuada de la presión arterial con la dosis diaria de 25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona, debe añadirse un segundo medicamento en lugar de aumentar la dosis de los diuréticos. Preocupa un poco que los diuréticos tiazídicos, en especial a dosis más altas y sin diuréticos ahorradores de K^+ o complementos de K^+, puedan aumentar el riesgo de muerte súbita. Sin embargo, se establecieron bien los beneficios terapéuticos totales.

Con las tiazidas puede ser un problema la pérdida urinaria de K^+. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y los antagonistas del receptor de angiotensina atenuarán en cierto grado la pérdida de potasio inducida por diuréticos, y debe considerarse este hecho si se requiere un segundo medicamento a fin de lograr una reducción adicional de la presión arterial mayor de la obtenida con el diurético únicamente. Debido a que los efectos diurético e hipotensor de estos medicamentos aumentan de modo considerable cuando se administran combinados, es necesario tener cuidado para iniciar el tratamiento combinado con dosis bajas de cada uno de estos fármacos. La administración de inhibidores de la ACE o de antagonistas del receptor de angiotensina aunados a otros fármacos ahorradores de K^+ o con complementos de K^+ requiere gran cautela; la combinación entre sí de fármacos ahorradores de K^+ entre sí o con complementos de K^+ puede causar hiperpotasiemia potencialmente peligrosa en algunos pacientes.

En contraste con la limitación de la dosis de diuréticos tiazídicos usados como monoterapia, el tratamiento de la hipertensión grave que no muestra respuesta a tres fármacos o más quizá requiera dosis más grandes de diuréticos tiazídicos. En realidad, los hipertensos tal vez presenten resistencia a medicamentos que bloquean al sistema nervioso simpático o a vasodilatadores, porque tales compuestos generan un estado en que la presión arterial depende mucho del volumen. Por ende, cuando la terapéutica con combinaciones y dosis apropiadas de tres o más compuestos no proporciona control adecuado de la presión arterial, es necesario considerar el uso de diuréticos tiazídicos, a dosis de 50 mg de hidroclorotiazida al día. De manera alternativa, quizá sea necesario utilizar diuréticos de potencia más alta como *furosemida*, en especial si no es normal la función renal en algunos de estos pacientes. La restricción del Na^+ en la dieta es un auxiliar útil en la terapéutica de estos individuos resistentes y minimizará la dosis de diurético que se requiere. Esto puede lograrse mediante una restricción moderada de la ingestión del Na^+ a 2 g/día. En la mayoría de los pacientes no es factible una restricción más estricta del Na^+. Puesto que el grado de pérdida de K^+ se relaciona con el volumen de Na^+ liberado hacia los túbulos distales, esa restricción del Na^+ puede minimizar la aparición de hipopotasiemia y alcalosis. La eficacia de los fármacos tiazídicos como diuréticos o antihipertensores disminuye de modo progresivo cuando la filtración glomerular disminuye por debajo de 30 ml/min. Una excepción es la *metolazona*, que retiene su eficacia en sujetos con este grado de insuficiencia renal.

La mayoría de los enfermos mostrará respuesta a los diuréticos tiazídicos, con reducción de la presión arterial en el transcurso de cuatro semanas, aunque una minoría no alcanzará reducción máxima de la pre-

sión arterial hasta por 12 semanas con una dosis dada. Por ende, las dosis no han de aumentarse antes de cada cuatro a seis semanas. Es imposible predecir la reacción antihipertensora con base en la duración de la hipertensión o la gravedad de la misma en un paciente dado, aunque es poco probable que los diuréticos resulten eficaces como monoterapia en personas con hipertensión de fase 2. Dado que el efecto de los diuréticos tiazídicos es aditivo al de otros antihipertensores, los regímenes combinados que incluyen estos diuréticos son de uso frecuente y racional. Los diuréticos también plantean la ventaja de minimizar la retención de sal y agua causada a menudo por vasodilatadores y algunos simpaticolíticos. La omisión o el uso deficiente de un diurético es causa común de "hipertensión rebelde".

Efectos adversos y precauciones. Los efectos adversos de los diuréticos se comentan en el capítulo 28. Algunos de éstos son efectos que determinan si los pacientes pueden tolerar el tratamiento con dichos fármacos y apegarse al mismo. La disfunción eréctil es una consecuencia adversa problemática frecuente de los diuréticos tiazídicos, y los médicos deben hacer preguntas específicas con respecto a la aparición de este problema así como del tratamiento con tales medicamentos. La gota quizá sea una consecuencia de la hiperuricemia inducida por esos diuréticos. La aparición de cualesquiera de dichos efectos adversos es una razón para considerar métodos terapéuticos alternativos. Sin embargo, la aparición de gota aguda es relativamente rara con dosis bajas de diuréticos. La hidroclorotiazida puede causar en algunos pacientes hiponatriemia grave que se desarrolla rápido. Las tiazidas inhiben la excreción renal de Ca^{2+} y originan en ocasiones hipercalcemia; aunque por lo general leve, puede ser más grave en pacientes sujetos a hipercalcemia, como los que padecen hiperparatiroidismo primario. La disminución de la excreción de Ca^{2+} inducida por tiazídicos puede utilizarse de manera terapéutica en pacientes con osteoporosis o hipercalciuria.

Algunos otros efectos de los diuréticos tiazídicos son observaciones de laboratorio que preocupan principalmente porque son posibles *marcadores surrogados* de efectos farmacológicos adversos en la morbilidad y mortalidad. *Véase* el capítulo 5 para un comentario sobre la utilidad y el problema de marcadores indirectos.

Los efectos de los diuréticos sobre varios marcadores sustitutivos de resultados adversos ameritan consideración. La disminución del K^+ producida por los diuréticos tiazídicos depende de la dosis y es variable entre los individuos, de modo que un subgrupo de pacientes puede presentar pérdida sustancial del K^+ al recibir diuréticos. Aun así, la administración a largo plazo de dosis pequeñas genera cierta reducción del potasio.

Hay dos tipos de arritmia ventricular que se cree aumentan con la disminución del K^+. Uno de éstos es la taquicardia polimorfa *(torsades de pointes)*, que es inducida por diversos medicamentos, entre ellos la *quinidina*. La taquicardia polimorfa inducida por medicamentos se inicia por una repolarización ventricular anormal; debido a que regularmente las corrientes de K^+ median la repolarización, los fármacos que causan pérdida de K^+ potencian la taquicardia polimorfa. En consecuencia, no deben administrarse diuréticos tiazídicos aunados a medicamentos que pueden producir taquicardia polimorfa (*véase* cap. 34).

La preocupación de mayor importancia en cuanto a la disminución del K^+ es su influencia sobre la fibrilación ventricular isquémica, la principal causa de muerte súbita de origen cardíaco y un determinante importante en la mortalidad de origen cardiovascular en hipertensos tratados. Estudios en animales de experimentación han mostrado que la pérdida del K^+ reduce el umbral de fibrilación ventricular inducido por factores eléctricos en el miocardio isquémico y aumenta también la fibrilación ventricular isquémica espontánea (Curtis y Hearse, 1989). Existe correlación positiva entre la dosis de diurético y muerte súbita de origen cardíaco, y correlación inversa entre el uso coadyuvante de fármacos ahorradores de K^+ y dicho tipo de muerte (Siscovick *et al.*, 1994). Un estudio clínico con testigos ha mostrado aparición mucho mayor de muerte súbita de origen cardíaco en sujetos tratados con 50 mg/día de hidroclorotiazida, en comparación con el antagonista adrenérgico β *metoprolol* (Medical Research Council Working Party, 1992).

Los diuréticos tiazídicos se han acompañado de cambios en los lípidos en plasma y tolerancia a la glucosa que han originado cierta preocupación. Se analiza la importancia clínica de estas alteraciones. No obstante, estudios clínicos recientes continúan demostrando la eficacia de los diuréticos tiazídicos para reducir el riesgo cardiovascular (ALLHAT Officers, 2002).

Todos los diuréticos parecidos a tiazida cruzan la placenta, pero no se ha encontrado que tengan efectos adversos directos sobre el feto. Como quiera que sea, si la administración de una tiazida se inicia durante el embarazo, hay riesgo de disminución transitoria de volumen que puede generar riego placentario deficiente. Dado que las tiazidas aparecen en la leche materna, éstas han de evitarse en madres que amamantan.

Otros diuréticos antihipertensores

Los diuréticos tiazídicos son antihipertensores más eficaces que los de asa, como la furosemida y la *bumetanida*, en pacientes que tienen función renal normal. Lo más probable es que este efecto diferencial se relacione con la duración breve del efecto de los diuréticos de asa (o con acción en asa de Henle), de modo que una dosis diaria única no causa pérdida neta importante de Na^+ durante un periodo de 24 h. De hecho, con frecuencia los diuréticos de asa se prescriben de manera inapropiada como medicamentos una vez al día en el tratamiento no sólo de la hipertensión, sino también de la insuficiencia cardíaca congestiva y ascitis. La eficacia notoria de estos últimos diuréticos en la producción de natriuresis rápida y profunda constituye un detrimento potencial en el tratamiento de la hipertensión. Cuando se proporciona un diurético de asa dos veces al día, la diuresis aguda puede ser excesiva y originar más efectos adversos que los generados por un diurético tiazídico de acción más lenta y más leve. Los diuréticos de asa pueden ser en particular útiles en personas con hiperazoemia y en aquellas con edema grave relacionado con un vasodilatador como el *minoxidilo*.

La *amilorida* es un diurético ahorrador de K^+ que tiene cierta eficacia para disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión. La *espironolactona* también reduce la presión arterial pero tiene algunos efectos adversos importantes, sobre todo en varones (p. ej., impotencia, ginecomastia, hiperplasia prostática benigna). Como resultado de su ca-

pacidad para inhibir la pérdida de K^+ por la orina, estos fármacos se utilizan en el tratamiento médico de pacientes con hiperaldosteronismo, un síndrome que puede conducir a hipopotasiemia. El *triamtereno* es un diurético ahorrador de K^+ que disminuye el riesgo de hipopotasiemia en pacientes que se tratan con un diurético tiazídico, pero no es eficaz por sí mismo para disminuir la presión arterial. Estos medicamentos deben utilizarse de manera cautelosa con mediciones frecuentes de las concentraciones de K^+ en plasma en enfermos predispuestos a hiperpotasiemia. Es necesario advertir a los pacientes que reciben espironolactona, amilorida o triamtereno la posibilidad de que el uso concurrente de sustitutivos de sal que contienen K^+ cause hiperpotasiemia. Una contraindicación relativa del uso de diuréticos que ahorran K^+ es la insuficiencia renal. *El uso concomitante de un inhibidor de la ACE o un antagonista del receptor de angiotensina aumenta el riesgo de hiperpotasiemia con estos medicamentos.*

Interacciones farmacológicas relacionadas con diuréticos

Puesto que los efectos antihipertensores de los diuréticos suelen ser aditivos a los de otros antihipertensores, por lo general se usa un diurético en combinación con otros fármacos. Los efectos de los diuréticos tiazídicos y de asa que disminuyen el K^+ y el Mg^{2+} también pueden potenciar arritmias que surgen a consecuencia de toxicidad por *digitálicos*. Los corticosteroides aumentan la hipopotasiemia producida por los diuréticos. Todos los diuréticos disminuyen la depuración del Li^+, lo cual da como resultado incremento de las concentraciones plasmáticas de Li^+ y toxicidad potencial. Los antiinflamatorios no esteroideos (*véase* cap. 26) que inhiben la síntesis de prostaglandinas reducen los efectos antihipertensores de los diuréticos. Los efectos de los inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) selectivos en la síntesis y la función de prostaglandinas en riñones son semejantes a los observados con antiinflamatorios no esteroideos tradicionales. Los antiinflamatorios no esteroideos, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β y los inhibidores de la ACE reducen las concentraciones plasmáticas de aldosterona y pueden potenciar los efectos hiperpotasiémicos de un diurético ahorrador de potasio.

SIMPATICOLÍTICOS

Cuando se demostró en 1940 que la extirpación bilateral de la cadena simpática torácica podía disminuir la presión arterial, se inició una investigación de simpaticolíticos químicos eficaces. Muchos de los primeros fármacos simpatolíticos se toleraron mal y causaron efectos secundarios adversos. En la actualidad, se utilizan varios medicamentos simpatolíticos (cuadro 32-2). Los fármacos esenciales en el tratamiento antihipertensor son los antagonistas de los receptores adrenérgicos α y β.

Antagonistas del receptor adrenérgico β

No se esperaba que los antagonistas del receptor adrenérgico β tuvieran efectos antihipertensores cuando se investigaron por primera vez en pacientes con angina, su principal indicación. Empero, se encontró que el *pronetalol*, un fármaco que nunca se comercializó, reduce la presión arterial en hipertensos con angina de pecho. Este efecto antihipertensor después se demostró para el *propranolol* y todos los antagonistas de los receptores adrenérgicos β. Las propiedades farmacológicas de estos medicamentos se analizan en el capítulo 10; aquí se describen las características pertinentes a su uso en hipertensión.

Sitio y mecanismo de acción. El antagonismo de receptores adrenérgicos β afecta la regulación de la circulación a través de varios mecanismos que incluyen una reducción de la contractilidad del miocardio y la frecuencia y el gasto cardíacos. Una consecuencia importante del uso de antagonistas de receptores adrenérgicos β es el bloqueo de los receptores β del aparato yuxtaglomerular, que disminuye la secreción de renina y, en consecuencia, reduce la producción de angiotensina II circulante. Probablemente, esta acción contribuye al efecto antihipertensor de esta clase de fármacos, en conjunto con sus efectos cardíacos. Los antagonistas del receptor adrenérgico β pueden disminuir la presión arterial por otros mecanismos, que incluyen alteración del control del sistema nervioso simpático a nivel del sistema nervioso central (SNC), cambios de la sensibilidad del barorreceptor, modificación de la función de la neurona adrenérgica periférica y aumento de la biosíntesis de *prostaciclina*. Debido a que todos los antagonistas del receptor adrenérgico β son antihipertensores eficaces, y el propranolol (+), el isómero inactivo que tiene poca actividad bloqueadora del receptor adrenérgico β, no tiene efecto en la presión arterial, sin duda el efecto terapéutico antihipertensor de estos medicamentos se relaciona con el bloqueo de receptores β.

Efectos farmacológicos. La selectividad para subtipo de receptor adrenérgico β_1, la presencia de agonistas parciales o actividad simpaticomimética intrínseca y las propiedades estabilizadoras de la membrana de los bloqueadores adrenérgicos β son variables. A pesar de estas diferencias, todos los antagonistas del receptor adrenérgico β son eficaces como antihipertensores. Sin embargo, estas variaciones influyen en la farmacocinética clínica y la gama de efectos adversos de los diversos fármacos. Los medicamentos sin actividad simpaticomimética intrínseca producen una reducción inicial del gasto cardíaco y un aumento reflejo de la resistencia vascular periférica, por lo general sin un cambio neto en la presión arterial. En enfermos que responden con una disminución de la presión arterial, la resistencia periférica total regresa de modo gradual a los valores anteriores al tratamiento o menores. Por lo general, la merma de la presión arterial se explica por el gasto cardíaco reducido de manera persistente y tal vez la disminución de la resistencia periférica total. Los medicamentos con actividad simpaticomimética intrínseca producen reducciones menores de la frecuencia cardíaca en reposo y del gasto cardíaco; la disminución de la presión arterial se correlaciona con una reducción de la resistencia vascular periférica abajo de los valores anteriores al tratamiento, tal vez por estimulación de receptores adrenérgicos β_2 vasculares que median la vasodilatación. Se desconoce la importancia clínica, si tiene alguna, de estas diferencias.

Efectos adversos y precauciones. En el capítulo 10 se comentan los efectos adversos de los bloqueadores adrenérgicos β. Estos fármacos deben evitarse en pacientes con una enfermedad reactiva de las vías respiratorias (asma) o disfunción del nodo sinoauricular o auriculoventricular (AV), o combinados con otros medicamentos que inhiben la conducción AV, como el *verapamilo.* Los pacientes con diabetes dependiente de insulina también se tratan mejor con otros fármacos.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β sin actividad simpaticomimética intrínseca aumentan las cifras de triglicéridos en plasma y disminuyen las de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL), sin cambiar las concentraciones totales de este último. Los bloqueadores adrenérgicos β con actividad simpaticomimética intrínseca tienen poco efecto o ninguno sobre los lípidos sanguíneos o aumentan el colesterol de HDL. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de tales efectos.

La suspensión súbita de algunos bloqueadores adrenérgicos β puede producir un síndrome de abstinencia que probablemente se debe al aumento de receptores β durante el bloqueo, que incrementa la sensibilidad intrínseca a catecolaminas endógenas; ello puede exacerbar los síntomas de una arteriopatía coronaria. El resultado, sobre todo en pacientes activos, puede ser hipertensión de rebote. De este modo, los bloqueadores adrenérgicos β no deben suspenderse de manera súbita, salvo bajo observación constante; es necesario disminuir la dosis de modo progresivo durante 10 a 14 días antes de la suspensión.

Los antiinflamatorios no esteroideos, como la *indometacina*, pueden reducir el efecto antihipertensor del propranolol, y quizá de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos β. Este efecto tal vez se relacione con inhibición de la síntesis vascular de prostaciclina, así como con retención del Na^+ (Beckmann *et al.*, 1988).

La *adrenalina* puede producir hipertensión y bradicardia graves cuando existe un antagonista del receptor β no selectivo. La hipertensión se debe a la estimulación sin oposición de receptores adrenérgicos α cuando se bloquean los receptores vasculares β_2; la bradicardia resulta de estimulación vagal refleja. Estas respuestas hipertensoras paradójicas a antagonistas del receptor adrenérgico β se han observado en pacientes con hipoglucemia o feocromocitoma, durante la suspensión de la *clonidina*, después de administrar adrenalina como fármaco terapéutico o relacionadas con el uso ilícito de cocaína.

Aplicaciones terapéuticas. Los antagonistas del receptor β proporcionan un tratamiento eficaz para todos los grados de hipertensión. A pesar de las diferencias notables de sus propiedades farmacocinéticas, el efecto antihipertensor de todos los bloqueadores β dura el tiempo suficiente para permitir administrarlos una o dos veces al día. Las poblaciones que tienden a tener una respuesta antihipertensora menor a los bloqueadores β incluyen personas de edad avanzada y afroestadounidenses. Sin embargo, las diferencias intraindividuales en la eficacia antihipertensora suelen ser mucho más considerables que la prueba estadística de diferencias entre grupos raciales o relacionados con la edad. En consecuencia, estas observaciones no deben desalentar el uso de estos medicamentos en pacientes individuales en los grupos publicados que responden menos.

Los antagonistas del receptor β no suelen causar retención de sal y agua y no es necesario administrar un diurético para evitar edema o desarrollo de tolerancia. Sin embargo, los diuréticos tienen efectos antihipertensores adicionales cuando se combinan con bloqueadores β. La combinación de un antagonista del receptor β, un diurético y un vasodilatador es eficaz en pacientes que requieren un tercer medicamento. Los antagonistas del receptor adrenérgico β son los medicamentos más favorables para pacientes hipertensos con padecimientos, como infarto de miocardio, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1

La disponibilidad de fármacos que bloquean de manera selectiva los receptores adrenérgicos α_1 sin afectar a los adrenérgicos α_2 ha agregado otro grupo de antihipertensores eficaces. Las propiedades farmacológicas de tales compuestos se analizan en detalle en el capítulo 10. La *prazosina* (MINIPRESS), *terazosina* (HYTRIN) y *doxazosina* (CARDURA) son los fármacos que están disponibles para tratar la hipertensión.

Efectos farmacológicos. Al principio, los antagonistas adrenérgicos α_1 aminoran la resistencia arteriolar y la capacitancia venosa; esto causa incremento reflejo mediado por actividad simpática de la frecuencia cardíaca y de la actividad de renina plasmática. Durante tratamiento a largo plazo, la vasodilatación persiste, pero el gasto y la frecuencia cardíacos así como la actividad de renina plasmática vuelven a lo normal. El flujo sanguíneo renal no cambia durante el tratamiento con antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1. Los bloqueadores adrenérgicos α_1 generan hipotensión postural de intensidad variable, dependiendo del volumen plasmático. Durante la administración continua en muchos pacientes sobreviene retención de sal y agua, y esto atenúa la hipotensión postural. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, así como el colesterol total y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL), y aumentan el colesterol de HDL. Esos efectos en potencia favorables en los lípidos persisten cuando se proporciona al mismo tiempo un diurético tipo tiazida. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de esos cambios pequeños inducidos por fármacos en los lípidos.

Efectos adversos. El uso de doxazosina como monoterapia para la hipertensión aumentó el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (ALLHAT Officers, 2002). Éste puede ser

un efecto de clase que representa un efecto adverso de todos los antagonistas del receptor adrenérgico α_1. Sin embargo, hay controversias sobre la interpretación del resultado del estudio ALLHAT.

Una precaución importante sobre el uso de antagonistas del receptor α_1 para la hipertensión es el llamado fenómeno de primera dosis en el que ocurre hipotensión ortostática sintomática en el transcurso de 90 min de la dosis inicial del medicamento o después de aumentarla. Este efecto puede ocurrir hasta en 50% de los pacientes, sobre todo en enfermos que ya están recibiendo un diurético o un antagonista del receptor α. Después de las primeras dosis, los pacientes tienen tolerancia a esta respuesta hipotensora notable.

Aplicaciones terapéuticas. No se recomiendan los antagonistas del receptor α_1 como monoterapia para pacientes hipertensos. En consecuencia, se utilizan principalmente aunados con diuréticos, bloqueadores β y otros antihipertensores. Los antagonistas del receptor β aumentan la eficacia de los bloqueadores α_1. Los antagonistas del receptor α_1 no son los medicamentos más adecuados en pacientes con feocromocitoma, porque puede presentarse aún una respuesta vasoconstrictora a la adrenalina por activación de receptores adrenérgicos α_2 vasculares no bloqueados. Los antagonistas del receptor α_1 son medicamentos atractivos para pacientes hipertensos con hiperplasia benigna de la próstata, ya que también mejoran los síntomas urinarios.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 y β combinados

El *labetalol* (NORMODYNE, TRANDATE) (*véase* cap. 10) es una mezcla equimolar de cuatro estereoisómeros. Un isómero es un antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 (como la prazosina), otro es un antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos β, con actividad agonista parcial (como el *pindolol*) y los otros dos isómeros son inactivos. Debido a su capacidad para bloquear a los receptores adrenérgicos α_1, el labetalol por vía intravenosa reduce la presión con suficiente rapidez como para que sea útil en urgencias hipertensivas. El labetalol tiene la eficacia y efectos secundarios que cabría esperar con cualquier combinación de antagonistas de los receptores β y α_1; también tiene las desventajas inherentes a productos combinados en dosis fijas: el grado de antagonismo del receptor α comparado con el antagonismo del receptor β es un poco impredecible y varía de un paciente a otro.

El *carvedilol* (COREG) (*véanse* caps. 10 y 33) es un antagonista de receptores adrenérgicos β con actividad en receptores adrenérgicos α_1 cuyo uso ha sido aprobado para tratar la hipertensión esencial y la insuficiencia cardíaca sintomática. La razón de potencia de antagonismo de receptores adrenérgicos α_1 y β es de 1:10. El carvedilol es objeto de metabolismo oxidativo y glucuronidación en el hígado; dicho metabolismo se hace *por* intervención del citocromo CYP2D6. El carvedilol reduce la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca cuando se utiliza como auxiliar del tratamiento con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). No debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada que dependen de la estimulación simpática. Igual que con el labetalol, es factible predecir la eficacia y efectos secundarios del carvedilol en la hipertensión a largo plazo con base en sus propiedades como un antagonista de los receptores adrenérgicos β y α_1.

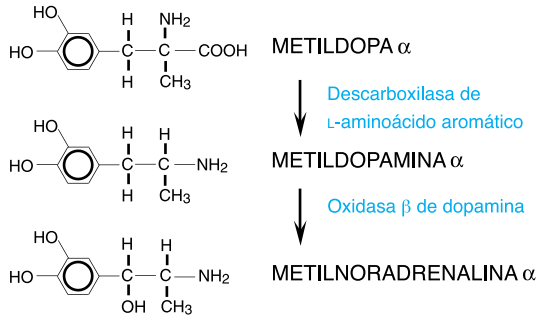


Figura 32-1. ***Metabolismo de la metildopa en neuronas adrenérgicas. La metilnoradrenalina α reemplaza a la noradrenalina en las vesículas neurosecretoras.***

Metildopa

La *metildopa* (ALDOMET) es un antihipertensor de acción central. Es un profármaco que ejerce su efecto antihipertensor *por medio de* un metabolito activo. Aunque solía utilizarse como un antihipertensor, los efectos adversos importantes de la metildopa limitan su uso actual en Estados Unidos al tratamiento de la hipertensión en el embarazo, en donde cuenta con un expediente de seguridad.

La metildopa (α-metil-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina), un análogo de la 3,4-dihidroxifenilalanina (*3,4-dihydroxyphenylalanine*, DOPA), se metaboliza por la descarboxilasa de aminoácido L-aromático en neuronas adrenérgicas hacia α-metildopamina, que después se convierte en una metilnoradrenalina α (fig. 32-1). Esta última se almacena en las vesículas secretoras de neuronas adrenérgicas, y sustituye a la noradrenalina (*norepinephrine*, NE) en sí. De este modo, cuando la neurona adrenérgica activa su neurotransmisor, se libera α-metilnoradrenalina en lugar de noradrenalina.

Dado que la metilnoradrenalina α es igual de potente que la noradrenalina como vasoconstrictor, la sustitución de esta última por aquélla en las vesículas neurosecretoras adrenérgicas periféricas no altera la respuesta vasoconstrictora a la neurotransmisión adrenérgica. Más bien, la metilnoradrenalina α actúa en el SNC para inhibir los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico. Probablemente, la metilnoradrenalina actúa como un agonista en receptores adrenérgicos α_2 presinápticos en el tallo encefálico, atenuando la liberación de NE y reduciendo en consecuencia la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico.

Muchas pruebas apoyan la conclusión de que la metildopa actúa en el cerebro *por medio de* un metabolito activo para disminuir la presión arterial (Bobik *et al.*, 1988; Granata *et al.*, 1986; Reid, 1986). En animales de experimentación, el efecto hipotensor de la metildopa queda bloqueado por los inhibidores de la descarboxilasa de DOPA que tienen acceso al cerebro, pero no por inhibidores que quedan excluidos del sistema nervioso central (SNC). El efecto hipotensor también es suprimido por inhibidores de la hidroxilasa β de dopamina, y por antagonistas de los receptores adrenérgicos α de acción central. Las dosis pequeñas de metildopa que no disminuyen la presión arterial cuando se inyectan por

vía general desencadenan un efecto hipotensor cuando se inyectan en la arteria vertebral. La microinyección selectiva de α-metilnoradrenalina en el área C-1 del bulbo ventrolateral rostral de la rata despierta una respuesta hipotensora que se previene mediante bloqueo no selectivo del receptor α y por bloqueo del receptor α_2. Se cree que la metilnoradrenalina inhibe las neuronas en esta área que se encargan de conservar la actividad tónica de nervios simpáticos periféricos, y de la transmisión del tono iniciado por barorreflejo. La inhibición adrenérgica α excesiva de los estímulos eferentes simpáticos puede ser una consecuencia de la acumulación de metilnoradrenalina en volúmenes mayores a los de la noradrenalina que desplaza. Este modelo es factible, porque la metilnoradrenalina no constituye un sustrato para la monoaminooxidasa, la enzima de la cual depende principalmente la degradación de noradrenalina en el cerebro. Además de la inhibición de las eferencias simpáticas mediada por receptores adrenérgicos α por la metilnoradrenalina en el área C-1 de la parte ventrolateral rostral del bulbo raquídeo, también puede ejercer efectos inhibidores en otros sitios como el núcleo del fascículo solitario.

Efectos farmacológicos. La metildopa reduce la resistencia vascular sin causar gran cambio del gasto o de la frecuencia cardíacos en pacientes más jóvenes con hipertensión esencial no complicada. Con todo, en sujetos de mayor edad el gasto cardíaco puede hallarse disminuido como resultado de una disminución de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico; esto depende de relajación de venas y reducción de la precarga. La disminución de la presión arterial es máxima 6 a 8 h después de una dosis por vía oral o intravenosa. Aun cuando el decremento de la presión arterial en posición supina es menor que el que se observa en posición erecta, la hipotensión ortostática sintomática es menos frecuente con la metildopa que con fármacos que actúan de manera exclusiva sobre las neuronas adrenérgicas periféricas o los ganglios del sistema nervioso autónomo; esto se debe a que la metildopa atenúa, pero no bloquea por completo, la vasoconstricción mediada por barorreceptores. Por ello, se tolera bien durante anestesia quirúrgica. Cualquier hipotensión grave es reversible con expansión de volumen. Durante el tratamiento con metildopa, el flujo sanguíneo renal se conserva y la función renal no cambia.

Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina disminuyen en relación con el decremento de la presión arterial y esto refleja la disminución del tono simpático. La metildopa también reduce la secreción de renina, pero este no es un efecto importante del medicamento y no se requiere para sus efectos hipotensores. Con la administración prolongada de metildopa a menudo se retienen sal y agua de manera gradual, lo cual tiende a disminuir el efecto antihipertensor. Esto se ha denominado "seudotolerancia" y es posible superarla, utilizando de modo concurrente un diurético.

Absorción, metabolismo y excreción. Dado que la metildopa es un profármaco que se metaboliza en el cerebro hacia la forma activa, su concentración plasmática tiene menos importancia para sus efectos, como sucede con muchos otros compuestos. Cuando se administra por vía oral, dicho fármaco se absorbe mediante un transportador aminoácido activo. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren luego de 2 a 3 h. El fármaco se distribuye a un volumen al parecer relativamente pequeño (0.4 L/kg) y se elimina con una semivida de unas 2 h. El transporte de metildopa hacia el sistema nervioso central al parecer también constituye un proceso activo. La metildopa se excreta en la orina principalmente como el conjugado sulfato (50 a 70%) y como el medicamento original (25%). La fracción restante se excreta como otros metabolitos, entre ellos metildopamina, metilnoradrenalina y productos *O*-metilados de esas catecolaminas. La semivida de la metildopa se prolonga a 4 a 6 h en pacientes con insuficiencia renal.

A pesar de su absorción rápida y semivida breve, el efecto máximo de la metildopa se retrasa 6 a 8 h, incluso después de administración por vía intravenosa, y la duración de acción de una dosis única por lo general es de casi 24 h; esto permite proporcionar posología una o dos veces al día. Es muy probable que la discrepancia entre los efectos de la metildopa y las concentraciones medidas del fármaco en plasma se relacione con el tiempo necesario para su transporte al SNC, conversión al depósito del metabolito activo de la α-metilnoradrenalina y su liberación subsecuente en la cercanía de receptores α_2 importantes en el sistema nervioso central (SNC). Éste es un buen ejemplo de la posibilidad de una relación compleja entre la farmacocinética de un medicamento y su farmacodinamia. Los individuos con insuficiencia renal son más sensibles al efecto antihipertensor de la metildopa, pero se desconoce si esto se debe a alteración de la excreción del fármaco o a incremento del transporte hacia el sistema nervioso central.

Efectos adversos y precauciones. Además de disminuir la presión arterial, los metabolitos activos de la metildopa actúan sobre receptores adrenérgicos α_2 en el tallo encefálico para inhibir los centros que se encargan de la vigilia y de la agudeza mental. Así, la metildopa produce sedación, en gran parte transitoria. En algunos enfermos, la disminución de la energía psíquica puede ser un efecto persistente y en ocasiones sobreviene depresión. Los centros medulares que controlan la salivación también quedan inhibidos por los receptores adrenérgicos α, y la metildopa puede producir sequedad de boca. Otros efectos adversos que se relacionan con los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central comprenden reducción de la libido, signos parkinsonianos e hiperprolactinemia que puede tornarse lo suficiente pronunciada como para causar ginecomastia y galactorrea. Al parecer, es posible que la acumulación de α-metildopamina en neuronas dopaminérgicas explique algunos efectos centrales. En sujetos que presentan disfunción del nodo sinoauricular, la metildopa quizá precipite bradicardia grave y paro sinusal, incluso el que ocurre con hipersensibilidad del seno carotídeo.

La metildopa también causa algunos efectos adversos no relacionados con su acción farmacológica. Un efecto tóxico poco común pero potencialmente importante de la metildopa es hepatotoxicidad, que se acompaña en ocasiones de fiebre. El diagnóstico rápido de hepatotoxicidad requiere un umbral bajo para considerar al medicamento como

una causa de síntomas parecidos a hepatitis (p. ej., náusea, anorexia) y selección para hepatotoxicidad (como determinación de transaminasas hepáticas) después de tres semanas y de nuevo a los tres meses de iniciar el tratamiento. Se desconoce la incidencia de hepatitis inducida por metildopa, pero alrededor del 5% de los pacientes tendrá aumentos pasajeros de transaminasas en plasma. La disfunción hepática suele ser reversible cuando se suspende con rapidez el medicamento, pero recurrirá si se administra nuevamente metildopa; se publicaron unos cuantos casos de necrosis hepática letal. Es aconsejable evitar la metildopa en pacientes con afección hepática.

La metildopa puede causar anemia hemolítica. Por lo menos 20% de quienes reciben dicho compuesto durante un año presenta prueba de Coombs (prueba antiglobulina) con resultados positivos, que se deben a anticuerpos dirigidos contra el antígeno Rh en eritrocitos. Sin embargo, la aparición de una prueba de Coombs con resultados positivos en sí no constituye una indicación para suspender la metildopa; 1 a 5% de tales pacientes presentará anemia hemolítica que requiere suspender rápido el suministro del fármaco. La prueba de Coombs puede permanecer positiva hasta por un año después que se retira la metildopa, pero la anemia hemolítica por lo general involuciona en semanas. El tratamiento con glucocorticoides puede atenuar la hemólisis grave. Los efectos adversos que son aún más raros incluyen leucopenia, trombocitopenia, aplasia eritrocítica, síndrome parecido a lupus eritematoso, erupciones cutáneas liquenoides y granulomatosas, miocarditis, fibrosis retroperitoneal, pancreatitis, diarrea y malabsorción.

Aplicaciones terapéuticas. La metildopa es un antihipertensor eficaz que se sustituyó en muchas partes del mundo por otros fármacos. Es un fármaco preferido para tratar la hipertensión durante el embarazo, con base en su eficacia e inocuidad para madre y feto.

La dosis inicial habitual de metildopa es de 250 mg dos veces al día, y hay poco efecto adicional con más de 2 g/día. La administración de una dosis única diaria de metildopa al acostarse minimiza los efectos sedantes, pero en algunos enfermos quizá se requiera proporcionar la dosis dos veces al día.

Clonidina, guanabenz y guanfacina

En el capítulo 10 se analizan los aspectos farmacológicos detallados de los agonistas adrenérgicos α_2 clonidina (CATAPRES), *guanabenz* (WYTENSIN) y *guanfacina* (TENEX). Estos fármacos estimulan a los receptores adrenérgicos α_2, subtipo α_{2A}, en el tallo encefálico, lo cual da como resultado disminución de las eferencias simpáticas desde el sistema nervioso central (MacMillan *et al.*, 1996). El decremento de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina se correlaciona de manera directa con el efecto hipotensor (Goldstein *et al.*, 1985; Sorkin y Heel, 1986). Los pacientes que han tenido una transección de la médula espinal por arriba del nivel de las vías eferentes simpáticas no muestran respuesta hipotensora a la clonidina. A dosis más altas que las que se requieren para estimular a los receptores adrenérgicos α_{2A} centrales, esos fármacos activan los receptores adrenérgicos α_2 subtipo α_{2B} en las células de músculo liso vascular (Link *et al.*, 1996; MacMillan *et al.*, 1976). Este efecto explica la vasoconstricción inicial que se observa cuando se toman dosis excesivas de tales compuestos y se ha postulado que es la causa de la pérdida del efecto terapéutico observada con dosis altas (Frisk-Holmberg *et al.*, 1984; Frisk-Holmberg y Wibell, 1986). Una limitación importante del uso de estos medicamentos es la escasez de información sobre su eficacia para disminuir el riesgo de las consecuencias cardiovasculares de la hipertensión.

Efectos farmacológicos. Los agonistas adrenérgicos α_2 disminuyen la presión arterial mediante un efecto tanto sobre el gasto cardíaco como sobre la resistencia periférica. En posición supina, cuando el tono simpático para la vasculatura es bajo, el principal efecto es reducir tanto la frecuencia cardíaca como el volumen sistólico; con todo, en la posición erecta, cuando las eferencias simpáticas hacia la vasculatura normalmente se hallan aumentadas, esos fármacos disminuyen la resistencia vascular. Esta acción puede conducir a hipotensión postural. La disminución del tono simpático cardíaco reduce la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardíaca; ello podría promover insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles.

Efectos adversos y precauciones. Muchos pacientes presentan efectos adversos molestos y en ocasiones intolerables con estos medicamentos. La sedación y xerostomía son efectos adversos notables. Esta última puede acompañarse de resequedad de la mucosa nasal, ojos secos y tumefacción y dolor de las glándulas parótidas. En algunos pacientes pueden ser notables hipotensión postural y disfunción eréctil. La clonidina genera incidencia más baja de boca seca y sedación cuando se administra por vía transdérmica, tal vez porque se evitan concentraciones máximas altas. Los efectos secundarios menos frecuentes en el sistema nervioso central son trastornos del sueño, con sueños o pesadillas vívidos, inquietud y depresión. Los efectos cardíacos relacionados con el efecto simpaticolítico de estos medicamentos incluyen bradicardia sintomática y paro sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinoauricular, y bloqueo auriculoventricular (AV) en sujetos con enfermedad del nodo AV o en quienes toman otros fármacos que deprimen la conducción AV. En 15 a 20% de los individuos que reciben clonidina por vía transdérmica puede aparecer dermatitis por contacto.

La suspensión precipitada de clonidina y de un agonista adrenérgico α_2 puede causar un síndrome de abstinencia que consiste en cefalea, aprensión, temblores, dolor abdominal, sudación y taquicardia. La presión arterial quizás aumente hasta cifras por arriba de las previas al tratamiento, pero es posible que el síndrome ocurra en ausencia de incremento excesivo de la presión. Los síntomas típicamente ocurren 18 a 36 h después que se suspende el fármaco y se relacionan con aumento de la actividad simpática, según queda de manifiesto por concentraciones plasmáticas y urinarias altas de catecolaminas. Se desconoce la incidencia exacta del síndrome de abstinencia, pero es probable que se relacione con la dosis y sea más peligroso en pacientes con hipertensión mal controlada. También se ha observado hipertensión de rebote luego

de suspender la administración de clonidina por vía transdérmica (Metz *et al.*, 1987).

El tratamiento del síndrome de abstinencia depende de la urgencia para reducir la presión arterial. Cuando no hay daño de órganos blanco que pone en peligro la vida, es posible tratar a los pacientes restableciendo el uso de clonidina. Si se requiere un efecto más rápido, es apropiado el *nitroprusiato de sodio*, o una combinación de un bloqueador adrenérgico α y β. En esta situación no deben usarse solos los bloqueadores adrenérgicos β, puesto que acentuarán la hipertensión al permitir que haya vasoconstricción adrenérgica α sin oposición, causada por las concentraciones circulantes altas de catecolaminas.

Dado que se ha descrito hipertensión perioperatoria cuando la clonidina se suspende la noche previa a la operación, los pacientes quirúrgicos que se encuentran bajo tratamiento con un agonista adrenérgico α_2 deben cambiarse a otro fármaco antes de la operación electiva, o recibir la dosis matutina, la clonidina transdérmica, o ambas, antes del procedimiento. Todos los individuos en quienes se administra uno de esos fármacos han de recibir información acerca del peligro potencial de suspender el medicamento de manera repentina, y cuando se sospecha falta de apego a la prescripción, no deben proporcionarse agonistas adrenérgicos α_2 contra hipertensión.

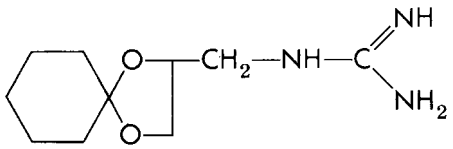
Las interacciones farmacológicas adversas con los agonistas adrenérgicos α_2 son poco frecuentes. Los diuréticos potencian de manera predecible el efecto hipotensor de estos fármacos. Los antidepresivos tricíclicos inhiben el efecto antihipertensor de la clonidina, pero se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Aplicaciones terapéuticas. Los efectos en el SNC son tan importantes que esta clase de medicamentos no es una de las primeras opciones para monoterapia de la hipertensión. De hecho, no hay un sitio fijo para estos fármacos en el tratamiento de la hipertensión. Disminuyen con efectividad la presión arterial en algunos pacientes que no respondieron de manera adecuada a combinaciones de otros medicamentos. El entusiasmo por estos fármacos disminuyó por la falta relativa de pruebas que demuestran una reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos.

También se ha usado clonidina en hipertensos en el diagnóstico de feocromocitoma. La falta de supresión de la concentración plasmática de noradrenalina a menos de 500 pg/ml 3 h después de la administración de una dosis oral de 0.3 mg de clonidina sugiere la presencia de una neoplasia de ese tipo. Cuando los resultados basados en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina son dudosos, quizá sea útil una modificación de dicha prueba, en la cual se mide la excreción urinaria de noradrenalina y adrenalina durante toda la noche, después de administrar una dosis de 0.3 mg de clonidina al acostarse. En los capítulos 10, 13 y 23 se analizan otros usos de los agonistas adrenérgicos α_2.

Guanadrel

El *guanadrel* (HYLOREL) inhibe de manera específica la función de las neuronas adrenérgicas posganglionares periféricas. La fórmula estructura del guanadrel, que contiene una mitad fuertemente básica del grupo guanidina, es como sigue:



GUANADREL

Sitio y mecanismo de acción. El guanadrel es un neurotransmisor falso exógeno que se acumula, almacena y libera como la noradrenalina pero es inactivo en receptores adrenérgicos. El medicamento llega a su sitio de acción por transporte activo al interior de la neurona por el mismo transportador que tiene a su cargo la recaptación de noradrenalina (*véase* cap. 6). En la neurona, el guanadrel se concentra en la vesícula de almacenamiento adrenérgico, en donde reemplaza a la noradrenalina. Durante la administración prolongada, el guanadrel actúa como un "neurotransmisor falso": se encuentra en vesículas de almacenamiento, agota el transmisor normal, puede liberarse por estímulos que normalmente liberan noradrenalina pero es inactivo en receptores adrenérgicos. Es probable que el principal mecanismo de acción del guanadrel sea esta sustitución de la noradrenalina por un transmisor inactivo.

Por vía intravenosa, el guanadrel inicialmente libera noradrenalina en un volumen que basta para aumentar la presión arterial. Esto no ocurre al proporcionarlo por vía oral, dado que bajo estas circunstancias la noradrenalina sólo se libera con lentitud a partir de las vesículas, y la monoaminooxidasa la desintegra dentro de la neurona. Sin embargo, debido al potencial de liberación de noradrenalina, el guanadrel está contraindicado en pacientes con feocromocitoma.

Durante el bloqueo de neuronas adrenérgicas con guanadrel, las células efectoras se tornan supersensibles a la noradrenalina. La supersensibilidad es similar a la que se produce mediante desnervación simpática posganglionar.

Efectos farmacológicos. En esencia, todos los efectos terapéuticos y adversos del guanadrel dependen del bloqueo simpático. El efecto antihipertensor se alcanza por merma de la resistencia vascular periférica, que es consecuencia de inhibición de la vasoconstricción mediada por el receptor α. Por ello, se reduce un poco en decúbito dorsal la presión arterial, posición en que la actividad simpática es normalmente baja, pero la presión puede bajar de manera extraordinaria en situaciones en que la activación simpática refleja constituye un mecanismo para conservar la presión arterial, como la adopción de postura erecta, ejercicio y decremento del volumen plasmático. El volumen plasmático a menudo se expande, lo cual puede disminuir la eficacia antihipertensora del guanadrel y exige administración de un diurético para restituir el efecto antihipertensor.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. El guanadrel se absorbe rápido y en 1 a 2 h se alcanzan sus valores máximos en plasma. Debe ser transportado al interior de las neuronas adrenérgicas y acumularse en ellas, razón por la cual sólo después de 4 a 5 h se advierte su efecto máximo en la presión arterial. Según estimaciones, la semivida de la fase β de su eliminación es de 5 a 10 h, pero sin duda no refleja la semivida más larga del fármaco almacenado en su sitio de acción en las vesículas secretoras de neuronas adrenérgicas. La semivida del efecto farmacológico del guanadrel se valora por la persistencia del producto en este "fondo común" neuronal y probablemente dura 10 h, como mínimo. El fármaco se administra dos veces al día.

El guanadrel se elimina del cuerpo por los riñones y por mecanismos extrarrenales. Su eliminación disminuye en personas con insuficiencia renal; la eliminación corporal total se redujo cuatro a cinco veces en

un grupo de enfermos con depuración de creatinina de 13 ml/min, en promedio.

Efectos adversos. El guanadrel genera efectos indeseables que se relacionan por completo con bloqueo simpático. La hipotensión sintomática durante la posición de pie, el ejercicio, la ingestión de alcohol, o el clima frío depende de falta de compensación simpática para esos tipos de estrés. Una sensación general de debilidad se relaciona parcialmente con hipotensión postural. La disfunción sexual por lo general se presenta como eyaculación tardía o retrógrada. También puede haber diarrea.

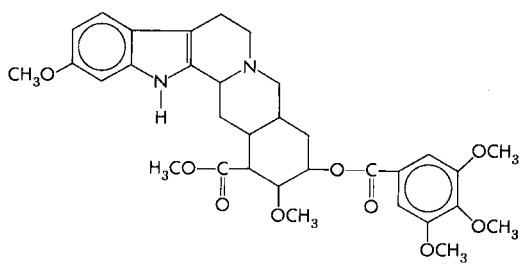
Dado que el guanadrel se transporta de manera activa hacia su sitio de acción, los compuestos que bloquean la captación neuronal de noradrenalina inhibirán el efecto del guanadrel. Estos fármacos incluyen antidepresivos tricíclicos, *cocaína, clorpromazina, efedrina, fenilpropanolamina* y *anfetamina* (*véase* cap. 6).

Aplicaciones terapéuticas. Se dispone de fármacos que disminuyen la presión arterial sin ocasionar hipotensión ortostática, razón por la cual no se utiliza el guanadrel como producto único contra la hipertensión, y se usa más bien como agente adicional en personas que no han obtenido un efecto antihipertensor satisfactorio, con dos o más agentes de otro tipo. Rara vez es necesario utilizar este fármaco. La dosis inicial usual es de 10 mg/día y es posible llevar al mínimo los efectos adversos si no se excede de 20 mg/día.

Reserpina

La reserpina fue el primer medicamento que se encontró que interfiere con la función del sistema nervioso simpático en el ser humano y su uso inició la era moderna de la farmacoterapia eficaz de la hipertensión.

La *reserpina* es un alcaloide que se extrae de la raíz de *Rauwolfia serpentina*, un arbusto trepador natural de la India. Los escritos ayurvédicos hindúes antiguos describen los usos medicinales de la planta; Sen y Bose describieron su uso en la literatura biomédica india. Sin embargo, los alcaloides de la rauwolfia no se utilizaron en la medicina occidental hasta mediados del decenio de 1950. La estructura de la reserpina es:



RESERPINA

Sitio y mecanismo de acción. La reserpina se une estrechamente a las vesículas de almacenamiento adrenérgico en neuronas adrenérgicas centrales y periféricas y permanece unida por periodos prolongados. La interacción inhibe el transportador vesicular de catecolaminas que facilita el depósito vesicular. En consecuencia, las terminaciones nerviosas pierden su capacidad para concentrar y almacenar noradrenalina y dopamina. Las catecolaminas escapan al citoplasma, en donde son metabolizadas por la monoaminooxidasa intraneuronal y no se descarga transmisor activo, o muy poco, de las terminaciones nerviosas cuando se despolarizan. El resultado total es una simpatectomía farmacológica. Ocurre un proceso similar en sitios de almacenamiento para la 5-hidroxitriptamina. El agotamiento inducido por reserpina de aminas biógenas se correlaciona con datos de disfunción simpática y efectos antihipertensores. La recuperación de la función simpática exige síntesis de nuevas vesículas de almacenamiento, que toma días a semanas después que se suspende el fármaco. Dado que la reserpina agota las aminas en el sistema nervioso central, así como en las neuronas adrenérgicas periféricas, es probable que sus efectos antihipertensores se relacionen con un efecto central y uno periférico.

Efectos farmacológicos. Tanto el gasto cardíaco como la resistencia vascular periférica están reducidos durante el tratamiento a largo plazo con reserpina. Puede sobrevenir hipotensión ortostática, pero casi nunca provoca síntomas. Hay decremento de la frecuencia cardíaca y de la secreción de renina. Se observa retención de sal y agua, lo cual suele producir "seudotolerancia".

Absorción, metabolismo y excreción. No hay muchos datos disponibles acerca de las propiedades farmacocinéticas de la reserpina debido a la falta de una evaluación que haga posible detectar concentraciones bajas del fármaco o sus metabolitos. La reserpina unida a vesículas de almacenamiento aisladas no se puede eliminar mediante diálisis, lo cual indica que la unión no está en equilibrio con el medio circunvecino. Debido a la naturaleza irreversible de la unión a reserpina, es poco probable que el volumen del fármaco en el plasma tenga relación constante con la concentración del medicamento en el sitio de acción. La reserpina libre se metaboliza por completo, y el fármaco original no se excreta sin cambios.

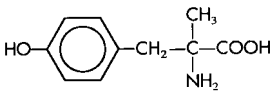
Toxicidad y precauciones. Casi todos los efectos de la reserpina se deben a su acción sobre el sistema nervioso central. Las consecuencias adversas más frecuentes son sedación e incapacidad para concentrarse o desempeñar tareas complejas. Es más grave la depresión psicótica ocasional que puede conducir a suicidio. La depresión por lo general aparece de manera insidiosa en el transcurso de muchas semanas o meses, y a causa del inicio tardío y gradual de los síntomas es posible que no se atribuya al fármaco. La reserpina ha de suspenderse ante el primer signo de depresión. La depresión inducida por reserpina puede durar varios meses después de interrumpir el fármaco. Es probable que el riesgo de depresión se relacione con la dosis. Al parecer la depresión es rara, pero no desconocida, con dosis de 0.25 mg/día o menos. El medicamento nunca debe administrarse a pacientes con antecedentes de depresión. Otros efectos adversos incluyen congestión nasal y exacerbación de enfermedad ulcerosa péptica, que es rara con dosis orales pequeñas.

Aplicaciones terapéuticas. Con la disponibilidad de medicamentos más recientes eficaces y bien tolerados, disminuyó el uso de la reserpina por sus efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC). No obstante, ha habido cierto interés reciente en el uso de la reserpina en dosis bajas, combinada con diuréticos, en el tratamiento de la hipertensión, sobre todo en la edad avanzada. La reserpina se utiliza una vez al día con un diurético y se requieren varias semanas para obtener un efecto máximo. La dosis diaria debe limitarse a 0.25 mg o menos, y tan poco como 0.05 mg/día pueden ser eficaces cuando también se utiliza un diurético. Una ventaja de la reserpina es que es mucho menos cara que otros antihipertensores; en consecuencia, aún se utiliza en países en desarrollo.

Metirosina

La *metirosina* es un (−)-α-metil-L-tirosina. Su estructura se muestra enseguida. La metirosina inhibe la hidroxilasa de tirosina, la enzima que

cataliza la conversión de tirosina en DOPA y el paso limitante del ritmo y biosíntesis de catecolaminas (*véase* cap. 6). A dosis de 1 a 4 g/día, la metirosina disminuye la biosíntesis de catecolaminas de 35 a 80% en pacientes con feocromocitoma. La disminución máxima de la síntesis sólo ocurre después de varios días, y el efecto puede valorarse con mediciones de las catecolaminas y sus metabolitos en orina.



METIROSINA

La metirosina se utiliza como auxiliar para la *fenoxibenzamina* y otros bloqueadores adrenérgicos α en el tratamiento del feocromocitoma maligno y en la preparación preoperatoria para la extirpación de feocromocitoma. La metirosina conlleva riesgo de cristaluria, que puede minimizarse al conservar un volumen diario de orina de más de 2 L. Otros efectos adversos son hipotensión ortostática, sedación, signos extrapiramidales, diarrea, ansiedad y alteraciones psíquicas. Las dosis deben titularse con sumo cuidado para alcanzar inhibición importante de la biosíntesis de catecolaminas y, aun así, minimizar los efectos adversos sustantivos.

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL Ca^{2+}

Constituyen un importante grupo de fármacos en la terapéutica de hipertensión. Las propiedades farmacológicas generales de esos medicamentos se presentan en el capítulo 31; su utilización contra la insuficiencia cardíaca se analiza en el capítulo 33, y contra arritmias cardíacas, en el capítulo 34. El verapamilo fue el primer bloqueador del canal del calcio disponible clínicamente; es un congénere de la *papaverina*. En la actualidad se dispone de muchos otros bloqueadores de la entrada de calcio con una gama amplia de estructuras. El grupo mayor, que incluye *amlodipina, felodipina, isradipina* y *nifedipina* se denomina dihidropiridinas. El *diltiazem*, aunado al verapamilo, es la otra no dihidropiridina disponible clínicamente. Como hecho interesante, por razones que aún no se comprenden bien, estas diferentes estructuras originan variaciones en los sitios y formas de acción en la entrada de calcio. El flujo intracelular de calcio es una vía común final para una gama de respuestas celulares a una amplia variedad de estímulos. Tomando en cuenta que la base molecular de los canales del calcio es muy heterogénea, aunado a la heterogeneidad química de los bloqueadores del canal del calcio disponibles, las similitudes farmacológicas de las dihidropiridinas disponibles en la actualidad pueden encubrir diferencias en la acción que podrían ser importantes en términos de eficacia o efectos adversos. Su uso en la hipertensión se basa en que se comprobó que esta afección suele ser resultado de un aumento de la resistencia vascular periférica. Debido a que la contracción del músculo liso vascular depende de la concentración intracelular libre de Ca^{2+}, la inhibición del movimiento transmembrana de Ca^{2+} por los canales del Ca^{2+} sensibles a voltaje puede disminuir la cantidad total de Ca^{2+} que llega a sitios intracelulares. La activación de la cinasa de cadena ligera de la miosina dependiente de Ca^{2+} calmodulina fosforila las cadenas ligeras de la miosina, incrementa la actividad de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de actina-miosina y causa contracción (*véase* cap. 1). De hecho, todos los bloqueadores del canal del Ca^{2+} disminuyen la presión arterial porque relajan el músculo liso arteriolar y disminuyen la resistencia vascular periférica (Weber, 2002). Como una consecuencia de la disminución de la resistencia vascular periférica, los bloqueadores del canal del Ca^{2+} despiertan una actividad simpática mediada por barorreceptor. Con las dihidropiridinas, puede ocurrir taquicardia por estimulación adrenérgica del nodo sinoauricular; esta respuesta suele ser muy modesta, excepto cuando se administra rápido el medicamento. De manera característica, la taquicardia es mínima o no existe con verapamilo y diltiazem por el efecto cronotrópico negativo directo de estos dos medicamentos. De hecho, el uso concurrente de un antagonista del receptor β puede aumentar los efectos cronotrópicos negativos de estos fármacos o causar bloqueo cardíaco en pacientes susceptibles. En consecuencia, puede ser problemático el uso concurrente de antagonistas del receptor β con verapamilo o diltiazem.

Todos los bloqueadores del canal del Ca^{2+} son eficaces cuando se utilizan solos para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada; sin embargo, en la actualidad esta clase de fármacos no se considera apropiada para la monoterapia de la hipertensión (Chobanian *et al.*, 2003). Una excepción son los pacientes con hipertensión sistólica aislada (*véase* más adelante en este capítulo).

El perfil de reacciones adversas de los bloqueadores del canal del Ca^{2+} varía entre los medicamentos de esta clase. Los pacientes que reciben cápsulas de nifedipina de liberación inmediata tienen cefalea, rubor, mareo y edema periférico. Sin embargo, en el tratamiento prolongado de la hipertensión no son apropiadas las presentaciones de nifedipina de acción corta. El mareo y rubor implican mucho menos problemas con las presentaciones de liberación sostenida, y las dihidropiridinas tienen una semivida prolongada y concentraciones relativamente constantes del medicamento en plasma. El edema periférico no resulta de la retención generalizada de líquido; con mayor probabilidad, se debe al incremento de la presión hidrostática en las extremidades inferiores a causa de la dilatación de precapilares y constricción poscapilar refleja. Algunos otros efectos adversos de estos medicamentos se deben a acciones en el músculo liso no vascular. La contracción del esfínter esofágico inferior se inhibe con bloqueadores del canal del Ca^{2+}. Por ejemplo, estos últimos medicamentos pueden causar reflujo gastroesofágico o agravarlo. Un efecto secundario común del verapamilo es estreñimiento, pero ocurre con menos frecuencia con otros bloqueadores del canal del Ca^{2+}. Un efecto adverso raro es retención urinaria. La inhibición de la función del nodo sinoauricular por diltiazem

y verapamilo puede causar bradicardia e incluso paro del nodo sinoauricular, sobre todo en pacientes con disfunción de este último; este efecto se exagera por el uso concurrente de antagonistas del receptor adrenérgico β.

La administración de nifedipina por vía oral como un método para reducir de manera urgente la presión arterial se ha abandonado. La concentración plasmática máxima no se alcanza más rápido con el suministro por vía sublingual que por vía oral. Además, si no hay consecuencias nocivas de la hipertensión, los datos no se orientan hacia la necesidad de la disminución rápida de la presión arterial. En el tratamiento de la hipertensión no son útiles la nifedipina ni otros bloqueadores dihidropiridínicos de canales del calcio que tengan semivida breve, cuando se administran en la presentación corriente (liberación inmediata), dadas las oscilaciones de la presión arterial y la intensificación concomitante de la actividad refleja simpática, dentro de cada intervalo posológico.

En comparación con otras clases de antihipertensores, la presión arterial se controla con mayor frecuencia mediante bloqueadores del canal del Ca^{2+} en monoterapia en personas de edad avanzada y afroestadounidenses, grupos de población en los que prevalece más el estado de renina baja. Sin embargo, es más importante la variabilidad intrasujetos que las diferencias relativamente pequeñas entre grupos de población. Los bloqueadores del canal del Ca^{2+} son eficaces para disminuir la presión arterial y reducir acontecimientos cardiovasculares en pacientes de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada (Staessen *et al.*, 1997). De hecho, estos medicamentos pueden ser un tratamiento preferido en dichos enfermos.

Cuando se usan bloqueadores de los canales del Ca^{2+} para tratar hipertensión, pueden encontrarse interacciones importantes entre un fármaco y otro. El verapamilo bloquea la glucoproteína P, transportadora de fármacos. Ésta es la encargada de la eliminación de *digoxina* por riñones e hígado. Sobre tal base, el verapamilo inhibe la eliminación de la digoxina y otros fármacos que son expulsados del cuerpo por acción de la glucoproteína P (*véase* cap. 2). Cuando se utilizan con quinidina, los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} causan hipotensión excesiva, particularmente en sujetos con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

La angiotensina II es un importante regulador de la función cardiovascular (*véase* cap. 30). La capacidad para reducir las cifras de angiotensina II con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) eficaces por vía oral constituye un avance importante en la terapéutica de la hipertensión. El *captoprilo* (CAPOTEN) fue el primer fármaco de ese tipo que se investigó para tratar hipertensión. Desde entonces, también quedaron disponibles el *enalaprilo* (VASOTEC), *lisinoprilo* (PRIVINIL), *quinaprilo* (ACCUPRIL), *ramiprilo* (ALTACE), *benazeprilo* (LOTENSIN), *moexiprilo* (UNIVASC), *fosinoprilo* (MONOPRIL), *trandolaprilo* (MAVIK) y *perindoprilo* (ACEON). Se ha probado que esos fármacos son muy útiles en la terapéutica de la hipertensión debido a su eficacia y su espectro muy favorable de efectos secundarios, lo cual aumenta el apego a la prescripción. En el capítulo 30 se presenta en detalle la farmacología de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los inhibidores de la ACE parecen conferir una ventaja especial en el tratamiento de diabéticos, al tornar lenta la aparición de glomerulopatía diabética. También se ha demostrado que son eficaces para disminuir la progresión de otras formas de nefropatía crónica, como glomeruloesclerosis, y muchos de esos pacientes también tienen hipertensión. En estos pacientes, el medicamento inicial preferido es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los enfermos con hipertensión y cardiopatía isquémica son candidatos para tratamiento con inhibidores de la ACE; se demostró que la administración de estos últimos en el periodo inmediato después de un infarto de miocardio mejora la función ventricular y reduce la morbilidad y mortalidad (*véase* cap. 33).

Las consecuencias endocrinas de la inhibición de la biosíntesis de angiotensina II tienen importancia en diversos aspectos del tratamiento de la hipertensión. Dado que los inhibidores de la ACE aminoran la respuesta normal de la aldosterona a la pérdida de Na^+, disminuye la función normal de esta última para oponerse a la natriuresis inducida por diuréticos. Así, los inhibidores de la ACE aumentan la eficacia de los diuréticos. Esto significa que incluso dosis muy pequeñas de estos últimos mejoran de manera sustancial la eficacia antihipertensora de los inhibidores de la ACE; en el otro extremo, el uso de diuréticos a dosis altas junto con dichos inhibidores favorece la reducción excesiva de la presión arterial y pérdida de Na^+ en algunos enfermos.

La atenuación de la producción de aldosterona por los inhibidores de la ACE también influye sobre la homeostasia de K^+. Sólo hay un incremento muy pequeño y sin importancia clínica de K^+ sérico cuando se utilizan inhibidores de la ACE solos en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en algunos individuos con insuficiencia renal tal vez ocurra retención sustancial de K^+. Además, cuando se utilizan inhibidores de la ACE con otros fármacos que generan retención de K^+, ha de considerarse la posibilidad de que aparezca hiperpotasiemia; éstos incluyen diuréticos ahorradores de K^+ (amilorida, triamtereno, espironolactona), antiinflamatorios no esteroideos, complementos de K^+ y antagonistas de los receptores adrenérgicos β. Algunos pacientes con nefropatía diabética pueden tener un riesgo mayor de hiperpotasiemia.

Hay varias precauciones en el uso de inhibidores de la ACE en pacientes con hipertensión. El angioedema es un efecto adverso raro pero importante y potencialmente letal de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Es necesario advertir explícitamente a los enfermos que inician el tratamiento con estos medicamentos que suspendan su uso cuando se presenta cualquier signo de angioedema. Debido al

riesgo de efectos adversos fetales graves, tales inhibidores están contraindicados durante el embarazo, un hecho que debe comunicarse a mujeres en edad de la procreación.

En la mayoría de los pacientes no hay un cambio apreciable en la filtración glomerular después de administrar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Sin embargo, en la hipertensión renovascular suele conservarse la filtración glomerular como resultado del incremento de la resistencia en las arteriolas posglomerulares causado por la angiotensina II. En consecuencia, en enfermos con estenosis bilateral de la arteria renal o sólo en un riñón, la administración de un inhibidor de la ACE reducirá la fracción de filtración y causará una merma importante de la filtración glomerular. En algunos pacientes con afección renal preexistente, puede disminuir la filtración glomerular con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Se requiere más información sobre la forma en que debe equilibrarse el riesgo potencial de deterioro de la filtración glomerular reversible inducido por el medicamento, con la inhibición de la progresión de la enfermedad renal.

Los inhibidores de la ACE disminuyen la presión arterial en cierto grado en la mayoría de los pacientes con hipertensión. Después de la dosis inicial de un inhibidor de la ACE, es posible que haya una disminución considerable de la presión arterial en algunos pacientes; esta respuesta a la dosis inicial está en función de la actividad de renina en plasma antes del tratamiento. La razón para utilizar una dosis baja al inicio de la terapéutica es la posibilidad de una caída inicial considerable de la presión arterial, sobre todo en pacientes que pueden tener un sistema de renina-angiotensina muy activo que apoya la presión arterial, como los enfermos con contracción del volumen inducida por diuréticos o insuficiencia cardíaca congestiva. Con la continuación del tratamiento, suele haber una merma progresiva de la presión arterial que, en la mayoría de los pacientes, no llega al máximo durante varias semanas. La presión arterial que se observa durante el tratamiento prolongado no se correlaciona fuertemente con la actividad de renina en plasma antes de la terapéutica. Los pacientes caucásicos jóvenes y de edad madura tienen una probabilidad más alta de responder a inhibidores de la ACE; los afroestadounidenses de edad avanzada son, como grupo, más resistentes al efecto hipotensor de estos medicamentos. Si bien, la mayor parte de los inhibidores de la ACE están aprobados para dosis una vez al día en la hipertensión, una fracción importante de los pacientes presenta una respuesta que dura menos de 24 h. Es posible que estos enfermos requieran dosis dos veces al día para controlar de manera adecuada la presión arterial. Estos medicamentos se comentan más ampliamente en el capítulo 30.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II AT_1

La importancia de la angiotensina II en la regulación de la función cardiovascular ha conducido a la síntesis de antagonistas no péptidos de receptores de la angiotensina II AT_1 para uso clínico. Se han aprobado para tratamiento de la hipertensión *losartán* (COZAAR), *candesartán* (ATACAND), *irbesartán* (AVAPRO), *valsartán* (DIOVAN), *telmisartán* (MICARDIS) y *eprosartán* (TEVETEN). En el capítulo 30 se comenta ampliamente la farmacología de los antagonistas del receptor AT_1. Al antagonizar los efectos de la angiotensina II, estos medicamentos relajan el músculo liso y en consecuencia promueven vasodilatación, aumentan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen del plasma y disminuyen la hipertrofia celular. En teoría, los antagonistas del receptor de angiotensina II también superan algunas de las desventajas de los inhibidores de la ACE, que no sólo impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II, sino también previenen la degradación de bradicinina y sustancia P mediada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Hay dos subtipos de receptores de angiotensina II y se les ha clasificado en tipos 1 (AT_1) y 2 (AT_2). El subtipo AT_1 de receptor de la angiotensina II está localizado de manera predominante en el tejido vascular y miocárdico, así como en cerebro, riñones y células glomerulosas suprarrenales, que secretan aldosterona (*véase* cap. 30). El subtipo AT_2 de receptor de angiotensina II se encuentra en la médula suprarrenal y tal vez en el sistema nervioso central y pudiera intervenir en el desarrollo de vasos (Horiuchi *et al.*, 1999). El receptor AT_1 es el que media la inhibición retroalimentaria de la liberación de renina, razón por la cual las concentraciones de esta última y de la angiotensina II aumentan durante el antagonismo del receptor AT_1. Se desconocen las consecuencias clínicas de la intensificación de los efectos de la angiotensina II en un receptor AT_2 "no inhibido"; sin embargo, los datos que han surgido sugieren que el receptor AT_2 puede "mostrar respuestas opuestas al crecimiento y la proliferación".

Efectos adversos y precauciones. Cabe considerar los efectos adversos de los antagonistas del receptor AT_1 dentro del contexto de los que surgen con los inhibidores de ACE. Estos últimos causan problemas de dos tipos principales, los relacionados con disminución de las cifras de angiotensina II y los que se deben a efectos moleculares independientes de la supresión de la función de esta última.

Los efectos adversos de los inhibidores de la ACE que dependen de inhibición de las funciones relacionadas con la angiotensina II (*véase* antes en este capítulo) también se observan con los antagonistas del receptor AT_1. Éstos incluyen hipotensión, hiperpotasiemia y función renal disminuida, incluso la relacionada con estenosis bilateral de la arteria renal y estenosis de la arteria de un riñón solitario. Es más probable que sobrevenga hipotensión en quienes la presión arterial depende mucho de la angiotensina II, incluso en aquellos con disminución de volumen (p. ej., con diuréticos), hipertensión renovascular, insuficiencia cardíaca y cirrosis; en tales enfermos es esencial iniciar el tratamiento con dosis bajas y prestar atención al volumen sanguíneo. La hiperpotasiemia sólo se presenta con otros factores que alteran la homeostasia de K^+ como insuficiencia renal, ingestión excesiva de K^+ y

uso de fármacos que favorecen la retención de este último. La tos, un efecto adverso de los inhibidores de la ACE, es menos frecuente con antagonistas del receptor de angiotensina II. Muy rara vez ocurre angioedema.

No deben administrarse los antagonistas de receptor AT_1 en el segundo o el tercer trimestre de la gestación y es mejor interrumpir su uso tan pronto se detecta el embarazo.

Aplicaciones terapéuticas. En dosis adecuadas, los antagonistas del receptor AT_1 al parecer tienen la misma eficacia que los inhibidores de ACE en el tratamiento de la hipertensión. Como ocurre con estos últimos, los fármacos mencionados pueden ser menos eficaces en afroestadounidenses y en pacientes hiporreninémicos.

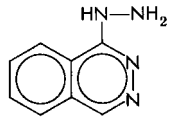
El efecto total de los antagonistas de receptor AT_1 en la presión arterial se observa de manera característica sólo después que han transcurrido unas cuatro semanas de tratamiento. Si los antagonistas AT_1 solos comentados no controlan la presión arterial, habrá que agregar una hidroclorotiazida u otro diurético en dosis pequeñas. En algunos estudios doble ciego con asignación aleatoria de personas con hipertensión leve o intensa, la adición de hidroclorotiazida a un antagonista de receptor AT_1 disminuyó todavía más en grado significativo la presión arterial entre quienes no tuvieron una respuesta suficiente a la hidroclorotiazida sola. En pacientes que han recibido diuréticos y que ya muestran agotamiento volumétrico intravascular, y en otros sujetos cuya presión arterial depende netamente de la angiotensina II, se prefiere una dosis inicial menor. Tomando en cuenta los diferentes mecanismos por los que actúan, no es posible asegurar que los efectos de los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor AT_1 serán equivalentes para prevenir el daño de órgano blanco en pacientes con hipertensión.

VASODILATADORES

Hidralazina

La *hidralazina* (APRESOLINE) fue uno de los primeros antihipertensores activos por vía oral que se comercializó en Estados Unidos; sin embargo, inicialmente se utilizó con poca frecuencia debido a taquicardia y taquifilaxia. Con una mejor comprensión de las respuestas cardiovasculares compensadoras que acompañan al uso de los vasodilatadores arteriolares, la hidralazina se combinó con simpaticolíticos y diuréticos, y se obtuvieron mejores resultados terapéuticos. No obstante, su sitio en el tratamiento de la hipertensión disminuyó de modo notable debido a la introducción subsecuente de nuevas clases de antihipertensores.

Se han sintetizado muchas ftalazinas con la esperanza de producir fármacos vasoactivos, pero sólo las que tienen mitades de hidrazina en la posición 1 o 4 del anillo generan actividad vasodilatadora. Ninguno de los análogos plantea ventaja alguna sobre la hidralazina. Esta última (1-hidrazinoftalazina) tiene la fórmula estructural que sigue:



HIDRALAZINA

Sitio y mecanismo de acción. La hidralazina relaja directamente el músculo liso arteriolar. Aún no se aclaran los mecanismos moleculares que median esta acción, pero es posible que a la postre incluyan una disminución de las concentraciones intracelulares de calcio. Si bien la hidralazina influye en una diversidad de cambios en las vías celulares de señalamiento, aún no se conocen con certeza los blancos moleculares precisos que explican su capacidad para dilatar arterias. El medicamento no dilata arterias coronarias epicárdicas ni relaja músculo liso venoso. La vasodilatación inducida por hidralazina se relaciona con estimulación potente del sistema nervioso simpático, lo cual da como resultado incremento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad, aumento de la actividad de renina plasmática y retención de líquido; todos esos fenómenos contrarrestan el efecto antihipertensor de la hidralazina. Si bien la mayor parte de la actividad simpática se debe a un reflejo mediado por barorreceptores, la hidralazina estimula la liberación de noradrenalina a partir de terminales nerviosas simpáticas y aumenta de manera directa la contractilidad miocárdica.

Efectos farmacológicos. Casi todos los efectos de la hidralazina se confinan al aparato cardiovascular. El decremento de la presión arterial después de proporcionar hidralazina se vincula con disminución selectiva de la resistencia vascular en las circulaciones coronaria, cerebral y renal, con efecto más pequeño en piel y músculos. Debido a dilatación preferencial de las arteriolas sobre las venas, se observa con cierta frecuencia el problema de hipotensión postural; la hidralazina disminuye la presión arterial por igual en las posiciones supina y erecta.

Absorción, metabolismo y excreción. La hidralazina se absorbe satisfactoriamente en tubo digestivo, pero es escasa su biodisponibilidad general (16% en acetiladores rápidos y 35% en acetiladores lentos). La *N*-acetilación de la hidralazina ocurre en intestino, hígado, o en ambos. La semivida de la hidralazina es de 1 h y la depuración general del fármaco es de alrededor de 50 ml/kg/minuto.

El ritmo de acetilación está determinado genéticamente; alrededor de la mitad de la población estadounidense acetila rápido y otro tanto con lentitud. El compuesto acetilado es inactivo; en consecuencia, la dosis necesaria para producir un efecto general es mayor en acetiladores rápidos. Dado que la depuración general excede el flujo sanguíneo hepático, debe ocurrir metabolismo extrahepático. En realidad, la hidralazina se combina con rapidez con cetoácidos α circulantes para formar hidrazonas, y el principal metabolito que se recupera del plasma es la hidralazina hidrazona de ácido pirúvico. Este metabolito tiene semivida más prolongada que la hidralazina, pero no parece ser muy activo. Si bien la tasa de acetilación es un determinante de importancia de la biodisponibilidad de la hidralazina, no participa en la eliminación general del fármaco, quizá porque la depuración hepática es tan alta que la eliminación general está principalmente en función del flujo sanguíneo hepático.

La concentración plasmática máxima de hidralazina y el efecto hipotensor máximo de esta última ocurren en el transcurso de 30 a 120 min luego de la ingestión. Aun cuando la semivida en el plasma es de alrededor de una hora, el efecto hipotensor de la hidralazina puede durar hasta 12 h. No hay una explicación clara para esta discrepancia.

Toxicidad y precauciones. Después del uso de hidralazina ocurren dos tipos de efectos adversos. El primero, que son extensiones de los efectos farmacológicos del medicamento, incluye cefalea, náusea, rubor, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, desvanecimiento y angina de pecho. Aparece isquemia miocárdica debido al incremento de la demanda de oxígeno impuesto por la estimulación inducida por barorreflejo del sistema nervioso simpático, y porque la hidralazina no dilata las coronarias epicárdicas; así, la dilatación arteriolar que genera puede causar "robo" de flujo sanguíneo, que disminuye el riego en la región isquémica. Después de administración parenteral en pacientes con arteriopatía coronaria, la isquemia miocárdica puede ser lo suficiente grave y prolongada para generar infarto manifiesto. Por esta razón, no es aconsejable la administración parenteral de hidralazina en pacientes hipertensos con arteriopatía coronaria, enfermos hipertensos con múltiples factores de riesgo cardiovascular o en pacientes de edad avanzada. Además, si el compuesto se utiliza solo, quizás ocurra retención de sal, con aparición de insuficiencia cardíaca congestiva de gasto alto. Cuando se combina con un bloqueador de los receptores adrenérgicos β y un diurético, la hidralazina se tolera mejor, aunque aún se describen efectos adversos como cefalea, lo cual tal vez requiera suspender el fármaco.

El segundo efecto de tipo adverso depende de reacciones inmunitarias, de las cuales el síndrome de lupus inducido por fármacos es el más frecuente. La administración de hidralazina también puede dar como resultado un padecimiento que semeja enfermedad del suero, anemia hemolítica, vasculitis y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se desconoce el mecanismo de estas reacciones autoinmunitarias.

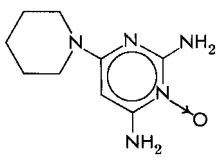
El síndrome de lupus inducido por fármacos por lo general ocurre después de al menos seis meses de tratamiento continuo con hidralazina, y su incidencia se relaciona con dosis, género, fenotipo del acetilador y raza. En un estudio, después de tres años de tratamiento con hidralazina sobrevino lupus inducido por fármacos en 10% de quienes recibieron 200 mg/día, 5% de los que consumieron 100 mg/día y ninguno de quienes recibieron 50 mg/día (Cameron y Ramsay, 1984). La incidencia es cuatro veces más alta en mujeres que en varones y el síndrome se observa con mayor frecuencia en caucásicos que en afroestadounidenses. La tasa de conversión a una prueba de anticuerpos antinucleares con resultados positivos es más rápida en acetiladores lentos que en los rápidos, lo cual sugiere que la causa es el fármaco natural o un metabolito no acetilado. Empero, dado que la mayoría de los pacientes con pruebas de anticuerpos antinucleares con resultados positivos no presenta el síndrome de lupus inducido por fármacos, es innecesario suspender la hidralazina, a menos que aparezcan datos clínicos del síndrome. Estos hallazgos son similares a los de otros síndromes de lupus inducido por fármacos, y constan principalmente de artralgia, artritis y fiebre. Es posible que haya pleuritis y pericarditis y el derrame pericárdico en ocasiones origina taponamiento cardíaco. Suspender el medicamento es todo lo que se requiere en la mayoría de los enfermos con el síndrome de lupus inducido por hidralazina, pero los síntomas pueden persistir en algunos individuos y quizá se requiera administración de corticosteroides.

La hidralazina también puede generar una polineuropatía que muestra respuesta a la piridoxina. El mecanismo parece relacionarse con la capacidad de la hidralazina para combinarse con piridoxina y formar una hidrazona. Este efecto adverso es muy poco frecuente con dosis de 200 mg/día, o menos.

Aplicaciones terapéuticas. La hidralazina ya no es un medicamento de primera línea en el tratamiento de la hipertensión debido a su perfil de efectos adversos relativamente desfavorables. Puede ser útil en la terapéutica de algunos pacientes con hipertensión grave, ser parte del tratamiento basado en pruebas en enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva (combinado con nitratos en pacientes que no toleran inhibidores de la ACE o antagonistas del receptor AT_1), y en la terapéutica de urgencias hipertensivas en mujeres embarazadas (en especial preeclampsia) debido a la experiencia extensa con el medicamento en estos casos. La hidralazina debe utilizarse con la mayor cautela en pacientes de edad avanzada y en hipertensos con arteriopatía coronaria por la posibilidad de precipitar isquemia del miocardio debido a taquicardia refleja. La dosis habitual de hidralazina por vía oral es de 25 a 100 mg dos veces al día. La administración dos veces al día es igual de eficaz que cuatro veces al día para controlar la presión arterial, independientemente del fenotipo de acetilador. La dosis máxima recomendada de este compuesto es de 200 mg/día para minimizar el síndrome de lupus inducido por fármacos.

Abridores de canales de K^+_{ATP}: minoxidilo

El descubrimiento en 1965 del efecto hipotensor del minoxidilo (LONITEN) fue un avance importante en el tratamiento de la hipertensión, puesto que ha resultado eficaz en sujetos con las formas de hipertensión más graves y resistentes a fármacos. La estructura química del minoxidilo es como sigue:



MINOXIDILO

Sitio y mecanismo de acción. El minoxidilo no es activo *in vitro* sino que debe metabolizarse mediante la sulfotransferasa hepática hacia la molécula activa, *N-O* sulfato de minoxidilo; la formación de este metabolito activo constituye una vía menor en la eliminación metabólica del minoxidilo. El sulfato de minoxidilo relaja el músculo liso vascular en sistemas aislados, en los cuales el fármaco original es inactivo; activa los canales del potasio regulados por trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). Al abrir dichos

canales en el músculo liso y, así, permitir el flujo de salida de ese elemento, ocurre hiperpolarización del músculo liso y relajación del mismo (Leblanc *et al.*, 1989).

Efectos farmacológicos. El minoxidilo produce vasodilatación arteriolar en esencia sin efecto sobre los vasos de capacitancia; el fármaco semeja a la hidralazina y el *diazóxido* a este respecto. Incrementa el flujo sanguíneo hacia piel, músculo estriado, tubo digestivo y corazón, más que hacia el sistema nervioso central. El aumento desproporcionado del flujo sanguíneo hacia corazón puede tener una base metabólica, en cuanto la administración de minoxidilo se relaciona con incremento reflejo de la contractilidad miocárdica y aumento del gasto cardíaco. Este último quizá muestre incremento notorio de hasta tres a cuatro veces. El principal determinante del aumento del gasto cardíaco es el efecto del minoxidilo sobre la resistencia vascular periférica para incrementar la circulación venosa hacia corazón; por inferencia a partir de estudios con otros fármacos, la circulación venosa aumentada probablemente depende de incremento del flujo en los lechos vasculares regionales, con una constante de tiempo rápida para la circulación venosa hacia corazón (Ogilvie, 1985). El aumento mediado por actividad adrenérgica de la contractilidad cardíaca contribuye al gasto cardíaco incrementado, pero no es el factor causal predominante.

Los efectos del minoxidilo sobre los riñones son complejos; es un vasodilatador renal, pero la hipotensión general producida por el fármaco en ocasiones disminuye el flujo sanguíneo renal. Aun así, en la mayoría de los hipertensos que toman minoxidilo hay mejoría de la función renal, en especial si la disfunción de los riñones depende de hipertensión (Mitchell *et al.*, 1980). El minoxidilo es un estimulador muy potente de la secreción de renina, efecto mediado por una combinación de estimulación simpática renal y activación de los mecanismos renales intrínsecos en la regulación de la liberación de renina.

El descubrimiento de canales del K^+_{ATP} en una diversidad de tipos celulares y en mitocondrias sugiere que deben considerarse reguladores del canal del K^+_{ATP} como fármacos terapéuticos en múltiples enfermedades cardiovasculares (Pollessello y Mebazaa, 2004) y tal vez explique algunos de los efectos del minoxidilo que se comentaron en la sección anterior. Algunos tipos de canales del K^+_{ATP} poseen diferentes subunidades reguladoras del receptor de sulfonilurea y, en consecuencia, muestran respuestas específicas de tejido. Estudios recientes sugieren que ciertas acciones de los abridores de canales del K^+ dependientes de ATP pueden ser influenciados por hipercolesterolemia es por la administración concurrente de hipoglucemiantes del tipo sulfonilurea (Miura y Miki, 2003).

Absorción, metabolismo y excreción. El minoxidilo se absorbe bien a partir del tubo digestivo. Aunque sus concentraciones sanguíneas máximas ocurren 1 h después de suministrarlo por vía oral, el efecto hipotensor máximo aparece más tarde quizá debido a retraso de la formación del metabolito activo.

Sólo 20% del medicamento absorbido se excreta sin cambios en orina y la principal vía de eliminación es mediante metabolismo hepático. El principal metabolito del minoxidilo es el conjugado glucurónido en la posición *N*-óxido en el anillo pirimidina. Este metabolito es menos activo que el minoxidilo, pero persiste más tiempo en el organismo. La magnitud de la biotransformación del minoxidilo hacia su metabolito activo, *N-O* sulfato de minoxidilo, no se ha evaluado en seres humanos. El minoxidilo tiene semivida plasmática de 3 a 4 h, pero su duración de acción es de 24 h o a veces aún más prolongada. Se ha propuesto que esta discrepancia depende de la persistencia del minoxidilo en el músculo liso vascular. De cualquier modo, sin conocimiento de las propiedades farmacocinéticas del metabolito activo, es imposible explicar la duración de acción prolongada.

Efectos adversos y precauciones. Los efectos adversos del minoxidilo son predecibles y pueden dividirse en tres categorías principales: retención de líquidos y sal, efectos cardiovasculares e hipertricosis.

La retención de sal y agua depende del incremento de la resorción en los túbulos renales proximales, que a su vez es consecutiva a presión de riego renal reducido y a estimulación refleja de los receptores adrenérgicos α de los túbulos renales. Es posible observar efectos antinatriuréticos similares con los otros dilatadores arteriolares (p. ej., diazóxido e hidralazina). Si bien la administración de minoxidilo incrementa la secreción de renina y aldosterona, no constituye un mecanismo importante de retención de sal y agua en este caso. La retención de líquido por lo general se controla mediante suministro de un diurético. No obstante, las tiazidas quizá no sean lo suficiente eficaces, y tal vez se requiera un diurético de asa (o con acción en asa de Henle), en especial si el paciente tiene cualquier grado de disfunción renal. La retención de sal y agua en pacientes que reciben minoxidilo puede ser intensa y requerir grandes dosis de diuréticos de asa para evitar la formación de edema.

Las consecuencias cardíacas de la activación mediada por barorreceptor del sistema nervioso simpático durante tratamiento con minoxidilo son similares a aquellas que se observan con la hidralazina; hay incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y del consumo miocárdico de oxígeno. De este modo, es posible que el minoxidilo induzca isquemia miocárdica en sujetos con arteriopatía coronaria. Las respuestas simpáticas cardíacas se atenúan mediante administración simultánea de un bloqueador adrenérgico β. El incremento inducido por actividad adrenérgica de la secreción de renina también puede aminorarse mediante un antagonista de los receptores adrenérgicos β o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, con incremento del control de la presión arterial.

El aumento del gasto cardíaco desencadenado por el minoxidilo genera consecuencias en particular adversas en hipertensos con hipertrofia y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Esos ventrículos con adaptabilidad baja muestran respuesta subóptima al incremento de las cargas de volumen, con aumento resultante de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Esto quizá sea una contribución importante al aumento de presión de la arteria pulmonar que se observa en la terapéutica con minoxidilo (e hidralazina) en hipertensos, y se complica por la retención de sal y agua causada por el minoxidilo. En esos enfermos, el tratamiento con este último puede dar como resultado insuficiencia cardíaca; la terapéutica eficaz con diuréticos reduce el potencial de esa complicación pero no la evita. El derrame pericárdico es una complica-

ción poco frecuente pero grave del minoxidilo. Aun cuando se describe con mayor frecuencia en sujetos con insuficiencias renal y cardíaca, dicho tipo de derrame puede sobrevenir en personas con función cardiovascular y renal normales. El derrame pericárdico leve y asintomático no es una indicación para suspender el fármaco; sin embargo, es necesario vigilar de manera constante la situación para evitar el progreso hacia taponamiento. El derrame por lo general desaparece cuando se suspende el fármaco, pero recurrirá si se reanuda el tratamiento con minoxidilo.

Después de iniciar la terapéutica con minoxidilo, suelen observarse ondas T aplanadas e invertidas en el electrocardiograma. Éstas no son de origen isquémico y aparecen durante la administración de otros fármacos que activan los canales del potasio. Esos medicamentos aceleran la repolarización miocárdica, acortan el periodo refractario residuales y uno de ellos, el *pinacidilo*, disminuye el umbral de fibrilación ventricular y aumenta la fibrilación ventricular espontánea en la isquemia miocárdica (Chi *et al.*, 1990). No se ha investigado el efecto del minoxidilo sobre el periodo refractario residuales y la fibrilación ventricular isquémica; se desconoce si esos datos aumentan el riesgo de fibrilación ventricular en isquemia miocárdica en seres humanos.

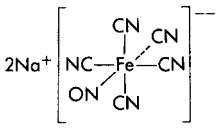
Todos los enfermos que reciben minoxidilo durante un periodo prolongado presentan hipertricosis, y es probablemente una consecuencia de la activación de los canales del potasio. El crecimiento de pelo ocurre en cara, espalda, brazos y piernas, y es en particular molesto en mujeres. Este problema puede usarse con rasurado frecuente o empleo de depilatorios. El minoxidilo (ROGAINE) tópico se comercializa en la actualidad para tratar la calvicie masculina. El uso local de minoxidilo puede causar efectos cardiovasculares sensibles de medición en algunos individuos (Leenen *et al.*, 1988).

Otros efectos adversos del fármaco son poco frecuentes e incluyen exantemas, síndrome de Stevens-Johnson, intolerancia a la glucosa, ampollas serosanguinolentas, formación de anticuerpos antinucleares y trombocitopenia.

Aplicaciones terapéuticas. El minoxidilo se reserva mejor para el tratamiento de la hipertensión grave que responde mal a otros antihipertensores, sobre todo en varones con insuficiencia renal (Campese, 1981). Se ha utilizado con resultados satisfactorios en la terapéutica de hipertensión tanto en adultos como en niños. El minoxidilo nunca ha de administrarse solo, sino de manera concurrente a un diurético para evitar retención de líquidos y con un simpaticolítico (por lo general un antagonista de los receptores adrenérgicos β) para controlar efectos cardiovasculares reflejos. El fármaco regularmente se administra una o dos veces al día, pero algunos enfermos tal vez requieran posología más frecuente para conseguir el control adecuado de la presión arterial. Su dosis inicial puede ser de apenas 1.25 mg, cantidad que es factible incrementar de manera gradual hasta 40 mg en una o dos dosis diarias.

Nitroprusiato de sodio

Aunque el nitroprusiato de sodio se ha conocido desde 1850, y en 1929 se describió su efecto hipotensor en seres humanos, no fue sino hasta mediados del decenio de 1950 que se demostró su seguridad y utilidad en el control a corto plazo de hipertensión grave; varios investigadores señalaron después que también es eficaz para mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia del ventrículo izquierdo (*véase* cap. 34). La fórmula estructural del nitroprusiato de sodio es como sigue:



NITROPRUSIATO DE SODIO

Sitio y mecanismo de acción. El nitroprusiato es un nitrovasodilatador que actúa liberando óxido nítrico (*nitric oxide*, NO). Este último activa la vía de monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP)-PKG cíclico de guanililciclasa, que origina vasodilatación (Murad, 1986; Linder *et al.*, 2005), y simula la producción de NO por células endoteliales vasculares, que está deteriorada en muchos pacientes hipertensos (Ramchandra *et al.*, 2005). Aún no se aclara el mecanismo de liberación del NO y es probable que incluya vías tanto enzimáticas como no enzimáticas (Feelisch, 1998). Se desarrolla tolerancia a *nitroglicerina* pero no al nitroprusiato (Fung, 2004). En el capítulo 31 se comenta la farmacología de los nitratos orgánicos, incluida la nitroglicerina.

Efectos farmacológicos. El nitroprusiato dilata tanto las arteriolas como las vénulas, y la respuesta hemodinámica a su administración depende de una combinación de estancamiento venoso e impedancia arterial reducida. En sujetos con función normal del ventrículo izquierdo, el estancamiento afecta más el gasto cardíaco que la reducción de la poscarga; de este modo, el gasto cardíaco tiende a disminuir. Por el contrario, en sujetos con deterioro grave de la función del ventrículo izquierdo y distensión ventricular diastólica, el efecto predominante es el decremento de la impedancia arterial, lo cual conduce a un aumento del gasto cardíaco (*véase* cap. 33).

El nitroprusiato de sodio es un vasodilatador no selectivo y el fármaco afecta poco la distribución regional del flujo sanguíneo. En general, se conservan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular y aumenta la actividad de renina plasmática. Al contrario del minoxidilo, la hidralazina, el diazóxido y otros vasodilatadores arteriolares, la administración de nitroprusiato de sodio por lo general sólo causa incremento moderado de la frecuencia cardíaca y reducción general de la demanda miocárdica de oxígeno.

Absorción, metabolismo y excreción. El nitroprusiato de sodio es una molécula inestable que se descompone en condiciones fuertemente alcalinas y cuando queda expuesto a la luz; para que sea eficaz, debe aplicarse por vía intravenosa lenta continua. El inicio de acción ocurre en el transcurso de 30 s; el efecto hipotensor máximo aparece antes de 2 min y, cuando se suspende la administración, el efecto desaparece antes de 3 minutos.

El metabolismo del nitroprusiato en el músculo liso se inicia por su reducción, que va seguida por liberación de cianuro y después de óxido nítrico (Bates *et al.*, 1991; Ivankovich *et al.*, 1978). El cianuro se metaboliza más mediante la rodanasa hepática hacia tiocianato, que se elimina casi por completo en orina. La semivida de eliminación del tiocianato es de tres días en pacientes con función renal normal y puede ser mucho más prolongada en sujetos con insuficiencia renal.

Toxicidad y precauciones. Los efectos adversos a corto plazo del nitroprusiato se deben a vasodilatación excesiva, con hipotensión y las consecuencias de la misma. En la mayoría de los enfermos, la vigilancia constante de la presión arterial y el uso de una bomba para administración con tasa variable continua evitarán una respuesta hemodinámica excesiva.

Con menor frecuencia, la toxicidad depende de la conversión del nitroprusiato en cianuro y tiocianato. Tal vez ocurra acumulación tóxica de cianuro que genera acidosis láctica grave si se proporcionan más de 5 μg/kg/min de nitroprusiato de sodio, pero la toxicidad mencionada aparece en algunos enfermos que reciben dosis cercanas a 2 μg/kg de peso/min por tiempo prolongado. El factor limitante del metabolismo del cianuro parece ser la disponibilidad de sustratos que contienen azufre en el organismo (principalmente tiosulfato). El suministrar de manera concomitante *tiosulfato de sodio* evita la acumulación de cianuro en quienes están recibiendo dosis de nitroprusiato de sodio más altas que las habituales; no cambia la eficacia del medicamento (Schulz, 1984). El riesgo de toxicidad por tiocianato aumenta cuando el nitroprusiato de sodio se administra durante más de 24 a 48 h, en particular si hay alteraciones de la función renal. Los signos y síntomas de la toxicidad por tiocianato incluyen anorexia, náusea, fatiga, desorientación y psicosis tóxica. Es necesario vigilar la concentración plasmática de tiocianato durante administración prolongada de nitroprusiato, y no se permitirá que exceda 0.1 mg/ml. Casi nunca las concentraciones excesivas de tiocianato causan hipotiroidismo por inhibición de la captación de yodo por tiroides. En presencia de insuficiencia renal, el tiocianato se elimina con facilidad por medio de hemodiálisis.

El nitroprusiato favorece la hipoxemia arterial en sujetos con neumopatía obstructiva crónica porque el fármaco interfiere en la vasoconstricción pulmonar de origen hipóxico, y por ende favorece la desproporción entre ventilación y riego.

Aplicaciones terapéuticas. El nitroprusiato de sodio se utiliza de manera primaria para tratar urgencias hipertensivas, pero es posible recurrir a este medicamento en muchas situaciones en las cuales se desea reducción cardíaca de la precarga, la poscarga, o de ambas. Suele utilizarse nitroprusiato para disminuir la presión arterial durante la disección aórtica aguda, a fin de mejorar el gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo en pacientes hipertensos con edema pulmonar que no responde a otro tratamiento (*véase* cap. 33), y para disminuir la demanda miocárdica de oxígeno después de un infarto agudo de miocardio. Además, el nitroprusiato es el fármaco que se utiliza con mayor frecuencia para inducir hipotensión controlada durante anestesia con el fin de reducir la hemorragia transoperatoria. En el tratamiento de disección aórtica aguda, tiene importancia administrar un antagonista de los receptores adrenérgicos β con nitroprusiato, puesto que el decremento de la presión arterial con este último solo incrementa la tasa de aumento de la presión en la aorta como resultado de mayor contractilidad miocárdica, lo cual incrementa la propagación de la disección.

El nitroprusiato de sodio está disponible en frascos ámpula que contienen 50 mg. El contenido del frasco debe disolverse en 2 a 3 ml de dextrosa al 5% en agua. La adición de esta solución a 250 a 1 000 ml de dextrosa al 5% en agua produce una concentración de 50 a 200 μg/ml. Dado que el compuesto se descompone si se expone a la luz, sólo han de utilizarse soluciones frescas y es necesario cubrir el frasco con una envoltura opaca. El medicamento se administra por vía intravenosa continua controlada y se requiere vigilancia constante. La mayoría de los hipertensos reacciona al suministro de 0.25 a 1.5 μg/kg/min. Se necesitan tasas de administración más altas para producir hipotensión controlada en sujetos normotensos bajo anestesia quirúrgica. El suministro prolongado de más de 5 μg/kg/min de nitroprusiato puede causar intoxicación por cianuro, por tiocianato, o por ambos. Los pacientes que están recibiendo otros antihipertensores por lo general requieren menos nitroprusiato para disminuir la presión arterial. Cuando 10 μg/kg/min no reducen de manera adecuada la presión arterial en el transcurso de 10 min, es necesario disminuir la tasa de administración para minimizar la toxicidad potencial.

Diazóxido

El diazóxido (HYPERSTAT IV) se utiliza en el tratamiento de urgencias hipertensivas extraordinarias. El nitroprusiato de sodio es el fármaco más adecuado para esta indicación, pero el diazóxido conserva un sitio en el tratamiento de urgencias hipertensivas cuando no se dispone de bombas exactas para administración intravenosa lenta y si no es factible la vigilancia constante de la presión arterial. También se administra por vía oral (PROGLYCEM) para el tratamiento de pacientes con diversas formas de hipoglucemia (*véase* cap. 60).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN

Los métodos no farmacológicos para reducir la presión arterial por lo general son recomendables como procedimiento inicial para tratar pacientes que tienen presiones diastólicas de 90 a 95 mmHg. Además, esos métodos aumentarán la eficacia de la farmacoterapia en personas con presión arterial más alta. Asimismo, en individuos con presiones diastólicas de 85 a 90 mmHg, los datos epidemiológicos acerca de los riesgos cardiovasculares apoyan la institución de tratamiento no farmacológico. Las indicaciones de la eficacia de diversas modificaciones del estilo de vida en la hipertensión se revisan en una declaración del resumen del Joint National Committee (Chobanian *et al.*, 2003).

Para mantener el apego a la prescripción de un régimen terapéutico, la intervención no debe disminuir la calidad de vida. Todos los fármacos tienen efectos adversos. Si las alteraciones menores de la actividad o la dieta normales pueden reducir la presión arterial hasta una cifra satisfactoria, es posible evitar las complicaciones de la farmacoterapia. Además, los métodos no farmacológicos para disminuir la presión arterial permiten al enfermo participar de manera ac-

tiva en la terapéutica. La reducción de peso, restricción de sal y moderación en el consumo de alcohol generan decremento de la presión arterial y mejoran la eficacia de la farmacoterapia. Además, el ejercicio isotónico regular también disminuye la presión arterial en hipertensos.

Reducción del peso corporal. La obesidad y la hipertensión se encuentran estrechamente relacionadas, y el grado de obesidad guarda correlación positiva con la incidencia de hipertensión. Los hipertensos obesos pueden disminuir la presión arterial al perder peso, independientemente de un cambio del consumo de sal (Maxwell *et al.*, 1984). No está claro el mecanismo por el cual la obesidad genera hipertensión, pero el incremento de la secreción de insulina ante exceso ponderal quizá provoque aumento mediado por la hormona de la resorción del Na^+ en los túbulos renales y expansión del volumen extracelular. La obesidad también se relaciona con incremento de la actividad del sistema nervioso simpático; esto se revierte mediante pérdida de peso. Para muchos es difícil conservar dicha pérdida. Una combinación de ejercicio físico aeróbico y asesoría en cuanto a la dieta tal vez aumente el apego a las indicaciones.

Restricción de sodio. La restricción intensa de sal disminuye la presión arterial en la mayoría de los hipertensos hospitalizados. De cualquier modo, tal restricción no es práctica desde el punto de vista del apego a las indicaciones. En varios estudios se ha demostrado que la restricción moderada hasta alrededor de 5 g/día (2 g de Na^+) disminuye, en promedio, hasta 12 mmHg la presión sistólica y 6 mmHg la diastólica. La respuesta guarda relación directa con la cifra inicial de presión arterial. Además, los sujetos de más de 40 años de edad muestran mayor capacidad de respuesta al efecto hipotensor de la restricción moderada de sal (Grobbee y Hofman, 1986). Aun cuando no todos los hipertensos muestran respuesta a la restricción de sal, esta intervención es benigna y puede recomendarse con facilidad como un método inicial en todo paciente con hipertensión leve. Otro beneficio de la restricción de sal es la mejoría de la capacidad de respuesta a algunos antihipertensores.

Restricción de alcohol. El consumo de alcohol puede aumentar la presión arterial, pero no está claro cuánto alcohol se requiere para obtener este efecto. El consumo inveterado incrementa el riesgo de enfermedades cerebrovasculares, pero no de cardiopatía coronaria (Kagan *et al.*, 1985). En realidad, se ha encontrado que los volúmenes pequeños de etanol protegen contra la aparición de arteriopatía coronaria. Se recomendará a todos los hipertensos que reduzcan el consumo de etanol a no más de 30 ml/día (*véase* cap. 22).

Ejercicio físico. La actividad física aumentada disminuye las tasas de enfermedad cardiovascular en varones (Paffenbarger *et al.*, 1986). Se desconoce si este efecto beneficioso depende de una respuesta antihipertensora al ejercicio. La falta de actividad física se relaciona con mayor incidencia de hipertensión (Blair *et al.*, 1984). Aun cuando no siempre se observan cambios constantes de la presión arterial, estudios con testigos de manera meticulosa han mostrado que el ejercicio isotónico regular disminuye la presión tanto sistólica como diastólica alrededor de 10 mmHg (Nelson *et al.*, 1986). No está claro el mecanismo por el cual el ejercicio puede disminuir la presión arterial. El ejercicio isotónico regular disminuye el volumen sanguíneo y las catecolaminas plasmáticas, y aumenta las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético auricular. El efecto beneficioso del ejercicio ocurre en sujetos que no muestran cambio del peso corporal o de ingestión de sal durante el periodo de entrenamiento.

Tratamiento con relajación y biorretroalimentación. El hecho de que los estímulos que generan estrés a largo plazo causen hipertensión sostenida en animales ha dado cabida a la posibilidad de que el tratamiento con relajación disminuirá la presión arterial en algunos hipertensos. Algunos estudios han mostrado resultados positivos, pero, en general, el tratamiento con relajación tiene efectos inconstantes y moderados sobre la presión arterial (Jacob *et al.*, 1986). Además, ha sido difícil demostrar la eficacia a largo plazo de ese tipo de tratamiento, quizás en parte porque los enfermos deben hallarse sumamente motivados para responder al tratamiento con relajación y biorretroalimentación. Sólo se estimulará, para que hagan un intento de este tipo, a los pocos pacientes con hipertensión leve que desean usar este método, y tales individuos deben estar bajo vigilancia constante y han de recibir farmacoterapia si es necesario.

Tratamiento con potasio. Hay correlación positiva entre el Na^+ corporal total y la presión arterial, y negativa entre el K^+ corporal total y la presión arterial en hipertensos (Lever *et al.*, 1981). Además, la ingestión en la dieta, las concentraciones plasmáticas y la eliminación urinaria del K^+ se encuentran reducidas en diversas poblaciones de hipertensos. El incremento de la ingestión de K^+ disminuye la presión arterial al aumentar la excreción de Na^+, incremento que suprime la secreción de renina, causa dilatación arteriolar (tal vez al estimular la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa y disminuir las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}) y altera la capacidad de respuesta a vasoconstrictores endógenos. En ratas hipertensas, los complementos de K^+ disminuyen la presión arterial y reducen la incidencia de apoplejía, independiente de la presión arterial (Tobian, 1986). En sujetos con hipertensión leve, los complementos de K^+ por vía oral de 48 mmol/día reducen la presión tanto sistólica como diastólica (Siani *et al.*, 1987). Los complementos de K^+ también pueden proteger contra ectopia ventricular y apoplejía (Khaw y Barrett-Connor, 1987). Con base en todos esos datos, parece prudente utilizar una dieta con alto contenido de K^+ junto con restricción moderada de Na^+ en el tratamiento no farmacológico de hipertensión. *Sin embargo, no se recomendará una dieta con alto contenido de K^+ en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*.

Tabaco, café y otros factores. El tabaquismo no causa por sí mismo hipertensión, aunque el consumo de cigarrillos aumenta de manera intensa la presión arterial debido a las acciones de la nicotina. El tabaquismo es un factor de riesgo mayor de arteriopatía coronaria. Los hipertensos deben tener mayor incentivo para suspender el tabaquismo. Si bien la clonidina tiene cierta eficacia para facilitar la abstinencia del tabaquismo, no hay pruebas que indiquen que es aconsejable el uso preferencial de este medicamento en fumadores hipertensos (*véase* cap. 23). El consumo de cafeína puede aumentar la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, pero el consumo a largo plazo de cafeína causa tolerancia a esos efectos y no se ha relacionado con aparición de hipertensión. Algunos investigadores han informado que el incremento de la ingestión de Ca^{2+} disminuye la presión arterial. No se entiende el mecanismo de este dato, pero al parecer participa la suspensión de la secreción de la hormona paratiroidea. Aun así, los complementos de Ca^{2+} no disminuyen la presión arterial cuando se estudian poblaciones de hipertensos. Si bien es posible que haya algunos hipertensos que presentan respuesta hipotensora al Ca^{2+}, no hay una manera fácil para identificarlos. En la actualidad es imposible recomendar los complementos de Ca^{2+} para este propósito (Kaplan, 1988).

SELECCIÓN DE ANTIHIPERTENSORES EN PACIENTES INDIVIDUALES

La elección de antihipertensores para pacientes individuales puede ser compleja; hay muchas fuentes de influencia que

modifican las decisiones terapéuticas. Si bien los resultados derivados de estudios clínicos con testigos aleatorios son la base óptima para terapéuticas racionales, puede ser difícil buscar a través de la multiplicidad de resultados y abordar la forma en que se aplicaron a un paciente individual. En tanto que los lineamientos terapéuticos pueden ser útiles para llegar a decisiones terapéuticas apropiadas, suele ser difícil que los clínicos apliquen lineamientos en el punto de los cuidados y con frecuencia no proporcionan suficiente información sobre los medicamentos recomendados. Además, el mercadeo intenso de fármacos específicos tanto para clínicos como enfermos suele complicar la toma de decisiones óptimas. Más aún, es un desafío persuadir a los pacientes que continúen tomando medicamentos en ocasiones caros para una enfermedad asintomática. Es posible que los clínicos estén renuentes a prescribir y los pacientes a consumir el número de fármacos que quizá se requieran para controlar de modo adecuado la presión arterial. Por estas razones y otras, tal vez la mitad de los enfermos que se tratan de hipertensión no logre los objetivos terapéuticos de disminuir la presión arterial.

La elección de un antihipertensor debe determinarse por el posible beneficio en un paciente individual, tomando en cuenta enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus, efectos adversos problemáticos de medicamentos específicos y costo.

Los lineamientos recientes recomiendan los diuréticos para el tratamiento inicial preferido de la mayoría de los pacientes con hipertensión en etapa 1 no complicada que no responden a medidas no farmacológicas. Los enfermos también suelen tratarse con otros medicamentos: antagonistas del receptor β, inhibidores de ACE/antagonistas del receptor AT_1 y bloqueadores del canal del Ca^{2+}. Los enfermos con hipertensión en etapa 2 no complicada requerirán probablemente que se introduzca al inicio un diurético y otro fármaco de una clase diferente. De modo subsiguiente, es posible ajustar las dosis aumentándolas y añadir otros medicamentos a fin de lograr el objetivo de las presiones arteriales (presión arterial $<$140/90 mmHg en pacientes sin complicaciones). Es posible que algunos de estos enfermos requieran cuatro medicamentos diferentes para alcanzar este objetivo.

Un grupo muy importante y de riesgo alto de pacientes con hipertensión son los que tienen indicaciones apremiantes para medicamentos específicos debido a otra enfermedad cardiovascular importante subyacente (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o riesgo alto de arteriopatía coronaria), afección renal crónica o diabetes (Chobanian *et al.*, 2003). Por ejemplo, un hipertenso con insuficiencia cardíaca congestiva debe tratarse como ideal con un diurético, un antagonista del receptor β, un inhibidor de la ACE/antagonista del receptor AT_1 y espironolactona por el beneficio de estos medicamentos en la insuficiencia cardíaca congestiva, incluso cuando no hay hipertensión. De manera similar, los inhibidores de ACE/antagonistas del receptor AT_1 deben ser medicamentos de primera línea en la terapéutica de diabéticos con hipertensión tomando en cuenta sus beneficios bien establecidos en la nefropatía diabética.

Otros enfermos pueden tener afecciones subyacentes menos importantes que podrían influir en la elección de antihipertensores. Por ejemplo, un paciente hipertenso con hiperplasia benigna de la próstata sintomática se beneficiaría con la inclusión de un antagonista del receptor α_1 como parte de su programa terapéutico, ya que los antagonistas α_1 son eficaces en ambas enfermedades. De igual modo, un enfermo con ataques recurrentes de migraña podría beneficiarse particularmente con un antagonista del receptor β, ya que varios medicamentos de esta clase son eficaces para prevenir ataques de migraña.

Los pacientes con hipertensión sistólica aislada (presión arterial sistólica $>$160 mmHg y presión arterial diastólica $<$90 mmHg) se benefician en particular con diuréticos y asimismo bloqueadores del canal del Ca^{2+}. Deben ser los medicamentos de primera línea en estos enfermos en términos de eficacia pero, como se comentó, es necesario tomar en cuenta las indicaciones abrumadoras.

Estas consideraciones se abordaron en cuanto a pacientes con hipertensión que necesitan tratarse para reducir el riesgo a largo plazo, no en enfermos con problemas que ponen en peligro la vida de inmediato debidos a hipertensión. Si bien hay muy pocos datos de estudios clínicos, el juicio clínico apoya la disminución rápida de la presión arterial en pacientes con complicaciones de la hipertensión que ponen en peligro la vida, como los enfermos con encefalopatía hipertensiva o edema pulmonar debido a hipertensión grave. La reducción rápida de la presión arterial se acompaña de grandes riesgos en los pacientes; si se disminuye la presión arterial muy rápido o extensamente, puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral debido a las adaptaciones de la circulación del cerebro que protegen a este último de las secuelas de presiones arteriales muy altas. Es necesario resistir a la tentación de tratar de manera rápida a los pacientes simplemente con base en el aumento de la presión arterial. Las decisiones terapéuticas apropiadas deben incluir la forma en que reaccionan los principales órganos de los pacientes a las presiones arteriales muy altas.

BIBLIOGRAFÍA

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker *vs.* diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*, **2002,** *288:*2981–2997.

Bates, J.N., Baker, M.T., Guerra, R. Jr., and Harrison, D.G. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue. Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochem. Pharmacol.*, **1991,** *42:*S157–S165.

Beckmann, M.L., Gerber, J.G., Byyny, R.L., LoVerde, M., and Nies, A.S. Propranolol increases prostacyclin synthesis in patients with essential hypertension. *Hypertension*, **1988,** *12:*582–588.

Blair, S.N., Goodyear, N.N., Gibbons, L.W., and Cooper, K.H. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA*, **1984,** *252:*487–490.

Bobik, A., Oddie, C., Scott, P., Mill, G., and Korner, P. Relationships between the cardiovascular effects of α-methyldopa and its metabolism in pontomedullary noradrenergic neurons of the rabbit. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1988,** *11:*529–537.

Cameron, H.A., and Ramsay, L.E. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br. Med. J. [Clin. Res. Ed.]*, **1984,** *289:*410–412.

Chi, L., Uprichard, A.C., and Lucchesi B.R. Profibrillatory actions of pinacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1990,** *15:*452–464.

Curtis, M.J., and Hearse, D.J. Ischaemia-induced and reperfusion induced arrhythmias differ in their sensitivity to potassium: implications for mechanisms of initiation and maintenance of ventricular fibrillation. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **1989,** *21:*21–40.

Dahlöf, B., Lindholm, L.H., Hansson, L., *et al.* Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, **1991,** *338:*1281–1285.

Frisk-Holmberg, M., Paalzow, L., and Wibell, L. Relationship between the cardiovascular effects and steady-state kinetics of clonidine in hypertension. Demonstration of a therapeutic window in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1984,** *26:*309–313.

Frisk-Holmberg, M., and Wibell, L. Concentration-dependent blood pressure effects of guanfacine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1986,** *39:*169–172.

Goldstein, D.S., Levinson, P.D., Zimlichman, R., *et al.* Clonidine suppression testing in essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, **1985,** *102:*42–49.

Granata, A.R., Numao, Y., Kumada, M., and Reis, D.J. A1 noradrenergic neurons tonically inhibit sympathoexcitatory neurons of C1 area in rat brainstem. *Brain Res.*, **1986,** *377:*127–146.

Horiuchi, M., Akishita, M., and Dzau, V.J. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension*, **1999,** *33:*613–621.

Jacob, R.G., Shapiro, A.P., Reeves, R.A., *et al.* Relaxation therapy for hypertension. Comparison of effects with concomitant placebo, diuretic, and *β*-blocker. *Arch. Intern. Med.*, **1986,** *146:*2335–2340.

Kagan, A., Popper, J.S., Rhoads, G.G., and Yano, K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke*, **1985,** *16:*390–396.

Khaw, K.T., and Barrett-Connor, E. Dietary potassium and stroke associated mortality. A 12-year prospective population study. *N. Engl. J. Med.*, **1987,** *316:*235–240.

Kowaluk, E.A., Seth, P., and Fung, H.L. Metabolic activation of sodium nitroprusside to nitric oxide in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1992,** *262:*916–922.

Leblanc, N., Wilde, D.W., Keef, K.D., and Hume, J.R. Electrophysiological mechanisms of minoxidil sulfate-induced vasodilation of rabbit portal vein. *Circ. Res.*, **1989,** *65:*1102–1111.

Leenen, F.H., Smith, D.L., and Unger, W.P. Topical minoxidil: cardiac effects in bald man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1988,** *26:*481–485.

Lever, A.F., Beretta-Piccoli, C., Brown, J.J., *et al.* Sodium and potassium in essential hypertension. *Br. Med. J. [Clin. Res. Ed.]*, **1981,** *283:*463–468.

Linder, A., McCluskey, L., Cole, K., Lanning, K., and Webb R. Dynamic association of nitric oxide downstream signaling molecules with endothelial caveolin-1 in rat aorta. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **2005,** Epub ahead of print.

Link, R.E., Desai, K., Hein, L., *et al.* Cardiovascular regulation in mice lacking α_2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*, **1996,** *273:*803–805.

MacMillan, L.B., Hein, L., Smith, M.S., Piascik, M.T., and Limbird, L.E. Central hypotensive effects of the α_{2A}-adrenergic receptor subtype. *Science*, **1996,** *273:*801–803.

Maxwell, M.H., Kushiro, T., Dornfield, L.P., Tuck, M.L., and Waks, A.U. BP changes in obese hypertensive subjects during rapid weight loss. Comparison of restricted v. unchanged salt intake. *Arch. Intern. Med.*, **1984,** *144:*1581–1584.

Medical Research Council Working Party. Comparison of the antihypertensive efficacy and adverse reactions to two doses of bendrofluazide and hydrochlorothiazide and the effect of potassium supplementation on the hypotensive action of bendrofluazide: substudies of the Medical Research Council's trials of treatment of mild hypertension: Medical Research Council Working Party. *J. Clin. Pharmacol.*, **1987,** *27:*271–277.

Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *Br. Med. J.*, **1992,** *304:*405–412.

Metz, S., Klein, C., and Morton, N. Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy. *Am. J. Med.*, **1987,** *82:*17–19.

Mitchell, H.C., Graham, R.M., and Pettinger, W.A. Renal function during long-term treatment of hypertension with minoxidil: comparison of benign and malignant hypertension. *Ann. Intern. Med.*, **1980,** *93:*676–681.

Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*, **1982,** *248:*1465–1477.

Murad, F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J. Clin. Invest.*, **1986,** *78:*1–5.

Nelson, L., Jennings, G.L., Esler, M.D., and Korner, P.I. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet*, **1986,** *2:*473–476.

Ogilvie, R.I. Comparative effects of vasodilator drugs on flow distribution and venous return. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **1985,** *63:*1345–1355.

Paffenbarger, R.S. Jr., Hyde, R.T., Wing, A.L., and Hsieh, C.C. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N. Engl. J. Med.*, **1986,** *314:*605–613.

Pickkers, P., and Hughes, A.D. Relaxation and decrease in $[Ca^{2+}]$ by hydrochlorothiazide in guinea pig isolated mesenteric arteries. *Br. J. Pharmacol.*, **1995,** *114:*703–707.

Pickkers, P., Garcha, R.S., Schachter, M., *et al.* Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. *Hypertension*, **1999,** *33:*1043–1048.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, **1991,** *265:*3255–3264.

Siani, A., Strazzullo, P., Russo, L., *et al.* Controlled trial of long-term oral potassium supplements in patients with mild hypertension. *Br. Med. J. [Clin. Res. Ed.]*, **1987,** *294:*1453–1456.

Siscovick, D.S., Raghunathan, T.E., Psaty, B.M., *et al.* Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *330:*1852–1857.

Staessen, J.A., Fagard, R., Thijs, L., *et al.* Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, **1997,** *350:*757–764.

Tobian, L. High potassium diets markedly protect against stroke deaths and kidney disease in hypertensive rats, a possible legacy from prehistoric times. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **1986,** *64:*840–848.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Ashcroft, F., and Gribble, F. New windows on the mechanism of K_{ATP} channel openers. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2000,** *21*:439–445.

Campese, V.M. Minoxidil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, **1981,** *22:*257–278.

Carter, B.L., Ernst, M.E., and Cohen, J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*, **2004,** *43:*4–9.

Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., *et al.* Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, **2003,** *42:*1206–1252.

Feelisch, M. The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **1998,** *358:*113–122.

Franklin, S.S. Is there a preferred antihypertensive therapy for isolated systolic hypertension and reduced arterial compliance? *Curr. Hypertens. Rep.*, **2000,** *2:*253–259.

Fung, H-L. Biochemical mechanism of nitroglycerin action and tolerance: Is this old mystery solved? *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44*:67–85.

Garbers, D., and Dubois, S. The molecular basis of hypertension. *Ann. Rev. Biochem.,* **1999,** *68*:127–155.

Grobbee, D.E., and Hofman, A. Does sodium restriction lower blood pressure? *Br. Med. J. [Clin. Res. Ed.],* **1986,** *293:*27–29.

Ivankovich, A.D., Miletich, D.J., and Tinker, J.H. Sodium nitroprusside: metabolism and general considerations. *Int. Anesthesiol. Clin.,* **1978,** *16:*1–29.

Kaplan, N.M. Calcium and potassium in the treatment of essential hypertension. *Semin. Nephrol.,* **1988,** *8:*176–184.

Miura. T., and Miki, T. ATP-sensitive K^+ channel openers: old drugs with new clinical benefits for the heart. *Curr. Vasc. Pharmacol.,* **2003,** *1*:251–258.

Pollesello, P., and Mebazaa, A. ATP-dependent potassium channels as a key target for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr. Opin. Crit. Care,* **2004,** *10*:436–441.

Ramachandra, R., Barrett, C., and Malpas, S. Nitric oxide and sympathetic nerve activity in the control of blood pressure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.,* **2005,** *32*:440–446.

Reid, J.L. α-Adrenergic receptors and blood pressure control. *Am. J. Cardiol.,* **1986,** *57:*6E–12E.

Schulz, V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin. Pharmacokinet.,* **1984,** *9:*239–251.

Sorkin, E.M., and Heel, R.C. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs,* **1986,** *31:*301–336.

Weber, M.A. Calcium channel antagonists in the treatment of hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs,* **2002,** *2*:415–431.

CAPÍTULO 33

FARMACOTERAPIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Thomas P. Rocco y James C. Fang

La insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) contribuye de manera importante a la morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Tan sólo en Estados Unidos hay alrededor de cinco millones de casos establecidos de insuficiencia cardíaca; una cifra similar de pacientes tiene disfunción asintomática del ventrículo izquierdo y en consecuencia el riesgo de evolucionar a insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca causa más de medio millón de muertes al año en dicho país; la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada excede del 50% a un año (American Heart Association, 2003). Por fortuna, adelantos importantes en el conocimiento de la CHF en sistemas orgánicos y moleculares celulares impulsaron adelantos relevantes en la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca que revolucionaron la práctica clínica. Si bien aún son objetivos trascendentes la paliación de síntomas y mejorar la calidad de vida, hoy en día es posible abordar el tratamiento con la esperanza de atenuar el avance de la enfermedad y en muchos casos prolongar la supervivencia.

Desde el punto de vista histórico, los tratamientos farmacológicos se dirigieron a los componentes del punto final de este síndrome: sobrecarga de volumen (congestión) y disfunción miocárdica (insuficiencia cardíaca). De manera característica, las estrategias terapéuticas han insistido en el uso de diuréticos y glucósidos cardíacos, y los esfuerzos de investigación se encaminaron directamente a elaborar nuevos medicamentos que mejoraron la función contráctil. Aunque son eficaces para aliviar los síntomas y estabilizar pacientes con descompensación hemodinámica, aún no se demuestra que estos tratamientos mejoren la supervivencia. Trabajos más recientes proporcionaron mayor información sobre la inducción y propagación de la CHF, y un marco conceptual en el que se considera que la insuficiencia cardíaca es la consecuencia de una alteración de la dinámica circulatoria y la reestructuración cardíaca patológica. Estos adelantos han tenido un efecto positivo más importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Antes de comentar la farmacoterapia clínica de la insuficiencia cardíaca, es útil establecer un marco conceptual fisiopatológico a través del cual puede abordarse su tratamiento.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva

La principal función del aparato circulatorio es suministrar sangre oxigenada a la periferia en respuesta a la demanda local en conjunto. En consecuencia, la homeostasia circulatoria requiere proteger tanto del gasto cardíaco anterógrado como de presión arterial media (*mean arterial pressure*, MAP). La importancia de esta última deriva del hecho de que la circulación general consiste en varios lechos circulatorios regionales paralelos, cada uno de los cuales ofrece una resistencia intrínseca al flujo. El riego de estos lechos depende de la presión del flujo de ingreso (MAP) y es inversamente proporcional a la resistencia vascular en el subsegmento dado de la circulación. Esta resistencia intrínseca puede regularse a fin de aumentar o disminuir el riego con base en las demandas de oxígeno locales, de la totalidad del organismo, o ambas. El efecto neto es que el gasto cardíaco que proporciona el ventrículo izquierdo se distribuye, según se requiera, a los sitios de demanda *a través de* la regulación de resistencias en los lechos circulatorios periféricos. Esta regulación local de la resistencia es el mecanismo por el cual se acopla el flujo sanguíneo a la demanda de oxígeno.

Si bien la autorregulación local determina la distribución periférica del gasto cardíaco bajo circunstancias fisiológicas, la circulación también debe tener la capacidad de invalidar la autorregulación local cuando la demanda en conjunto excede a la capacidad de suministro del gasto cardíaco. El ejemplo clásico de lo anterior es el choque hipovolémico, situación en la que está reducido el gasto cardíaco anterógrado como consecuencia del volumen intravascular disminuido. En estos casos, se activan tanto la rama simpática del sistema

nervioso autónomo (*véase* cap. 6) como el sistema renina-angiotensina (*véase* cap. 30); los efectos vasoconstrictores de estos sistemas aumentan de modo sustancial la resistencia vascular periférica y conducen a una reducción del flujo a lechos vasculares no críticos. Esta redistribución del gasto cardíaco conserva el riego a lechos circulatorios críticos, como el sistema nervioso central (SNC), el miocardio ventricular izquierdo y los riñones. De manera concomitante con la redistribución del gasto cardíaco, estos sistemas neurohumorales inician asimismo un grupo de respuestas biológicas que incrementan la resorción de Na^+ y agua. Típicamente, estos mecanismos compensadores operan en el contexto de la contractilidad y distensibilidad normales del miocardio, estados que por lo general no se conservan en la insuficiencia cardíaca y están más adaptados para proporcionar apoyo circulatorio a corto plazo a fin de superar el esfuerzo cardiovascular dinámico, pasajero.

Es difícil proporcionar una definición amplia de CHF, ya que el término describe una vía final común para la expresión de la disfunción del miocardio de diversas causas. Si bien algunos resaltan la distinción clínica entre insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, muchos pacientes presentan anormalidades tanto de la función contráctil como de la relajación y el llenado ventriculares. Este hecho se ilustra bien porque el deterioro de la función contráctil sistólica afecta de manera directa la frecuencia y división temporal del llenado diastólico del ventrículo izquierdo.

A pesar de las dificultades inherentes para elaborar una descripción unificadora que incluya estos estados clínicos distintos, surgieron definiciones de la CHF que se han utilizado en lineamientos de consenso creados para guiar la valoración y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca congestiva es el estado fisiopatológico en que el corazón es incapaz de bombear sangre a una frecuencia compatible con las necesidades de los tejidos metabolizantes, o que sólo puede llevarlo a cabo con una presión de llenado alta (Braunwald y Bristow, 2000).

Insuficiencia cardíaca es un complejo de síntomas (fatiga, acortamiento de la respiración y congestión) relacionados con el riego inadecuado de los tejidos durante esfuerzos y a menudo con retención de líquidos. Su causa principal es un deterioro de la capacidad del corazón para llenar o vaciar de manera adecuada el ventrículo izquierdo (Cohn, 1996).

Aunque inevitablemente incompletas, estas definiciones pueden proporcionar un punto de partida a partir del cual es posible elaborar una estructura fisiopatológica. Al integrar los anteriores, la insuficiencia cardíaca puede definirse como un padecimiento en que el corazón no puede proporcionar el gasto anterógrado adecuado a las presiones de llenado normales; este estado se acompaña típicamente de un síndrome clínico de capacidad funcional reducida y congestión venosa pulmonar y generalizada. Es importante insistir de nuevo en el hecho de que el corazón insuficiente funciona en el contexto de una circulación general que requiere mecanismos por los cuales puedan regularse tanto el gasto cardíaco como la resistencia vascular.

El principal mecanismo por el cual se conserva el gasto cardíaco anterógrado es la incorporación de la reserva de precarga, una reducción dinámica de la capacitancia venosa que lleva a una "centralización" del volumen de sangre periférica y mejoría del retorno venoso, que incrementan en consecuencia el volumen al final de la diástole (*end-diastolic volume,* EDV) del ventrículo izquierdo. A su vez, este incremento del volumen izquierdo (*left ventricular,* LV) conduce a un aumento de la longitud de sus fibras musculares, que mejora así la interacción entre actina y miosina y produce mayor fuerza contráctil y un incremento del volumen sistólico (*stroke volume,* SV) del ventrículo izquierdo (LV); esta relación fundamental entre el llenado ventricular izquierdo y el volumen sistólico es la *relación de Frank-Starling* (la curva "normal" de la figura 33-1). Esta incorporación de la precarga representa el principal mecanismo intrínseco del aparato cardiovascular por el que es posible aumentar el gasto cardíaco. Si la incorporación de la precarga no proporciona suficiente gasto cardíaco anterógrado, las respuestas compensadoras

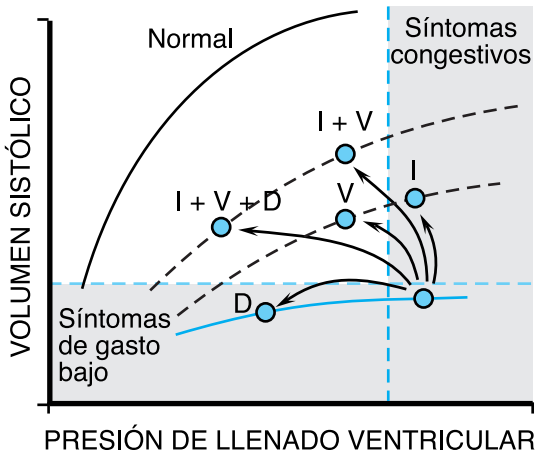


Figura 33-1. ***Respuestas hemodinámicas e intervenciones farmacológicas en la insuficiencia cardíaca.*** Se ilustran las relaciones entre la presión diastólica de llenado (o precarga) y el volumen sistólico (o función ventricular) en un corazón normal (*línea negra;* la relación de Frank-Starling) y un paciente con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica predominante *(línea azul).* Obsérvese que los inotrópicos positivos (I), como los glucósidos cardíacos o la dobutamina, llevan a los pacientes a una curva de función ventricular más alta *(línea discontinua inferior),* que origina mayor trabajo cardíaco para un nivel determinado de presión de llenado ventricular. Los vasodilatadores (V), como los inhibidores de la ACE o el nitroprusiato, también llevan a los pacientes a curvas de función ventricular mejores en tanto reducen las presiones cardíacas de llenado. Los diuréticos (D) mejoran los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva conduciendo a los pacientes a presiones de llenado cardíaco más bajas a lo largo de la misma curva de función ventricular. Las combinaciones de medicamentos suelen proporcionar efectos aditivos en la hemodinámica.

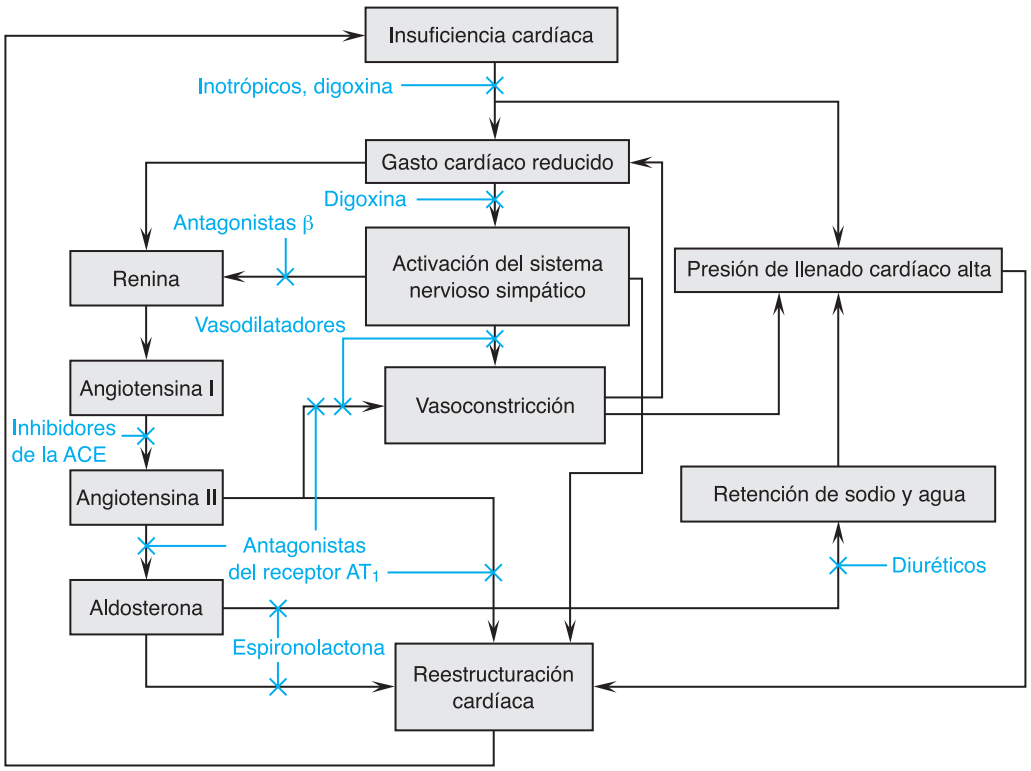


Figura 33-2. ***Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca y sitios principales de la acción de medicamentos.*** La insuficiencia cardíaca se acompaña de respuestas neurohormonales compensadoras que abarcan la activación de los sistemas nervioso simpático y de renina-angiotensina. Aunque estas respuestas ayudan al inicio a conservar la función cardiovascular incrementando la precarga ventricular y el tono vascular general, con el tiempo contribuyen a progresión de la insuficiencia del miocardio. El incremento de la poscarga ventricular, debido a vasoconstricción generalizada y dilatación de la cámara, origina una depresión de la función sistólica. Además, el aumento de la poscarga y los efectos directos de la angiotensina y la noradrenalina en el miocardio ventricular causan reestructuración patológica que se caracteriza por dilatación progresiva de la cámara y pérdida de la función contráctil. La figura ilustra varios mecanismos que al parecer tienen efectos importantes en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, y los sitios de acción de los tratamientos farmacológicos que se ha demostrado que tienen valor clínico.

que se presentan después reflejan la gravedad y duración del esfuerzo hemodinámico.

En el estrés circulatorio agudo (p. ej., infarto de miocardio) se activan sistemas neurohumorales que apoyan la circulación; los principales entre ellos son la rama simpática del sistema nervioso autónomo y el sistema renina-angiotensina. El efecto neto de la activación del sistema nervioso simpático es incrementar la contractilidad del miocardio, la relajación miocárdica y la frecuencia cardíaca (efectos adrenérgicos β); la activación de las eferentes simpáticas también produce aumentos de la resistencia vascular periférica y la MAP (efectos adrenérgicos α). El sistema renina-angiotensina apoya asimismo el gasto cardíaco y la presión arterial media. El sistema se activa por reducción de la presión de riego renal, que aumenta la secreción de renina; esta última segmenta el angiotensinógeno circulante para formar angiotensina I (Ang I), que se convierte en angiotensina II (Ang II) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE). La Ang II, un vasoconstrictor potente, ayuda por tanto a conservar la presión arterial media (MAP); también origina un incremento de la producción suprarrenal de aldosterona, un mineralocorticoide que causa retención de Na^+ y líquido, y por ende expande el volumen intravascular e incrementa el retorno venoso. Así, los sistemas nervioso simpático y de renina-angiotensina colaboran para conservar la MAP y el gasto cardíaco. En estados fisiológicos, estos mecanismos compensadores operan en el contexto de la contractilidad y distensibilidad normales del miocardio y el estrés hemodinámico restringido de modo temporal. En pacientes con CHF, estos sistemas compensadores deben operar bajo circunstancias en las que está deteriorada la función del ventrículo izquierdo y el estrés hemodinámico es constante. En la figura 33-2 se muestran las intersecciones de los mecanismos compensadores con los fisiopatológicos y asimismo los sitios de acción de medicamentos.

En la disfunción contráctil, la relación normal entre EDV y SV está cambiada hacia abajo (fig. 33-1), de suerte que puede estar reducido el SV del ventrículo izquierdo inclu-

so si está muy aumentado el volumen al final de la diástole (EDV). Este incremento del EDV origina un esfuerzo diastólico y sistólico de la pared más alto y conduce por último a aumentos de la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo y la presión de la aurícula izquierda; a su vez, ello altera las fuerzas de Starling en los capilares pulmonares para favorecer la trasudación de líquido a los espacios extravasculares del intersticio pulmonar y producir edema intersticial y alveolar. Además, los efectores vasoconstrictores de los sistemas nervioso simpático y de renina-angiotensina originan un incremento de la resistencia vascular periférica que contribuye a un aumento de la impedancia a la expulsión del ventrículo izquierdo (aumento de la poscarga). En la disfunción contráctil, el ventrículo izquierdo se torna cada vez más sensible a los efectos de la poscarga; estos aumentos de la poscarga originan a la postre disminuciones considerables del volumen sistólico del ventrículo izquierdo. La reducción consiguiente del gasto cardíaco sirve como un estímulo iterativo para continuar la activación de los sistemas neurohumorales que estimulan el corazón y contraen los vasos.

Reestructuración hipertrófica. Desde hace mucho tiempo se supone que el corazón adulto no puede responder mediante hiperplasia a un estrés hemodinámico sostenido. Sin embargo, cuando se presenta este esfuerzo, hay sistemas de transducción de señal que inician la síntesis y organización espacial de nuevas proteínas contráctiles, un proceso que se conoce como *reestructuración hipertrófica.*

En los casos de sobrecarga crónica de la presión, como la hipertensión arterial de la circulación general, o la estenosis valvular aórtica, se añaden proteínas contráctiles y nuevos sarcómeros a los miocitos cardíacos existentes en paralelo con los miofilamentos que existen. Ello conduce a un incremento del grosor de la pared y disminución del radio de la cámara, que da por resultado una reducción del esfuerzo sistólico de la pared. Dado que la fracción de expulsión del LV es inversamente proporcional al esfuerzo sistólico de la pared, este mecanismo compensador contribuye a conservar el volumen sistólico normal del ventrículo izquierdo (LV). La desventaja de la reestructuración concéntrica deriva de la merma de la distensibilidad del LV que ocurre como consecuencia de este tipo de hipertrofia: en cualquier volumen determinado del LV, está aumentada la presión diastólica del mismo y ello predispone a síntomas congestivos.

En contraste, los incrementos sostenidos del volumen, como en la insuficiencia valvular del lado izquierdo, culminan en una hipertrofia de modalidad excéntrica. En esta forma de reestructuración, se añaden nuevas proteínas contráctiles a miofilamentos que existen en serie, dando lugar a un incremento de la distensibilidad miocárdica y por ende una atenuación del esfuerzo diastólico de la pared. A nivel del órgano en conjunto, ello permite la incorporación continua de la precarga sin aumento considerable de la presión diastólica del ventrículo izquierdo. Como resultado, aumenta el volumen sistólico en total del LV y se conserva el gasto cardíaco anterógrado a las presiones de llenado normales. Esta respuesta compensadora conlleva algunas consecuencias: dilatación progresiva del LV que produce por último un incremento secundario del esfuerzo sistólico de la pared.

En casos de presión sostenida o carga de volumen, sobrevienen una lesión de los cardiomiocitos y disfunción de la bomba del órgano total si no se corrigen los estados de carga anormales. Esta transición de hipertrofia compensada a disfunción contráctil se ha denominado miocardiopatía de sobrecarga crónica, el resultado final del señalamiento proliferativo de inadaptación (Katz, 1994; Villarreal, 2005).

Fisiopatología celular. A nivel celular, los cambios relacionados con la transición a disfunción contráctil abarcan desregulación de la homeostasia de Ca^{2+}, cambios en la regulación y expresión de las proteínas contráctiles y alteraciones en las vías adrenérgicas de transducción de señal.

La alteración de la homeostasia del calcio da por resultado la prolongación del potencial de acción y el tránsito de Ca^{2+}. Los mecanismos que incrementan la concentración citosólica de Ca^{2+} comprenden disminución de secuestro de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico y aumento de la captación de Ca^{2+} a través del intercambiador de Na^{+}-Ca^{2+}. Las anormalidades derivadas del manejo del calcio pueden culminar en un deterioro de la contracción y relajación del miocardio.

Se producen proteínas contráctiles disfuncionales por cambios en la transcripción de varios genes en el miocito cardíaco. Datos disponibles indican que los miocitos entran a una fase proliferativa maladaptativa en la que se expresan isoformas fetales. Las alteraciones de las proteínas contráctiles relacionadas con la insuficiencia cardíaca varían de anormalidades de la troponina y la miosina que interfieren con la frecuencia de ciclos de puente cruzado a la activación de colagenasa/metaloproteinasas de matriz que alteran la matriz extracelular que acopla elementos celulares.

La desensibilización de la vía de receptor β-G_s-adenililciclasa-monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico es otra anormalidad importante que se ha descrito en el miocito cardíaco en insuficiencia (Mann, 1999). Está disminuido el número de receptores β que se expresan en la superficie celular y ello culmina en una merma de la producción de AMP cíclico en respuesta a la estimulación adrenérgica β. Esta reducción del señalamiento adrenérgico β puede indicar un incremento de la expresión tanto de la cinasa del receptor adrenérgico β (que se fosforila y en consecuencia inhibe los receptores β) como de G_i, la proteína G inhibidora. En la CHF, aumenta la expresión de sintasa de óxido nítrico (*nitric oxide,* NO) inducible; el NO puede tener efectos inotrópicos negativos y reducir el señalamiento de AMP cíclico. El resultado neto de estas alteraciones a nivel del señalamiento *por la vía del* AMP cíclico-cinasa de proteína A (*protein kinase A,* PKA) es una disminución de la fosforilación del fosfolamban, que origina un deterioro de la captación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico y la alteración consiguiente de la contracción y relajación.

Insuficiencia cardíaca clínica

Por el comentario anterior, es posible delinear la secuencia fisiopatológica siguiente en respuesta a la insuficiencia miocárdica. Al inicio, la disfunción del miocardio y la reducción concomitante del gasto cardíaco anterógrado conducen a una expansión del volumen intravascular y la activación de sistemas neurohumorales, en particular los sistemas nervioso simpático y de renina-angiotensina. Estas respuestas compensadoras conservan el riego a órganos vitales por un incremento de la precarga del ventrículo izquierdo, estimulación de la contractilidad del miocardio y aumento del tono arterial. Si bien es fisiológico en el contexto de una contracción del volumen, en la insuficiencia cardíaca son

patológicas la retención ávida de Na^+ y agua y la vasoconstricción (Weber, 2001). En la fase aguda, estos mecanismos ayudan a conservar el gasto cardíaco al permitir que el corazón opere a volúmenes al final de la diástole más altos que conducen a un incremento del volumen sistólico; la vasoconstricción periférica concomitante permite la redistribución regional del gasto cardíaco a lechos de riego crítico. Por desgracia, cada una de estas respuestas compensadoras promoverá asimismo la progresión de la enfermedad. La expansión del volumen intravascular y los volúmenes altos de las cámaras ventriculares originarán un incremento del esfuerzo diastólico y sistólico de la pared; a su vez, estos cambios darán lugar a un deterioro de la energía miocárdica e inducirán la reestructuración hipertrófica. La activación neurohumoral conducirá a una constricción arterial y venosa; la primera aumentará la poscarga del ventrículo izquierdo (alterando en consecuencia el volumen sistólico del ventrículo izquierdo) y la última incrementará la precarga, exacerbando en consecuencia el esfuerzo de la pared tanto diastólico como sistólico. Además, los efectores neurohumorales (como noradrenalina y Ang II) pueden actuar de manera directa en el miocardio para promover una reestructuración desfavorable originando apoptosis de miocitos, expresión génica anormal y alteraciones en la matriz extracelular (Colucci y Braunwald, 2000; Villarreal, 2005).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las anormalidades de la estructura y función miocárdicas que sustentan la insuficiencia cardíaca suelen ser irreversibles. Como se comentó, estas anomalías pueden servir como estímulos para la activación de respuestas biológicas que impulsan la progresión de la enfermedad. Tal vez no sorprende que el síndrome de CHF sea típicamente una enfermedad crónica durante la cual puede haber descompensación aguda, episódica. Los medicamentos que reducen el esfuerzo de la pared ventricular o inhiben el sistema renina-angiotensina (p. ej., vasodilatadores seleccionados, inhibidores de la ACE y antagonistas de la aldosterona) o el sistema nervioso simpático (como antagonistas adrenérgicos β) pueden disminuir la reestructuración ventricular patológica, atenuar el avance de la enfermedad y disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. Como resultado, estos fármacos han sido la base del tratamiento prolongado de la insuficiencia cardíaca. Algunos de los fármacos que retardan el avance proporcionan un efecto beneficioso inmediato en la función hemodinámica y los síntomas (p. ej., vasodilatadores e inhibidores de la ACE). Otros medicamentos que atenúan la evolución de la afección pueden tener un efecto adverso en la función hemodinámica y empeorar los síntomas a corto plazo y en consecuencia deben utilizarse con cautela (como los antagonistas del receptor β). La figura 33-2 proporciona una revisión general de los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca y los sitios de acción de las principales clases de medicamentos que se utilizan en el tratamiento.

La terapéutica farmacológica de la insuficiencia cardíaca se limitó durante muchos años al uso de glucósidos de la digital y diuréticos. Aunque la *digital* se sustituyó por tratamientos que proporcionan un beneficio en la mortalidad (p. ej., inhibidores de la ACE), los usos clínicos y de investigación de los glucósidos cardíacos han proporcionado datos sobre métodos para la terapéutica y el diseño y elaboración de medicamentos. De igual modo, si bien los diuréticos no ofrecen un beneficio en la mortalidad, la sobrecarga de volumen claramente continúa siendo un componente central del síndrome clínico y suele ser el factor que conduce al diagnóstico inicial o la hospitalización para el tratamiento de exacerbaciones agudas.

El método actual para el tratamiento de la CHF consiste en reducción de la precarga y la poscarga y mejoría del estado inotrópico (fig. 33-1). Una variedad de vasodilatadores reducirá la precarga y la poscarga (cuadro 33-1). Aunque el efecto más notable de un vasodilatador puede ser la disminución de la precarga o la poscarga, casi todos los medicamentos afectan ambas, en diferentes grados.

Diuréticos

Los diuréticos conservan un sitio central en el tratamiento farmacológico de los síntomas "congestivos" en pacientes con insuficiencia cardíaca. En el capítulo 28 se comentan ampliamente las propiedades farmacológicas de estos medicamentos. Su importancia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca indica el sitio central del riñón en las respuestas hemodinámicas, hormonales y autónomas a la insuficiencia miocárdica. El efecto neto de estas respuestas es la retención de Na^+ y agua y la expansión del volumen del líquido extracelular que permiten que el corazón opere a volúmenes más altos al final de la diástole y en consecuencia conservar el volumen sistólico del ventrículo izquierdo (LV). Sin embargo, este aumento del volumen produce presiones de llenado más altas al final de la diástole, un incremento de las dimensiones de la cámara ventricular y un esfuerzo de la pared. A su vez, estos cambios originan congestión venosa pulmonar y edema periférico que limitan por último el aumento adicional del gasto cardíaco. Las presiones de llenado altas se acompañan de un aumento de la activación de los sistemas neurohumorales que puede llevar a avance de la CHF (Hillege *et al.*, 2000).

Los diuréticos reducen el volumen de líquido extracelular y la presión de llenado del ventrículo (o "precarga"). Dado que los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen operar en una fase de "meseta" de la curva de Starling (fig. 33-1), puede haber una disminución de la precarga sin merma concomitante del gasto cardíaco. Cabe señalar que la reducción de éste suele presentarse en pacientes que han tenido natriuresis sostenida, una declinación rápida del volumen intravascular, o ambas. En estas circunstancias, el tratamiento con diuréticos puede aumentar la activación neurohormonal debido a la pérdida de volumen, con posibles efectos perjudiciales en la progresión de la insuficiencia cardíaca (McCurley *et al.*, 2004). Por esta razón, es preferible evitar los diuréticos en este subgrupo de pacientes con disfunción asintomática del LV y utilizar la dosis mínima necesaria para conservar la euvolemia en enfermos con síntomas relacionados con retención de volumen. A pesar de la eficacia de los diuréticos

Cuadro 33-1
Vasodilatadores que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

CLASE DE FÁRMACO	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN VASODILATADORA	REDUCCIÓN DE LA PRECARGA	REDUCCIÓN DE LA POSCARGA
Nitratos orgánicos	Nitroglicerina, dinitrato de isosorbida	Vasodilatación mediada por NO	+++	+
Donadores de óxido nítrico	Nitroprusiato	Vasodilatación mediada por NO	+++	+++
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo	Inhibición de la generación de Ang II, disminución de la degradación de bradicinina	++	++
Bloqueadores del receptor de angiotensina	Losartán, candesartán	Bloqueo de receptores AT_1	++	++
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Milrinona, inamrinona	Inhibición de la degradación del AMP cíclico	++	++
Agonistas directos que actúan en el canal del K^+	Hidralazina	No se conoce	+	+++
	Minoxidilo	Hiperpolarización de células de músculo liso vascular	+	+++
Antagonistas adrenérgicos α_1	Doxazosina, prazosina	Bloqueo selectivo del receptor adrenérgico α_1	+++	++
Antagonistas adrenérgicos α no selectivos	Fentolamina	Bloqueo no selectivo del receptor adrenérgico α	+++	+++
Antagonistas adrenérgicos β/α_1 vasodilatadores	Carvedilol, labetalol	Bloqueo selectivo del receptor adrenérgico α_1	++	++
Bloqueadores del canal del Ca^{2+}	Amlodipina, nifedipina, felodipina	Inhibición de canales del Ca^{2+} tipo L	+	+++
Agonistas adrenérgicos β	Isoproterenol	Estimulación de receptores adrenérgicos β_2 vasculares	+	++

ABREVIATURAS: Ang II, angiotensina II; AT_1, receptor de Ang II tipo 1; NO, óxido nítrico.

para controlar los síntomas congestivos y mejorar la capacidad para el ejercicio, con excepción de los antagonistas de la aldosterona, el uso de diuréticos no disminuye la mortalidad en la insuficiencia cardíaca.

Restricción dietética de sodio. A todos los pacientes con disfunción ventricular clínicamente importante, prescindiendo del estado sintomático, debe aconsejárseles que limiten el consumo dietético de NaCl. La mayoría de los enfermos tolerará reducciones moderadas de la ingestión de sal (consumo total 2 a 3 g/día). Rara vez es necesario restringir la sal más rígidamente y suele ser contraproducente, ya que puede conducir a hiponatriemia, hipopotasiemia y alcalosis metabólica hipoclorémica cuando se combina con la administración de diuréticos de asa.

Diuréticos de asa. De los diuréticos de asa disponibles en la actualidad, se utilizan más ampliamente *furosemida* (LASIX), *bumetanida* (BUMEX) y *torsemida* (DEMADEX) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Debido al riesgo mayor de ototoxicidad, el *ácido etacrínico* (EDECRIN) debe reservarse para enfermos alérgicos a sulfamidas o que tuvieron nefritis intersticial con medicamentos alternativos.

Los diuréticos de asa inhiben una proteína de transporte iónico específica, el simportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, en la membrana apical de las células epiteliales renales en el extremo ascendente del asa de Henle (*véase* cap. 28). Su eficacia depende de un flujo renal de plasma y secreción tubular proximal suficientes para llevar los diuréticos a su sitio de acción. Estos medicamentos también reducen la tonicidad del intersticio medular previniendo la resorción de solutos mayor que de agua en el extremo ascendente grueso del asa de Henle. El aporte mayor de Na^+ y líquido a segmentos de la nefrona distal también incrementa de modo notable la secreción de K^+, en particular cuando están altos los valores de la aldosterona, como se observa típicamente en la insuficiencia cardíaca.

La biodisponibilidad de la furosemida por vía oral varía del 40 al 70%. Con frecuencia, en pacientes que presentan síntomas de empeoramiento se requieren dosis más altas a fin de iniciar la diuresis (Gottleib, 2004); por tanto, antes de juzgar que la furosemida es ineficaz, es necesario aumentar la dosis. En contraste, la biodisponibilidad oral de la bumetanida y torsemida es mayor del 80%; como resultado, estos medicamentos proporcionan una absorción más constante, aunque a un costo mucho mayor. Las acciones farmacológicas de los diuréticos de asa son semejantes; así, rara vez se justifica utilizar los medicamentos más caros (Brater, 1998).

La furosemida y bumetanida son fármacos de acción corta. La declinación resultante de las concentraciones tubulares renales del diurético después de la dosis conduce a una retención renal ávida de Na^+ por todos los segmentos de la nefrona. Ello puede limitar o prevenir el equilibrio negativo de Na^+ y en pacientes con CHF es común administrar dos o más dosis al día. Ésta es una estrategia aceptable para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes externos, a condición de que haya una vigilancia adecuada diaria del peso y las concentraciones sanguíneas de electrólitos.

Diuréticos tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos (DIURIL, HYDRODIURIL, otros compuestos) se utilizan con mayor frecuencia en el tratamiento de la hipertensión general; estos medicamentos tienen un sitio más restringido en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF).

El principal sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es el cotransportador de Na^+-Cl^- de las células epiteliales en el túbulo contorneado distal (*véase* cap. 28). Este sitio de acción distal permite la regulación rápida de la absorción de agua y solutos por segmentos más proximales de la nefrona y limita la utilidad de la monoterapia tiazídica en pacientes con enfermedad más avanzada. Tales diuréticos son ineficaces con filtración glomerular menor de 30 ml/min y en consecuencia no se utilizan en pacientes con deterioro importante de la función renal.

Si bien las tiazidas tienen un sitio limitado como medicamentos únicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, muestran sinergia verdadera con diuréticos de asa; la natriuresis consecutiva a la administración concurrente excede a los efectos en conjunto de los medicamentos administrados de modo individual. Esta sinergia es la justificación para el tratamiento combinado en pacientes que parecen resistentes a los diuréticos de asa. En general, las tiazidas se acompañan de un grado mayor de pérdida de potasio para una reducción de volumen similar cuando se comparan con diuréticos de asa (Gottleib, 2004).

Diuréticos ahorradores de K^+. Estos medicamentos (*véase* cap. 28) actúan sobre todo en el tubo colector de la nefrona e inhiben los canales de conducción del Na^+ de la membrana apical en células epiteliales (p. ej., *amilorida, triamtereno*) o actúan como antagonistas de la aldosterona (como la *canrenona* [no disponible en el comercio en Estados Unidos], *espironolactona* y *eplerenona*). Estos fármacos son diuréticos relativamente débiles y por ello no son eficaces para reducir el volumen. Desde el punto de vista histórico, se han utilizado para limitar la pérdida renal de K^+ y Mg^{2+}, incrementar la respuesta diurética a otros fármacos, o ambos. Pruebas actuales indican que los antagonistas de la aldosterona mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada *a través de* un mecanismo independiente de la diuresis (Pitt *et al.*, 1999; Pitt *et al.*, 2003).

Diuréticos en la práctica clínica. Casi todos los pacientes con insuficiencia cardíaca requerirán la administración prolongada de un diurético de asa a fin de conservar la euvolemia. En enfermos con retención de líquidos clínicamente obvia, se inicia de manera característica furosemida a dosis de 40 mg una o dos veces al día y se incrementa la dosis hasta obtener una diuresis adecuada. Quizá se requiera una dosis inicial mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca más avanzada o hiperazoemia concurrente. Es necesario vigilar a menudo los electrólitos séricos y la función renal en aquellos con insuficiencia renal preexistente o en quienes es conveniente una diuresis rápida. Una vez que se resuelve la retención de líquidos, deben reducirse las dosis del diurético a las mínimas necesarias para conservar la euvolemia. Antes de lograr esta última, es posible que se presenten anormalidades electrolíticas, empeoramiento de la hiperazoemia, o ambos. La hipopotasiemia puede corregirse mediante complementos de potasio o la adición de un diurético ahorrador de potasio.

Antagonistas de la aldosterona

Una de las principales características de la CHF es la activación notable del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca, las concentraciones de aldosterona en plasma pueden aumentar tanto como 20 veces el valor normal. Esta hormona tiene una gama de efectos biológicos además de la retención de sal (cuadro 33-2) y en pacientes con insuficiencia cardíaca puede ser beneficioso antagonizar sus acciones (Weber, 2001).

Aplicación clínica de la espironolactona en la insuficiencia cardíaca. El estudio clínico RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) distribuyó al azar pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave (clases III a IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) a tratamiento con ≥25 mg/día de espironolactona o placebo como una adición a la terapéutica ordinaria; la inmensa mayoría de los enfermos recibía tratamiento concomitante con un inhibidor de la ACE (Pitt *et al.*, 1999). Se

Cuadro 33-2
Posibles acciones de la aldosterona en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

MECANISMO	EFECTO FISIOPATOLÓGICO
Aumento de Na^+ y retención de agua	Edema, presiones cardíacas de llenado altas
Pérdida de K^+ y Mg^{2+}	Arritmogénesis y riesgo de muerte súbita de origen cardíaco
Disminución de la captación miocárdica de noradrenalina	Potenciación de efectos de la noradrenalina; reestructuración del miocardio y arritmogénesis
Disminución de la sensibilidad barorreceptora	Actividad parasimpática reducida y riesgo de muerte súbita de origen cardíaco
Fibrosis miocárdica, proliferación de fibroblastos	Reestructuración y disfunción ventriculares
Alteraciones en la expresión del canal del Na^+	Aumento de la excitabilidad y contractilidad de miocitos cardíacos

excluyeron del estudio pacientes con concentraciones séricas de creatinina >2.5 mg/100 ml (221 μM); un número muy pequeño de enfermos recibía 50 mg de espironolactona todos los días. En pacientes que se distribuyeron de manera aleatoria para recibir espironolactona hubo una reducción importante (casi 30%) de la mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. La disminución del riesgo de muerte se debió a reducciones tanto en la insuficiencia cardíaca progresiva como en muerte súbita de origen cardíaco. Esta merma se obtuvo sin un efecto diurético demostrable, una observación que apoya la hipótesis de que los antagonistas de la aldosterona atenúan o revierten la reestructuración patológica que ocurre en la insuficiencia cardíaca (Weber, 2001; Redfield *et al.*, 2003). Por lo general, se toleró bien el tratamiento; aunque 10% de varones del grupo de espironolactona presentó ginecomastia, en menos del 2% fue necesario suspender el tratamiento. Ocurrió hiperpotasiemia grave sólo en 2% de los pacientes con espironolactona y no hubo efectos en la función renal clínicamente importantes.

El estudio clínico RALES sugiere que los efectos beneficiosos de la espironolactona se añaden a los de inhibidores de la ACE; debe considerarse la espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca clases III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA). Es necesario tener cautela cuando hay deterioro renal importante. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 12.5 a 25 mg/día. Es necesario evitar dosis más altas, ya que pueden causar hiperpotasiemia, sobre todo en pacientes que reciben un inhibidor de la ACE (Juurlink *et al.*, 2004). Después de iniciar el tratamiento, es necesario revisar las concentraciones séricas de K^+ y electrólitos y se justifica vigilancia por las posibles interacciones farmacológicas y trastornos médicos que pueden aumentar la concentración sérica de K^+ (p. ej., complementos de potasio, inhibidores de la ACE y empeoramiento de la función renal).

En fecha reciente se corroboraron en el estudio EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival) (Pitt *et al.*, 2003) los hallazgos del estudio clínico RALES. Los datos del EPHESUS sugieren que en pacientes con insuficiencia cardíaca el tratamiento con antagonistas de la aldosterona se acompaña de un beneficio en la mortalidad debida a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Las observaciones apoyan el uso de antagonistas de la aldosterona aunados a inhibidores del sistema renina-angiotensina y antagonistas del receptor β en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Aún no se establece el sitio de los antagonistas de la aldosterona en enfermos con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo.

Diuréticos en pacientes descompensados. Como se comentó en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios, son importantes los diuréticos para aliviar la sobrecarga intravascular y extravascular de líquidos. En pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada de una gravedad que justifica su hospitalización, suele ser conveniente iniciar la diuresis con la administración intravenosa de un diurético de asa. Ello proporciona típicamente una diuresis más rápida y predecible que la terapéutica oral. El diurético de asa puede administrarse en dosis repetidas adaptadas para lograr la respuesta deseada o mediante venoclisis constante. Una ventaja de esta última es que la misma dosis diaria total del diurético, administrada por venoclisis continua, conduce a una natriuresis más sostenida debido a la conservación de concentraciones altas del medicamento en la luz de los túbulos renales (Dormans *et al.*, 1996). Además, con la venoclisis continua se reduce el riesgo de ototoxicidad comparada con las dosis intravenosas intermitentes repetidas (Lahav *et al.*, 1992). Una venoclisis continua típica de furosemida se inicia con una inyección rápida de 40 mg seguidos de una venoclisis constante de 10 mg/h, con aumento de la venoclisis según sea necesario. Cuando la respuesta a la monoterapia es mala, se justifica la administración concurrente de una tiazida. Si la respuesta deficiente se debe a un riego renal reducido, quizá sea necesario administrar por corto tiempo simpaticomiméticos o inhibidores de la fosfodiesterasa a fin de incrementar el gasto cardíaco.

Resistencia a los diuréticos en la insuficiencia cardíaca. Con frecuencia, en pacientes con insuficiencia cardíaca (CHF) se deteriora la respuesta a los diuréticos. Este problema puede ser en sí mismo una manifestación de la avidez de Na^+ y retención de volumen que caracteriza a la insuficiencia cardíaca avanzada. Si bien es posible que al inicio haya una respuesta rápida a la posología una vez al día, un incremento compensador de la resorción de Na^+ durante el resto del día puede impedir una diuresis eficaz; como resultado, quizá se justifique disminuir el intervalo posológico. En la insuficiencia cardíaca avanzada, el edema, la disminución de la motilidad de la pared intestinal y el flujo sanguíneo esplácnico reducido pueden retrasar o atenuar el efecto diurético máximo. Los pacientes con deterioro de la función renal requieren de manera característica dosis más altas del diurético a fin de asegurar el aporte adecuado del medicamento a su sitio de acción.

Después de la administración prolongada de un diurético de asa, puede haber un proceso de adaptación en el que hay un incremento compensador de la resorción de Na^+ en la nefrona distal y amortiguamiento de la pérdida neta de Na^+ y agua. En el cuadro 33-3 se incluyen las causas más comunes de resistencia a diuréticos. Una necesidad creciente de diuréticos también puede deberse a pérdida del volumen intravascular después de la diuresis enérgica o a la administración concurrente de medicamentos vasoactivos; debe considerarse la posibilidad de que la resistencia al diurético sea una manifestación de insuficiencia cardíaca progresiva. A fin de llevar a cabo estas diferenciaciones, quizá sea necesario valorar de manera penetrante las presiones de llenado intracardíacas y el gasto cardíaco.

Los vasodilatadores que se utilizan comúnmente como fármacos de "descarga" en la insuficiencia cardíaca pueden reducir el flujo sanguíneo renal a pesar de un incremento del gasto cardíaco; ello resulta de una disminución de la presión arterial media y la redistribución del gasto cardíaco a lechos circulatorios extrarrenales. El efecto neto puede ser una reducción de la eficacia del diurético. Además, la presencia de estenosis ateroesclerótica de la arteria renal en pacientes que reciben

Cuadro 33-3
Causas de resistencia a diuréticos en la insuficiencia cardíaca

- Falta de apego al régimen médico; exceso de consumo dietético de Na^+
- Disminución del riego renal y la filtración glomerular por:
  - *Pérdida excesiva del volumen intravascular e hipotensión por tratamiento diurético o vasodilatador enérgico*
  - *Disminución del gasto cardíaco por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, arritmias u otras causas cardíacas primarias*
  - *Reducción selectiva de la presión de riego glomerular después del inicio (o aumento de la dosis) de tratamiento con inhibidor de la ACE*
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Enfermedad renal primaria (p. ej., émbolos de colesterol, estenosis de la arteria renal, nefritis intersticial inducida por medicamentos, uropatía oclusiva)
- Disminución o deterioro de la absorción de diuréticos por edema de la pared intestinal y merma del flujo sanguíneo esplácnico

vasodilatadores suele reducir la presión renal de riego a valores menores de los necesarios para conservar la autorregulación y filtración glomerular normales.

Merecen resaltarse en particular las advertencias sobre el tratamiento concomitante cuando se considera la administración concurrente de diuréticos e inhibidores de la ACE o antagonistas del receptor de angiotensina subtipo 1 (AT_1). Estos inhibidores del sistema renina-angiotensina pueden aumentar o reducir la eficacia de los diuréticos. Se observa más a menudo una respuesta reducida en pacientes con disminución de la presión de riego arterial renal, por estenosis de la arteria renal o reducción del gasto cardíaco anterógrado. En estos enfermos, se requiere un tono arteriolar glomerular eferente mediado por Ang II alto a fin de conservar la presión de filtración glomerular. El antagonismo farmacológico de esta autorregulación intrarrenal puede acompañarse de una declinación de la depuración de creatinina y un aumento derivado de la creatinina sérica. En general, este hecho se diferencia con facilidad del aumento moderado y limitado de las concentraciones séricas de creatinina que suelen acompañar a la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La resistencia a los diuréticos que indica un gasto cardíaco anterógrado deficiente tal vez requiera la administración de inotrópicos positivos (p. ej., *dobutamina*) a medida que se inicia el tratamiento vasodilatador.

La disminución de la respuesta a los diuréticos de asa en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica conocida indica la necesidad de incrementar la dosis o la frecuencia de la administración. Si ello no es eficaz, suele ser útil un diurético tiazídico (p. ej., *hidroclorotiazida* o *metolazona*) aunado al diurético de asa (Ellison, 1991). Sin embargo, esta combinación puede originar una diuresis impredecible y, en ocasiones, excesiva que conduce a pérdida del volumen intravascular y renal de K^+; en consecuencia, la combinación debe utilizarse con cautela. La espironolactona también puede ser eficaz en estos pacientes cuando se combina con un diurético de asa. Para un comentario más amplio del tema de resistencia a diuréticos, *véase* la revisión de Ellison (1999).

Consecuencias metabólicas del tratamiento con diuréticos. En el capítulo 28 se comentan los efectos secundarios de los diuréticos (Gottleib, 2004). Con respecto al uso de diuréticos en la insuficiencia cardíaca, las secuelas adversas más importantes de estos medicamentos son anormalidades electrolíticas, que comprenden hiponatriemia, hipopotasiemia y alcalosis metabólica hipoclorémica. Aún hay controversias sobre la importancia clínica, o incluso la existencia, de una deficiencia considerable de Mg^{2+} con el uso prolongado de diuréticos (Bigger, 1994; Davies y Fraser, 1993). Tanto la hipopotasiemia como la pérdida renal de Mg^{2+} pueden limitarse con la administración oral de complementos de KCl o un diurético ahorrador de potasio.

Vasodilatadores

La justificación para utilizar vasodilatadores orales en la farmacoterapia de la CHF proviene de la experiencia con los medicamentos parenterales *fentolamina* y *nitroprusiato* en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y resistencia vascular periférica alta (Cohn y Franciosa, 1977). Aunque varios vasodilatadores suelen mejorar los síntomas de insuficiencia cardíaca, sólo la combinación de *hidralazina-dinitrato de isosorbida* y los antagonistas del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor AT_1) se han acompañado de una mejoría de la supervivencia en estudios clínicos aleatorios prospectivos. Las propiedades farmacológicas de los vasodilatadores que se comentan en este capítulo se exponen más ampliamente en los capítulos 10, 30 y 32. En el cuadro 33-1 se resumen algunas propiedades de los vasodilatadores que se utilizan para la insuficiencia cardíaca.

En un estudio clínico prospectivo, aleatorio, se comprobó la eficacia de la combinación de dinitrato de isosorbida con hidralazina para reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica (Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial I; V-HeFT I) (Cohn *et al.*, 1986). El estudio V-HeFT I también demostró que el impacto en la mortalidad era específico del fármaco: el agonista del receptor α, *prazosina*, no fue mejor que el placebo cuando se comparó con isosorbida aunada a hidralazina. En otro estudio clínico, el tratamiento con el inhibidor de la ACE *enalaprilo* se acompañó de una reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA (CONSENSUS Trial Study Group, 1987). El V-HeFT II, un estudio clínico que comparó la combinación de dinitrato de isosorbida-hidralazina con enalaprilo, indicó que los vasodilatadores que antagonizan los efectos de la angiotensina proporcionan un beneficio incremental en la supervivencia (Cohn *et al.*, 1991). Estudios clínicos subsecuentes con inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor AT_1 corroboraron estos datos iniciales y proporcionaron pruebas que apoyan el uso de inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor AT_1 en pacientes con CHF menos avanzada y en quienes presentan disfunción asintomática del ventrículo izquierdo.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y antagonistas del receptor AT_1

Antagonistas del sistema renina-angiotensina. El sistema renina-angiotensina (fig. 33-3) tiene un sitio central en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. El angiotensinógeno es segmentado por reninas derivadas del riñón para formar el decapéptido angiotensina I (Ang I); la ACE convierte la angiotensina I (Ang I) en el octapéptido de angiotensina II (Ang II). Este último es un vasoconstrictor arterial potente y mediador importante de la retención de Na^+ y agua por sus efectos en la presión glomerular de filtración y la secreción de aldosterona. Además, Ang II potencia la liberación neural de catecolaminas, es un secretagogo para la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal, es arritmógeno, promueve hiperplasia vascular e hipertrofia patológica del miocardio y estimula la muerte de miocitos. En consecuencia, el antagonismo de la Ang II constituye uno de los aspectos fundamentales del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (Weber, 2001).

Los inhibidores de la ACE suprimen la producción de Ang II y aldosterona, disminuyen la actividad del sistema nervioso simpático y potencian los efectos de los diuréticos en la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, con frecuencia después del tratamiento prolongado con inhibidores de la ACE (Juillerat *et al.*, 1990) regresan las concentraciones de Ang II a los valores basales, debido en parte a la producción de Ang II a través de enzimas independientes de la ACE, como la quimasa, una proteasa hística. La eficacia clínica sostenida de los inhibidores de la ACE a pesar del "escape" de Ang II sugiere que

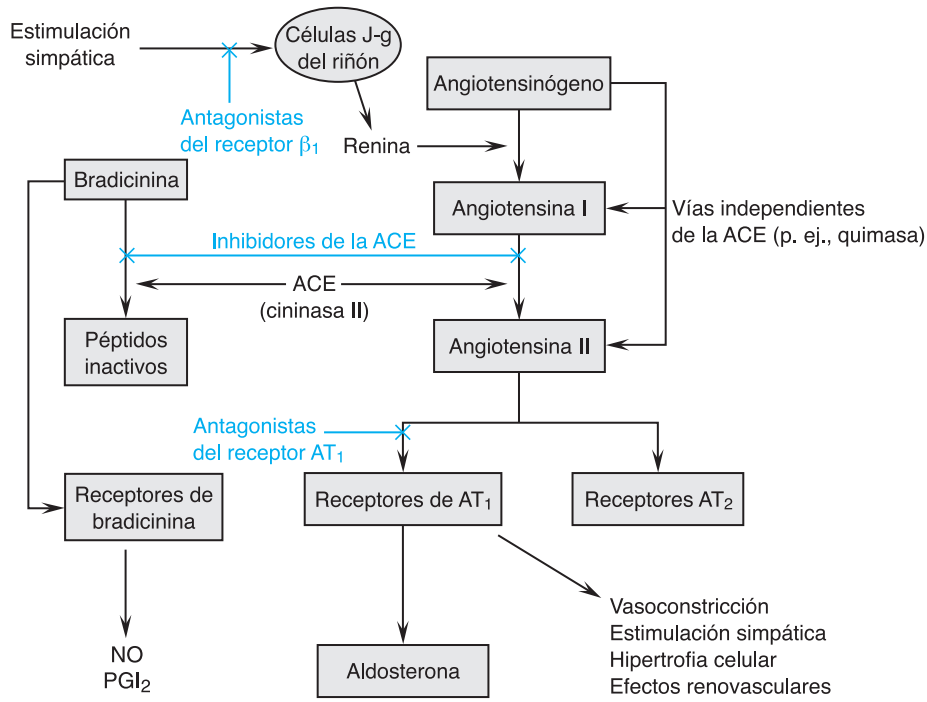


Figura 33-3. ***Sistema renina-angiotensina-aldosterona.*** La renina, que se excreta en respuesta a estimulación adrenérgica β de las células yuxtaglomerulares (*juxtaglomerular*, J-g) del riñón, segmenta el angiotensinógeno en plasma para producir angiotensina I (Ang I). La angiotensina II (Ang II) se forma por segmentación de la Ang I por la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Casi todos los efectos biológicos conocidos de la Ang II son mediados por el receptor de angiotensina tipo 1 (AT_1). En general, al parecer, el receptor AT_2 contrarresta los efectos de la Ang II mediados por la activación de la vía AT_1. La Ang II también puede formarse a través de vías independientes de la enzima convertidora de angiotensina. Estas vías, y quizá la inhibición incompleta de la ACE hística, explicarían la persistencia de la angiotensina en pacientes que se tratan con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se postuló que los antagonistas del receptor AT_1 proporcionan un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina-aldosterona que la inhibición de la ACE sola. Esta última reduce la degradación de bradicinina y en consecuencia incrementa sus concentraciones y efectos biológicos, entre ellos la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina I_2 (PGI_2). La bradicinina puede mediar algunos de los efectos biológicos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

hay mecanismos alternos que contribuyen a los efectos clínicos de los inhibidores de la ACE en la insuficiencia cardíaca. La ACE es idéntica a la cininasa II, que degrada bradicinina y otras cininas para estimular la producción de óxido nítrico (NO), monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico y eicosanoides vasoactivos; al parecer, estas sustancias vasodilatadoras se oponen a los efectos de la Ang II en el crecimiento de músculo liso vascular y fibroblastos cardíacos y en la producción de matriz extracelular. En consecuencia, el aumento de las concentraciones de bradicinina que resulta de la inhibición de la ACE puede tener un sitio en la hemodinámica y los efectos antirreestructuración de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Los inhibidores de la ACE son dilatadores arteriales más potentes que venosos. En respuesta a la inhibición de la ACE, puede disminuir o no modificarse la presión arterial media (MAP); el cambio en la MAP se determinará por la respuesta del volumen sistólico a la reducción de la poscarga. De manera característica, no cambia la frecuencia cardíaca, aun cuando baja la presión arterial de la circulación general, una respuesta que probablemente indica una merma de la actividad del sistema nervioso simpático en respuesta a la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. La merma de la poscarga del ventrículo izquierdo lleva a un incremento del volumen sistólico y del gasto cardíaco. La venodilatación origina una reducción de las presiones de llenado cardíaco derecha e izquierda y de los volúmenes al final de la diástole.

Un medio alternativo para atenuar la hemodinámica y el impacto vascular del sistema renina-angiotensina es la inhibición de receptores de angiotensina. Casi todas las acciones clínicas conocidas de la angiotensina II, entre ellas sus efectos perjudiciales en la insuficiencia cardíaca, son mediadas a través del receptor de angiotensina AT_1. Los receptores de angiotensina AT_2, que también se encuentran en todo el aparato cardiovascular, al parecer median respuestas que contraequilibran los efectos biológicos de la estimulación del receptor de angiotensina subtipo 1.

Debido a su sitio de acción más distal, los antagonistas del receptor AT_1 pueden reducir con mayor potencia los efectos de la angiotensina II que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Más aún, el bloqueo del receptor AT_1 suele producir una activación mayor del receptor AT_2, ya que

como consecuencia del bloqueo del receptor AT_1 aumentan los valores de Ang II. Cabe señalar que el bloqueo de los receptores AT_1 no altera el metabolismo de la bradicinina, que reducen dichos inhibidores.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. El primer inhibidor de la ACE activo por vía oral, *captoprilo* (CAPOTEN), se introdujo en 1977, y en la actualidad la FDA aprobó para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca otros cinco inhibidores de la ACE (enalaprilo [VASOTEC], *ramiprilo* [ALTACE], *lisinoprilo* [PRIVINIL, ZESTRIL], *quinaprilo* (ACCUPRIL) y *fosinoprilo* [MONOPRIL]). Los datos de múltiples estudios clínicos que comprendieron bastante más de 100 000 pacientes apoyan el uso de inhibidores de la ACE en el tratamiento de enfermos con insuficiencia cardíaca de cualquier gravedad, incluyendo la cohorte de pacientes con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo.

El tratamiento con un inhibidor de la ACE debe iniciarse con una dosis baja (p. ej., 6.25 mg de captoprilo o 5 mg de lisinoprilo), ya que algunos pacientes suelen presentar una disminución súbita de la presión arterial, en particular cuando hay contracción del volumen. La hipotensión consecutiva a la administración del fármaco suele revertirse con la expansión del volumen intravascular, aunque ello puede ser contraproducente en enfermos con insuficiencia cardíaca sintomática. En consecuencia, es razonable considerar el inicio de estos medicamentos en tanto haya síntomas congestivos. Las dosis de un inhibidor de la ACE suelen incrementarse durante varios días en pacientes hospitalizados o en unas cuantas semanas en los ambulatorios, con observación cuidadosa de la presión arterial y las concentraciones séricas de electrólitos y creatinina.

No hay una relación definida con precisión entre la dosis y la eficacia clínica a largo plazo de estos medicamentos. Sin embargo, suele sugerirse que en general las dosis blanco deben ser las que se utilizan en estudios clínicos que establecieron la eficacia del medicamento en pacientes con insuficiencia cardíaca. Con base en lo anterior, las dosis blanco de estos fármacos serían 50 mg tres veces al día de captoprilo (Pfeffer *et al.*, 1992); 10 mg dos veces al día de enalaprilo (SOLVD Investigators, 1991; Cohn *et al.*, 1991); 10 mg una vez al día de lisinoprilo (GISSI-3, 1994), o 5 mg dos veces al día de ramiprilo (AIRE Study Investigators, 1993). En pacientes que no tuvieron una respuesta clínica adecuada con estas dosis, pueden tener valor aumentos adicionales, según se toleren. Por ejemplo, la dosis alta de lisinoprilo (32.5 o 35 mg) disminuyó el punto final combinado de mortalidad y hospitalización cuando se comparó con dosis más bajas de este medicamento en el estudio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) (Packer *et al.*, 1999).

En enfermos con insuficiencia cardíaca y flujo sanguíneo renal reducido, a diferencia de otros vasodilatadores, los inhibidores de la ACE limitan la capacidad del riñón para autorregular la presión de riego glomerular por sus efectos selectivos en el tono arteriolar eferente. Si ocurre, debe reducirse la dosis del inhibidor de la ACE o añadirse o sustituirse otra clase de vasodilatador. Rara vez, el empeoramiento de la función renal después de iniciar el tratamiento con un inhibidor de ACE se debe a la presencia de estenosis bilateral de la arteria renal. De preferencia, debe tratarse esta última; si no es factible desde el punto de vista técnico o logístico, se sustituye por otra clase de vasodilatador. De igual modo, el angioedema secundario a inhibición de la ACE indica la supresión inmediata de la terapéutica. Con frecuencia, con inhibidores de la ACE ocurre un aumento ligero de los valores séricos de K^+; este incremento puede ser importante en pacientes con deterioro renal o en diabéticos con acidosis tubular renal tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninémico). La hiperpotasiemia ligera se trata mejor instituyendo una dieta baja en potasio, pero tal vez sea necesario ajustar las dosis. Es posible que aparezca una tos molesta que se relaciona quizá con los efectos de la bradicinina. Este problema suele aliviarse sustituyéndolo con un antagonista del receptor AT_1. La incapacidad para utilizar inhibidores de la ACE como consecuencia de los efectos secundarios cardiorrenales (p. ej., hipotensión excesiva, insuficiencia renal progresiva o hiperpotasiemia) es un marcador en sí mismo de mal pronóstico en el paciente con CHF (Kittleson *et al.*, 2003).

Efecto de los inhibidores de la ACE en la supervivencia en la insuficiencia cardíaca. Varios estudios clínicos con testigos que recibieron placebo señalaron que los inhibidores de la ACE mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca franca debida a disfunción ventricular sistólica, sin importar la causa. El estudio CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, 1987) demostró una merma del 40% de la mortalidad después de seis meses en enfermos con insuficiencia cardíaca grave que se asignaron de manera aleatoria a enalaprilo en lugar de placebo. Estos resultados se extendieron a pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada en el grupo de tratamiento de los Studies On Left Ventricular Dysfunction (SOLVD Investigators, 1991), que señalaron una disminución de 16% de la mortalidad mediante el tratamiento con enalaprilo. Los inhibidores de la ACE también son más eficaces que otros vasodilatadores. El segundo Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT II) (Cohn *et al.*, 1991) dio a conocer un beneficio incremental en la supervivencia pequeño, pero claro en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada con enalaprilo comparado con la combinación de dinitrato de isosorbida e hidralazina. Un estudio aleatorio más pequeño en el que se comparó captoprilo con hidralazina y dinitrato de isosorbida en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave indicó asimismo una ventaja importante en la supervivencia en pacientes que recibieron el inhibidor de la ACE (Fonarow *et al.*, 1992).

Estos datos convencieron a muchos clínicos que los inhibidores de la ACE mejoran la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Los datos del grupo de prevención del estudio clínico SOLVD examinaron de modo subsecuente el efecto de los inhibidores de la ACE en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (SOLVD Investigators, 1992). Aunque este estudio no demostró una disminución de la mortalidad en pacientes que se trataron con enalaprilo, hubo una reducción estadísticamente significativa (29%) en el punto final combinado de mortalidad por todas las causas/desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática.

El infarto de miocardio es la principal causa de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica en países industrializados. Los inhibidores de la ACE también previenen la aparición de disfunción ventricular clínicamente importante y mortalidad consecutiva a un infarto agudo. En el estudio clínico Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) (Pfeffer *et al.*, 1992) se examinaron pacientes con infarto agudo de miocardio anterior, reciente, y fracciones de expulsión $\leq$40%; este estudio señaló una disminución del 20% de la mortalidad y una reducción del 36% en la tasa de progresión a insuficiencia cardíaca grave a los 12 meses de seguimiento en el grupo tratado con captoprilo. En dos estudios clínicos similares (AIRE Investigators [1993] y TRACE Investigators [1995]) se utilizaron dos inhibidores de la ACE diferentes después de un infarto de miocardio y se encontró que ambos medicamentos mejoraron la mortalidad en comparación con el placebo. Tanto los estudios clínicos SOLVD (Konstam *et al.*, 1992) como SAVE (St. John Sutton *et al.*, 1994) demostraron que enalaprilo y captoprilo, respectivamente, atenuaron o previnieron el incremento de los volúmenes al final de la diástole y de la sístole del ventrículo izquierdo (LV) y la merma de la fracción de expulsión de esta cavidad que se observaba en pacientes que se asignaron de modo aleatorio a placebo. Al parecer, estos beneficios se presentan con todos los medicamentos de esta clase. Aparentemente, los inhibidores de la ACE previenen la progresión a insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio evitando la reestructuración ventricular adversa.

Se demostró que los inhibidores de la ACE son eficaces en subgrupos de pacientes específicos, incluyendo mujeres, afroestadounidenses y personas de edad avanzada. A pesar de los informes iniciales al contrario, los análisis de la base de datos SOLVD indican que los inhibidores de la ACE retardan la progresión de insuficiencia cardíaca y mejoran la mortalidad en afroestadounidenses (Dries *et al.*, 2002).

Antagonistas del receptor AT_1. La activación del receptor AT_1 media la mayor parte de los efectos perjudiciales de la Ang II descritos. El bloqueo del receptor por antagonistas de AT_1 proporciona un medio farmacológico mediante el cual se reduce el fenómeno de "escape" de la Ang II, que ocurre con inhibidores de la ACE. Cabría esperar asimismo que el antagonismo del receptor AT_1 evitara los efectos secundarios de la inhibición de la ACE mediados por bradicinina, principalmente tos y angioedema. Estos efectos secundarios, que ocurren en >10% de los pacientes, representan una limitación importante para el uso de inhibidores de la ACE en la práctica clínica. Merece la pena resaltar que también se ha publicado angioedema con antagonistas del receptor AT_1 y en consecuencia se justifica tener precaución cuando se prescriben estos medicamentos a pacientes con un antecedente de angioedema asociado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

La aplicación clínica inicial de los antagonistas del receptor AT_1 fue en el tratamiento de la hipertensión general en el que estos medicamentos son tanto eficaces como bien tolerados. Los datos de estudios clínicos demostraron asimismo que los antagonistas de AT_1 proporcionan un efecto antihipertensor aditivo cuando se utilizan combinados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Varios estudios clínicos, entre ellos ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) (Pitt *et al.*, 1997), SPICE (Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors) (Bart *et al.*, 1999) y CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality) (Doggrell, 2005), establecieron que los bloqueadores del receptor de angiotensina se toleraron bien en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). En ELITE, se compararon los efectos de *losartán* (50 mg/día) y captoprilo (50 mg tres veces al día) en pacientes de edad avanzada con CHF (Pitt *et al.*, 1997). Los fármacos tuvieron un efecto similar en la función renal; 10.5% de pacientes en ambos grupos presentó un incremento ≥0.3 mg/100 ml de la creatinina sérica después de iniciarse el tratamiento. El losartán se toleró bien; menos pacientes en el grupo de losartán suspendieron el tratamiento por sus efectos secundarios (12.5 comparado con 20.8% en el grupo de captoprilo). El principal efecto secundario que originó la suspensión del tratamiento con un inhibidor de la ACE fue tos. El SPICE Registry confirmó que el antagonismo del receptor AT_1 se tolera bien en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF); 83% de enfermos que no toleraron un inhibidor de la ACE pudo tolerar el tratamiento con *candesartán.*

En un grupo del estudio CHARM, un programa de tres estudios separados de candesartán en insuficiencia cardíaca, se abordó el efecto de los antagonistas del receptor AT_1 en cuanto a la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. En el estudio clínico CHARM-Alternative, los enfermos que no toleraron inhibidores de la ACE se asignaron de manera aleatoria a candesartán o placebo. En el grupo de tratamiento activo, disminuyeron de modo significativo la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (33 comparado con 40%). Estos datos apoyan el uso de bloqueadores del AT_1 como una alternativa de los inhibidores de la ACE en pacientes con insuficiencia cardíaca que no toleran la inhibición de la ACE; más aún, los datos sugieren que los antagonistas de AT_1 proporcionan un beneficio en la mortalidad de magnitud similar a la que se logra con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Estudios clínicos subsecuentes compararon la mortalidad en pacientes tratados con inhibidores de la ACE o con antagonistas del receptor AT_1. Los datos disponibles apoyan el argumento que señala que los antagonistas del receptor AT_1 proporcionan una alternativa de los inhibidores de la ACE en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y proporcionan beneficios en la mortalidad comparables (Pitt *et al.*, 2000).

El uso combinado de inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina II (*angiotensin II receptor blockers*, ARB) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ofrece la posibilidad intrigante de un beneficio terapéutico aditivo por las modalidades características de antagonismo de la angiotensina. Estudios preliminares sugirieron que el tratamiento combinado con candesartán y enalaprilo tuvo efectos más favorables en la hemodinámica, la reestructuración ventricular y el perfil neurohormonal comparados con la terapéutica con cualesquiera de los medicamentos aislados (McKelvie *et al.*, 1999). Dos estudios clínicos subsecuentes, Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) y CHARM-Added, valoraron el tratamiento combinado en la insuficiencia cardíaca crónica. Ninguno de los estudios clínicos demostró un beneficio incremental en la mortalidad con la terapéutica combinada, pero cada uno publicó que el tratamiento combinado disminuyó de manera considerable las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Se estudió la eficacia de los antagonistas del receptor AT_1 (32 mg de candesartán una vez al día comparado con placebo) en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica en un estudio clínico en enfermos con CHF y preservación de la función sistólica del LV (CHARM-Preserved Trial) (Yusuf, 2003). Aunque no hubo una diferencia significativa en el punto final primario de muerte cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardíaca, de nuevo hubo menos hospitalizaciones por esta última en el grupo con tratamiento activo.

En consecuencia, los antagonistas del receptor de AT_1 se toleran bien y son eficaces en el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). En enfermos con insuficiencia cardíaca, los antagonistas del AT_1 proporcionan un beneficio en la mortalidad similar al que se obtiene con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En la actualidad, los antagonistas del receptor AT_1 deben considerarse la alternativa preferida cuando no se toleran los inhibidores de ACE. Los lineamientos actuales de la American Heart Association/American College of Cardiology sugieren que puede considerarse la adición de un bloqueador de AT_1 a un régimen que incluye un inhibidor de la ACE como esfuerzo para reducir hospitalizaciones, pero aún hay pruebas conflictivas y divergencia de opiniones. Por último, al parecer, los antagonistas de AT_1 disminuyen la hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica.

Nitrovasodilatadores. Estos medicamentos se utilizan desde hace mucho tiempo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y son unos de los fármacos vasoactivos que se utilizan más ampliamente en la práctica clínica. Estos fármacos relajan el músculo liso vascular proporcionando NO y en consecuencia activando guanililciclasa soluble. En consecuencia, los fármacos simulan las acciones del NO endógeno, un autocoide intracelular y paracrino que se forma por la conversión de arginina en citrulina por una familia de enzimas denominadas *sintasas de óxido nítrico (NO)*. Estas enzimas están distribuidas ampliamente y se encuentran en células endoteliales y de músculo liso a lo largo de la vasculatura.

Aún hay controversias sobre la base de la sensibilidad diferencial de regiones seleccionadas de la vasculatura a nitrovasodilatadores específicos (p. ej., sensibilidad de las arterias coronarias epicárdicas a la *nitroglicerina*). A diferencia del nitroprusiato, que se convierte espontánea-

mente en NO por agentes reductores como el glutatión, la nitroglicerina y otros nitratos orgánicos sufren una biotransformación enzimática más compleja en NO o S-nitrosotioles bioactivos. Al parecer, las actividades de enzimas y cofactores específicos necesarios para esta biotransformación varían entre los órganos y a niveles diferentes de la vasculatura dentro de un órgano (Napoli e Ignarro, 2003; Fung, 2004; Fukuto *et al.*, 2005). En el capítulo 31 se comentan las propiedades farmacológicas básicas de los nitratos orgánicos.

Nitratos orgánicos. Se dispone de nitratos orgánicos en varias presentaciones, como tabletas de nitroglicerina o pulverizadores de acción rápida para administración sublingual, medicamentos orales de acción corta, como dinitrato de isosorbida (ISORDIL, SORBITRATE, otros compuestos), fármacos orales de acción prolongada, por ejemplo, *mononitrato de isosorbida* (IMDUR), preparados tópicos, como ungüento de nitroglicerina y parches transdérmicos, y nitroglicerina intravenosa. Los preparados de nitrato son medicamentos relativamente seguros y eficaces cuya principal acción en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva es una reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Esta disminución de la precarga se debe a un aumento en la capacitancia venosa periférica. Los nitratos originarán una merma de las resistencias vasculares pulmonar y periférica, en particular a las dosis más altas, aunque esta respuesta es menos notable y predecible que con el nitroprusiato. Estos medicamentos tienen un efecto vasodilatador selectivo en la vasculatura coronaria epicárdica y pueden incrementar la función del ventrículo tanto sistólica como diastólica por un aumento del flujo coronario; aún hay controversias sobre la relevancia clínica de este efecto vasodilatador coronario en pacientes con obstrucción coronaria epicárdica.

El dinitrato de isosorbida es más eficaz que el placebo para mejorar la capacidad para el ejercicio y reducir los síntomas cuando se administra en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo, los efectos limitados de estos medicamentos en la resistencia vascular periférica y el problema de la tolerancia farmacológica limitan la utilidad de los nitratos orgánicos como monoterapia en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). En varios estudios clínicos pequeños, se demostró que el dinitrato de isosorbida aumenta la eficacia clínica de otros vasodilatadores, por ejemplo, hidralazina, y conduce a una mejoría sostenida de la hemodinámica que excede a la de cualesquiera de los medicamentos administrados solos. Como se comentó, la combinación de dinitrato de isosorbida e hidralazina disminuyó la mortalidad total en comparación con el placebo o el antagonista del receptor α_1 prazosina en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada que se trataron de modo concurrente con *digoxina* y diuréticos (Cohn *et al.*, 1986). Aún no se estudia la presentación de mononitrato en la insuficiencia cardíaca crónica; rara vez se usan presentaciones transdérmicas en el tratamiento de CHF, lo que indica las preocupaciones relacionadas con la absorción del medicamento dependiente del riego en estos pacientes.

La tolerancia al nitrato puede limitar la eficacia a largo plazo de estos medicamentos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). Es necesario permitir que disminuyan las concentraciones sanguíneas de estos fármacos a valores insignificantes cuando menos 6 a 8 h todos los días. La hora en que se suprime el nitrato puede ajustarse a los síntomas del paciente. Por ejemplo, los enfermos con ortopnea recurrente o disnea paroxística nocturna quizá se beneficiarían mucho más utilizando los nitratos por la noche. La *N-acetilcisteína* (MUCOMYST) puede disminuir la tolerancia a los efectos hemodinámicos de los nitratos en la insuficiencia cardíaca (Mehra *et al.*, 1994). Asimismo, la hidralazina suele reducir la tolerancia a los nitratos por un efecto antioxidante que atenúa la formación de superóxido e incrementa en consecuencia la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) (Gogia *et al.*, 1995).

Hidralazina. Aún no se comprende bien el mecanismo que sustenta la actividad vasodilatadora de la hidralazina (APRESOLINE). Los efectos de este medicamento no son mediados a través de sistemas neurohumorales reconocidos y es incierto su mecanismo de acción a nivel celular en el músculo liso vascular. La hidralazina es un antihipertensor eficaz (*véase* cap. 32), en particular cuando se combina con fármacos que amortiguan los aumentos compensadores del tono simpático y la retención de sal y agua. En la insuficiencia cardíaca, la hidralazina disminuye la poscarga de los ventrículos derecho e izquierdo reduciendo las resistencias vasculares pulmonar y periférica. Ello produce un incremento del volumen sistólico anterógrado y una disminución del esfuerzo de la pared sistólica ventricular. Al parecer, la hidralazina también tiene una actividad inotrópica positiva "directa" moderada en el músculo cardíaco no relacionada con una reducción de la poscarga. La hidralazina es eficaz para disminuir la resistencia vascular renal e incrementar el flujo sanguíneo del riñón a un grado mayor que el de casi todos los otros vasodilatadores, con excepción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Como reflejo de estos efectos agregados, la hidralazina puede ser útil en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción renal que no toleran un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. La hidralazina tiene efectos mínimos en la capacitancia venosa y en consecuencia es más eficaz cuando se combina con fármacos con actividad venodilatadora (p. ej., nitratos orgánicos).

La combinación de hidralazina (300 mg/día) y dinitrato de isosorbida aumentó la supervivencia comparada con placebo o el antagonista adrenérgico α_1 prazosina en el V-HeFT I Trial sobresaliente (Cohn *et al.*, 1986). La hidralazina, con nitratos o sin ellos, suele proporcionar una mejoría hemodinámica adicional en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que ya se tratan con dosis comunes de un inhibidor de la ACE, digoxina y diuréticos (Cohn, 1994). El preparado combinado de dinitrato de isosorbida e hidralazina (BIDIL) fue el que se investigó en fecha más reciente en el African-American Heart Failure Trial (A-HeFT). En este estudio de 1 050 pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA, la combinación de dinitrato de isosorbida e hidralazina (cuando se añadió a la terapéutica estándar que incluyó bloqueo neurohumoral) se acompañó de una disminución significativa (43%) de la mortalidad por todas las causas cuando se comparó con el placebo.

Hay varias limitaciones importantes que restringen el uso de hidralazina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). Aunque la terapéutica con hidralazina se acompañó de un aumento mayor de la fracción de expulsión y la duración del ejercicio cuando se comparó con el inhibidor de la ACE enalaprilo, este último fue superior respecto a la reducción de la mortalidad (V-HeFT-II, mortalidad de 25% con hidralazina comparada con 18% con enalaprilo). Son comunes efectos secundarios que tal vez requieran ajustar la dosis o suprimir la hidralazina. En V-HeFT I, sólo 55% de los pacientes tomaba dosis completas tanto de hidralazina como de isosorbida a los seis meses. Los efectos secundarios parecidos a lupus asociados con la hidralazina son relativamente raros (3.2% en V-HeFT I) y es probable que ocurran en enfermos con el fenotipo "acetilador lento" (*véase* cap. 3). Por últi-

mo, en pacientes con CHF que están tomando múltiples medicamentos de manera concurrente suele ser difícil adaptarse al régimen de dosis múltiple.

La biodisponibilidad oral y la farmacocinética de la hidralazina no se alteran de manera significativa por la insuficiencia cardíaca a menos que haya congestión o disminución del riego hepático grave. Se dispone de hidralazina intravenosa pero proporciona pocas ventajas prácticas sobre las presentaciones orales excepto para uso urgente durante el embarazo, estado en el cual hay contraindicaciones relativas o absolutas para casi todos los otros vasodilatadores. Típicamente, la hidralazina se inicia con dosis de 10 a 25 mg tres a cuatro veces al día y se aumentan a 75 a 100 mg tres o cuatro veces al día, según se toleren.

Antagonistas del receptor adrenérgico β

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por hiperactivación simpática, un estado neurohumoral que indica respuestas biológicas que pueden ser tanto compensadoras como de inadaptación. Como se comentó ampliamente, se activa la rama simpática del sistema nervioso autónomo como una respuesta compensadora fisiológica a corto plazo al estrés hemodinámico. La activación simpática apoya la función circulatoria porque incrementa la contractilidad (inotropía), aumenta la relajación y el llenado del ventrículo (lusitropía) e incrementa la frecuencia cardíaca (cronotropía). Durante muchos años, el método farmacológico para tratar la insuficiencia cardíaca abarcó el uso de medicamentos que estimularan más ampliamente las respuestas simpáticas. Estos métodos reflejaban el punto de vista de que la anormalidad fundamental en la CHF es la disminución del volumen sistólico/gasto cardíaco que ocurre como consecuencia de disfunción miocárdica. Hasta este modelo, se juzgó que estaban contraindicados los antagonistas del receptor adrenérgico β en pacientes con insuficiencia cardíaca y se utilizaron ampliamente medicamentos que estimulan además las vías simpáticas cardíacas. De manera paradójica, muchos de estos simpaticomiméticos aumentaron la mortalidad en pacientes con CHF, en tanto que se observó un beneficio inesperado en la mortalidad con la administración de bloqueadores adrenérgicos β.

Se encontró que la administración de simpaticomiméticos, como dobutamina y *dopamina*, proporciona alivio *a corto plazo* de los síntomas de insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular avanzada. Se supuso que el desarrollo de congéneres orales de estos simpaticomiméticos representaría un adelanto mayor en la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca. Esta hipótesis mecanística perdió crédito por los resultados de varios estudios clínicos que abordaron el uso por tiempo prolongado de inotrópicos positivos. Estos estudios clínicos han concordado en la demostración de un aumento de la mortalidad en pacientes con CHF que se tratan con medicamentos que amplifican el señalamiento de Ca^{2+} regulado por el receptor β/AMP cíclico que sustenta la contracción y relajación del miocardio. Estos resultados inesperados apoyan la observación crítica de que los efectos saludables de un medicamento en la función hemodinámica no necesitan correlacionarse con una mejoría de los resultados clínicos finales. En la actualidad se reconoce bien que la activación sostenida de los nervios simpáticos cuando hay una lesión del miocardio contribuye al avance de la función contráctil, y se apoya por las consecuencias adversas demostrables de la estimulación simpática a largo plazo (como el señalamiento proliferativo de inadaptación en el miocardio, la toxicidad directa de los cardiomiocitos y la apoptosis de miocitos). En la fase inicial de la investigación clínica de agonistas del receptor β en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se encontró tanto escepticismo en cuanto a la hipótesis subyacente como renuencia en la ejecución clínica; el método encontró apoyo por pruebas empíricas en pacientes con insuficiencia cardíaca y por la base de datos grande adquirida en estudios clínicos de bloqueadores β en pacientes con arteriopatía coronaria e infarto de miocardio precedente (Gottleib *et al.*, 1998).

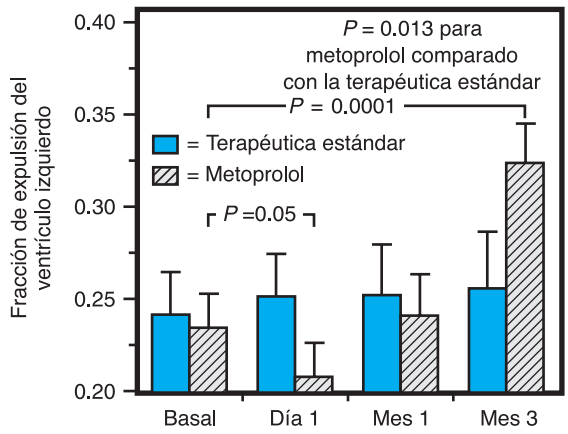


Figura 33-4. ***Efectos del metoprolol dependientes del tiempo en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca.*** En enfermos con disfunción grave del ventrículo izquierdo, la administración inicial de una dosis baja de metoprolol originó una depresión inmediata de la fracción de expulsión (día 1). Sin embargo, con el tiempo y a pesar del aumento del metoprolol hasta valores terapéuticos completos, regresó la fracción de expulsión a la basal (un mes) y alrededor de los tres meses fue mucho más alta que la basal. En el grupo que recibió tratamiento estándar, no cambió mucho la fracción de expulsión. Se observa de manera constante un incremento de la función sistólica del ventrículo izquierdo entre dos y cuatro meses después de iniciar el tratamiento con los antagonistas del receptor β que se utilizan en pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta observación confirma que el efecto hemodinámico directo de un antagonista adrenérgico β en pacientes con insuficiencia cardíaca consiste en deprimir la función contráctil. Por tanto, la mejoría de la función con el tratamiento prolongado no puede atribuirse a una acción hemodinámica directa y probablemente refleja un efecto beneficioso de la terapéutica en la biología del miocardio. (Adaptado con autorización de Hall *et al.*, 1995.)

A pesar de la prueba clínica y experimental que indica que los bloqueadores β pueden deteriorar la función inotrópica del ventrículo, Waagstein *et al.* (1993) publicaron que los agonistas del receptor β (con mayor frecuencia el medicamento selectivo β_1 *metoprolol*) mejoraron los síntomas, la tolerancia al ejercicio y las medidas de la función ventricular durante un periodo de varios meses en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada idiopática (Swedberg, 1993). Con pocas excepciones, los estudios clínicos en el decenio siguiente reforzaron estas observaciones iniciales (Bristow, 2000). Aunque ninguno de estos estudios tuvo la potencia suficiente para definir el efecto de los antagonistas del receptor β en la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, todos demostraron un aumento constante de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (fig. 33-4). Mediciones seriadas indican que inmediatamente después del inicio de un antagonista β en la

cohorte de pacientes con CHF, hay una merma de la función sistólica, pero se recupera y mejora más allá de los valores basales durante los dos a cuatro meses siguientes (Hall *et al.*, 1995). Se ha sugerido que la mejoría de la función ventricular con el tratamiento prolongado con un antagonista del receptor β se debe a la disminución o prevención de los efectos adversos de las catecolaminas en el miocardio mediados por el receptor adrenérgico β (Eichhorn y Bristow, 1996).

Metoprolol. Este medicamento (LOPRESSOR, TOPROL XL, otros compuestos) es un antagonista selectivo β_1. La presentación en tabletas de liberación extendida de 25 mg está aprobada por la FDA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a moderada.

Varios estudios clínicos demostraron los efectos beneficiosos del tratamiento antagonista β en la insuficiencia cardíaca. En el Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial (Waagstein *et al.*, 1993), los pacientes del estudio estaban recibiendo tratamiento médico "óptimo", entre ellos inhibidores de la ACE, y la dosis media de metoprolol fue de 100 mg/día aproximadamente (que se lograron durante un periodo de seis semanas de aumento gradual que se inició con 10 mg/día). Aunque no hubo diferencia en la mortalidad entre los grupos de tratamiento a los 12 meses de seguimiento, menos pacientes en el grupo del bloqueador β requirieron trasplante de corazón y hubo mejorías significativas en la fracción de expulsión, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (Waagstein *et al.*, 1993; Andersson *et al.*, 1994). En el MERIT-HF Trial (Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure), los pacientes (síntomas de la clase funcional NYHA II a IV y una fracción de expulsión <40%) recibieron succinato de metoprolol (dosis blanco, 200 mg/día) o placebo (MERIT-HF Study Group, 1999). El tratamiento con bloqueador β redujo 34% la mortalidad por todas las causas, atribuyéndose esta diferencia tanto a disminuciones en la muerte súbita como en la mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Estos efectos beneficiosos en la mortalidad fueron independientes de la edad, el sexo, la causa de la insuficiencia cardíaca o la fracción de expulsión. A pesar de la dosis blanco relativamente grande de succinato de metoprolol (200 mg una vez al día), 64% de los pacientes que recibieron el bloqueador β logró este objetivo (dosis media, unos 160 mg/día).

Carvedilol. Este fármaco (COREG) es un antagonista del receptor β no selectivo y antagonista selectivo α_1 aprobado por la FDA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a grave.

En el U.S. Carvedilol Trial se distribuyeron al azar pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II, III y IV de la NYHA) y fracción de expulsión <35% a carvedilol o placebo (Packer *et al.*, 1996). Todos los enfermos recibieron tratamiento concomitante con un inhibidor de la ACE y eran estables desde los puntos de vista clínico y hemodinámico. El carvedilol (25 mg dos veces al día) se acompañó de una disminución importante (65%) de la mortalidad por todas las causas, un efecto que fue independiente de la edad, el sexo, la causa de la insuficiencia cardíaca o la fracción de expulsión. El beneficio en la mortalidad se debió sobre todo a una disminución de muertes por insuficiencia resistente de la bomba y a una reducción menor en las muertes súbitas de origen cardíaco. Hubo una merma concomitante de 27% de hospitalizaciones por exacerbaciones de la insuficiencia cardíaca. Las mejorías en la mortalidad y la fracción de expulsión se relacionaron con la dosis (fig. 33-5) (Bristow *et al.*, 1996). Con el carvedilol no mejoró la capacidad al ejercicio (estimada por una prueba de caminata durante 6 min), pero al parecer este medicamento retardó la progresión de la insuficiencia cardíaca en un subgrupo de pacientes con buena capacidad de ejercicio y síntomas basales leves (Colucci *et al.*, 1996). En el Australia/New Zealand Carvedilol Trial, en el que se estudiaron pacientes con insuficiencia cardíaca leve debida a arteriopatía coronaria, también se publicó una disminución significativa (26%) en el punto final combinado de mortalidad por todas las causas y hospitalización (Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, 1997).

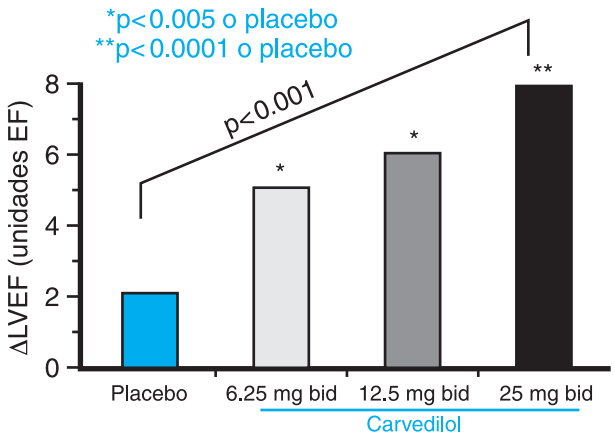


Figura 33-5. ***Efecto dependiente de la dosis del carvedilol en la función de expulsión del ventrículo izquierdo.*** En el U.S. Carvedilol Trials Program se distribuyó aleatoriamente un subgrupo de pacientes a placebo o carvedilol a la dosis estándar (25 mg dos veces al día) o dosis reducida de 12.5 o 6.25 mg dos veces al día. Después de seis meses de tratamiento, aumentó la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo *(left ventricular ejection fraction,* ΔLVEF) con las tres dosis de carvedilol, pero no con el placebo. El incremento de la fracción de expulsión se relacionó fuertemente con la dosis de carvedilol. Estos datos resaltan la importancia de ajustar las dosis de los antagonistas del receptor β a la dosis blanco o la más alta tolerada; bid, dos veces al día. (Adaptado con autorización de Bristow *et al.*, 1996.)

En el CAPRICORN Trial (Carvedilol Post Infarct Survival Control in LV Dysfunction Trial) (Dargie, 2001), se distribuyeron de manera aleatoria pacientes con infarto de miocardio reciente (3 a 21 días antes de la inclusión) y deterioro de la función sistólica (fracción de expulsión <40%) a carvedilol (25 mg dos veces al día) o placebo. Se incluyeron enfermos con insuficiencia cardíaca sintomática y pacientes con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo. Aunque no hubo diferencia en el punto final primario de mortalidad por todas las causas, el tratamiento con carvedilol se acompañó de una merma significativa del punto final combinado de mortalidad por todas las causas e infarto de miocardio no letal. En el extremo opuesto del espectro, se distribuyeron al azar enfermos con insuficiencia cardíaca sintomática (en reposo o con esfuerzo mínimo) y deterioro de la función sistólica (fracción de expulsión <25%) a carvedilol o placebo en el COPERNICUS Trial (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study) (Packer *et al.*, 2002a). En concordancia con estudios clínicos previos, hubo una disminución del 35% de la mortalidad por todas las causas. Aunque los enfermos que se incluyeron en el estudio clínico tenían insuficiencia cardíaca establecida, merece la pena resaltar que la mortalidad a un año en el grupo placebo fue de 18.5%, un hallazgo que sugiere que la cohorte en conjunto no fue representativa de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

Bisoprolol. Este medicamento (ZEBETA) también es un antagonista selectivo β_1. El estudio clínico CIBIS-II publicó una reducción de 34% de la mortalidad por todas las causas en

pacientes que se trataron con bisoprolol que se debió principalmente a una disminución de muertes súbitas (reducción del 44%) y en menor grado una merma de insuficiencia de la bomba (reducción del 26%). El beneficio del bisoprolol en la mortalidad fue independiente de la causa de la insuficiencia cardíaca; el tratamiento bloqueador β condujo a una disminución considerable (36%) de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (CIBIS-II Investigators and Committee, 1999). En la actualidad, en Estados Unidos, la insuficiencia cardíaca es un uso del bisoprolol no indicado en la etiqueta.

Mecanismo de acción. Aún no se delinean por completo los mecanismos por los cuales los antagonistas del receptor β afectan los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Un hallazgo constante es una disminución de la incidencia de muerte súbita, que tal vez indica una frecuencia menor de arritmias ventriculares malignas. En consecuencia, parece probable un beneficio antiarrítmico, que tal vez indica una propensión reducida al desarrollo de hipopotasiemia en presencia de bloqueo adrenérgico β general, o tal vez una consecuencia directa de los efectos antiisquémicos de otros fármacos. Otro hallazgo constante en el bloqueo adrenérgico β es una mejoría de la estructura y función del ventrículo izquierdo con disminución del tamaño de la cámara y aumento de la fracción de expulsión. Esta reestructuración favorable quizás es mediado por la atenuación de los acontecimientos moleculares y celulares subyacentes a la reestructuración patológica. Varias líneas de pruebas experimentales apoyan esta especulación. La estimulación adrenérgica β puede causar apoptosis de miocitos cardíacos (Communal *et al.*, 1998). En un modelo de ratón de miocardiopatía dilatada, la expresión excesiva del receptor β_1 en el miocardio se acompañó de apoptosis de miocitos (Bisognano *et al.*, 2000). Los receptores β pueden afectar la reestructuración y recambio de la matriz extracelular por sus efectos en la expresión miocárdica génica. Los antagonistas del receptor β podrían mejorar la energética miocárdica (Eichhorn *et al.*, 1994) o reducir el estrés oxidativo en el miocardio (Sawyer y Colucci, 2000). Datos más recientes indican que el tratamiento con antagonistas β puede disminuir la hiperfosforilación del receptor de rianodina (*ryanodine receptor*, RyR) que se ha relacionado con el manejo intracelular anormal del Ca^{2+} en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca (Reiken *et al.*, 2001).

Aplicación clínica de antagonistas del receptor adrenérgico β en la insuficiencia cardíaca

El conjunto extenso de datos sobre el uso de antagonistas del receptor β en la insuficiencia cardíaca crónica, que refleja más de 15 000 pacientes incluidos en estudios con testigos, proporciona pruebas apremiantes que indican que los antagonistas β mejoran los síntomas, reducen la hospitalización y disminuyen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada. En consecuencia, en la actualidad se recomiendan antagonistas del receptor β para uso sistemático en enfermos con fracción de expulsión $<35\%$ y síntomas clase II o III de la NYHA aunados a un inhibidor de la ACE o un antagonista del receptor de angiotensina y diuréticos según se requieran para la paliación de los síntomas.

Esta recomendación general debe moderarse por ciertas limitaciones en la base de datos experimental. Primero, la gran mayoría de los datos que apoyan esta recomendación se obtuvieron en pacientes relativamente estables con síntomas leves a moderados. Por tanto, aún no es claro el efecto de los antagonistas del receptor β en enfermos con síntomas más graves o descompensación reciente. Asimismo, todavía no se valora la utilidad del bloqueo del receptor β en enfermos con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo. Por último, aunque parece probable que los efectos beneficiosos de estos fármacos se relacionan con el bloqueo del receptor β, no es posible suponer que todos los antagonistas del receptor β tendrán efectos semejantes. Así, como se comenta en el capítulo 10, hay una heterogeneidad notable en las características farmacológicas dentro de esta clase general (p. ej., selectividad del receptor adrenérgico β, farmacocinética, vasodilatación directa o mediada por receptor y otras acciones no mediadas por receptor como efectos antioxidantes). Estas propiedades pueden tener un sitio en la determinación de la eficacia total de un antagonista determinado del receptor β. Debido a que los antagonistas β tienen la posibilidad de empeorar tanto la función del ventrículo como los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca, es necesario considerar varias advertencias:

1. Los antagonistas del receptor adrenérgico β deben iniciarse a dosis muy bajas, por lo general menos de una décima parte de la dosis blanco final.
2. Estos medicamentos deben aumentarse con lentitud, durante el transcurso de semanas, y con una supervisión cuidadosa. La institución rápida de las dosis usuales para bloqueo del receptor adrenérgico β en hipertensión o arteriopatía coronaria puede causar descompensación en muchos pacientes que, por otra parte, serían capaces de tolerar un ajuste más lento de la dosis. Aun cuando se inicia el tratamiento con dosis bajas de un antagonista β, hay una tendencia mayor a retener líquidos que requerirá ajustes en el régimen de diuréticos.
3. Aunque experiencias limitadas con pacientes clases IIIB y IV de la NYHA sugieren que pueden tolerar los bloqueadores β y beneficiarse con su uso, este grupo de enfermos debe abordarse con una gran precaución.
4. Casi no hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca de nuevo inicio, recién descompensada. Hay razones teóricas para tener cautela en estos enfermos y en la actualidad no deben tratarse con bloqueadores β hasta que se estabilizaron durante varios días a semanas.

Vasodilatadores parenterales

El ventrículo izquierdo en insuficiencia se caracteriza por depresión de la contractilidad miocárdica y mayor sensibilidad a alteraciones de la poscarga ventricular izquierda. Este último atributo del ventrículo insuficiente se manifiesta por una mayor reducción proporcional del volumen sistólico a medida que aumenta la impedancia a la expulsión. Por el contrario, la disminución de la poscarga en estos casos puede acompañarse de incrementos importantes del volumen sistólico. Esta dependencia en el incremento de la poscarga subraya los efectos beneficiosos de la terapéutica de disminución de la carga en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica (fig. 33-6).

Nitroprusiato de sodio. Este medicamento (NITROPRESS) es un profármaco y vasodilatador potente eficaz para disminuir tanto las presiones de llenado ventriculares como la resistencia vascular periférica. Tiene un inicio (2 a 5 min) y desaparición de acción (se metaboliza rápidamente en cianuro y NO, el vasodilatador activo) rápidos y es posible ajustar las dosis de manera expedita a fin de lograr el efecto hemodinámico deseado. Por estas razones, suele utilizarse nitroprusiato en

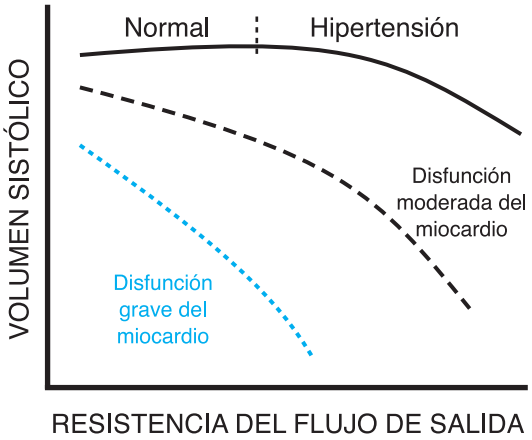


Figura 33-6. ***Relación entre la resistencia al flujo de salida ventricular y el volumen sistólico en pacientes con disfunción ventricular sistólica.*** Un incremento de la resistencia del flujo de salida ventricular, un determinante principal de la poscarga, tiene poco efecto en el volumen sistólico en corazones normales, como se ilustra en la curva relativamente plana. En contraste, en pacientes con disfunción ventricular sistólica, un aumento de la resistencia del flujo de salida suele acompañarse de una declinación súbita del volumen sistólico. Con una disfunción ventricular más grave, esta curva se torna más pendiente. Debido a esta relación, una reducción de la resistencia vascular periférica (un componente de la resistencia del flujo de salida) en respuesta a un vasodilatador arterial puede aumentar de modo notable el volumen sistólico en pacientes con disfunción grave del miocardio. El incremento resultante del volumen sistólico puede ser suficiente para compensar la disminución de la resistencia vascular periférica, previniendo en consecuencia una caída de la presión arterial de la circulación general. (Adaptado con autorización de Cohn y Franciosa, 1977.)

ambientes de cuidados intensivos para controlar con rapidez la hipertensión grave y para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada. En el capítulo 32 se describen las propiedades farmacológicas básicas de este medicamento.

Varios mecanismos contribuyen a disminuir las presiones de llenado ventriculares después del tratamiento con nitroprusiato. Este fármaco aumenta directamente la capacitancia venosa y ello origina una redistribución del volumen sanguíneo de la circulación central a la venosa periférica. El nitroprusiato también disminuye la resistencia vascular periférica y asimismo aumenta la distensibilidad de la pared de la aorta y mejora el acoplamiento ventricular-vascular; disminuye la poscarga ventricular izquierda y en consecuencia aumenta el gasto cardíaco. Esta combinación de reducción de la precarga y la poscarga mejora la energética del miocardio reduciendo el esfuerzo de la pared. Esta mejoría de la energética miocárdica depende de la conservación de una presión arterial media suficiente para impulsar el riego coronario durante la diástole. Después de la suspensión rápida del nitroprusiato, hay un deterioro pasajero de la función ventricular acompañado de un incremento de rebote de la resistencia vascular periférica.

El nitroprusiato es particularmente eficaz en pacientes con CHF por aumento de la resistencia vascular periférica, complicaciones mecánicas consecutivas a un infarto agudo de miocardio (como insuficiencia mitral o derivaciones de izquierda a derecha a través de un defecto del tabique interventricular), o ambos. Por estas razones, suele utilizarse este medicamento en unidades de cuidados cardíacos.

Igual que con la mayor parte de los vasodilatadores, el efecto adverso más común del nitroprusiato es hipotensión. En general, el inicio del nitroprusiato en pacientes con insuficiencia cardíaca grave lleva a incremento del gasto cardíaco y a uno paralelo en el flujo sanguíneo renal, que mejora tanto la filtración glomerular como la eficacia de los diuréticos. Empero, la reducción excesiva de la presión arterial de la circulación general puede limitar o impedir un incremento del flujo sanguíneo renal en pacientes con disfunción más grave de la contracción.

El cianuro producido durante la biotransformación del nitroprusiato se metaboliza rápido por el hígado en tiocianato, que se elimina por el riñón. Es rara la toxicidad por tiocianato, cianuro, o ambos, pero puede ocurrir en insuficiencia hepática o renal o después de venoclisis prolongada de dosis altas del medicamento. Los síntomas típicos consisten en dolor del abdomen, cambios del estado mental, convulsiones o acidosis láctica inexplicables. Otra complicación poco común de la venoclisis prolongada de nitroprusiato en dosis altas es metahemoglobinemia y se debe a oxidación de la hemoglobina por el óxido nítrico (NO).

Nitroglicerina intravenosa. Igual que el nitroprusiato, la nitroglicerina intravenosa es una fuente de NO vasoactivo que suele utilizarse en unidades de cuidados cardíacos. En el capítulo 31 se describen su estructura y propiedades farmacológicas básicas. A diferencia del nitroprusiato, la nitroglicerina es relativamente selectiva para vasos de capacitancia venosa, en particular con ritmos de venoclisis bajos. La nitroglicerina intravenosa se utiliza con mayor frecuencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos. En pacientes con CHF, está indicada más claramente la nitroglicerina intravenosa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca izquierda debida a isquemia aguda del miocardio. También se usa nitroglicerina parenteral en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca izquierda no isquémica cuando se desea una reducción rápida de las presiones de llenado ventriculares; la nitroglicerina puede ser muy útil en pacientes con sobrecarga sintomática del volumen en quienes aún no se establece una diuresis eficaz. A ritmos de venoclisis más altos, este medicamento también puede reducir la resistencia arterial periférica, aunque este efecto es menos predecible. El tratamiento con nitroglicerina suele limitarse por dolor de cabeza y el desarrollo de tolerancia al nitrato, aunque este último suele contrarrestarse aumentando el ritmo de venoclisis a fin de conservar la respuesta deseada. Debido a que la nitroglicerina se administra en etanol, las venoclisis con ritmos altos pueden acompañarse de un aumento importante de las concentraciones sanguíneas de alcohol.

Nesiritida. Este medicamento (NATRECOR) es una forma recombinante del péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide,* BNP) humano aprobado por la FDA para el tratamiento de la disnea debida a insuficiencia cardíaca congestiva. Los péptidos natriuréticos, péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide,* ANP), BNP y péptidos natriuréticos tipo C, son una familia de neurohormonas endógenas que poseen propiedades natriuréticas, diuréticas y vasodilatadoras potentes. El BNP es el fármaco que se encontró que tiene una aplicación clínica amplia. Lo secretan los miocitos cardíacos ventriculares en respuesta al estiramiento; las concentraciones circulantes de BNP se correlacionan con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. En este último trastor-

no, los efectos del BNP contrarrestan las acciones de la angiotensina y la noradrenalina porque produce vasodilatación, natriuresis y diuresis.

El receptor de BNP es el dominio extracelular de la guanililciclasa tipo A, GC-A. Esta última es una proteína de membrana que sólo abarca una capa similar a los receptores de factor del crecimiento, con actividad de guanililciclasa en la cola citoplásmica. El complejo receptor activo-ciclasa es un homodímero. La activación de la GC-A por nesiritida (BNP) incrementa el contenido cíclico de GMP en tejidos blanco, entre ellos células vasculares, endoteliales y de músculo liso. Igual que con la activación de la guanililciclasa soluble por el NO derivado de nitrovasodilatadores, el incremento del GMP cíclico origina relajación del músculo liso vascular y vasodilatación tanto en los sistemas venoso como arterial. El BNP se metaboliza por receptores específicos de depuración, que facilitan su internalización y degradación enzimática. También se inactiva por endopeptidasas neutras (*neutral endopeptidases*, NEP). La contribución de la eliminación renal del medicamento es menor y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

La nesiritida disminuye las presiones de llenado cardíaco derecho e izquierdo sin acción cronotrópica o inotrópica directa. La respuesta hemodinámica a la nesiritida se caracteriza por una disminución de las presiones de la aurícula derecha, arterial pulmonar y en cuña pulmonar; está reducida la resistencia vascular periférica y aumentado el índice cardíaco. Se han publicado y corroborado mejoría del estado clínico global, disminución de la disnea y fatiga, y aumento de la respuesta a diuréticos. El 2002 VAMC Trial (Vasodilatation in the Acute Management of CHF) comparó la nesiritida con nitroglicerina intravenosa y placebo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada. La nesiritida se acompañó de mayor reducción de la presión en cuña pulmonar a las 3 y 24 h. Las mejorías de la disnea fueron comparables a las de la nitroglicerina y mejores que con el placebo. En contraste con los efectos de inotrópicos parenterales, la nesiritida no se acompaña de un incremento de arritmias ventriculares o auriculares. En consecuencia, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca resistente en pacientes con riesgo de arritmias puede ser preferible la nesiritida a los inotrópicos.

El tratamiento con nesiritida se inicia con una dosis de carga de 2 μg/kg seguida de un ritmo de venoclisis de 0.01 μg/kg/min que puede aumentarse en incrementos de 0.005 μg/kg/min hasta un máximo de 0.03 μg/kg/min. El principal efecto secundario es hipotensión que es reversible cuando se suspende el medicamento. La semivida del fármaco es de 18 min; sin embargo, los efectos hipotensores pueden persistir por un periodo más prolongado del que cabría predecir basándose en la semivida de eliminación. Aunque no hay una presión arterial sistólica específica abajo de la cual esté contraindicado el tratamiento con nesiritida, los estudios excluyeron típicamente pacientes con presión arterial sistólica ≤90 mmHg; en estos enfermos puede ser preferible el apoyo inotrópico.

Inhibidores de vasopeptidasa y BNP. Los inhibidores de vasopeptidasa son un grupo nuevo de medicamentos que inhiben simultáneamente la ACE y endopeptidasas neutras (NEP) y son antihipertensores eficaces. Las NEP tienen a su cargo la degradación enzimática de los péptidos natriuréticos auricular y cerebral. En consecuencia, cabe esperar que los inhibidores de las NEP aumenten las concentraciones circulantes de estas hormonas natriuréticas y, con base en ello, se investigaron como medicamentos terapéuticos en la insuficiencia cardíaca. Los estudios iniciales sugieren que los inhibidores de vasopeptidasa son comparables a los inhibidores de la ACE en cuanto a una mejoría de la capacidad para el ejercicio y disminución de los síntomas. En el OVERTURE Trial (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), el inhibidor de vasopeptidasa omapatrilato disminuyó el riesgo de muerte y hospitalización en la insuficiencia cardíaca crónica; el efecto de este medicamento fue comparable al del inhibidor de la ACE, pero se acompañó con mayor frecuencia de hipotensión sintomática (Packer *et al.*, 2002b).

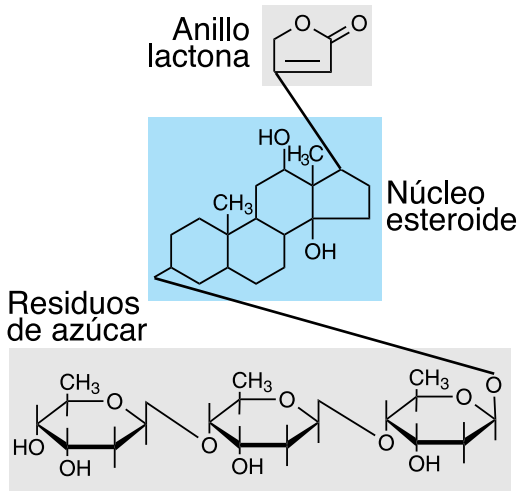


Figura 33-7. ***Estructura de la digoxina.***

Glucósidos cardíacos

Los efectos beneficiosos de los glucósidos cardíacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca suelen atribuirse a una acción inotrópica positiva en el miocardio en insuficiencia y su eficacia para controlar la respuesta de frecuencia ventricular a la fibrilación auricular. Los glucósidos cardíacos también regulan la actividad del sistema nervioso autónomo y es probable que este mecanismo contribuya de manera importante a su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los glucósidos cardíacos poseen una estructura molecular común, un núcleo esteroide que contiene una lactona insaturada en la posición C17 y uno o más residuos glucosídicos en C3 (fig. 33-7). Sin embargo, el advenimiento de tratamientos alternativos que mitigan los síntomas y mejoran la supervivencia dio lugar a un sitio más limitado de los glucósidos cardíacos en la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca congestiva. En la actualidad, sólo la digoxina (LANOXIN, LANOXI-CAPS) se utiliza ampliamente en clínica.

Mecanismos de acción. ***Inhibición de la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa).*** Todos los glucósidos cardíacos son inhibidores potentes y altamente selectivos del transporte activo de Na^+ y K^+ a través de las membranas celulares. Este efecto biológico se lleva a cabo por unión a un sitio específico en la subunidad α de Na^+,K^+-ATPasa, la bomba celular de Na^+. La unión de glucósidos cardíacos con Na^+,K^+-ATPasa y la inhibición de la bomba celular del ion es reversible y se impulsa entrópicamente. Se ha revisado con detalle la regulación de Na^+,K^+-ATPasa por glucósidos cardíacos (Eichhorn y Gheorghiade, 2002).

Mecanismo del efecto inotrópico positivo. Durante cada despolarización penetran en las células musculares cardíacas iones tanto de Na^+ como Ca^{2+} (fig. 33-8). El Ca^{2+} que penetra en las células *a través del* canal del Ca^{2+} tipo L durante la despolarización desencadena la liberación del Ca^{2+} intracelular almacenado en el citosol del retículo sarcoplásmico *a través del* receptor de rianodina (RyR). Esta liberación

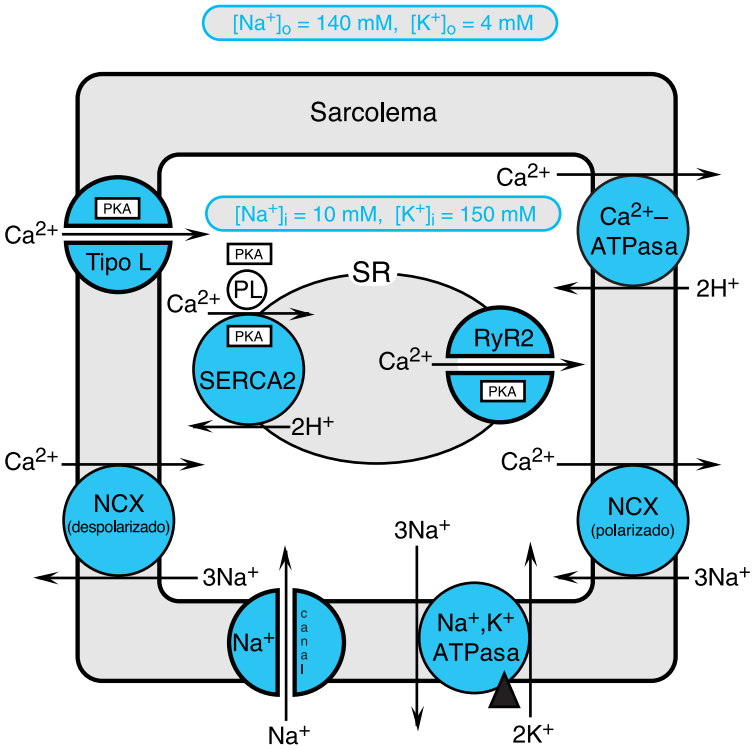


Figura 33-8. ***Intercambio sarcolémico de Na^+ y Ca^{2+} durante la despolarización y repolarización celulares.*** El Na^+ y Ca^{2+} penetran en el miocito cardíaco *a través del* canal del Na^+ y el canal del Ca^{2+} tipo L durante cada ciclo de despolarización de la membrana, desencadenando la liberación, a través del receptor de rianodina (RyR), de cantidades más grandes de Ca^{2+} de depósitos internos en el retículo sarcoplásmico (SR). El incremento resultante del Ca^{2+} intracelular interactúa con la troponina C y activa interacciones entre actina y miosina que culminan en un acortamiento del sarcómero. El gradiente electromecánico del Na^+ a través del sarcolema se conserva por el transporte activo de Na^+ fuera de la célula por Na^+,K^+-ATPasa sarcolémica. La mayor parte del Ca^{2+} citosólico es bombeada de nuevo hacia el SR por una Ca^{2+}-ATPasa, SERCA2. El resto se elimina de la célula por una Ca^{2+}-ATPasa sarcolémica o una capacidad alta de la proteína de intercambio de Na^+-Ca^{2+}, NCX. Esta última intercambia tres Na^+ por cada Ca^{2+}, utilizando el potencial electromecánico del Na^+ para impulsar la expulsión de Ca^{2+}. La dirección del intercambio Na^+-Ca^{2+} puede revertirse brevemente durante la despolarización, cuando se revierten de manera pasajera los gradientes eléctricos a través del sarcolema. Mediante el incremento de los valores intracelulares del AMP cíclico, los agonistas del receptor β y los inhibidores de la fosfodiesterasa activan la PKA, que fosforila proteínas blanco, como fosfolambán, la subunidad α del canal del Ca^{2+} tipo L y componentes reguladores del RyR, y asimismo TnI, la subunidad inhibidora de troponina (no se muestra). El efecto de estas fosforilaciones es una acción inotrópica positiva: un ritmo más rápido de desarrollo de tensión a un nivel más alto de tensión, seguido de un ritmo más rápido de relajación. ▲ Indica el sitio de unión del glucósido cardíaco. *Véase* el texto para el mecanismo del efecto inotrópico positivo de los glucósidos cardíacos.

de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} aumenta la concentración del Ca^{2+} citosólico disponible para interactuar con las proteínas contráctiles e incrementa en consecuencia la fuerza de la contracción. Durante la repolarización y relajación del miocito, se secuestra de nuevo Ca^{2+} celular por la ATPasa de Ca^{2+} reticular sarcoplásmica (SERCA2) y también se elimina de la célula por el intercambiador de Na^+-Ca^{2+} (*Na^+-Ca^+ exchanger,* NCX) y por una Ca^{2+}-ATPasa sarcolémica.

La capacidad del intercambiador para expulsar Ca^{2+} de la célula depende de la concentración intracelular de Na^+. La unión de los glucósidos cardíacos a la Na^+,K^+-ATPasa sarcolémica y la inhibición de la actividad de la bomba celular de Na^+ originan una disminución del ritmo de expulsión activo de Na^+ y un aumento del Na^+ citosólico. Este incremento del Na^+ intracelular reduce el gradiente transmembrana de Na^+ que impulsa la salida de Ca^{2+} intracelular durante la repolarización del miocito. Con la disminución de la salida de Ca^{2+} y la entrada repetida de Ca^{2+} con cada potencial de acción, se acumula Ca^{2+} en el miocito: aumenta la captación de Ca^{2+} al interior del retículo sarcoplásmico (*sarcoplasmic reticulum,* SR); este aumento del Ca^{2+} se torna disponible para liberarse del SR a las proteínas troponina C y otras sensibles a Ca^{2+} del aparato contráctil durante el siguiente ciclo de acoplamiento de excitación y contracción, aumentando en consecuencia la contractilidad del miocito (fig. 33-8). Este aumento de Ca^{2+} liberable del retículo sarcoplásmico es el sustrato biológico a través del cual aumentan los glucósidos cardíacos la contractilidad del miocardio. El glucósido cardíaco se une de preferencia a la forma fosforilada de la subunidad α de la NA^+,K^+-ATPasa. El K^+ extracelular promueve la desfosforilación de la enzima como una etapa inicial en esta translocación activa del catión al interior del citosol y en consecuencia disminuye asimismo la afinidad de la enzima por los glucósidos cardíacos. Ello explica en parte la observación de que el incremento del K^+ extracelular revierte algunos de los efectos tóxicos de los glucósidos cardíacos.

Acciones electrofisiológicas. Los miocitos auriculares y ventriculares, las células ganglionares sinoauriculares y auriculoventriculares (AV) y las fibras de conducción muestran diferentes respuestas a los glucósidos cardíacos que son sumas de respuestas directas y respuestas reflejas mediadas neuralmente. A concentraciones terapéuticas séricas o en plasma (es decir, 1 a 2 ng/ml), la digoxina disminuye la automaticidad y aumenta el potencial de membrana en reposo diastólico máximo en los tejidos auricular y ganglionar AV, debido a un incremento del tono vagal y una disminución de

la actividad del sistema nervioso simpático. Además, se prolonga el periodo rebelde efectivo y disminuye la velocidad de conducción en el tejido ganglionar auriculoventricular (AV). Estos efectos agregados pueden causar bradicardia sinusal o detener, prolongar, o ambos, la conducción AV o bloqueo AV de grado más alto. A concentraciones más altas, los glucósidos cardíacos pueden aumentar la actividad del sistema nervioso simpático y afectar de manera directa la automaticidad en el tejido cardíaco, acciones que contribuyen a la génesis de arritmias auriculares y ventriculares. La carga intracelular mayor de Ca^{2+} y el aumento del tono simpático incrementan el ritmo espontáneo (fase 4) de despolarización diastólica y asimismo las posdespolarizaciones tardías que pueden llegar al umbral para generar un potencial de acción prolongado. Este incremento simultáneo no uniforme de la automaticidad y depresión de la conducción en las fibras de His-Purkinje y del músculo ventricular producen un sustrato electrofisiológico que predispone a arritmias ventriculares importantes, entre ellas taquicardia y fibrilación ventriculares (*véase* cap. 34).

Regulación de la actividad por el sistema nervioso simpático. Cuando disminuye el gasto cardíaco hasta un nivel inadecuado para satisfacer las demandas de los tejidos del cuerpo, aumenta la actividad del sistema nervioso simpático como una respuesta compensadora. Ello se debe en parte a una disminución de la sensibilidad de la respuesta barorrefleja arterial a la presión arterial, que causa una merma del cese tónico de mediación barorrefleja de la actividad simpática dirigida por el sistema nervioso central (SNC) (Ferguson *et al.*, 1989). Esta desensibilización del arco barorreflejo normal también contribuye al aumento sostenido de la noradrenalina, renina y vasopresina en plasma, y otros índices de activación neurohumoral general que se encuentran en la insuficiencia cardíaca.

En preparados aislados de animales con insuficiencia cardíaca experimental se demostró un efecto directo de los glucósidos cardíacos en la respuesta barorrefleja carotídea a cambios en la presión del seno carotídeo (Wang *et al.*, 1990). En enfermos con insuficiencia cardíaca moderada a avanzada, la venoclisis de un glucósido cardíaco aumentó el flujo sanguíneo en el antebrazo y el índice cardíaco y disminuyó la frecuencia cardíaca; se redujo de modo notable la actividad nerviosa simpática de músculo estriado, un indicador del tono nervioso simpático central (Ferguson *et al.*, 1989). No es probable que estas acciones puedan atribuirse a un efecto inotrópico directo del medicamento, ya que la venoclisis de dobutamina no suprime la actividad nerviosa simpática muscular en estos pacientes a pesar de incrementos comparables en el gasto cardíaco. En consecuencia, entre los efectos de la digoxina en la insuficiencia cardíaca está aparentemente una disminución de la actividad neurohumoral que podría representar una contribución importante a la eficacia de los glucósidos cardíacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Farmacocinética. La semivida de eliminación de la digoxina es de 36 a 48 h en pacientes con función renal normal, o casi. Ello permite la administración una vez al día; una semana después de iniciar el tratamiento de sostén, se obtienen valores sanguíneos casi en estado estable. La digoxina se excreta por el riñón con un ritmo de depuración proporcional a la filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y reserva cardíaca marginal, un incremento del gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal con la terapéutica vasodilatadora o simpaticomiméticos puede incrementar la depuración renal de digoxina y requerir el ajuste de las dosis diarias de sostén. Por el contrario, la semivida del medicamento aumenta de manera sustancial en pacientes con insuficiencia renal avanzada (casi a 3.5 a 5 días); están disminuidos tanto el volumen de distribución como el ritmo de depuración del medicamento. Como resultado, este fármaco debe utilizarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal y en la edad avanzada.

A pesar de su depuración renal, la digoxina no se elimina con eficacia por hemodiálisis debido al volumen de distribución grande del medicamento (4 a 7 L/kg). El principal tejido reservorio es el músculo estriado y no el tejido adiposo y, en consecuencia, las dosis deben basarse en la masa corporal magra estimada. Casi todas las tabletas de digoxina tienen en promedio 70 a 80% de biodisponibilidad oral; sin embargo, un 10% de la población general aloja la bacteria entérica *Eubacterium lentum*, que puede convertir la digoxina en metabolitos inactivos y ello explicaría algunos casos de resistencia aparente a las dosis estándar de digoxina oral. Las cápsulas de digoxina llenas con líquido (LANOXICAPS) tienen una biodisponibilidad más alta que las tabletas (LANOXIN) y se requiere ajustar la dosis cuando se cambia a un paciente de una forma posológica a la otra. Se dispone de una presentación de digoxina para administración intravenosa y pueden proporcionarse dosis de sostén por esta vía cuando no es práctica la posología oral. La digoxina por vía intramuscular se absorbe erráticamente, causa molestia local y no se recomienda. Varias interacciones farmacológicas y estados clínicos pueden alterar la farmacocinética de la digoxina o modificar la susceptibilidad del paciente a las manifestaciones tóxicas de este medicamento. Por ejemplo, la insuficiencia renal crónica disminuye el volumen de distribución de la digoxina y por tanto es necesario reducir la dosis de sostén. Las alteraciones electrolíticas, en especial la hipopotasiemia, los desequilibrios acidobásicos y el tipo de cardiopatía subyacente también pueden alterar la susceptibilidad de un paciente a las manifestaciones tóxicas de la digoxina.

Aplicación clínica de la digoxina en insuficiencia cardíaca. Desde hace mucho tiempo se utilizan glucósidos cardíacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). Sin embargo, durante un siglo ha habido controversias sobre la eficacia de los glucósidos cardíacos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen un ritmo sinusal. A pesar del uso amplio de la digoxina, hasta el último decenio no había datos objetivos de estudios clínicos con testigos, aleatorios, sobre la seguridad y eficacia de la digoxina.

Los estudios clínicos PROVED (Prospective Randomized study Of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin) (Uretsky *et al.*, 1993) y RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme) (Packer *et al.*, 1993) examinaron los efectos del cese de la digoxina en pacientes estables con insuficiencia cardíaca leve a moderada (es decir, clases II y III de la NYHA) y disfunción ventricular sistólica (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <0.35%). Todos los pacientes estudiados tenían ritmo sinusal normal. El retiro de la digoxina originó un empeoramiento importante de los síntomas de insuficiencia cardíaca en pacientes que recibían placebo en comparación con los que continuaron tomando el medicamento activo. En ambos estudios clínicos, también disminuyó de manera significativa la tolerancia máxima al ejercicio en una caminadora en quienes se sus-

pendió la digoxina, a pesar de continuar otros tratamientos médicos para la insuficiencia cardíaca.

El estudio clínico más grande, Digoxin Investigation Group (DIG), valoró el efecto del tratamiento con digoxina en la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca (The Digitalis Investigation Group, 1997). En conjunto, no hubo diferencias en la mortalidad (por todas las causas) entre los grupos de tratamiento. Durante los 48 meses del estudio, en el grupo de digoxina murieron o se hospitalizaron menos pacientes por insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la misma. Este beneficio se observó en todos los niveles de fracción de expulsión, pero fue mayor en pacientes con los grados más graves de insuficiencia cardíaca. En un subestudio predefinido de enfermos con fracción de expulsión normal (es decir, se suponía que tenían insuficiencia cardíaca diastólica), se observó una característica similar de beneficio con la digoxina. Análisis retrospectivos de subgrupos sugieren que los beneficios de la digoxina son óptimos cuando las concentraciones son <1 ng/mililitro.

Uso de la digoxina en la práctica clínica y vigilancia de las concentraciones séricas. En la actualidad se recomienda reservar la digoxina para enfermos con insuficiencia cardíaca que se encuentran en fibrilación auricular o pacientes en ritmo sinusal que permanecen con síntomas a pesar del tratamiento máximo con inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor adrenérgico β. Los últimos medicamentos se consideran las terapéuticas de primera línea con base en el beneficio comprobado en la mortalidad. Casi todos los estudios sugieren que es evidente el aumento máximo de la contractilidad a concentraciones séricas de digoxina alrededor de 1.4 ng/ml o 1.8 nmol (Kelly y Smith, 1992a). Los beneficios neurohormonales de la digoxina pueden ocurrir a valores séricos más bajos, entre 0.5 y 1 ng/ml; concentraciones séricas más altas no se acompañan de disminuciones adicionales de la activación neurohormonal o de un incremento del beneficio clínico. Un análisis retrospectivo de subgrupo del estudio clínico DIG sugiere que el riesgo de muerte fue mayor con concentraciones séricas crecientes, incluso a valores que se encontraban dentro de los límites terapéuticos tradicionales. Por esta razón, muchas autoridades aconsejan conservar las concentraciones de digoxina abajo de 1 ng/ml (Gheorghiade *et al.*, 2004).

En resumen, la digoxina ya no se considera más como un medicamento de primera línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. A pesar de este hecho, cabe resaltar que, a diferencia de casi todos los otros inotrópicos estudiados hasta la fecha, dicho fármaco no tiene un efecto adverso en la mortalidad en la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). En consecuencia, la digoxina es una opción terapéutica en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con medicamentos que mejoran la supervivencia. Puede ser única entre todos los inotrópicos por sus efectos neurohumorales, como atenuación de la activación simpática y disminución de la liberación de renina.

Toxicidad de la digoxina. La incidencia y gravedad de la toxicidad de la digoxina disminuyeron sustancialmente en los dos últimos decenios debido en parte a la aparición de medicamentos alternativos para el tratamiento de arritmias supraventriculares e insuficiencia cardíaca, al mayor conocimiento de la farmacocinética de la digoxina, a la vigilancia de sus concentraciones séricas y a la identificación de interacciones importantes entre este fármaco y otros que se administran de manera concomitante. No obstante, el reconocimiento de la toxicidad de la digoxina aún es una consideración importante en el diagnóstico diferencial de arritmias y síntomas neurológicos y gastrointestinales en pacientes que reciben glucósidos cardíacos.

Son muy importantes la vigilancia y el reconocimiento temprano de alteraciones de la formación y conducción de impulsos. Entre las manifestaciones electrofisiológicas más comunes se encuentran latidos ectópicos originados en la unión auriculoventricular (AV) o ventriculares, bloqueo AV de primer grado, respuesta ventricular excesivamente baja a la fibrilación auricular, o marcapaso acelerado de la unión auriculoventricular. Con frecuencia, estos trastornos sólo requieren ajustes de la dosis y vigilancia apropiada. La bradicardia sinusal, el paro sinoauricular o bloqueo de salida, y el retraso de la conducción AV de segundo o tercer grado suelen responder a la *atropina*, aunque quizá se requiera un marcapaso ventricular temporal. Debe considerarse la administración de potasio en pacientes con pruebas de aumento de la automaticidad de la unión AV o ventricular, aunque el K^+ sérico se encuentre en los límites normales, a menos que también haya bloqueo AV de grado alto. Para tratar el empeoramiento de arritmias ventriculares que amenazan con una alteración hemodinámica, pueden utilizarse *lidocaína* o *fenilhidantoína (fenitoína)*, que tienen muy pocos efectos en la conducción AV (*véase* cap. 34). La cardioversión eléctrica conlleva un riesgo mayor de inducir alteraciones graves del ritmo en pacientes con toxicidad por digital franca y debe utilizarse con particular precaución. Cabe señalar, asimismo, que la inhibición de la actividad de Na^+,K^+-ATPasa del músculo estriado puede causar hiperpotasiemia.

Inmunoterapia antidigoxina. Se dispone de un antídoto eficaz para la toxicidad por digoxina o *digitoxina* que pone en peligro la vida en forma de inmunoterapia antidigoxina con fragmentos Fab purificados de antisuero antidigoxina bovino (DIGIBIND). Puede administrarse por vía intravenosa durante 30 a 60 min una dosis neutralizante completa de Fab en solución salina, basada en la dosis total estimada del medicamento administrado o la carga total de digoxina del cuerpo. Para una revisión más amplia del tratamiento de la toxicidad por digital, *véanse* Kelly y Smith (1992b).

Inotrópicos parenterales

Consideraciones generales. Como se comentó, los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen hospitalizarse por retención de líquidos que origina disnea y edema periférico. En consecuencia, aún es una prioridad terapéutica aliviar la congestión con la administración de diuréticos y venodilatadores. Un subgrupo de estos pacientes puede tener pruebas clínicas de gasto cardíaco anterógrado reducido; los síntomas y signos que acompañan a un gasto bajo suelen variar de fatiga, una molestia común, a hiperazoemia y alteración del estado mental. Los enfermos que presentan descompensación más grave requieren típicamente tratamiento intensivo que suele incluir inotrópicos parenterales; en circunstancias extremas, tal vez se requieran ventilación ayudada y apoyo circulatorio mecánico. Suele ser útil cateterizar el corazón derecho y colocar un catéter en la arteria pulmonar para vigilancia continua de las presiones intracardíacas, en particular cuando no es claro el estado del volumen. En la descompensación grave, el tratamiento inicial se dirige sobre todo a incrementar el gasto cardíaco con la administración de medicamentos que aumentan la contractilidad del miocardio.

Agonistas adrenérgicos β y dopaminérgicos

La dopamina y dobutamina son inotrópicos positivos que se utilizan con mayor frecuencia para apoyar a corto plazo la circulación en la insuficiencia cardíaca avanzada. Estos medicamentos actúan estimulando los receptores D_1 de dopami-

na y adrenérgico β del miocito cardíaco y estimulan la vía de la G_s-adenililciclasa-AMP cíclico-cinasa de proteína A (*protein kinase A*, PKA). La subunidad catalítica de la PKA fosforila varios sustratos que aumentan la contracción y rapidez de relajación dependientes de Ca^{2+} (fig. 33-8). Aunque en circunstancias específicas son útiles el *isoproterenol*, la *adrenalina* y la *noradrenalina*, tienen poco sitio en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En el capítulo 10 se comentan las propiedades farmacológicas básicas de estos agonistas adrenérgicos y otros más.

Dopamina. La dopamina, una catecolamina endógena, tiene una utilidad limitada en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con insuficiencia circulatoria cardiógena.

Los efectos farmacológicos y hemodinámicos de la dopamina dependen de la dosis. A *dosis bajas* (≤2 μg/kg/min, basados en la masa corporal magra estimada), la dopamina causa vasodilatación porque estimula los receptores dopaminérgicos en músculo liso (y produce relajación dependiente del AMP cíclico) y estimula los receptores D_2 presinápticos en nervios simpáticos en la circulación periférica (inhibe la liberación de noradrenalina y reduce la estimulación adrenérgica α de músculo liso vascular); estos receptores son muy importantes en los lechos arteriales esplácnico y renal. La venoclisis de dopamina a este ritmo puede aumentar el flujo sanguíneo renal y en consecuencia ayudar a conservar la filtración glomerular en pacientes resistentes a diuréticos; aún hay controversias sobre la eficacia clínica de esta práctica. La dopamina también tiene efectos directos en las células epiteliales tubulares renales que promueven diuresis.

A ritmos de venoclisis *intermedios* (2 a 5 μg/kg/min), la dopamina estimula de manera directa receptores β en el corazón y neuronas simpáticas vasculares (mejorando la contractilidad cardíaca y la liberación neural de noradrenalina). A ritmos de venoclisis *más altos* (5 a 15 μg/kg/min), ocurre constricción arterial y venosa periférica, mediada por estimulación del receptor adrenérgico α (*véase* antes en este capítulo). Este efecto puede ser conveniente para apoyar una presión arterial reducida críticamente en pacientes seleccionados en quienes la insuficiencia circulatoria resulta de vasodilatación (p. ej., sepsis o anafilaxia). Sin embargo, la venoclisis de dosis altas de dopamina tiene poco sitio en el tratamiento de pacientes con disfunción contráctil primaria; en estos casos, el incremento de la vasoconstricción originará un aumento de la poscarga, que altera además el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y del gasto cardíaco anterógrado. La taquicardia, que es más intensa con dopamina que con dobutamina, puede causar isquemia en los pacientes con arteriopatía coronaria.

Dobutamina. La dobutamina (DOBUTREX) es el agonista β preferido para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca congestiva. En la presentación disponible para uso clínico, este fármaco es una mezcla racémica que estimula subtipos de receptor β_1 y β_2. Además, el enantiómero (−) es un agonista de receptores adrenérgicos α, en tanto que el enantiómero (+) es un agonista parcial muy débil. A ritmos de venoclisis que producen un efecto inotrópico positivo en el ser humano, predomina el efecto adrenérgico β_1 en el miocardio. En la vasculatura, al parecer, el efecto agonista adrenérgico α del enantiómero (−) es anulado por el agonismo parcial del enantiómero (+) y las acciones vasodilatadoras de la estimulación del receptor β_2. En consecuencia, el principal efecto hemodinámico de la dobutamina es un aumento del volumen sistólico debido a su acción inotrópica positiva. A dosis que aumentan el gasto cardíaco, hay un incremento relativamente pequeño de la frecuencia cardíaca. La venoclisis de dobutamina suele causar una merma moderada de la resistencia sistémica y las presiones intracardíacas de llenado (fig. 33-9). La dobutamina no activa receptores dopaminérgicos. Como tal, el incremento del flujo sanguíneo renal que ocurre junto con la dobutamina es proporcional al aumento del gasto cardíaco.

Una práctica común en pacientes con descompensación clínica grave ha sido una venoclisis continua de dobutamina durante varios días; la tolerancia farmacológica puede limitar la eficacia durante la administración por tiempo prolongado. De manera característica, las venoclisis se inician con 2 a 3 μg/kg/min, sin una dosis de carga y se aumentan hasta obtener la respuesta hemodinámica deseada. La respuesta de la presión arterial a la dobutamina es variable y depende de los efectos relativos de este medicamento en el tono vascular y el gasto cardíaco. Si está aumentado significativamente este último, puede disminuir la frecuencia cardíaca como un acontecimiento secundario a la retirada refleja del tono simpático. Los principales efectos secundarios de la dobutamina son taquicardia y arritmias excesivas, que suelen requerir una merma de la dosis. Después del uso prolongado, es posible que haya tolerancia y es necesario sustituirla por un medicamento alternativo, como un inhibidor de la fosfodiesterasa clase III. En pacientes que han estado recibiendo un antagonista del receptor β, puede atenuarse la respuesta inicial a la dobutamina.

Inhibidores de la fosfodiesterasa. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (*phosphodiesterase*, PDE) del AMP cíclico reducen la degradación del AMP cíclico celular; las consecuencias suelen ser un incremento del AMP cíclico, en gran parte como ocurriría en respuesta a un estimulante de la actividad de la adenililciclasa. En el corazón, el resultado es inotropismo positivo. En la vasculatura periférica, la consecuencia es una dilatación tanto de los vasos de resistencia como de capacitancia, que conduce a una disminución de la poscarga y la precarga. Estos efectos combinados en el miocardio y la periferia son la base para la clasificación de estos medicamentos como "inodilatadores". El uso clínico de inhibidores de la PDE, como *teofilina* y *cafeína*, se limitaba por su falta de especificidad de isoforma y efectos secundarios concomitantes. La *amrinona, milrinona* y otros inhibidores de la PDE con selectividad de isoenzima alivian en gran parte estos efectos secundarios.

Inamrinona y milrinona. Se aprobaron las presentaciones parenterales de *inamrinona* (llamada con anterioridad amrinona) y milrinona para el apoyo a corto plazo de la circulación en la insuficiencia cardíaca avanzada. Ambos medicamentos son derivados de bipiridina e inhibidores relativamente selectivos de PDE3, la PDE del AMP cíclico inhibida por GMP cíclico. Estos fármacos causan estimulación de la contractilidad miocárdica y aceleración de la relajación miocárdica. Además, originan dilatación arterial y venosa equilibrada con las consiguientes caídas de las resistencias vasculares periférica y pulmonar y de las presiones de llenado de las cavidades izquierda y derecha. Aumenta el gasto cardíaco debido a estimulación de la contractilidad del miocardio y reducción de la poscarga del ventrículo izquierdo. Como resultado de este mecanismo de acción, el incremento del gasto cardíaco con milrinona es mayor que el que se observa con nitroprusiato a dosis que producen mermas comparables de la resistencia periférica. Por el contrario, los efectos dilatado-

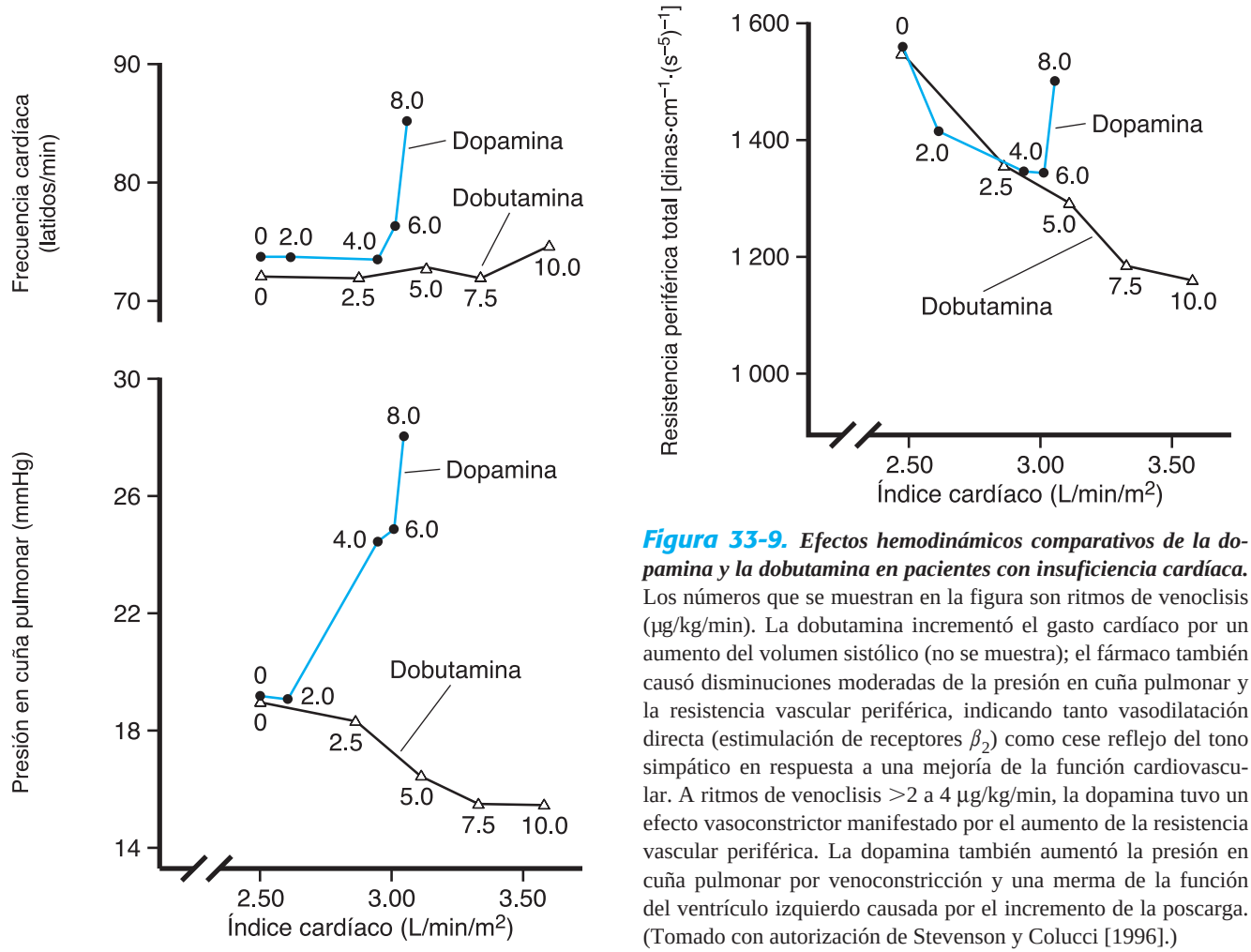


Figura 33-9. ***Efectos hemodinámicos comparativos de la dopamina y la dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca.*** Los números que se muestran en la figura son ritmos de venoclisis (μg/kg/min). La dobutamina incrementó el gasto cardíaco por un aumento del volumen sistólico (no se muestra); el fármaco también causó disminuciones moderadas de la presión en cuña pulmonar y la resistencia vascular periférica, indicando tanto vasodilatación directa (estimulación de receptores β_2) como cese reflejo del tono simpático en respuesta a una mejoría de la función cardiovascular. A ritmos de venoclisis >2 a 4 μg/kg/min, la dopamina tuvo un efecto vasoconstrictor manifestado por el aumento de la resistencia vascular periférica. La dopamina también aumentó la presión en cuña pulmonar por venoconstricción y una merma de la función del ventrículo izquierdo causada por el incremento de la poscarga. (Tomado con autorización de Stevenson y Colucci [1996].)

res arteriales y venosos de la milrinona son mayores que los de la dobutamina con dosis que originan aumentos comparables del gasto cardíaco (fig. 33-10).

Tanto la inamrinona como la milrinona son eficaces en el tratamiento a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca grave debida a disfunción sistólica. Las venoclisis de cualesquiera de los medicamentos deben iniciarse con una dosis de carga seguida de venoclisis continua. En la inamrinona se administra una inyección rápida de 0.75 mg/kg durante 2 a 3 min seguida de una venoclisis de 2 a 20 μg/kg/min. La dosis de carga de milrinona suele ser de 50 μg/kg y el ritmo de la venoclisis continua varía de 0.25 a 1 μg/kg/min. Las semividas de eliminación de la inamrinona y milrinona en sujetos sanos son de 2 a 3 y 0.5 a 1 h, respectivamente, y casi se duplican en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. En 10% de enfermos que reciben inamrinona ocurre trombocitopenia clínicamente importante, pero es rara con milrinona. Debido a su mayor selectividad para isoenzimas PDE3, semivida más corta y perfil de efectos secundarios más favorable, la milrinona es el medicamento más adecuado entre los inhibidores de la PDE disponibles en la actualidad para apoyo inotrópico parenteral a *corto plazo.* Los efectos vasodilatadores del medicamento y su semivida relativamente prolongada limitan su uso en pacientes con presión arterial baja de la circulación general.

Tratamiento inotrópico positivo por tiempo prolongado

Se elaboraron varios otros inotrópicos orales y se investigaron subsecuentemente en estudios clínicos. Algunos de estos fármacos, en particular los de la clase de inhibidores de la PDE, tienen acciones vasodilatadoras además de sus efectos inotrópicos. Si bien se ha publicado una mejoría de los síntomas, el estado funcional y el perfil hemodinámico, ha sido desalentador el efecto de estos medicamentos en la mortalidad durante el tratamiento por tiempo prolongado. El agonista dopaminérgico *ibopamina,* los inhibidores de la PDE milrinona, inamrinona y *vesnarinona* y el inhibidor de la PDE benzimidazolina con propiedades sensibilizadoras del calcio, *pimobendán,* se han acompañado de mayor mortalidad (Hampton *et al.,* 1997; Packer *et al.,* 1991; Cohn *et al.,* 1998). Estas observaciones subrayan la conclusión comentada: *los efectos saludables en la función hemodinámica no se traducen en una mejoría de la supervivencia.* En la actualidad, la digoxina es el único inotrópico oral disponible para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF).

Se valoró en enfermos con insuficiencia cardíaca en estado final y síntomas resistentes a otras clases de medicamentos el tratamiento continuo o intermitente con dobutamina o milrinona como pacientes externos, administrado mediante una bomba de infusión portátil o basada en la casa a través de un catéter venoso central. Aún no hay pruebas convincentes que indiquen que la terapéutica inotrópica parenteral *prolongada* mejora la calidad o el tiempo de vida. Más aún, preocupa que esta forma de tratamiento pueda en realidad acelerar la muerte (Gheorghiade *et al.,* 2000).

Insuficiencia cardíaca diastólica

Estudios epidemiológicos de CHF indican que casi 30 a 40% de los casos ocurre en pacientes con función sistólica

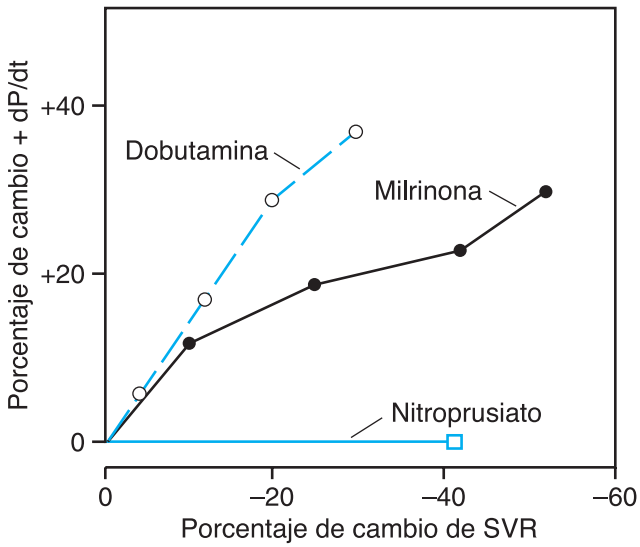


Figura 33-10. ***Efectos comparativos de la dobutamina, la milrinona y el nitroprusiato en la contractilidad del ventrículo izquierdo y la resistencia vascular periférica.*** La dobutamina, la milrinona y el nitroprusiato son medicamentos parenterales que se utilizan en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Se muestran los efectos de estos fármacos en la contractilidad del ventrículo izquierdo, indicados por la contractilidad máxima de esta cavidad (+dP/dt) y la resistencia vascular periférica (*systemic vascular resistance,* SVR) en pacientes con insuficiencia cardíaca. La dobutamina y la milrinona aumentan la contractilidad del ventrículo izquierdo por sus acciones inotrópicas positivas en el miocardio. La milrinona y la dobutamina (en menor grado) también disminuyen la SVR, indicando que ejercen asimismo una acción vasodilatadora. Sin embargo, para un incremento comparable de la contractilidad, la milrinona causa una disminución mayor de la resistencia vascular periférica (SVR). El nitroprusiato, un vasodilatador puro, disminuye la SVR pero no tiene efecto en la contractilidad. (Adaptado con autorización de Colucci *et al.*, 1986.)

del ventrículo izquierdo normal o preservada. A pesar de una función sistólica intacta, estos enfermos presentarán los signos y síntomas típicos de insuficiencia cardíaca, que comprenden disnea, deterioro de la capacidad funcional y congestión venosa pulmonar/generalizada. La patogenia de la insuficiencia cardíaca diastólica abarca anormalidades estructurales y funcionales del ventrículo que conllevan deterioro de la relajación ventricular y la distensibilidad del ventrículo izquierdo (es decir, distensibilidad anormal del LV con aumento de la rigidez de la cámara). Estas anormalidades en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica se reflejan por una relación de la presión con el volumen del LV durante la diástole, que cambia hacia arriba y a la izquierda en comparación con sujetos normales (fig. 33-11). Compatible con la definición de insuficiencia cardíaca indicada, se establece el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica cuando el ventrículo izquierdo es incapaz de llenarse hasta un volumen suficiente para conservar el gasto cardíaco normal sin exceder del límite superior de la presión diastólica normal. En efecto, el problema subyacente en la insuficiencia cardíaca diastólica es la incapacidad para llenar (más que para vaciar) el ventrículo.

Durante los dos últimos decenios, resurgió el interés en la fase diastólica del ciclo cardíaco. En pacientes con disfunción diastólica primaria, es intrínseca la anormalidad del miocardio que explica el llenado anormal; probablemente, ello se ilustra mejor por trastornos infiltrativos (miocardiopatías restrictivas) como amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis cardíacas y trastornos raros, por ejemplo, fibrosis endomiocárdica y enfermedad de Fabry. Asimismo, es común incluir la miocardiopatía hipertrófica familiar entre los trastornos que se acompañan de insuficiencia cardíaca clínica y función sistólica intacta.

La insuficiencia cardíaca diastólica ocurre más a menudo como un padecimiento secundario. Puede presentarse como consecuencia de precarga excesiva (p. ej., insuficiencia renal), poscarga excesiva (hipertensión general) o cambios del tamaño, la forma y función ventriculares que ocurren como respuesta a estados de carga anormales. La insuficiencia cardíaca diastólica también puede ocurrir como consecuencia de una cardiopatía extramiocárdica, por ejemplo, enfermedad de arterias coronarias epicárdicas o afección del pericardio. Con respecto a la disfunción diastólica secundaria, el trastorno es más frecuente en mujeres y su prevalencia aumenta con la edad creciente. En estos pacientes son más comunes hipertensión general y diabetes. El punto de vista de consenso es que la mortalidad en la insuficiencia cardíaca diastólica es menor de la publicada en pacientes de edad similar con disfunción sistólica y CHF (5 a 8% comparada con 10 a 15% de mortalidad anual, respectivamente), aunque aún haya controversias al respecto (Jones *et al.*, 2004).

Históricamente, los hallazgos hemodinámicos que se obtienen en el cateterismo cardíaco se consideraron el parámetro para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica: presiones intracardíacas de llenado altas; confirmación de la preservación de la función de expulsión y reducción del gasto cardíaco en reposo o incremento subnormal del gasto durante el ejercicio. Sin embargo, cuando no hay una confirmación invasora, el diagnóstico no debe establecerse en tanto no se hayan excluido otros padecimientos que pueden causar disnea de esfuerzo e intolerancia al ejercicio. Esta advertencia es en particular importante en la era de la valoración no invasora amplia de la función diastólica. En un estudio, había anormalidades diastólicas (definidas por criterios ecocardiográficos) en 28% del grupo estudiado y menos de la mitad de ellos tenía pruebas clínicas de insuficiencia cardíaca (American Heart Association, 2003).

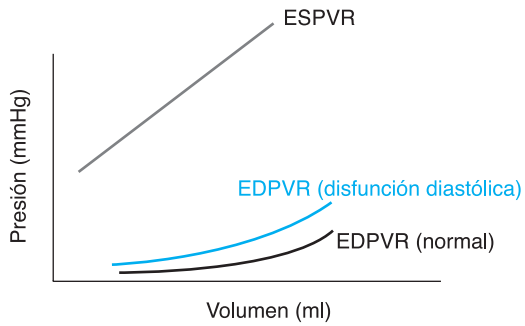


Figura 33-11. ***Disfunción diastólica.*** EDPVR, relación de presión-volumen al final de la diástole *(end-diastolic pressure-volume relationship);* ESPVR, relación de presión-volumen al final de la sístole *(end-systolic pressure-volume relationship).* (Cortesía de Michael Parker, M.D.)

En contraste con la farmacoterapia de pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, hay pocos datos objetivos en los que puedan basarse las decisiones terapéuticas en enfermos con insuficiencia cardíaca diastólica. No hay estudios clínicos aleatorios, con testigos que recibieron placebo, que guíen el tratamiento en estos enfermos y en consecuencia no puede iniciarse un tratamiento anticipado para atenuar la progresión de la enfermedad o reducir la mortalidad. Sin embargo, en la selección del tratamiento es posible hacer varios comentarios generales sobre consideraciones mecánicas.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica dependen típicamente de la precarga para conservar un gasto cardíaco adecuado. Si bien los enfermos con sobrecarga de volumen sintomática se beneficiarán con la regulación cuidadosa del volumen intravascular, éste debe reducirse de manera gradual y revalorarse con frecuencia los objetivos del tratamiento. Además del manejo cauteloso del volumen, en estos pacientes es importante conservar la contracción auricular sincrónica; ello ayuda a conservar el llenado adecuado del ventrículo izquierdo durante la última fase de la diástole. Como cabría predecir, la función cardíaca suele deteriorarse de modo gradual si estos enfermos tienen fibrilación auricular; los enfermos con insuficiencia cardíaca diastólica presentarán con frecuencia exacerbaciones clínicas que coinciden con la conversión a fibrilación auricular, en particular cuando el control de la frecuencia ventricular es subóptimo. Es imprescindible controlar de manera meticulosa la frecuencia ventricular con medicamentos que retardan la conducción AV (*véase* cap. 34) y debe considerarse restablecer el ritmo sinusal. Asimismo, es importante considerar la valoración y el tratamiento de padecimientos que se acompañan de anormalidades dinámicas de la función diastólica, como la isquemia del miocardio y la hipertensión general controlada.

RESUMEN CLÍNICO

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica que se inicia con una lesión primaria del miocardio (que conduce a pérdida del número o la función de cardiomiocitos) y es progresiva (a través de un curso que se caracteriza por una diversidad de compensaciones funcionales y estructurales). De hecho, esta progresión temporal de la enfermedad proporciona la base para un sistema de clasificación revisado que está sustituyendo a las categorías estándar de la New York Heart Association basadas en el estado funcional del paciente. Bajo esta nueva estructura (fig. 33-12), los pacientes progresan de una etapa en la que tienen el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca (etapa A) a una fase en la que se establece y es demostrable la cardiopatía estructural (etapa B). A partir de este punto de disfunción ventricular asintomática, los pacientes progresan a una etapa en la que se presentan síntomas del síndrome de insuficiencia cardíaca (etapa C); un subgrupo de enfermos en etapa C progresará al estado de etapa final (etapa D) en el que se presentan síntomas resistentes al tratamiento médico. Dado que el síndrome de insuficiencia cardíaca se inicia con una lesión primaria al miocardio (como infarto, carga hemodinámica excesiva o inflamación), el tratamiento debe ser preventivo al inicio *mediante* la identificación y atención de los factores de riesgo que predisponen a que aparezca una cardiopatía estructural. Por ejemplo, tomando en cuenta que la arteriopatía coronaria es la base causal más común de disfunción sistólica y CHF, una estrategia terapéutica crítica con inferencias de salud pública importantes es prevenir un infarto de miocardio modificando el factor de riesgo (p. ej., disminución de lípidos, control de la hipertensión y cese del tabaquismo).

Una vez que se establece la cardiopatía estructural (etapa B), se activan mecanismos compensadores que apoyan la función cardiovascular, pero también inician la base para la progresión de la enfermedad. No se presentan síntomas y en consecuencia esta fase puede denominarse etapa de disfunción ventricular asintomática. El tratamiento en la etapa B se dirige a atenuar la activación neurohormonal sostenida. En cuanto a la terapéutica, se aconseja seleccionar las dosis blanco de bloqueadores β, inhibidores de la ACE, o antagonistas del receptor AT_1, utilizando los lineamientos terapéuticos que se aplicaron en los estudios clínicos que establecieron los beneficios de estos fármacos en la morbilidad y mortalidad; es axiomático que deben individualizarse el agente específico seleccionado y el régimen posológico.

Después de un periodo asintomático de duración variable, la insuficiencia cardíaca suele progresar a una etapa sintomática, con manifestaciones clínicas que indican perfiles hemodinámicos específicos. Una vez que se presentan síntomas (etapa C), los objetivos del tratamiento consisten en aliviarlos y prevenir el avance de la enfermedad. Se eligen medicamentos dirigidos a los trastornos hemodinámicos que se piensa causan los síntomas. Además del uso de diuréticos y tratamientos para reducir la carga a fin de aliviar los síntomas congestivos, está indicado antagonizar el sistema renina-angiotensina y la rama simpática del sistema nervioso autónomo a fin de prevenir una lesión adicional del miocardio, atenuando en consecuencia la progresión de la enfermedad. En pacientes ambulatorios con estado hemodinámico compensado se utilizan diuréticos y nitratos orgánicos para establecer y conservar la euvolemia; se administran vasodilatadores a fin de reducir la resistencia vascular periférica para optimizar el gasto cardíaco anterógrado. Si bien la conservación de este último ayudará a atenuar la activación neurohumoral, están indicados medicamentos que antagonizan los efectos de la Ang II y la estimulación simpática; los fármacos preferidos son inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor AT_1. Si no se tolera alguno de estos medicamentos, debe iniciarse el tratamiento con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida. Cuando se logra la estabilidad hemodinámica debe tratarse con bloqueadores β, y en pacientes que conservan la función renal se considera la terapéutica con antagonistas de la aldosterona. En la actualidad, la digoxina se utiliza sobre todo para síntomas persistentes en pacientes ambulatorios; este medicamento tiene efectos inotrópicos positivos y acciones independientes mediadas a través de antagonismo neurohormonal. Sin embargo, no hay datos que indiquen que los glucósidos cardíacos disminuyen la mortalidad.

En pacientes sintomáticos con descompensación hemodinámica, tal vez se requiera hospitalización, ya que el tratamiento oral con un diurético y un vasodilatador solos tal vez no sea adecuado para restablecer la euvolemia y el riego periférico apropiado. Es posible que en estos enfermos se

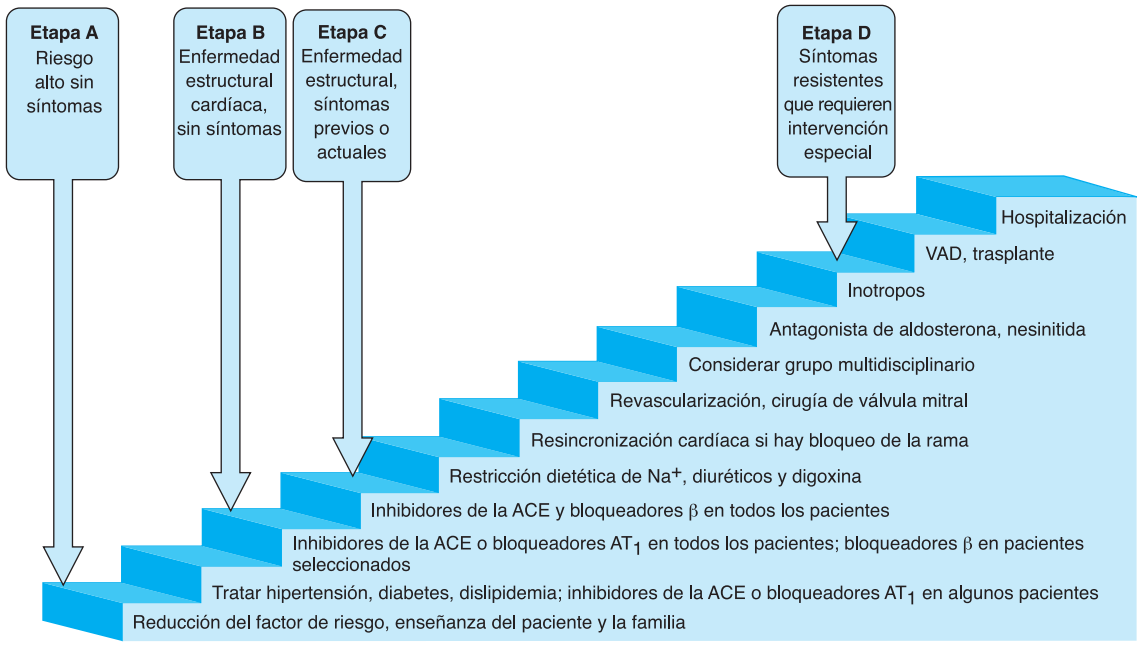


Figura 33-12. ***Etapas de la insuficiencia cardíaca.*** VAD, aparato de asistencia ventricular *(ventricular assist device)*. (Reproducido con autorización de Jessup y Brozena [2003].)

necesiten vasodilatadores e inotrópicos parenterales a fin de restablecer el gasto cardíaco anterógrado; tal vez se requiera este apoyo parenteral a fin de revertir la retención ávida de Na^+ y agua que caracteriza al estado descompensado. El gasto cardíaco puede incrementarse con diversos fármacos terapéuticos característicos. Cuando se diseña un régimen de tratamiento, el clínico debe considerar el estado hemodinámico de cada paciente. Suele ser posible llevarlo a cabo valorando cualitativamente el gasto cardíaco anterógrado (normal comparado con bajo), la resistencia vascular periférica (normal o alta) y las presiones intracardíacas de llenado (normal comparada con alta); si la valoración con el examen físico no es concluyente, la vigilancia hemodinámica mediante cateterismo de la arteria pulmonar a la cabecera suele proporcionar una valoración cuantitativa más objetiva de estos parámetros críticos del funcionamiento cardíaco (Nohria *et al.*, 2003).

En pacientes con resistencia vascular periférica alta y presión arterial normal a alta de la circulación general, un tratamiento lógico es reducir la poscarga con nitroprusiato; cabe resaltar que este medicamento también aumenta la capacitancia venosa y en consecuencia reduce asimismo la precarga. Cuando hay disfunción del miocardio, la reducción de la poscarga originará típicamente una mejoría del gasto cardíaco anterógrado, con base en la relación inversa entre la impedancia a la expulsión y el volumen sistólico del ventrículo insuficiente. El nitroprusiato también puede ser eficaz cuando está alta la resistencia vascular periférica y reducida la presión arterial general; la advertencia en este estado hemodinámico más complejo es que la disminución de la carga producida por el nitroprusiato debe contraequilibrarse con un incremento del volumen sistólico. Este aumento derivado del volumen sistólico tal vez no ocurra en enfermos con insuficiencia cardíaca avanzada; por el contrario, el resultado será una reducción adicional de la presión arterial media y el posible riesgo de disminuir el riego de órganos periféricos. Un método alternativo sería utilizar un inotrópico-dilatador como la milrinona; este fármaco reducirá tanto la precarga como la poscarga, y su efecto inotrópico positivo concurrente puede compensar la reducción de la presión arterial media que es posible que ocurra por vasodilatación únicamente.

En el paciente descompensado que presenta insuficiencia cardíaca y resistencia vascular periférica normal, puede estar contraindicado reducir la poscarga a corto plazo. En estos enfermos suele ser preferible el tratamiento con un medicamento parenteral como la dobutamina. El riesgo concurrente de la terapéutica con simpaticomiméticos se relaciona con el incremento del consumo de O_2 por el miocardio que puede presentarse; este hecho preocupa en particular en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda que aparece como una consecuencia directa de isquemia del miocardio. Esta incertidumbre clínica se ha tornado menos común en la era de la revascularización agresiva del miocardio; cuando se encuentra, debe considerarse la administración concurrente de dobutamina con nitroglicerina parenteral.

En general, el tratamiento en pacientes con congestión pulmonar sintomática debe incluir diuresis a fin de aliviar la congestión vascular pulmonar y diseminada. La administración de un preparado de nitrato oral o intravenoso puede proporcionar alivio sintomático rápido de la congestión pulmonar al incrementar la capacitancia venosa. Es aconsejable este objetivo terapéutico a fin de reducir la molestia del paciente; un efecto auxiliar importante de esta terapéutica es la

atenuación de la activación neurohumoral que acompaña al aumento de las presiones intracardíacas de llenado y la disnea consiguiente. Como se comentó, debe evitarse la reducción excesiva de la precarga dada la dependencia en esta última que acompaña a la disfunción avanzada del miocardio.

Cuando la insuficiencia cardíaca avanzada no responde a los tratamientos estándar, quizá se requiera vigilancia hemodinámica invasora. La terapéutica eficaz de estos pacientes suele complicarse por insuficiencia renal e hipotensión concurrentes, a pesar de las pruebas de un aumento persistente de las presiones intracardíacas de llenado. En estos casos, la selección de los medicamentos parenterales se guía por los datos de la resistencia vascular periférica y las presiones de llenado que proporciona el catéter permanente en la arteria pulmonar.

En pacientes que continúan con síntomas, inestabilidad hemodinámica, o ambas (etapa D), debe considerarse la referencia a un centro terciario especializado con experiencia en la valoración y terapéutica de la insuficiencia cardíaca. En esta etapa avanzada de la enfermedad, puede considerarse el tratamiento con recursos intensivos (como la terapéutica de resincronización cardíaca, dispositivos mecánicos de ayuda, intervenciones quirúrgicas de alto riesgo o trasplante de corazón) o tratamientos de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, **1993,** *342:*821–828.

American Heart Association. *2004 Heart and Stroke Statistical Update*, American Heart Association, Dallas, **2003.**

Andersson, B., Hamm, C., Persson, S., *et al*. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1994,** *23:*1397–1404.

Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet*, **1997,** *349:*375–380.

Bart, B.A., Ertl, G., Held, P., *et al*. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry. *Eur Heart J.*, **1999,** *20:*1182–1190.

Bisognano, J.D., Weinberger, H.D., Bohlmeyer, T.J., *et al*. Myocardial directed overexpression of the human β_1-adrenergic receptor in transgenic mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **2000,** *32:*817–830.

Bristow, M.R., Gilbert, E.M., Abraham, W.T., *et al*. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*, **1996,** *94:*2807–2816.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. CIBIS-II Investigators and Committee. *Lancet*, **1999,** *353:*9–13.

Cohn, J.N., Archibald, D.G., Ziesche, S., *et al*. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.*, **1986,** *314:*1547–1552.

Cohn, J.N., Goldstein, S.O., Greenberg, B.H., *et al*. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*1810–1816.

Cohn, J.N., Johnson, G., Ziesche, S., *et al*. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **1991,** *325:*303–310.

Colucci, W.S., Wright, R.F., and Braunwald, E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N. Engl. J. Med.* **1986,** *314:*290–299.

Colucci, W.S., Packer, M., Bristow, M.R., *et al*. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*, **1996,** *94:*2800–2806.

Communal, C., Singh, K., Pimentel, D.R., and Colucci, W.S. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β-adrenergic pathway. *Circulation*, **1998,** *98:*1329–1334.

CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1987,** *316:*1429–1435.

Dargie, H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*, **2001,** *357:*1385–1390.

Davies, D.L., and Fraser, R. Do diuretics cause magnesium deficiency? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1993,** *36:*1–10.

The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *336:*525–533.

Doggrell, S.A., CHARMed—the effects of candesartan in heart failure. *Expert Opin. Pharmacother.*, **2005,** *6:*513–516.

Dormans, T.P., van Meyel, J.J., Gerlag, P.G., *et al*. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1996,** *28:*376–382.

Dries, D.L., Strong, M.H., Cooper, R.S., and Drazner, M.H. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2002,** *40:*311–317.

Eichhorn, E.J., Heesch, C.M., Barnett, J.H., *et al*. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1994,** *24:*1310–1320.

Ellison, D.H. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann. Intern. Med.*, **1991,** *114:*886–894.

Ferguson, D.W., Berg, W.J., Sanders, J.S., *et al*. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation*, **1989,** *80:*65–77.

Fonarow, G.C., Chelimsky-Fallick, C., Stevenson L.W., *et al*. Effect of direct vasodilation with hydralazine *versus* angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1992,** *19:*842–850.

GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico)-3. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, **1994,** *343:*1115–1122.

Gogia, H., Mehra, A., Parikh, S., *et al*. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1995,** *26:*1575–1580.

Gottleib, S.S., McCarter, R.J., and Vogel, R.A. Effect of β-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*489–497.

Hall, S.A., Cigarroa, C.G., Marcoux, L., *et al*. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with β-adrenergic blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1995,** *25:*1154–1161.

Hampton, J.R., van Veldhuisen, D.J., Kleber, F.X., *et al*. Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet*, **1997,** *349:*971–977.

Hillege, H.L., Girbes, A.R., deKam, P.J., *et al*. Renal function, neurohumoral activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, **2000,** *102:*203–210.

Jones, R., Francis, G.S., and Lauer, M.S. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in The Digitalis Investigation Group trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2004,** *44:*1025–1029.

Juillerat, L., Nussberger, J., Menard, J., *et al*. Determinants of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension*, **1990,** *16:*564–572.

Juurlink, D.N., Mamdani, M.M., Lee, D.S., *et al*. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *351:*543–551.

Kelly, R.A., and Smith, T.W. Use and misuse of digitalis blood levels. *Heart Dis. Stroke*, **1992a,** *1:*117–122.

Kelly, R.A., and Smith, T.W. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am. J. Cardiol.*, **1992b,** *69:*108G–119G.

Kittleson, M., Hurwitz, S., Shah, M.R., *et al*. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2003,** *41:*2029–2035.

Konstam, M.A., Rousseau, M.F., Kronenberg, M.W., *et al*. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the longterm progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *Circulation*, **1992,** *86:*431–438.

Korber, L., Torp-Pederson, C., Carlsen, J.E., *et al*. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *333:*1670–1676.

Lahav, M., Regev, A., Ra'anani, P., and Theodor, E. Intermittent administration of furosemide *versus* continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest*, **1992,** *102:*725–731.

McCurley, J.M., Hanlon, S.U., Wei, S.K., *et al*. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2004,** *44:*1301–1307.

McKelvie, R.S., Yusuf, S., Pericak, D., *et al*. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOVLD Pilot Study Investigators. *Circulation*, **1999,** *100:*1056–1064.

Mehra, A., Shotan, A., Ostrzega, E., *et al*. Potentiation of isosorbide dinitrate effects with *N*-acetylcysteine in patients with chronic heart failure. *Circulation*, **1994,** *89:*2595–2600.

MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, **1999,** *353:*2001–2007.

Nohria, A., Tsang, S.W., Fang, C., *et al*. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2003,** *41:*1797–1804.

Packer, M., Bristow, M.R., Cohn, J.N., *et al*. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *334:*1349–1355.

Packer, M., Califf, R.M., Konstam, M.A., *et al.*, for the OVERTURE study group. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. The Omapatrilat Versus Enalapril Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*, **2002b,** *106:*920–926.

Packer, M., Carver, J.R., Rodeheffer, R.J., *et al*. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. PROMISE Study Research Group. *N. Engl. J. Med.*, **1991,** *325:*1468–1475.

Packer, M., Fowler, M.B., Roecker, E.B., *et al*. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of carvedilol on morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, **2002a,** *106:* 2194–2199.

Packer, M., Gheorghiade, M., Young, J.B., *et al*. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N. Engl. J. Med.*, **1993,** *329:*1–7.

Packer, M., Poole-Wilson, P.A., Armstrong, P.W., *et al*. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) Study Group. *Circulation*, **1999,** *100:*2312–2318.

Pfeffer, M.A., Braunwald, E., Moye, L.A., *et al*. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.*, **1992,** *327:*669–677.

Pitt, B., Poole-Wilson, P.A., Segal, R., *et al*. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, **2000,** *355:*1582–1587.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., *et al.*, and the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348:*1309–1321.

Pitt, B., Segal, R., Martinez, F.A., *et al*. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*, **1997,** *349:*747–752.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., *et al*. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *341:*709–717.

Redfield, M.M., Jacobsen, S.J., Burnett, J.C., *et al*. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, **2003,** *289:*194–202.

Reiken, S., Gaburjanova, J., He, K., *et al*. β-Adrenergic receptor blockers restore cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) structure and function in heart failure. *Circulation*, **2001,** *104:*2843–2848.

St. John Sutton, M., Pfeffer, M.A., Plappert, T., *et al*. Quantitative two dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*, **1994,** *89:*68–75.

Sawyer, D.B., and Colucci, W.S. Mitochondrial oxidative stress in heart failure: "oxygen wastage" revisited. *Circ. Res.*, **2000,** *86:*119–120.

Smith, T.W., Braunwald, E., and Kelly, R.A. The management of heart failure. In, *Heart Disease*, 4th ed. (Braunwald, E., ed.) Saunders, Philadelphia, **1992,** pp. 464–519.

Studies On Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.*, **1992,** *327:*685–691. [Published erratum in *N. Engl. J. Med.*, **1992,** *327:*1768.]

Uretsky, B.F., Young, J.B., Shahidi, F.E., *et al*. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1993,** *22:*955–962.

Waagstein, F., Bristow, M.R., Swedberg, K., *et al*. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, **1993,** *342:*1441–1446.

Wang, W., Chen, J.S., and Zucker, I.H. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*, **1990,** *81:*1959–1966.

Yusuf, S., Pfeffer, M., Swedberg, K., *et al*. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, **2003,** *362:*777–781.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Bigger, J.T. Jr. Diuretic therapy, hypertension, and cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *330:*1899–1900.

Brater, D.C. Diuretic therapy. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*387–395.

Braunwald, E., and Bristow, M.R. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation*, **2000,** *102*(suppl. IV):14–23.

Bristow, M.R. β-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, **2000,** *101:*558–569.

Colucci, W.S., and Braunwald, E. Pathophysiology of heart failure. In, *Heart Disease*, 6th ed. (Braunwald, E., ed.) Saunders, Philadelphia, **2000.**

Cohn, J.N. The management of chronic heart failure. *N. Engl. J Med.*, **1996,** *335:*490–498.

Cohn, J.N. Treatment of infarct related heart failure: vasodilators other than ACE inhibitors. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **1994,** *8:*119–122.

Cohn, J.N., and Franciosa, J.A. Vasodilator therapy of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.*, **1977,** *297:*254–258.

Eichhorn, E.J., and Bristow, M.R. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation*, **1996,** *94:*2285–2296.

Eichhorn, E.J., and Gheorghiade, M. Digoxin. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **2002,** *44:*251–266.

Ellison, D.H. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19:*581–597.

Fukuto, J., Switzer, C., Miranda, K., and Wink, D. Nitroxyl (HND): Chemistry, biochemistry, and pharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2005,** *45*:335–355.

Fung, H-L. Biochemical mechanism of nitroglycerin action and tolerance: Is this old mystery solved? *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44*:67–85.

Gheorghiade, M., Adams, K.F., and Colucci, W.S. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*, **2004,** *109:*2959–2964.

Gheorghiade, M., Cody, R.J., Francis, G.S., *et al*. Current medical therapy for advanced heart failure. *Heart Lung*, **2000,** *29:*16–32.

Gottleib, S.S. Management of volume overload in heart failure. In, *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. (Mann, D.L., ed.) Saunders, Philadelphia, **2004,** pp. 595–602.

Jessup, M., Brozena, S. Heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:2007–2018.

Katz, A.M. The cardiomyopathy of overload: An unnatural growth response in the hypertrophied heart. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *121:*363–371.

Mann, D.L. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation*, **1999,** *100:*999–1008.

Napoli, C., and Ignarro, L. Nitric oxide-releasing drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2003,** *43*:97–123.

Stevenson, L.W., and Colucci, W.S. Management of patients hospitalized with heart failure. In, *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. (Smith, T.W., ed.) Saunders, Philadelphia, **1996,** pp. 199–209.

Swedberg, K. Initial experience with β blockers in dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **1993,** *71:*30C–38C.

Villarreal, F. *Interstitial Fibrosis in Heart Failure*. (Villarreal, F., ed.) Springer, New York, **2005.**

Weber, K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *345:*1689–1697.

CAPÍTULO 34

ANTIARRÍTMICOS

Dan M. Roden

Las células cardíacas se despolarizan y repolarizan a fin de formar potenciales de acción cardíacos alrededor de 70 veces por minuto. La forma y duración de cada potencial de acción dependen de la actividad de los complejos proteínicos de canales de iones en las membranas de células individuales y ya se identificaron los genes que codifican la mayor parte de estas proteínas. En consecuencia, cada latido cardíaco resulta de la conducta electrofisiológica altamente integrada de múltiples proteínas en numerosas células cardíacas. Puede alterarse la función del canal de iones por isquemia aguda, estimulación simpática o cicatrización miocárdica y originar anormalidades del ritmo cardíaco, o arritmias. Los antiarrítmicos disponibles suprimen arritmias por bloqueo del flujo a través de canales de iones específicos o alteración de la función autónoma. Un conocimiento cada vez mayor y complicado de la base molecular del ritmo cardíaco normal y anormal permitirá identificar nuevos blancos para antiarrítmicos y tal vez mejores tratamientos.

Las arritmias varían y se manifiestan desde datos clínicos incidentales, asintomáticos, hasta anormalidades que ponen en peligro la vida. En experimentos celulares y en animales, se han identificado los mecanismos que fundamentan las arritmias cardíacas. En algunos seres humanos se conocen los mecanismos precisos y es posible utilizar tratamiento dirigido contra estos últimos. En otros sujetos sólo es posible inferir los mecanismos, y la elección de fármacos se basa en gran parte en los resultados de la experiencia previa. La farmacoterapia antiarrítmica posee dos objetivos: terminación de la arritmia activa o prevención de una arritmia. Por desgracia, los antiarrítmicos no sólo ayudan a controlar arritmias, sino que también las causan, en especial durante la terapéutica a largo plazo. Así, la prescripción de antiarrítmicos exige que se excluyan o minimicen los factores precipitantes, se elabore un diagnóstico preciso del tipo de arritmia (y sus posibles mecanismos), y que quien lo prescribe tenga razón para creer que la farmacoterapia resultará beneficiosa, y que se minimizarán los riesgos de la misma.

PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

El flujo de iones cargados a través de las membranas celulares da como resultado corrientes iónicas que conforman los potenciales de acción cardíacos. Los factores que determinan la magnitud de corrientes individuales y el modo en que son modificados por los fármacos ahora pueden explicarse a niveles celular y molecular (Fozzard y Arnsdorf, 1991; Snyders *et al.*, 1991; Priori *et al.*, 1999). Sin embargo, el potencial de acción es una entidad sumamente integrada: los cambios en una corriente producen de modo casi inevitable cambios secundarios en otras corrientes. La mayoría de los antiarrítmicos afecta más de una corriente de ion, y muchos provocan efectos auxiliares como modificación de la contractilidad cardíaca o de la función del sistema nervioso autónomo. De este modo, los antiarrítmicos por lo general originan múltiples efectos y pueden resultar beneficiosos o peligrosos en pacientes individuales (Roden, 1994; Priori *et al.*, 1999).

Célula cardíaca en reposo: una membrana permeable a K^+

Los iones se mueven a través de las membranas celulares en respuesta a gradientes eléctricos y de concentración, no a través de la bicapa de lípidos, sino de canales o transportadores de iones específicos. La célula cardíaca normal en reposo conserva un potencial transmembrana de casi 80 a 90 mV, negativo en el exterior; este gradiente se establece por medio de bombas, en especial la de Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) y cargas aniónicas fijas dentro de las células. Hay un gradiente tanto eléctrico como de concentración que movería iones Na^+ hacia células en reposo (fig. 34-1). Empero, los canales de Na^+, que permiten que el Na^+ se mueva a lo largo de este gradiente, están cerrados ante potenciales transmembrana negativos, de modo que el Na^+ no entra en las células cardíacas normales en reposo. En contraste, un tipo específico de proteína de canales de K^+ (el canal rectificador hacia adentro) se encuentra en una conformación abierta ante potenciales negativos. De aquí que el K^+ pueda moverse a través de la membrana celular a potenciales negativos en respuesta a gradientes eléctricos o de concentración (fig. 34-1). Para cada ion individual, hay un potencial de equilibrio, E_x, al cual no hay fuerza impulsora neta para que el ion se mueva a través de la membrana; el potencial de equilibrio se calcula mediante la ecuación de Nernst:

$$E_x = -61 \log([x]_i/[x]_o) \qquad (34\text{-}1)$$

donde $[x]_o$ es la concentración extracelular del ion y $[x]_i$ es la concentración intracelular. Para los valores habituales de K^+, el potasio extracelular $[K]_o = 4$ mM, y el intracelular $[K]_i = 140$ mM, el potencial de equilibrio para K^+ calculado E_K es de -94 mV. Así, no hay fuerza neta que impulse los iones K^+ hacia adentro o afuera de una célula cuando el potencial transmembrana es de -94 mV, que está cercano al potencial en reposo. Si el potasio extracelular $[K]_o$ se encuentra alto a 10 mM, como puede ocurrir en enfermedades como insuficiencia renal o isquemia miocárdica, el potencial de equilibrio para K^+ calculado E_K aumenta a -70 mV. En esta situación, hay excelente concordancia entre los cambios del potencial de equilibrio para K^+, E_K, teórico, debido a

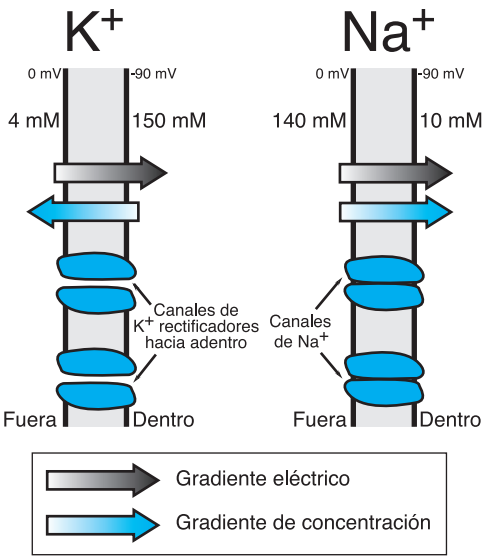


Figura 34-1. ***Gradientes eléctrico y químico para K^+ y para Na+ en una célula cardíaca en reposo.*** Los canales de K^+ rectificadores hacia adentro están abiertos *(izquierda)*, lo cual permite que los iones K^+ se muevan a través de la membrana, y que el potencial transmembrana se aproxime al potencial de equilibrio para K^+ (E_K). En contraste, el Na^+ no entra en la célula a pesar de una fuerza impulsora neta grande porque las proteínas del canal de Na^+ están en la conformación cerrada *(derecha)* en células en reposo.

cambios de la concentración extracelular de potasio $[K]_o$ y el potencial transmembrana medido real (fig. 34-2), lo cual indica que la célula cardíaca normal en reposo es permeable al K^+ (porque los canales rectificadores hacia adentro están abiertos) y que la concentración del $[K]_o$ en el espacio intracelular es el principal determinante del potencial en reposo.

La abertura de los canales de Na^+ inicia el potencial de acción

Si una célula auricular o ventricular en reposo queda despolarizada por arriba de un potencial umbral, las proteínas de los canales de Na^+ cambian de conformación desde un estado "cerrado" (en reposo) hacia un estado conductor ("abierto"); esto permite que entren hasta 10^7 iones Na^+ por segundo a cada célula, y mueve el potencial transmembrana hacia el potencial de equilibrio de sodio, E_{Na} (+65 mV). Este brote de movimiento del ion Na^+ sólo dura alrededor de un milisegundo, después de lo cual la proteína de los canales de Na^+ cambia de conformación con rapidez desde el estado "abierto" hacia un estado no conductor, "inactivado". La medición directa de la corriente de Na^+ es técnicamente exigente; un sustituto conveniente en algunos casos experimentales es la curva sistólica máxima de la fase 0 ($dV/dt_{máx}$, o $V_{máx}$) del potencial de acción (fig. 34-3), que es proporcional a la corriente de Na^+. La opinión tradicional es que los canales de Na^+, una vez inactivados, no pueden reabrirse sino hasta que vuelven a adoptar la conformación en reposo o cerrada. Técnicas electrofisiológicas que pueden medir el comportamiento de las proteínas de los canales de iones individuales están revelando algunos de los mecanismos detallados de esas transiciones de estado y los datos obtenidos están cambiando algunas opiniones tradicionales. Por ejemplo, una pequeña población de canales de Na^+ puede continuar abierta durante la meseta del potencial de acción en algunas células (fig. 34-3). En realidad, un defecto de la región estructural de la proteína de los canales de Na^+, que ha sido relacionada en el control de la inactivación de los canales, es la causa de una forma del síndrome de QT largo congénito, enfermedad vinculada con repolarización

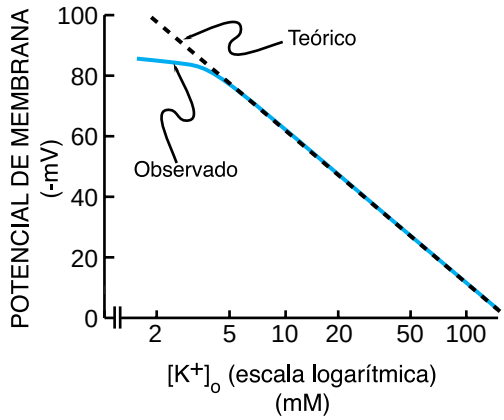


Figura 34-2. ***Influencia del K^+ extracelular sobre el potencial de equilibrio para K^+ (EK) (línea discontinua) y sobre el potencial transmembrana medido (línea continua).*** A valores de K^+ extracelular >4 mM, las dos líneas son idénticas, lo cual indica que el K^+ extracelular es el principal factor que influye sobre el potencial en reposo.

anormalmente prolongada y arritmias graves (Roden y Spooner, 1999; Keating y Sanguinetti, 2001). Con todo, en general, conforme la membrana celular se repolariza, los cambios del potencial de membrana a los cuales quedan sujetas las proteínas de los canales de Na^+ las modifica desde conformaciones inactivadas hacia conformaciones en reposo. La relación entre disponibilidad de los canales de Na^+ y potencial transmembrana es un determinante de importancia de la conducción y refractariedad en muchas células (*véase* más adelante en este capítulo).

Los cambios del potencial transmembrana generados por la corriente del Na^+ hacia adentro producen, a su vez, una serie de aberturas (y en algunos casos inactivación subsecuente) de otros canales (fig. 34-3). Por ejemplo, cuando una célula del epicardio o el sistema de conducción de His-Purkinje queda despolarizada por la corriente del Na^+, los canales de K^+ "transitorios hacia afuera" cambian de conformación para entrar en un estado abierto o de conducción; puesto que el potencial transmembrana al final de la fase 0 es positivo al potencial de equilibrio de potasio, E_K, la abertura de canales transitorios hacia afuera produce una corriente de K^+ hacia afuera, o repolarizante (denominada I_{TO}), que contribuye a la fase 1 "muesca" que se observa en los potenciales de acción de estos tejidos. Los canales de K^+ transitorios hacia afuera, al igual que los canales de Na^+, se inactivan con rapidez. Durante la fase 2 de meseta de un potencial de acción cardíaco normal, una corriente despolarizante hacia adentro, de manera primaria a través de los canales de Ca^{2+}, queda equilibrada por una corriente repolarizante hacia afuera, de manera primaria a través de los canales de K^+ ("rectificador tardío"). Las corrientes rectificadoras tardías (denominadas I_K) aumentan con el tiempo, en tanto las corrientes de Ca^{2+} se inactivan (y, así, disminuyen con el tiempo); el resultado es repolarización de la célula cardíaca (fase 3) varios cientos de milisegundos después de la abertura inicial de los canales de Na^+. Las mutaciones en los genes que codifican los canales repolarizantes de potasio sólo han ocasionado otras formas del síndrome congénito de QT largo (Roden y Spooner, 1999; Keating y Sanguinetti, 2001). La identificación de estos canales específicos ha permitido una definición más exacta de los efectos farmacológicos de los antiarrítmicos. Un mecanismo común por el cual los medicamentos prolongan los potenciales de acción cardíacos y provocan arritmias es la inhibición de una corriente rectificadora tardía específica, I_{Kr}, que se genera por la expresión del *gen humano relacionado con éter-a-go-go* (*human ether-a-go-go related gene*, HERG). La proteína del canal de iones generada por la expresión de *HERG* difiere de otros canales de iones en características estructurales importantes que lo tornan mucho más sen-

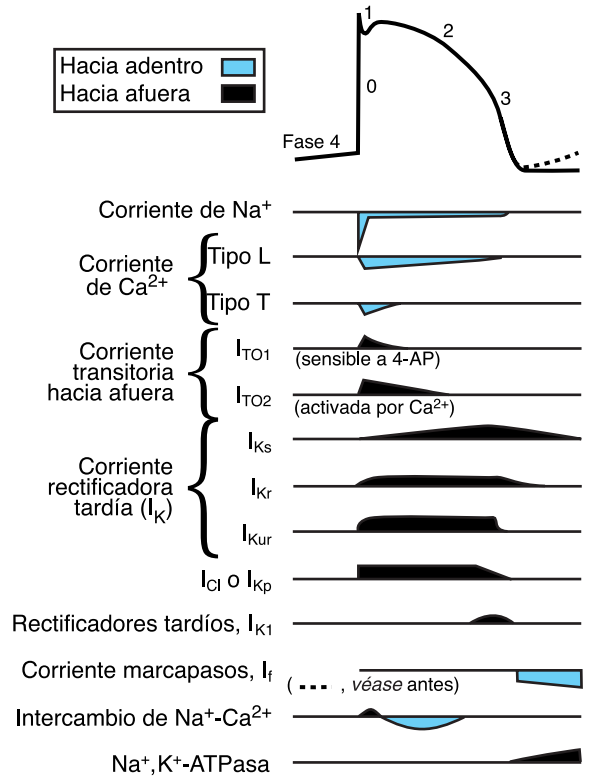


Figura 34-3. ***Relación entre un potencial de acción hipotético a partir del sistema de conducción y la evolución temporal de las corrientes que lo generan.*** Las magnitudes de corriente no están a escala; la corriente del Na^+ regularmente es 50 veces más grande que cualquier otra corriente, aunque la porción que persiste en la meseta (fase 2) es pequeña. Se han identificado múltiples tipos de corriente del Ca^{2+}, corriente transitoria hacia afuera (I_{TO}) y rectificadora tardía (I_K). Cada una representa una proteína de canal diferente, por lo general asociada con subunidades auxiliares (modificadores de la función). La 4-AP (4-aminopiridina) es un bloqueador de los canales de K^+ *in vitro* usado ampliamente. La I_{TO2} puede ser una corriente del Cl^- en algunas especies. Los componentes de I_K se han separado con base en la rapidez con que se activan: de manera lenta *(slowly)* (I_{Ks}), rápida (I_{Kr}), o ultrarrápida (I_{Kur}). La corriente activada por voltaje, independiente del tiempo, puede ser acarreada por Cl^- (I_{Cl}) o K^+ (I_{Kp}, "*p*" para meseta *[plateau]*). En el caso de todas las corrientes mostradas (con la excepción posible de I_{TO2}), se han clonado los genes que codifican las principales proteínas "porógenas". (Con autorización de Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology, 1991.)

sible a bloqueo farmacológico; el conocimiento de estas restricciones estructurales es un primer paso trascendente para el diseño de medicamentos que carecen de propiedades bloqueadoras de I_{Kr} (Mitcheson *et al.*, 2000). Evitar el bloqueo del canal I_{Kr}/*HERG* se ha constituido en un tema mayor en la elaboración de nuevos antiarrítmicos (Roden, 2004).

Comportamientos de potencial de acción que difieren entre células cardíacas

Esta descripción general del potencial de acción y las corrientes que lo fundamentan deben modificarse para ciertos tipos de células (fig. 34-4), quizá debido a la variabilidad del número o la función de productos de los genes de canales iónicos expresados en células individuales. Las células ventriculares endocárdicas carecen de una corriente transitoria hacia afuera notable, en tanto que las células del sistema de conducción de His-Purkinje subendocárdico (y en algunas especies de la parte media del miocardio) tienen potenciales de acción muy prolongados (Antzelevitch *et al.*, 1991). Las células auriculares muestran potenciales de acción muy breves, quizá porque la corriente transitoria del K^+ hacia afuera (I_{TO}) es más grande, y hay una corriente del K^+ repolarizante adicional, activada por el neurotransmisor acetilcolina. Como resultado, la estimulación vagal acorta los potenciales de acción auriculares. Las células del nódulo sinusal y nudo auriculoventricular (AV) carecen de corrientes de Na^+ sustanciales. Además, esas células así como las del sistema conductor normalmente muestran el fenómeno de despolarización diastólica espontánea, o fase 4 y, así, alcanzan de modo espontáneo un umbral para la regeneración de potenciales de acción. La tasa de activación espontánea por lo general es más rápida en las células del nódulo sinusal que, por ende, sirve como el marcapaso natural del corazón. Los canales de potasio especializados son los que explicarían la corriente de marcapaso del corazón.

Técnicas de biología molecular y electrofisiológicas modernas, mediante las cuales es posible estudiar el comportamiento de proteínas de canales de iones únicos en una placa aislada de membrana, han refinado la descripción de los canales de iones importantes para el funcionamiento normal de las células cardíacas y han identificado canales que quizá posean importancia particular en situaciones patológicas. Por ejemplo, en la actualidad está establecido que las corrientes transitorias hacia afuera y rectificadora tardía en realidad dependen de múltiples subtipos de canales de iones (fig. 34-3) (Tseng y Hoffman, 1989; Sanguinetti y Jurkiewicz, 1990), y que la hiperpolarización desencadenada por acetilcolina depende de activación de los canales de K^+ formados mediante heterooligomerización de proteínas múltiples y diferentes de canales (Krapivinsky *et al.*, 1995).

Tiene importancia entender qué entidades diversas, desde el punto de vista molecular, regulan el potencial de acción cardíaco porque los fármacos pueden dirigirse de manera selectiva a un subtipo de canales. Además, las proteínas auxiliares que modifican función (productos de diversos genes) han sido identificadas en casi todos los canales iónicos. Además de los canales de Ca^{2+} habituales ("tipo L"), en algunas células cardíacas es posible identificar un segundo tipo de canales de Ca^{2+} que son más notorios a potenciales relativamente negativos (Bean, 1985). Estos canales de Ca^{2+} "tipo T" tal vez sean importantes en enfermedades como hipertensión y quizá participen en la actividad de marcapasos en algunas células. A finales del decenio de 1990 se pudo contar brevemente con el *mibefradilo*, un antihipertensor con selectividad de tipo T, pero fue retirado del mercado porque originó innumerables interacciones farmacológicas graves y adversas. La clonación molecular también identificó múltiples isoformas, derivadas de genes separados, que sustentan el canal del calcio tipo L. En muchas especies se han identificado canales específicos que transportan iones del Cl^-, y que generan corrientes repolarizantes (I_{Cl}) (Hume y Harvey, 1991); algunos de éstos sólo se observan bajo situaciones fisiopatológicas. Algunos canales de K^+ se hallan latentes cuando las reservas intracelulares de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) son normales y se tornan activos cuando se agotan tales reservas. Esos canales de K^+ inhibidos por ATP adquieren relevancia particular en las células en repolarización durante etapas de estrés metabólico como isquemia miocárdica (Weiss *et al.*, 1991).

Conservación de la homeostasia intracelular

Con cada potencial de acción, el interior de la célula gana iones sodio y pierde iones potasio. En casi todas las células se activa un mecanismo de intercambio, o bomba, de Na^+-K^+, que requiere ATP para conservar la homeostasia intracelular. Esta Na^+,K^+-ATPasa saca tres iones Na^+ por cada dos iones K^+ movidos desde el exterior hacia el interior de la célula; como resultado, el acto de bombeo genera en sí una corriente hacia afuera neta (repolarizante).

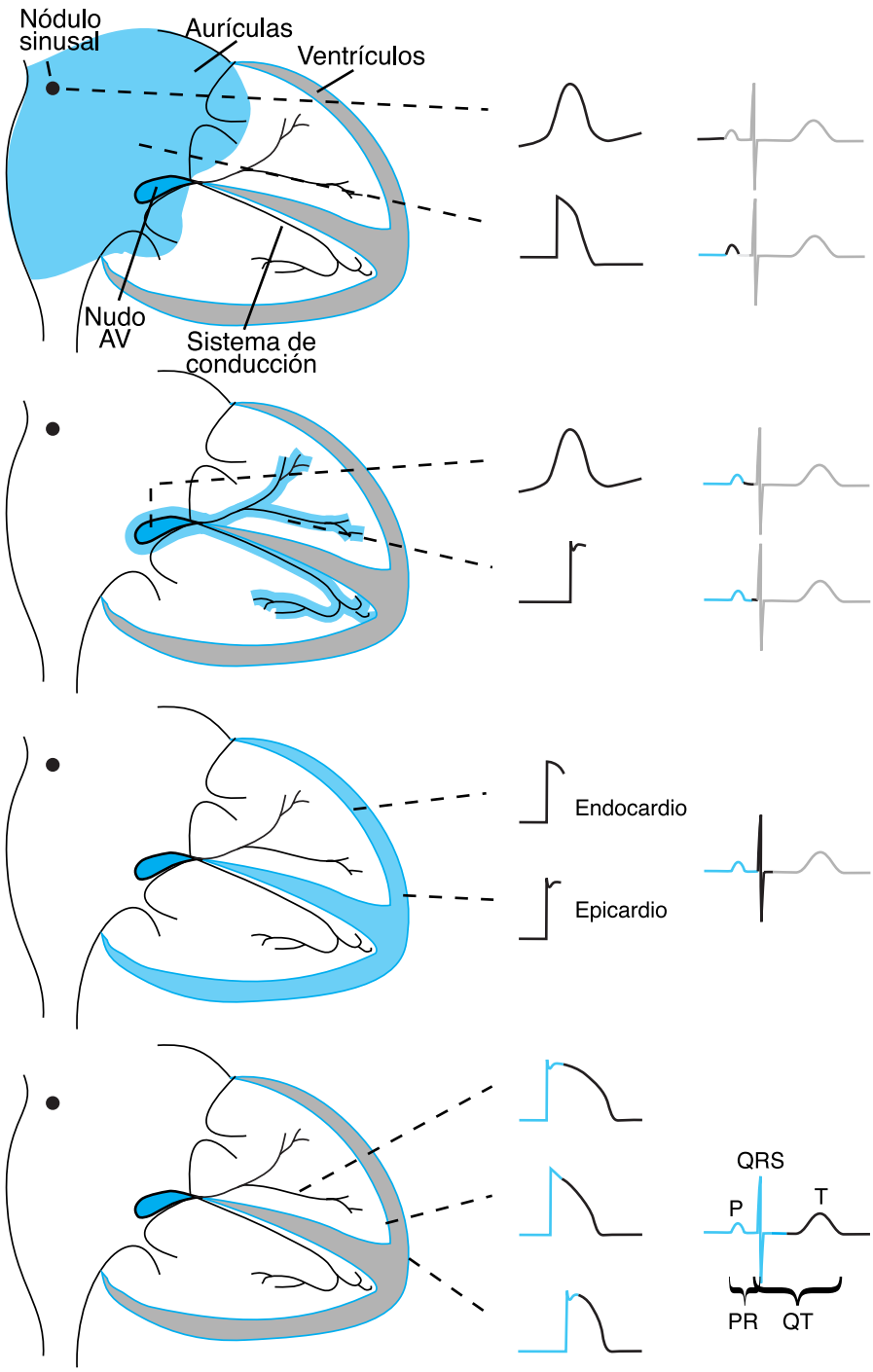


Figura 34-4. ***Propagación normal del impulso.*** Se muestran potenciales de acción para diferentes regiones del corazón. En cada panel, el tejido que está despolarizado se muestra en azul claro, y la porción del electrocardiograma a la cual contribuye, en negro.

En situaciones normales, el Ca^{2+} intracelular se conserva a cifras muy bajas (<100 nM). En células cardíacas, la entrada del Ca^{2+} durante cada potencial de acción constituye una señal para que el retículo sarcoplásmico libere sus reservas de Ca^{2+}. El incremento resultante del Ca^{2+} intracelular activa entonces procesos contráctiles dependientes del Ca^{2+}. La eliminación del Ca^{2+} intracelular ocurre por medio de una bomba de Ca^{2+} dependiente de ATP (que mueve iones Ca^{2+} de regreso hacia los sitios de almacenamiento en el retículo sarcoplásmico), y un mecanismo de intercambio de Na^{+}-Ca^{2+} electrógeno en la membrana celular, que por lo general intercambia tres iones sodio desde el exterior por cada ion calcio sacado. Cada vez se describe mejor en la insuficiencia cardíaca la regulación anormal del Ca^{2+} intracelular, que se caracteriza por disfunción contráctil, y puede contribuir a arritmias en estos casos (Pogwizd y Bers, 2004). El aumento inicial del Ca^{2+}, que sirve como el desencadenante para la liberación del mismo a partir de reservas intracelulares, es resultado de la abertura de los canales de Ca^{2+} en la membrana celular, o de entrada de Ca^{2+} por medio de intercambio de Na^{+}-Ca^{2+}, es decir, en respuesta a la entrada de fase 0 del Na^{+}, la pro-

teína de intercambio de Na^+-Ca^{2+} puede sacar de manera transitoria iones sodio en intercambio por iones calcio (fig. 34-3).

Propagación de impulso y el electrocardiograma

Los impulsos cardíacos normales se originan en el nódulo sinusal. La propagación de impulsos en el corazón depende de dos factores: la magnitud de la corriente despolarizante (por lo general corriente del Na^+), y la geometría de las conexiones eléctricas entre una célula y otra. Las células cardíacas son largas y delgadas, y están bien acopladas por medio de proteínas de unión especializadas en sus extremos, en tanto que las laterales ("transversales") son más escasas. Como resultado, los impulsos se diseminan con rapidez dos a tres veces mayor a lo largo de las células, que a través de estas últimas. Esta conducción "anisotrópica" (dependiente de dirección) puede constituir un factor en la génesis de algunas arritmias descritas más adelante (Priori *et al.*, 1999). Una vez que los impulsos salen del nódulo sinusal, se propagan con rapidez en toda la aurícula, lo cual produce sístole auricular y la onda P en el electrocardiograma (ECG) de superficie (ECG; fig. 34-4). La propagación se torna muy lenta a través del nudo auriculoventricular, donde la corriente hacia adentro (por medio de canales de Ca^{2+}) es mucho más pequeña que la corriente del Na^+ en aurículas, ventrículos o sistema de conducción subendocárdico. Este retraso de la conducción permite que la contracción auricular impulse sangre hacia el ventrículo, lo cual optima el gasto cardíaco. Una vez que los impulsos salen del nudo auriculoventricular, entran en el sistema de conducción, donde las corrientes del Na^+ son más grandes que en cualquier otro tejido. En consecuencia, la propagación es correspondientemente más rápida, hasta 0.75 m/s longitudinalmente, y se manifiesta con el complejo QRS en el ECG a medida que se diseminan impulsos del endocardio al epicardio, estimulando la contracción ventricular coordinada. La repolarización ventricular da por resultado la onda T del electrocardiograma (ECG).

El ECG puede usarse como una guía gruesa para algunas propiedades celulares del tejido cardíaco (fig. 34-4): 1) la frecuencia cardíaca manifiesta la automaticidad del nódulo sinusal; 2) la duración del intervalo PR significa el tiempo de conducción del nudo auriculoventricular; 3) la duración de QRS constituye el tiempo de conducción en el ventrículo, y 4) el intervalo QT es una medida de la duración del potencial de acción ventricular.

Refractariedad: tejido con respuesta rápida en contraposición a la lenta

Si un potencial de acción único, como el que se muestra en la figura 34-3, se reestimula en etapas muy tempranas durante la meseta, no hay canales de sodio disponibles para abrirse, de modo que no aparece una corriente hacia adentro y no se genera potencial de acción: la célula es refractaria. Por otro lado, si ocurre un estímulo después que la célula se ha repolarizado por completo, los canales de Na^+ se han recuperado de la inactivación, y el resultado es una activación normal, dependiente de canales de Na^+ (fig. 34-5*A*). Cuando ocurre un estímulo durante la fase 3 del potencial de acción, la magnitud de la corriente del Na^+ resultante depende del número de canales de Na^+ que se han recuperado de la inactivación (fig. 34-5*A*) que, a su vez, depende del voltaje al cual se aplicó el estímulo extra. De este modo, en células auriculares, ventriculares y de His-Purkinje ("células con respuesta rápida"), la refractariedad se halla determinada por la recuperación dependiente de voltaje de los canales de Na^+ luego de inactivación. La refractariedad también suele medirse al evaluar si los estímulos prematuros aplicados a preparados de tejido (o el corazón entero) originan impulsos propagados. En tanto la magnitud de la corriente del Na^+ es un determinante importante de esa propagación, la geometría celular también tiene relevancia en preparados multicelulares. Bajo situaciones ordinarias, cada célula está conectada a muchas vecinas, de modo que los impulsos se diseminan con rapidez, y el corazón actúa como una célula grande única, es decir,

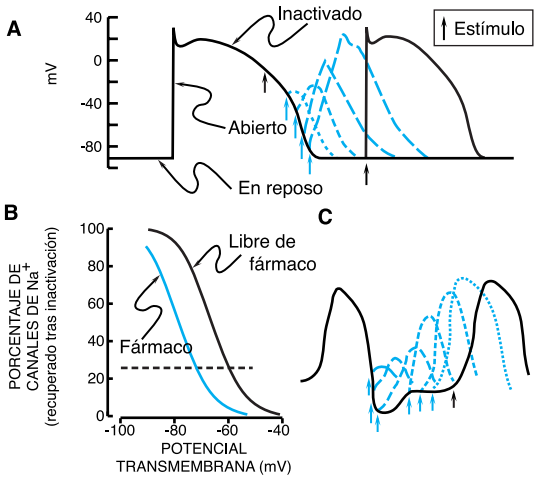


Figura 34-5. ***Diferencias cualitativas de las respuestas de tejidos con respuestas rápida y lenta a estímulos prematuros. A,*** con un estímulo prematuro muy temprano *(flecha negra)* en tejido con respuesta rápida, todos los canales de Na^+ aún se encuentran en el estado inactivado y no ocurre activación. Conforme el potencial de acción se repolariza, los canales de Na^+ se recuperan desde el estado inactivado hacia el estado en reposo, a partir del cual puede ocurrir abertura. La fase 0 de la pendiente de activación de los potenciales de acción prematuros *(azul)* es mayor con los estímulos más tardíos porque la recuperación luego de inactivación depende del voltaje. ***B,*** relación entre el potencial transmembrana y el grado de recuperación de los canales de Na^+ luego de inactivación. La línea punteada indica recuperación de 25%. Casi todos los bloqueadores del Na^+ desvían esta relación hacia la izquierda. ***C,*** en tejidos con respuesta lenta, los estímulos prematuros liberados incluso después de repolarización completa del potencial de acción están deprimidos; la recuperación tras inactivación depende del tiempo.

un "sincitio". Sin embargo, cuando la disposición geométrica es tal que una célula única debe proporcionar corriente despolarizante a muchas vecinas, la conducción puede fallar. El *periodo refractario efectivo* (*effective refractory period*, ERP) es el intervalo más breve al cual un estímulo prematuro da como resultado una respuesta propagada, y a menudo se usa para describir los efectos de fármacos en tejido intacto.

La situación difiere en tejido dependiente de canales de Ca^{2+} ("con respuesta lenta"), como el nudo auriculoventricular. El principal factor que controla la recuperación luego de inactivación de los canales de Ca^{2+} es el tiempo (fig. 34-5*C*). De este modo, incluso después que un potencial de acción dependiente de canales de Ca^{2+} se ha repolarizado de regreso a su potencial de reposo inicial, no se dispone de canales de Ca^{2+} para reexcitación, de ahí que un extraestímulo aplicado poco después que la repolarización se completa origine una corriente de Ca^{2+} reducida, que puede propagarse con lentitud hacia células adyacentes antes de la extinción. Un estímulo extra aplicado más tarde genera una corriente de Ca^{2+} más grande y propagación más rápida. Así, en tejidos dependientes de canales de Ca^{2+}, que no sólo incluyen el nudo auriculoventricular, sino también tejidos cuyas características fundamentales han quedado alteradas por factores como isquemia miocárdica, la refractariedad depende del tiempo y la propagación ocurre con lentitud. La conducción que depende del momento de la aparición de los estímulos prematuros recibe el nombre de *conducción en decremento*. A diferencia de ello, la velocidad de conducción es independiente de la premadurez de los tejidos de respuesta rápida hasta que se aplica un

estímulo más breve que el periodo refractario eficaz, en el cual es totalmente ineficaz (respuestas de "todo o nada"). La conducción lenta en el corazón, un factor indispensable en la génesis de arritmias de reentrada (*véase* más adelante en este capítulo), también puede presentarse cuando las corrientes del Na^+ quedan deprimidas por enfermedad o despolarización de la membrana (p. ej., potasio extracelular $[K]_o$ alto), que da como resultado disminución de la disponibilidad de canales de Na^+ de estado estable (fig. 34-5*B*).

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS

Cuando hay perturbaciones de la secuencia normal de inicio de impulsos y propagación de los mismos, sobreviene una arritmia. El fracaso del inicio de impulsos puede originar frecuencias cardíacas bajas (bradiarritmias), en tanto que el fracaso de los impulsos para propagarse de modo normal desde la aurícula hacia el ventrículo suscita pérdida de latidos o "bloqueo cardíaco" que, por lo general, manifiesta una anormalidad del nudo auriculoventricular o del sistema de His-Purkinje. Esas alteraciones pueden originarse mediante fármacos (cuadro 34-1) o por cardiopatía estructural; en esta última situación, tal vez se requiera marcapaso cardíaco permanente.

Los ritmos cardíacos anormalmente rápidos (taquiarritmias) son problemas frecuentes que es factible tratar con antiarrítmicos. Se han identificado tres mecanismos subyacentes de importancia: automaticidad aumentada, automaticidad desencadenada y reentrada.

Automaticidad aumentada

Ésta quizás ocurra en células que normalmente muestran despolarización diastólica espontánea: el nódulo sinusal y nudo auriculoventricular, y el sistema de His-Purkinje. La estimulación adrenérgica β, hipopotasiemia y distensión mecánica de las células de músculo cardíaco incrementan la pendiente fase 4 y, así, aceleran la frecuencia del marcapaso, en tanto que la *acetilcolina* reduce esta última al disminuir la pendiente fase 4 y por medio de hiperpolarización (al tornar más negativo el potencial diastólico máximo). Además, el comportamiento automático ocurre en sitios que bajo situaciones normales carecen de actividad marcapaso espontánea; por ejemplo, la despolarización de células ventriculares (p. ej., por isquemia) puede producir esa automaticidad "anormal". Cuando los impulsos se propagan desde una región de automaticidad aumentada normal o anormal para excitar el resto del corazón, sobrevienen arritmias.

Posdespolarizaciones y automaticidad desencadenada

En algunas situaciones fisiopatológicas, un potencial de acción cardíaco normal puede quedar interrumpido, o bien ir seguido por una despolarización anormal (fig. 34-6). Si esta despolarización anormal alcanza un umbral, puede, a su vez, dar lugar a activaciones secundarias que a continuación pueden propagarse y crear ritmos anormales. Esas activaciones secundarias anormales únicamente ocurren después de una activación normal inicial, o "desencadenante", de modo que se denominan *ritmos desencadenados*.

Se reconocen dos formas importantes de estos ritmos. En el primer caso, en situaciones de sobrecarga del Ca^{2+} intracelular (p. ej., isquemia miocárdica, estrés adrenérgico, intoxicación por digitálicos o insuficiencia cardíaca), un potencial de acción normal puede ir seguido por una *posdespolarización tardía* ([*delayed afterdepolarization*, DAD]; fig. 34-6*A*). Si esta posdespolarización alcanza un umbral, tal vez aparezcan uno o varios latidos desencadenados secundarios. La amplitud de la posdespolarización tardía aumenta *in vitro* mediante marcapaso rápido, y las arritmias clínicas que se cree corresponden a latidos desencadenados mediados por posdespolarización tardía se observan más a menudo cuando la frecuencia cardíaca fundamental es rápida (Priori *et al.*, 1999). En el segundo tipo de actividad inducida, la anormalidad clave del segundo tipo de actividad desencadenada es la prolongación notoria del potencial de acción cardíaco. Cuando esto se presenta, la repolarización fase 3 quizá quede interrumpida por una *posdespolarización temprana* ([*early afterdepolarization*, EAD]; fig. 34-6*B*). El desencadenamiento (mediado por posdespolarización temprana) de arritmias *in vitro* y clínicas es más frecuente cuando la frecuencia cardíaca fundamental es lenta, el K^+ extracelular es bajo, y en presencia de algunos fármacos (antiarrítmicos y otros) que prolongan la duración del potencial de acción. Las curvas sistólicas desencadenadas relacionadas con la EAD probablemente reflejan corriente de ingreso a través de los canales del Na^+ o Ca^{2+} o intercambio Na^+-Ca^{2+}. Las EAD se inducen con mucho mayor facilidad en células de Purkinje y en células miocárdicas (o M) que en las epicárdicas o endocárdicas. Cuando la repolarización cardíaca está muy prolongada, puede ocurrir taquicardia ventricular polimorfa con un intervalo QT largo, que se conoce como síndrome de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsades de pointes*). Se piensa que esta arritmia se debe a EAD, que desencadena la reentrada funcional (que se comenta más adelante en este capítulo) debido a la heterogeneidad de las duraciones del potencial de acción a través de la pared ventricular (Priori *et al.*, 1999). El síndrome congénito de QT largo, una enfermedad en la que es común la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, puede deberse a mutaciones en los genes que codifican los canales del Na^+ o Ca^{2+} o el canal que sustenta las corrientes despolarizantes I_{Kr} e I_{Ks} (Roden y Spooner, 1999).

Reentrada

Reentrada definida anatómicamente. Puede ocurrir reentrada cuando se propagan los impulsos por más de una vía entre dos puntos en el corazón, y esas vías tienen propiedades electrofisiológicas heterogéneas. Los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) tienen conexiones accesorias entre la aurícula y el ventrículo (fig. 34-7). Con cada despolarización del nódulo sinusal, los impulsos pueden excitar el ventrículo a través de las estructuras normales (nudo auriculoventricular [AV]) o por la vía accesoria. Sin embargo, las propiedades electrofisiológicas del nudo AV y las vías accesorias son diferentes: estas últimas suelen consistir en tejido de respuesta rápida, en tanto que el nudo AV está compuesto de tejido de respuesta lenta. En consecuencia, con un latido auricular prematuro, la conducción puede fallar en la vía accesoria pero continuar, aunque lentamente, en el nudo AV y a través del sistema de His-Purkinje; en este sitio, los impulsos que se propagan pueden encontrar el final ventricular de la vía accesoria cuando ya no es refractaria. La posibilidad de que la vía accesoria ya no sea refractaria aumenta a medida que se retarda la conducción del nudo AV. Cuando entran de nuevo impulsos a la aurícula, pueden entonces reentrar al ventrículo *a través del* nudo AV, reentrar en la aurícula por la vía accesoria, etcétera (fig. 34-7). La reentrada de este tipo, que se denomina *taquicardia AV de reentrada* está determinada por: 1) la presencia de un circuito definido anatómicamente, 2) la heterogeneidad en la refractariedad entre las regiones en el circuito y 3) conducción lenta en una parte del circuito. Ocurre por lo general reentrada "anatómicamente definida" similar en la región del nudo AV *(taquicardia de reentrada de nudo AV)* y la aurícula *(aleteo auricular)*. El término *taquicardia supraventricular paroxística* (*paroxysmal supraventricular tachycardia*, PSVT) comprende tanto reentrada AV como reentrada de nudo AV, que comparten muchas características clínicas. Hoy en día es posible en algunos casos identificar y suprimir porciones críticas de las vías de reentrada (o focos automáticos), curando en consecuencia al paciente y evitando la necesidad de farmacoterapia por tiempo prolongado. La ablación con radiofrecuencia se lleva a cabo a través de un catéter que se introduce en el corazón y requiere una convalecencia mínima.

Reentrada definida funcionalmente. La reentrada también puede ocurrir en ausencia de una vía distintiva, definida desde el punto de vista anatómico (fig. 34-8). Por ejemplo en perros, las alteraciones del acoplamiento entre una célula y otra después de infarto agudo de miocardio

Cuadro 34-1

Arritmias cardíacas inducidas por fármacos

ARRITMIA	FÁRMACO	MECANISMO PROBABLE	TRATAMIENTO*	DATOS CLÍNICOS
Bradicardia sinusal	Digoxina	↑Tono vagal	Anticuerpos antidigoxina	También puede haber taquicardia auricular
Bloqueo AV			Marcapaso temporal	
Bradicardia sinusal	Verapamilo	Bloqueo de los canales de Ca^{2+}	Ca^{2+}	
Bloqueo AV	Diltiazem		Marcapaso temporal	
Bradicardia sinusal	Bloqueadores β	Simpaticolítico	Isoproterenol	
Bloqueo AV	Clonidina Metildopa		Marcapaso temporal	
Taquicardia sinusal Cualquier otra taquicardia	Retiro de bloqueador β	Regulación ascendente de los receptores β con tratamiento a largo plazo; más receptores disponibles para el agonista después de retirar el bloqueador	Bloqueo β	Hipertensión, también es posible que haya angina
↑Frecuencia ventricular en aleteo auricular	Quinidina Flecainida Propafenona	Lentitud de la conducción en la aurícula, con conducción AV aumentada (quinidina) o no alterada	Bloqueadores del nudo AV	Los complejos QRS a menudo están ampliados a frecuencias rápidas
↑Frecuencia ventricular en fibrilación auricular en pacientes con síndrome de WPW	Digoxina Verapamilo	↓De la refractariedad de vías accesorias	Procainamida IV Cardioversión DC	La frecuencia ventricular puede exceder 300/min
Taquicardia auricular multifocal	Teofilina	?↑ Del Ca^{2+} intracelular y DAD	Retiro de teofilina ?Verapamilo	A menudo en neumopatía avanzada
VT polimorfa en entorchado (*torsades de pointes*) con ↑ del intervalo QT	Quinidina Sotalol Procainamida Disopiramida Dofetilida Ibutilida Fármacos "no cardioactivos" (*véase* el texto) Amiodarona (poco frecuente)	Actividad desencadenada relacionada con EAD	Marcapaso cardíaco Isoproterenol Magnesio	Hipopotasiemia, bradicardia frecuente Relacionada con ↑ de las concentraciones plasmáticas, salvo por la quinidina
VT frecuente o difícil de terminar (VT "incesante")	Flecainida Propafenona Quinidina (más rara)	Lentitud de la conducción en circuitos de reentrada	En algunos informes se dice que la administración rápida del Na^{+} es eficaz	Más a menudo en pacientes con cicatriz miocárdica avanzada
Taquicardia auricular con bloqueo AV; bigeminismo ventricular y otros	Digoxina	Actividad desencadenada relacionada con DAD (±↑ tono vagal)	Anticuerpos antidigoxina	Coexistencia de impulsos anormales con función anormal del nudo sinusal o AV
Fibrilación ventricular	Uso inapropiado de verapamilo IV	Hipotensión, isquemia miocárdica, o ambas, grave	Reanimación cardíaca (cardioversión DC)	Diagnóstico erróneo de VT como PSVT → uso inapropiado de verapamilo

*En cada una de esas situaciones, es indispensable el reconocimiento del o de los medicamentos que lesionan, y suspensión de los mismos. ABREVIATURAS: AV, auriculoventricular; DAD, posdespolarización tardía; DC, corriente directa *(direct current);* EAD, posdespolarización temprana; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White; VT, taquicardia ventricular; PSVT, taquicardia supraventricular paroxística; IV, vía intravenosa; ↑, incremento; ↓, decremento; ?, no claro.

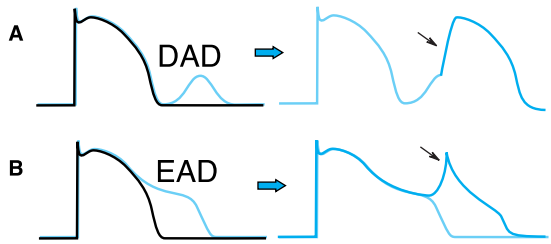


Figura 34-6. ***Posdespolarizaciones y actividad desencadenada.*** ***A,*** posdespolarización tardía (DAD) que surge después de repolarización completa. Una DAD que alcanza el umbral da como resultado una activación desencadenada *(flecha negra delgada superior derecha).* ***B,*** posdespolarización temprana (EAD) que interrumpe la repolarización de fase 3. Bajo algunas circunstancias, un latido desencadenado puede surgir a partir de una EAD *(flecha negra delgada inferior derecha).*

da como resultado taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia,* VT) de reentrada, cuyo circuito no sólo depende de la cicatrización posinfarto, sino también de las propiedades de conducción longitudinal rápida y transversal lenta del tejido cardíaco (Wit *et al.*, 1990). Si la isquemia u otro trastorno electrofisiológico produce un área de conducción lo suficiente lenta en el ventrículo, los impulsos que salen de esa área pueden encontrar el resto del miocardio reexcitable, en cuyo caso sobreviene fibrilación. La fibrilación auricular o ventricular constituye un ejemplo extremo de la reentrada "definida funcionalmente" (o "círculo guía"): las células se reexcitan tan pronto como pueden repolarizarse lo bastante como para permitir que suficientes canales de Na^+ se recuperen luego

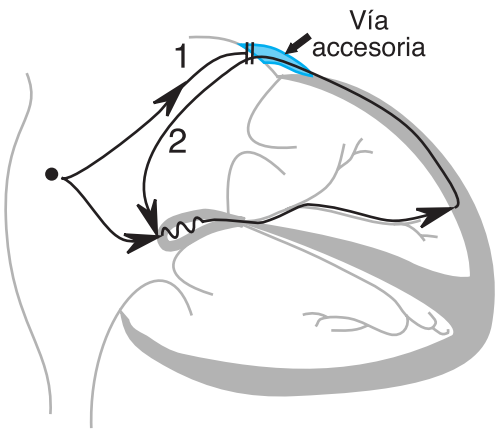


Figura 34-7. ***Taquicardia de reentrada auriculoventricular en el síndrome de Wolff-Parkinson-White.*** En esos pacientes hay una conexión auriculoventricular accesoria *(azul claro).* Un impulso auricular prematuro delinea la vía accesoria (1), y se propaga con lentitud a través del nudo auriculoventricular y el sistema de conducción. Al llegar a la vía accesoria (que ahora ya no es refractaria) vuelve a entrar a la aurícula (2), donde puede volver a entrar al ventrículo a través del nudo auriculoventricular y se torna independiente (*véase* fig. 34-9*C*). Los bloqueadores del nudo auriculoventricular terminan con facilidad esta taquicardia. Es posible prevenir recurrencias mediante fármacos que evitan latidos auriculares prematuros, con medicamentos que alteran las características electrofisiológicas del tejido en el circuito (p. ej., prolongan la refractariedad del nudo auriculoventricular), o mediante técnicas no farmacológicas que seccionan la vía accesoria.

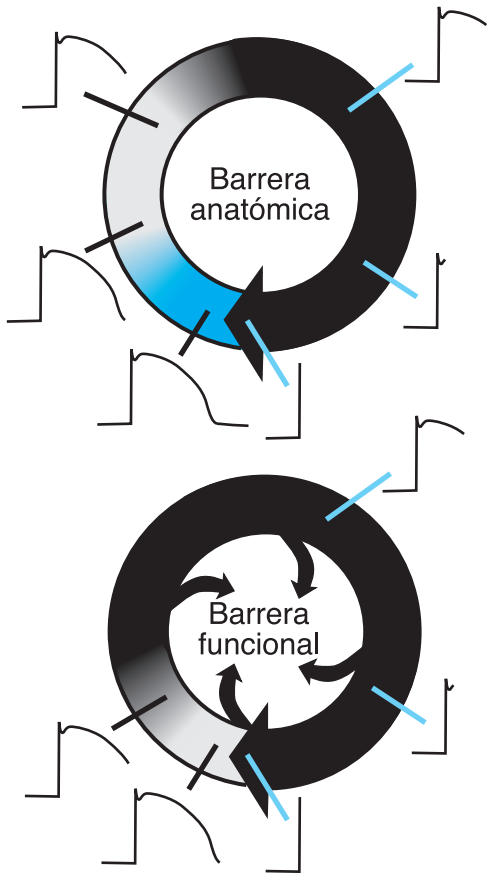


Figura 34-8. ***Dos tipos de reentrada.*** El borde de un frente de onda en propagación se denota mediante una punta de flecha negra gruesa. En la reentrada definida de manera anatómica *(arriba),* hay una vía fija (p. ej., fig. 34-7). El *área negra* denota tejido en el circuito de reentrada que es por completo refractario debido al paso reciente del frente de onda en propagación; el *área gris* denota tejido en el cual pueden desencadenarse activaciones deprimidas (*véase* fig. 34-5A), y el *área de color azul oscuro* representa tejido en el cual la reestimulación daría como resultado potenciales de acción con activaciones normales. El *área azul oscura* se denomina *intervalo excitable.* En la reentrada definida funcionalmente o de "círculo guía" *(abajo),* no hay vía anatómica ni intervalo excitable. Más bien, el frente de onda circulante crea un área de tejido inexcitable en su centro. En este tipo de reentrada, el circuito no permanece por necesidad en la misma posición anatómica durante latidos consecutivos y puede haber múltiples "motores" de ese tipo.

de la inactivación. En estas circunstancias, no hay tipos de activación organizados ni actividad contráctil coordinada.

Arritmias frecuentes y sus mecanismos

El recurso primario para diagnosticar arritmias es el electrocardiograma, aunque a veces se utilizan métodos más complejos, como registro a partir de regiones específicas del corazón durante inducción artificial de arritmias por medio de técnicas de marcapasos especializadas. En el cuadro 34-2 se listan las arritmias frecuentes, sus mecanismos probables y los métodos que deben considerarse para su terminación aguda y para la terapéutica a largo plazo dirigida a la prevención de

Cuadro 34-2

Método mecanicista en el tratamiento antiarrítmico

ARRITMIA	MECANISMO FRECUENTE	TRATAMIENTO AGUDO[a]	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO[a]
Despolarizaciones auriculares, nodulares, o ventriculares, prematuras	Desconocido	Ninguno indicado	Ninguno indicado
Fibrilación auricular	Reentrada "funcional" desorganizada	1. Control de la respuesta ventricular: bloqueo del nudo AV[b]	1. Control de la respuesta ventricular: bloqueo del nudo AV[b]
	Estimulación continua del nudo AV → frecuencia ventricular irregular, a menudo rápida	2. Restitución del ritmo sinusal: cardioversión DC	2. Conservación del ritmo normal: bloqueo de canales de K^+, bloqueo de canales de Na^+ con $\tau_{recuperación} > 1$ s
Aleteo auricular	Circuito de reentrada estable en la aurícula derecha	Igual que para la fibrilación auricular	Igual que para la fibrilación auricular
	Frecuencia ventricular a menudo rápida e irregular		Los bloqueadores del nudo AV son en especial deseables para evitar ↑ de la frecuencia ventricular
			Ablación en pacientes seleccionados[c]
Taquicardia auricular	Automaticidad aumentada, automaticidad relacionada con DAD, o reentrada dentro de la aurícula	Igual que para la fibrilación auricular	Igual que para la fibrilación auricular
			Ablación de "foco" de taquicardia[c]
Taquicardia de reentrada del nudo AV (PSVT)	Circuito de reentrada dentro del nudo AV o cerca del mismo	*Adenosina	*Bloqueo del nudo AV
		Bloqueo del nudo AV	Flecainida
		Menos a menudo: ↑ del tono vagal (digitálicos, edrofonio, fenilefrina)	Propafenona
			*Ablación[c]
Arritmias relacionadas con síndrome de WPW:			
1. Reentrada AV (PSVT)	Reentrada (fig. 34-7)	Igual que para la reentrada del nudo AV	Bloqueo de los canales de K^+
			Bloqueo de los canales de Na^+ con $\tau_{recuperación} > 1$ s
			Ablación[c]
2. Fibrilación auricular con conducción auriculoventricular *por medio de* vía accesoria	Frecuencia muy rápida debido a propiedades no decrecientes de la vía accesoria	*Cardioversión DC	Ablación[c]
		*Procainamida	Bloqueo de los canales de K^+
			Bloqueo de los canales de Na^+ con $\tau_{recuperación} > 1$ s (los fármacos que bloquean el nudo AV en ocasiones son peligrosos)
VT en pacientes con infarto remoto de miocardio	Reentrada cerca del anillo del infarto de miocardio cicatrizado	Lidocaína	*ICD[d]
		Amiodarona	*Amiodarona
		Procainamida	Bloqueo de los canales de K^+
		Cardioversión DC	Bloqueo de los canales de Na^+
VT en sujetos sin cardiopatía estructural	DAD desencadenada por ↑ del tono simpático	Adenosina[e]	Verapamilo[e]
		Verapamilo[e]	Bloqueadores β[e]
		Bloqueadores β[e]	
		Cardioversión DC	

(Continúa)

Cuadro 34-2
Método mecanicista en el tratamiento antiarrítmico (continuación)

ARRITMIA	MECANISMO FRECUENTE	TRATAMIENTO AGUDO[a]	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO[a]
VF	Reentrada desorganizada	*Cardioversión DC Lidocaína Amiodarona Procainamida	*ICD[d] *Amiodarona Bloqueo de los canales de K^+ Bloqueo de los canales de Na^+
Taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, congénita o adquirida (a menudo relacionada con fármacos)	Actividad desencadenada relacionada con EAD	Marcapaso Magnesio Isoproterenol	Bloqueo β Marcapaso

*Indica el tratamiento más adecuado. [a]Se administra farmacoterapia aguda por vía intravenosa; el tratamiento a largo plazo indica uso por vía oral a largo plazo. [b]El bloqueo del nudo AV puede lograrse en clínica mediante adenosina, bloqueo de los canales de Ca^{2+}, bloqueo de los receptores adrenérgicos β, o tono vagal aumentado (un importante efecto antiarrítmico de los glucósidos digitálicos). [c]La ablación es un procedimiento en el que por medio de técnicas de registro especializadas se identifica tejido del cual depende la conservación de una taquicardia, y después se destruye de manera selectiva, por lo general mediante ondas de radio de frecuencia alta liberadas por medio de un catéter colocado en el corazón. [d]ICD, cardioversor/desfibrilador implantado. Dispositivo que puede detectar taquicardia ventricular (VT) o fibrilación ventricular (VF) y liberar choques marcapasos, cardioversores, o ambos, para restituir el ritmo normal. [e]Pueden ser peligrosos en VT de reentrada, de modo que sólo ha de usarse en el tratamiento agudo si el diagnóstico es seguro.
ABREVIATURAS: DAD, posdespolarización tardía; EAD, posdespolarización temprana; WPW, Wolff-Parkinson-White; PSVT, taquicardia supraventricular paroxística; VT, taquicardia ventricular; VF, fibrilación ventricular.

recurrencias. En la figura 34-9 se muestran ejemplos de algunas de las arritmias que se analizan aquí. Ciertas arritmias, entre las que destacan la fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation,* VF), se tratan mejor no con medicamentos sino mediante cardioversión con corriente directa (*direct current,* dc): la aplicación de una corriente eléctrica grande a través del tórax. Esta técnica también puede utilizarse a fin de restablecer de inmediato el ritmo normal en casos menos graves; si el paciente está consciente, se requiere un periodo breve de anestesia general. Cada día se utilizan más en pacientes que se juzgan con riesgo alto de VF, cardioversores-desfibriladores implantables (*implantable cardioverter-defibrillators,* ICD), que son dispositivos capaces de detectar VF y proporcionar automáticamente un choque desfibrilante. A menudo se utilizan los fármacos con estos dispositivos si los choques desfibrilantes, que son dolorosos, ocurren con frecuencia.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIARRÍTMICOS

Los efectos farmacológicos que pueden ser antiarrítmicos es posible demostrarlos *in vitro* o en modelos animales, pero la relación entre los múltiples efectos que producen esos compuestos en los pacientes y sus acciones sobre las arritmias (cuyos mecanismos sólo se conocen algunas veces) pueden no estar claros. Es posible que una arritmia única dependa de múltiples mecanismos. Los fármacos pueden ser antiarrítmicos al suprimir el mecanismo iniciador o al alterar un circuito de reentrada. Con todo, los medicamentos a veces también suprimen al iniciador, pero favorecen la reentrada (*véase* más adelante en este capítulo).

Los medicamentos pueden retardar ritmos autónomos alterando cualquiera de los cuatro determinantes de la descarga espontánea del marcapaso (fig. 34-10): aumento del potencial diastólico máximo, disminución de la pendiente fase 4, potencial umbral, o incremento de la duración del potencial de acción. La *adenosina* y la acetilcolina pueden incrementar el potencial diastólico máximo, y los *antagonistas del receptor adrenérgico* β (bloqueadores β*; véase* cap. 10) pueden disminuir la pendiente de la fase 4. El bloqueo de los canales del Na^+ o Ca^{2+} suele dar por resultado un umbral alterado, y el bloqueo de los canales cardíacos del K^+ prolonga el potencial de acción.

Los antiarrítmicos bloquean arritmias debidas a posdespolarizaciones tardías o tempranas por medio de dos mecanismos principales: 1) inhibición de la aparición de posdespolarizaciones, o 2) interferencia en la corriente hacia adentro (por lo general mediante canales de Na^+ o de Ca^{2+}), de la cual depende la activación. Por ejemplo, las arritmias debidas a posdespolarizaciones tardías inducidas por *digitálicos* pueden quedar inhibidas mediante *verapamilo* (que bloquea la aparición de dichas posdespolarizaciones), o por medio de *quinidina* (que bloquea los canales de Na^+, lo cual incrementa el umbral requerido para producir la activación anormal). De modo similar, se utilizan dos métodos en arritmias que se cree se vinculan con latidos desencadenados inducidos por posdespolarizaciones tempranas (cuadros 34-1 y 34-2). Estas últimas pueden quedar inhibidas mediante acortamiento de la duración del potencial de acción; en la práctica, la administración de *isoproterenol*, o un marcapaso, acelera la frecuencia cardíaca. Los latidos desencadenados que surgen a partir de posdespolarizaciones tempranas pueden inhibirse con Mg^{2+}, sin normalizar la repolarización *in vitro* o el intervalo QT en pacientes, por medio de mecanismos que no se entienden bien. En sujetos con prolongación congénita del

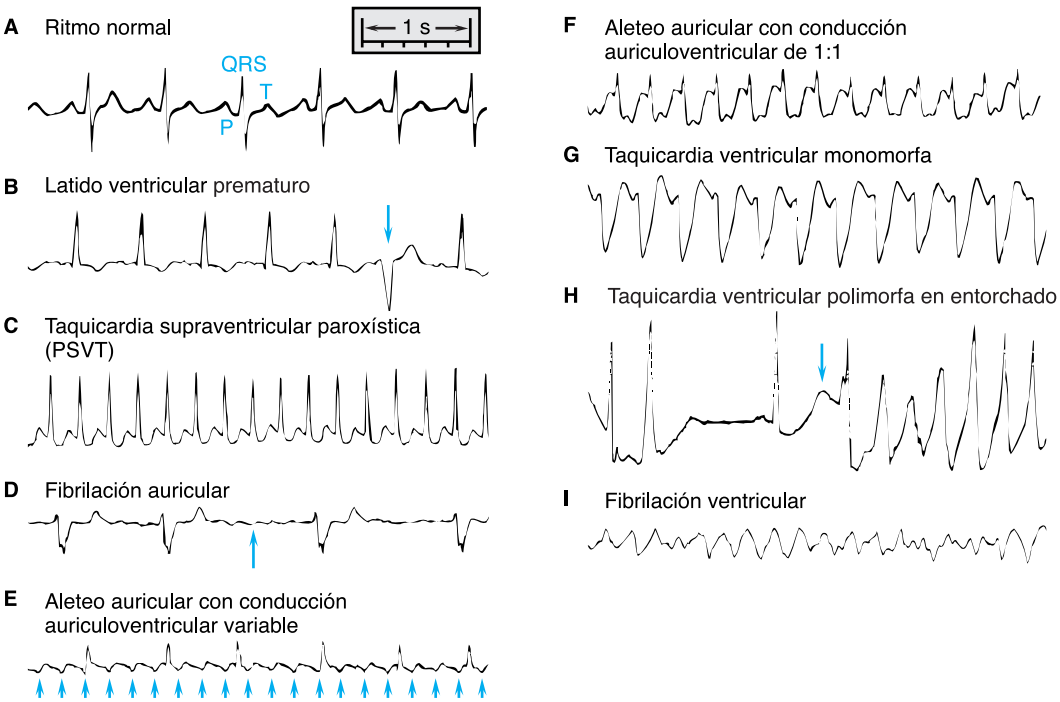


Figura 34-9. ***Electrocardiogramas que muestran ritmos cardíacos normales y anormales.*** En el *panel A* se muestran las ondas P, QRS y T en ritmo sinusal normal. El *panel B* ilustra un latido prematuro que surge en el ventrículo *(flecha).* En el *panel C* se muestra taquicardia supraventricular paroxística (PSVT); lo más probable es que esto sea reentrada que utiliza una vía accesoria (*véase* fig. 34-7) o reentrada dentro o cerca del nudo AV. En la fibrilación auricular *(panel D),* no hay ondas P y los complejos QRS aparecen de manera irregular (y a una frecuencia lenta en este ejemplo); la actividad eléctrica entre complejos QRS presenta ondulaciones pequeñas *(flecha)* que corresponden a actividad fibrilatoria en las aurículas. En el aleteo auricular *(panel E),* las aurículas laten con rapidez, unos 250 latidos por minuto (lpm) *(flechas)* en este ejemplo y la frecuencia ventricular es variable. Si se administra un fármaco que hace lenta la frecuencia del aleteo auricular, puede ocurrir conducción auriculoventricular 1:1 *(panel F).* En la taquicardia ventricular monomorfa (VT, *panel G*), ocurren complejos QRS idénticos y amplios a una frecuencia regular, de 180 lpm. Las características electrocardiográficas del síndrome de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado *(panel H)* incluyen un intervalo QT muy largo (>600 ms en este ejemplo, *flecha*) y taquicardia ventricular en la cual cada latido sucesivo tiene morfología diferente (VT polimorfa). El *panel I* muestra la actividad eléctrica desorganizada característica de la fibrilación ventricular.

intervalo QT, a menudo sobreviene taquicardia ventricular polimorfa en entorchado *(torsades de pointes)* en presencia de estrés adrenérgico; la terapéutica preventiva es bloqueo adrenérgico β (que no acorta el intervalo QT) y marcapaso.

En la reentrada determinada anatómicamente, los fármacos concluyen la arritmia al bloquear la propagación del potencial de acción. La conducción casi siempre falla en un "escape débil" en el circuito. En el ejemplo de la arritmia relacionada con síndrome de Wolff-Parkinson-White descrita, el enlace débil es el nudo auriculoventricular, y los fármacos que prolongan la refractariedad de este último y hacen lenta la conducción por dicho nudo, como los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β, o los glucósidos digitálicos, tienen probabilidades de resultar eficaces pero debe ser utilizado con precaución (véase después). Por otro lado, hacer lenta la conducción en circuitos de reentrada determinados funcionalmente puede sólo producir un cambio en la vía sin extinguir el circuito. La conducción lenta por lo general favorece la aparición de arritmias de reentrada, y el método que tiene más probabilidades de concluir la reentrada determinada funcionalmente es la prolongación de la refractariedad (Task Force, 1991). En tejidos con respuesta rápida, la refractariedad se prolonga mediante retraso de la recuperación de los canales de Na^+ luego de la inactivación. Los medicamentos que actúan al bloquear los canales de Na^+ por lo regular desvían la dependencia del voltaje de la recuperación tras el bloqueo (fig. 34-5*B*) y, así, prolongan la refractariedad (fig. 34-11).

Los fármacos que incrementan la duración del potencial de acción, que se logra sin efecto directo sobre los canales de Na^+ (p. ej., al bloquear las corrientes rectificadoras tardías), también prolongarán la refractariedad (fig. 34-11) (Singh, 1993). En tejidos con respuesta lenta, el bloqueo de los canales de Ca^{2+} prolonga la refractariedad. Los compuestos que interfieren en el acoplamiento entre una célula y otra en teoría deben incrementar la refractariedad en preparados multicelulares; la *amiodarona* genera este efecto en tejido enfermo (Levine *et al.,* 1988). La aceleración de la conducción en un área de conducción lenta también podría inhibir la reentrada; la *lidocaína* puede tener este efecto y se han descrito péptidos que suprimen arritmias experimentales al incrementar la conductancia en la unión intercelular comunicante.

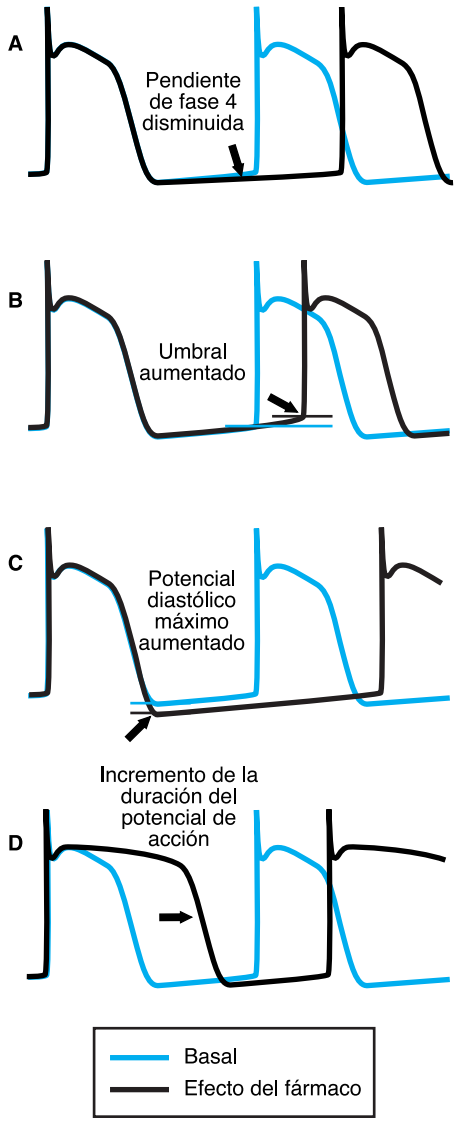


Figura 34-10. ***Cuatro maneras de reducir la frecuencia de activación espontánea en tejidos automáticos.*** La línea delgada horizontal representa el potencial umbral.

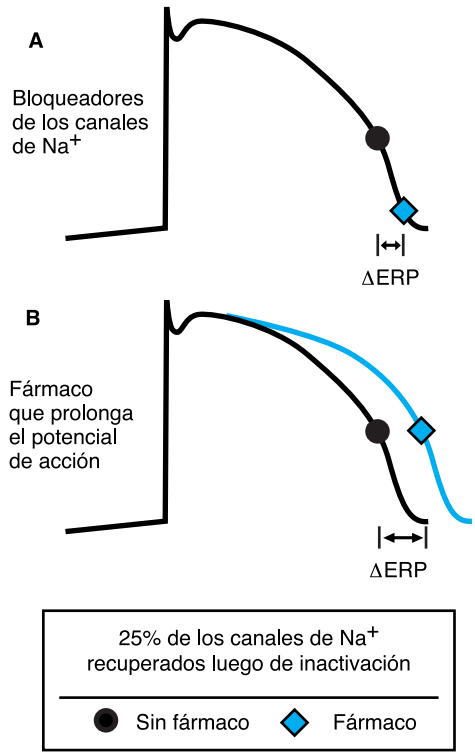


Figura 34-11. ***Dos maneras para incrementar la refractariedad en células con respuesta rápida.*** En esta figura, el *círculo negro* indica el punto al cual un número suficiente de canales de Na^+ (un 25% arbitrario, *véase* fig. 34-5B) se han recuperado luego de inactivación para permitir que un estímulo prematuro produzca una respuesta propagada en ausencia de un fármaco. El bloqueo de los canales de Na^+ ***(A)*** desvía la dependencia de voltaje de la recuperación (*véase* fig. 34-5B), y así retrasa el punto al cual 25% de los canales se ha recuperado *(rombo azul)*, lo cual prolonga la refractariedad. Obsérvese que, si el fármaco también se disocia con lentitud desde el canal (*véase* fig. 34-12), la refractariedad en tejidos con respuesta rápida en realidad puede extenderse más allá de la repolarización completa ("refractariedad posrepolarización"). Los fármacos que prolongan el potencial de acción ***(B)*** también extenderán el punto al cual un porcentaje arbitrario de canales de Na^+ se han recuperado tras inactivación, incluso sin interacción directa con los canales de Na^+. ΔERP, periodo refractario efectivo *(effective refractory period)*.

Bloqueo del canal de iones dependiente del estado

Han sido útiles los modelos matemáticos que describen las interacciones del canal de fármacos para comprender los estados bajo los cuales los medicamentos suprimen o no arritmias. Un adelanto más reciente fue la aclaración de los determinantes moleculares y estructurales de la permeación del canal de iones y el bloqueo farmacológico. Probablemente, esta información tendrá un sitio cada vez mayor en el análisis de las acciones de compuestos antiarrítmicos disponibles y nuevos (MacKinnon, 2003).

Un concepto fundamental es que los fármacos que bloquean los canales de iones se unen a sitios específicos en las proteínas del canal de iones para modificar la función (p. ej., disminuir la corriente) y que la afinidad de la proteína del canal de iones para el medicamento en su sitio blanco variará a medida que la proteína del canal de iones viaja alternativamente entre conformaciones funcionales (o "estados" del canal de iones) (Snyders *et al.*, 1991). Las características fisicoquímicas, como el peso molecular o liposolubilidad, son determinantes de importancia de la unión dependiente de estado la cual se ha estudiado de manera más extensa en el caso de los bloqueadores de los canales de Na^+. Casi todos los antiarrítmicos útiles bloquean canales de Na^+ abiertos, inactivados, o ambos, y muestran muy poca afinidad por canales en estado de reposo. En consecuencia, con cada potencial de acción, los fármacos se unen a canales de Na^+ y los bloquean, y con cada intervalo diastólico se disocia el fármaco y se libera el bloqueo. Este último puede deberse a la fijación de

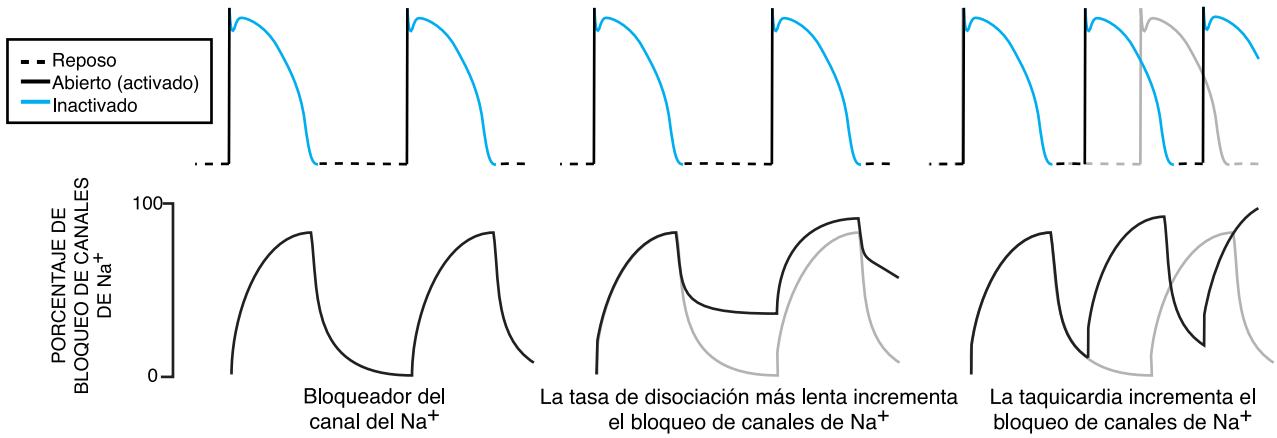


Figura 34-12. ***Recuperación luego de bloqueo de canales de Na^+ durante la diástole.*** Esta recuperación es el factor crítico que determina la extensión de bloqueo de canales de Na^+ de estado estable. Los bloqueadores de los canales de Na^+ se unen a (y bloquean) canales de Na^+ en los estados abierto, inactivado, o ambos, lo cual da como resultado cambios fásicos de la extensión del bloqueo durante el potencial de acción. Como se muestra en el *panel central*, un decremento de la tasa de recuperación tras bloqueo incrementa la extensión del bloqueo. Diferentes fármacos tienen tasas de recuperación distintas y la despolarización reduce la tasa de recuperación. El *panel derecho* muestra que la frecuencia cardíaca cada vez mayor, que da como resultado que transcurra menos tiempo en el estado en reposo, también incrementa la extensión del bloqueo. (Con autorización de Roden *et al.*, 1993.)

un medicamento dentro del poro de conducción o a la unión en un sitio remoto que a continuación induce cambios alostéricos en la capacidad de la proteína del canal para formar un poro. Como se ilustra en la figura 34-12, la frecuencia de disociación es un determinante fundamental del bloqueo de estado estable de canales del Na^+. Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, disminuye el tiempo disponible para disociación y aumenta el bloqueo en estado constante del canal del Na^+. El ritmo de recuperación del bloqueo también se retarda a medida que las células se despolarizan, como en la isquemia (Snyders *et al.*, 1991). Ello explica la razón por la que los bloqueadores del canal del Na^+ deprimen la corriente de Na^+ y en consecuencia la conducción en un grado mayor en tejidos isquémicos que en los normales. También puede ser importante el bloqueo abierto comparado con el estado inactivado para determinar los efectos de algunos medicamentos. El incremento de la duración del potencial de acción, que da por resultado un aumento relativo del tiempo que transcurre en estado inactivado, puede incrementar el bloqueo por medicamentos que se unen a canales inactivados, como la lidocaína o amiodarona (Snyders *et al.*, 1991).

La tasa de recuperación luego del bloqueo a menudo se expresa como una constante de tiempo ($\tau_{recuperación}$, el tiempo necesario para que se complete casi 63% de un proceso determinado experimentalmente; Courtney, 1987). En el caso de algunos medicamentos como la *lidocaína*, la $\tau_{recuperación}$ es tan corta (<1 s) que la recuperación luego de bloqueo es muy rápida, y sólo ocurre bloqueo sustancial de los canales de Na^+ en tejidos impulsados con rapidez, sobre todo en isquemia. A la inversa, fármacos como la *flecainida* tienen $\tau_{recuperación}$ tan prolongada (>10 s) que durante la sístole y la diástole queda bloqueado a grandes rasgos el mismo número de canales de Na^+. Como resultado, incluso en tejidos normales, a tasas normales, hay lentitud notoria de la conducción.

Clasificación de los antiarrítmicos

La clasificación de los fármacos por sus propiedades electrofisiológicas comunes recalca la conexión entre los efectos electrofisiológicos básicos y los efectos antiarrítmicos (Vaughan Williams, 1992). Hasta el grado en que pueden predecirse los efectos clínicos de los fármacos a partir de sus propiedades electrofisiológicas básicas, esos esquemas de clasificación tienen cierto mérito. Aun así, dado que cada compuesto se caracteriza mejor en diversos sistemas de pruebas *in vitro* e *in vivo*, queda de manifiesto que, incluso entre medicamentos que comparten la misma clasificación, hay diferencias de los efectos farmacológicos, algunas de las cuales quizá constituyan la causa de las diferencias clínicas observadas en las respuestas a compuestos de la misma "clase" amplia (cuadro 34-3). Una manera alternativa de enfocar el tratamiento antiarrítmico es intentar la clasificación de los mecanismos de arritmia y después dirigir la farmacoterapia al proceso electrofisiológico que tiene más probabilidades de terminar la arritmia o prevenirla (cuadro 34-2) (Task Force, 1991).

Bloqueo de los canales de Na^+. La extensión de este tipo de bloqueo depende de manera crítica de la frecuencia cardíaca y del potencial de membrana, así como de las características fisicoquímicas específicas del medicamento que determinan la $\tau_{recuperación}$ (fig. 34-12). La descripción que sigue se aplica cuando los canales de Na^+ quedan bloqueados, es decir, a tasas rápidas en tejido enfermo con un fármaco de recuperación rápida como la lidocaína, o incluso a tasas normales en tejidos normales con un medicamento de recu-

Cuadro 34-3

Principales efectos electrofisiológicos de los antiarrítmicos

FÁRMACO	BLOQUEO DE LOS CANALES DE Na^+: $\tau_{RECUPERACIÓN}$,[1] SEGUNDOS	BLOQUEO DE LOS CANALES DE Na^+: DEPENDENCIA DE ESTADO[1]	↑APD	BLOQUEO DE LOS CANALES DE Ca^{2+}	EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	OTROS EFECTOS
Lidocaína	0.1	I > O				
Fenilhidantoína	0.2	I				
Mexiletina*	0.3					
Procainamida	1.8	O	✓		Bloqueo ganglionar (en especial por vía intravenosa)	✓: El metabolito prolonga la APD
Quinidina	3	O	✓	(x)	Bloqueo α, vagolítico	
Disopiramida†	9	O	✓		Anticolinérgico	
Moricizina	Casi 10	O ≈ I				
Propafenona†	11	O ≈ I	✓		Bloqueo β (efecto clínico variable)	
Flecainida*	11	O	(x)	(x)		
Bloqueadores β: Propranolol†					Bloqueo β	Bloqueo de los canales de Na^+ *in vitro*
Sotalol†			✓		Bloqueo β	
Amiodarona	1.6	I	✓	(x)	Bloqueo β no competitivo	Efecto antitiroideo
Dofetilida			✓			
Ibutilida			✓			
Verapamilo*				✓		
Diltiazem*				✓		
Digoxina					✓: Estimulación vagal	✓: Inhibición de la Na^+,K^+-ATPasa
Adenosina				✓	✓: Activación del receptor de adenosina	✓: Activación de la corriente de K^+ hacia afuera
Magnesio				?✓		El mecanismo no se entiende bien

✓Indica un efecto que tiene importancia en la mediación del efecto clínico de un medicamento. (x)Indica un efecto demostrable cuya relación con el efecto del compuesto en los pacientes se encuentra menos bien establecida. *Indica fármacos prescritos como racematos y se cree que los enantiómeros producen efectos electrofisiológicos similares. †Indica racematos para los cuales se han informado diferencias importantes en clínica en las propiedades electrofisiológicas de los enantiómeros individuales (*véase* el texto). Un método para clasificar los fármacos es:

Clase	*Efecto importante*
I	Bloqueo de los canales de Na^+
II	Bloqueo β
III	Prolongación del potencial de acción (por lo general mediante bloqueo de los canales de K^+)
IV	Bloqueo de los canales de Ca^{2+}

Los fármacos se listan aquí según este esquema. Sin embargo, tiene importancia recordar que muchos fármacos generan múltiples efectos que contribuyen a sus acciones clínicas. En ocasiones, resulta útil en clínica subclasificar a los bloqueadores de los canales de Na^+ según sus tasas de recuperación luego de bloqueo inducido por fármacos ($\tau_{recuperación}$) bajo situaciones fisiológicas. Puesto que ésta es una variable continua y puede estar regulada por factores como la despolarización del potencial en reposo, esas distinciones pueden tornarse confusas: clase Ib, $\tau_{recuperación}$ <1 s; clase Ia, $\tau_{recuperación}$ 1 a 10 s; clase Ic, $\tau_{recuperación}$ >10 s. Esos efectos de clase y subclase se relacionan con cambios ECG distintivos, toxicidades de "clase" características, y eficacia en síndromes de arritmia específicos (*véase* el texto). [1]Estos datos dependen de situaciones experimentales, incluso especie y temperatura. Los valores de $\tau_{recuperación}$ citados aquí se tomaron de Courtney (1987), con la excepción de la moricizina, que Lee y Rosen (1991) encontraron que tiene un valor un poco menor que aquel para la flecainida. La dependencia de estado se tomó de Snyders *et al.* (1991).

ABREVIATURAS: O, bloqueador de estado abierto *(open);* I, bloqueador de estado inactivado; APD, duración del potencial de acción *(action potential duration)*.

peración lenta como la flecainida. Cuando se bloquean los canales de Na^+, el umbral de excitabilidad disminuye, o sea, se requiere más despolarización de membrana para llevar a los canales de Na^+ desde estados de reposo a estados abiertos. Este cambio del umbral probablemente contribuye a los datos clínicos de que los bloqueadores de los canales de Na^+ tienden a incrementar tanto el umbral de marcapasos como la energía necesaria para desfibrilar el corazón que se halla en fibrilación (Echt *et al.*, 1989). Esos efectos nocivos pueden tener importancia si se utilizan antiarrítmicos en sujetos con marcapasos o desfibriladores implantados. El bloqueo de los canales de Na^+ disminuye la velocidad de conducción en tejido con respuesta rápida y aumenta la duración del complejo QRS. Las dosis habituales de flecainida prolongan los intervalos QRS hacia 25% o más durante ritmo normal, en tanto que la lidocaína sólo incrementa dichos intervalos si se miden a frecuencias cardíacas muy rápidas. Los medicamentos con valores de $\tau_{\text{recuperación}} >$ 10 s (p. ej., flecainida) también tienden a prolongar el intervalo PR; se desconoce si esto manifiesta un bloqueo adicional de canales de Ca^{2+} (*véase* más adelante en este capítulo) o bloqueo de tejido con respuesta rápida en la región del nudo AV. Los efectos en el sistema nervioso autónomo también modifican mucho los efectos del medicamento sobre el intervalo PR. Por ejemplo, la quinidina en realidad tiende a acortar el intervalo PR, en gran parte como resultado de sus propiedades vagolíticas. El bloqueo de los canales de Na^+ no afecta la duración del potencial de acción, o la acorta; algunos bloqueadores de los canales de Na^+ prolongan los potenciales de acción cardíacos, pero mediante otros mecanismos, por lo general bloqueo de los canales de K^+ (cuadro 34-3).

Al incrementar el umbral, el bloqueo de los canales de Na^+ disminuye la automaticidad (fig. 34-10*B*), e inhibe la actividad desencadenada que surge a partir de posdespolarizaciones tardías (DAD) o posdespolarizaciones tempranas (EAD). Muchos bloqueadores de los canales de Na^+ también disminuyen la pendiente de fase 4 (fig. 34-10*A*). En la reentrada definida anatómicamente, los bloqueadores de los canales de Na^+ reducen lo suficiente la conducción como para extinguir el frente de onda de reentrada en propagación. De cualquier modo, como se describió, hacer lenta la conducción debida a bloqueo de los canales de Na^+ puede exacerbar la reentrada. El bloqueo de dichos canales también desvía la dependencia de voltaje de la recuperación luego de inactivación (fig. 34-5*B*) hacia potenciales más negativos, lo cual tiende a incrementar la refractariedad. Así, el hecho de si un fármaco dado exacerba o suprime una arritmia de reentrada depende del equilibrio entre sus efectos sobre la refractariedad y de la conducción en un circuito de reentrada particular. La lidocaína y la *mexiletina* tienen valores cortos de $\tau_{\text{recuperación}}$ y no son útiles en la fibrilación o el aleteo auriculares, en tanto que la quinidina, flecainida, *propafenona* y fármacos similares son eficaces en algunos pacientes. Muchos de estos medicamentos deben parte de su actividad antiarrítmica al bloqueo de canales del potasio.

Toxicidad por bloqueadores del canal del Na^+. El retardo de la conducción en posibles circuitos de reentrada explicaría la toxicidad de medicamentos que bloquean el canal del Na^+ (cuadro 34-1). Por ejemplo, el bloqueo de los canales de Na^+ disminuye la velocidad de conducción y, así, hace lenta la frecuencia de aleteo auricular. La función normal del nudo AV permite que un mayor número de impulsos penetre al ventrículo y la frecuencia cardíaca en realidad puede aumentar (fig. 34-9). De este modo, la frecuencia de aleteo auricular puede disminuir desde 300/min, con conducción auriculoventricular de 2:1 o 4:1 (es decir, una frecuencia cardíaca de 150 o 75 latidos por minuto [lpm]), hasta 220 lpm, pero con transmisión 1:1 hacia el ventrículo (o sea, una frecuencia cardíaca de 220 lpm). Esta forma de arritmia inducida por fármacos es en especial frecuente durante la terapéutica con quinidina porque el fármaco también incrementa la conducción por el nudo AV mediante sus propiedades vagolíticas; la flecainida y la propafenona han quedado comprendidas de manera similar. El tratamiento con bloqueadores de los canales de Na^+ en sujetos con taquicardia ventricular de reentrada después de un infarto de miocardio puede aumentar la frecuencia de crisis de arritmia y la gravedad de las mismas. Aunque el mecanismo no es claro, la lentitud de la conducción permite la persistencia del frente de onda de reentrada dentro del circuito de taquicardia. Esa arritmia exacerbada por fármacos tal vez sea muy difícil de tratar y se han informado muertes por taquicardia ventricular inducida por fármacos, resistente a tratamiento. En este caso, la administración de Na^+ puede resultar beneficiosa. Se ha informado que varios bloqueadores de los canales de Na^+ (*procainamida* y quinidina) exacerban la parálisis neuromuscular por D-tubocurarina (*véase* cap. 9).

Prolongación del potencial de acción. Casi todos los fármacos que producen este efecto lo realizan al bloquear corrientes de K^+, usualmente I_{kr} si bien la mayor penetración de la corriente de Na^+ puede prolongar los potenciales de acción. El incremento de la corriente hacia adentro puede explicar la prolongación de QT (y la supresión de arritmias) por acción de la *ibutilida*. El bloqueo de los canales de K^+ cardíacos incrementa la duración del potencial de acción y reduce la automaticidad normal (fig. 34-10*D*). La duración aumentada del potencial de acción, que se observa como un incremento del intervalo QT, aumenta la refractariedad (fig. 34-11), que debe ser una manera eficaz para tratar la reentrada (Task Force, 1991; Singh, 1993). En experimentos, el bloqueo de los canales de K^+ produce una serie de efectos deseables: reducción del requerimiento de energía para desfibrilación, inhibición de la fibrilación ventricular debida a isquemia aguda e incremento de la contractilidad (Echt *et al.*, 1989; Roden, 1993). Casi todos los fármacos que bloquean los canales de K^+ también interactúan con receptores adrenérgicos β *(sotalol)* u otros canales (p. ej., amiodarona, quinidina) (cuadro 34-3). La amiodarona y el sotalol parecen ser al menos igual de eficaces que los fármacos con predominio de las propiedades bloqueadoras de los canales de Na^+ en arritmias tanto auriculares como ventriculares. También se dispone de fármacos "puros" que prolongan el potencial de acción (como *dofetilida* e ibutilida) (Murray, 1998; Torp-Pedersen *et al.*, 1999).

Toxicidad de fármacos que prolongan el intervalo QT. Casi todos los agentes de este grupo prolongan los potenciales de acción cardíacos hasta un grado desproporcionado cuando la frecuencia cardíaca subyacente es lenta y puede causar taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (cuadro 34-1; fig. 34-9). Si bien este efecto suele observarse con antiarrítmicos que prolongan QT, puede ocurrir más rara vez con fármacos que se utilizan para indicaciones no cardíacas. Con estos medicamentos, el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado puede tornarse evidente sólo después de su uso amplio una vez que se encuentran en el mercado, y la identificación de este riesgo ha sido una causa común para suspender estos fármacos (Roden, 2004). Por razones desconocidas, esta forma de toxicidad por antiarrítmicos es mucho más frecuente en mujeres (Makkar *et al.*, 1993).

Bloqueo de los canales de Ca^{2+}. Los principales efectos electrofisiológicos originados por bloqueo de los canales de Ca^{2+} cardíacos ocurren en tejidos con respuesta lenta, el nódulo sinusal y nudo auriculoventricular. Las dihidropiridinas, como *nifedipina*, que suelen usarse en angina e hipertensión (*véanse* caps. 31 y 32), bloquean de preferencia los canales de Ca^{2+} en el músculo liso vascular; sus efectos electrofisiológicos cardíacos, como aceleración de la frecuencia cardíaca, resultan sobre todo de la activación simpática refleja secundaria a vasodilatación periférica. Únicamente el verapamilo, *diltiazem* y *bepridilo* bloquean los canales de Ca^{2+} en células cardíacas a las dosis que se utilizan en clínica. Con esos medicamentos, por lo general se torna lenta la frecuencia cardíaca (fig. 34-10*A*), aunque la hipotensión, si es notoria, puede causar activación simpática refleja y taquicardia. A medida que disminuye la rapidez de conducción por el nudo auriculoventricular, también aumenta el intervalo PR. El bloqueo del nudo auriculoventricular ocurre como resultado de conducción decreciente, así como del incremento de la refractariedad del nudo auriculoventricular. Estos últimos efectos constituyen la base de las acciones antiarrítmicas de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} en arritmias de reentrada cuyo circuito comprende el nudo auriculoventricular, como la taquicardia de reentrada auriculoventricular (fig. 34-7).

Otro efecto antiarrítmico importante es la reducción de la frecuencia ventricular en el aleteo o la fibrilación auricular. Formas poco frecuentes de taquicardia ventricular parecen estar mediadas por posdespolarizaciones tardías y muestran respuesta al verapamilo (Sung *et al.*, 1983). El verapamilo y el diltiazem parenterales están aprobados para la conversión rápida de la taquicardia supraventricular paroxística (PSVT) en ritmo sinusal y el control temporal de la frecuencia ventricular rápida en el aleteo (flúter) o la fibrilación auricular. El verapamilo oral puede utilizarse aunado a la digoxina a fin de controlar la frecuencia ventricular en el aleteo o la fibrilación auricular crónico y para profilaxia de PSVT recurrente. Al contrario de los antagonistas de los receptores adrenérgicos β, no se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} reduzcan la mortalidad en sujetos en convalecencia luego de infarto de miocardio (Singh, 1990). En contraste con otros bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, el bepridilo incrementa la duración del potencial de acción en muchos tejidos, y puede ejercer efecto antiarrítmico en aurículas y ventrículos. No obstante, debido a la incidencia de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado después de la administración de bepridilo, el fármaco no se prescribe ampliamente y se ha suspendido en Estados Unidos.

Verapamilo y diltiazem. El principal efecto adverso de estos medicamentos por vía intravenosa es la hipotensión, en particular con dosis rápidas. Este resulta un problema particular si los fármacos se utilizan de modo erróneo en individuos con taquicardia ventricular (en quienes los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} por lo general no son eficaces) con diagnóstico equívoco de taquicardia de reentrada del nudo auriculoventricular (Stewart *et al.*, 1986). La hipotensión también es frecuente en personas que reciben otros vasodilatadores, entre ellos quinidina, y en sujetos con disfunción fundamental del ventrículo izquierdo que puede exacerbarse por los fármacos. También se presenta bradicardia sinusal o bloqueo auriculoventricular grave, especialmente en pacientes sensibles, como aquellos que también reciben bloqueadores β. Con tratamiento por vía oral, esos efectos adversos tienden a ser menos graves. El verapamilo por vía oral puede generar estreñimiento.

El *verapamilo* (CALAN, ISOPTIN, VERELAN, COVERA-HS) se prescribe como un racemato. El L-verapamilo es un bloqueador de los canales de calcio más potente que el D-verapamilo. Sin embargo, con tratamiento por vía oral, el L-enantiómero sufre metabolismo hepático de primer paso más extenso. Por ello, una concentración dada de verapamilo parece prolongar más el intervalo PR cuando el fármaco se administra por vía intravenosa (en la cual las concentraciones de los L y D-enantiómeros son equivalentes) que cuando se proporciona por vía oral (Echizen *et al.*, 1985). El *diltiazem* (CARDIZEM, TIAZAC, DILACOR XR y otros compuestos) también sufre metabolismo hepático extenso de primer paso, y ambos fármacos tienen metabolitos que ejercen efectos bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. En la práctica clínica, los efectos adversos durante tratamiento con verapamilo o diltiazem están determinados en gran parte por la cardiopatía subyacente y el tratamiento concomitante; las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos no se miden de manera sistemática durante la terapéutica. Ambos compuestos pueden incrementar la concentración sérica de digoxina, aunque la magnitud de este efecto es variable; quizás haya lentitud excesiva de la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

Bloqueo de los receptores adrenérgicos β. La estimulación adrenérgica β incrementa la magnitud de la corriente del Ca^{2+} y torna lenta su inactivación, aumenta la magnitud de las corrientes de K^+ y Cl^- repolarizantes (Sanguinetti *et al.*, 1991; Hume y Harvey, 1991), aumenta la corriente de marcapasos (lo cual incrementa la frecuencia sinusal; DiFrancesco, 1993) y, bajo situaciones fisiopatológicas, puede aumentar las arritmias mediadas por posdespolarizaciones tanto tardías como tempranas. Asimismo, los incrementos de la adrenalina plasmática relacionados con estrés grave, como infarto

agudo o reanimación luego de paro cardíaco, disminuyen el K^+ plasmático, sobre todo en quienes reciben tratamiento a largo plazo con diuréticos (Brown *et al.*, 1983). Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β inhiben esos efectos y pueden ser antiarrítmicos al reducir la frecuencia cardíaca y la sobrecarga del Ca^{2+} intracelular, e inhibir la automaticidad mediada por posdespolarización. La hipopotasiemia inducida por adrenalina parece estar mediada por receptores adrenérgicos β_2, y queda bloqueada por antagonistas "no cardioselectivos" como *propranolol* (*véase* cap. 10). En tejido con isquemia aguda, los bloqueadores β incrementan la energía necesaria para que el corazón presente fibrilación, un efecto antiarrítmico (Anderson *et al.*, 1983). Estos efectos pueden contribuir a la reducción de la mortalidad que se observa en estudios de tratamiento crónico con bloqueadores β, entre ellos propranolol, *timolol* y *metoprolol*, después de infarto (Singh, 1990), aunque no se ha establecido el mecanismo preciso que fundamenta estos efectos. Se ha demostrado que el *atenolol* y el metoprolol disminuyen la mortalidad durante la primera semana después de infarto.

Igual que los bloqueadores del canal del Ca^{2+} y la digital, los bloqueadores β incrementan el tiempo de conducción del nudo AV (aumento del intervalo PR) y prolongan la refractariedad del nudo AV; en consecuencia, son útiles para terminar arritmias de reentrada que incluyen el nudo AV y para controlar la respuesta ventricular en la fibrilación o el aleteo auricular. En personas con el síndrome de QT largo congénito (pero no en todas), así como en muchos otros pacientes, las arritmias se desencadenan por estrés físico o emocional; los bloqueadores β pueden ser útiles en esas situaciones (Schwartz *et al.*, 2000; Roden y Spooner, 1999). También se ha informado que los antagonistas de los receptores adrenérgicos β son eficaces para controlar arritmias debidas a bloqueadores de los canales de Na^+; este efecto tal vez se deba en parte a que la frecuencia cardíaca se hace lenta, a que disminuye entonces la magnitud de la lentitud de la conducción dependiente de la frecuencia por bloqueo de los canales de Na^+ (Myerburg *et al.*, 1989). Los efectos adversos generados por la terapéutica bloqueadora β incluyen fatiga, broncoespasmo, impotencia, depresión, intensificación de la insuficiencia cardíaca y de los síntomas causados por vasculopatía periférica, e inhibición de los síntomas de hipoglucemia en diabéticos (*véanse* caps. 10 y 32). En sujetos con arritmias debidas a estimulación simpática excesiva (p. ej., feocromocitoma o retiro de *clonidina*), los bloqueadores β pueden originar en teoría estimulación adrenérgica α sin oposición, con hipertensión grave resultante, arritmias mediadas por actividad adrenérgica α, o ambas. En estos pacientes, las arritmias deben tratarse con antagonistas adrenérgicos tanto α como β o con un fármaco como labetalol, que combina propiedades bloqueadoras α y β. La interrupción súbita del tratamiento prolongado con un bloqueador β puede conducir a síntomas de "rebote" que comprenden hipertensión, incremento de angina y arritmias; así, los antagonistas del receptor β se disminuyen de manera gradual en el transcurso de dos semanas (*véanse* caps. 10 y 31 a 33).

Bloqueadores selectos de receptores adrenérgicos β. Tal vez la mayor parte de los antagonistas adrenérgicos β comparta propiedades antiarrítmicas. Es posible demostrar que algunos, como el propranolol, ejercen efectos bloqueadores de los canales de Na^+ ("estabilizadores de membrana") a concentraciones altas *in vitro*, pero hay dudas con respecto a si esto tiene importancia o no en los pacientes. De manera similar, los medicamentos con actividad simpaticomimética intrínseca tal vez sean menos útiles como antiarrítmicos, al menos en teoría (Singh, 1990). El *acebutolol* es igual de eficaz que la quinidina en la retirada de latidos ectópicos ventriculares, arritmia que muchos médicos no tratan. El sotalol (*véase* más adelante en este capítulo) es más eficaz para muchas arritmias que otros bloqueadores β, quizá debido a sus efectos adicionales bloqueadores de los canales de K^+. El *esmolol* (Frishman *et al.*, 1988) es un fármaco selectivo β_1 que se metaboliza por esterasas eritrocíticas y en consecuencia tiene una semivida de eliminación muy corta (9 min). El esmolol intravenoso es útil en las situaciones clínicas en que es conveniente el bloqueo adrenérgico β inmediato (p. ej., para controlar la frecuencia de fibrilación auricular de conducción rápida). Debido a la eliminación muy rápida del esmolol, los efectos adversos debidos al bloqueo adrenérgico β en caso que ocurran, desaparecen rápido cuando se suspende el medicamento. Aunque el metanol es un metabolito del esmolol, no ha sido un problema clínico la intoxicación por metanol.

PRINCIPIOS DEL USO CLÍNICO DE ANTIARRÍTMICOS

Los compuestos que modifican la electrofisiología cardíaca a menudo tienen un margen muy pequeño entre las dosis necesarias para producir un efecto deseado y las que se relacionan con efectos adversos. Además, los antiarrítmicos pueden inducir arritmias nuevas, con consecuencias posiblemente letales. Para algunas arritmias están indicados los tratamientos no farmacológicos, como marcapaso cardíaco o desfibrilación eléctrica o la ablación de regiones "preescogidas" (Morady, 1999); en otras situaciones, no se requiere tratamiento aun cuando se detecta una arritmia. Por ende, es necesario aplicar los principios fundamentales de la terapéutica descritos aquí para optimar el tratamiento antiarrítmico.

1. Identificación y eliminación de factores precipitantes

Los factores que suelen precipitar arritmias cardíacas comprenden hipoxia, alteraciones de electrólitos (en especial hipopotasiemia), isquemia miocárdica y algunos medicamentos. Los antiarrítmicos, incluso los glucósidos cardíacos, no son los únicos compuestos que precipitan arritmias (cuadro 34-1). Por ejemplo, la *teofilina* es una causa frecuente de taquicardia auricular multifocal, que a veces es factible tratar simplemente por medio de reducción de la dosis de teofilina. La taquicardia ventricular polimorfa en entorchado no sólo puede surgir durante terapéutica con antiarrítmicos que prolongan el potencial de acción, sino también en la administración de otros medicamentos que ordinariamente no se clasifican como generadores de efectos sobre los canales

de iones. Éstos comprenden el antibiótico *eritromicina* (*véase* cap. 46); el antiprotozoico *pentamidina* (*véase* cap. 40) y algunos antipsicóticos, entre los que destacan la *tioridazina* (*véase* cap. 18).

2. Establecimiento de los objetivos de la terapéutica

Algunas arritmias no deben tratarse: el ejemplo del CAST. Las anormalidades del ritmo cardíaco son fácilmente detectables mediante diversos métodos de registro. Con todo, no ha de considerarse que la mera detección de una anormalidad significa necesidad de tratamiento. Esto se ilustró mejor en el Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). Se sabe que la presencia de latidos ectópicos ventriculares asintomáticos constituye un indicador del incremento de riesgo de muerte súbita debida a fibrilación ventricular en sujetos en convalecencia de un infarto de miocardio. En el CAST, los pacientes en quienes los latidos ectópicos ventriculares se suprimieron mediante los bloqueadores potentes de los canales de Na^+, *encainida* (ya no comercializada) o *flecainida*, quedaron asignados al azar a esos fármacos o a un placebo equivalente. De manera inesperada, la mortalidad fue dos a tres veces más alta entre los individuos tratados con los medicamentos, que en quienes recibieron placebo (CAST Investigators, 1989). En tanto se desconoce la explicación de este efecto, diversas líneas de pruebas sugieren que, en presencia de esos fármacos, los ataques transitorios de isquemia miocárdica, de taquicardia sinusal, o de ambos, pueden causar notoria lentitud de la conducción (porque esos compuestos poseen una $\tau_{recuperación}$ muy prolongada), lo cual da como resultado taquiarritmias ventriculares de reentrada letales (Ruskin, 1989; Ranger *et al.*, 1989; Akiyama *et al.*, 1991). Una consecuencia de este muy importante estudio clínico fue recalcar el concepto de que el tratamiento sólo debe iniciarse cuando sea posible identificar un beneficio claro para el enfermo. Cuando los síntomas son obviamente atribuibles a una arritmia activa, casi nunca hay grandes dudas con respecto a que la terminación de la arritmia resultará beneficiosa; si se utiliza tratamiento crónico para prevenir recurrencia de una arritmia, los riesgos pueden ser mayores (Roden, 1994). *Entre los antiarrítmicos que se analizan aquí, sólo se ha demostrado que los bloqueadores adrenérgicos β y, en menor magnitud, la amiodarona* (Connolly, 1999) *reducen la mortalidad durante terapéutica a largo plazo.*

Síntomas debidos a arritmias. Algunos individuos con una arritmia quizá no manifiesten síntomas; en estas circunstancias, será difícil establecer cualquier beneficio del tratamiento. Es posible que algunos pacientes se presenten con presíncope, síncope, o incluso paro cardíaco que puede ser originado por bradiarritmias o taquiarritmias. Otros enfermos tal vez tengan sensación de latidos cardíacos irregulares (p. ej., palpitaciones), que pueden generar síntomas mínimos en algunos individuos y ser minusvalidantes en otros. Es posible que los latidos cardíacos irregulares se deban a contracciones prematuras intermitentes o a arritmias sostenidas, como fibrilación auricular (que da como resultado frecuencia ventricular irregular) (fig. 34-9). Por último, los pacientes tal vez manifiesten síntomas generados por decremento del gasto cardíaco atribuible a arritmias. El síntoma más habitual es la disnea en reposo o de esfuerzo. Rara vez, la taquicardia sostenida puede producir síntomas sin "arritmia" (como palpitaciones), pero abatirá la función contráctil; estos pacientes pueden presentarse con insuficiencia cardíaca congestiva, que puede controlarse mediante tratamiento de la arritmia.

Elección entre métodos terapéuticos. Cuando se elige entre las opciones terapéuticas disponibles, es importante establecer objetivos de tratamiento claros. Por ejemplo, en sujetos con fibrilación auricular, hay tres opciones: 1) reducción de la respuesta ventricular mediante fármacos que bloquean el nudo AV, como digitálicos, verapamilo, diltiazem o antagonistas adrenérgicos β (cuadro 34-1); 2) restitución del ritmo normal y conservación del mismo, con medicamentos como quinidina, flecainida o amiodarona, o 3) decisión de no instituir tratamiento antiarrítmico, sobre todo si el paciente en verdad no tiene síntomas. Casi todos los sujetos con fibrilación auricular también se benefician de los anticoagulantes para disminuir la incidencia de accidente cerebrovascular, sean cuales sean los síntomas (Singer, 1996) (*véase* cap. 54).

Los factores que contribuyen a la elección de la terapéutica no sólo abarcan los síntomas, sino también el tipo de cardiopatía estructural y la extensión de la misma, el intervalo QT previo a la farmacoterapia, la coexistencia de enfermedad del sistema de conducción y presencia de padecimientos no cardíacos (cuadro 34-4). En el raro caso con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular, la respuesta ventricular puede ser en extremo rápida, y quizá se acelere de manera paradójica mediante bloqueadores del nudo auriculoventricular como digitálicos o bloqueadores de los canales de Ca^{2+}; bajo esas circunstancias, se han informado muertes debidas a la farmacoterapia.

La frecuencia y reproducibilidad de la arritmia ha de establecerse antes de iniciar el tratamiento, puesto que la variabilidad inherente en

Cuadro 34-4
Contraindicaciones específicas de antiarrítmicos en el paciente

PADECIMIENTO	EXCLUSIÓN/USO CON PRECAUCIÓN
Cardíacos:	
Insuficiencia cardíaca	Disopiramida, flecainida
Disfunción del nódulo sinusal o AV	Digoxina, verapamilo, diltiazem, antagonistas de los receptores adrenérgicos β, amiodarona
Síndrome de Wolff-Parkinson-White (riesgo de frecuencia en extremo rápida si aparece fibrilación auricular)	Digoxina, verapamilo, diltiazem
Enfermedad de conducción infranodular	Bloqueadores de los canales de Na^+, amiodarona
Antecedente de infarto de miocardio	Flecainida
Intervalo QT prolongado	Quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida, amiodarona
Trasplante cardíaco	Adenosina
No cardíacos:	
Diarrea	Quinidina
Prostatismo, glaucoma	Disopiramida
Artritis	Procainamida a largo plazo
Neumopatía	Amiodarona
Temblor	Mexiletina, tocainida (suspendida en Estados Unidos)
Estreñimiento	Verapamilo
Asma, vasculopatía periférica, hipoglucemia	Bloqueadores adrenérgicos β, propafenona

la aparición de arritmias tal vez sea confundida con un efecto beneficioso o adverso del fármaco. Las técnicas para esta valoración son registro del ritmo cardíaco durante periodos prolongados, o evaluación de la respuesta del corazón a latidos prematuros inducidos de manera artificial. También tiene importancia reconocer la posibilidad de que la farmacoterapia sólo resulte parcialmente eficaz: una merma notoria de la duración de los paroxismos de fibrilación auricular puede bastar para hacer que desaparezcan los síntomas, incluso si aún es posible detectar un ataque ocasional.

3. Minimización de los riesgos

Los antiarrítmicos pueden causar arritmias. Un riesgo plenamente identificado del tratamiento antiarrítmico es la posibilidad de provocar nuevas arritmias, con consecuencias que pueden poner en peligro la vida. Los antiarrítmicos suelen provocar arritmias por diferentes mecanismos (cuadro 34-1). Es necesario identificar estas arritmias provocadas por un medicamento porque el tratamiento adicional con antiarrítmicos suele exacerbar el problema, en tanto que el retiro del agente causal casi siempre cura el trastorno. Por tanto, es indispensable establecer un diagnóstico preciso y quizá sea necesario dirigir los tratamientos a los mecanismos subyacentes de las arritmias. Por ejemplo, la terapéutica de una taquicardia ventricular con verapamilo no sólo puede ser ineficaz sino también causar colapso cardiovascular catastrófico (Stewart *et al.*, 1986).

Vigilancia de la concentración plasmática. Algunos efectos adversos de los antiarrítmicos se relacionan con cifras plasmáticas excesivamente altas del medicamento. La medición de las concentraciones plasmáticas y el ajuste de la dosis para conservar las cifras dentro de un límite terapéutico descrito constituyen una manera útil para minimizar algunos efectos adversos. En muchos individuos, la aparición de reacciones adversas graves parece relacionarse con interacciones que comprenden al antiarrítmico (a menudo a las concentraciones plasmáticas habituales), factores transitorios como anormalidades de electrólitos o isquemia miocárdica, así como el tipo de cardiopatía subyacente y la extensión de la misma (Ruskin, 1989; Roden, 1994). Los factores como la generación de metabolitos activos no medidos, variabilidad en la eliminación de enantiómeros (que pueden generar efectos farmacológicos diferentes), y anormalidades específicas para enfermedad o para enantiómero de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas pueden complicar la interpretación de las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Contraindicaciones específicas para el paciente. Otra manera de minimizar las consecuencias adversas de los antiarrítmicos es evitar en absoluto algunos medicamentos en ciertos subgrupos de enfermos. Por ejemplo, en presencia de antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva hay propensión particular a insuficiencia cardíaca durante tratamiento con *disopiramida*. En otros casos, los efectos adversos de fármacos son difíciles de distinguir de exacerbaciones de enfermedad subyacente. La amiodarona origina neumopatía intersticial; su uso es inapropiado en sujetos con enfermedad pulmonar avanzada, en quienes sería difícil detectar la aparición de este efecto adverso en potencia letal. En el cuadro 34-4 se listan enfermedades específicas que constituyen contraindicaciones relativas o absolutas para fármacos específicos.

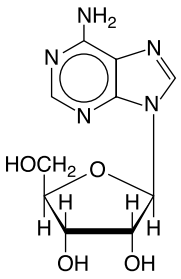
4. La electrofisiología del corazón como un "objetivo en movimiento"

La electrofisiología cardíaca varía de una manera muy dinámica en respuesta a influencias externas, como tono cambiante del sistema nervioso autónomo, isquemia miocárdica o dilatación miocárdica (Priori *et al.*, 1999). Por ejemplo, la isquemia miocárdica da como resultado cambios del K^+ extracelular que, a su vez, hacen que el potencial en reposo sea menos negativo, inactivan a los canales de Na^+, disminuyen la corriente del Na^+ y hacen lenta la conducción (Weiss *et al.*, 1991). Además, la isquemia miocárdica genera liberación de "metabolitos propios de isquemia", como lisofosfatidilcolina, que pueden alterar la función de los canales de iones; la isquemia también inactiva a los canales que por lo demás están en reposo, como los canales de K^+ inhibidos por ATP. De este modo, un corazón normal puede mostrar, en respuesta a isquemia miocárdica, cambios de potencial en reposo, velocidad de conducción, concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y de la repolarización, cualesquiera de los cuales crea entonces arritmias o altera la respuesta al tratamiento antiarrítmico.

ANTIARRÍTMICOS

En los cuadros 34-3 y 34-5 se presentan resúmenes de características electrofisiológicas y farmacocinéticas importantes de los fármacos que se consideran aquí. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} y los antagonistas adrenérgicos β se han considerado antes y en los capítulos 1 y 31 a 33, respectivamente. Los fármacos se presentan en orden alfabético.

Adenosina. La adenosina (ADENOCARD) es un nucleósido que ocurre de manera natural y se administra por vía intravenosa rápida para la terminación rápida de arritmias supraventriculares de reentrada (Lerman y Belardinelli, 1991). Se cree que los casos poco frecuentes de taquicardia ventricular, en pacientes con corazón por lo demás normal, están mediados por posdespolarizaciones tardías y pueden terminarse mediante adenosina. Esta última también se ha utilizado para producir hipotensión controlada durante algunos procedimientos quirúrgicos y en el diagnóstico de arteriopatía coronaria. El ATP por vía intravenosa parece producir efectos similares a los de la adenosina.



ADENOSINA

Efectos farmacológicos. Los efectos de la adenosina están mediados por su interacción con receptores de adenosina específicos acoplados a proteína G (*véase* cap. 11). La adenosina activa la corriente de K^+ sensible a acetilcolina en la aurícula y el nódulo sinusal y nudo auriculoventricular, lo que da como resultado acortamiento de la duración del potencial de acción, hiperpolarización y torna lenta la automaticidad normal (fig. 34-10*C*). La adenosina también inhibe los efectos electrofisiológicos del monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) intracelular aumentado, que ocurren con la estimulación simpática. Dado que la adenosina reduce las corrientes de Ca^{2+}, puede ser antiarrítmica al incrementar la refractariedad del nudo au-

Cuadro 34-5

Características farmacocinéticas y dosis de antiarrítmicos

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD *Reducida: metabolismo de primer paso*	UNIÓN A PROTEÍNAS >80%	ELIMINACIÓN *Renal*	ELIMINACIÓN *Hepática*	ELIMINACIÓN *Otras*	ELIMINACIÓN $t_{\frac{1}{2}}$*	METABOLITO(S) ACTIVO(S)	CONCENTRACIÓN TERAPÉUTICA EN PLASMA†	DOSIS USUALES‡ *Dosis de carga*	DOSIS USUALES‡ *Dosis de sostén*
(*N*-Acetil-procainamida)	(>80%)		(✓)			(6-10 h)		(10-20 µg/ml)		
Adenosina§					✓	<10 s			6-12 mg (sólo IV)	
Amiodarona		✓		✓		Semanas	✓	0.5-2 µg/ml	800-1 600 mg/día por 2-4 semanas (IV: 100-300 mg)	100-400 mg/día
Digitoxina	>80%	✓		✓		7-9 días	(Digoxina)	10-30 ng/ml		0.05-0.3 mg cada 24 h
Digoxina	~80%		✓			36 h		0.5-2.0 ng/ml	1 mg en 12-24 h	0.125-0.375 mg cada 24 h
Diltiazem	✓			✓		4 h	(x)		0.25-0.35 mg/kg en 10 min (IV)	5-15 mg/h (IV) 30-90 mg cada 6 h 120-300 mg cada 24 h¶
Disopiramida	>80%		✓	✓		4-10 h	(x)	2-5 µg/ml		100-200 mg cada 6 h 200-400 mg cada 12 h¶ 200-400 mg cada 12 h¶
Dofetilida	>80%		✓	(x)		7-10 h				0.25-0.5 mg cada 12 h¶¶
Esmolol					✓	5-10 min			0.5 mg/kg/min; puede repetirse por 2 (IV)	0.05-0.2 mg/kg min (IV)
Flecainida	>80%			✓		10-18 h		0.2-1 µg/ml		50-200 mg cada 12 h
Ibutilida	✓			✓		6 h			1 mg (IV) en 10 min; puede repetirse una vez 10 min después	
Lidocaína	✓	✓		✓		120 min	(x)	1.5-5 µg/ml	3-4 mg/kg en 20-30 min (IV)	1-4 mg/min (IV)
Mexiletina	>80%			✓		9-15 h		0.5-2 µg/ml		100-300 mg cada 8 h
Moricizina	✓	✓		✓		2-3 h	(x)			200-300 mg cada 8 h
Procainamida	>80%		✓	✓		3-4 h	✓	4-8 µg/ml	1 g (IV), administrado a 20 mg/min	1-4 mg/min (IV) 250-750 mg cada 3 h 500-1 000 mg cada 6 h¶

Cuadro 34-5

Características farmacocinéticas y dosis de antiarrítmicos (continuación)

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD *Reducida: metabolismo de primer paso*	UNIÓN A PROTEÍNAS >80%	ELIMINACIÓN *Renal*	ELIMINACIÓN *Hepática*	ELIMINACIÓN *Otras*	ELIMINACIÓN $t_{\frac{1}{2}}$*	METABOLITO(S) ACTIVO(S)	CONCENTRACIÓN TERAPÉUTICA EN PLASMA†	DOSIS USUALES‡ *Dosis de carga*	DOSIS USUALES‡ *Dosis de sostén*
Propafenona	✓			✓		2-32 h	✓	<1 µg/ml		150-300 mg cada 8 h
Propranolol	✓	✓		✓		4 h			1-3 mg (IV)	10-80 mg cada 6-8 h 80-240 mg cada 24 h¶
Quinidina	>80%	~80%	(x)	✓		4-10 h	✓	2-5 µg/ml		324-648 mg (gluconato) cada 8 h
Sotalol	>80%		✓			8 h		<5 µg/ml (?)		80-320 mg cada 12 h
Verapamilo	✓	✓		✓		3-7 h	✓		5-10 mg (IV)	80-120 mg cada 8 h 120-240 mg cada 24 h¶

(x): metabolito o vía de eliminación probablemente de importancia clínica menor. *La semivida de eliminación es uno, pero no el único, determinante de la frecuencia con que debe administrarse un medicamento a fin de conservar un efecto terapéutico y evitar toxicidad (*véase* cap. 5). Para algunos medicamentos con semividas de eliminación corta, es posible no obstante una posología poco frecuente, por ejemplo, propranolol o verapamilo. Las presentaciones que permiten la liberación lenta en el tubo digestivo de un compuesto que se elimina rápidamente (disponible para muchos fármacos, como procainamida, disopiramida, verapamilo, diltiazem y propranolol) también permiten dosis poco frecuentes. †La gama terapéutica está delimitada por una concentración plasmática bajo la cual no es probable el efecto terapéutico y la concentración superior sobre la cual se incrementa el riesgo de efectos adversos. Como se comenta en el texto, es posible que haya muchas reacciones adversas importantes a los antiarrítmicos a concentraciones "terapéuticas" en personas susceptibles. Cuando sólo se menciona un límite superior, aún no se define bien el límite inferior. La generación variable de metabolitos activos puede complicar además la interpretación de los datos sobre concentración del plasma (caps. 1 y 5). ‡Se presentan dosis orales a menos que se indique de otra manera. Las dosis se presentan a los límites sugeridos en adultos de talla promedio; es menos probable que las dosis más bajas causen toxicidad. Quizá se requieran dosis de sostén más bajas en pacientes con enfermedad renal o hepática. Las dosis de carga sólo están indicadas cuando es conveniente un efecto terapéutico antes que el tratamiento de sostén logre concentraciones del fármaco en los límites terapéuticos, por ejemplo, para tratamiento agudo (p. ej., lidocaína, verapamilo, adenosina) o cuando la semivida de eliminación es extremadamente larga (amiodarona). §Biodisponibilidad reducida por absorción incompleta. ¶Indica dosis sugeridas utilizando una presentación de liberación lenta. ¶¶Este fármaco sólo se encuentra en un sistema de distribución restringido (*véase* texto).

ABREVIATURAS: IV, vía intravenosa.

riculoventricular y al inhibir las posdespolarizaciones tardías desencadenadas por estimulación simpática.

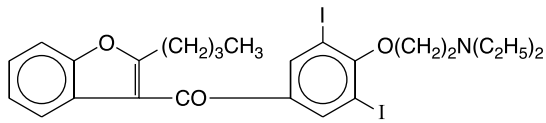
La administración de adenosina por vía intravenosa rápida en seres humanos de manera transitoria hace lenta la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción del nudo auriculoventricular e incrementa la refractariedad de este último. Una dosis rápida de adenosina produce activación simpática transitoria al interactuar con barorreceptores carotídeos (Biaggioni *et al.*, 1991); cuando se proporciona el fármaco por vía intravenosa lenta y continua, sobreviene hipotensión.

Efectos adversos. Una ventaja importante del tratamiento con adenosina es que los efectos adversos son de corta duración, puesto que el fármaco se elimina con mucha rapidez. La asístole transitoria (falta de cualquier ritmo cardíaco en absoluto) es frecuente, pero por lo general dura menos de 5 s y en realidad constituye el objetivo terapéutico. La mayoría de los pacientes percibe una sensación de plenitud torácica y disnea cuando se administran dosis terapéuticas de adenosina (6 a 12 mg). Rara vez, una dosis rápida de adenosina puede precipitar broncoespasmo o fibrilación ventricular probablemente por acortamiento heterogéneo de los potenciales de acción auriculares.

Farmacocinética clínica. La adenosina se elimina con una semivida de segundos mediante captación mediada por acarreador, lo cual ocurre en casi todos los tipos de célula, incluso el endotelio, y el metabolismo subsecuente por la desaminasa de adenosina. La adenosina quizás es el único fármaco cuya eficacia requiere una dosis por vía intravenosa rápida, de preferencia mediante un catéter intravenoso central grande; la administración lenta da como resultado eliminación del fármaco antes de su llegada al corazón.

Los efectos de la adenosina están potenciados en sujetos que reciben *dipiridamol*, un inhibidor de la captación de adenosina, y en receptores de trasplante cardíaco debido a hipersensibilidad por desnervación. Las metilxantinas (*véase* cap. 27), como la teofilina y la cafeína, bloquean a los receptores de adenosina; por ende, se requieren dosis más grandes que lo habitual para producir un efecto antiarrítmico en quienes han consumido esos compuestos en bebidas o como tratamiento.

Amiodarona. La *amiodarona* (CORDARONE, PACERONE) origina muchos efectos farmacológicos, ninguno de los cuales está enlazado con claridad con sus propiedades supresoras de arritmias (Mason, 1987). La amiodarona es un análogo estructural de la hormona tiroidea, y algunas de sus reacciones antiarrítmicas y su toxicidad son atribuibles a interacción con receptores de hormona tiroidea nucleares. La amiodarona es muy lipófila, se concentra en muchos tejidos y se elimina con lentitud extrema; en consecuencia, los efectos adversos pueden desaparecer muy lentamente. En Estados Unidos, el fármaco en la actualidad está indicado en el tratamiento por vía oral en sujetos con taquicardia o fibrilación ventriculares recurrentes, resistente a otros compuestos. La amiodarona por vía oral también es eficaz en la conservación del ritmo sinusal en sujetos con fibrilación auricular (Connolly, 1999). Está indicada una forma intravenosa para terminar de inmediato la taquicardia o fibrilación auricular (Kowey *et al.*, 1995) y está sustituyendo a la lidocaína como terapéutica de primera línea para paros cardíacos fuera del hospital (Dorian *et al.*, 2002). Estudios clínicos de amiodarona oral demostraron un efecto beneficioso moderado en la mortalidad después del infarto agudo de miocardio (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators, 1997). A pesar de las incertidumbres sobre sus mecanismos de acción y la posibilidad de toxicidad importante, en la actualidad se utiliza muy ampliamente la amiodarona en el tratamiento de arritmias comunes, como fibrilación auricular (Roy *et al.*, 2000).



AMIODARONA

Efectos farmacológicos. Los estudios de los efectos agudos de la amiodarona en sistemas *in vitro* se complican por su insolubilidad en agua, lo cual requiere utilizar solventes como dimetilsulfóxido. Los efectos de la amiodarona pueden ser mediados por alteración del ambiente lípido de los canales de iones (Herbette *et al.*, 1988). Este fármaco bloquea canales de Na^+ inactivados y posee una tasa de recuperación luego de bloqueo relativamente rápida (constante de tiempo de casi 1.6 s). También disminuye la corriente de Ca^{2+} y corrientes transitorias rectificadora tardía hacia afuera y rectificadora hacia adentro de K^+, y genera un efecto bloqueador adrenérgico no competitivo. La amiodarona es un potente inhibidor de la automaticidad anormal y casi siempre prolonga la duración del potencial de acción. También disminuye la velocidad de conducción mediante bloqueo de los canales de Na^+, así como por medio de un efecto (que se entiende poco) sobre el acoplamiento entre una célula y otra, que puede tener importancia especial en tejido enfermo (Levine *et al.*, 1988). Las prolongaciones de PR, QRS y QT así como la bradicardia sinusal son frecuentes en el transcurso del tratamiento a largo plazo. La amiodarona prolonga la refractariedad de todos los tejidos cardíacos; el bloqueo de canales de Na^+, la repolarización tardía debida a bloqueo de los canales de K^+ y la inhibición del acoplamiento entre una célula y otra pueden contribuir a este efecto.

Efectos adversos. La hipotensión generada por vasodilatación y depresión del rendimiento miocárdico es frecuente con la forma de amiodarona por vía intravenosa y puede depender en parte del solvente. En tanto es posible que haya depresión de la contractilidad durante la terapéutica a largo plazo, es poco frecuente. A pesar de la administración de dosis altas que causarían toxicidad importante si se continuaran por tiempo prolongado, son muy raros los efectos adversos durante regímenes orales de carga del medicamento, que requieren típicamente varias semanas. Algunos pacientes ocasionales presentan náusea durante la fase de carga, que responde a una disminución de la dosis diaria.

Los efectos adversos en el transcurso de la terapéutica a largo plazo se han relacionado tanto con la cantidad de la dosis diaria de sostén, así como con la dosis acumulativa (es

decir, con la duración del tratamiento), lo cual sugiere que tal vez se originen de la acumulación en tejidos. La consecuencia adversa más grave durante la terapéutica a largo plazo con amiodarona es la fibrosis pulmonar, la cual puede ser rápidamente progresiva y letal. La neumopatía subyacente, las dosis ≥400 mg/día y fenómenos adversos pulmonares recientes, como neumonía, parecen constituir factores de riesgo (Dusman *et al.*, 1990). Las radiografías de tórax o los estudios de función pulmonar, seriados, detectan toxicidad temprana por amiodarona, pero la vigilancia de las concentraciones plasmáticas no ha resultado útil. A dosis bajas, como ≤200 mg/día utilizados en la fibrilación auricular, la toxicidad pulmonar es rara. Otros efectos adversos durante el tratamiento prolongado son microdepósitos corneales (que con frecuencia son asintomáticos), disfunción hepática, síntomas neuromusculares (más comúnmente neuropatía periférica o debilidad de músculos proximales), fotosensibilidad e hipertiroidismo o hipotiroidismo. En el capítulo 56 se comentan más ampliamente los múltiples efectos de la amiodarona en la función tiroidea. El tratamiento para la toxicidad pulmonar que pone en peligro la vida consiste en retirar el fármaco y medidas de apoyo, incluso corticosteroides, reducir la dosis tal vez baste si el fármaco se considera necesario y el efecto adverso no pone en peligro la vida. A pesar de la notoria prolongación de QT, y de la bradicardia características del tratamiento prolongado con amiodarona, la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado y otras taquiarritmias farmacoinducidas son poco frecuentes.

Farmacocinética clínica. La biodisponibilidad de la amiodarona es incompleta (casi 30%), quizá debido a absorción inadecuada. Esta biodisponibilidad reducida tiene importancia en el cálculo de regímenes de dosis equivalentes cuando se pasa de tratamiento por vía intravenosa al de vía oral. El fármaco se distribuye en los lípidos; por ejemplo, se han informado proporciones entre concentración en tejido cardíaco y plasma >20:1, y entre lípidos y plasma >300:1. Después del inicio de tratamiento con amiodarona, se requieren varias semanas para que aparezcan incrementos de la refractariedad, un marcador del efecto farmacológico. La amiodarona sufre metabolismo hepático hacia desetilamiodarona por citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) 3A4 hasta formar un metabolito con efectos farmacológicos similares a los del fármaco original. Cuando se suspende el tratamiento con amiodarona en un paciente que lo ha estado recibiendo varios años, las concentraciones plasmáticas declinan con una semivida de semanas a meses. No se encuentra bien establecido el mecanismo por el cual se eliminan la amiodarona y la desetilamiodarona.

Se ha propuesto un límite de concentración plasmática terapéutica de amiodarona de 0.5 a 2 μg/ml. Sin embargo, la eficacia parece depender por igual de la duración del tratamiento como de la concentración plasmática y las cifras plasmáticas altas son inútiles para predecir toxicidad (Dusman *et al.*, 1990). Debido a la acumulación lenta de la amiodarona en los tejidos, por lo general se administra un régimen de saturación por vía oral con dosis altas (p. ej., 800 a 1 600 mg/día) durante varias semanas y después se inicia tratamiento de sostén. La dosis de sostén se ajusta con base en los efectos adversos y las arritmias que se están tratando. Si la arritmia de presentación pone en peligro la vida, por lo general se utilizan dosis >300 mg/día, a menos que haya toxicidad clara. Por otro lado, se utilizan dosis de sostén ≤200 mg/día si la recurrencia de una arritmia se tolera, como en pacientes con fibrilación auricular. Debido a la eliminación muy lenta del fármaco, se administra una vez al día, y la omisión de una o dos dosis durante tratamiento prolongado casi nunca da como resultado recidiva de la arritmia.

No se requieren ajustes de la dosis en padecimientos como disfunción hepática, renal o cardíaca. La amiodarona constituye un potente inhibidor del metabolismo hepático o de la eliminación renal de muchos compuestos. Los mecanismos identificados hasta la fecha abarcan inhibición de CYP3A4 y CYP2C9 y de la glucoproteína P (*véase* cap. 3). Las dosis de warfarina, otros antiarrítmicos (flecainida, procainamida, quinidina), o digoxina tal vez requieran reducción durante el tratamiento con amiodarona.

Bretilio. El *bretilio* es un compuesto del amonio cuaternario que prolonga los potenciales de acción cardíacos e interfiere con la recaptación de noradrenalina por neuronas simpáticas. En años pretéritos, se utilizaba el bretilio para tratar la fibrilación ventricular y prevenir su recurrencia; este medicamento ya no está disponible.

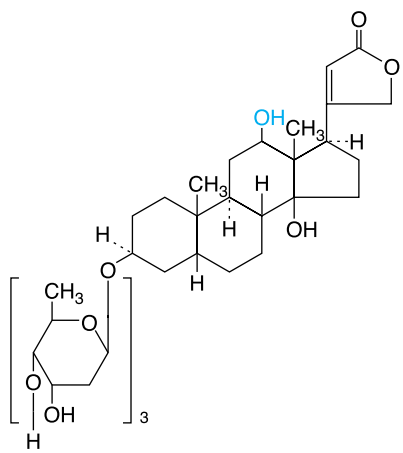
Glucósidos cardíacos. ***Efectos farmacológicos.*** Los glucósidos digitálicos generan efectos inotrópicos positivos y se utilizan ampliamente en sujetos con insuficiencia cardíaca (*véase* cap. 33). Su efecto inotrópico depende de incremento del Ca^{2+} intracelular (Smith, 1988), que también forma la base para arritmias relacionadas con intoxicación por glucósidos cardíacos. Éstos incrementan la pendiente de fase 4 (es decir, aumentan la tasa de automaticidad), en especial si la $[K]_o$ es baja. Algunos, como la digoxina, producen notorios efectos vagotónicos, lo cual da como resultado inhibición de las corrientes del Ca^{2+} en el nudo auriculoventricular y activación de las corrientes de K^+ en la aurícula mediadas por acetilcolina. De este modo, los principales efectos electrofisiológicos "indirectos" de los glucósidos cardíacos constan de hiperpolarización, acortamiento de los potenciales de acción auriculares e incrementos de la refractariedad del nudo auriculoventricular. Este último fenómeno explica la utilidad de los digitálicos en la terminación de arritmias de reentrada que comprenden el nudo auriculoventricular y en el control de la respuesta ventricular en individuos con fibrilación auricular. Los glucósidos cardíacos pueden resultar en especial útiles en esta última situación, puesto que muchos de esos pacientes presentan insuficiencia cardíaca, que puede exacerbarse por otros bloqueadores del nudo auriculoventricular, como bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, o los antagonistas de receptores adrenérgicos β. Empero, en muchos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, el impulso simpático está muy aumentado, de modo que los digitálicos no son muy eficaces para disminuir la frecuencia; por otro lado, incluso un decremento moderado de la frecuencia a veces ayuda a aminorar la insuficiencia cardíaca. De manera similar, en otros padecimientos en los cuales el tono simpático alto impulsa la conducción auriculoventricular rápida

(p. ej., neumopatía crónica, tirotoxicosis), es posible que el tratamiento con digitálicos sólo resulte marginalmente eficaz para hacer lenta la frecuencia. En pacientes de trasplante de corazón, en quienes se suprimió la inervación, los glucósidos cardíacos son ineficaces para controlar la frecuencia. La actividad simpática aumentada y la hipoxia pueden potenciar cambios de la automaticidad y posdespolarizaciones tardías inducidos por fármacos, lo cual incrementa el riesgo de toxicidad por digitálicos. Otra característica que genera complicaciones en la tirotoxicosis es el incremento de la depuración de digoxina. Los principales efectos en el ECG de los glucósidos cardíacos comprenden prolongación de PR y una alteración inespecífica de la repolarización ventricular (manifestado por depresión en el segmento ST), cuyo mecanismo fundamental no se entiende bien.

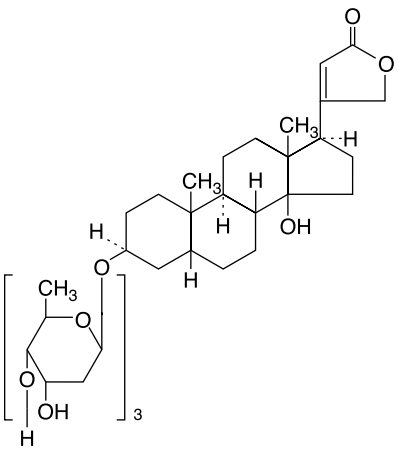
Efectos adversos. Debido al índice terapéutico bajo de los glucósidos cardíacos, su toxicidad es un problema clínico común (*véase* cap. 33). Las manifestaciones usuales son arritmias, náusea, alteraciones de la función cognitiva y visión borrosa o amarilla. Las concentraciones séricas altas de digital, la hipoxia (p. ej., debida a una enfermedad pulmonar crónica) y las anormalidades electrolíticas (como hipopotasiemia, hipomagnesiemia e hipercalciemia) predisponen a los pacientes a arritmias inducidas por digital. En tanto la intoxicación por digitálicos puede causar casi cualquier arritmia, ciertos tipos de arritmias son característicos. Las arritmias que deben generar fuerte sospecha de intoxicación por estos compuestos son aquellas en las cuales ocurren taquicardias relacionadas con posdespolarizaciones tardías, con deterioro de la función del nódulo sinusal o del nudo auriculoventricular. La taquicardia auricular con bloqueo auriculoventricular es "clásica", pero también pueden ocurrir bigeminismo ventricular (latidos sinusales que alternan con latidos de origen ventricular), taquicardia ventricular "bidireccional" (un padecimiento poco frecuente), taquicardias de unión auriculoventricular y diversos grados de bloqueo auriculoventricular. Con la intoxicación grave (p. ej., ingestión con fines suicidas), se observan hipopotasiemia grave por intoxicación de Na^+,K^+-ATPasa y bradiarritmias profundas que pueden no desaparecer con tratamiento a base de marcapasos. En pacientes con cifras séricas altas de digitálicos, probablemente hay aumento del riesgo de precipitar fibrilación ventricular por cardioversión con corriente directa; en aquellos que presentan cifras sanguíneas terapéuticas, dicho tipo de cardioversión puede aplicarse sin riesgos.

Las formas menores de intoxicación por glucósidos cardíacos tal vez no requieran tratamiento específico más allá de vigilar el ritmo cardíaco hasta que desaparecen los síntomas y signos de toxicidad. La bradicardia sinusal y el bloqueo auriculoventricular a menudo muestran respuesta a la atropina por vía intravenosa, pero el efecto es transitorio. Se ha utilizado Mg^{2+} con buenos resultados en algunos pacientes con taquicardia inducida por digitálicos. Cualquier arritmia grave ha de tratarse con fragmentos de Fab (DIGIBIND) contra digoxina que son muy eficaces para unirse a digoxina y digitoxina, lo cual aumenta mucho la excreción renal de esos medicamentos (*véase* cap. 33). Las concentraciones séricas de glucósidos se incrementan de manera notoria con anticuerpos contra digitálicos, pero éstos conforman fármaco unido (sin actividad farmacológica). Para disfunción avanzada del nódulo sinusal o nudo auriculoventricular, tal vez se necesite marcapaso cardíaco temporal. Los digitálicos generan efectos vasoconstrictores arteriales directos que pueden ser en especial nocivos en sujetos con ateroesclerosis avanzada que reciben fármaco por vía intravenosa; se ha informado isquemia en los lechos mesentérico y coronario.

Farmacocinética clínica. El glucósido digitálico que se utiliza con mayor frecuencia en Estados Unidos es la *digoxina* (LANOXIN), aunque también se usa *digitoxina* (varios preparados genéricos) en el tratamiento crónico por vía oral. La biodisponibilidad de la digoxina en tabletas es incompleta (75%), pero la de las cápsulas es mayor de 90%. En algunos individuos, la microflora intestinal puede metabolizar a la digoxina, lo cual origina gran reducción de la biodisponibilidad del medicamento. En esos sujetos, se requieren dosis más altas que las habituales para alcanzar eficacia clínica; la toxicidad constituye un riesgo grave si se administran antibióticos como *tetraciclina* o eritromicina, los cuales destruyen la microflora intestinal. También pudiera intervenir la inhibición de la glucoproteína P (*véase* más adelante en este capítulo). La digoxina está unida a proteína 20 a 30%. Los efectos antiarrítmicos de este fármaco pueden lograrse con tratamiento por vía intravenosa u oral. Con todo, la distribución de la digoxina hacia el sitio o los sitios efectores es relativamente lenta; por ende, incluso con terapéutica por vía intravenosa, hay varias horas de retraso entre la administración del fármaco y la aparición de efectos farmacológicos sensibles de medición, como prolongación del intervalo PR o lentitud de la frecuencia ventricular en fibrilación auricular. Para evitar intoxicación por digitálicos, se proporciona un régimen de saturación de alrededor de 1 a 1.5 mg de digoxina administrados durante 24 h. La medición de la concentración sérica de digoxina después de distribución y el ajuste de la dosis diaria (0.125 a 0.375 mg) para conservar concentraciones de 0.5 a 2 ng/ml son útiles durante el tratamiento a largo plazo con digoxina (cuadro 34-5). Algunos pacientes tal vez requieran y toleren cifras más altas, pero con mayor riesgo de efectos adversos.



DIGOXINA

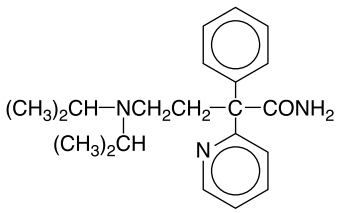


DIGITOXINA

La semivida de eliminación de la digoxina regularmente es de 36 h, de modo que las dosis de sostén se administran una vez al día. La excreción renal de fármacos sin cambios explica más de 80% de la eliminación de digoxina. En pacientes con alteraciones de la excreción debido a insuficiencia renal o en sujetos hipotiroideos, es necesario reducir las dosis de digoxina (o aumentar el intervalo de administración) y vigilar de modo constante las concentraciones séricas. La digitoxina sufre de manera primaria metabolismo hepático y puede ser útil en sujetos con disfunción renal fluctuante o avanzada. Los fármacos como la *fenilhidantoína* o la *rifampicina*, que inducen metabolismo hepático, aceleran el metabolismo de digitoxina (*véase* cap. 3). Su semivida de eliminación es aún más prolongada que la de la digoxina (unos siete días); está muy unida a proteína y su límite terapéutico es de 10 a 30 ng/mililitro.

Amiodarona, quinidina, verapamilo, diltiazem, *ciclosporina*, *itraconazol*, propafenona y flecainida disminuyen la depuración de digoxina, probablemente por inhibición de la glucoproteína P, la principal vía de eliminación de la digoxina (Fromm *et al.*, 1999). Las nuevas concentraciones de digoxina en estado estable se obtienen después de cuatro a cinco semividas, es decir, alrededor de una semana. La toxicidad por digital se presenta con tanta frecuencia con quinidina o amiodarona que cuando se inician estos medicamentos se disminuye de manera sistemática la dosis de digoxina. En todos los casos, deben medirse con regularidad las concentraciones de digoxina y ajustarse la dosis si es necesario. La hipopotasiemia, que puede ser causada por muchos medicamentos (p. ej., diuréticos, *anfotericina B* y corticosteroides), potenciará las arritmias inducidas por digital.

Disopiramida. La *disopiramida* (NORPACE, otros compuestos) produce efectos electrofisiológicos muy similares a los de la quinidina, pero los fármacos poseen espectros de efectos adversos diferentes (Morady *et al.*, 1982). La disopiramida se utiliza para conservar el ritmo sinusal en pacientes con aleteo o fibrilación auricular y para prevenir recurrencia de taquicardia o fibrilación ventricular. La disopiramida se prescribe como un racemato. Su estructura se muestra a continuación.

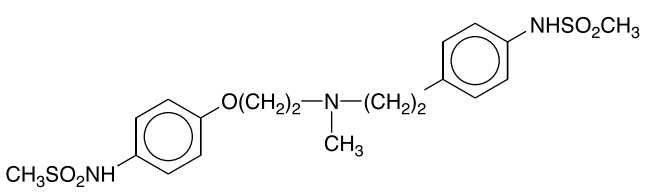


DISOPIRAMIDA

Efectos farmacológicos y adversos. Los efectos electrofisiológicos *in vitro* de la disopiramida *S*-(+) son similares a los de la quinidina. El enantiómero *R*-(−) produce bloqueo similar de los canales de Na^+, pero no prolonga los potenciales de acción cardíacos. Al contrario de la quinidina, la disopiramida racémica no es un antagonista de los receptores adrenérgicos α, pero genera notorios efectos anticolinérgicos, lo cual explica muchas de sus consecuencias adversas. Éstas comprenden precipitación de glaucoma, estreñimiento, boca seca y retención urinaria; esta última es más frecuente en varones con alteraciones de la próstata, pero puede sobrevenir en mujeres. La disopiramida suele deprimir la contractilidad y precipitar insuficiencia cardíaca (Podrid *et al.*, 1980), así como originar taquicardia ventricular polimorfa en entorchado.

Farmacocinética clínica. La disopiramida se absorbe bien. La unión a proteínas plasmáticas depende de la concentración, de tal manera que un incremento pequeño de la concentración total puede constituir un incremento proporcionalmente más grande de las cifras de fármaco libre (Lima *et al.*, 1981). La disopiramida se elimina mediante metabolismo hepático (hacia un metabolito débilmente activo) y excreción renal del fármaco sin cambios. Es necesario reducir la dosis en sujetos con disfunción renal. Es posible que se requieran dosis más altas que las habituales en pacientes que reciben medicamentos como fenilhidantoína, que inducen el metabolismo hepático.

Dofetilida. La *dofetilida* (TIKOSYN) es un bloqueador I_{Kr} potente y "puro". Como resultado de dicha especificidad, prácticamente no tiene efectos extracardíacos. Es eficaz para conservar el ritmo sinusal en individuos con fibrilación auricular. En los estudios DIAMOND (Torp-Pedersen *et al.*, 1999), la dofetilida no modificó las cifras de mortalidad en personas con insuficiencia cardíaca avanzada o en las que convalecían de un infarto agudo de miocardio. En la actualidad se le obtiene por medio de un sistema de distribución restringido que abarca sólo médicos, hospitales y otras instituciones donde funcionan programas educativos especiales que cubren la posología apropiada y el inicio del tratamiento.

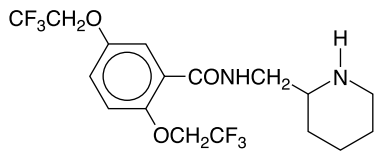


DOFETILIDA

Efectos adversos. En 1 a 3% de individuos en investigaciones clínicas surgió taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, en quienes se aplicaron los criterios de exclusión estrictos (como hipopotasiemia) y se utilizó el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar cualquier prolongación extraordinaria del intervalo QT en el hospital. Se desconoce la incidencia de dicho efecto adverso durante el uso más amplio del fármaco, que comenzó a distribuirse en el mercado en el año 2000. Otros efectos adversos no fueron más frecuentes que los del placebo durante los estudios preclínicos.

Farmacocinética clínica. La mayor parte de la dosis de dofetilida se excreta sin cambios por los riñones. En personas con insuficiencia renal leve o moderada se necesita disminuir la dosis con base en las cifras de la depuración de creatinina y así llevar al mínimo el riesgo de que aparezca taquicardia ventricular polimorfa en entorchado. El fármaco no se utilizará en individuos con insuficiencia renal avanzada y tampoco con inhibidores del transporte de cationes de riñones. La dofetilida también pasa por una fase pequeña de metabolismo en el hígado.

Flecainida. Se cree que los efectos del tratamiento con flecainida (TAMBOCOR) son atribuibles a la $\tau_{recuperación}$ muy prolongada del medicamento por bloqueo de los canales de Na^+ (Roden y Woosley, 1986a). En el estudio CAST, la flecainida aumentó la mortalidad en sujetos que se hallaban en convalecencia de infarto de miocardio (CAST Investigators, 1989). Con todo, aún se prescribe para conservar el ritmo sinusal en personas con arritmias supraventriculares, incluso fibrilación auricular en quienes no hay cardiopatía estructural (Anderson *et al.*, 1989; Henthorn *et al.*, 1991).



FLECAINIDA

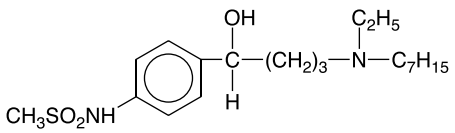
Efectos farmacológicos. La flecainida bloquea la corriente del Na^+ y la corriente del K^+ rectificadora tardía (I_{Kr}) a concentraciones similares *in vitro*, 1 a 2 μM (Ikeda *et al.*, 1985; Follmer y Colatsky, 1990). También bloquea las corrientes del Ca^{2+} *in vitro*. La duración del potencial de acción está acortada en las células de Purkinje (quizá debido a bloqueo de los canales de Na^+ de abertura tardía), pero prolongada en células ventriculares, tal vez por bloqueo de la corriente rectificadora tardía (Ikeda *et al.*, 1985). La flecainida no causa posdespolarizaciones tempranas *in vitro* o taquicardia ventricular polimorfa en entorchado. En el tejido auricular, prolonga los potenciales de acción de manera desproporcionada a frecuencias rápidas, un efecto farmacológico antiarrítmico en especial deseable; este efecto contrasta con el de la quinidina, que prolonga más los potenciales de acción auriculares a frecuencias más lentas (Wang *et al.*, 1990). La flecainida incrementa la duración de PR, QRS y QT, incluso a frecuencias cardíacas normales.

Efectos adversos. La flecainida produce pocas molestias subjetivas en la mayoría de los enfermos; la visión borrosa relacionada con la dosis es el efecto adverso no cardíaco más frecuente. Puede exacerbar insuficiencia cardíaca congestiva en sujetos con depresión del rendimiento del ventrículo izquierdo. Los efectos adversos son graves y son provocados por desencadenamiento de arritmias en potencia letales, o exacerbación de las mismas. Éstos incluyen aceleración de la frecuencia ventricular en sujetos con aleteo auricular, incremento de la frecuencia de crisis de taquicardia ventricular de reentrada y aumento de la mortalidad en pacientes que se encuentran en convalecencia luego de infarto (Crijns *et al.*, 1988; CAST Investigators, 1989; Ranger *et al.*, 1989). Como se comentó, quizá todos esos efectos puedan atribuirse al bloqueo de los canales de Na^+. La flecainida también causa bloqueo cardíaco en pacientes con enfermedad del sistema de conducción.

Farmacocinética clínica. La flecainida se absorbe bien. La semivida de eliminación es más breve con la acidificación de la orina (10 h) que con la alcalinización de esta última (17 h); de cualquier modo, es lo bastante prolongada como para permitir posología dos veces al día (cuadro 34-5). La eliminación ocurre tanto por excreción renal del fármaco sin cambios, como por metabolismo hepático hacia metabolitos inactivos. Este último se encuentra mediado por la enzima distribuida de manera polimorfa CYP2D6 (*véase* cap. 3) (Gross *et al.*, 1989). No obstante, incluso en quienes falta esta vía debido a polimorfismo genético o inhibición por otros compuestos (es decir, quinidina, fluoxetina), la excreción renal por lo regular basta para evitar acumulación del medicamento. En el raro caso con disfunción renal y falta de CYP2D6 activo, la flecainida se acumula hasta alcanzar concentraciones plasmáticas tóxicas. Este último fármaco es un racemato, pero no hay diferencias en los efectos electrofisiológicos o en la cinética de eliminación de sus enantiómeros (Kroemer *et al.*, 1989). Algunos informes han sugerido que las concentraciones plasmáticas de flecainida mayores de 1 μg/ml deben evitarse para minimizar el riesgo de toxicidad por dicho medicamento; sin embargo, en pacientes sensibles es posible que los efectos electrofisiológicos adversos del tratamiento con flecainida ocurran a cifras plasmáticas terapéuticas.

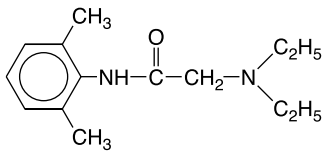
Ibutilida. La ibutilida (CORVERT) es un bloqueador de I_{Kr} que en algunos sistemas también activa una corriente de entrada de sodio (Murray, 1998). El efecto de prolongación del potencial de acción que muestra el fármaco puede depender de uno y otro mecanismos. La ibutilida se administra en goteo rápido (1 mg en 10 min) para la conversión inmediata de fibrilación o aleteo (flúter) auriculares, en ritmo sinusal. La rapidez con que es eficaz es mayor en individuos con aleteo auricular (50 a 70%) que en quienes tienen fibrilación auricular (30 a 50%). En el segundo caso, la velocidad de conversión es menor en personas en quienes la arritmia ha estado presente durante semanas o meses, en comparación con aquellas que han presentado tal anormalidad sólo durante días. El principal efecto de la ibutilida es la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, que se observa incluso en 6% de sujetos y que obliga a cardioversión inmediata incluso

en 33% de tal subgrupo. El metabolismo de primer paso es muy extenso con este fármaco y por ello no se le utiliza en la forma ingerible. Es eliminado por el metabolismo del hígado y tiene una semivida de 2 a 12 h (promedio, 6 h).



IBUTILIDA

Lidocaína. La lidocaína (XYLOCAINE) es un anestésico local que también es útil en el tratamiento intensivo por vía intravenosa de arritmias ventriculares. Cuando se administró dicho fármaco en todos los pacientes con sospecha de infarto de miocardio, se redujo la incidencia de fibrilación ventricular (Lie *et al.*, 1974). Empero, la supervivencia hasta el egreso del hospital tendió a disminuir (Hine *et al.*, 1989), quizá debido a bloqueo cardíaco o insuficiencia cardíaca congestiva exacerbados por lidocaína. Por ende, esta última ya no se administra de manera sistemática en todos los pacientes en unidades de cuidados coronarios.



LIDOCAÍNA

Efectos farmacológicos. La lidocaína bloquea los canales de Na^+ cardíacos tanto abiertos como inactivados. Los datos de estudios *in vitro* sugieren que el bloqueo inducido por lidocaína refleja una mayor posibilidad de que la proteína del canal de sodio asuma una conformación no conductora, en presencia del fármaco (Balser *et al.*, 1996). La recuperación luego del bloqueo es muy rápida, de modo que la lidocaína produce más efectos en tejidos despolarizados (p. ej., con isquemia), o impulsados de manera rápida. La lidocaína es inútil en arritmias auriculares, tal vez porque los potenciales de acción auriculares son tan breves que el canal de Na^+ sólo se encuentra brevemente en el estado inactivado en comparación con los tiempos diastólicos (de recuperación) que son relativamente prolongados (Snyders *et al.*, 1991). En algunos estudios, dicho fármaco aumentó la corriente a través de canales rectificadores hacia adentro, pero se desconoce la importancia clínica de este efecto. La lidocaína puede hiperpolarizar fibras de Purkinje despolarizadas por $[K]_o$ baja o dilatación; el incremento de la velocidad de conducción resultante puede ser antiarrítmico en reentrada.

La lidocaína disminuye la automaticidad al reducir la pendiente de fase 4 y alterar el umbral para excitabilidad. La duración del potencial de acción no suele quedar afectada, o se acorta; ese acortamiento se debe a bloqueo de los pocos canales de Na^+ que se inactivan en etapas tardías durante el potencial de acción cardíaca. La lidocaína casi nunca genera efecto importante sobre la duración de PR o del QRS; no hay alteración de QT, o se encuentra un poco acortado. El medicamento produce poco efecto sobre la función hemodinámica, aunque se han informado casos poco frecuentes de exacerbaciones de insuficiencia cardíaca relacionadas con lidocaína, sobre todo en sujetos con grandes deficiencias de la función del ventrículo izquierdo.

Efectos adversos. Cuando se administra con rapidez una dosis grande de lidocaína por vía intravenosa, tal vez haya crisis convulsivas. Si las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan con lentitud por arriba del límite terapéutico, como puede suceder durante tratamiento de sostén, son más habituales temblor, disartria y alteraciones del conocimiento. El nistagmo constituye un signo temprano de toxicidad por lidocaína.

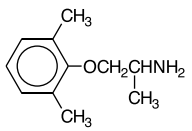
Farmacocinética clínica. La lidocaína se absorbe bien, pero sufre metabolismo hepático de primer paso, extenso aunque variable; de este modo, el uso oral del fármaco es inapropiado. En teoría, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de lidocaína se conservan administrándola de modo intermitente por vía intramuscular, pero se prefiere la vía intravenosa (cuadro 34-5). Los metabolitos de lidocaína, xilidida de glicina (GX) y xilidida de monoetilglicina son menos potentes como bloqueadores de los canales de Na^+ que el fármaco original. La xilidida de glicina y la lidocaína parecen competir por el acceso al canal de Na^+, lo cual sugiere que con administraciones durante las cuales se acumula la xilidida de glicina, la eficacia de la lidocaína quizá disminuya (Bennett *et al.*, 1988). Con suministro mayor de 24 h se reduce la depuración de lidocaína, efecto que se ha atribuido a competencia entre el fármaco original y los metabolitos por el acceso a las enzimas hepáticas que metabolizan medicamentos.

Las concentraciones plasmáticas de lidocaína declinan de manera biexponencial después de una dosis única por vía intravenosa, lo cual indica que se requiere un modelo de múltiples compartimientos para analizar la eliminación de lidocaína. La disminución inicial de la lidocaína plasmática después de proporcionarla por vía intravenosa es rápida, con semivida de casi 8 min y manifiesta distribución desde el compartimiento central hacia los tejidos periféricos. La semivida de eliminación terminal, por lo general de casi 100 a 120 min, significa eliminación del fármaco por metabolismo hepático. La eficacia de la lidocaína depende de la conservación de concentraciones plasmáticas terapéuticas en el compartimiento central. Por ende, proporcionar una dosis única por vía intravenosa rápida de lidocaína puede suprimir de manera transitoria la arritmia, pero este efecto se disipa con rapidez conforme el medicamento se distribuye y hay decremento de las concentraciones en el compartimiento central. Para evitar esta pérdida de la eficacia relacionada con la distribución, se utiliza un régimen de saturación de 3 a 4 mg/kg durante 20 a 30 min, por ejemplo, una dosis inicial de 100 mg seguida por 50 mg cada 8 min, tres dosis. Después, es posible conservar concentraciones estables en plasma administrando 1 a 4 mg/min, que reemplaza el fármaco eliminado por medio de metabolismo hepático. El tiempo para lograr cifras de estado estable de lidocaína es de alrededor de 8 a 10 h. Si la tasa de administración de sostén elegida es demasiado baja, las arritmias pueden recurrir horas después de la institución de tratamiento al parecer satisfactorio. Por otro lado, si la tasa es demasiado alta quizá sobrevenga toxicidad. En uno u otro caso, la medición sistemática de la concentración plasmática

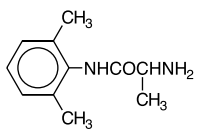
de lidocaína en el momento del estado estable esperado es útil para ajustar la tasa de administración de sostén.

En la insuficiencia cardíaca, el volumen central de distribución está disminuido, de modo que es necesario reducir la dosis de saturación total. Dado que también hay decremento de la depuración de lidocaína, es necesario disminuir la tasa de administración de sostén. La depuración de lidocaína también se halla reducida en hepatopatía, en el transcurso de la terapéutica con *cimetidina* o bloqueadores β y durante administraciones prolongadas (Nies *et al.*, 1976). Para minimizar la toxicidad en esas situaciones, es necesario medir con frecuencia la cifra plasmática de lidocaína y ajustar la dosis para asegurar que las concentraciones séricas permanecen dentro del límite terapéutico (1.5 a 5 μg/ml). La lidocaína está unida al reactivo de fase aguda, glucoproteína ácida α_1. Las enfermedades como infarto agudo se relacionan con incrementos de la unión a glucoproteína ácida α_1 y proteína y, por ende, con una proporción disminuida de fármaco libre. Esos datos pueden explicar el porqué algunos pacientes requieren y toleran concentraciones plasmáticas totales de lidocaína más altas que las habituales para conservar eficacia antiarrítmica (Kessler *et al.*, 1984).

Mexiletina y tocainida. La *mexiletina* (MEXITIL) y *tocainida* (TONOCARD; ya no se vende en Estados Unidos) son análogos de la lidocaína que se modificaron para reducir el metabolismo hepático de primer paso y permitir el tratamiento oral prolongado (Roden y Woosley, 1986b; Campbell, 1987). Sus acciones electrofisiológicas son similares a las de la lidocaína. Es posible reducir al mínimo el temblor y la náusea, que son los principales efectos adversos relacionados con las dosis, tomando los medicamentos con alimentos. Debido a que la tocainida puede causar aplasia medular ósea y fibrosis pulmonar potencialmente letales, rara vez se utiliza; ya no está disponible en Estados Unidos.



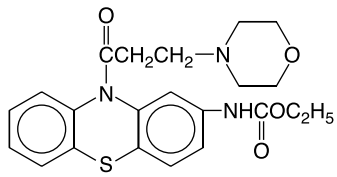
MEXILETINA



TOCAINIDA

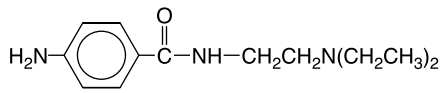
La mexiletina sufre metabolismo hepático, que es inducible por fármacos como la fenilhidantoína. Está aprobada para el tratamiento de arritmias ventriculares; las combinaciones de mexiletina con quinidina o sotalol pueden incrementar la eficacia en tanto se reducen los efectos adversos. Los estudios *in vitro* y casos clínicos aislados han sugerido que la mexiletina (o la flecainida) puede ser útil para corregir el defecto molecular en la forma de síndrome QT largo congénito causado por una inactivación anormal del canal de sodio (Shimizu y Antzelevitch, 1997).

Moricizina. La *moricizina* (ETHMOZINE) es un análogo de la fenotiazina en que se han utilizado sus propiedades de bloqueo de canal de sodio en el tratamiento a largo plazo de arritmias ventriculares (Clyne *et al.*, 1992). En un estudio doble ciego, con asignación al azar (CAST II), la moricizina incrementa la mortalidad en pacientes poco después de infarto y no mejoró la supervivencia durante la terapéutica a largo plazo (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators, 1992). La moricizina muestra extenso metabolismo hepático de primer paso; a pesar de su semivida de eliminación breve, su efecto antiarrítmico puede persistir muchas horas después de una dosis única, lo cual sugiere que algunos de sus metabolitos pueden ser activos.



MORICIZINA

Procainamida. La procainamida (PROCAN SR, otros compuestos) es un análogo del anestésico local, procaína. Genera efectos electrofisiológicos similares a los de la quinidina, pero carece de la actividad vagolítica y bloqueadora adrenérgica α de la quinidina. La procainamida se tolera mejor que la quinidina cuando se aplica por vía intravenosa. Se utilizan dosis de saturación y de sostén por vía intravenosa en el tratamiento intensivo de muchas arritmias supraventriculares y ventriculares. De cualquier modo, la terapéutica a largo plazo por vía oral suele suspenderse debido a efectos adversos.



PROCAINAMIDA

Efectos farmacológicos. La procainamida es un bloqueador de los canales de Na^+ abiertos, con una constante de tiempo intermedia de recuperación luego de bloqueo. También prolonga los potenciales de acción cardíacos en casi todos los tejidos, quizás al bloquear la o las corrientes del K^+ hacia afuera. La procainamida disminuye la automaticidad, aumenta los periodos refractarios y torna lenta la conducción. El principal metabolito, *N*-acetilprocainamida, carece de la actividad bloqueadora de los canales de Na^+ propia del fármaco original, pero es equipotente en la prolongación de los potenciales de acción. Puesto que las concentraciones plasmáticas de *N*-acetilprocainamida a menudo exceden las de la procainamida, el incremento de la refractariedad y de la prolongación de QT durante tratamiento a largo plazo con procainamida puede atribuirse al menos en parte al metabolito. Comoquiera que sea, el fármaco original es el que hace lenta la producción y origina prolongación del intervalo QRS. Si bien puede sobrevenir hipotensión con cifras plasmáticas al-

tas, este efecto por lo general es atribuible a bloqueo ganglionar más que a un efecto inotrópico negativo, que es mínimo.

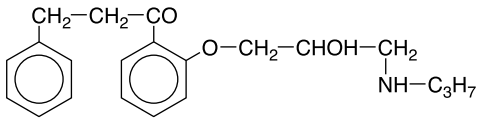
Efectos adversos. La hipotensión y la lentificación notoria de la conducción constituyen efectos adversos importantes de concentraciones altas (>10 μg/ml) de procainamida, en especial durante uso por vía intravenosa. La náusea relacionada con la dosis es frecuente durante el tratamiento por vía oral y puede atribuirse en parte a concentraciones plasmáticas altas de *N*-acetilprocainamida. Tal vez aparezca taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, en particular cuando las cifras plasmáticas de *N*-acetilprocainamida aumentan a más de 30 μg/ml. La procainamida produce aplasia de médula ósea en potencia letal en 0.2% de los enfermos; se desconoce el mecanismo, pero no se sospecha de cifras plasmáticas altas del medicamento.

Durante la terapéutica a largo plazo, la mayoría de los individuos presenta datos bioquímicos del síndrome de lupus inducido por fármacos, como anticuerpos antinucleares circulantes (Woosley *et al.*, 1978). Es innecesario interrumpir el tratamiento sólo por la presencia de anticuerpos antinucleares. No obstante, muchos enfermos, quizá hasta 25 a 50%, a la postre presentará síntomas del síndrome de lupus; los síntomas tempranos frecuentes son exantemas y artralgias de articulaciones pequeñas. Es posible que aparezcan otros síntomas de lupus, entre ellos pericarditis con taponamiento, aunque la afección renal es poco frecuente. Los síntomas parecidos a lupus se resuelven al suspender la terapéutica o durante el tratamiento con *N*-acetilprocainamida (*véase* más adelante en este capítulo).

Farmacocinética clínica. La procainamida se elimina con rapidez ($t_{½}$ = 3 a 4 h) mediante excreción renal del fármaco sin cambios, así como por medio de metabolismo hepático. La principal vía para el metabolismo hepático es conjugación mediante *N*-acetiltransferasa (cuya actividad es determinada genéticamente) para formar *N*-acetilprocainamida. Esta última se elimina por excreción renal ($t_{½}$ = 6 a 10 h) y no hay conversión importante de regreso hacia procainamida. Debido a las tasas de eliminación relativamente rápidas tanto del fármaco original como de su principal metabolito, la procainamida oral suele administrarse como una presentación de liberación lenta. En pacientes con insuficiencia renal, la procainamida, la *N*-acetilprocainamida, o ambas, pueden acumularse hasta cifras plasmáticas en potencia tóxicas. En esta situación es preciso reducir la dosis de procainamida y la frecuencia de administración, y vigilar las concentraciones plasmáticas de ambos compuestos. Debido a que el fármaco original y el metabolito originan efectos farmacológicos diferentes, es inapropiado utilizar la suma de sus concentraciones para guiar la terapéutica.

En individuos que son "acetiladores lentos", el síndrome de lupus inducido por procainamida aparece más a menudo y en etapas más tempranas durante el tratamiento que entre acetiladores rápidos (Woosley *et al.*, 1978). Además, los síntomas de lupus inducidos por procainamida desaparecen durante la terapéutica con *N*-acetilprocainamida. Esos dos datos apoyan los resultados de estudios *in vitro* que sugieren que la exposición crónica al fármaco original (o un metabolito oxidativo) es lo que suscita el síndrome de lupus; estos datos también proporcionan un fundamento para la investigación adicional de la *N*-acetilprocainamida y sus análogos como antiarrítmicos (Roden, 1993).

Propafenona. La *propafenona* (RYTHMOL) es un bloqueador de los canales de Na^+ con una constante de tiempo relativamente lenta para la recuperación luego de bloqueo (Funck-Brentano *et al.*, 1990). Algunos datos sugieren que, al igual que la flecainida, la propafenona también bloquea los canales de K^+. Su principal efecto electrofisiológico es hacer lenta la conducción en tejidos con respuesta rápida. El medicamento se prescribe como un racemato; en tanto los enantiómeros no difieren en cuanto a sus propiedades bloqueadoras de los canales de Na^+, la propafenona *S*-(+) es un antagonista de los receptores adrenérgicos β *in vitro* y en algunos pacientes. La propafenona prolonga las duraciones de PR y QRS. El tratamiento por tiempo prolongado con este fármaco por vía oral se utiliza para conservar el ritmo sinusal en pacientes con taquicardias supraventriculares, entre ellas fibrilación auricular; igual que otros bloqueadores del canal del Na^+, también puede utilizarse en arritmias ventriculares, pero sólo con una eficacia moderada.



PROPAFENONA

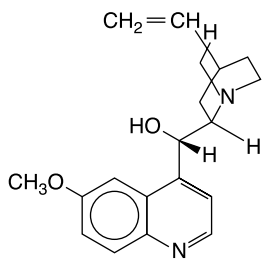
Entre los efectos adversos durante el tratamiento con propafenona están aceleración de la respuesta ventricular en sujetos con aleteo auricular, incremento de la frecuencia de ataques de taquicardia ventricular de reentrada, o la gravedad de los mismos, exacerbación de insuficiencia cardíaca, y los efectos adversos del bloqueo adrenérgico β, como bradicardia sinusal y broncoespasmo (*véase* antes en este capítulo y cap. 10).

Farmacocinética clínica. La propafenona se absorbe bien y se elimina por las vías tanto hepática como renal. La actividad de CYP2D6, enzima que está ausente desde el punto de vista funcional en alrededor de 7% de los caucásicos y afroestadounidenses (*véase* cap. 3), es un determinante de importancia de la concentración plasmática de propafenona y, así, del efecto clínico del compuesto. En la mayoría de los individuos ("metabolizadores extensos"), la propafenona sufre metabolismo hepático extenso de primer paso hacia 5-hidroxipropafenona, un metabolito equipotente a la propafenona como bloqueador de los canales de Na^+ pero mucho menos potente como antagonista de los receptores adrenérgicos β. Un segundo metabolito, la *N*-desalquilpropafenona, se forma por medio de metabolismo no mediado por CYP2D6, y es un bloqueador menos potente de los canales de Na^+ y de los receptores adrenérgicos β. El metabolismo de la propafenona mediado por CYP2D6 es sensible de saturación, de

modo que incrementos pequeños de la dosis pueden conducir a aumentos desproporcionados de la concentración plasmática de propafenona. En "metabolizadores inadecuados", en quienes no hay CYP2D6 funcional, la extensión del metabolismo hepático de primer paso es mucho menor que en metabolizadores extensos, y las concentraciones plasmáticas de propafenona son mucho más altas después de recibir la misma dosis. La incidencia de efectos adversos durante la terapéutica con propafenona es mucho más alta en metabolizadores inadecuados que en los metabolizadores extensos.

La actividad de la CYP2D6 puede inhibirse de manera notoria mediante varios medicamentos, entre ellos quinidina y fluoxetina. En metabolizadores extensos que reciben esos inhibidores, o en metabolizadores inadecuados, las cifras plasmáticas de propafenona mayores de 1 μg/ml se relacionan con efectos clínicos de bloqueo de los receptores adrenérgicos β, como reducción de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio (Lee *et al.*, 1990). Se ha recomendado disminuir 20 a 30% de la dosis usual en individuos con hepatopatía moderada o grave, y practicar vigilancia cuidadosa. Se desconoce si es necesario disminuir las dosis de propafenona en enfermedad renal. Una presentación que se libera lentamente permite la administración dos veces al día.

Quinidina. Desde principios del siglo XVIII, la corteza de la planta chinchona se usó para tratar "palpitaciones rebeldes" (Levy y Azoulay, 1994). Estudios efectuados a principios del siglo XX identificaron a la quinidina, un diastereómero del antipalúdico quinina, como la más potente de las sustancias antiarrítmicas extraídas de la planta chinchona, y hacia el decenio de 1920, la quinidina se usó como antiarrítmico. Esta última se utiliza para conservar el ritmo sinusal en sujetos con aleteo o fibrilación auricular, y en la prevención de recurrencia de taquicardia o fibrilación ventricular (Grace y Camm, 1998).



QUINIDINA

Efectos farmacológicos. La quinidina (varios preparados genéricos) bloquea la corriente de Na^+ y múltiples corrientes cardíacas de K^+. Es un bloqueador de estado abierto de canales de Na^+, con una constante de tiempo de recuperación en el límite intermedio (casi 3 s); como consecuencia, hay incremento moderado de la duración del QRS, por lo general de 10 a 20%, a dosis terapéuticas. A concentraciones terapéuticas, la quinidina prolonga de manera sistemática el intervalo QT hasta 25%, pero el efecto es muy variable. A cifras de apenas 1 μM, la quinidina bloquea la corriente del Na^+ y el componente rápido de la rectificadora tardía (I_{Kr}); las concentraciones más altas bloquean el componente lento de la corriente transitoria rectificadora tardía, rectificadora hacia adentro, y hacia afuera, así como la corriente de Ca^{2+} tipo L.

Las propiedades bloqueadoras de los canales de Na^+ de la quinidina dan como resultado incremento del umbral para excitabilidad y disminución de la automaticidad. Como consecuencia de sus efectos bloqueadores de los canales de K^+, la quinidina prolonga los potenciales de acción en casi todas las células cardíacas. Este efecto es más notorio a frecuencias lentas. En algunas células, como las células de la parte media del miocardio y las células de Purkinje, la quinidina desencadena de manera constante posdespolarizaciones tempranas a frecuencias cardíacas lentas, en particular cuando la $[K]_o$ es baja (Priori *et al.*, 1999). La quinidina prolonga la refractariedad en casi todos los tejidos, quizá como resultado tanto de prolongación de la duración del potencial de acción, como de su bloqueo de canales de sodio.

En animales intactos y en seres humanos, la quinidina también produce bloqueo de los receptores adrenérgicos α e inhibición vagal. De este modo, el uso de quinidina por vía intravenosa se relaciona con hipotensión y taquicardia notorias. Los efectos vagolíticos de la quinidina tienden a inhibir su efecto depresor directo sobre la conducción del nudo auriculoventricular (AV), de modo que el efecto del medicamento sobre el intervalo PR es variable. Además, el efecto vagolítico de la quinidina puede generar incremento de la transmisión por el nudo auriculoventricular de taquicardias auriculares como aleteo auricular (cuadro 34-1).

Efectos adversos. *No cardíacos.* La diarrea es el efecto adverso más habitual durante el tratamiento con quinidina; ocurre en 30 a 50% de los enfermos. Se desconoce el mecanismo. La diarrea por lo general ocurre en el transcurso de los primeros días de terapéutica con quinidina, pero puede sobrevenir en etapas más tardías. La hipopotasiemia inducida por diarrea quizá potencie el riesgo de la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado debida a quinidina.

Durante la terapéutica con quinidina aparecen diversas reacciones inmunitarias. La más frecuente es la trombocitopenia, que puede ser grave pero que involuciona con rapidez al suspender el medicamento. La hepatitis, la depresión de la médula ósea y un síndrome de lupus son poco frecuentes. Ninguno de esos efectos se relaciona con cifras plasmáticas altas de dicho fármaco.

La quinidina también produce cinconismo, síndrome que comprende cefalea y zumbido de oídos. En contraste con otros fenómenos adversos durante el tratamiento con quinidina, el cinconismo por lo general se relaciona con cifras plasmáticas altas de esta última y puede tratarse mediante reducción de la dosis.

Cardíacos. De 2 a 8% de los individuos que reciben terapéutica con quinidina presentarán prolongación notoria del intervalo QT y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado. En contraste con los efectos del sotalol, la *N*-acetilprocainamida y muchos otros compuestos, la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado relacionada con quinidina por lo general ocurre a concentraciones plasmáticas terapéuticas, o

incluso subterapéuticas. Se desconocen las razones de la sensibilidad individual para generar este efecto adverso.

A concentraciones altas de quinidina en plasma, puede haber bloqueo notable del canal del Na^+, con la consiguiente taquicardia ventricular. Este efecto adverso se presenta cuando se aplican dosis muy altas de dicho fármaco para intentar convertir la fibrilación auricular en un ritmo normal; ya se abandonó este método enérgico con dosis de quinidina y es muy rara la taquicardia ventricular inducida por este medicamento.

La quinidina puede exacerbar la insuficiencia cardíaca o la enfermedad del sistema de conducción. Con todo, en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la quinidina se tolera bien quizá debido a sus efectos vasodilatadores.

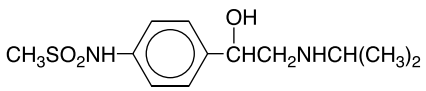
Farmacocinética clínica. La quinidina se absorbe bien, y 80% se encuentra unida a proteínas plasmáticas, incluso albúmina y, al igual que la lidocaína, al reactivo de fase aguda, glucoproteína ácida α_1. Al igual que con la lidocaína, pueden requerirse dosis (y concentraciones plasmáticas totales de quinidina) mayores que las habituales para conservar cifras terapéuticas de quinidina libre en estados de estrés alto como infarto agudo de miocardio (Kessler *et al.*, 1984). La quinidina sufre metabolismo oxidativo hepático extenso y alrededor de 20% se excreta sin cambios por riñones. Un metabolito, la 3-hidroxiquinidina, es casi igual de potente que la quinidina en el bloqueo de los canales de Na^+ cardíacos o la prolongación de los potenciales de acción del corazón. Algunos pacientes toleran concentraciones de 3-hidroxiquinidina no unida iguales que las de quinidina o mayores. Otros metabolitos son menos potentes que la quinidina y sus concentraciones plasmáticas son más bajas; de este modo, es poco probable que contribuyan mucho a los efectos clínicos de la quinidina.

Hay variabilidad individual importante de los límites de administración necesarios para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas de 2 a 5 μg/ml. Parte de esta variabilidad puede depender de la evaluación, puesto que no en todas las valoraciones se han excluido los metabolitos de la quinidina. Entre personas con nefropatía o insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, sólo hay decremento moderado de la depuración de quinidina. De este modo, los requerimientos de posología en esos sujetos son similares a los de otros pacientes.

Interacciones farmacológicas. La quinidina es un potente inhibidor de la CYP2D6. Como resultado, su administración a pacientes que reciben fármacos que sufren metabolismo extenso mediado por CYP2D6 puede generar alteraciones de los efectos del medicamento por acumulación del fármaco original y fracaso de la formación de metabolitos. Por ejemplo, la inhibición del metabolismo de la *codeína* mediado por CYP2D6 hacia su metabolito activo, *morfina*, da como resultado decremento de la analgesia. Por otro lado, la inhibición del metabolismo de la propafenona mediado por CYP2D6 origina concentraciones plasmáticas altas de propafenona e incremento del bloqueo de los receptores adrenérgicos β. La quinidina reduce la depuración de digoxina y digitoxina; se ha dicho que interviene la inhibición del transporte de digoxina mediado por glucoproteína P (Fromm *et al.*, 1999).

El metabolismo de quinidina es inducible mediante compuestos como *fenobarbital* o fenilhidantoína (Data *et al.*, 1976). En quienes están recibiendo esos medicamentos, quizá se requieran dosis muy altas de quinidina para alcanzar concentraciones terapéuticas. Si después se suspende el tratamiento con el fármaco inductor, las cifras de quinidina tal vez aumenten hasta cantidades muy altas, y es necesario ajustar en dirección ascendente la dosis de esta última. La cimetidina y el verapamilo aumentan las concentraciones plasmáticas de quinidina, pero estos efectos por lo general son moderados.

Sotalol. El *sotalol* (BETAPACE, BETAPACE AF) es un antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos β, que también prolonga los potenciales de acción cardíacos al inhibir las corrientes del K^+ rectificadoras tardías, y quizás otras (Hohnloser y Woosley, 1994). El sotalol se prescribe como un racemato; el L-enantiómero es un antagonista mucho más potente de los receptores adrenérgicos β que el D-enantiómero, pero ambos son equipotentes como bloqueadores de los canales de K^+. Su estructura se muestra a continuación:



SOTALOL

En Estados Unidos, el sotalol racémico está aprobado para uso en pacientes con taquiarritmias ventriculares y fibrilación o aleteo auricular. Los estudios en seres humanos sugieren que su eficacia, como mínimo, es la de casi todos los bloqueadores de canales de sodio en las arritmias ventriculares (Mason, 1993).

El sotalol prolonga la duración del potencial de acción en todo el corazón y el intervalo QT en el electrocardiograma (ECG). Disminuye la automaticidad, hace lenta la conducción del nudo auriculoventricular y prolonga la refractariedad auriculoventricular por medio tanto de bloqueo de los canales de K^+ como por bloqueo de los receptores adrenérgicos β, pero no genera efecto sobre la velocidad en tejido con respuesta rápida. El sotalol causa posdespolarizaciones tempranas y actividad desencadenada *in vitro* y puede generar taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, en especial cuando el K^+ sérico es bajo. Al contrario de la situación con la quinidina, la incidencia de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado parece depender de la dosis de sotalol, y en realidad esta entidad patológica constituye la principal toxicidad a dosis excesivas de sotalol. Aparecen casos ocasionales a dosis bajas, a menudo en sujetos con disfunción renal, puesto que el sotalol se elimina por vía renal sin cambios. Los otros efectos adversos del tratamiento con este fármaco son los que se relacionan con bloqueo de los receptores adrenérgicos β (*véase* antes en este capítulo y el cap. 10).

Magnesio. Se ha informado que proporcionar 1 a 2 g de $MgSO_4$ por vía intravenosa es eficaz para prevenir ataques

recurrentes de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, incluso si el Mg^{2+} sérico es normal (Tzivoni *et al.*, 1988). Aun así, no se han efectuado estudios con testigos acerca de este efecto. Se desconoce el mecanismo de acción dado que no hay acortamiento del intervalo QT; es posible que haya un efecto sobre la corriente hacia adentro, quizás una corriente de Ca^{2+} del cual depende la activación desencadenada que surge a partir de posdespolarizaciones tempranas (*flecha negra*, fig. 34-6*B*). El Mg^{2+} por vía intravenosa también se ha utilizado con buenos resultados en arritmias relacionadas con intoxicación por digitálicos. Los grandes estudios en que los testigos han recibido placebo, en los que se ha utilizado magnesio intravenoso para mejorar los resultados en el infarto agudo de miocardio, han generado resultados antagónicos (Woods y Fletcher, 1994; ISIS-4 Collaborative Group, 1995). Mientras los complementos de Mg^{2+} oral pueden ser útiles en la prevención de hipomagnesiemia, no hay datos de que la ingestión crónica de Mg^{2+} ejerza una acción antiarrítmica directa.

BIBLIOGRAFÍA

Akiyama, T., Pawitan, Y., Greenberg, H., *et al*. Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q-wave acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. The CAST Investigators. *Am. J. Cardiol.*, **1991,** *68*:1551–1555.

Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure—Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet*, **1997,** *350*:1417–1424.

Anderson, J.L., Rodier, H.E., and Green, L.S. Comparative effects of β-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am. J. Cardiol.*, **1983,** *51*:1196–1202.

Anderson, J.L., Gilbert, E.M., Alpert, B.L., *et al*. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*, **1989,** *80*:1557–1570.

Antzelevitch, C., Sicouri, S., Litovsky, S.H., *et al*. Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ. Res.*, **1991,** *69*:1427–1449.

Balser, J.R., Nuss, H.B., Orias, D.W., *et al*. Local anesthetics as effectors of allosteric gating: Lidocaine effects on inactivation-deficient rat skeletal muscle Na channels. *J. Clin. Invest.*, **1996,** *98*:2874–2886.

Bean, B.P. Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics, selectivity, and pharmacology. *J. Gen. Physiol.*, **1985,** *86*:1–30.

Bennett, P.B., Woosley, R.L., and Hondeghem, L.M. Competition between lidocaine and one of its metabolites, glycylxylidide, for cardiac sodium channels. *Circulation*, **1988,** *78*:692–700.

Biaggioni, I., Killian, T.J., Mosqueda-Garcia, R., *et al*. Adenosine increases sympathetic nerve traffic in humans. *Circulation*, **1991,** *83*:1668–1675.

Brown, M.J., Brown, D.C., and Murphy, M.B. Hypokalemia from β_2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *New Engl. J. Med.*, **1983,** *309*:1414–1419.

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:227–233.

CAST Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, **1989,** *321*:406–412.

Crijns, H.J., van Gelder, I.C., and Lie, K.I. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am. J. Cardiol.*, **1988,** *62*:1303–1306.

Data, J.L., Wilkinson, G.R., and Nies, A.S. Interaction of quinidine with anticonvulsant drugs. *New Engl. J. Med.*, **1976,** *294*:699–702.

Dorian, P., Cass, D., Schwartz, B., *et al*. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *346*:884–890.

Dusman, R.E., Stanton, M.S., Miles, W.M., *et al*. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*, **1990,** *82*:51–59.

Echizen, H., Vogelgesang, B., and Eichelbaum, M. Effects of D,L-verapamil on atrioventricular conduction in relation to its stereoselective first-pass metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985,** *38*:71–76.

Echt, D.S., Black, J.N., Barbey, J.T., *et al*. Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs: sodium channel block and action potential prolongation. *Circulation*, **1989,** *79*:1106–1117.

Follmer, C.H., and Colatsky, T.J. Block of delayed rectifier potassium current, I_K, by flecainide and E-4031 in cat ventricular myocytes. *Circulation*, **1990,** *82*:289–293.

Fromm, M.F., Kim, R.B., Stein, C.M., *et al*. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation*, **1999,** *99*:552–557.

Gross, A.S., Mikus, G., Fischer, C., *et al*. Stereoselective disposition of flecainide in relation to sparteine/debrisoquine metaboliser phenotype. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *28*:555–566.

Henthorn, R.W., Waldo, A.L., Anderson, J.L., *et al*. Flecainide acetate prevents recurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*, **1991,** *83*:119–125.

Herbette, L.G., Trumbore, M., Chester, D.W., and Katz, A.M. Possible molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of three membrane-active drugs: Propranolol, nimodipine and amiodarone. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **1988,** *20*:373–378.

Hine, L.K., Laird, N., Hewitt, P., and Chalmers, T.C. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, **1989,** *149*:2694–2698.

Hume, J.R., and Harvey, R.D. Chloride conductance pathways in heart. *Am. J. Physiol.*, **1991,** *261*:C399–C412.

Ikeda, N., Singh, B.N., Davis, L.D., and Hauswirth, O. Effects of flecainide on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1985,** *5*:303–310.

ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, **1995,** *345*:669–685.

Keating, M.T., and Sanguinetti, M.C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*, **2001,** *104*:569–580.

Kessler, K.M., Kissane, B., Cassidy, J., *et al*. Dynamic variability of binding of antiarrhythmic drugs during the evolution of acute myocardial infarction. *Circulation*, **1984,** *70*:472–478.

Kowey, P.R., Levine, J.H., Herre, J.M., *et al*. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation.*, **1995,** *92*:3255–3263.

Krapivinsky, G., Gordon, E.A., Wickman, K., *et al*. The G protein–gated atrial K^+ channel I_{KACh} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K^+-channel proteins. *Nature*, **1995,** *374*:135–141.

Kroemer, H.K., Turgeon, J., Parker, R.A., and Roden, D.M. Flecainide enantiomers: Disposition in human subjects and electrophysiologic actions in vitro. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1989,** *46*:584–590.

Lee, J.H., and Rosen, M.R. Use-dependent actions and effects on transmembrane action potentials of flecainide, encainide, and ethmozine in canine Purkinje fibers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1991,** *18*:285–292.

Lee, J.T., Kroemer, H.K., Silberstein, D.J., *et al*. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the beta-blockade produced by propafenone. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *322*:1764–1768.

Lerman, B.B., and Belardinelli, L. Cardiac electrophysiology of adenosine: Basic and clinical concepts. *Circulation*, **1991,** *83*:1499–1509.

Levine, J.H., Moore, E.N., Kadish, A.H., *et al*. Mechanisms of depressed conduction from long-term amiodarone therapy in canine myocardium. *Circulation*, **1988,** *78*:684–691.

Lie, K.I., Wellens, H.J., van Capelle, F.J., and Durrer, D. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation: A double-blind, randomized study of 212 consecutive patients. *New Engl. J. Med.*, **1974,** *291*:1324–1326.

Lima, J.J., Boudoulas, H., and Blanford, M. Concentration-dependence of disopyramide binding to plasma protein and its influence on kinetics and dynamics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1981,** *219*:741–747.

MacKinnon, R. Potassium channels. *FEBS Lett.*, **2003**, *555*:62–65.

Makkar, R.R., Fromm, B.S., Steinman, R.T., *et al*. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*, **1993,** *270*:2590–2597.

Mason, J.W. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *329*:452–458.

Mitcheson, J.S., Chen, J., Lin, M., *et al*. A structural basis for drug induced long QT syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*:12329–12333.

Myerburg, R.J., Kessler, K.M., Cox, M.M., *et al*. Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation*, **1989,** *80*:1571–1579.

Nies, A.S., Shand, D.G., and Wilkinson, G.R. Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin. Pharmacokinet.*, **1976,** *1*:135–155.

Podrid, P.J., Schoeneberger, A., and Lown, B. Congestive heart failure caused by oral disopyramide. *New Engl. J. Med.*, **1980,** *302*:614–617.

Pogwizd, S.M., and Bers, D.M. Cellular basis of triggered arrhythmias in heart failure. *Trends Cardiovasc. Med.*, **2004**, *14*:61–66.

Ranger, S., Talajic, M., Lemery, R., *et al*. Amplification of flecainide induced ventricular conduction slowing by exercise: A potentially significant clinical consequence of use-dependent sodium channel blockade. *Circulation.*, **1989,** *79*:1000–1006.

Roden, D.M. Drug-induced prolongation of the QT Interval. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:1013–1022.

Roden, D.M. Antiarrhythmic drugs: Past, present and future. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **2003,** *14*:1389–1396.

Roy, D., Talajic, M., Dorian, P., *et al*. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:913–920.

Ruskin, J.N. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *New Engl. J. Med.*, **1989,** *321*:386–388.

Sanguinetti, M.C., and Jurkiewicz, N.K. Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current: differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J. Gen. Physiol.*, **1990,** *96*:195–215.

Sanguinetti, M.C., Jurkiewicz, N.K., Scott, A., and Siegl, P.K. Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by the class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes: Mechanism of action. *Circ. Res.*, **1991,** *68*:77–84.

Shimizu, W., and Antzelevitch, C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing *torsade des pointes* in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation*, **1997,** *96*:2038–2047.

Singer, D.E. Anticoagulation for atrial fibrillation: Epidemiology informing a difficult clinical decision. *Proc. Assoc. Am. Phys.*, **1996,** *108*:29–36.

Stewart, R.B., Bardy, G.H., and Greene, H.L. Wide complex tachycardia: Misdiagnosis and outcome after emergent therapy. *Ann. Intern. Med.*, **1986,** *104*:766–771.

Sung, R.J., Shapiro, W.A., Shen, E.N., *et al*. Effects of verapamil on ventricular tachycardias possibly caused by reentry, automaticity, and triggered activity. *J. Clin. Invest.*, **1983,** *72*:350–360.

Torp-Pedersen, C., Moller, M., Bloch-Thomsen, P.E., *et al*. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:857–865.

Tseng, G.N., and Hoffman, B.F. Two components of transient outward current in canine ventricular myocytes. *Circ. Res.*, **1989,** *64*:633–647.

Tzivoni, D., Banai, S., Schuger, C., *et al*. Treatment of *torsade de pointes* with magnesium sulfate. *Circulation*, **1988,** *77*:392–397.

Wang, Z.G., Pelletier, L.C., Talajic, M., and Nattel, S. Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials: Role of rate dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation*, **1990,** *82*:274–283.

Weiss, J.N., Garfinkel, A., and Chen, P.S. Novel approaches to identifying antiarrhythmic drugs. *Trends Cardiovasc. Med.*, **2003,** *13*:326–330.

Weiss, J.N., Nademanee, K., Stevenson, W.G., and Singh, B. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Ann. Intern. Med.*, **1991,** *114*:784–797.

Wenckebach, K.F. Cinchona derivates in the treatment of heart disorders. *JAMA*, **1923,** *81*:472–474.

Wit, A.L., Dillon, S.M., Coromilas, J., *et al*. Anisotropic reentry in the epicardial border zone of myocardial infarcts. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990,** *591*:86–108.

Woods, K.L., and Fletcher, S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet*, **1994,** *343*:816–819.

Woosley, R.L., Drayer, D.E., Reidenberg, M.M., *et al*. Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *New Engl. J. Med.*, **1978,** *298*:1157–1159.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Campbell, R.W. Mexiletine. *New Engl. J. Med.*, **1987,** *316*:29–34.

Clyne, C.A., Estes, N.A., III, and Wang, P.J. Moricizine. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:255–260.

Courtney, K.R. Progress and prospects for optimum antiarrhythmic drug design. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **1987,** *1*:117–123.

Connolly, S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*, **1999,** *100*:2025–2034.

DiFrancesco, D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu. Rev. Physiol.*, **1993,** *55*:455–472.

Fozzard, H.A., and Arnsdorf, M.F. Cardiac electrophysiology. In, *The Heart and Cardiovascular System: Scientific Foundations*. (Fozzard, H.A., Haber, E., Jennings, R.B., Katz, A.M., and Morgan, H.E., eds.) Raven Press, New York, **1991,** pp. 63–98.

Frishman, W.H., Murthy, S., and Strom, J.A. Ultra-short-acting β-adrenergic blockers. *Med. Clin. North Am.*, **1988,** *72*:359–372.

Funck-Brentano, C., Kroemer, H.K., Lee, J.T., and Roden, D.M. Propafenone. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *322*:518–525.

Grace, A.A., and Camm, J. Quinidine. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *338*: 35–45.

Hohnloser, S.H., and Woosley, R.L. Sotalol. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *331*:31–38.

Levy, S., and Azoulay, S. Stories about the origin of quinquina and quinidine. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **1994,** *5*:635–636.

Mason, J.W. Amiodarone. *New Engl. J. Med.*, **1987,** *316*:455–466.

Morady, F. Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *340*:534–544.

Morady, F., Scheinman, M.M., and Desai, J. Disopyramide. *Ann. Intern. Med.*, **1982,** *96*:337–343.

Murray, K.T. Ibutilide. *Circulation*, **1998,** *97*:493–497.

Priori, S.G., Barhanin, J., Hauer, R.N., *et al*. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: Impact on clinical management. Study group on molecular basis of arrhythmias of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, **1999,** *20*:174–195.

Roden, D.M. Current status of class III antiarrhythmic drug therapy. *Am. J. Cardiol.*, **1993,** *72*:44B–49B.

Roden, D.M. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *331*:785–791.

Roden, D.M., Echt, D.S., Lee, J.T, and Murray, K.T. Clinical Pharmacology of antiarrhythmic agents. In, *Sudden Cardiac Death*. (Josephson, M.E., ed.) Blackwell Scientific, London, **1993,** pp. 182–185.

Roden, D.M., and Spooner, P.M. Inherited long QT syndromes: A paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **1999,** *10*:1664–1683.

Roden, D.M., and Woosley, R.L. Drug therapy: Flecainide. *New Engl. J. Med.*, **1986a,** *315*:36–41.

Roden, D.M., and Woosley, R.L. Drug therapy: Tocainide. *New Engl. J. Med.*, **1986b,** *315*:41–45.

Schwartz, P.J., Priori, S.G., and Napolitano, C. Long QT syndrome. In, *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. (Zipes, D.P., and Jalife, J., eds.) Saunders, Philadelphia, **2000,** pp. 615–640.

Singh, B.N. Advantages of beta blockers versus antiarrhythmic agents and calcium antagonists in secondary prevention after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **1990,** *66*:9C–20C.

Singh, B.N. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact. *Eur. Heart J.*, **1993,** *14*(suppl H):14–23.

Smith, T.W. Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. *New Engl. J. Med.*, **1988,** *318*:358–365.

Snyders, D.J., Hondeghem, L.M., and Bennett, P.B. Mechanisms of drug-channel interaction. In, *The Heart and Cardiovascular System: Scientific Foundations.* (Fozzard, H.A., Haber, E., Jennings, R.B., Katz, A.M., and Morgan, H.E., eds.) Raven Press, New York, **1991,** pp. 2165–2193.

Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation*, **1991,** *84*:1831–1851.

Vaughan Williams, E.M. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *J. Clin. Pharmacol.*, **1992,** *32*:964–977.

CAPÍTULO 35

FARMACOTERAPIA PARA HIPERCOLESTEROLEMIA Y DISLIPIDEMIA

Robert W. Mahley y Thomas P. Bersot

La hiperlipidemia es una importante causa de ateroesclerosis y de padecimientos vinculados con esta última, como cardiopatía coronaria (*coronary heart disease,* CHD), enfermedad cerebrovascular de origen isquémico y vasculopatía periférica. Aunque la incidencia de estos sucesos relacionados con la ateroesclerosis disminuyó en Estados Unidos, estos padecimientos aún originan la mayor parte de la morbilidad y mortalidad en adultos de edad madura y mayores. Probablemente, durante el siguiente decenio aumentarán la incidencia y la cifra absoluta de sucesos anuales por la epidemia de obesidad y envejecimiento de la población estadounidense. Las dislipidemias, entre ellas hiperlipidemia (hipercolesterolemia) y concentraciones bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density-lipoprotein cholesterol,* HDL-C), son causas importantes de un riesgo aterógeno mayor; ambos trastornos genéticos y el estilo de vida (conducta sedentaria y dietas altas en calorías, grasa saturada y colesterol) contribuyen a las dislipidemias que se observan en países desarrollados en todo el mundo. En este capítulo se comenta la farmacoterapia: los inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) (estatinas) que son los medicamentos más eficaces y mejor tolerados que se utilizan en la actualidad para el tratamiento de dislipidemias, las resinas de unión de ácidos biliares, el ácido nicotínico *(niacina),* los derivados del ácido fíbrico y el inhibidor de la absorción de colesterol *ezetimiba.* A pesar de la eficacia de la farmacoterapia, las modificaciones del estilo de vida tienen un potencial mucho mayor para reducir el riesgo de enfermedad vascular y a un costo más bajo.

El reconocimiento de la dislipidemia como un factor de riesgo llevó a la elaboración de medicamentos que pueden reducir las concentraciones de colesterol. Estos fármacos son beneficiosos en pacientes con toda la gama de valores de colesterol, sobre todo porque disminuyen las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol,* LDL-C). En estudios clínicos con testigos adecuados, se redujeron hasta 30 a 40% las cardiopatías coronarias letales y no letales y los accidentes vasculares cerebrales (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994; Shepherd, *et al.,* 1995; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [LIPID] Study Group, 1998; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Heart Protection Study Collaborative Group, 2003; Law *et al.,* 2003).

Datos de estudios clínicos apoyan la extensión del tratamiento hipolipidémico a pacientes de riesgo alto cuyo principal factor de riesgo lípido es una concentración reducida en plasma de HDL-C, incluso si sus valores de LDL-C no satisfacen las cifras umbral que hay para iniciar la farmacoterapia hipolipidémica (The Expert Panel, 2002). En pacientes con valores bajos de HDL-C y promedio de LDL-C, la farmacoterapia apropiada redujo los sucesos de punto final de CHD 20 a 35% (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Downs *et al.,* 1998; Rubins *et al.,* 1999). Debido a que en Estados Unidos 33% de los enfermos con CHD tiene concentraciones bajas de HDL-C (<40 mg/100 ml), es importante incluir en los lineamientos terapéuticos para dislipidemia a los pacientes con HDL bajas, incluso si sus valores de LDL-C se hallan en los límites normales (Bersot *et al.,* 2003).

La hipertrigliceridemia grave (es decir, concentraciones de triglicéridos >1 000 mg/100 ml) requiere tratamiento a fin de prevenir pancreatitis. Los valores de triglicéridos moderadamente altos (150 a 400 mg/100 ml) también implican una preocupación porque suelen ocurrir como parte del síndrome metabólico, que comprende resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión, valores bajos de HDL-C y riesgo mucho mayor de cardiopatía coronaria (CHD). La dislipidemia aterógena en pacientes con tal síndrome se caracteriza por triglicéridos moderadamente altos, cifras bajas de HDL-C y LDL sin lípidos (que en ocasiones se denominan "LDL pequeñas, densas") (Reaven, 2002; Reaven, 2003; Grundy *et al.,* 2004a; Grundy *et al.,* 2004c). El síndrome afecta cerca de 25% de adultos y es común en pacientes con CHD; por ello, la identificación de hipertrigliceridemia moderada en un

enfermo, incluso si es normal el valor de colesterol total, debe dar lugar a una valoración para detectar este trastorno (Ford *et al.*, 2002; The Expert Panel, 2002).

La hiperlipidemia (concentraciones altas de triglicéridos o colesterol) y los valores reducidos de HDL-C ocurren como consecuencia de varios factores interrelacionados que afectan las cifras de las diversas lipoproteínas del plasma, y que suelen incluir estilo de vida o conductuales (p. ej., dieta o ejercicio), genéticos (como mutaciones en un gen que regula las concentraciones de lipoproteínas) o metabólicos (p. ej., diabetes mellitus u otros padecimientos que influyen en el metabolismo de las lipoproteínas en plasma). El conocimiento de estos factores requiere una descripción breve del metabolismo de las lipoproteínas. En alguna otra parte puede encontrarse una descripción más detallada (Mahley *et al.*, 2003).

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS EN EL PLASMA

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que contienen lípidos y proteínas. Los componentes lípidos son colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Los componentes proteínicos, que se conocen como apolipoproteínas o apoproteínas, proporcionan estabilidad estructural a las lipoproteínas y también actúan como ligandos en interacciones entre lipoproteína y receptor, o cofactores en procesos enzimáticos que regulan el metabolismo de las lipoproteínas. En todas las lipoproteínas esféricas, los lípidos más insolubles en agua (ésteres de colesterilo y triglicéridos) son componentes centrales, y los componentes hidrosolubles más polares (apoproteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado) están situados en la superficie. En el cuadro 35-1 se presentan las principales clases de lipoproteínas y varias de sus propiedades.

En el cuadro 35-2 se describen las apoproteínas que tienen funciones bien definidas en el metabolismo de las lipoproteínas del plasma. Estas apolipoproteínas abarcan apolipoproteína (apo) A-I, apoA-II, apoA-IV, apoA-V, apoB-100, apoB-48, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoE y apo(a). Salvo por la apo(a), las regiones de unión a lípidos de todas las apoproteínas tienen características estructurales llamadas hélices anfipáticas que interactúan con los lípidos hidrófilos, polares (como fosfolípidos de superficie) y con el ambiente plasmático acuoso en el cual circulan las lipoproteínas. Las diferencias de las regiones no de unión a lípidos causan las especificidades funcionales de las apolipoproteínas.

Quilomicrones. Se sintetizan a partir de los ácidos grasos de triglicéridos y colesterol de la dieta absorbidos desde el intestino delgado por las células epiteliales.

La absorción intestinal de colesterol y esteroles vegetales es mediada por la proteína 1 parecida a Niemann-Pick C1 (*Niemann-Pick-like 1 protein,* NPC1LI), que al parecer es el blanco de ezetimiba, un inhibidor de la absorción de colesterol (Altmann *et al.*, 2004). A diferencia del colesterol, los esteroles vegetales no se esterifican y normalmente se incorporan en quilomicrones. Dos semitransportadores de casetes enlazadores de trifosfato de adenosina (*ATP-binding cassette,* ABC), ABCG5 y ABCG8, que residen en la membrana plasmática apical de los enterocitos, devuelven los esteroles vegetales de nuevo a la luz intestinal y evitan así su asimilación al cuerpo (Graf *et al.*, 2002; Repa *et al.*, 2002). Los pacientes con el trastorno autosómico recesivo sitosterolemia tienen mutaciones en cualesquiera de los genes que codifican ABCG5 y ABCG8. Como resultado, absorben cantidades extraordinariamente grandes de esteroles vegetales, no excretan esteroles de la dieta a la bilis y en consecuencia acumulan esteroles vegetales en la sangre y los tejidos; esta acumulación se acompaña de xantomas tendinosos y subcutáneos y un riesgo mucho mayor de cardiopatía coronaria prematura (Berge *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2001). La síntesis de triglicéridos está regulada por la transferasa de diacilglicerol, una enzima que regula la síntesis de triglicéridos en muchos tejidos (Buhman *et al.*, 2001). Después de su síntesis en el retículo endoplásmico, los triglicéridos son transferidos por la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (*microsomal triglyceride transfer protein,* MTP) hacia el sitio en donde se encuentra disponible la apoB-48 recién sintetizada para formar quilomicrones.

El colesterol de la dieta es esterificado por la isoenzima tipo 2 de acilcoenzima A:aciltransferasa de colesterol (*coenzyme A:cholesterol acyltransferase,* ACAT). La ACAT-2 se encuentra en el intestino y el hígado en donde se esterifica el colesterol libre celular antes que se ensamblen lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad [*very-low-density lipoproteins,* VLDL]). En el intestino, ACAT-2 regula la absorción del colesterol de la dieta y en consecuencia puede ser un posible blanco farmacológico para reducir las concentraciones sanguíneas de colesterol (Buhman *et al.*, 2001). Otra enzima ACAT, ACAT-1, se expresa en macrófagos, que abarcan células espumosas y adrenocorticales y glándulas sebáceas de la piel. Aunque ACAT-1 esterifica colesterol y promueve el desarrollo de células espumosas, los ratones con deleción ACAT-1 no son menos susceptibles de sufrir ateroesclerosis (Buhman *et al.*, 2001).

Los quilomicrones, las lipoproteínas más grandes del plasma, son las únicas lipoproteínas que flotan hasta la parte superior de un tubo de plasma que se deja en reposo sin tocar durante 12 h. La flotación de los quilomicrones refleja su contenido alto de grasa (98 a 99%), de la cual 85% son triglicéridos de la dieta. En los quilomicrones, la proporción entre triglicéridos y colesterol es de casi 10 o más. En individuos con normolipidemia, los quilomicrones se encuentran en el plasma durante 3 a 6 h después que se ha ingerido una comida que contiene grasa. Luego de un ayuno de 10 a 12 h, no quedan quilomicrones.

Las apolipoproteínas de quilomicrones comprenden algunas (apoB-48, apoA-I y apoA-IV) sintetizadas por las células epiteliales del intestino, y otras (apoE y apoC-I, C-II y C-III) adquiridas a partir de HDL después que los quilomicrones se han secretado hacia la linfa y entran en el plasma (cuadro 35-2). La apoB-48 de quilomicrones es una de dos formas de apoB presentes en las lipoproteínas. La apoB-48, que sólo se sintetiza en las células epiteliales del intestino, es singular para los quilomicrones, en tanto la apoB-100 se sintetiza en el hígado y se incorpora en VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins,* IDL) así como en LDL, productos del catabolismo de VLDL. El peso molecular aparente de la apoB-48 es 48% del de la apoB-100, lo cual explica el nombre "apoB-48". Esto se debe a que la secuencia de aminoácidos de la apoB-48 es idéntica a los primeros 2 152 de los 4 536 residuos de la apoB-100. Un mecanismo de edición del RNA singular para el intestino permite entender la terminación prematura de la traducción del mRNA de la apoB-100 (Anant y Davidson, 2001). La apoB-48 no contiene la porción de la secuencia de la apoB-100 que permite que esta última se una al receptor de LDL, de modo que la apoB-48 parece funcionar de manera primaria como un componente estructural de quilomicrones.

Cuadro 35-1

Características de las lipoproteínas plasmáticas

CLASE DE LIPOPROTEÍNA	DENSIDAD DE FLOTACIÓN, g/ml	PRINCIPAL COMPONENTE LÍPIDO	PROPORCIÓN TG:CHOL	APOPROTEÍNAS IMPORTANTES	SITIO DE SÍNTESIS	MECANISMO(S) DE CATABOLIA
Quilomicrones y residuos	<<1.006	Triglicéridos y colesterol de la dieta	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestino	Hidrólisis de triglicéridos mediante LPL Captación de restos por el hígado mediante apoE
VLDL	<1.006	Triglicéridos "endógenos" o hepáticos	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Hígado	Hidrólisis de triglicéridos mediante LPL
IDL	1.006-1.019	Ésteres de colesterilo y triglicéridos "endógenos"	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Producto catabólico de VLDL	Conversión de 50% en LDL, mediada por la HL, captación (mediada por apoE) de 50% por el hígado Captación (mediada por apoE) de 50% por el hígado
LDL	1.019-1.063	Ésteres de colesterilo	NS	B-100	Producto catabólico de VLDL	Captación (mediada por apoB-100) por receptores LDL (casi 75% en el hígado)
HDL	1.063-1.21	Fosfolípidos, ésteres de colesterilo	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestino, hígado, plasma	Complejo: Transferencia de éster de colesterilo hacia VLDL y LDL Captación de colesterol de HDL por hepatocitos
Lp(a)	1.05-1.09	Ésteres de colesterilo	NS	B-100, apo(a)	Hígado	Se desconoce

Abreviaturas: apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; Lp(a), lipoproteína(a); LDL, lipoproteínas de baja densidad; NS, no significativa (los triglicéridos son menos de 5% de las LDL y las HDL); TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; HL, lipasa hepática; LPL, lipasa de lipoproteína.

Cuadro 35-2
Apolipoproteínas

APOLIPOPROTEÍNA	CONCENTRACIÓN PROMEDIO, mg/100 ml	CROMOSOMA	MASA MOLECULAR, kD	SITIOS DE SÍNTESIS	FUNCIONES
ApoA-I	130	11	~29	Hígado, intestino	Estructural en HDL; cofactor LCAT; ligando del receptor ABCA1; transporte de colesterol inverso
ApoA-II	40	1	~17	Hígado	Formas complejo –*S*–*S*– con apoE-2 y E-3, que inhibe la unión de E-2 y E-3 a receptores de lipoproteínas
Apo A-V	<1	11	~ 40	Hígado	Regula la incorporación de triglicéridos en VLDL hepática; activa LPL
ApoB-100	85	2	~513	Hígado	Proteína estructural de VLDL, IDL, LDL; ligando del receptor LDL
ApoB-48	Fluctúa según el consumo dietético de grasa	2	~241	Intestino	Proteína estructural de quilomicrones
ApoC-I	6	19	~6.6	Hígado	Activador de LCAT. Regula la unión de residuos al receptor
ApoC-II	3	19	8.9	Hígado	Cofactor de lipasa de lipoproteínas
ApoC-III	12	11	8.8	Hígado	Regula la unión de restos al receptor
ApoE	5	19	34	Hígado, cerebro, piel, gónadas, bazo	Ligando para receptor de LDL y unión de residuos a receptores; transporte de colesterol inverso (HDL con apoE)
Apo(a)	Variable (bajo control genético)	6	Variable	Hígado	Regulador de fibrinólisis

Abreviaturas: apo, apolipoproteínas; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT, aciltransferasa de lecitina:colesterol *(lecithin:cholesterol acyltransferase);* LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipasa de lipoproteína; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

Después de entrar en la circulación por el conducto torácico, los quilomicrones se metabolizan al principio en la superficie luminal de los capilares de tejidos que sintetizan lipasa de lipoproteína (LPL), una hidrolasa de triglicérido (fig. 35-1). Estos tejidos comprenden tejido adiposo, músculos estriado y cardíaco, y tejido mamario de mujeres que amamantan. A medida que los triglicéridos son hidrolizados por la LPL, los tejidos adyacentes captan los ácidos grasos libres resultantes y los utilizan. La interacción de quilomicrones y LPL requiere apoC-II como un cofactor absoluto. La falta de LPL funcional o de apoC-II funcional impide la hidrólisis de triglicéridos en quilomicrones y origina hipertrigliceridemia y pancreatitis graves durante la niñez o incluso la lactancia (síndrome de quilomicronemia). Se han identificado diversas participaciones en potencia ateróGenas nuevas para la LPL que afectan el metabolismo de lipoproteínas ateróGenas y la

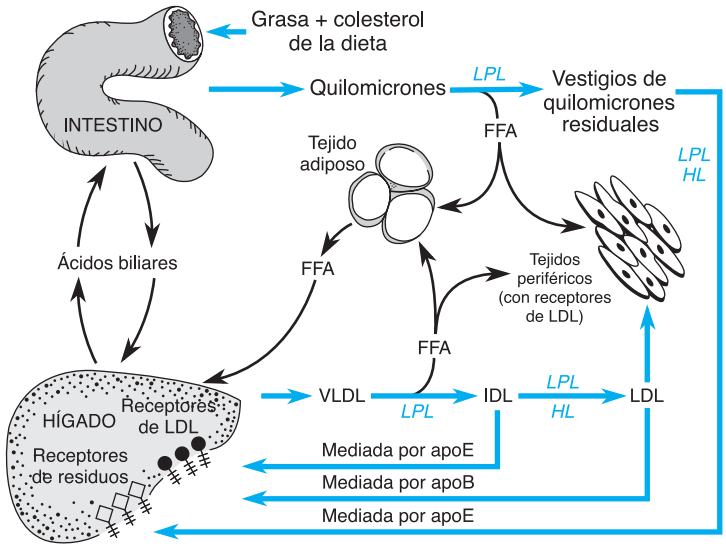


Figura 35-1. ***Principales vías comprendidas en el metabolismo de quilomicrones sintetizados por el intestino, y de VLDL sintetizadas por el hígado.*** Los quilomicrones se convierten en residuos de quilomicrones mediante la hidrólisis de sus triglicéridos por la lipasa de lipoproteína. El hígado elimina con rapidez los restos de quilomicrones del plasma. En "residuos de los quilomicrones" se incluyen proteína relacionada con receptor de LDL *(LDL receptor-related protein,* LRP), LDL y quizá otros receptores. El tejido muscular utiliza como una fuente de energía los FFA liberados por la LPL, o el tejido adiposo los capta y los almacena. FFA, ácidos grasos libres *(free fatty acid);* HL, lipasa hepática *(hepatic lipase);* IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipasa de lipoproteína; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

captación de las mismas por el hígado, las paredes arteriales y la dislipidemia propia de la resistencia a la insulina (Stein y Stein, 2003).

La concentración de quilomicrones sólo puede controlarse al reducir el consumo de grasa en la dieta. En la actualidad no se dispone de un método terapéutico que mejore la catabolia de quilomicrones, salvo por restitución de insulina en pacientes con diabetes tipo I (la insulina tiene un "efecto permisivo" sobre la hidrólisis de triglicéridos mediada por LPL).

Residuos de quilomicrones. Después de eliminación (mediada por LPL) de gran parte de los triglicéridos de la dieta, los residuos de quilomicrones, que todavía contienen todo el colesterol de la dieta, se desprenden de la superficie capilar, y en el transcurso de minutos se eliminan de la circulación por el hígado en un proceso de múltiples pasos mediados por apoE (fig. 35-1) (Mahley y Huang, 1999; Mahley y Ji, 1999). En primer lugar, los restos quedan secuestrados por la interacción de la apoE con proteoglucanos de sulfato de heparán sobre la superficie de hepatocitos, y se procesan por medio de la lipasa hepática (*hepatic lipase*, HL), que reduce más el contenido de triglicéridos restantes. A continuación, la apoE media la captación de residuos al interactuar con el receptor de LDL hepático o la proteína relacionada con el receptor de LDL (*LDL receptor-related protein*, LRP) (Herz y Strickland, 2001). La LRP multifuncional reconoce una diversidad de ligandos, entre ellos apoE, HL y LPL, y varios ligandos no relacionados con el metabolismo de lípidos. En el metabolismo de lípidos plasmáticos, el LRP es importante porque es el receptor de apoyo que se encarga de la captación de restos de quilomicrones y VLDL enriquecidos con apoE. Los proteoglucanos de sulfato de heparán de la superficie celular facilitan la interacción de lipoproteínas residuales que contienen apoE con el LRP, que media la captación por hepatocitos (Mahley y Huang, 1999). La falta hereditaria de HL (muy rara) o apoE, funcional, impide la eliminación de restos por el receptor de LDL y el LRP, lo cual da por resultado una hiperlipidemia caracterizada por incremento de las lipoproteínas residuales con alto contenido de triglicéridos y de colesterol en el plasma (hiperlipoproteinemia tipo III) (Mahley y Rall, 2001).

Durante la hidrólisis inicial de triglicéridos en los quilomicrones por LPL, se eliminan de la superficie de los quilomicrones apoA-I y fosfolípidos y permanecen en el plasma. Éste es un mecanismo por el cual se generan HDL nuevas (precursoras). Los residuos de quilomicrones no son precursores de LDL, pero el colesterol de la dieta que transportan al hígado los restos aumenta las concentraciones de LDL en plasma reduciendo su catabolia por el hígado mediado por el receptor de lipoproteínas de baja densidad.

Lipoproteínas de muy baja densidad. Las VLDL se forman en el hígado cuando se estimula la producción de triglicéridos por un aumento del flujo de ácidos grasos libres o un incremento de la síntesis nueva de ácidos grasos por el hígado. Las partículas de VLDL tienen 40 a 100 nm de diámetro

y son lo bastante grandes para enturbiar el plasma, pero a diferencia de los quilomicrones no flotan espontáneamente hasta la parte superior de un tubo de plasma en reposo.

La apoB-100, apoE, así como apoC-I, C-II y C-III se sintetizan de manera constitutiva en el hígado y se incorporan en VLDL (cuadro 35-2). Cuando no hay triglicéridos para formar VLDL, los hepatocitos desintegran la apoB-100 recién sintetizada. Los triglicéridos se sintetizan en el retículo endoplásmico y, junto con otros componentes lípidos, son transferidos por la MTP hacia el sitio en el retículo endoplásmico donde la apoB-100 recién sintetizada está disponible para formar VLDL nacientes (precursoras). Las VLDL nacientes incorporan pequeñas cantidades de apoE y de las apoproteínas C dentro del hígado antes de la secreción, pero la mayor parte de estas apoproteínas se adquiere a partir de las HDL plasmáticas después que el hígado secreta las lipoproteínas de muy baja densidad.

Las apoA-V regulan las concentraciones de triglicéridos en plasma, tal vez porque afectan la secreción hepática de triglicéridos VLDL y promueven la hidrólisis de quilomicrones y triglicéridos VLDL mediada por LPL (Oliva *et al.*, 2005). Las apoA-V sólo las produce el hígado y, a pesar de su valor muy bajo en plasma (casi 0.1% de la concentración de apoA-I), afectan profundamente los valores de triglicéridos en plasma en ratones y en el ser humano (van der Vliet *et al.*, 2001; Pennacchio *et al.*, 2002). La expresión excesiva de apoA-V en ratones transgénicos reduce los valores de triglicéridos a la mitad, en tanto que la inactivación del gen apoA-V aumenta al cuádruplo las concentraciones de triglicéridos (Pennacchio *et al.*, 2001). Los polimorfismos en el gen apoA-V humano se acompañan de una variabilidad relevante de los valores de triglicéridos, pero se desconoce el mecanismo preciso por el cual las apoA-V regulan las concentraciones de triglicéridos en plasma (Pennacchio *et al.*, 2002).

Sin MTP, los triglicéridos hepáticos no pueden transferirse hacia apoB-100. Como una consecuencia, los pacientes con MTP disfuncional no sintetizan las lipoproteínas que contienen apoB (VLDL, IDL o LDL). La MTP también tiene una participación clave en la síntesis de quilomicrones en el intestino, y las mutaciones de MTP que suscitan incapacidad de los triglicéridos para transferirse hacia apoB-100 en el hígado y apoB-48 en el intestino evitan la producción de VLDL y quilomicrones y causan el trastorno genético abetalipoproteinemia (Berriot-Varoqueaux *et al.*, 2000).

La LPL cataboliza después las VLDL plasmáticas en los lechos capilares, en un mecanismo similar al procesamiento lipolítico descrito para los quilomicrones (fig. 35-1). Cuando la hidrólisis de triglicéridos está casi completa, los VLDL remanentes, por lo general denominados IDL, se liberan desde el endotelio capilar y vuelven a entrar en la circulación. Las VLDL e IDL pequeñas que contienen apoB-100 (restos de VLDL), que tienen una semivida de menos de 30 min, tienen dos destinos potenciales. Alrededor de 40 a 60% son depurados del plasma por el hígado a través de la interacción con receptores LDL y LRP, que reconocen ligandos (apoB-100 y apoE) en los residuos. LPL y HL convierten el resto de las IDL en LDL mediante la eliminación de triglicéridos adicionales. Las apoproteínas C y apoE se redistribuyen en HDL. *Casi todas las partículas de la LDL en el plasma derivan de lipoproteínas de muy baja densidad.*

La apoE desempeña una función importante en el metabolismo de lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos (quilomicrones, quilomicrones residuales, VLDL e IDL), y tiene diversas funciones importantes relacionadas con la unión y captación de lipoproteínas plasmáticas, y con la redistribución local de lípidos entre células (Mahley y Huang, 1999; Mahley y Rall, 2000). Un 50% de la apoE en el plasma de sujetos en ayunas se relaciona con lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos y el otro 50% es un componente de HDL. La apoE controla el catabolismo de lipoproteínas que contienen apoE al mediar su unión a proteoglucanos de sulfato de heparán de superficie celular (sobre todo en el hígado), y con receptores de LDL y el LRP (Mahley y Ji, 1999).

Alrededor de 75% de la apoE en el plasma se sintetiza en el hígado y el resto en diversos tejidos. El encéfalo es el segundo sitio más abundante de síntesis de mRNA de apoE, que ocurre en astrocitos y neuronas (Mahley y Rall, 2000). La apoE también se sintetiza en macrófagos, donde parece intervenir en la regulación de la acumulación de colesterol. En ratones transgénicos, la expresión excesiva de apoE por macrófagos inhibe la aterogénesis inducida por hipercolesterolemia (Bellosta *et al.*, 1995; Hasty *et al.*, 1999).

Hay tres alelos que ocurren con frecuencia del gen que codifica para la apoE (designados $\varepsilon 2$, $\varepsilon 3$ y $\varepsilon 4$), que ocurren con una frecuencia de alrededor de 8, 77 y 15%, respectivamente. Estos alelos codifican para las tres formas principales de apoE: E2, E3 y E4. Como consecuencia, hay tres fenotipos de apoE homocigotos (E2/2, E3/3 y E4/4) y tres heterocigotos (E2/3, E2/4 y E3/4). Alrededor de 60% de la población es homocigota para la apolipoproteína E3.

Las sustituciones únicas de aminoácido produce polimorfismos genéticos en el gen que codifica para apoE (Mahley y Rall, 2000). La apoE2, con una cisteína en el residuo 158, difiere de la apoE3, que tiene arginina en este sitio. La apoE3, con una cisteína en el residuo 112, difiere de la apoE4, que tiene arginina en este sitio. Estas diferencias de un solo aminoácido afectan tanto la unión a receptor como la unión a lípidos de las tres isoformas de apoE. Tanto apoE3 como apoE4 pueden unirse al receptor de LDL, pero la apoE2 se une con mucha menos eficacia y, como consecuencia, causa la dislipidemia por lipoproteína residual de hiperlipoproteinemia tipo III. La apoE2 y la apoE3 se unen de modo preferente a los fosfolípidos de HDL, en tanto que la apoE4 se une de preferencia a triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad.

Lipoproteínas de baja densidad. Las partículas de LDL que surgen a partir de la catabolia de IDL tienen una semivida de 1.5 a 2 días, lo cual explica la concentración plasmática más alta de LDL que de VLDL e IDL. En sujetos sin hipertrigliceridemia, 66% del colesterol plasmático se encuentra en las LDL. La eliminación del plasma de partículas de LDL está mediada de manera primaria por receptores de LDL; un pequeño componente está mediado por mecanismos de depuración no dependientes de receptor (Brown y Goldstein, 1986). Se identificaron más de 900 mutaciones en el gen del receptor de LDL asociadas con ausencia o defectos de ellos que causan valores altos de LDL en plasma e hipercolesterolemia familiar (Rader *et al.*, 2003). ApoB-100, la única apoproteína de LDL, es el ligando que une LDL a su receptor. Para la unión son indispensables los residuos 3 000 a 3 700 en la secuencia carboxilo terminal. Las mutaciones en esta región alteran la unión y son una causa de hipercolesterolemia (apoB-100 defectuosa familiar) (Innerarity *et al.*, 1990). La hipercolesterolemia autosómica recesiva se semeja muy cercanamente a la hipercolesterolemia familiar, pero no es causada por mutaciones del receptor de LDL; se requiere la proteína de hipercolesterolemia autosómica recesiva para la internalización de complejos de receptor LDL a los que se une LDL en la superficie de hepatocitos (Rader *et al.*, 2003).

El hígado expresa un complemento grande de receptores de LDL y elimina casi 75% de las LDL del plasma. Como consecuencia, la manipulación de expresión de receptores de LDL hepáticos es un método eficaz para regular las concentraciones plasmáticas de LDL-C. La tiroxina y los estrógenos aumentan la expresión del gen que codifica el receptor de LDL, lo cual explica los efectos de disminución de LDL-C de estas hormonas (Shin y Osborne, 2003).

Los tratamientos con dieta (decremento del consumo de grasa saturada y colesterol) y farmacológicos (con estatinas) más eficaces de la hipercolesterolemia actúan al aumentar la expresión de receptores de LDL en el hígado (Xie *et al.*, 2002). La regulación de la expresión de receptores de LDL forma parte de un complejo proceso mediante el cual las células regulan su contenido de colesterol libre. Este proceso regulador es mediado por factores de transcripción llamados *proteínas de unión del elemento regulador de esteroles* (*sterol regulatory element binding proteins,* SREBP) y *proteína activadora de segmentación* de SREBP (Horton *et al.*, 2002); esta última es tanto un sensor del contenido celular de colesterol como un acompañante de las proteínas de unión del elemento regulador de esteroles (SREBP). Cuando está reducido el contenido celular de colesterol, las SREBP sufren segmentación proteolítica en el aparato de Golgi y el dominio amino terminal, guiado por la proteína activadora de segmentación de SREBP, se transloca al núcleo en donde activa la expresión del receptor LDL y de otras enzimas relacionadas con la biosíntesis de colesterol.

Las LDL se tornan aterógenas cuando se modifican por oxidación (Witztum y Steinberg, 2001), un paso necesario para la captación de LDL por los receptores recolectores de macrófagos. Este mecanismo conduce a formación de células espumosas en lesiones arteriales. Quedan comprendidos al menos dos receptores recolectores (*scavenger receptors,* SR) (SR-AI/II y CD36). La deleción de uno u otro receptor en ratones transgénicos retrasa la captación de LDL oxidada por macrófagos. La expresión de los dos receptores está regulada de manera diferencial; los SR-AI/II parecen ser más importantes en la aterogénesis temprana, y los CD36, más importantes a medida que se forman células espumosas durante la progresión de lesión (Dhaliwal y Steinbrecher, 1999; Nakata *et al.*, 1999). A pesar del gran cúmulo de pruebas que implican la oxidación de LDL como un paso necesario durante la aterogénesis, estudios clínicos con testigos no han demostrado la eficacia de vitaminas antioxidantes en la prevención de afecciones vasculares (Yusuf, 2002; Brown *et al.*, 2002).

Lipoproteínas de alta densidad. El metabolismo de HDL es complejo debido a los múltiples mecanismos por los cuales las partículas de HDL se modifican en el compartimiento de plasma y mediante los cuales se sintetizan dichas partículas. La apoA-I es la principal apoproteína de HDL y su concentración plasmática es un factor predictivo inverso más potente de riesgo de CHD que la concentración de HDL-C (Tall *et al.*, 2000; Mahley *et al.*, 2003).

Se requiere síntesis de apoA-I para la producción normal de HDL. Las mutaciones del gen que codifica para la apoA-I que causan deficiencia de HDL tienen expresión clínica variable y a menudo se relacionan con aterogénesis acelerada (Assmann *et al.*, 2001). Por el contrario, la expresión excesiva de apoA-I en ratones transgénicos protege contra aterogénesis inducida de modo experimental.

Las HDL maduras pueden separarse por medio de ultracentrifugación hacia HDL_2 (d = 1.063 a 1.125 g/ml), que son lipoproteínas más grandes, con contenido más alto de colesterol (diámetro de 70 a 100 Å), y HDL_3 (d = 1.125 a 1.21 g/ml), que son partículas de menor tamaño (50 a 70 Å de diámetro). Además, dos subclases importantes de partículas de HDL maduras en el plasma pueden diferenciarse por su contenido de las apoproteínas de HDL principales, apoA-I y apoA-II (Duriez y Fruchart, 1999). Las partículas de HDL maduras tienen una movilidad electroforética α. Algunas partículas de HDL con migración α sólo contienen apoA-I y no apoA-II y se denominan partículas de HDL LpA-I. Otras contienen tanto apoA-I como apoA-II y se denominan partículas de HDL LpA-I/A-II. Las partículas LpA-I son más grandes que las LpA-I/A-II y se relacionan primariamente con HDL_2. Las partículas LpA-I/A-II son más pequeñas y se relacionan de manera primaria con HDL_3. Los pacientes con cifras reducidas de HDL-C y con CHD tienen concentraciones más bajas de LpA-I, pero no de LpA-I/A-II, que los sujetos con cifras normales de HDL-C (Duriez y Fruchart, 1999). Este dato sugiere que las partículas de HDL que contienen apoA-I y apoA-II quizá no sean protectoras contra aterogénesis. De hecho, la expresión excesiva de apoA-II en ratones transgénicos aumenta la sensibilidad a ateroesclerosis (Schultz *et al.*, 1993). La deficiencia de apoA-II no se relaciona con cualesquier efectos nocivos manifiestos en seres humanos (Deeb *et al.*, 1990).

El precursor de la mayor parte de las HDL plasmáticas con migración α es una partícula discoidal que contiene apoA-I y fosfolípidos, llamada HDL pre-β1 debido a su movilidad electroforética pre-β1. Las HDL pre-β1 se sintetizan en el hígado y el intestino, y aparecen también cuando se pierden fosfolípidos de superficie y apoA-I de quilomicrones y VLDL a medida que se hidrolizan los triglicéridos de estas lipoproteínas. La proteína de transferencia de fosfolípidos tiene importancia en la transferencia de estos últimos hacia HDL (Tall *et al.*, 2000).

La HDL pre-β1 discoidal puede adquirir entonces colesterol libre (no esterificado) a partir de las membranas celulares de tejidos, como macrófagos de las paredes arteriales, mediante una interacción con el receptor recolector clase B, tipo I (*class B, type I scavenger receptor,* SR-BI), al cual se acopla la apoA-I de la HDL, de modo que el colesterol libre puede transferirse hacia la partícula de HDL o desde esta última (Williams *et al.*, 1999). El SR-BI facilita el movimiento del colesterol libre excesivo desde las células que tienen exceso de colesterol (p. ej., células espumosas de la pared arterial) (Williams *et al.*, 1999; Assmann y Nofer, 2003). El SR-BI hepático facilita la captación de ésteres de colesterilo desde las HDL sin interiorizar ni desintegrar las lipoproteínas. En ratones, la expresión excesiva de SR-BI disminuye la sensibilidad a ateroesclerosis y la eliminación de SR-BI aumenta significativamente la ateroesclerosis (Krieger y Kozarsky, 1999). Se ha identificado un homólogo del SR-BI, CLA-1 en seres humanos (Dhaliwal y Steinbrecher, 1999). La regulación de la expresión de CLA-1 puede ofrecer nuevos recursos para el tratamiento de la aterogénesis (Krieger, 1999).

El transportador de membrana 1 de casete enlazador de ATP (ABCA1) facilita la transferencia de colesterol libre desde las células hacia HDL (Attie *et al.*, 2001). Cuando el ABCA1 es defectuoso, la adquisición de colesterol por HDL está muy disminuida, y las concentraciones de HDL muestran notoria reducción porque las HDL nacientes que tienen pocos lípidos se metabolizan con rapidez. Los mutantes disfuncionales de ABCA1 causan el defecto observado en la enfermedad de Tangier, un trastorno genético caracterizado por cifras en extremo bajas de HDL y acumulación de colesterol en hígado, bazo, amígdalas y neuronas de nervios periféricos. Animales transgénicos que expresan en exceso ABCA1 en el hígado y los macrófagos tienen valores altos en plasma de HDL y apoA-I y menor susceptibilidad a ateroesclerosis (Vaisman *et al.*, 2001; Joyce *et al.*, 2002).

Después que las HDL pre-β1 adquieren colesterol libre, este último se esterifica mediante la aciltransferasa de lecitina:colesterol. El colesterol recién esterificado y no polar se mueve hacia el centro de la HDL discoidal. Conforme aumenta el contenido de éster de colesterilo, la partícula de HDL se torna esférica y menos densa. Estas partículas de HDL esféricas (HDL_3) recién formadas se agrandan más al aceptar más colesterol libre, que a su vez se esterifica por la aciltransferasa de lecitina:colesterol. De esta manera, las HDL_3 se convierten en HDL_2, que son más grandes y menos densas que las lipoproteínas de alta densidad tipo 3.

A medida que aumenta el contenido de éster de colesterilo de las HDL_2, los ésteres de colesterilo de estas partículas empiezan a intercambiarse por triglicéridos derivados de cualesquiera de las lipoproteínas que contienen triglicéridos (quilomicrones, VLDL, lipoproteínas residuales y LDL). Este intercambio está mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterilo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP) y, en seres humanos, explica la eliminación de alrededor de 66% del colesterol relacionado con HDL. El colesterol transferido se metaboliza después como parte de la lipoproteína hacia la cual se transfirió. Los triglicéridos que se transfieren hacia HDL_2 se hidrolizan en el hígado mediante la HL, un proceso que regenera partículas de HDL_3 esféricas, de menor tamaño, que vuelven a circular y adquieren más colesterol libre desde los tejidos que contienen colesterol libre excesivo.

La actividad de la HL es regulada y modulada por las concentraciones de HDL-C y regula a su vez a estas últimas. Tanto los andrógenos como los estrógenos afectan la expresión del gen que codifica para HL, pero con efectos opuestos (Brinton, 1996). Los andrógenos incrementan la actividad de HL, lo cual explica los valores más bajos de HDL-C observados en varones en comparación con mujeres. Los estrógenos reducen la actividad de HL, pero su efecto sobre las concentraciones de HDL-C en mujeres es mucho menor que el de los andrógenos sobre las cifras de HDL-C en varones. La HL parece tener una función esencial en la regulación de las concentraciones de HDL-C, puesto que la actividad de HL está aumentada en muchos pacientes con cifras bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Las HDL son lipoproteínas protectoras que disminuyen el riesgo de CHD; así, es deseable que haya cifras altas de HDL. Este efecto protector puede depender de la participación de las HDL en el transporte inverso de colesterol, proceso mediante el cual el colesterol excesivo se adquiere desde células y se transfiere hacia el hígado para excreción (Assmann y Nofer, 2003). Las HDL también pueden proteger contra aterogénesis por mecanismos no relacionados directamente con el transporte inverso de colesterol. Estas funciones abarcan posibles actividades antiinflamatoria, antioxidante, antiagregante plaquetaria, anticoagulante y profibrinolítica (Nofer *et al.*, 2002).

Lipoproteína(a). La lipoproteína(a) (Lp[a]) está compuesta de una partícula de LDL que tiene una segunda apoproteína además de apoB-100 (Ginsberg y Goldberg, 2001; Mahley *et al.*, 2003). La segunda apoproteína, apo(a), está fija a la apoB-100 por medio de al menos un enlace disulfuro y no funciona como una apoproteína de unión a lípidos. La apo(a) de la Lp(a) guarda relación estructural con el plasminógeno y parece ser aterógena al interferir con la fibrinólisis de trombos sobre la superficie de placas.

HIPERLIPIDEMIA Y ATEROESCLEROSIS

A pesar de una reducción continua de la incidencia de muertes relacionadas con ateroesclerosis durante los últimos 39 años, las muertes por CHD, enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica constituyeron 38.5% de los 2.4 millones de muertes en Estados Unidos durante 2001. Sesenta y seis por ciento de las muertes por ateroesclerosis se debió a CHD. Alrededor de 85% de los decesos por esta última ocurrió en individuos mayores de 65 años de edad. Entre 15% que falleció de manera prematura (antes de los 65 años de edad), 80% murió durante su primer fenómeno de CHD. Entre quienes fallecieron por muerte súbita de origen cardíaco en 1997, 50% de los varones y 64% de las mujeres habían estado previamente asintomáticos (American Heart Association, 2003). Se estima que se pierde un promedio de 11.5 años de vida como consecuencia de padecer un infarto de miocardio.

Dichas estadísticas ilustran la importancia de identificar y tratar los factores de riesgo para CHD. *Los principales factores de riesgo conocidos son LDL-C alto, HDL-C reducido, tabaquismo, hipertensión, diabetes tipo 2, edad cada vez mayor y antecedente familiar de sucesos de CHD prematuros (varones <55 años; mujeres <65 años) en un pariente de primer grado.* El control de los factores de riesgo modificables tiene importancia especial en la prevención de CHD prematura. Estudios de observación sugieren que los factores de riesgo modificables constituyen 85% del riesgo excesivo (riesgo por encima de aquel de individuos con perfiles óptimos de factores de riesgo) para CHD prematura (Stamler *et al.*, 1986; Wilson *et al.*, 1998). La presencia de uno o más factores de riesgo ordinarios en 90% de los pacientes con CHD desmiente que, como se afirma, un gran porcentaje de CHD, tal vez hasta 50%, no es atribuible a los factores de riesgo comunes (Canto e Iskandrian, 2003). Más aún, estos estudios indican que, cuando los valores de colesterol total son menores de 160 mg/100 ml, se atenúa de modo notable el riesgo de CHD, incluso si hay factores de riesgo adicionales (Grundy *et al.*, 1998). Este sitio fundamental de la hipercolesterolemia en la aterogénesis originó la hipótesis de colesterol-dieta-CHD aceptada universalmente: concentraciones altas de colesterol en plasma causan cardiopatía coronaria (CHD); dietas abundantes en grasa saturada (animal) y colesterol aumentan las concentraciones de este último; la merma de las cifras de colesterol reduce el riesgo de CHD (Thompson y Barter, 1999). Aunque hace 50 años se reconoció la relación entre colesterol, dieta y CHD, las pruebas que indicaban que la disminución del colesterol era segura y prevenía la muerte por CHD requirieron estudios epidemiológicos y clínicos extensos.

Estudios epidemiológicos. Éstos han demostrado la importancia de la relación entre el consumo excesivo de grasas saturadas y las concentraciones altas de colesterol. Reducir el consumo de grasa saturada y colesterol en la dieta es la piedra angular de los métodos basados en población para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Además, se ha establecido que cuando las concentraciones de colesterol son más altas, el riesgo de CHD también lo es (Stamler *et al.*, 1986).

Estudios clínicos. Los estudios sobre la eficacia de la disminución del colesterol se iniciaron en el decenio de 1960 y los resultados de los primeros de ellos demostraron que las reducciones moderadas del colesterol total y del LDL-C se acompañaban de menos sucesos de CHD letales y no letales, pero no de la mortalidad total (Illingworth y Durrington, 1999). No fue sino hasta el advenimiento de una clase más eficaz de medicamentos que disminuyen el colesterol, las estatinas, que por último se aprobó la terapéutica de reducción de colesterol para prevenir sucesos de CHD y reducir la mortalidad total (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994). Subsecuentemente, muchos estudios clínicos de estatinas comprobaron la eficacia y seguridad del tratamiento de disminución del colesterol (cuadro 35-3) (Law *et al.*, 2003). Los pacientes se benefician sin importar el género, la edad o los valores basales de lípidos, tengan o no un antecedente de enfermedad vascular

Cuadro 35-3

Resultados de estudios clínicos de prevención primaria y secundaria con estatinas

ESTUDIO CLÍNICO	DURACIÓN (años)	DOSIS DE ESTATINA	REDUCCIÓN DE LDL-C (%)	*Núm. de sujetos*		*Mortalidad por CHD o MI no letal*		REDUCCIÓN DEL RIESGO RELATIVO (%)
				PLACEBO	FÁRMACO	PLACEBO	FÁRMACO	
Estudios clínicos de prevención primaria								
WOSCOPS (Shepherd *et al.*, 1995)	5	Pravastatina, 40 mg	26	3 293	3 302	248	174	30
AFCAPS (Downs *et al.*, 1998)	5	Lovastatina, 20 o 40 mg	25	3 301	3 304	95	57	40
ASCOT-LLA (Sever *et al.*, 2003)	3.3	Atorvastatina, 10 mg	35	5 137	5 168	137	86	38
Estudios clínicos de prevención secundaria								
4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994)	5.4	Simvastatina, 20 o 40 mg	34	2 223	2 221	627	431	31
HPS (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002)	5	Simvastatina, 40 mg	30	10 267	10 269	1 212	898	26
CARE (Sacks *et al.*, 1996)	5	Pravastatina, 40 mg	32	2 078	2 081	274	212	23
LIPID (The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [LIPID] Study Group 1998)	5	Pravastatina, 40 mg	28	4 502	4 512	715	557	22
PROSPER (Shepherd *et al.*, 2002)	3.2	Pravastatina, 40 mg	34	1 259	1 306	211	166	24

CHD, cardiopatía coronaria *(coronary heart disease);* MI, infarto de miocardio *(myocardial infarction).*

Cuadro 35-4

Tratamiento basado en los valores de LDL-C (revisión del 2004 de los lineamientos del grupo III del tratamiento de adultos del NCEP)

		Adultos	
CATEGORÍA DE RIESGO	OBJETIVO DE LDL-C	CAMBIOS TERAPÉUTICOS DE ESTILO DE VIDA	FARMACOTERAPIA
Riesgo muy alto CHD inducida por ateroesclerosis aunada a uno de los siguientes: a) Múltiples factores de riesgo b) Diabetes mellitus c) Un factor aislado mal controlado d) Síndrome coronario agudo e) Síndrome metabólico	<70 mg/100 ml*	Sin umbral	Sin umbral
Riesgo alto CHD o equivalente de CHD	<100 mg/100 ml*	Sin umbral	Sin umbral
Riesgo moderadamente alto 2+ factores de riesgo Riesgo a 10 años: 10-20%	<130 mg/100 ml (Opcional <100 mg/100 ml)	≥100 mg/100 ml	≥130 mg/100 ml (100-129 mg/100 ml)†
Riesgo moderado 2+ factores de riesgo Riesgo a 10 años <10%	<130 mg/100 ml	≥130 mg/100 ml	>160 mg/100 ml
0-1 factores de riesgo	<160 mg/100 ml	≥160 mg/100 ml	≥190 mg/100 ml (Opcional: 160-189 mg/100 ml)‡

*Si LDL-C antes del tratamiento está cerca del valor blanco de LDL-C o es menor del mismo, entonces debe prescribirse una dosis de estatina suficiente para disminuir LDL-C un 30 a 40%. †Entre los pacientes en esta categoría se incluyen los que tienen un riesgo a 10 años del 10 al 20% y uno de los siguientes: a) edad >60 años; b) tres o más factores de riesgo; c) un factor de riesgo grave; d) triglicéridos >200 mg/100 ml y HDL-C <40 mg/100 ml; e) síndrome metabólico; f) proteína C reactiva (CRP) altamente sensible >3 mg/L; g) puntuación de calcio coronario (adaptada a edad/género) >75avo percentil. ‡Los pacientes son los que presentan: a) cualquier factor de riesgo único grave; b) múltiples factores de riesgo mayores; c) riesgo a 10 años >8%. *Abreviaturas:* CHD, cardiopatía coronaria; equivalente de CHD, vasculopatía periférica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad sintomática de la arteria carótida, >20% de riesgo de CHD a 10 años o diabetes mellitus; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; NCEP, National Cholesterol Education Program.

(Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Desde la publicación de los lineamientos del 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III, se terminaron estudios clínicos que llevaron a revisar los lineamentos del ATP III (Illingworth y Durrington, 1999; The Expert Panel, 2002).

Las características fundamentales de la revisión consisten en abandonar el concepto de un valor umbral de LDL-C que debe excederse antes de iniciar la farmacoterapia para disminuir el colesterol en pacientes con CHD o equivalentes de CHD; adoptar un nuevo valor blanco de LDL-C (<70 mg/100 ml) para pacientes de un riesgo muy alto; y utilizar una "dosis estándar de estatinas" (una dosis suficiente para disminuir LDL-C un 30 a 40%) como tratamiento mínimo cuando se inicia la terapéutica de disminución del colesterol con estatinas (Grundy et al., 2004b) (cuadro 35-4).

Entre los estudios clínicos que proporcionaron información sobre los valores umbrales de LDL-C, que deben excederse antes de iniciar la farmacoterapia para disminuir el colesterol en pacientes con CHD, están: Cholesterol and Recurrent Events (CARE) y el estudio clínico Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) en el que se utilizó *pravastatina* (40 mg/día) o placebo, y el Heart Protection Study (HPS) en el que se administró *simvastatina* (40 mg todos los días) para tratamiento (Sacks *et al.*, 2000). Los estudios clínicos LIPID y CARE fueron estudios de prevención secundaria que duraron cinco años. Entre el 20% de pacientes con LDL-C basales <125 mg/100 ml no hubo una disminución de los sucesos de CHD relacionados con el uso de pravastatina (40 mg/día). Los resultados de estos dos estudios clínicos proporcionaron los únicos datos pertenecientes a pacientes con valores basales bajos de LDL-C (<125 mg/100 ml) cuando se publicaron en 2001 los lineamientos del ATP III. La falta de efecto terapéutico en este grupo explica la recomendación de administrar de manera opcional, no obligatoria, farmacoterapia para reducir el colesterol a pacientes con CHD y valores basales de LDL-C menores de 130 mg/100 ml (The Expert Panel, 2002). El HPS fue un estudio clínico de prevención secundaria grande en el que se comparó la simvastatina (40 mg/día) con placebo. Todos los sujetos, entre ellos el 17.5% con LDL-C basal <100 mg/100 ml (media de LDL-C basal, 97 mg/100 ml; media de LDL-C en el tratamiento, 65 mg/100 ml) tuvieron una reducción de 24% del riesgo relativo de sufrir un fenómeno vascular (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Debido a este resultado del HPS, los lineamientos del ATP III abandonaron el concepto de un valor umbral de LDL-C que debe excederse antes de prescribir farmacoterapia para disminuir el colesterol a pacientes con cardiopatía coronaria (CHD) (Grundy *et al.*, 2004b). Comparando el beneficio comprobado de simvastatina (40 mg/día; alrededor de 41% de reducción de LDL-C) en HPS, con la falta de beneficio de la pravastatina (40 mg/día; casi 34% de reducción de LDL-C) en CARE y LIPID entre pacientes con LDL-C

<125 mg/100 ml, es obvio que los enfermos con CHD y valores basales bajos de LDL-C requieren dosis de estatinas suficientes para disminuir el LDL-C cuando menos 40 por ciento.

El nuevo blanco de LDL-C <70 mg/100 ml para pacientes de riesgo muy alto se basó en el resultado del HPS, que demostró que enfermos con CHD y valores basales de LDL-C menores de 100 mg/100 ml se beneficiaron con el tratamiento con estatinas, y en el resultado de los 22 estudios clínicos de Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) (Cannon *et al.*, 2004). En este estudio se comparó el beneficio de la disminución "intensiva" de LDL-C con *atorvastatina*, 80 mg/día, comparada con la disminución "estándar" de LDL-C con pravastatina, 40 mg/día, en pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo. El tratamiento intensivo con atorvastatina, 80 mg/día, disminuyó el valor medio de LDL-C a 62 mg/100 ml y la terapéutica estándar con pravastatina, 40 mg/día, redujo la mediana de LDL-C a 95 mg/100 ml. El tratamiento de alta intensidad con atorvastatina se acompañó de una reducción de 16% del riesgo relativo de sufrir un suceso primario de los puntos finales (compuestos de muerte, infarto de miocardio no letal, nueva hospitalización por angina inestable, revascularización y apoplejía) después de sólo dos años de tratamiento. Considerados en conjunto, los resultados de HPS y PROVE IT sugieren que está indicado un LDL-C <70 mg/100 ml en pacientes con valores basales bajos de LDL-C (casi 100 mg/100 ml) y en enfermos con síndrome coronario agudo de alto riesgo similares a los del estudio clínico PROVE IT (Grundy *et al.*, 2004b). Otros estudios clínicos que abarcaron pacientes que se trataron de manera intensiva o con tratamiento estándar están casi terminados y proporcionarán información adicional sobre el valor de disminuir el LDL-C a valores mucho menores de 100 mg/100 mililitros.

Los resultados del estudio clínico sugieren que el riesgo de CHD se reduce alrededor de 1% por cada disminución de 1% del LDL-C. En consecuencia, el uso de dosis mínimas de estatinas para obtener reducciones pequeñas de LDL-C que apenas alcanzan los objetivos del LDL-C minimizarían el beneficio terapéutico que acompaña a las dosis estándar de estatinas que disminuyen LDL-C hasta 40% (Grundy *et al.*, 2004b). En consecuencia, las recomendaciones actuales para el tratamiento con estatinas son reducir los valores de LDL-C un 30 a 40% de los basales y lograr un objetivo específico de LDL-C (Grundy *et al.*, 2004b).

Lineamientos para tratamiento del National Cholesterol Education Program (NCEP): tratamiento de pacientes con dislipidemia

Los lineamientos actuales del NCEP para el tratamiento de pacientes son de dos tipos. Uno de ellos es un método basado en la población a fin de reducir el riesgo de CHD, que comprende recomendaciones para aumentar el ejercicio (gastar alrededor de 2 000 calorías/semana) y disminuir el colesterol sanguíneo mediante sugerencias dietéticas: reducir el total de calorías por grasa a menos del 30% y de grasas saturadas y trans a menos del 10%; consumir menos de 300 mg/día de colesterol; comer una variedad de pescado oleoso dos veces a la semana (Kris-Etherton *et al.*, 2002) y aceites/alimentos ricos en ácido α–linoleico (aceites de canola, linaza y soya, linaza y nueces) y conservar un peso corporal conveniente. El segundo es el método basado en el paciente dirigido a disminuir los valores de LDL-C como principal objetivo del tratamiento (The Expert Panel, 2002; Grundy *et al.*, 2004b).

Cuadro 35-5
*Clasificación de las concentraciones plasmáticas de lípidos**

Colesterol total	
<200 mg/100 ml	Deseable
200-239 mg/100 ml	Limítrofe alto
≥240 mg/100 ml	Alto
HDL-C	
<40 mg/100 ml	Bajo (<50 mg/100 ml se considera bajo para mujeres)
>60 mg/100 ml	Alto
LDL-C	
<70 mg/100 ml	Óptimo en casos de muy alto riesgo (objetivo mínimo para pacientes con equivalente de CHD)
<100 mg/100 ml	Óptimo
100-129 mg/100 ml	Casi óptimo
130-159 mg/100 ml	Limítrofe alto
160-189 mg/100 ml	Alto
≥190 mg/100 ml	Muy alto
Triglicéridos	
<150 mg/100 ml	Normal
150-199 mg/100 ml	Limítrofe alto
200-499 mg/100 ml	Alto
≥500 mg/100 ml	Muy alto

Abreviaturas: HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. *Lineamientos emitidos en 2001 por el National Cholesterol Education Program.

Los lineamientos para el tratamiento de adultos de 20 años y mayores recomendaban un perfil de lipoproteínas de abstinencia completa (colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos). En el cuadro 35-5 se muestra la clasificación de las concentraciones de lípidos. Si los valores de colesterol total, LDL-C y triglicéridos se encuentran en la categoría más baja y la concentración de HDL-C no es baja, deben recomendarse cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) a fin de asegurar la conservación de un perfil normal de lípidos. Cuando hay otros factores de riesgo de enfermedad vascular (cuadro 35-6), deben valorarse y tratarse de manera individual. En pacientes con concentraciones altas de colesterol total, LDL-C o triglicéridos, o valores reducidos de HDL-C, el tratamiento adicional se basa en el estado de factores de riesgo del paciente (cuadro 35-6), los valores de LDL-C (cuadro 35-4) y los cálculos de la puntuación del riesgo Framingham (The Export Panel, 2002) de pacientes para prevención primaria con dos o más factores de riesgo.

Todos los pacientes que satisfacen los criterios para tratamiento hipolipidémico deben recibir instrucciones sobre un cambio terapéutico del estilo de vida. Las restricciones dietéticas abarcan menos del 7% de calorías por ácidos grasos saturados y trans, menos de 200 mg/día de colesterol, hasta 20% de calorías con ácidos grasos monoinsaturados, hasta 10% de calorías por grasa poliinsaturada y un total de calorías por grasa que varía entre 25 y 35% de las calorías totales. En la mayoría de los pacientes después de un infarto de miocardio son muy importantes dos comidas con pescado oleoso

Cuadro 35-6
*Factores de riesgo para cardiopatía coronaria**

Edad
Varones >45 años o mujeres >55 años
Antecedentes familiares de CHD prematura
Un pariente de primer grado (varón menor de 55 años de edad o mujer de menos de 65 años de edad cuando ocurre el primer fenómeno clínico de CHD)
Tabaquismo actual
Definido como el consumo de humo de tabaco en los 30 días previos
Hipertensión
Presión arterial ≥140/90, uso de antihipertensores, independientemente de la presión arterial
HDL-C bajo
<40 mg/100 ml (<50 mg/100 ml se considera "bajo" para mujeres)
Obesidad†
Índice de masa corporal >25 kg/m^2 y circunferencia de la cintura mayor de 101.6 cm (40 pulg) (varones) u 88.9 cm (35 pulg) (mujeres)

Abreviaturas: CHD, cardiopatía coronaria; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad. *La diabetes mellitus se considera un trastorno equivalente de CHD; por ende, en diabéticos el control de los lípidos es el mismo que para individuos con enfermedad vascular establecida *(American Diabetes Association,* 1999). †La obesidad se incluyó otra vez en la lista de factores de riesgo para CHD en 1998, aunque no como un factor de riesgo en los lineamientos emitidos en 2001 por el National Cholesterol Education Program (NCEP) (Pi-Sunyer et al., 1998).

por semana debido a la disminución sustancial del riesgo de muerte súbita de origen cardíaco (Kris-Etherton *et al.*, 2002). Los enfermos con CHD o un equivalente de CHD (vasculopatía periférica o carotídea, aneurisma de la aorta abdominal, >20% de riesgo de CHD en 10 años o diabetes mellitus) deben iniciar de inmediato la farmacoterapia apropiada para reducir los lípidos, independientemente de su valor basal de LDL-C (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Grundy *et al.*, 2004b). Los pacientes sin CHD o un equivalente de CHD deben asesorarse sobre el estilo de vida (dieta, ejercicio, atención del peso) durante tres a seis meses antes de instituir la farmacoterapia.

Antes de iniciar la administración de medicamentos, es necesario descartar causas secundarias de hiperlipidemia. Es posible excluir casi todas ellas (cuadro 35-8) determinando la historia médica del paciente y valorando la creatinina sérica, pruebas de función hepática, glucosa en ayunas y valores de hormona estimulante de tiroides. La terapéutica del trastorno que ocasiona dislipidemia secundaria tal vez impida la necesidad de tratar con hipolipemiantes.

Valoración del riesgo mediante las puntuaciones de riesgo Framingham

Los lineamientos de NCEP del 2001 (The Expert Panel, 2002; Grundy *et al.*, 2004b) y los de la European Atherosclerosis Society (Wood *et al.*, 1998) utilizan cuadros para valorar el riesgo diseñados a partir del Framingham Heart Study como intento para equiparar la intensidad de la terapéutica con la gravedad del riesgo de CHD en pacientes sin un antecedente de vasculopatía ateroesclerótica sintomática. El riesgo alto o estado "equivalente a CHD" se define como >20% de posibilidad de sufrir un suceso de CHD en los 10 años siguientes. Las tablas que se utilizan para determinar el riesgo absoluto del paciente no consideran el riesgo relacionado con un antecedente familiar de CHD u obesidad prematura. En consecuencia, es posible que se subestime el riesgo de manera importante y culmine en un tratamiento insuficientemente enérgico (Lloyd-Jones *et al.*, 2004). Después de establecer la puntuación del riesgo, debe considerarse un tratamiento más intensivo para pacientes obesos o enfermos con un antecedente familiar de CHD prematura. Tampoco es probable que el modelo de riesgo Framingham sea apropiado para estimar el riesgo en todos los grupos étnicos (Bersot *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2004).

Biología de la pared arterial y estabilidad de placa

Los fármacos más eficaces para disminuir lípidos y una mejor comprensión de la aterogénesis han ayudado a probar que el tratamiento enérgico para disminuir lípidos genera muchos

Cuadro 35-7
Lineamientos basados en LDL-C y la relación colesterol total:HDL-C para el tratamiento de pacientes con HDL-C bajo

	Objetivos			*Cambio de estilo de vida iniciado por*			*Tratamiento farmacológico iniciado para*		
CATEGORÍA DE RIESGO	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C
CHD o equivalente	<100	y	<3.5	≥100	o	≥3.5	≥100	o	≥3.5
2+ factores de riesgo	<130	y	<4.5	≥130	o	≥4.5	≥130	o	≥6.0
0-1 factores de riesgo	<160	y	<5.5	≥160	o	≥5.5	≥160	o	≥7.0

Abreviaturas: CHD, cardiopatía coronaria; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TC, colesterol total *(total cholesterol)*.

Cuadro 35-8
Causas secundarias de dislipidemia

TRASTORNO	PRINCIPAL EFECTO DE LOS LÍPIDOS
Diabetes mellitus	Triglicéridos > colesterol; HDL-C bajo
Síndrome nefrótico	Triglicéridos por lo general > colesterol
Consumo de alcohol	Triglicéridos > colesterol
Uso de anticonceptivos	Triglicéridos > colesterol
Uso de estrógenos	Triglicéridos > colesterol
Exceso de glucocorticoides	Triglicéridos > colesterol
Hipotiroidismo	Colesterol > triglicéridos
Hepatopatía obstructiva	Colesterol > triglicéridos

Abreviatura: HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

efectos beneficiosos por encima de los obtenidos al simplemente disminuir el depósito de lípidos en la pared arterial. Estudios arteriográficos han mostrado que, si bien la disminución enérgica de lípidos sólo origina incrementos muy pequeños del diámetro de la luz, disminuye con prontitud fenómenos coronarios agudos (Cannon *et al.*, 2004; Brown *et al.*, 1993). Las lesiones que producen oclusión menor de 60% producen más de 66% de los fenómenos agudos. El tratamiento enérgico para disminuir lípidos puede evitar sucesos agudos gracias a sus efectos positivos sobre la pared arterial; elimina la disfunción endotelial y la reactividad vascular anormal (espasmos) y mejora la estabilidad de placa.

Las lesiones ateroescleróticas que contienen un gran centro de lípidos, gran cantidad de macrófagos, y una cubierta fibrosa no bien formada (Brown *et al.*, 1993; Libby, 2002; Corti *et al.*, 2003) están propensas a rotura de placa y trombosis aguda. La disminución enérgica de lípidos parece alterar la estructura de la placa, lo cual conduce a menos lípidos, menos macrófagos, y una cubierta fibrosa con alto contenido de colágeno y de células de músculo liso, más grande. La estabilización de la sensibilidad de la placa a trombosis parece ser un resultado directo de la disminución de LDL-C, o indirecto de cambios del metabolismo de colesterol y lipoproteínas o de la biología de la pared arterial (*véase* más adelante en este capítulo "Efectos cardioprotectores potenciales además de disminución de LDL").

¿A quién y cuándo tratar? Estudios a gran escala con estatinas han proporcionado nueva información acerca de los pacientes con dislipidemia que deben tratarse y cuándo debe iniciarse el tratamiento.

Género. Tanto los varones como las mujeres se benefician con la terapéutica hipolipemiantes (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). En la actualidad, la terapia de primera línea que se recomienda para disminuir los lípidos en mujeres posmenopáusicas son las estatinas, en lugar de la terapia de restitución hormonal. Esta recomendación indica el incremento de la morbilidad por CHD en mujeres mayores y con CHD establecida que se trataron con terapia de restitución hormonal (Mosca *et al.*, 1999) (*véase* cap. 57).

Edad. La edad de más de 45 años en varones y de más de 55 años en mujeres se considera un factor de riesgo para CHD. Los estudios acerca de la estatina han mostrado que los pacientes mayores de 65 años de edad se benefician a partir del tratamiento tanto como los más jóvenes (Law *et al.*, 2003). La edad avanzada en sí no es una razón para suspender farmacoterapia en una persona por lo demás saludable.

Pacientes con enfermedad cerebrovascular. En casi todos los estudios de observación, se correlacionan positivamente los valores del colesterol en plasma con el riesgo de apoplejía isquémica. En estudios clínicos, las estatinas disminuyeron apoplejías y ataques pasajeros de isquemia en pacientes con CHD y sin ella (Heart Protection Study Collaborative Group, 2004).

Pacientes con vasculopatía periférica. Las estatinas son beneficiosas en enfermos con vasculopatía periférica (Heart Protection Study Collaborative Grup, 2002).

Pacientes hipertensos y fumadores. La disminución del riesgo de sucesos coronarios en hipertensos y fumadores fue similar a la de personas sin estos factores de riesgo (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Sever *et al.*, 2003).

Diabetes mellitus tipo 2. Los enfermos con diabetes tipo 2 se benefician de manera muy importante con la disminución enérgica de lípidos (*véase* "Tratamiento de la diabetes tipo 2", más adelante en este capítulo) (Heart Protection Study Collaborative Group, 2003).

Pacientes después de un infarto de miocardio o revascularización. Tan pronto se diagnostica una CHD, es esencial iniciar el tratamiento hipolipidémico (lineamientos del NCEP: objetivo de LDL-C <70 mg/100 ml para pacientes con riesgo alto) (Grundy *et al*., 2004b). El apego a la farmacoterapia aumenta mucho si el tratamiento se inicia en el hospital (Fonarow y Gawlinski, 2000). Queda por establecer si el tratamiento con estatina altera la reaparición de estenosis después de angioplastia; sin embargo, el estudio NHLBI Post Coronary Artery Bypass Graft mostró que el tratamiento con estatina mejoró el resultado a largo plazo después de cirugía de derivación, y que cuando la concentración de LDL-C fue más baja, resultó mejor (The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators, 1997).

¿Las concentraciones de colesterol pueden disminuirse demasiado? ¿Hay concentraciones de colesterol total y de LDL por debajo de las cuales empiezan a aumentar las consecuencias adversas para la salud? Los estudios de observación al principio fueron desorientadores. En Estados Unidos y en el occidente de Europa, las concentraciones bajas de colesterol parecieron relacionarse con incremento de la mortalidad de origen no cardíaco, por enfermedad pulmonar crónica, hepatopatía crónica, cáncer (muchos sitios primarios) y apoplejía de origen hemorrágico. Sin embargo, datos más recientes indican que son las enfermedades no cardíacas las que producen concentraciones plasmáticas bajas de colesterol y no estas últimas las que causan dichas enfermedades (Law *et al.*, 1994). Una excepción puede ser la apoplejía de origen hemorrágico. En el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), dicho tipo de apoplejía ocurrió con mayor frecuencia en hipertensos con cifras de

colesterol total de menos de 160 mg/100 ml; no obstante, la incidencia aumentada de apoplejía de origen hemorrágico se compensó con creces por la disminución del riesgo de CHD debido a las concentraciones bajas de colesterol (Neaton *et al.*, 1992). Además, en un estudio de la población china, en el cual las cifras de colesterol rara vez excedieron 160 mg/100 ml, las concentraciones más bajas de colesterol total no se relacionaron con aumento de la apoplejía de origen hemorrágico, ni de cualquier otra causa de mortalidad no dependiente de padecimientos cardíacos (Chen *et al.*, 1991).

La abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia, dos trastornos raros en seres humanos, que se relacionan con cifras de colesterol total en extremo bajas, proporcionan información porque los afectados tienen decremento del riesgo de CHD y no muestran aumento de la mortalidad de origen no cardíaco (Welty *et al.*, 1998). Los pacientes homocigotos para las mutaciones que generan estos trastornos tienen concentraciones de colesterol total menores de 50 mg/100 ml, y de triglicéridos por debajo de 25 mg/100 mililitros.

Los individuos que consumen cantidades muy bajas de grasa total (menos de 5% de las calorías totales) y los vegetarianos, que no consumen grasas de origen animal, regularmente tienen concentraciones de colesterol total menores de 150 mg/100 ml y no muestran aumento de la mortalidad de origen no cardíaco (Appleby *et al.*, 1999).

Con base en la ausencia de daño relacionado con cifras bajas de colesterol total en estos diversos grupos, no parece estar contraindicada la reducción de las concentraciones de colesterol hasta cifras similarmente bajas por medio de fármacos (Grundy *et al.*, 2004b). Con el advenimiento de medicamentos más eficaces para disminuir el colesterol, pronto será posible probar los beneficios y riesgos de la reducción de las cifras de colesterol total menores de 150 mg/100 ml. Se desconoce incluso si los valores más bajos de colesterol se traducirán en una reducción adicional de sucesos clínicos (fig. 35-2), pero muchos investigadores se muestran optimistas.

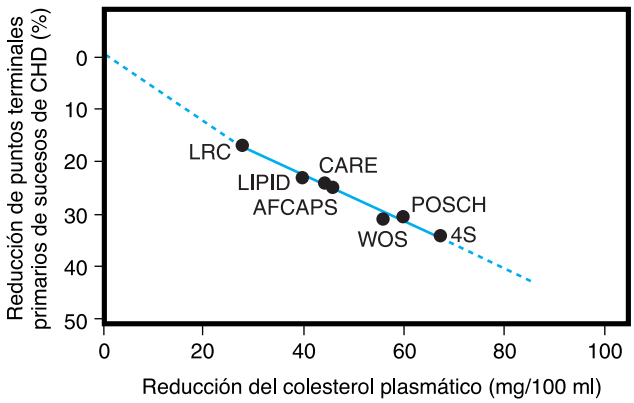


Figura 35-2. ***La reducción de fenómenos de cardiopatía coronaria en estudios clínicos se relaciona con la magnitud de la disminución del colesterol. A medida que queden disponibles fármacos más potentes para reducir el colesterol, ¿será posible aminorar los fenómenos a 50% o más en un estudio clásico de cinco años de duración?*** AFCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; CARE, Cholesterol and Recurrent Events trial; LIPID, estudio Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; LRC, Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial; POSCH, Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias; 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; WOS, West of Scotland Coronary Prevention Study. (Adaptado de Thompson y Barter, 1999, y usado con autorización de Lippincott Williams & Wilkins.)

Tratamiento de la diabetes tipo 2

La diabetes es un factor predictivo independiente de riesgo alto para CHD. La morbilidad por esta última es dos a cuatro veces más alta en pacientes con diabetes que en aquellos que no la padecen y la mortalidad por CHD es hasta 100% más alta en diabéticos que en no diabéticos en el transcurso de un periodo de seis años (Grundy *et al.*, 1999). El control de la glucosa es esencial, pero sólo proporciona beneficio mínimo respecto de la prevención de CHD. El tratamiento enérgico de la dislipidemia propia de la diabetes, por medio de dieta, control del peso y fármacos es indispensable para disminuir el riesgo.

La dislipidemia diabética suele caracterizarse por triglicéridos altos, HDL-C bajo y aumentos moderados del colesterol total y de LDL-C. De hecho, los diabéticos sin diagnóstico de CHD tienen el mismo grado de riesgo que los no diabéticos con CHD establecida (Haffner, 1998). En consecuencia, los lineamientos para el tratamiento de la dislipidemia en diabéticos son los mismos que en enfermos con CHD, sin importar si el paciente diabético tuvo un suceso de CHD (The Expert Panel, 2002). La primera línea de tratamiento de la dislipidemia diabética por lo general debe ser una estatina (Grundy *et al.*, 1999; American Diabetes Association, 2004).

Estudios clínicos con simvastatina, pravastatina y *lovastatina* establecieron claramente que los diabéticos se benefician tanto como otros subgrupos disminuyendo el colesterol (Heart Protection Study Collaborative Group, 2003; *American Diabetes Association,* 2004). Un estudio arteriográfico durante tres años demostró una disminución del 40% de estenosis coronarias focales en diabéticos tipo 2 tratados con *fenofibrato* (p = 0.029) (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators, 2001).

Síndrome metabólico

Hay un riesgo mayor de CHD relacionado con el estado prediabético de resistencia a la insulina, descrito con el término "síndrome metabólico". Este último consiste en un conjunto de cinco factores de riesgo de CHD (cuadro 35-9). La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con vasculopatía prematura puede ser tan alta como 50% (Solymoss *et al.*, 2003). La terapéutica debe dirigirse a perder peso e incrementar la actividad física, ya que el sobrepeso o la obesidad suelen impedir la disminución óptima del factor de riesgo. También debe llevarse a cabo el tratamiento específico del incremento de los valores de LDL-C y triglicéridos y concentraciones bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

La presencia de concentraciones de triglicéridos mayores de 150 mg/100 ml se acompaña de un riesgo mayor de cardiopatía coronaria (CHD). Se reconocen tres categorías de hipertrigliceridemia (cuadro 35-5) y se recomienda terapéutica con base en el grado de incremento. La pérdida de peso, el aumento del ejercicio y la restricción de alcohol tienen importancia para todo paciente con hipertrigliceridemia. El objetivo en cuanto a LDL-C debe averiguarse con base en el

Cuadro 35-9
Identificación clínica del síndrome metabólico

FACTOR DE RIESGO	CIFRA QUE LO DEFINE
Obesidad abdominal*	Circunferencia de la cintura†
Varones	>102 cm (>40 pulg)
Mujeres	>88 cm (>35 pulg)
Triglicéridos	≥150 mg/100 ml
HDL-C	
Varones	<40 mg/100 ml
Mujeres	<50 mg/100 ml
Presión arterial	≥130/≥85 mmHg
Glucosa en ayunas alterada	>100-125 mg/100 ml†

Los lineamientos del NCEP del 2001 definen el síndrome metabólico como la presencia de tres o más de estos factores de riesgo. *Abreviatura:* HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad. *El sobrepeso y la obesidad se relacionan con resistencia a la insulina y con el síndrome metabólico. Sin embargo, la obesidad abdominal tiene correlación más alta con los factores de riesgo metabólicos que un índice de masa corporal alto. Por ende, se recomienda la medición simple de la circunferencia de la cintura para identificar el componente de peso corporal del síndrome metabólico. †Algunos varones pueden presentar múltiples factores de riesgo metabólicos cuando la circunferencia de la cintura sólo muestra aumento marginal (p. ej., 94 a 102 cm [37 a 39 pulg]). Esos pacientes pueden tener una fuerte contribución genética a la resistencia a la insulina, y al igual que los varones con aumentos categóricos de la circunferencia de la cintura, deben beneficiarse a partir de modificaciones de los hábitos de vida.

estado respecto de factores de riesgo o CHD de cada paciente (cuadro 35-4). Si los triglicéridos permanecen mayores de 200 mg/100 ml después que se alcanza la cifra de LDL-C establecida como objetivo, puede lograrse reducción adicional de los triglicéridos al aumentar la dosis de una estatina o de niacina. Es posible que se requiera tratamiento combinado (estatina más niacina o más fibrato), pero es necesario ser cauto con estas combinaciones a fin de evitar miopatía (*véase* más adelante en este capítulo "Estatinas combinadas con otros hipolipidémicos").

Tratamiento del HDL-C bajo. El factor de riesgo más frecuente de CHD prematura es un HDL-C bajo. En un estudio de varones con CHD comprobada angiográficamente, casi 60% tuvo valores de HDL-C <35 mg/100 ml y sólo 25% LDL-C >160 mg/100 ml (Genest *et al.*, 1991). En un estudio separado de varones de mayor edad con CHD, 38% tenía valores de HDL-C <35 mg/100 ml y 66% tuvo HDL-C <40 mg/100 ml (Rubins *et al.*, 1995). Los sujetos con valores de colesterol "normales" <200 mg/100 ml pero con HDL-C bajo (<40 mg/100 ml) tuvieron tanto riesgo de CHD como los sujetos con valores de colesterol más altos (230 a 260 mg/100 ml) y HDL-C más normal (40 a 49 mg/100 ml) (Castelli *et al.*, 1986).

En pacientes con HDL-C bajo, la relación colesterol total: HDL-C es un indicador de predicción del riesgo de CHD particularmente útil. Una relación favorable es ≤3.5 y la relación > 4.5 se acompaña de un riesgo mayor (Castelli, 1994). Los varones estadounidenses que se encuentran en un grupo de riesgo alto tienen una relación típica alrededor de 4.5. Los enfermos con HDL-C bajo pueden presentar lo que se consideran valores de colesterol total y de LDL "normales"; sin embargo, debido a sus valores bajos de HDL-C, estos enfermos pueden tener un riesgo alto basado en la relación colesterol total:HDL-C (p. ej., colesterol total, 180 mg/100 ml; HDL-C, 30 mg/100 ml; relación, 6). Un valor conveniente de colesterol total en pacientes con HDL-C bajo puede ser mucho menor de 200 mg/100 ml, en especial porque los enfermos con HDL-C bajo también pueden tener moderadamente altos los triglicéridos, lo que puede indicar concentraciones mayores de residuos de lipoproteínas aterógenos (Grundy, 1998). Los pacientes con LDL-C promedio o bajo, HDL-C bajo y relaciones altas de colesterol total:HDL-C suelen beneficiarse con el tratamiento. *Véase* el cuadro 35-10, donde se incluye un resumen de los resultados de estudios clínicos (Downs *et al.*, 1998; Rubins *et al.*, 1999).

Cuadro 35-10
Beneficio del tratamiento para disminuir lípidos en pacientes con concentraciones bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y "normales" de colesterol de lipoproteínas de baja densidad

	AFCAPS/TexCAPS (Lovastatina, 30 mg una vez al día)		*VA HIT (Gemfibrozilo, 0.6 g dos veces al día)*	
	BASAL	EN TRATAMIENTO	BASAL	EN TRATAMIENTO
Colesterol total (mg/100 ml)	228	184	175	170
LDL-C (mg/100 ml)	156	115	111	115
HDL-C (mg/100 ml)	37	39	32	35
Triglicéridos (mg/100 ml)	163	143	161	122
Proporción entre colesterol total y HDL-C	6.2	4.7	5.5	4.9
Reducción de fenómenos primarios	37%		22%	

Abreviaturas: AFCAPS/TexCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; VA HIT, Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial.

El tratamiento de pacientes con HDL-C bajo se dirige a disminuir LDL-C al valor blanco basado en el factor de riesgo o estado de CHD del paciente (cuadro 35-4) *y* una reducción del colesterol de VLDL (que se estima dividiendo la concentración de triglicéridos en plasma entre 5) menor de 30 mg/100 ml. Los resultados satisfactorios del tratamiento son una relación de colesterol total:HDL-C de 3.5 o menor. Los enfermos con relaciones de colesterol total:HDL-C >4.5 tienen riesgo incluso si sus valores "no HDL-C" (colesterol de LDL-C y VLDL) se encuentran en los valores blanco que recomiendan los lineamientos del NCEP del 2001. En consecuencia, para basar el tratamiento de pacientes con concentraciones bajas de HDL-C, son útiles tanto los valores de LDL-C como la relación de colesterol total:HDL-C (cuadros 35-7 y 35-10) (Bersot *et al.*, 2003).

FARMACOTERAPIA DE LA DISLIPIDEMIA

Estatinas

Son los compuestos más eficaces y mejor tolerados para tratar dislipidemia. Son inhibidores competitivos de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), que cataliza un paso temprano, limitador de la tasa, de la biosíntesis del colesterol. Las dosis más altas de las estatinas más potentes (p. ej., atorvastatina y simvastatina) también pueden reducir las concentraciones de triglicéridos causadas por cifras altas de VLDL. Algunas estatinas también están indicadas para aumentar las concentraciones de HDL-C, aunque queda por probar la importancia clínica de estos efectos sobre colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Múltiples estudios clínicos con testigos adecuados comprobaron la eficacia y seguridad de simvastatina, pravastatina, lovastatina y atorvastatina en la disminución de sucesos letales y no letales de CHD, apoplejías y la mortalidad total (cuadro 35-3) (Law *et al.*, 2003). Las tasas de sucesos adversos en los cinco estudios fueron iguales en los grupos que recibieron placebo y en los tratados con fármaco activo. Esto fue cierto en lo que se refiere a enfermedad no cardíaca y las dos pruebas de laboratorio, transaminasas hepáticas y cinasa de creatina (*creatine kinase,* CK), que se han utilizado con mayor frecuencia para vigilar a pacientes que toman estatinas (Law *et al.*, 2003).

Historia. En 1976, Endo *et al*. aislaron las estatinas a partir de un moho, *Penicillium citrinum,* y las identificaron como inhibidores de la biosíntesis del colesterol. Después, Brown y Goldstein establecieron que las estatinas actúan al inhibir la reductasa de HMG-CoA. La primera estatina estudiada en seres humanos fue la *compactina* cuyo nombre se cambió a *mevastatina,* que demostró el potencial terapéutico de esta clase de fármacos. Sin embargo, Alberts *et al.,* en Merck, crearon la primera estatina, lovastatina (antes conocida como mevinolina) que se aprobó para uso en seres humanos, y que se aisló a partir de *Aspergillus terreus*. Se dispone asimismo de otras estatinas. Pravastatina y simvastatina son derivados de lovastatina modificados químicamente (fig. 35-3). Atorvastatina, *fluvastatina* y *rosuvastatina* son compuestos sintéticos estructuralmente distintos.

Propiedades químicas. En la figura 35-3 se muestran las fórmulas estructurales de la estatina original (mevastatina) y de las seis estatinas disponibles en la actualidad en Estados Unidos, junto con la reacción (conversión de HMG-CoA en mevalonato) catalizada por la reductasa de HMG-CoA, enzima que inhiben de manera competitiva. Las estatinas poseen un grupo lateral cuya estructura es similar a la de la HMG-CoA. Mevastatina, lovastatina, simvastatina y pravastatina son metabolitos de hongos, y cada uno contiene un anillo hexahidronaftaleno. La lovastatina difiere de la mevastatina por cuanto tiene un grupo metilo en el carbono 3. Hay dos cadenas laterales principales. Una es un éster de metilbutirato (lovastatina y pravastatina) o un éster de dimetilbutirato (simvastatina). La otra contiene un hidroxiácido que forma un análogo de seis miembros del compuesto intermedio en la reacción de reductasa de HMG-CoA (fig. 35-3). Fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina son compuestos por completo sintéticos que contienen una cadena lateral de ácido heptanoico que forma un análogo estructural del intermediario HMG-CoA. Como resultado de su similitud estructural con la HMG-CoA, las estatinas son inhibidores competitivos reversibles del sustrato natural de la enzima, HMG-CoA. La constante de inhibición (K_i) de las estatinas se encuentra en los límites de 1 nmol; la constante de disociación de HMG-CoA es tres órdenes de magnitud más alta.

La lovastatina y la simvastatina son profármacos de lactona que se modifican en el hígado hacia formas activas de hidroxiácido. Dado que constituyen lactonas, son menos hidrosolubles que las otras estatinas, una diferencia que parece tener poca importancia clínica, si es que la tiene. Pravastatina (un ácido en la forma activa), fluvastatina (sales de sodio) y atorvastatina y rosuvastatina (sales de calcio) se administran en la modalidad activa, de anillo abierto.

Mecanismos de acción. Las estatinas ejercen su principal efecto (disminución de las concentraciones de LDL) a través de una molécula parecida al ácido mevalónico que inhibe de manera competitiva la reductasa de HMG-CoA. Al disminuir la conversión de HMG-CoA en mevalonato, las estatinas inhiben un paso temprano que limita el ritmo de biosíntesis de colesterol.

Las estatinas influyen sobre las concentraciones sanguíneas de colesterol al bloquear la colesterogénesis en el hígado, lo cual da por resultado aumento de la expresión del gen que codifica para receptores de LDL. Como reacción al contenido reducido de colesterol libre dentro de los hepatocitos, las proteínas de unión del elemento regulador de esteroles (SREBP) unidas a membrana se desdoblan por medio de una proteasa y se translocan hacia el núcleo. A continuación el elemento con capacidad de respuesta a esterol del gen que codifica para receptores de LDL se une a los factores de transcripción, lo cual aumenta esta última e incrementa finalmente la síntesis de dichos receptores (Horton *et al.*, 2002). También se reduce la desintegración de receptores de LDL. El mayor número de receptores de LDL sobre la superficie de hepatocitos da por resultado aumento de la eliminación de LDL desde la sangre, lo que disminuye las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Algunos estudios sugieren que las estatinas también pueden reducir las concentraciones de LDL al incrementar la eliminación de precursores de LDL (VLDL e IDL) y al disminuir la producción hepática de VLDL (Aguila-Salinas *et al.*, 1998). Dado que los residuos de VLDL y las IDL están enriquecidos en apoE, un aumento (inducido por estatinas) del número de receptores de LDL, que reconocen tanto apoB-100 como apoE, incrementa la depuración de estos precursores de LDL. Se cree que la reducción de VLDL hepática inducida por estatinas es mediada por síntesis disminuida de colesterol, un componente necesario de la VLDL (Thompson *et al.*, 1996). Este mecanismo probablemente también es la causa del efecto de disminución de triglicéridos de las

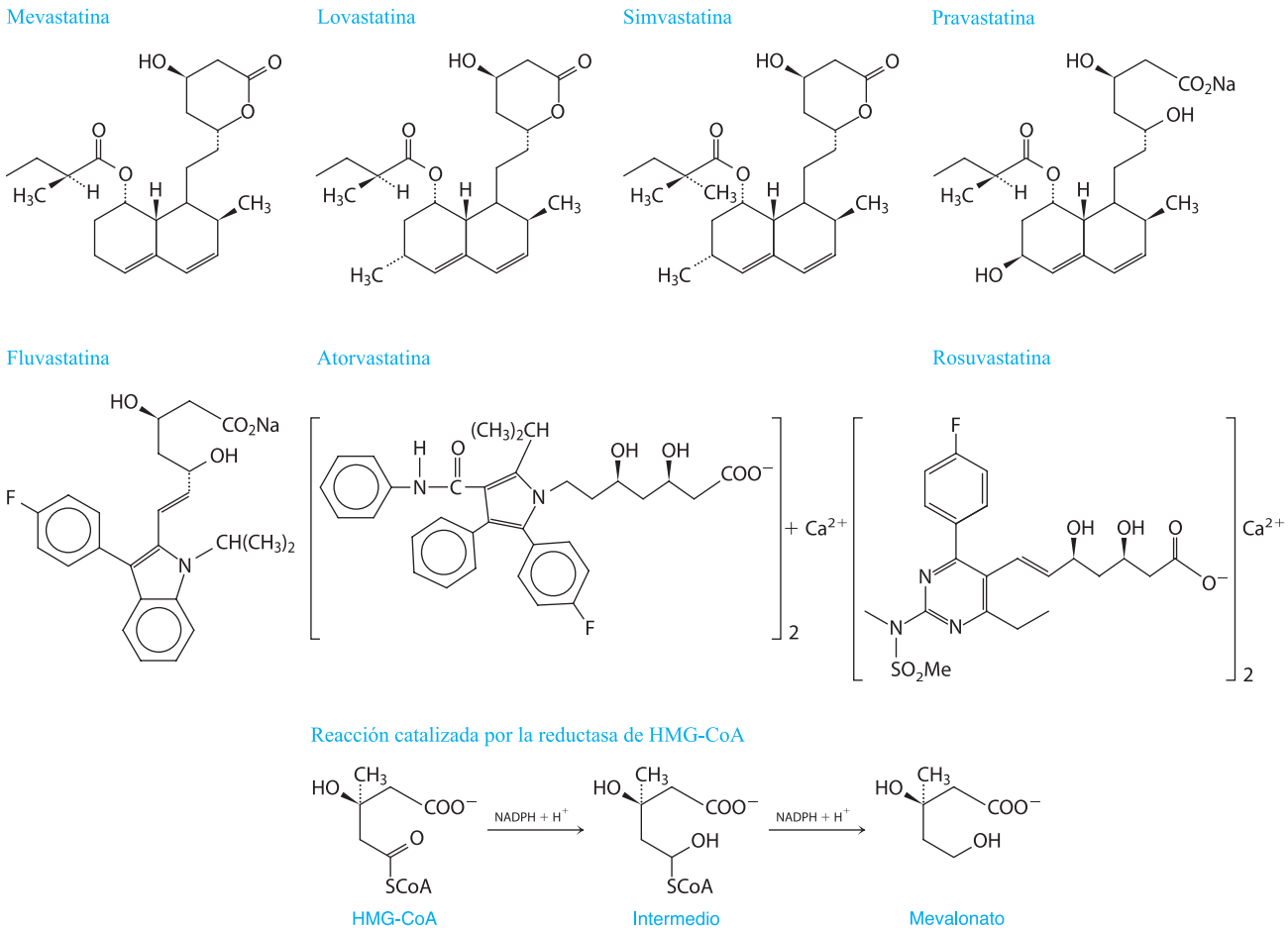


Figura 35-3. ***Estructuras químicas de las estatinas y la reacción catalizada por la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA).***

estatinas (Ginsberg, 1998), y quizá origine el decremento de alrededor de 25% de las concentraciones de LDL-C en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigota tratados con 80 mg de atorvastatina o de simvastatina.

Reducción de triglicéridos por medio de estatinas. Las estatinas reducen de manera considerable las concentraciones de triglicéridos de más de 250 mg/100 ml y la reducción porcentual que se logra es similar a la de LDL-C (Stein *et al.*, 1998). En consecuencia, los pacientes hipertrigliceridémicos que toman las dosis más altas de las estatinas más potentes (simvastatina y atorvastatina, 80 mg/día; rosuvastatina, 40 mg/día) tienen una reducción de 35 a 45% del LDL-C y una disminución similar de las concentraciones de triglicéridos en ayunas (Bakker-Arkema *et al.*, 1996; Ose *et al.*, 2000; Hunninghake *et al.*, 2004). Si las concentraciones basales de triglicéridos son menores de 250 mg/100 ml, los decrementos de estos últimos no exceden 25%, sin tomar en cuenta la dosis o la estatina (Stein *et al.*, 1998). Pueden lograrse reducciones similares (35 a 45%) de los triglicéridos con dosis habituales de fibratos o niacina (*véase* más adelante en este capítulo), aunque estos fármacos no disminuyen el LDL-C al mismo grado que dosis de atorvastatina o simvastatina de 80 miligramos.

Efecto de las estatinas sobre las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad. En casi todos los estudios de pacientes tratados con estatinas se han excluido de manera sistemática a los que tienen cifras bajas de HDL-C. En estudios de individuos que muestran concentraciones altas de LDL-C, y de HDL-C apropiadas para el género (40 a 50 mg/100 ml para varones; 50 a 60 mg/100 ml para mujeres), se observó aumento del HDL-C de 5 a 10%, independientemente de la dosis o la estatina administrada. Con todo, en pacientes con cifras reducidas de HDL-C (<35 mg/100 ml), las estatinas pueden diferir en sus efectos sobre las concentraciones de HDL-C. La simvastatina, en su dosis más alta de 80 mg, aumenta las cifras de HDL-C y apoA-I más que una dosis comparable de atorvastatina (Crouse *et al.*, 2000). En estudios preliminares de pacientes con hipertrigliceridemia y HDL-C bajo, al parecer, la rosuvastatina aumentó las concentraciones de HDL-C hasta en 15 a 20% (Hunninghake *et al.*, 2004). Se requieren más estudios a fin de precisar si son clínicamente importantes los efectos de las estatinas en HDL-C en pacientes con valores bajos de este último.

Efectos de las estatinas sobre las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Las estatinas disminuyen el LDL-C 20 a 55%, lo cual depende de la dosis y la estatina. En estudios grandes en los que se compararon los efectos de las diversas estatinas, las dosis equivalentes parecen ser 5 mg de simvastatina = aproximadamente 15 mg de lovastatina = casi 15 mg de pravastatina = alrededor de 40 mg de fluvastatina (Pedersen y Tobert, 1996); 20 mg de simvastatina = casi 10 mg de atorvastatina (Jones *et al.*, 1998; Crouse *et al.*, 1999) y 20 mg de atorvastatina = 10 mg de rosuvastatina (Jones *et al.*, 2003). El análisis de relaciones de dosis-respuesta para todas las estatinas demuestra que la eficacia de la disminución de LDL-C es logarítmica lineal; el LDL-C se reduce a casi 6% (desde la basal) con cada duplicación de la dosis (Pedersen y Tobert, 1996; Jones *et al.*, 1998). Los efectos máximos sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol se alcanzan en el transcurso de 7 a 10 días.

Cuadro 35-11

Dosis (mg) de estatinas necesarias para alcanzar diversas reducciones del colesterol de lipoproteínas de baja densidad desde la basal

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina	—	—	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pravastatina	10	20	40			
Rosuvastatina	—	—	—	5	10	20, 40
Simvastatina	—	10	20	40	80	

En el cuadro 35-11 se proporciona información respecto de las dosis de las diversas estatinas que se necesitan para disminuir el LDL-C 20 a 55%. Las reducciones fraccionales que se logran con las diversas dosis son las mismas, independientemente del valor absoluto de la concentración basal de LDL-C. Las estatinas son eficaces en la mayoría de los pacientes con cifras altas de LDL-C. La excepción son los individuos con hipercolesterolemia familiar homocigota, que tienen reacciones muy atenuadas a las dosis habituales de estatinas, porque ambos alelos del gen de receptores de LDL codifican para receptores de LDL disfuncionales; la respuesta parcial en estos pacientes se debe a reducción de la síntesis de VLDL en el hígado relacionada con la inhibición de la síntesis de colesterol mediada por reductasa de HMG-CoA. El tratamiento con estatina no disminuye las concentraciones de Lp(a) (Kostner *et al.*, 1989).

Efectos cardioprotectores potenciales además de disminución de LDL. Aunque está claro que las estatinas ejercen sus principales efectos sobre la CHD al disminuir el LDL-C y mejorar el perfil de lípidos según se expresa en las concentraciones plasmáticas de colesterol (Thompson y Barter, 1999) (fig. 35-2), se han atribuido a estos fármacos muchísimos efectos en potencia cardioprotectores (Liao y Laufs, 2005). De cualquier modo, no se han establecido los mecanismos de acción para funciones de las estatinas que no afectan los lípidos, y se desconoce si estos efectos pleiotrópicos potenciales constituyen un efecto de acción de clase, difieren entre las estatinas, o tienen importancia biológica. Hasta que estas preguntas se resuelvan, la selección de una estatina específica no debe basarse en cualesquiera de estos efectos. Sin embargo, la importancia potencial de las funciones de las estatinas que no comprenden lípidos requiere algunos comentarios.

Estatinas y función endotelial. Diversos estudios establecieron que el endotelio vascular tiene una función dinámica en la vasoconstricción/relajación. La hipercolesterolemia afecta adversamente los procesos por los cuales el endotelio regula el tono arterial. La terapéutica con estatinas aumenta la producción endotelial del vasodilatador óxido nítrico y conduce a una mejoría de la función endotelial después de un mes de tratamiento (O'Driscoll *et al.*, 1997; Laufs *et al.*, 1998). Sin embargo, se observaron resultados similares después de una reducción aguda aislada de los valores de LDL mediante aféresis (Tamai *et al.*, 1997). En monos alimentados con una dieta alta en colesterol, el tratamiento con estatinas mejoró la función endotelial independientemente de los cambios importantes en los valores del colesterol en plasma (Williams *et al.*, 1998).

Estatinas y estabilidad de placa. La vulnerabilidad de las placas a rotura y trombosis tiene mayor importancia clínica que el grado de estenosis que producen (Corti *et al.*, 2003). Las estatinas pueden influir de diversas maneras sobre la estabilidad de placa. Hay informes de que las estatinas inhiben la infiltración de monocitos hacia las paredes arteriales en un modelo en conejos (Bustos *et al.*, 1998) y la secreción de metaloproteinasas de la matriz, desde macrófago, *in vitro* (Bellosta *et al.*, 1998). Las metaloproteinasas desintegran todos los componentes de la matriz extracelular y, así, debilitan la cubierta fibrosa de las placas ateroescleróticas.

Las estatinas también parecen regular la celularidad de las paredes de las arterias al inhibir la proliferación de células de músculo liso y aumentar la muerte celular de origen apoptótico (Corsini *et al.*, 1998). Es debatible si estos efectos serían beneficiosos o dañinos si ocurrieran *in vivo*. La proliferación reducida de células de músculo liso y la apoptosis aumentada podrían retrasar la hiperplasia inicial y la reaparición de estenosis, pero también pueden debilitar la cubierta fibrosa y desestabilizar la lesión. Despierta interés que la supresión de la proliferación de células y la inducción de apoptosis (inducidas por estatina) se han extendido a la biología de las neoplasias. Los efectos de las estatinas sobre la biosíntesis de isoprenoide y la fenilación de proteína relacionada con la disponibilidad reducida de mevalonato pueden alterar la aparición de enfermedades malignas (Davignon y Laaksonen, 1999; Wong *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2003).

Estatinas e inflamación. Cada vez se aprecia más la importancia de los procesos inflamatorios en la aterogénesis (Libby, 2002) y las estatinas pueden tener una función antiinflamatoria (Libby y Aikawa, 2003). Las estatinas disminuyeron el riesgo de CHD y las concentraciones de proteína C reactiva ([*C-reactive protein*, CRP], un marcador independiente de inflamación y riesgo alto de CHD) de manera independiente de la disminución de colesterol (Libby y Aikawa, 2003; Libby y Ridker, 2004). El peso corporal y el síndrome metabólico se acompañan de valores altos de CRP altamente sensible, que llevaron a algunos autores a sugerir que la CRP puede ser simplemente un marcador de obesidad y resistencia a la insulina (Pearson *et al.*, 2003). Aún es necesario determinar si la proteína C reactiva es tan sólo un marcador de inflamación o contribuye a la patogenia de la ateroesclerosis. Al parecer, la utilidad clínica de medir la CRP con valoraciones "altamente sensibles" se limita a los sujetos para prevención primaria con un riesgo a 10 años moderado (10 a 20%) de sufrir un suceso de cardiopatía coronaria (CHD). Valores de CRP muy sensible mayores de 3 mg/L sugieren que estos enfermos deben tratarse como pacientes de prevención secundaria (Pearson *et al.*, 2003).

Estatinas y oxidación de lipoproteína. La modificación oxidativa de LDL parece tener una participación clave en la mediación de la captación de colesterol de lipoproteína por macrófagos y en otros mecanismos, entre ellos la citotoxicidad dentro de lesiones (Steinberg, 1997). Las estatinas reducen la sensibilidad de las lipoproteínas a oxidación tanto *in vitro* como *ex vivo* (Hussein *et al.*, 1997).

Estatinas y coagulación. Las estatinas reducen la agregación plaquetaria (Hussein *et al.*, 1997) y disminuyen el depósito de trombos de plaquetas en el modelo porcino de aorta (Lacoste *et al.*, 1995). Además, las diferentes estatinas tienen efectos variables sobre las concentraciones de fibrinógeno; queda por establecer la importancia de esto último

(Rosenson y Tangney, 1998). Las cifras plasmáticas altas de fibrinógeno se relacionan con aumento de la incidencia de CHD (Ernst y Resch, 1993). Sin embargo, queda por establecer si el fibrinógeno participa en la patogenia o es un marcador de enfermedad.

Absorción, metabolismo y excreción. ***Absorción en el intestino delgado.*** Después de su administración oral, la absorción intestinal de estatinas varía entre 30 y 85%. Con excepción de la simvastatina y lovastatina, todas las estatinas se administran en la forma de hidroxiácido β, que es la forma que inhibe la reductasa de HMG-CoA. La simvastatina y lovastatina se administran como lactonas inactivas, que deben transformarse en el hígado en sus hidroxiácidos β respectivos, simvastatina ácida (SVA) y lovastatina ácida (LVA). Todas las estatinas sufren una captación hepática de primer paso extensa, pero difieren los mecanismos por los que ingresan al hígado. La captación de atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina es mediada por el transportador 2 de aniones orgánicos (*organic anion transporter 2,* OATP2) (Hsiang *et al.,* 1999; Schneck *et al.,* 2004). Se piensa que las formas de lactona altamente lipofílicas de simvastatina y lovastatina penetran en el hígado por difusión simple (Ohtawa *et al.,* 1999). Debido a la captación hepática de primer paso extensa, la biodisponibilidad generalizada de las estatinas y sus metabolitos terapéuticos varía entre 5 y 30% de la dosis administrada. Con excepción de la fluvastatina y pravastatina, los metabolitos de todas las estatinas tienen cierta actividad inhibidora de la reductasa de HMG-CoA (Bellosta *et al.,* 2004). Bajo condiciones de estado estable, es posible encontrar en la circulación general pequeñas cantidades del fármaco original y sus metabolitos formados en el hígado. Una vez que las lactonas de simvastatina y lovastatina se transforman en el hígado en SVA y LVA, es posible hallar en la circulación general cantidades pequeñas de estos inhibidores activos de la reductasa de HMG-CoA y asimismo de las formas de lactona. En el plasma, más de 95% de las estatinas y sus metabolitos están unidos a proteínas con excepción de la pravastatina y sus metabolitos, que sólo están unidas 50 por ciento.

Después de una dosis oral, las concentraciones en plasma de estatinas llegan al máximo en 1 a 4 h. La semivida de los compuestos originales es de 1 a 4 h, excepto en el caso de la atorvastatina y rosuvastatina, que tienen semividas de 20 h aproximadamente. Las semividas más prolongadas de atorvastatina y rosuvastatina puede contribuir a su mayor eficacia para disminuir el colesterol (Corsini *et al.,* 1999). El hígado biotransforma todas las estatinas y más del 70% de los metabolitos de las estatinas se excreta por el hígado con eliminación subsecuente en las heces (Bellosta *et al.,* 2004). Como se comentó, la inhibición de la actividad de OATP2 (que transporta varias estatinas al interior de los hepatocitos) por otros fármacos y la inhibición o inducción de citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) 3A4 por una variedad de medicamentos, justifican las interacciones interfarmacológicas que incluyen las estatinas.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. ***Hepatotoxicidad.*** Estudios iniciales de vigilancia posmercado de las estatinas revelaron un aumento de las transaminasas hepáticas a valores tres veces mayores del límite superior normal, con una incidencia tan grande de 1%. Al parecer, la incidencia se relacionó con la dosis. Sin embargo, hacia el año 2003, en estudios clínicos sobre el resultado con testigos que recibieron placebo en los que se utilizaron dosis de 10 a 40 mg de simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina o pravastatina, la incidencia del aumento del triple de las transaminasas hepáticas fue de 1 a 3% en los grupos de tratamiento con el fármaco activo y 1.1% en los pacientes con placebo (Law *et al.,* 2003). En estos estudios clínicos no hubo casos de insuficiencia hepática. Aunque es rara la hepatotoxicidad importante, entre 1987 y 2000 se informaron a la FDA 30 casos de insuficiencia hepática relacionada con estatinas y una tasa de casi un caso por millón de personas-año de uso (Law *et al.,* 2003). En consecuencia, es razonable medir la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase,* ALT) basal y más adelante cuando esté indicado clínicamente. En quienes reciben dosis de 80 mg (o 40 mg de rosuvastatina) debe revisarse la ALT después de tres meses. Si los valores de ésta son normales, no es necesario repetir la prueba de ALT salvo que esté indicado clínicamente.

Miopatía. El principal efecto adverso de importancia clínica relacionado con el uso de estatinas es la miopatía. Entre 1987 y 2001, la FDA registró 42 muertes por rabdomiólisis inducida por estatinas (excepto *cerivastatina,* que se retiró del mercado mundial). Ésta es una tasa de una muerte por millón de prescripciones (dotación para 30 días). En los estudios clínicos de estatinas descritos (en hepatotoxicidad), ocurrió rabdomiólisis en ocho receptores de fármaco activo comparados con cinco sujetos placebo. Entre quienes recibieron el fármaco activo, 0.17% tuvo valores de cinasa de creatina (CK) 10 veces mayores del límite superior normal, el valor que suele utilizarse para definir rabdomiólisis inducida por estatinas; en los sujetos tratados con placebo, la incidencia fue de 0.13%. Sólo 13 de los 55 pacientes que se trataron con el medicamento y 4 de los 43 que recibieron placebo con aumentos 10 veces mayores de CK informaron algunos síntomas musculares (Law *et al.,* 2003).

La incidencia de miopatía es muy baja (casi 0.01%), pero el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta en proporción con las concentraciones de estatinas en plasma (Omar *et al.,* 2001). En consecuencia, los factores que inhiben la catabolia de estatinas se acompañan de mayor riesgo de miopatía, e incluyen edad avanzada (en especial >80 años de edad), disfunción hepática o renal, periodos perioperatorios, enfermedad multiorgánica (en especial la relacionada con diabetes mellitus), talla corporal pequeña e hipotiroidismo no tratado (Pasternak *et al.,* 2002; Thompson *et al.,* 2003). Se ha reportado el uso concomitante de medicamentos que disminuyen la catabolia de las estatinas en 50 a 60% de los pacientes con miopía y rabdomiólisis, atribuidas al tratamiento con estatina (Thompson *et al.,* 2003). Las interacciones más comunes de las estatinas ocurrieron con fibratos, en especial *gemfibrozilo,* 38%; *ciclosporina,* 4%; *digoxina,* 5%; *warfarina,* 4%; antibióticos macrólidos, 3%; *mibefradilo,* 2%, y antimicóticos del azol, 1% (Thompson *et al.,* 2003). Otros medicamentos que aumentan el riesgo de miopatía inducida por estatinas son niacina (rara), inhibidores de proteasa de VIH, *amiodarona* y *nefazodona* (Pasternak *et al.,* 2002).

Hay una diversidad de mecanismos farmacocinéticos mediante los cuales estos medicamentos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de manera concomitante con estatinas. El gemfibrozilo, el fármaco que se acompaña más a menudo de miopatía inducida por estatinas, inhibe la captación de las formas activas de hidroxiácido de estatinas en los hepatocitos por OATP2 e interfiere con la transformación de la mayor parte de las estatinas por CYP y glucuronidasas. Debido principalmente a la inhibición de la captación hepática mediada por OATP2, la administración concurrente de gemfibrozilo casi duplica la concentración en plasma de rosuvastatina (Schneck *et al.,* 2004). Ello ocurre a pesar de que el gemfibrozilo tiene poco efecto en la glucuronidación u oxidación de la rosuvastatina, que son vías importantes en la catabolia de las otras estatinas (Prueksaritanont *et al.,* 2002a; Prueksaritanont *et al.,* 2002b; Prueksaritanont *et al.,* 2002c). Otros fibratos, en especial los fenofibratos, no interfieren con la glucuronidación de las estatinas e implican menos riesgo de miopatía cuando se utilizan combinados con el tratamiento con estatinas (para revisiones de las interacciones de estatinas con otros medicamentos, *véanse* Corsini, 2003; Bellosta *et al.,* 2004). El tratamiento concomitante con simvastatina, 80 mg/día, y fenofibrato, 160 mg/día, no lleva a una interacción farmacocinética clínicamente importante (Bergman *et al.,* 2004). Se obtuvieron resultados similares en un estudio con dosis bajas de rosuvastatina, 10 mg/día, más fenofibrato, 67 mg tres veces al día (Martin *et al.,* 2003). Cuando se administran estatinas con niacina, quizá la miopatía se debe a un aumento de la inhibición de la síntesis de colesterol por el músculo estriado (una interacción farmacodinámica) (Christians *et al.,* 1998).

Otros fármacos que interfieren con la oxidación de estatinas son los que se metabolizan principalmente por CYP3A4, y abarcan ciertos antibióticos macrólidos (p. ej., *eritromicina*); antimicóticos azólicos (como *itraconazol*); ciclosporina; un antidepresivo de la fenilpiperazina, nefa-

zodona; e inhibidores de proteasa de VIH (Christians *et al.*, 1998; Corsini, 2003; Bellosta *et al.*, 2004). Estas interacciones farmacocinéticas se acompañan de concentraciones más altas en plasma de estatinas y sus metabolitos activos. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina se metabolizan de manera principal por CYP3A4. La fluvastatina se metaboliza sobre todo (50 a 80%) por CYP2C9 en metabolitos inactivos, pero también contribuyen a su metabolismo CYP3A4 y CYP2C8. Sin embargo, la pravastatina no es metabolizada en algún grado apreciable por el sistema CYP (Corsini *et al.*, 1999) y se excreta por la orina sin modificar. Pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina no se han metabolizado de manera extensa por CYP3A4. Suele ser menos probable que la pravastatina y fluvastatina causen miopatía cuando se utilizan con uno de los fármacos predisponentes. No obstante, debido a que se han publicado casos de miopatía con ambos medicamentos, deben sopesarse con cuidado los beneficios del tratamiento combinado con cualquier estatina con el riesgo de miopatía. Aunque la rosuvastatina no se transforma en algún grado apreciable por oxidación, se han publicado casos de miopatía, en particular asociados con el uso concomitante de gemfibrozilo (Schneck *et al.*, 2004).

El síndrome de miopatía se caracteriza por mialgia intensa, primero en los brazos y los muslos, y después en todo el cuerpo (similar a la mialgia vinculada con gripe), junto con fatiga. Los síntomas progresan en tanto los pacientes siguen tomando la estatina. Se han informado mioglobinuria, insuficiencia renal y muerte (Staffa *et al.*, 2002). Las concentraciones séricas de cinasa de creatina (CK) en los afectados de manera característica son 10 veces más altas que el límite normal superior. Tan pronto como se sospeche miopatía, debe extraerse una muestra de sangre para corroborar un aumento considerablemente alto (de 10 veces) de la CK, puesto que muchos pacientes se quejan de dolor muscular que no se debe a miopatía verdadera inducida por estatina. Cuando se sospecha miopatía verdadera debe suspenderse la estatina, y cualquier otro fármaco que se sospeche que contribuye a dicho padecimiento, incluso si es imposible medir la actividad de CK para documentar miopatía. Es necesario excluir rabdomiólisis y vigilar la función renal.

Dado que la miopatía rara vez ocurre en ausencia de tratamiento combinado, no se recomienda vigilancia sistemática de la CK a menos que las estatinas se utilicen con uno de los fármacos predisponentes. Esa vigilancia no basta para proteger a los enfermos, puesto que la miopatía puede ocurrir meses a años después que se inicia el tratamiento combinado. Como regla, las estatinas pueden utilizarse combinadas con uno de estos medicamentos predisponentes con un riesgo reducido de miopatía si se administran las estatinas en una cantidad no mayor del 25% de su dosis máxima (Christians *et al.*, 1998; Corsini, 2003; Bellosta *et al.*, 2004). Ello sería de 10 mg de rosuvastatina y 20 mg de todas las otras estatinas.

No se han comprobado las preocupaciones iniciales sobre la enfermedad ocular inducida por estatinas (Bradford *et al.*, 1991). Asimismo, se comprobó que no hay bases para pensar, como se cree, que las estatinas más liposolubles pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) y causar efectos; excepto porque afectan la captación de estatinas por OATP2 hepática (*véase* antes en este capítulo), al parecer las diferencias en la liposolubilidad entre las estatinas no son clínicamente importantes.

Embarazo. *No se ha establecido la seguridad de las estatinas durante la gestación.* Las mujeres que desean concebir no deben tomar estatinas. Durante los años de procreación, las mujeres que están tomando estos medicamentos deben utilizar procedimientos anticonceptivos muy eficaces (*véase* cap. 57). También es necesario aconsejar a las madres que amamantan que eviten tomar estatinas.

Aplicaciones terapéuticas. Cada estatina tiene una dosis inicial baja recomendada que reduce el LDL-C un 20 a 30%. Con frecuencia, los pacientes dislipidémicos permanecen con su dosis inicial, no se ajusta para lograr sus valores blanco de LDL-C, y en consecuencia permanecen con un tratamiento menor. Por esta razón, es aconsejable iniciar a cada enfermo con una dosis que logrará disminuir su LDL-C. Por ejemplo, un paciente con LDL-C basal de 150 mg/100 ml y un blanco de 100 mg/100 ml requiere una reducción del 33% de LDL-C y debe iniciarse con una dosis que se espera que lo proporcione (cuadro 35-11).

La síntesis hepática de colesterol llega al máximo entre la medianoche y las 02:00 horas. En consecuencia, las estatinas con semivida de 4 h o menos (todas con excepción de atorvastatina y rosuvastatina) deben administrarse por la noche.

La dosis inicial de lovastatina (MEVACOR) que recomienda el fabricante es de 20 mg y es ligeramente más eficaz si se administra con la cena que si se toma al acostarse, aunque es preferible a cualquier hora que omitir dosis. La dosis de lovastatina puede aumentarse cada tres a seis semanas hasta un máximo de 80 mg/día. La dosis de 80 mg es ligeramente (2 a 3%) más eficaz si se proporciona dividida en 40 mg dos veces al día. La lovastatina, en dosis de 20 mg, se encuentra en el mercado combinada con 500, 750 o 1 000 mg de niacina de liberación extendida (ADVICOR). Pocos pacientes son candidatos apropiados para esta combinación de dosis fijas (*véase* sección sobre ácido nicotínico, más adelante en este capítulo). El tratamiento con estatinas en días alternos suele acompañarse de una eficacia casi equivalente, a juzgar por los perfiles séricos de lípidos y el costo reducido, y se ha propuesto como un medio para mejorar la adaptabilidad; se requieren estudios clínicos a fin de valorar la eficacia de la dosis en días alternos con respecto a la disminución de sucesos clínicos.

La dosis inicial de simvastatina (ZOCOR) aprobada para la mayoría de pacientes es de 20 mg al acostarse, a menos que la reducción necesaria de LDL-C exceda del 45% o el enfermo sea un paciente de prevención secundaria de riesgo alto, en cuyo caso está indicada una dosis inicial de 40 mg. La dosis máxima es de 80 mg y el medicamento debe tomarse al acostarse. En pacientes que reciben ciclosporina, fibratos, o niacina la dosis diaria no debe exceder de 20 miligramos.

El tratamiento con pravastatina (PRAVACHOL) se inicia con una dosis de 20 o 40 mg, que puede aumentarse a 80 mg. Este fármaco se debe tomar antes de acostarse. Dado que la pravastatina es un hidroxiácido, se une a secuestradores de ácidos biliares, lo cual reduce su absorción. En la práctica, esto rara vez constituye un problema porque las resinas deben tomarse antes de las comidas y la pravastatina, antes de ir a dormir. La pravastatina también se encuentra en el mercado combinada con aspirina (PRAVIGARD) amortiguada. Debe sopesarse la ventaja pequeña de combinar estos dos medicamentos contra las desventajas inherentes a las combinaciones en dosis fijas.

La dosis inicial de fluvastatina (LESCOL) es de 20 o 40 mg y la máxima, de 80 mg/día. Al igual que la pravastatina, se administra como un hidroxiácido, y se debe tomar al acostarse, varias horas después de ingerir un secuestrador de ácidos biliares (si se usa la combinación).

La atorvastatina (LIPITOR) tiene una semivida prolongada, lo cual permite administrar dicha estatina a cualquier hora del día. La dosis inicial es de 10 mg, y la máxima, de 80 mg/día.

La atorvastatina se encuentra en el mercado combinada con el bloqueador del canal del Ca^{2+} amlodipina (CADUET), para pacientes con hipertensión o angina y asimismo hipercolesterolemia. El médico debe sopesar cualquier ventaja de la combinación contra los riesgos y desventajas coexistentes.

La rosuvastatina (CRESTOR) se encuentra en dosis que varían entre 5 y 40 mg. Tiene una semivida de 20 a 30 h y puede tomarse a cualquier hora del día. Dado que la experiencia con rosuvastatina es limitada, el tratamiento debe iniciarse con 5 a 10 mg/día, incrementándolos de manera gradual, si es necesario, hasta que se defina mejor la incidencia

de miopatía. Si se utiliza la combinación de gemfibrozilo con rosuvastatina, la dosis de esta última no debe exceder de 10 mg. Se observó que la rosuvastatina en dosis de 80 mg (dosis no aprobada por la FDA) causa proteinuria y hematuria y casos aislados de insuficiencia renal. Se ha observado asimismo que otras estatinas originan proteinuria, al parecer porque inhiben la resorción tubular de proteínas. Aún es necesario investigar si la proteinuria inducida por estatinas es perjudicial o beneficiosa, sobre todo en pacientes con afección renal crónica (Agarwal, 2004). Debe determinarse la importancia y causa de la hematuria originada por la dosis de 80 mg de rosuvastatina.

La elección de estatinas debe basarse en la eficacia (reducción de LDL-C) y el costo. Tres medicamentos (lovastatina, simvastatina y pravastatina) se han utilizado con seguridad en estudios clínicos que abarcaron miles de sujetos durante cinco años o más. Deben considerarse los registros de seguridad comprobados de estas estatinas, en especial cuando se inicia la terapéutica en pacientes más jóvenes. Una vez que comienza el tratamiento farmacológico, casi siempre es durante toda la vida. Se recomiendan valoraciones basales de aminotransferasa de alanina (ALT) y pruebas repetidas a los tres a seis meses. Si ALT es normal después de los tres a seis meses iniciales, entonces no necesita repetirse más de una vez cada seis a 12 meses. No se requieren de manera sistemática valoraciones de cinasa de creatina (CK) a menos que el paciente también esté tomando un medicamento que aumente el riesgo de miopatía. Debido a que esta última puede presentarse meses a años después de iniciar el tratamiento combinado, no es probable que la vigilancia sistemática del aumento concurrente de CK indique de manera constante el inicio, aun cuando se lleva a cabo una vigilancia cada tres a cuatro meses.

Uso de estatinas en niños. Algunas estatinas se aprobaron para uso en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina están indicadas para niños de 11 años de edad o mayores. La pravastatina se aprobó para niños de ocho años de edad y mayores.

Estatinas combinadas con otros hipolipidémicos. Las estatinas, combinadas con las resinas de unión de ácidos biliares *colestiramina* y *colestipol*, producen disminuciones mayores del 20 al 30% de LDL-C que las que es posible lograr con estatinas solamente (Tikkanen, 1996). Datos preliminares indican que el *clorhidrato de colesevelam* aunado a estatinas disminuye el LDL-C 8 a 16% más que las estatinas solas. La niacina también puede mejorar el efecto de las estatinas, pero aumenta la incidencia de miopatía cuando se utilizan dosis de estatinas mayores del 25% de la máxima (p. ej., 20 mg de simvastatina o atorvastatina) con niacina (Guyton y Capuzzi, 1998). La combinación de un fibrato (*clofibrato,* gemfibrozilo o fenofibrato) con una estatina es muy útil en pacientes con hipertrigliceridemia y concentraciones altas de LDL-C. Esta combinación aumenta el riesgo de miopatía, pero suele ser segura con un fibrato a su dosis máxima usual y una estatina en una cantidad no mayor del 25% de su dosis máxima (Tikkanen, 1996; Athyros *et al.*, 1997). El fenofibrato, que es menos probable que interfiera con el metabolismo de la estatina, es al parecer el fibrato más seguro de utilizar con estatinas (Prueksaritanont *et al.*, 2002b). El tratamiento triple con resinas, niacina y estatinas puede reducir el LDL-C hasta 70% (Malloy *et al.*, 1987). VYTORIN, una combinación fija de simvastatina (10, 20, 40 u 80 mg) y ezetimiba (10 mg), disminuyó las concentraciones de LDL-C hasta 60% a las 24 semanas.

Secuestradores de ácidos biliares

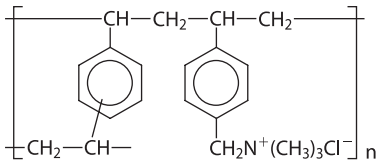
Los dos secuestradores o resinas de ácidos biliares establecidos (colestiramina y colestipol) son unos de los hipolipidémicos más antiguos y tal vez los más seguros, ya que no se absorben en el intestino. Estas resinas también se recomiendan para pacientes de 11 a 20 años de edad. Dado que las estatinas son muy eficaces como monoterapia, las resinas se utilizan con mayor frecuencia como segundos fármacos si el tratamiento con estatina no disminuye lo suficiente las concentraciones de LDL-C. Cuando se combinan con una estatina, la colestiramina y el colestipol por lo general se prescriben en dosis submáximas. Las dosis máximas pueden reducir el LDL-C hasta 25%, pero se relacionan con efectos secundarios gastrointestinales inaceptables (meteorismo y estreñimiento) que limitan el apego a la prescripción. El colesevelam es un nuevo secuestrador de ácidos biliares que se prepara como un gel anhidro y se toma como una tableta. Disminuye el LDL-C 18% a su dosis máxima. La seguridad del colesevelam y la eficacia del mismo no se han estudiado en pacientes pediátricos o en embarazadas.

La colestiramina se utilizó en el Coronary Primary Prevention Trial, uno de los primeros estudios que corroboraron que la disminución del LDL-C previene sucesos de cardiopatía (Lipid Research Clinics Program, 1984). El tratamiento con colestiramina redujo el colesterol total y el LDL-C 13 y 20%, respectivamente, en comparación con reducciones inducidas por la dieta de 5% del colesterol total y de 8% del LDL-C. Los fenómenos de CHD (letales y no letales) disminuyeron 19%, lo cual sugiere que una reducción de 1% del colesterol total se vincula con al menos un decremento de 2% de los sucesos de cardiopatía coronaria.

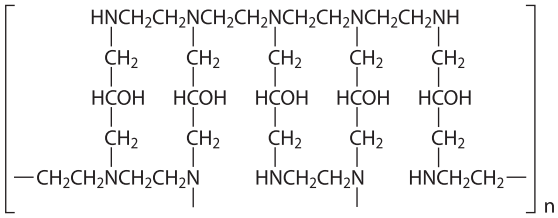
Propiedades químicas. En la figura 35-4 se presenta la estructura de estos agentes. La colestiramina y el colestipol son resinas de intercambio de aniones. La colestiramina, un polímero de estireno y divinilbenceno con sitios activos formados a partir de grupos trimetilbenzilamonio, es una amina cuaternaria. El colestipol, un copolímero de la dietilentriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano, es una mezcla de diaminas terciarias y cuaternarias. La colestiramina y el colestipol son polvos higroscópicos que se administran como sales de cloruro y son insolubles en agua. El colesevelam es un polímero, poli(clorhidrato de alilamina), con enlaces covalentes con epiclorohidrina, y alquilado con 1-bromodecano y bromuro (6-bromohexil)-trimetilamonio. Es un gel hidrófilo e insoluble en agua.

Mecanismo de acción. Los secuestradores de ácidos biliares tienen carga muy positiva y se unen a ácidos biliares que tienen carga negativa. Debido a su gran tamaño, las resinas no se absorben y los ácidos biliares a los que se unen se

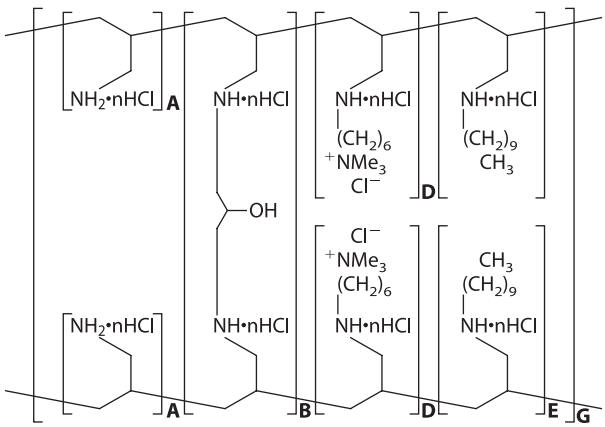
Colestiramina



Colestipol



Colesevelam



A = Aminas primarias
B = Aminas con enlaces transversales
D = Aminas alquiladas de amonio cuaternario
E = Aminas decialquiladas
n = Fracción de aminas protonadas
G = Red polimérica extendida

Figura 35-4. ***Estructuras de colestiramina, colestipol y colesevelam.***

excretan en las heces. Dado que en circunstancias normales más de 95% de los ácidos biliares se resorbe, la interrupción de este proceso agota el fondo común de ácidos biliares en el hígado y aumenta la síntesis hepática de estos últimos. Como resultado, el contenido hepático de colesterol disminuye, lo cual estimula la producción de receptores de LDL, un efecto similar al de las estatinas. El aumento de los receptores hepáticos de LDL incrementa la depuración de LDL y reduce las concentraciones de LDL-C, pero este efecto se compensa en parte por el aumento de la síntesis de colesterol causado por regulación ascendente de la reductasa de HMG-CoA (Shepherd *et al.*, 1980). La inhibición de la actividad de reductasa por medio de una estatina aumenta de modo considerable la eficacia de las resinas.

El incremento de la producción de ácidos biliares inducido por resina se acompaña de aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, que genera consecuencias en sujetos con hipertrigliceridemia importante (concentración basal de triglicéridos >250 mg/100 ml). En esos individuos, el tratamiento con secuestradores de ácidos biliares puede causar aumentos notorios de las cifras de triglicéridos. Un informe inicial sugiere que es posible que el colesevelam no aumente las concentraciones de triglicéridos de manera importante (Davidson *et al.*, 1999); en tanto no se resuelva esta duda, el uso de este medicamento para disminuir las concentraciones de LDL-C en pacientes hipertrigliceridémicos debe acompañarse de vigilancia frecuente (cada una a dos semanas) de los valores de triglicéridos en ayunas hasta que esté estable su concentración, o debe evitarse el colesevelam en estos pacientes.

Efectos sobre las concentraciones de lipoproteína. La reducción del LDL-C depende de la dosis. Las dosis de 8 a 12 g de colestiramina o de 10 a 15 g de colestipol se relacionan con reducciones de 12 a 18% del LDL-C. Las dosis máximas (24 g de colestiramina o 30 g de colestipol) pueden reducir el LDL-C hasta 25%, pero causan efectos adversos gastrointestinales, y la mayoría de los pacientes las tolera poco. Una a dos semanas son suficientes para alcanzar reducción máxima del LDL-C mediante una dosis de resina dada. En sujetos con cifras normales de triglicéridos, estos últimos pueden aumentar de manera transitoria e incluso volver a la basal. Las concentraciones de HDL-C se incrementan 4 a 5%. Las estatinas o la niacina, más resinas, pueden reducir el LDL-C hasta 40 a 60%. El colesevelam, en dosis de 3.0 a 3.75 g, disminuye de modo significativo las cifras de LDL-C de 9 a 19 por ciento.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Las resinas son bastante seguras, puesto que no hay absorción generalizada de las mismas. Dado que se administran como una sal de cloruro, se han informado casos raros de acidosis hiperclorémica. La hipertrigliceridemia grave es una contraindicación para el uso de colestiramina y colestipol, porque estas resinas aumentan las concentraciones de triglicéridos (Crouse, 1987). En la actualidad, no se dispone de suficientes datos en cuanto al efecto del colesevelam sobre las cifras de triglicéridos.

La colestiramina y el colestipol se encuentran disponibles como un polvo que se debe mezclar con agua y tomar como una pasta blanda. La sensación arenosa resulta desagradable al principio para los pacientes, pero puede tolerarse con facilidad. El colestipol está disponible en tabletas, que reducen las molestias por la sensación arenosa, no así los síntomas gastrointestinales. El colesevelam se halla como una cápsula dura que absorbe agua y crea un material gelatinoso blando que presuntamente minimiza el potencial de irritación gastrointestinal.

Los pacientes que toman colestiramina y colestipol se quejan de meteorismo y dispepsia. Estos síntomas pueden reducirse de manera importante si se suspende por completo el medicamento en líquido varias horas antes de ingerirse (p. ej., las dosis de la noche pueden mezclarse en la mañana y refrigerarse, y las de la mañana la noche previa y refrigerarse). Puede haber estreñimiento pero en ocasiones se previene con el consumo diario adecuado de agua y *psyllium*, si es necesario. Suele ser menos probable que el colesevelam cause la dispepsia, el meteorismo y el estreñimiento que se observan en pacientes que se tratan con colestiramina o colestipol (Davidson *et al.*, 1999).

La colestiramina y el colestipol se unen con muchos medicamentos e interfieren en su absorción, que abarcan algunas tiazidas, *furosemida*, *propranolol*, *l-tiroxina*, digoxina, warfarina y algunas de las estatinas (Farmer y Gotto, 1994). No se ha estudiado el efecto de la colestiramina y el colestipol sobre la absorción de la mayor parte de los fármacos. Por esta razón, es prudente administrar todos los medicamentos 1 h antes o 3 a 4 h después de una dosis de colestiramina o colestipol. El colesevelam no parece interferir con la absorción de vitaminas liposolubles o de fármacos como digoxina, lovastatina, warfarina, *metoprolol*, *quinidina* y *ácido valproico*. Sin embargo, la concentración máxima, y el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) del *verapamilo* de liberación sos-

tenida se redujeron 31 y 11%, respectivamente, cuando se coadministró con colesevelam. Dado que no se han efectuado estudios en cuanto al efecto de este último sobre la absorción de otros fármacos, parece prudente recomendar que los pacientes tomen otros medicamentos 1 h antes o 3 o 4 h después de una dosis de colesevelam.

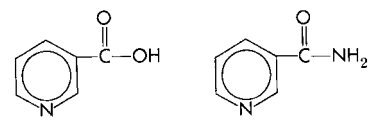
Aplicaciones terapéuticas. La resina de colestiramina (QUESTRAN, otros compuestos) está disponible a granel (con cucharas que miden una dosis de 4 g) o en paquetes individuales de 4 g. Se añaden saborizantes para mejorar el buen sabor. Los preparados con bajo contenido de calorías contienen edulcorantes artificiales en lugar de sacarosa. El clorhidrato de colestipol (COLESTID, otros compuestos) comercialmente está disponible a granel, en paquetes individuales que contienen 5 g, o como tabletas de 1 gramo.

Las resinas nunca deben tomarse secas. Las formas en polvo de colestiramina (4 g por dosis) y el colestipol (5 g por dosis) se mezclan con un líquido (agua o jugo) y se consumen en una suspensión o mezcladas con hielo machacado en una licuadora. Como ideal, los pacientes deben tomar las resinas antes del desayuno y la cena, comenzando con una medida o un paquete dos veces al día e incrementando la dosis después de varias semanas o más tiempo según se requiera y tolere. Por lo general, los enfermos no tomarán más de dos dosis (medidas o paquetes) dos veces al día.

El clorhidrato de colesevelam (WELCHOL) está disponible como una tableta sólida que contiene 0.625 g de colesevelam. La dosis inicial es de tres tabletas dos veces al día tomadas con las comidas, o seis tabletas ingeridas con una comida. Las tabletas deben tomarse con un líquido. La dosis diaria máxima es de siete tabletas (4.375 g).

Niacina (ácido nicotínico)

La niacina, *ácido nicotínico* (ácido piridina-3-carboxílico), uno de los medicamentos más antiguos para el tratamiento de la dislipidemia, afecta de manera favorable casi todos los parámetros de lípidos (Knopp, 1998).



ÁCIDO NICOTÍNICO NICOTINAMIDA

La niacina es una vitamina del complejo B hidrosoluble que actúa como vitamina sólo después de convertirse en dinucleótido de nicotina y adenina (*nicotine adenine dinucleotide*, NAD) o fosfato dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADP), en las que ocurre como una amida. Tanto la niacina como su amida pueden administrarse por vía oral como una fuente de niacina para sus funciones vitamínicas pero sólo ésta afecta las concentraciones de lípidos. El efecto hipolipidémico de la niacina requiere dosis más grandes de las necesarias para sus acciones como vitamina. La niacina es el mejor medicamento disponible para incrementar el HDL-C (aumento de 30 a 40%); también disminuye los triglicéridos en 35 a 45% (con tanta efectividad como los fibratos y las estatinas más potentes) y reduce las concentraciones de LDL-C en 20 a 30% (Knopp *et al.*, 1985; Vega y Grundy, 1994; Martin-Jadraque *et al.*, 1996). La niacina también es el único hipolipidémico que reduce las concentraciones de Lp(a) de modo significativo, alrededor del 40% (Carlson *et al.*, 1989); sin embargo, el control adecuado de otras anormalidades de los lípidos torna inocuo un aumento de Lp(a) (Maher *et al.*, 1995). El estrógeno y la neomicina también disminuyen de manera considerable los valores de Lp(a) (Espeland *et al.*, 1998; Shlipak *et al.*, 2000). A pesar de su efecto saludable en los lípidos, la niacina se acompaña de efectos secundarios que limitan su uso (*véase* más adelante "Efectos adversos").

Mecanismos de acción. En el tejido adiposo, la niacina inhibe la lipólisis de triglicéridos por lipasa sensible a hormonas, que reduce el transporte de ácidos grasos libres al hígado y disminuye la síntesis hepática de triglicéridos. La niacina y los compuestos relacionados (p. ej., 5-metilpirazina-2-carboxílico-4-óxido, *acipimox*) pueden ejercer sus efectos en la lipólisis por inhibición de la adenililciclasa de los adipocitos. Se identificaron unos receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) para niacina y se designó HM74A (Wise *et al.*, 2003); su mRNA se expresa altamente en el tejido adiposo y el bazo, sitios de unión de ácido nicotínico de alta afinidad (Lorenzen *et al.*, 2001). La niacina estimula la vía HM74A (HM74b)-G_i-adenililciclasa en los adipocitos, inhibiendo la producción de monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) y disminuyendo la actividad de lipasa sensible a hormonas, la lipólisis de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos libres. También puede inhibir una enzima que limita el ritmo de síntesis de triglicéridos, la acetiltransferasa 2 de diacilglicerol (Ganji *et al.*, 2004). La identificación del receptor de ácido nicotínico puede permitir el surgimiento de nuevos compuestos que afectan el metabolismo de ácidos grasos, la dislipidemia y, por último, la aterogénesis (Karpe y Frayn, 2004).

En el hígado, la niacina reduce la síntesis de triglicéridos por inhibición tanto de la síntesis como la esterificación de ácidos grasos, efectos que aumentan la degradación de apoB (Jin *et al.*, 1999). La disminución de la síntesis de triglicéridos reduce la producción hepática de VLDL, lo que explica las concentraciones reducidas de LDL. La niacina también mejora la actividad de LPL, que promueve la depuración de quilomicrones y triglicéridos VLDL. Aumenta los valores de HDL-C porque reduce la depuración fraccional de ApoA-I en HDL más que por un incremento de la síntesis de esta última. Este efecto se debe a una merma de la depuración hepática de HDL-apoA-I, pero no de ésteres de colesterilo, y por ende incrementa el contenido de apoA-I del plasma y aumenta el transporte de colesterol inverso (Jin *et al.*, 1997). En macrófagos, la niacina estimula la expresión del receptor eliminador CD36 y el exportador de colesterol ABCA1. El efecto neto de la niacina en las células monocíticas ("células espumosas") es una reducción del contenido celular de colesterol mediada por HDL (Rubic *et al.*, 2004).

Efectos en las concentraciones de lipoproteínas en plasma. La niacina regular o cristalina en dosis de 2 a 6 g/día reduce 35 a 50% los triglicéridos y el efecto máximo ocurre en el transcurso de cuatro a siete días (Figge *et al.*, 1988). Es posible obtener disminuciones del 25% de los valores de LDL-C con dosis de 4.5 a 6 g/día, pero se requieren

tres a seis semanas para un efecto máximo. El HDL-C aumenta menos en pacientes con cifras bajas del mismo (<35 mg/100 ml) que en los que muestran concentraciones más altas. Hay incrementos promedio de 15 a 30% en personas con cifras bajas de HDL-C; puede haber aumentos mayores en sujetos que tienen concentraciones basales normales de HDL-C (Vega y Grundy, 1994; Sprecher, 2000). El tratamiento combinado con resinas puede aminorar las cifras de LDL-C hasta 40 a 60% (Malloy *et al.*, 1987).

Absorción, biotransformación y excreción. Las dosis farmacológicas de niacina regular (cristalina) usadas para tratar dislipidemia se absorben casi por completo y las concentraciones plasmáticas máximas (hasta 0.24 mmol) se alcanzan en el transcurso de 30 a 60 min. La semivida es de unos 60 min, lo que explica la necesidad de administración dos o tres veces al día. En dosis más bajas, el hígado capta la mayor parte de la niacina; sólo el metabolito principal, el ácido nicotinúrico, se encuentra en la orina. En dosis más altas, una mayor proporción del fármaco se excreta en la orina como ácido nicotínico sin cambios (Iwaki *et al.*, 1996).

Efectos adversos. Dos de los efectos secundarios de la niacina, rubor y dispepsia, limitan el apego por parte de los pacientes a la prescripción. Los efectos cutáneos comprenden rubor y prurito de la cara y la parte superior del tronco, exantemas cutáneos y *acantosis nigricans.* El rubor y el prurito relacionado están mediados por prostaglandinas (Stern *et al.*, 1991). El rubor es más intenso cuando se inicia el tratamiento o cuando se aumenta la dosis, pero luego de una a dos semanas de suministro de una dosis estable, la mayoría de los pacientes ya no presenta rubor. Tomar una aspirina al día alivia este último en muchos pacientes; el rubor recurre si se omiten sólo una o dos dosis, y es más probable que aparezca cuando la niacina se consume con bebidas calientes (café, té) o con bebidas que contienen etanol. El rubor se minimiza si el tratamiento se inicia con dosis bajas (100 a 250 mg dos veces al día) y si el fármaco se toma después del desayuno o la cena. La piel seca, una molestia frecuente, puede tratarse con hidratantes de la piel, y la *acantosis nigricans*, con *ácido salicílico* en loción o crema. La dispepsia y los episodios más raros de náusea, vómito y diarrea tienen menos probabilidades de ocurrir si el fármaco se toma después de una comida. Los individuos con cualquier antecedente de enfermedad ulcerosa péptica no deben tomar niacina, porque reactiva dicha enfermedad.

Los efectos más frecuentes, graves desde el punto de vista médico, son la hepatotoxicidad, que produce concentraciones séricas altas de transaminasas, e hiperglucemia. Se ha informado que la niacina tanto regular (cristalina) como de liberación sostenida, que se creó para aminorar el rubor y el escozor, causan toxicidad hepática grave, y la niacina de liberación sostenida puede suscitar insuficiencia hepática fulminante (Tatò *et al.*, 1998). Un preparado de niacina de liberación extendida (NIASPAN) parece tener menos probabilidades de causar hepatotoxicidad grave (Capuzzi *et al.*, 1998), quizá simplemente porque se administra una vez al día en lugar del suministro de dosis más frecuentes (Guyton *et al.*, 1998). La incidencia de rubor y prurito con esta preparación no difiere mucho de la que se observa con la niacina regular.

Es más probable que haya hepatotoxicidad grave cuando los pacientes reciben más de 2 g de preparados populares de liberación sostenida. Los afectados presentan fatiga y debilidad parecidas a influenza. Por lo general, están incrementadas la transaminasa de aspartato y ALT, reducidos los valores de albúmina sérica y disminuyen de manera importante las concentraciones de colesterol total y de LDL-C. De hecho, reducciones de LDL-C del 50% o mayores en un paciente que recibe niacina deben considerarse como un signo de toxicidad por este medicamento (Tatò *et al.*, 1998).

En pacientes con diabetes mellitus, debe utilizarse con cautela la niacina, ya que la resistencia a la insulina inducida por ésta puede causar hiperglucemia grave (Knopp *et al.*, 1985; Henkin *et al.*, 1991; Schwartz, 1993). El uso de niacina en enfermos con diabetes mellitus suele exigir un cambio en el tratamiento con insulina. En un estudio de pacientes con diabetes tipo 2 que recibían NIASPAN, 4% suspendió el medicamento por un control inadecuado de la glucemia (Grundy *et al.*, 2002). Si se prescribe niacina en pacientes con diabetes diagnosticada o posible, es necesario vigilar los valores de la glucemia cuando menos cada semana hasta que se demuestre que son estables. La niacina también aumenta las concentraciones de ácido úrico y puede reactivar gota. Un antecedente de esta última es una contraindicación relativa para el uso de niacina. Los efectos secundarios reversibles, más raros, abarcan ambliopía y maculopatía tóxicas. Se han publicado taquiarritmias y fibrilación auricular, más a menudo en pacientes de edad avanzada. *La niacina, a las dosis que se utilizan en el ser humano, se ha acompañado de defectos de nacimiento en animales de experimentación y no debe administrarse en embarazadas.*

Aplicaciones terapéuticas. La niacina está indicada para hipertrigliceridemia y LDL-C alto; es en particular útil en sujetos tanto con hipertrigliceridemia como con cifras bajas de HDL-C. Hay dos formas de niacina comúnmente disponibles. Niacina cristalina (de liberación inmediata, o regular) se refiere a tabletas de niacina que se disuelven con rapidez luego de la ingestión. Niacina de liberación sostenida comprende preparaciones que liberan de manera continua niacina durante 6 a 8 h después de la ingestión. El NIASPAN es el único preparado de niacina aprobado por la FDA para el tratamiento de la dislipidemia y que requiere prescripción.

Las tabletas de niacina cristalina no requieren prescripción y se encuentran disponibles en diversas potencias (50 a 500 mg). A fin de minimizar el rubor y el prurito, es mejor empezar con una dosis baja (p. ej., 100 mg dos veces al día tomados después del desayuno y de la cena). Es posible aumentar la dosis por pasos cada siete días de 100 a 200 mg, hasta una dosis diaria total de 1.5 a 2.0 g. Luego de dos a cuatro semanas a esta dosis, es necesario medir las transaminasas, la albúmina sérica, la glucosa en ayunas y las concentraciones de ácido úrico. Es necesario verificar las cifras de lípidos, e incrementar más la dosis hasta que se alcance el efecto deseado sobre los lípidos plasmáticos. Después que se alcanza una dosis estable, es necesario obtener muestras de sangre cada tres a seis meses para ejercer vigilancia por si aparecieran las diversas toxicidades.

Dado que el uso concurrente de niacina y estatinas puede causar miopatía, la estatina debe administrarse a no más de 25% de la dosis máxima. También debe instruirse a los pacientes que suspendan el tratamiento si hay dolor muscular en todo el cuerpo, parecido al que ocurre durante la gripe. La medición sistemática de la CK en pacientes que están tomando niacina y estatinas no asegura que se prevendrá miopatía grave, ni que se detectará, puesto que los sujetos han presentado miopatía después de varios años de uso concomitante de niacina con una estatina.

Los preparados de niacina de liberación sostenida y NIASPAN, que se expenden sin receta, son eficaces hasta una dosis diaria total de 2 g/día. Se ha informado que todas las dosis de niacina de liberación sostenida, pero en particular las de más de 2 g/día, producen hepatotoxicidad, que puede sobrevenir poco después del inicio del tratamiento o luego de varios años de uso (Knopp *et al.*, 1985). La posibilidad de daño hepático grave debe impedir su uso en la mayoría de los pacientes, incluso en quienes recibieron una dosis equivalente de niacina cristalina con seguridad durante muchos años y están considerando cambiar a un preparado de liberación sostenida (Tatò *et al.*, 1998). Suele ser menos probable que el NIASPAN cause hepatotoxicidad.

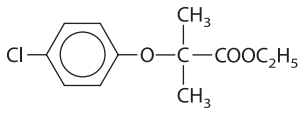
Derivados del ácido fíbrico: activadores de receptores activados del proliferador de peroxisoma

Historia. En 1962, Thorp y Waring publicaron que el clorofenoxiisobutirato de etilo disminuía las concentraciones de lípidos en ratas. En 1967, se aprobó la forma éster (clofibrato) para uso en Estados Unidos y se constituyó en el hipolipidémico de prescripción más amplia. Sin embargo, su uso disminuyó de manera notable después que la Organización Mundial de la Salud publicó que, a pesar de una reducción del 9% de los valores del colesterol, el tratamiento con clofibrato no redujo sucesos cardiovasculares letales, aunque disminuyeron los infartos no letales (Committee of Principal Investigators, 1978). La mortalidad total fue mucho mayor en el grupo de clofibrato. El aumento de la mortalidad se debió a múltiples causas, entre ellas colelitiasis. La interpretación de estos resultados negativos se obstaculizó porque los datos no se analizaron según el principio de intención de tratar. Un análisis ulterior demostró que el incremento evidente de la mortalidad no cardíaca no persistió en los pacientes que se trataron con clofibrato luego de suspender el medicamento (Heady *et al.*, 1992). Después de la publicación de los resultados del estudio clínico de 1978 de la OMS, se abandonó virtualmente el uso de clofibrato. Éste y asimismo otros dos fibratos, gemfibrozilo y fenofibrato, aún están disponibles en Estados Unidos.

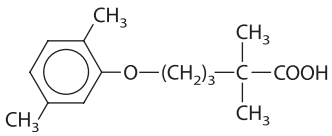
Dos estudios clínicos subsecuentes que sólo incluyeron varones publicaron efectos favorables del tratamiento con gemfibrozilo en sucesos cardíacos letales y no letales sin un aumento de la morbilidad o mortalidad (Frick *et al.*, 1987; Rubins *et al.*, 1999). Un tercer estudio clínico de varones y mujeres señaló menos fenómenos en un subgrupo caracterizado por valores altos de triglicéridos y bajos de HDL-C (Haim *et al.*, 1999).

Propiedades químicas. El clofibrato, el prototipo de los derivados del ácido fíbrico, es el éster de etilo del *p*-clorofenoxiisobutirato. El gemfibrozilo es un ácido fenoxipentanoico no halogenado y, así, difiere de los fibratos halogenados. Se han creado diversos análogos del ácido fíbrico (p. ej., fenofibrato, *bezafibrato* y *ciprofibrato*) y se utilizan en Europa y en otros lugares (*véanse* las fórmulas estructurales en la figura 35-5).

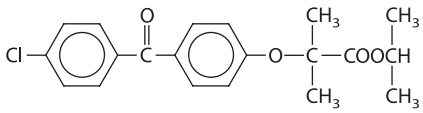
CLOFIBRATO



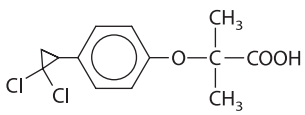
GEMFIBROZILO



FENOFIBRATO



CIPROFIBRATO



BEZAFIBRATO

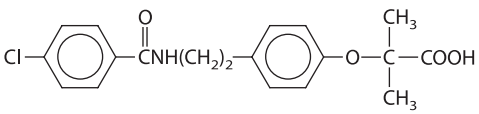


Figura 35-5. ***Estructuras de los ácidos fíbricos.***

Mecanismo de acción. Pese a estudios extensos en seres humanos, aún no están claros los mecanismos por los cuales los fibratos disminuyen las concentraciones de lipoproteína, o aumentan las de HDL (Illingworth, 1991). Estudios recientes sugieren que muchos de los efectos de estos compuestos sobre los lípidos sanguíneos están mediados por su interacción con receptores activados del proliferador de peroxisoma (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR) (Kersten *et al.*, 2000), que regulan la transcripción de genes. Se han identificado tres isotipos de PPAR (α, β y γ). Los fibratos se unen al PPARα, que se expresa de manera primaria en el hígado y el tejido adiposo pardo, y en menor grado en los riñones, el corazón y el músculo estriado. Los fibratos reducen los triglicéridos a través de estimulación mediada por PPARα de la oxidación de ácidos grasos, aumento de la síntesis de LPL y decremento de la expresión de apoC-III. Un aumento de la LPL incrementaría la depuración de lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos. Una reducción de la producción hepática de apoC-III, que sirve como un inhibidor del procesamiento lipolítico y de la depuración mediada por receptor, aumentaría la depuración de VLDL. Los incrementos del HDL-C mediados por fibrato se deben a estimulación por los PPARα de la expresión de apoA-I y apoA-II (Staels y Auwerx, 1998), lo cual incrementa las concentraciones de HDL. El fenofibrato es más eficaz que el gemfibrozilo para incrementar las concentraciones de HDL (Rader, 2003).

Las cifras de LDL aumentan en muchos de los pacientes tratados con gemfibrozilo, sobre todo en los que padecen hipertrigliceridemia. Aun así, dichas cifras no muestran cambio o disminuyen en otros, sobre todo en aquellos cuyas concentraciones de triglicéridos no están altas o que se encuentran tomando un fármaco de segunda generación, como fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato. La disminución de las cifras de LDL quizá se deba en parte a cambios del contenido de colesterol y triglicéridos de LDL, mediados por la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterilo; esos cambios pueden alterar la afinidad de la LDL por el receptor de LDL. También hay pruebas de que un aumento mediado por PPARα de la producción hepática de proteínas de unión del elemento regulador de esteroles 1 (SREBP-1) incrementa la expresión hepática de receptores de LDL (Kersten *et al.*, 2000). Por último, el gemfibrozilo reduce la concentración plasmática de partículas de LDL pequeñas, densas, que se oxidan con mayor facilidad (Yuan *et al.*, 1994; Vakkilainen *et al.*, 2003).

La mayor parte de los compuestos de ácido fíbrico tiene efectos antitrombóticos potenciales, incluso inhibición de la coagulación y aumento de la fibrinólisis. Estos efectos saludables también podrían alterar los

resultados cardiovasculares por mecanismos no relacionados con cualquier actividad hipolipidemiante (Watts y Dimmitt, 1999).

Efectos sobre las concentraciones de lipoproteína. Los efectos del ácido fíbrico sobre las cifras de lipoproteína difieren mucho según sea el perfil inicial de esta última, la presencia o ausencia de una hiperlipoproteinemia genética, las influencias ambientales relacionadas y el fármaco utilizado.

Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia) figuran entre los que tienen capacidad de respuesta más sensible a los fibratos (Mahley y Rall, 2001). Las concentraciones altas de triglicéridos y colesterol muestran disminución notoria, y los xantomas tuberoeruptivos y palmares pueden mostrar regresión completa. La angina y la claudicación intermitente también disminuyen (Kuo *et al.*, 1988).

En pacientes con hipertrigliceridemia leve (p. ej., triglicéridos <400 mg/100 ml), el tratamiento con fibrato reduce las concentraciones de triglicéridos hasta 50%, y aumenta las de HDL-C alrededor de 15%; las cifras de LDL-C quizá no muestren cambio, o aumenten. Los fármacos de segunda generación, como fenofibrato, bezafibrato y ciprofibrato, disminuyen las concentraciones de VLDL hasta un grado similar al producido mediante el gemfibrozilo, pero también tienen más probabilidades de reducirse las de LDL de 15 a 20%. En pacientes con hipertrigliceridemia más notoria (p. ej., 400 a 1 000 mg/100 ml), hay un decremento similar de los triglicéridos, pero suelen observarse incrementos de la LDL de 10 a 30%. Los pacientes con normotrigliceridemia que padecen hipercolesterolemia familiar heterocigota, por lo general experimentan poco cambio de las cifras de LDL con gemfibrozilo; con los otros compuestos del ácido fíbrico, en algunos pacientes puede haber reducciones de hasta 20 por ciento.

Los fibratos por lo general son los mejores medicamentos para tratar hipertrigliceridemia grave y el síndrome de quilomicronemia. En tanto el tratamiento primario consta de eliminación del alcohol y de tanta grasa de la dieta como sea posible, los fibratos ayudan tanto al aumentar la depuración de triglicéridos como al disminuir la síntesis hepática de estos últimos. En sujetos con síndrome de quilomicronemia, el tratamiento de sostén con fibrato y una dieta con bajo contenido de grasa conservan las cifras de triglicéridos bastante por abajo de 1 000 mg/100 ml; así, evitan una pancreatitis.

En un estudio de varones hiperlipidémicos durante cinco años, el gemfibrozilo disminuyó el colesterol total un 10% y el LDL-C un 11%, aumentó las concentraciones de HDL-C un 11% y redujo los triglicéridos un 35% (Frick *et al.*, 1987). En general, hubo un decremento de 34% de los fenómenos cardiovasculares letales y no letales, sin efecto alguno sobre la mortalidad total. No se observó aumento de la incidencia de cálculos biliares ni de cánceres. El análisis de subgrupo sugirió que el mayor beneficio ocurrió en los sujetos con las cifras más altas de VLDL o de VLDL y LDL combinadas, y en aquellos con las más bajas de HDL-C (<35 mg/100 ml). El gemfibrozilo posiblemente también afectó el resultado al influir sobre la función de las plaquetas, la síntesis de factores de la coagulación, o el tamaño de las LDL. En un estudio reciente de prevención secundaria, el gemfibrozilo redujo los sucesos de CHD letales y no letales a 22%, a pesar de una falta de efecto sobre las concentraciones de LDL-C. Las cifras de HDL-C aumentaron a 6%, lo cual tal vez ha contribuido al resultado favorable (Rubins *et al.*, 1999).

Absorción, biotransformación y excreción. Todos los fibratos se absorben con rapidez y eficacia (>90%) cuando se administran con una comida, pero con menos eficacia cuando se toman con el estómago vacío. El enlace éster se hidroliza con rapidez y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el transcurso de 1 a 4 h. Más de 95% de estos medicamentos en el plasma está unido a proteína, de manera casi exclusiva a la albúmina. La semivida de los fibratos varía mucho (Miller y Spence, 1998), desde 1.1 (gemfibrozilo) hasta 20 h (fenofibrato). Los fármacos están ampliamente distribuidos en todo el organismo, y las concentraciones en hígado, riñones e intestino exceden las plasmáticas. El gemfibrozilo se transfiere a través de la placenta. Los fibratos se excretan de modo predominante como conjugados glucurónidos; 60 a 90% de una dosis por vía oral se excreta en la orina; aparecen cantidades menores en las heces. La excreción de estos medicamentos está alterada en sujetos con insuficiencia renal, aunque se informó que la excreción de gemfibrozilo está menos alterada que la de otros fibratos (Evans *et al.*, 1987). De cualquier modo, el uso de fibratos está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Los compuestos de ácido fíbrico por lo general se toleran bien (Miller y Spence, 1998). Puede haber efectos secundarios en 5 a 10% de los pacientes, pero no suelen bastar para causar suspensión del fármaco. Hasta 5% de los pacientes presenta efectos secundarios gastrointestinales. Otros efectos secundarios se informan con poca frecuencia y son exantema, urticaria, pérdida de pelo, mialgias, fatiga, cefalea, impotencia y anemia. Se han informado incrementos de las transaminasas hepáticas y disminuciones de la fosfatasa alcalina, menores. Se ha informado que el clofibrato, bezafibrato y fenofibrato potencian la acción de los anticoagulantes orales, en parte al desplazarlos desde sus sitios de unión en la albúmina. Cuando se inicia tratamiento con un fibrato quizá sea apropiada la vigilancia cuidadosa del tiempo de protrombina y la reducción de la posología del anticoagulante.

En personas que toman clofibrato, gemfibrozilo o fenofibrato, ocurre en ocasiones un síndrome de miopatía y también puede presentarse hasta en 5% de los pacientes que se tratan con una combinación de gemfibrozilo y dosis altas de estatinas. A fin de disminuir el riesgo de miopatía, deben reducirse las dosis de estatinas cuando se utiliza el tratamiento combinado de una estatina con un fibrato. Varias interacciones farmacológicas pueden contribuir a esta respuesta adversa. El gemfibrozilo inhibe la captación hepática de estatinas por OATP2. Este medicamento también compite por las mismas glucuronosiltransferasas que metabolizan la mayor parte de las estatinas. En consecuencia, pueden aumentar las concentraciones de ambos medicamentos cuando se administran de modo concurrente (Prueksaritanont *et al.*, 2002b; Prueksaritanont *et al.*, 2002c). Es necesario indicar a los pacientes que reciben esta combinación que estén pendientes de los posibles síntomas y deben seguirse a intervalos de tres meses con una historia cuidadosa y determinación de los valores de CK en tanto se establece un modelo estable. Los enfermos que reciben fibratos con rosuvastatina deben seguirse especialmente de cerca, incluso si se utilizan dosis bajas (5 a 10 mg) de rosuvastatina, en tanto no haya más experiencia y se conozca la seguridad de esta combinación específica. El fenofibrato es glucuronado por enzimas que no participan en la glucuronación de estatinas. Así, es menos probable que las combinaciones de fenofibrato y estatinas causen miopatía que el tratamiento combinado con gemfibrozilo y estatinas.

Todos los fibratos aumentan la litogenicidad de la bilis. El uso de clofibrato se relacionó con aumento del riesgo de formación de cálculos biliares. No se observó incremento importante en las enfermedades de vías biliares con el uso de gemfibrozilo o fenofibrato.

La insuficiencia renal y la disfunción hepática son contraindicaciones relativas para el uso de compuestos del ácido fíbrico. Se evitará tratamiento combinado con estatina y fibrato en personas con alteraciones de la función renal. El gemfibrozilo debe utilizarse con precaución y a una dosis reducida para tratar hiperlipidemia propia de la insuficiencia renal. *Los fibratos no deben usarse en niños ni en embarazadas.*

Aplicaciones terapéuticas. El clofibrato está disponible para administración por vía oral. La dosis habitual es de 2 g/día en dosis divididas. Este compuesto se utiliza poco, pero aún puede resultar útil en pacientes que no toleran el gemfibrozilo o el fenofibrato. El gemfibrozilo (LOPID) de modo regular se administra a una dosis de 600 mg dos veces al día, 30 min antes de las comidas matutina y vespertina.

La marca comercial de fenofibrato TRICOR se encuentra en tabletas de 48 y 145 mg. La dosis diaria usual es de 145 mg. El fenofibrato genérico (LOFIBRA) se encuentra en cápsulas que contienen 67, 134 y 200 mg. Son dosis equivalentes 145 mg de TRICOR y 200 mg de LOFIBRA.

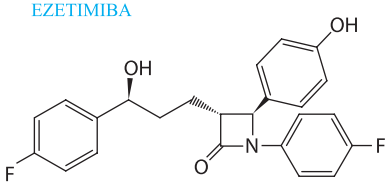
Los fibratos son los medicamentos más adecuados para el tratamiento de pacientes hiperlipidémicos con hiperlipoproteinemia tipo III y asimismo de personas con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1 000 mg/100 ml) que tienen el riesgo de pancreatitis. Al parecer, los fibratos tienen un sitio importante en pacientes con triglicéridos altos y valores bajos de HDL-C asociados con el síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2 (Robins, 2001). Cuando se utilizan fibratos en estos enfermos, es necesario vigilar las concentraciones de LDL; si aumentan estas últimas, quizá sea necesario añadir una dosis baja de una estatina. Muchos expertos tratan en la actualidad a estos pacientes primero con una estatina (Heart Protection Study Collaborative Group, 2003) y a continuación añaden un fibrato, con base en el beneficio publicado del tratamiento con gemfibrozilo (Rubins *et al.*, 1999). Sin embargo, aún no se valora en estudios clínicos el valor del tratamiento combinado de estatina y fibrato (*American Diabetes Association*, 2004). Si se utiliza esta combinación, es necesario vigilar con cuidado para miopatía.

Ezetimiba e inhibición de la captación de colesterol de la dieta

La ezetimiba es el primer compuesto aprobado para disminuir las concentraciones totales y de LDL-C que inhibe la absorción de colesterol por los enterocitos en intestino delgado (van Heek *et al.*, 2000). Reduce los valores de LDL-C un 18% y se utiliza principalmente como tratamiento complementario con estatinas. Se están iniciando estudios sobre la consecuencia de usar ezetimiba con estatinas, pero no se anticipan resultados durante varios años (Baigent y Landry, 2003).

Historia. La ezetimiba (SCH58235) la desarrollaron químicos farmacéuticos que estudiaban la inhibición de la acilcoenzima A:aciltransferasa de colesterol (*acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase*, ACAT) intestinales (Burnett *et al.*, 1994). Se encontró que varios compuestos reducen la absorción del colesterol, pero por inhibición de la absorción intestinal de colesterol en lugar de ACAT (van Heek *et al.*, 1997).

EZETIMIBA



Mecanismo de acción. Datos recientes indican que ezetimiba inhibe un proceso de transporte específico en enterocitos yeyunales que captan colesterol de la luz. La posible proteína de transporte es NPC1L1 (Altmann *et al.*, 2004; Davis *et al.*, 2004). En ratones tipo silvestre, ezetimiba inhibe la absorción de colesterol un 70%; en el ratón con deleción NPC1L1, la absorción de colesterol es 86% menor que en ratones de tipo silvestre y ezetimiba no tiene efecto en la absorción del colesterol (Altmann *et al.*, 2004). La ezetimiba no afecta la absorción intestinal de triglicéridos. En el ser humano, este fármaco disminuyó la absorción de colesterol un 54%, precipitando un incremento compensador de la síntesis de colesterol, que puede suprimirse con un inhibidor de la síntesis de colesterol, como una estatina (Sudhop *et al.*, 2002). También hay una disminución importante de las concentraciones en plasma de esteroles vegetales (se reducen las concentraciones de campesterol y sitosterol 48 y 41%, respectivamente), indicando así que la ezetimiba también inhibe la absorción intestinal de esteroles vegetales.

La consecuencia de la inhibición de la absorción de colesterol intestinal es una reducción de su incorporación en quilomicrones. El contenido reducido de colesterol de los quilomicrones disminuye el transporte de colesterol al hígado por quilomicrones residuales. La disminución del contenido de colesterol en los restos puede reducir de manera directa la aterogénesis, ya que los quilomicrones residuales son lipoproteínas muy aterógenas. En modelos animales experimentales de dislipidemia por residuos, la ezetimiba disminuyó intensamente la ateroesclerosis inducida por dieta (Davis *et al.*, 2001a).

El transporte reducido de colesterol intestinal al hígado por vestigios de quilomicrones estimula la expresión de los genes hepáticos que regulan la expresión del receptor LDL y la biosíntesis de colesterol. La mayor expresión de receptores LDL hepáticos aumenta la depuración de LDL-C en plasma. De hecho, la ezetimiba reduce las concentraciones de LDL-C 15 a 20% (Gagné *et al.*, 2002; Knopp *et al.*, 2003). Los valores de triglicéridos en ayunas disminuyen alrededor del 5% y las concentraciones de HDL-C aumentan casi 1 a 2% (Dujovne *et al.*, 2002).

Terapéutica combinada (ezetimiba más estatinas). La eficacia máxima de ezetimiba para disminuir el LDL-C es entre 15 y 20% cuando se utiliza en monoterapia (Gagné *et al.*, 2002; Knopp *et al.*, 2003). Esta merma es equivalente, o menor, que la que se obtiene con dosis de 10 a 20 mg de la mayor parte de las estatinas. Por tanto, al parecer, el papel de la ezetimiba como monoterapia de pacientes con concentraciones altas de LDL-C se limita al grupo pequeño de enfermos que no toleran estatinas.

Las acciones de ezetimiba son complementarias a las de las estatinas. Estas últimas, que inhiben la biosíntesis de colesterol, aumentan la absorción intestinal de este último (Miettinen y Gylling, 2003). La ezetimiba, que inhibe la absorción intestinal de colesterol, mejora la biosíntesis de este último hasta 3.5 veces en animales experimentales (Davis *et al.*, 2001b). El tratamiento doble con estas dos clases de medicamentos previene el incremento de la síntesis de colesterol inducido por ezetimiba y el aumento de la absorción de colesterol causado por las estatinas. Esta combinación proporciona reducciones aditivas de las concentraciones de LDL-C prescindiendo de la estatina que se utilice (Ballantyne *et al.*, 2003; Melani *et al.*, 2003; Ballantyne *et al.*, 2004). Hay una reducción adicional de 15 a 20% de LDL-C cuando se combina ezetimiba con cualquier estatina a cualquier dosis. El incremento de las dosis de estatina de la usual de inicio de 20 a 80 mg por lo general sólo proporciona una reducción adicional del 12% de LDL-C, en tanto que la adición de ezetimiba, 10 mg/día, a 20 mg de una estatina reducirá el LDL-C un 18 a 20% adicional.

Se aprobó una tableta combinada que contiene 10 mg de ezetimiba y varias dosis de simvastatina (10, 20, 40 y 80 mg) (VYTORIN). Con la dosis más alta de simvastatina (80 mg), más ezetimiba (10 mg), la reducción promedio de LDL-C fue de 60%, que es mayor que la que se obtiene con cualquier estatina en monoterapia (Feldman *et al.*, 2004).

Absorción, biotransformación y excreción. La ezetimiba es altamente hidrosoluble, lo que impide los estudios de su biodisponibilidad. Después de ingerirse, se glucurona en el epitelio intestinal, se absorbe e ingresa en la recirculación enterohepática (Patrick *et al.*, 2002). Los estudios farmacocinéticos indican que alrededor del 70% se secreta por las heces y un 10% en la orina (como un conjugado glucurónido) (Patrick *et al.*, 2002). Los secuestradores de ácidos biliares inhiben la absorción de ezetimiba y no deben administrarse los dos medicamentos juntos. Por otra parte, no se han publicado interacciones farmacológicas importantes.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Aparte de las reacciones alérgicas raras, no se han observado efectos adversos específicos en pacientes que reciben ezetimiba. Aún no se establece la seguridad

de este medicamento durante el embarazo. Con dosis suficientes para incrementar la exposición 10 a 150 veces comparada con una dosis de 10 mg en seres humanos, se observaron anormalidades fetales esqueléticas en ratas y conejos. *Debido a que todas las estatinas están contraindicadas en mujeres embarazadas y en lactancia, no deben utilizarse productos combinados que incluyen ezetimiba y una estatina en mujeres en los años de procreación sin anticoncepción.*

Aplicaciones terapéuticas. La ezetimiba (ZETIA) se encuentra en tabletas de 10 mg que pueden tomarse a cualquier hora del día, con alimentos o sin ellos. Puede administrarse con cualquier medicamento aparte de secuestradores de ácidos biliares, que inhiben su absorción.

Inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo

La proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) es una glucoproteína en plasma que sintetiza el hígado y media la transferencia de ésteres de colesterilo de las subfracciones más grandes de HDL (HDL_2) a lipoproteínas ricas en triglicéridos y LDL en intercambio por una molécula de triglicéridos. El enriquecimiento de HDL_2 con triglicéridos mejora su catabolia hepática. En modelos animales, la inhibición de CETP origina concentraciones más altas de HDL, valores menores de LDL y resistencia a la aparición de ateroesclerosis. Estudios de observación en seres humanos con mutaciones del gen de CETP asociadas con actividad reducida de CETP indican un incremento de los valores de HDL y disminución de las concentraciones de LDL en las personas afectadas. Sin embargo, hay informes tanto de incremento como de merma de la prevalencia de CHD, o de ningún efecto en la prevalencia de esta última, en pacientes con mutaciones de CETP que ocurren de manera natural.

Se encuentran en curso estudios clínicos de inhibidores de CETP en el ser humano (*véase* revisión de Forrester *et al.*, 2005). Se están estudiando dos inhibidores de CETP, JTT-705 y *torcetrapib* (de Grooth *et al.*, 2002; Brousseau *et al.*, 2004; Clark *et al.*, 2004). El JTT-705 forma un enlace disulfuro con CETP y se piensa que torcetrapib estabiliza la asociación de CETP con su sustrato lipoproteínico y origina un complejo no funcional. Las concentraciones de HDL-C aumentan 45 a 106% en personas normales y en pacientes con valores bajos de HDL-C. Se requieren estudios más amplios sobre la seguridad de estos compuestos y pruebas que indiquen que este método previene una vasculopatía clínica antes de utilizar de manera sistemática inhibidores de CETP en el tratamiento de pacientes dislipidémicos.

RESUMEN CLÍNICO

Los enfermos con cualquier tipo de dislipidemia (p. ej., valores altos de colesterol, concentraciones bajas de HDL-C con hipercolesterolemia o sin ella, o concentraciones moderadamente altas de triglicéridos con valores bajos de HDL-C) tienen el riesgo de presentar vasculopatía inducida por ateroesclerosis. La conservación de un peso corporal ideal, el consumo de una dieta baja en grasa saturada y colesterol y ejercicio regular son los aspectos fundamentales del tratamiento de la dislipidemia. Cando no hay una afección vascular, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico, la adopción de estas conductas evitará en muchos pacientes la necesidad de medicamentos que disminuyen el colesterol. Es necesario tratar a los enfermos para lograr los valores blanco de lípidos después de valorar el riesgo futuro de una vasculopatía. Casi en todos los tipos de pacientes dislipidémicos, se ha demostrado que las estatinas reducen el riesgo de sucesos de CHD subsecuentes y de apoplejía no hemorrágica. Por esta razón, el tratamiento con estatinas debe ser la elección de primera línea cuando se elige entre las clases de hipolipidémicos.

Un segundo principio es el tratamiento con dosis de estatinas adecuadas para reducir los valores de lípidos de los pacientes a las concentraciones blanco. Casi ningún paciente se trata de manera adecuada y no llega a los valores blanco. La seguridad mejora de modo considerable si los clínicos comentan con sus enfermos los efectos secundarios raros, pero importantes, de hepatotoxicidad y rabdomiólisis con insuficiencia renal concomitante. En pacientes que requieren tratamiento combinado, pueden mejorar las complicaciones a largo plazo en un subgrupo de enfermos utilizando un preparado en dosis fijas: lovastatina más niacina de liberación extendida (ADVICOR) o simvastatina con ezetimiba (VYTORIN).

Por último, los pacientes con concentraciones bajas de HDL-C tal vez no obtengan el beneficio máximo del tratamiento hipolipidémico como se prescribe siguiendo los lineamientos de ATP III basados en los valores de LDL-C o sin HDL-C. Por esta razón, la terapéutica de enfermos con valores bajos de HDL-C debe basarse tanto en las concentraciones de LDL-C como en la relación colesterol total:HDL-C (cuadro 35-7).

BIBLIOGRAFÍA

Agarwal, R. Statin induced proteinuria: Renal injury or renoprotection. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2004,** *15:*2502–2503.

Aguila-Salinas, C.A., Barrett, H., and Schonfeld, G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*, **1998,** *141:*203–207.

Altmann, S.W., Davis, H.R., Jr., Zhu, L.J., *et al.* Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, **2004,** *303:*1201–1204.

American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, **1999,** *22*(suppl 1):S56–S59.

American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, **2004,** *27*(suppl 1):S68–S71.

American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update*. American Heart Association, Dallas, TX, **2003.**

Anant, S., and Davidson, N.O. Molecular mechanisms of apolipoprotein B mRNA editing. *Curr. Opin. Lipidol.*, **2001,** *12:*159–165.

Appleby, P.N., Thorogood, M., Mann, J.I., and Key, T.J. The Oxford Vegetarian Study: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1999,** *70*(suppl): 525S–531S.

Assmann, G., and Nofer, J.R. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu. Rev. Med.*, **2003,** *54:*321–341.

Assmann, G., von Eckardstein, A., and Brewer, H.B., Jr. Familial analphalipoproteinemia: Tangier disease. In, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed., Vol. 2. (Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., *et al.*, eds.) McGraw-Hill, New York, **2001,** pp. 2937–2960.

Athyros, V.G., Papageorgiou, A.A., Hatzikonstandinou, H.A., *et al*. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.*, **1997,** *80:*608–613.

Attie, A.D., Kastelein, J.P., and Hayden, M.R. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J. Lipid Res.*, **2001,** *42:*1717–1726.

Baigent, C., and Landry, M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int. Suppl.*, **2003,** *63:*S207–S210.

Bakker-Arkema, R.G., Davidson, M.H., Goldstein, R.J., *et al*. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA*, **1996,** *275:*128–133.

Ballantyne, C.M., Blazing, M.A., King, T.R., Brady, W.E., and Palmisano, J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, **2004,** *93:*1487–1494.

Ballantyne, C.M., Houri, J., Notarbartolo, A., *et al*. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, **2003,** *107:*2409–2415.

Bellosta, S., Mahley, R.W., Sanan, D.A., *et al*. Macrophage-specific expression of human apolipoprotein E reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic apolipoprotein E–null mice. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *96:*2170–2179.

Bellosta, S., Paoletti, R., and Corsini, A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*, **2004,** *109:* III50–III57.

Bellosta, S., Via, D., Canavesi, M., *et al*. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **1998,** *18:*1671–1678.

Berge, K.E., Tian, H., Graf, G.A., Yu, L., *et al*. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, **2000,** *290:*1771–1775.

Bergman, A.J., Murphy, G., Burke, J., *et al*. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J. Clin. Pharmacol.*, **2004,** *44:*1054–1062.

Berriot-Varoqueaux, N., Aggerbeck, L.P., Samson-Bouma, M.E., and Wetterau, J.R. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu. Rev. Nutr.*, **2000,** *20*:663–697.

Bersot, T.P., Pépin, G.M., and Mahley, R.W. Risk determination of dyslipidemia in populations characterized by low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am. Heart J.*, **2003,** *146:*1052–1059.

Bradford, R.H., Shear, C.L., Chremos, A.N., *et al*. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch. Intern. Med.*, **1991,** *151:*43–49.

Brinton, E.A. Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises levels and production rates of lipoprotein A-I and lowers hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **1996,** *16:*431–440.

Brousseau, M.E., Schaefer, E.J., Wolfe, M.L., *et al*. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*1505–1515.

Brown, B.G., Cheung, M.C., Lee, A.C., Zhao, X.Q., and Chait, A. Antioxidant vitamins and lipid therapy: end of a long romance? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2002,** *22:*1535–1546.

Brown, M.S., and Goldstein, J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, **1986,** *232:*34–47.

Brown, B.G., Zhao, X.Q., Sacco, D.E., and Albers, J.J. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation*, **1993,** *87:*1781–1791.

Buhman, K.K., Chen, H.C., and Farese, R.V., Jr. The enzymes of neutral lipid synthesis. *J. Biol. Chem.*, **2001,** *276:*40369–40372.

Burnett, D.A., Caplan, M.A., Davis, H.R., Jr., Burrier, R.E., and Clader, J.W. 2-Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. *J. Med. Chem.*, **1994,** *37:*1733–1736.

Bustos, C., Hernández-Presa, M.A., Ortego, M., *et al*. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1998,** *32:*2057–2064.

Cannon, C.P., Braunwald, E., McCabe, C.H., *et al*. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*1495–1504.

Canto, J.G., and Iskandrian, A.E. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA*, **2003,** *290:*947–949.

Capuzzi, D.M., Guyton, J.R., Morgan, J.M., *et al*. Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *82:*74U–81U.

Carlson, L.A., Hamsten, A., and Asplund, A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J. Intern. Med.*, **1989,** *226:*271–276.

Castelli, W.P. The folly of questioning the benefits of cholesterol reduction. *Am. Fam. Physician*, **1994,** *49:*567–572.

Castelli, W.P., Garrison, R.J., Wilson, P.W., *et al*. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*, **1986,** *256:*2835–2838.

Chen, Z., Peto, R., Collins, R., *et al*. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*, **1991,** *303:*276–282.

Christians, U., Jacobsen, W., and Floren, L.C. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol. Ther.*, **1998,** *80:*1–34.

Clark, R.W., Sutfin, T.A., Ruggeri, R.B., *et al*. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2004,** *24:*490–497.

Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br. Heart J.*, **1978,** *40:*1069–1118.

Corsini, A., Bellosta, S., Baetta, R., *et al*. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.*, **1999,** *84:*413–428.

Corsini, A., Pazzucconi, F., Arnaboldi, L., *et al*. Direct effects of statins on the vascular wall. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1998,** *31:*773–778.

Corsini, A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **2003,** *17:*265–285.

Corti, R., Fuster, V., and Badimon, J.J. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2003,** *41*(suppl):7S–14S.

Crouse, J.R. III, Frohlich, J., Ose, L., Mercuri, M., and Tobert, J.A. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am. J. Cardiol.*, **1999,** *83:*1476–1477.

Crouse, J.R., III. Hypertriglyceridemia: A contraindication to the use of bile acid binding resins. *Am. J. Med.*, **1987,** *83:*243–248.

Crouse, J.R., Kastelein, J., Isaacsohn, J., *et al*. A large, 36 week study of the HDL-C raising effects and safety of simvastatin versus atorvastatin. *Atherosclerosis*, **2000,** *151:*8–9.

Davidson, M.H., Dillon, M.A., Gordon, B., *et al*. Colesevelam hydrochloride cholestagel: a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch. Intern. Med.*, **1999,** *159:*1893–1900.

Davignon, J., and Laaksonen, R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr. Opin. Lipidol.*, **1999,** *10:*543–559.

Davis, H.R., Jr., Compton, D.S., Hoos, L., and Tetzloff, G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2001a,** *21:*2032–2038.

Davis, H.R., Jr., Pula, K.K., Alton, K.B., Burrier, R.E., and Watkins, R.W. The synergistic hypercholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-me-

thylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in dogs. *Metabolism*, **2001b,** *50:*1234–1241.

Davis, H.R., Jr., Zhu, L.J., Hoos, L.M., *et al*. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J. Biol. Chem.*, **2004,** *279:*33586–33592.

Deeb, S.S., Takata, K., Peng, R.L., Kajiyama, G., and Albers, J.J. A splice-junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency. *Am. J. Hum. Genet.*, **1990,** *46:*822–827.

Dhaliwal, B.S., and Steinbrecher, U.P. Scavenger receptors and oxidized low density lipoproteins. *Clin. Chim. Acta.*, **1999,** *286:*191–205.

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*, **2001,** *357:*905–910.

Downs, J.R., Clearfield, M., Weis, S., *et al*. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, **1998,** *279:*1615–1622.

Dujovne, C.A., Ettinger, M.P., McNeer, J.F., *et al*. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, **2002,** *90:*1092–1097.

Duriez, P., and Fruchart, J.C. High-density lipoprotein subclasses and apolipoprotein A-I. *Clin. Chim. Acta.*, **1999,** *286:*97–114.

Ernst, E., and Resch, K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.*, **1993,** *118:*956–963.

Espeland, M.A., Marcovina, S.M., Miller, V., *et al*. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation*, **1998,** *97:*979–986.

Evans, J.R., Forland, S.C., and Cutler, R.E. The effect of renal function on the pharmacokinetics of gemfibrozil. *J. Clin. Pharmacol.*, **1987,** *27:*994–1000.

Farmer, J.A., and Gotto, A.M., Jr. Antihyperlipidaemic agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.*, **1994,** *11:*301–309.

Feldman, T., Koren, M., Insull, W., Jr., *et al*. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am. J. Cardiol.*, **2004,** *93:*1481–1486.

Figge, H.L., Figge, J., Souney, P.F., Mutnick, A.H., and Sacks, F. Nicotinic acid: a review of its clinical use in the treatment of lipid disorders. *Pharmacotherapy*, **1988,** *8:*287–294.

Fonarow, G.C., and Gawlinski, A. Rationale and design of the Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program at the University of California Los Angeles. *Am. J. Cardiol.*, **2000,** *35:*10A–17A.

Ford, E.S., Giles, W.H., and Dietz, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, **2002,** *287:*356–359.

Forrester, J., Makkar, R., and Shah, P. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesterol ester transfer protein inhibition. *Circulation* **2005,** *111*:1847–1854.

Frick, M.H., Elo, O., Haapa, K., *et al*. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, **1987,** *317:*1237–1245.

Gagné, C., Bays, H.E., Weiss, S.R., *et al*. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, **2002,** *90:*1084–1091.

Ganji, H., Tavintharan, S., Zhu, D., *et al*. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *J. Lipid Res.*, **2004,** *45*:1835–1845.

Genest, J.J., McNamara, J.R., Salem, D.N., and Schaefer, E.J. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, **1991,** *67:*1185–1189.

Ginsberg, H.N. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *81:*32B–35B.

Graf, G.A., Li, W.P., Gerard, R.D., *et al*. Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface. *J. Clin. Invest.*, **2002,** *110:*659–669.

de Grooth, G.J., Kuivenhoven, J.A., Stalenhoef, A.F., *et al*. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation*, **2002,** *105:*2159–2165.

Grundy, S.M., Balady, G.J., Criqui, M.H., *et al*. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*, **1998,** *97:*1876–1887.

Grundy, S.M., Benjamin, I.J., Burke, G.L., *et al*. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **1999,** *100:*1134–1146.

Grundy, S.M., Brewer, H.B., Jr., Cleeman, J.I., Smith, S.C., Jr., and Lenfant, C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, **2004a,** *109:*433–438.

Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Merz, C.N., *et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, **2004b,** *110:*227–239.

Grundy, S.M., Hansen, B., Smith, S.C., Jr., Cleeman, J.I., and Kahn, R.A. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, **2004c,** *109:*551–556.

Grundy, S.M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *81:*18B–25B.

Grundy, S.M., Vega, G.L., McGovern, M.E., *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch. Intern. Med.*, **2002,** *162:*1568–1576.

Guyton, J.R., and Capuzzi, D.M. Treatment of hyperlipidemia with combined niacin-statin regimens. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *82:*82U–84U.

Guyton, J.R., Goldberg, A.C., Kreisberg, R.A., Sprecher, D.L., Superko, H.R., and O'Connor, C.M. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *82:*737–743.

Haffner, S.M. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, **1998,** *21:*160–178.

Haim, M., Benderly, M., Brunner, D., *et al*. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) registry. *Circulation*, **1999,** *100:*475–482.

Hasty, A.H., Linton, M.F., Brandt, S.J., *et al*. Retroviral gene therapy in ApoE-deficient mice: ApoE expression in the artery wall reduces early foam cell lesion formation. *Circulation*, **1999,** *99:*2571–2576.

Heady, J.A., Morris, J.N., and Oliver, M.F. WHO clofibrate/cholesterol trial: clarifications. *Lancet*, **1992,** *340:*1405–1406.

Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*, **2004,** *363:*757–767.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, **2002,** *360:*7–22.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, **2003,** *361:*2005–2016.

van Heek, M., Farley, C., Compton, D.S., *et al*. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br. J. Pharmacol.*, **2000,** *129:*1748–1754.

van Heek, M., France, C.F., Compton, D.S., *et al*. *In vivo* metabolism based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997,** *283:*157–163.

Henkin, Y., Oberman, A., Hurst, D.C., and Segrest, J.P. Niacin revisited: clinical observations on an important but underutilized drug. *Am. J. Med.*, **1991,** *91:*239–246.

Herz, J., and Strickland, D.K. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *108:*779–784.

Horton, J.D., Goldstein, J.L., and Brown, M.S. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Invest.*, **2002,** *109:*1125–1131.

Hsiang, B., Zhu, Y., Wang, Z., *et al.* A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J. Biol. Chem.*, **1999,** *274:*37161–37168.

Hunninghake, D.B., Stein, E.A., Bays, H.E., *et al.* Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron. Artery Dis.*, **2004,** *15:*115–123.

Hussein, O., Rosenblat, M., Schlezinger, S., Keidar, S., and Aviram, M. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *44:*77–84.

Illingworth, D.R., and Durrington, P.N. Dyslipidemia and atherosclerosis: how much more evidence do we need? *Curr. Opin. Lipidol.*, **1999,** *10:*383–386.

Illingworth, D.R. Fibric acid derivatives. In, *Drug Treatment of Hyperlipidemia.* (Rifkind, B.M., ed.) Marcel Dekker, New York, **1991,** pp. 103–138.

Innerarity, T.L., Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., *et al.* Familial defective apolipoprotein B100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.*, **1990,** *31:*1337–1349.

Iwaki, M., Ogiso, T., Hayashi, H., Tanino, T., and Benet, L.Z. Acute dose-dependent disposition studies of nicotinic acid in rats. *Drug Metab. Dispos.*, **1996,** *24:*773–779.

Jin, F.Y., Kamanna, V.S., and Kashyap, M.L. Niacin accelerates intracellular ApoB degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **1999,** *19:*1051–1059.

Jin, F.Y., Kamanna, V.S., and Kashyap, M.L. Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implication for reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **1997,** *17:*2020–2028.

Jones, P.H., Davidson, M.H., Stein, E.A., *et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am. J. Cardiol.*, **2003,** *92:*152–160.

Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I., and Hunninghake, D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *81:*582–587.

Joyce, C.W., Amar, M.J., Lambert, G., *et al.* The ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) modulates the development of aortic atherosclerosis in C57BL/6 and apoE-knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **2002,** *99:*407–412.

Karpe, F., and Frayn, K.N. The nicotinic acid receptor—a new mechanism for an old drug. *Lancet,* **2004,** *363:*1892–1894.

Kersten, S., Desvergne, B., and Wahli, W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature,* **2000,** *405:*421–424.

Knopp, R.H. Clinical profiles of plain versus sustained-release niacin (Niaspan) and the physiologic rationale for nighttime dosing. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *82:*24U–28U.

Knopp, R.H., Dujovne, C.A., Le Beaut, A., *et al.* Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int. J. Clin. Pract.*, **2003,** *57:*363–368.

Knopp, R.H., Ginsberg, J., Albers, J.J., *et al.* Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: Clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism*, **1985,** *34:*642–650.

Kostner, G.M., Gavish, D., Leopold, B., *et al.* HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation*, **1989,** *80:*1313–1319.

Krieger, M. Charting the fate of the "good cholesterol": Identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Annu. Rev. Biochem.*, **1999,** *68:*523–558.

Krieger, M., and Kozarsky, K. Influence of the HDL receptor SR-BI on atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, **1999,** *10:*491–497.

Kris-Etherton, P.M., Harris, W.S., and Appel, L.J. American Heart Association, Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation,* **2002,** *106:*2747–2757.

Kuo, P.T., Wilson, A.C., Kostis, J.B., Moreyra, A.B., and Dodge, H.T. Treatment of type III hyperlipoproteinemia with gemfibrozil to retard progression of coronary artery disease. *Am. Heart J.*, **1988,** *116:*85–90.

Lacoste, L., Lam, J.Y., Hung, J., *et al.* Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation,* **1995,** *92:*3172–3177.

Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., and Liao, J.K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation,* **1998,** *97:*1129–1135.

Law, M.R., Thompson, S.G., and Wald, N.J. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ,* **1994,** *308:*373–379.

Law, M.R., Wald, N.J., and Rudnicka, A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ,* **2003,** *326:*1423.

Lee, M.H., Lu, K., Hazard, S., *et al.* Identification of a gene, *ABCG5*, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat. Genet.*, **2001,** *27:*79–83.

Li, H.Y., Appelbaum, F.R., Willman, C.L., Zager, R.A., and Banker, D.E. Cholesterol-modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses. *Blood,* **2003,** *101:*3628–3634.

Liao, J., and Laufs, U. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol.*, **2005,** *45:*89–118.

Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature,* **2002,** *420:*868–874.

Libby, P., and Ridker, P.M. Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. *Am. J. Med.*, **2004,** *116*(suppl): 9S–16S.

Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA,* **1984,** *252:*2545–2548.

Liu, J., Hong, Y., D'Agostino, R.B., Sr., *et al.* Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-provincial Cohort Study. *JAMA,* **2004,** *291:*2591–2599.

Lloyd-Jones, D.M., Nam, B.H., D'Agostino, R.B., Sr., *et al.* Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA,* **2004,** *291:*2204–2211.

Lorenzen, A., Stannek, C., Lang, H., *et al.* Characterization of a G protein-coupled receptor for nicotinic acid. *Mol. Pharmacol.*, **2001,** *59:*349–357.

Maher, V.M., Brown, B.G., Marcovina, S.M., *et al.* Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA,* **1995,** *274:*1771–1774.

Mahley, R.W., and Huang, Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *Curr. Opin. Lipidol.*, **1999,** *10:*207–217.

Mahley, R.W., and Ji, Z.S. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J. Lipid Res.*, **1999,** *40:*1–16.

Mahley, R.W., and Rall, S.C., Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **2000,** *1:*507–537.

Mahley, R.W., and Rall, S.C., Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 8th Ed., Vol. 2. (Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., *et al.* eds.) McGraw-Hill, New York, **2001,** pp. 2835–2862.

Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., and Farese, R.V., Jr. Disorders of lipid metabolism. In, *Williams Textbook of Endocrinology,* 10th ed. (Larsen, P.R., Kronenberg, H.M., Melmed, S., and Polonsky, K.S., eds.) Saunders, Philadelphia, **2003,** pp. 1642–1705.

Malloy, M.J., Kane, J.P., Kunitake, S.T., and Tun, P. Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Ann. Intern. Med.*, **1987,** *107:*616–623.

Martin, P.D., Dane, A.L., Schneck, D.W., and Warwick, M.J. An open label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin. Ther.*, **2003,** *25:*459–471.

Martin, P.D., Warwick, M.J., Dane, A.L., *et al*. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin. Ther.*, **2003,** *25:*2822–2835.

Martin-Jadraque, R., Tato, F., Mostaza, J.M., Vega, G.L., and Grundy, S.M. Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arch. Intern. Med.*, **1996,** *156:*1081–1088.

Melani, L., Mills, R., Hassman, D., *et al*. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur. Heart J.*, **2003,** *24:*717–728.

Miettinen, T.A., and Gylling, H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur. J. Clin. Invest.*, **2003,** *33:*976–982.

Miller, D.B., and Spence, J.D. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34:*155–162.

Mosca, L., Grundy, S.M., Judelson, D., *et al*. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation,* **1999,** *99:*2480–2484.

Nakata, A., Nakagawa, Y., Nishida, M., *et al*. CD36, a novel receptor for oxidized low-density lipoproteins, is highly expressed on lipid-laden macrophages in human atherosclerotic aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **1999,** *19:*1333–1339.

Neaton, J.D., Blackburn, H., Jacobs, D., *et al*. and Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch. Intern. Med.*, **1992,** *152:*1490–1500.

Nofer, J.R., Kehrel, B., Fobker, M., *et al*. HDL and arteriosclerosis: Beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis,* **2002,** *161:*1–16.

O'Driscoll, G., Green, D., and Taylor, R.R. Simvastatin, an HMG–coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within one month. *Circulation,* **1997,** *95:*1126–1131.

Ohtawa, M., Masuda, N., Akasaka, I., *et al*. Cellular uptake of fluvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, by rat cultured hepatocytes and human aortic endothelial cells. *Br. J. Clin. Pharm.*, **1999,** *47:*383–389.

Oliva, C.P., Pisciotta, L., Volti, G.I., *et al*. Inherited apoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2005,** in press.

Omar, M.A., Wilson, J.P., and Cox, T.S. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann. Pharmacother.*, **2001,** *35:*1096–1107.

Ose, L., Davidson, M.H., Stein, E.A., *et al*. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: Long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. World Wide Expanded Dose Simvastatin Study Group. *Clin. Cardiol.*, **2000,** *23:*39–46.

Pasternak, R.C., Smith, S.C., Jr., Bairey-Merz, C.N., *et al*. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation,* **2002,** *106:*1024–1028.

Patrick, J.E., Kosoglou, T., Stauber, K.L., *et al*. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab. Dispos.*, **2002,** *30:*430–437.

Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., *et al*. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation,* **2003,** *107:*499–511.

Pedersen, T.R., and Tobert, J.A. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease. A reappraisal. *Drug Saf.*, **1996,** *14:*11–24.

Pennacchio, L.A., Olivier, M., Hubacek, J.A., *et al*. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science,* **2001,** *294:*169–173.

Pennacchio, L.A., Olivier, M., Hubacek, J.A., *et al*. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum. Mol. Genet.*, **2002,** *11:*3031–3038.

Pi-Sunyer, F.X., Becker, D.M., Bouchard, C., *et al*. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (NIH Publ. No. 98-4083), Bethesda, MD, **1998,** pp. 58–59.

Prueksaritanont, T., Subramanian, R., Fang, X., *et al*. Glucuronidation of statins in animals and humans: A novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab. Dispos.*, **2002a,** *30:*505–512.

Prueksaritanont, T., Tang, C., Qiu, Y., *et al*. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab. Disp.,* **2002b,** *30:*1280–1287.

Prueksaritanont, T., Zhao, J.J., Ma, B., *et al*. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002c,** *301:*1042–1051.

Rader, D.J., Cohen, J., and Hobbs, H.H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.*, **2003,** *111:*1795–1803.

Rader, D.J. Effects of nonstatin lipid drug therapy on high-density lipoprotein metabolism. *Am. J. Cardiol.*, **2003,** *91*(suppl):18E–23E.

Reaven, G.M. Importance of identifying the overweight patient who will benefit the most by losing weight. *Ann. Intern. Med.*, **2003,** *138:*420–423.

Reaven, G. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation,* **2002,** *106:*286–288.

Repa, J.J., Berge, K.E., Pomajzl, C., *et al*. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors α and β. *J. Biol. Chem.*, **2002,** *277:*18793–18800.

Robins, S.J. Targeting low high-density lipoprotein cholesterol for therapy: lessons from the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am. J. Cardiol.*, **2001,** *88:*19N–23N.

Rosenson, R.S., and Tangney, C.C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA,* **1998,** *279:*1643–1650.

Rubic, T., Trottmann, M., and Lorenz, R.L. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoid cells by niacin. *Biochem. Pharmacol.*, **2004,** *67:*411–419.

Rubins, H.B., Robins, S.J., Collins, D., *et al*. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am. J. Cardiol.*, **1995,** *75:*1196–1201.

Rubins, H.B., Robins, S.J., Collins, D., *et al*. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *341:*410–418.

Sacks, F.M., Pfeffer, M.A., Moye, L.A., *et al*. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *335:*1001–1009.

Sacks, F.M., Tonkin, A.M., Shepherd, J., *et al*. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*, **2000,** *102:*1893–1900.

Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet,* **1994,** *344:*1383–1389.

Schneck, D.W., Birmingham, B.K., Zalikowski, J.A., *et al*. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2004,** *75:*455–463.

Schultz, J.R., Verstuyft, J.G., Gong, E.L., Nichols, A.V., and Rubin, E.M. Protein composition determines the anti-atherogenic properties of HDL in transgenic mice. *Nature,* **1993,** *365:*762–764.

Schwartz, M.L. Severe reversible hyperglycemia as a consequence of niacin therapy. *Arch. Intern. Med.*, **1993,** *153:*2050–2052.

Sever, P.S., Dahlöf, B., Poulter, N.R., *et al*. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet,* **2003,** *361:*1149–1158.

Shepherd, J., Blauw, G.J., Murphy, M.B., *et al*. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*, **2002,** *360:*1623–1630.

Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., *et al*. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *333:*1301–1307.

Shepherd, J., Packard, C.J., Bicker, S., Lawrie, T.D.V., and Morgan, H.G. Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism. *N. Engl. J. Med.*, **1980,** *302:*1219–1222.

Shin, D.J., and Osborne, T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278:*34114–34118.

Shlipak, M.G., Simon, J.A., Vittinghoff, E., *et al*. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA*, **2000,** *283:*1845–1852.

Solymoss, B.C., Bourassa, M.G., Lespérance, J., *et al*. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.*, **2003,** *14:*207–212.

Sprecher, D.L. Raising high-density lipoprotein cholesterol with niacin and fibrates: a comparative review. *Am. J. Cardiol.*, **2000,** *86*(suppl): 46L–50L.

Staels, B., and Auwerx, J. Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis*, **1998,** *137*(suppl):S19–S23.

Staffa, J.A., Chang, J., and Green, L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*539–540.

Stamler, J., Wentworth, D., and Neaton, J.D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, **1986,** *256:*2823–2828.

Stein, E.A., Lane, M., and Laskarzewski, P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *81:*66B–69B.

Stein, Y., and Stein, O. Lipoprotein lipase and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **2003,** *170:*1–9.

Steinberg, D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272:*20963–20966.

Stern, R.H., Spence, J.D., Freeman, D.J., and Parbtani, A. Tolerance to nicotinic acid flushing. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1991,** *50:*66–70.

Sudhop, T., Lütjohann, D., Kodal, A., *et al*. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, **2002,** *106:*1943–1948.

Tall, A.R., Jiang, X.C., Luo, Y., and Silver, D. 1999 George Lyman Duff memorial lecture: lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2000,** *20:*1185–1188.

Tamai, O., Matsuoka, H., Itabe, H., *et al*. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, **1997,** *95:*76–82.

Tatò, F., Vega, G.L., and Grundy, S.M. Effects of crystalline nicotinic acid-induced hepatic dysfunction on serum low-density lipoprotein cholesterol and lecithin cholesteryl acyl transferase. *Am. J. Cardiol.*, **1998,** *81:*805–807.

The Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*, **2002,** *106:*3143–3421.

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*1349–1357.

The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *336:*153–162.

Thompson, G.R., and Barter, P.J. Clinical lipidology at the end of the millennium. *Curr. Opin. Lipidol.*, **1999,** *10:*521–526.

Thompson, P.D., Clarkson, P., and Karas, R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA*, **2003,** *289:*1681–1690.

Thompson, G.R., Nauumova, R.P., and Watts, G.F. Role of cholesterol in regulating apolipoprotein D secretion by the liver. *J. Lipid Res.*, **1996,** *37:*439–447.

Tikkanen, M.J. Statins: Within-group comparisons, statin escape and combination therapy. *Curr. Opin. Lipidol.*, **1996,** *7:*385–388.

Vaisman, B.L., Lambert, G., Amar, M., *et al*. ABCA1 overexpression leads to hyperalphalipoproteinemia and increased biliary cholesterol excretion in transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *108:*303–309.

Vakkilainen, J., Steiner, G., Ansquer, J.C., *et al*. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*, **2003,** *107:*1733–1737.

Vega, G.L., and Grundy, S.M. Lipoprotein responses to treatment with lovastatin, gemfibrozil, and nicotinic acid in normolipidemic patients with hypoalphalipoproteinemia. *Arch. Intern. Med.*, **1994,** *154:*73–82.

van der Vliet, H.N., Sammels, M.G., Leegwater, A.C., *et al*. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J. Biol. Chem.*, **2001,** *276:*44512–44520.

Watts, G.F., and Dimmitt, S.B. Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, **1999,** *10:*561–574.

Welty, F.K., Lahoz, C., Tucker, K.L., *et al*. Frequency of ApoB and ApoE gene mutations as causes of hypobetalipoproteinemia in the Framingham offspring population. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **1998,** *18:*1745–1751.

Williams, D.L., Connelly, M.A., Temel, R.E., *et al*. Scavenger receptor BI and cholesterol trafficking. *Curr. Opin. Lipidol.*, **1999,** *10:*329–339.

Williams, J.K., Sukhova, G.K., Herrington, D.M., and Libby, P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1998,** *31:*684–691.

Wilson, P.W., D'Agostino, R.B., Levy, D., *et al*. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, **1998,** *97:*1837–1847.

Wise, A., Foord, S.M., Fraser, N.J., *et al*. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278:*9869–9874.

Witztum, J.L., and Steinberg, D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans? *Trends Cardiovasc. Med.*, **2001,** *11:*93–102.

Wong, W.W., Dimitroulakos, J., Minden, M.D., and Penn, L.Z. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia*, **2002,** *16:*508–519.

Wood, D., De Backer, G., Faergeman, O., *et al*. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur. Heart J.*, **1998,** *19:*1434–1503.

Xie, C., Woollett, L.A., Turley, S.D., and Dietschy, J.M. Fatty acids differentially regulate hepatic cholesteryl ester formation and incorporation into lipoproteins in the liver of the mouse. *J. Lipid Res.*, **2002,** *43:*1508–1519.

Yuan, J., Tsai, M.Y., and Hunninghake, D.B. Changes in composition and distribution of LDL subspecies in hypertriglyceridemic and hypercholesterolemic patients during gemfibrozil therapy. *Atherosclerosis*, **1994,** *110:*1–11.

Yusuf, S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*, **2002,** *360:*2–3.

SECCIÓN VI

Medicamentos que afectan la función gastrointestinal

CAPÍTULO 36

FARMACOTERAPIA DE LA ACIDEZ GÁSTRICA, ÚLCERAS PÉPTICAS Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Willemijntje A. Hoogerwerf y Pankaj Jay Pasricha

Las enfermedades acidopépticas son trastornos en los que el ácido gástrico y la pepsina son factores patogénicos necesarios, pero por lo general insuficientes. Si bien los cáusticos por sí mismos, normalmente el ácido y la pepsina en el estómago, no producen daños ni síntomas por los mecanismos de defensa intrínsecos. Las barreras que impiden el reflujo del contenido gástrico al esófago constituyen la principal defensa de este órgano. Cuando fallan dichas barreras protectoras y se da el reflujo, puede haber dispepsia, esofagitis erosiva, o ambos. Los tratamientos se dirigen a disminuir la acidez gástrica, mejorar la presión del esfínter esofágico inferior o estimular la motilidad del esófago (*véase* cap. 37). En el estómago, el moco y el bicarbonato, estimulados por la generación local de prostaglandinas, protegen la mucosa gástrica. Si se alteran estas defensas, puede formarse una úlcera gástrica duodenal. El tratamiento y prevención de estos trastornos relacionados con el ácido consiste en disminuir el grado de acidez gástrica o incrementar la protección de la mucosa. El reconocimiento de un agente infeccioso, *Helicobacter pylori*, como un factor fundamental en la patogénesis de las enfermedades acidopépticas estimuló nuevos procedimientos en la prevención y tratamiento.

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

La secreción gástrica de ácido es un proceso continuo, complejo, al que contribuyen múltiples factores centrales y periféricos para un punto final común: la secreción de H^+ por las células parietales. Factores neuronales (acetilcolina [*acetycholine,* Ach]), paracrinos (histamina) y endocrinos (gastrina) regulan la secreción de ácido (fig. 36-1). Sus receptores específicos (receptores M_3, H_2 y receptor 2 de colecistocinina [*cholecystokinin receptor 2*, CCK_2] respectivamente) se encuentran en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y el fondo del estómago. El receptor H_2 es un receptor acoplado a proteína G (*G protein-coupled receptor,* GPCR) que activa la vía G_s-adenilciclasa-cAMP-proteincinasa A (*protein kinase A,* PKA). La ACh y la gastrina envían señales a través de los GPCR que se acoplan a la vía G_q-fosfolipasa C (*phospholipase C,* PLC)-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate,* IP_3)-Ca^{2+} en las células parietales. Estas últimas, vías, dependientes del cAMP y Ca^{2+} activan la H^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa) (la bomba de protones), que intercambian iones hidrógeno y potasio a través de la membrana de la célula parietal. Esta bomba genera el gradiente iónico más grande conocido en vertebrados con un pH intracelular de 7.3 aproximadamente e intracanalicular alrededor de 0.8.

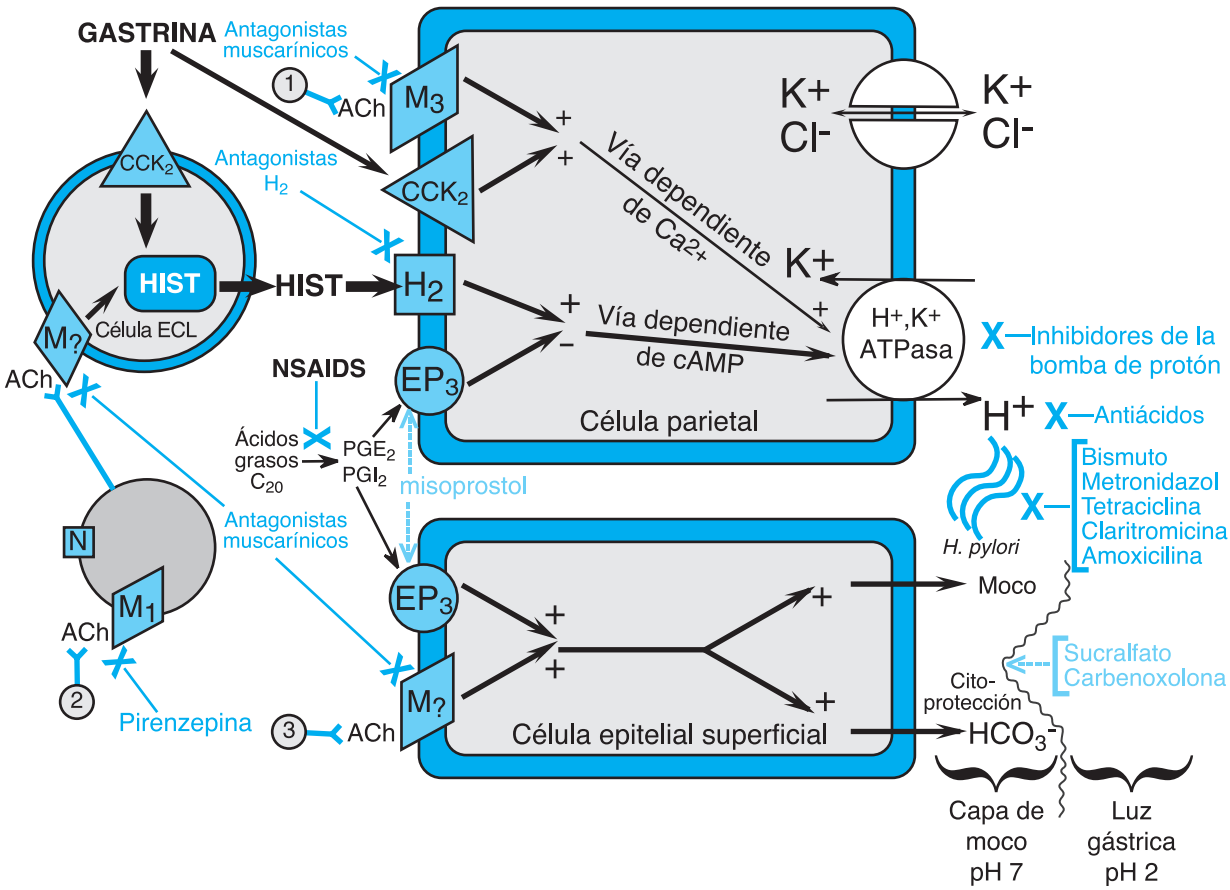


Figura 36-1. ***Regulación fisiológica y farmacológica de la secreción gástrica: base para la terapéutica de trastornos acidopépticos.*** Se muestran las interacciones entre una célula parecida a enterocromafín (ECL) que secreta histamina, una célula parietal que produce ácido y una célula epitelial superficial que secreta moco citoprotector y bicarbonato. Las vías fisiológicas, que se muestran en *líneas negras sólidas* pueden ser estimulantes (+) o inhibidoras (−). ***1*** y ***3*** indican posibles aferencias de fibras colinérgicas posganglionares, en tanto que ***2*** muestra una aferencia neural del nervio vago. Los agonistas fisiológicos y sus receptores de membrana respectivos incluyen receptores de acetilcolina (ACh), muscarínico (M) y nicotínico (N); gastrina, receptor 2 de colecistocinina (CCK_2); receptor H_2 de histamina (HIST) y prostaglandina E_2 (PGE_2), y receptor EP_3. Las acciones farmacológicas se indican por *líneas de guiones*. Una *X azul* indica los blancos de antagonismo farmacológico. Una *flecha con guiones de color azul claro* señala una acción farmacológica que simula o aumenta una vía fisiológica. Se muestran en *azul* los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de trastornos acidopépticos. Los NSAID son fármacos antiinflamatorios no esteroideos y son ulcerógenos.

Las estructuras más importantes para la estimulación de la secreción gástrica de ácido por el sistema nervioso central (SNC) son el núcleo motor dorsal del nervio vago, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Las fibras eferentes que se originan en los núcleos motores dorsales descienden al estómago a través del nervio vago y hacen sinapsis con células ganglionares del sistema nervioso entérico (SNE). La Ach que se libera de las fibras vagales posganglionares estimula directamente la secreción gástrica de ácido a través de los receptores muscarínicos M_3 en la membrana basolateral de las células parietales. El SNC modula de manera predominante la actividad del SNE *a través de* la ACh, estimula la secreción gástrica de ácido en respuesta a la vista, el olfato, el gusto o la anticipación de alimento (la fase "cefálica" de la secreción de ácido). La ACh también afecta de manera indirecta las células parietales e incrementa la liberación de histamina por células parecidas a enterocromafines (*enterochromaffin-like,* ECL) en el fondo del estómago y de gastrina por las células G del antro gástrico.

Las células ECL, el origen de la secreción gástrica de histamina, suelen encontrarse en proximidad cercana con las células parietales. La histamina actúa como un mediador paracrino, que se difunde de su sitio de liberación a células parietales cercanas, en las que activa receptores H_2. El sitio crítico de la histamina en la secreción gástrica de ácido se demuestra notablemente por la eficacia de los antagonistas del receptor H_2 para disminuir la secreción gástrica de ácido (*véase* más adelante en este capítulo).

La gastrina, que elaboran las células G antrales, es el inductor más potente de la secreción de ácido. Múltiples vías estimulan la liberación de gastrina, e incluyen activación por el SNC, distensión local y componentes químicos del contenido gástrico. La gastrina estimula la secreción de ácido de manera indirecta porque induce la liberación de histamina por células ECL; también tiene, como una acción menor, un efecto directo en las células parietales.

La somatostatina (SST), producida por las células D antrales, inhibe la secreción gástrica de ácido. La acidificación del pH luminal gástrico a <3 estimula la liberación de SST, que a su vez suprime la producción de gastrina en un asa de retroalimentación negativa. Las células que elaboran SST están disminuidas en pacientes con infección por *H.*

pylori y la consiguiente reducción del efecto inhibidor de la SST puede contribuir a la producción excesiva de gastrina.

Defensas gástricas contra el ácido. La concentración extremadamente alta de H^+ en la luz gástrica requiere grandes mecanismos de defensa para proteger el esófago y el estómago. La principal defensa del esófago es el esfínter esofágico inferior, que impide el reflujo de los contenidos gástricos ácidos al esófago. El estómago se protege a sí mismo del ácido por varios mecanismos que requieren un flujo sanguíneo adecuado de la mucosa, tal vez por la actividad metabólica y los requerimientos de oxígeno altos de la mucosa gástrica. Una defensa fundamental es la secreción de una capa de moco que protege las células epiteliales del estómago. El moco gástrico es soluble cuando se secreta pero forma rápidamente un gel insoluble que recubre la superficie mucosa del estómago, retarda la difusión de iones y previene el daño de la mucosa mediante macromoléculas como la pepsina. La producción de moco se estimula por las prostaglandinas E_2 e I_2, que también inhiben directamente la secreción gástrica de ácido por las células parietales. En consecuencia, el alcohol, la aspirina y otros medicamentos que inhiben la formación de prostaglandinas disminuyen la secreción de moco y predisponen al desarrollo de una enfermedad acidopéptica. Una segunda parte importante de la defensa normal de la mucosa es la secreción de iones bicarbonato por células epiteliales gástricas superficiales. El bicarbonato neutraliza el ácido en la región de las células mucosas y en consecuencia aumenta el pH y previene el daño mediado por ácido.

En la figura 36-1 se delinean la justificación y las bases farmacológicas para el tratamiento de las enfermedades acidopépticas. Se utilizan más comúnmente los inhibidores de la bomba de protón, seguidos de los antagonistas del receptor H_2 de histamina.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTÓN

Química; mecanismo de acción; farmacología. Los supresores más potentes de la secreción gástrica de ácido son los inhibidores de la H^+,K^+-ATPasa gástrica (bomba protónica) (fig. 36-2*A*). A las dosis usuales, estos medicamentos disminuyen la producción diaria de ácido (basal y estimulada) 80 a 95%. Se dispone para uso clínico de cinco inhibidores de la bomba de protón: *omeprazol* (PRILOSEC, RAPINEX, ZEGERID) y su isómero S, *esomeprazol* (NEXIUM), *lansoprasol* (PREVACID), *rabeprazol* (ACIPHEX) y *pantoprazol* (PROTONIX). Estos fármacos tienen sustituciones diferentes en sus grupos piridina, benzimidazol, o ambos, pero son notablemente similares en sus propiedades farmacológicas (*véase* Apéndice II). El omeprazol es una combinación racémica de isómeros R y S; el isómero S, esomeprazol (omeprazol S), se elimina menos rápidamente que el omeprazol R, lo que en teoría proporciona una ventaja terapéutica por el incremento de la semivida. A pesar de las afirmaciones al contrario, todos los inhibidores de la bomba de protón tienen una eficacia equivalente a dosis comparables.

Los inhibidores de la bomba de protón son profármacos que requieren activarse en un ambiente ácido. Una vez que se absorben a la circulación sistémica, el profármaco se difunde a las células parietales del estómago y se acumula en los canalículos secretorios de ácido. En este sitio, es activado por la formación de una sulfenamida tetracíclica catalizada por protón (fig. 36-2), que atrapa el fármaco de tal manera que no puede retrodifundirse a través de la membrana canalicular. A continuación, la forma activada se une de manera covalente con grupos sulfhidrilo de cisteínas en la H^+,K^+-ATPasa, inactivando de manera irreversible la molécula de la bomba. La secreción de ácido sólo se reanuda después de sintetizarse e insertarse moléculas de la bomba en la membrana luminal, proporcionando una supresión prolongada (hasta 24 a 48 h) de la secreción de ácido, a pesar de las semividas en plasma mucho más cortas (0.5 a 2 h) de los compuestos originales. Debido a que bloquean el paso final de la producción de ácido, los inhibidores de la bomba de protón son eficaces para suprimir el ácido prescindiendo de otros factores estimulantes.

A fin de evitar la degradación de los inhibidores de la bomba de protón por el ácido en la luz gástrica, las formas posológicas orales se proporcionan en diferentes formulaciones: 1) fármacos con cubierta entérica incluidos en cápsulas de gelatina (omeprazol, esomeprazol y lansoprazol); 2) gránulos con cubierta entérica en polvo para suspensión (lansoprazol); 3) tabletas con cubierta entérica (pantoprazol, rabeprazol y omeprazol), y 4) fármaco en polvo combinado con bicarbonato de sodio (omeprazol). Las tabletas de liberación tardía y de cubierta entérica sólo se disuelven en un pH alcalino, en tanto que la combinación de omeprazol con bicarbonato de sodio simplemente neutraliza el ácido gástrico; ambas estrategias mejoran de manera importante la biodisponibilidad oral de estos medicamentos lábiles al ácido. Hasta fecha reciente, el requerimiento de una cubierta entérica implicaba un desafío para proporcionar inhibidores de la bomba de protón a pacientes en quienes no se dispone de la vía oral de administración (Freston *et al.*, 2003). Estos enfermos y en los que es necesario suprimir de inmediato el ácido pueden tratarse en la actualidad por vía parenteral con pantoprazol o lansoprazol, ambos aprobados para administración intravenosa en Estados Unidos. Un bolo intravenoso aislado de 80 mg de pantoprazol inhibe la producción de ácido un 80 a 90% en el transcurso de una hora y esta inhibición persiste hasta 21 h, lo que permite que la dosificación una vez al día proporcione el grado deseado de hipoclorhidria. La dosis de pantoprazol intravenoso para la enfermedad por reflujo gastroesofágico aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos es de 40 mg/día hasta 10 días. Se utilizan dosis más altas (p. ej., 160 a 240 mg en dosis divididas) para el tratamiento de padecimientos hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison. En Europa, pero no en Estados Unidos, se dispone de una formulación intravenosa de esomeprazol.

Farmacocinética. Debido a que la activación del fármaco requiere un pH ácido en los canalículos ácidos de las células parietales y tomando en cuenta que el alimento estimula la producción de ácido, como ideal, estos medicamentos deben proporcionarse alrededor de 30 min antes de las comidas. La administración concurrente de alimento puede reducir un poco el índice de absorción de los inhibidores de la bomba de protón, pero se piensa que este efecto no es clínicamente importante. Cabría predecir que el uso concomitante de otros fármacos que inhiben la secreción de ácido, como los antagonistas del receptor H_2, disminuyan la

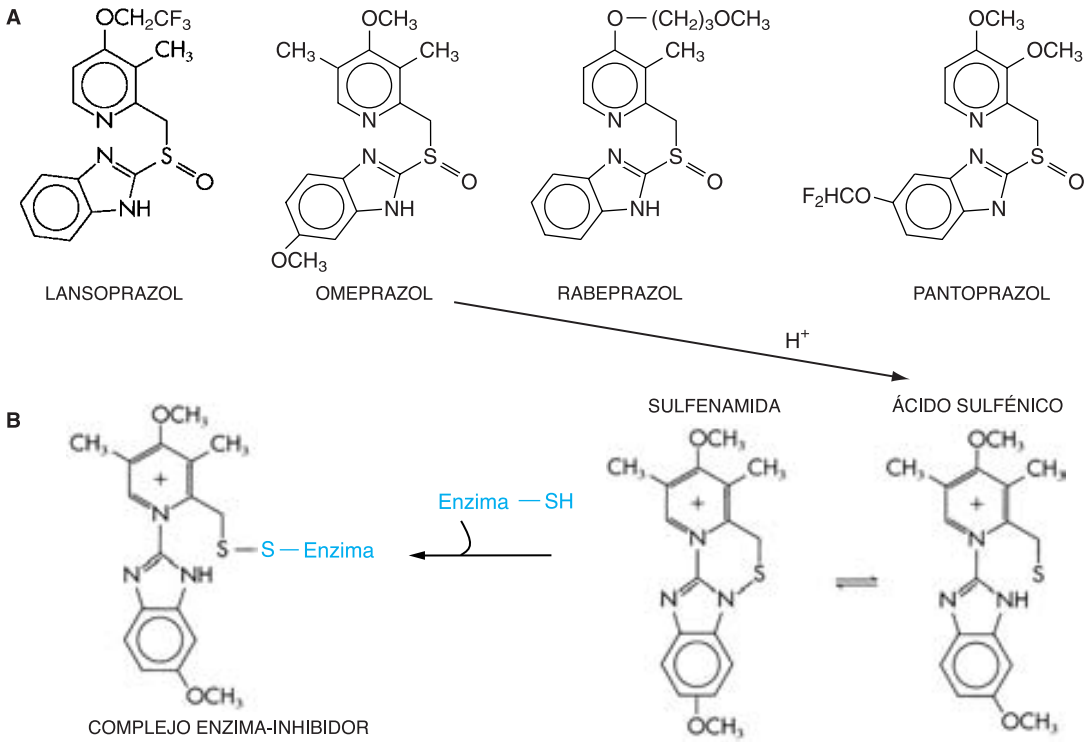


Figura 36-2. ***Inhibidores de la bomba de protón. A,*** Inhibidores de la H^+,K^+-ATPasa gástrica (bomba de protón). ***B,*** Conversión de omeprazol en una sulfenamida en los canalículos secretorios ácidos de las células parietales. La sulfenamida interactúa de manera covalente con grupos sulfhidrilo en la bomba de protón e inhibe así de manera irreversible su actividad. Los otros tres inhibidores de la bomba de protón sufren conversiones análogas.

efectividad de los inhibidores de la bomba de protón, pero se desconoce la importancia clínica de esta posible interacción.

Una vez que los inhibidores de la bomba de protón se encuentran en el intestino delgado, se absorben con rapidez, se unen de manera muy intensa a proteínas y se metabolizan extensamente por citocromo p450 (*cytochrome P450*, CYP) hepático, en particular CYP2C19 y CYP3A4. Se identificaron varias formas de CYP2C19. Es más probable que los asiáticos, en comparación con los caucásicos o los afroestadounidenses, tengan el genotipo CYP2C19 que se correlaciona con el metabolismo lento de inhibidores de la bomba de protón (23 comparado con 3%, respectivamente), un hecho que se ha sugerido que contribuye a la eficacia, toxicidad, o ambas, más alta en este grupo étnico (Dickson y Stuart, 2003). Aunque el genotipo CYP2C19 se correlaciona con la magnitud de la supresión gástrica de ácido por inhibidores de la bomba de protón en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, no se ha comprobado que el genotipo CYP2C19 prediga la eficacia clínica de estos medicamentos (Chong y Ensom, 2003).

Debido a que no todas las bombas o todas las células parietales se activan de manera simultánea, la supresión máxima de la secreción de ácido requiere varias dosis de inhibidores de la bomba de protón. Por ejemplo, tal vez se necesiten dos a cinco días de tratamiento con dosis una vez al día a fin de lograr la inhibición del 70% de las bombas de protón que se observa en estado constante (Wolfe y Sachs, 2000). Con mayor frecuencia, la dosificación inicial (p. ej., dos veces al día) reducirá el tiempo para obtener la inhibición plena pero aún no se comprueba que mejore el resultado final del paciente. Debido a que la inhibición de la bomba de protón es irreversible, se suprimirá la secreción de ácido durante 24 a 48 h, o más, hasta que se sintetizan nuevas bombas de protón y se incorporan en la membrana luminal de las células parietales.

La insuficiencia renal crónica no causa acumulación del medicamento con la dosificación una vez al día de inhibidores de la bomba de protón. Las afecciones hepáticas reducen sustancialmente la depuración de esomeprazol y lansoprazol. En consecuencia, se recomienda reducir la dosis de esomeprazol en pacientes con hepatopatía grave y debe considerarse el lansoprazol.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Los inhibidores de la bomba de protón suelen causar notablemente pocos efectos adversos. Las acciones secundarias más comunes son náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea. Se han publicado asimismo miopatía subaguda, artralgias, cefaleas y exantemas cutáneos. Como se comentó, los inhibidores de la bomba de protón son metabolizados por CYP hepático, y en consecuencia pueden interferir con la eliminación de otros fármacos que se depuran por esta vía. Se ha observado que los inhibidores de la bomba de protón interactúan con *warfarina* (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol y rabeprazol), *diazepam* (esomeprazol y omeprazol) y *ciclosporina* (omeprazol y rabeprazol). Entre los inhibidores de la bomba de protón, sólo el omeprazol inhibe CYP2C19 (y en consecuencia disminuye la depuración de *disulfiram, fenitoína* y otros medicamentos) e induce la expresión de CYP1A2 (incrementando en consecuencia la depuración de *imipramina*, varios medicamentos antipsicóticos, *tacrina* y *teofilina*).

El tratamiento prolongado con omeprazol disminuye la absorción de vitamina B_{12}, pero aún no se aclara la importancia clínica de este efecto. La pérdida de acidez gástrica también suele afectar la biodisponibilidad de medicamentos, *ketoconazol*, ésteres de *ampicilina* y sales de hierro.

Es mucho más frecuente y grave la hipergastrinemia con inhibidores de la bomba de protón que con antagonistas del receptor H_2 y

aproximadamente en 5 a 10% de quienes utilizan omeprazol por tiempo prolongado ocurren valores de gastrina >500 ng/L. La hipergastrinemia puede predisponer a hipersecreción de rebote del ácido gástrico cuando se suspende el tratamiento (*véase* más adelante en este capítulo) y asimismo promover el crecimiento de tumores gastrointestinales. En ratas, la administración prolongada de inhibidores de la bomba de protón causa hiperplasia de células parecidas a enterocromafines y el desarrollo de tumores gástricos carcinoides. Aunque las concentraciones de gastrina observadas en ratas son casi diez veces más altas de las que se observan en el hombre, preocupa este hallazgo por la posibilidad de complicaciones similares de los inhibidores de la bomba de protón en el hombre, en quien no existe una prueba inequívoca. Los inhibidores de la bomba de protón tienen un registro de seguimiento de 25 años aproximadamente de uso en todo el mundo sin que hayan surgido preocupaciones mayores sobre su seguridad (Klinkenberg-Knol *et al.*, 1994; Kuipers y Meuwissen, 2000).

Usos terapéuticos. Los inhibidores de la bomba de protón se utilizan principalmente para promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales y tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD), incluida esofagitis erosiva, complicada o que no responde al tratamiento con antagonistas del receptor H_2. Los inhibidores de la bomba de protón también son los fármacos fundamentales en el tratamiento de estados hipersecretorios patológicos, incluido el síndrome de Zollinger-Ellison. El lansoprazol lo aprobó la FDA para el tratamiento y la prevención de recurrencias de úlceras gástricas relacionadas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) en pacientes que utilizan continuamente estos medicamentos. Además, todos los inhibidores de la bomba de protón están aprobados por la FDA para disminuir el riesgo de recurrencia de úlceras duodenales relacionadas con infecciones por *H. pylori*. Las aplicaciones terapéuticas de los inhibidores de la bomba de protón se comentan ampliamente más adelante en este capítulo en "Trastornos acidopépticos específicos y estrategias terapéuticas".

Uso en niños. En niños, el omeprazol es seguro y eficaz en el tratamiento de la esofagitis erosiva y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD). Los pacientes más jóvenes suelen tener mayor capacidad metabólica, lo que explica la necesidad de dosis más altas de omeprazol por kilogramo en niños comparados con adultos.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2

La descripción del bloqueo selectivo del receptor H_2 de histamina fue un acontecimiento sobresaliente en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica (Black, 1993). Antes que se dispusiera de antagonistas del receptor H_2, el cuidado estándar incluía simplemente neutralizar el ácido en la luz gástrica, por lo general con resultados inadecuados. El antecedente prolongado de seguridad y eficacia con antagonistas del receptor H_2 dio lugar finalmente a que se dispusiera de estos medicamentos sin prescripción. Sin embargo, en la práctica clínica los inhibidores de la bomba de protón están sustituyendo cada vez más a los antagonistas del receptor H_2.

Química; mecanismos de acción; farmacología. Los antagonistas del receptor H_2 inhiben la producción de ácido por competencia reversible de la unión de histamina a los receptores H_2 en la membrana basolateral de las células parietales. En Estados Unidos se dispone de cuatro antagonistas del receptor H_2 diferentes, que varían principalmente en su farmacocinética (*véase* Apéndice II) y propensión a interacciones farmacológicas (fig. 36-3): *cimetidina* (TAGAMET), *ranitidina* (ZANTAC), *famotidina* (PEPCID) y *nizatidina* (AXID). Estos medicamentos son menos potentes que los inhibidores de la bomba de protón pero, no obstante, suprimen alrededor del 70% la secreción gástrica de ácido durante 24 h. Los antagonistas del receptor H_2 inhiben de manera predominante la secreción basal de ácido, lo que explica su eficacia en la supresión de la secreción nocturna de ácido. Debido a que el determinante más importante de la cicatrización de una úlcera duodenal es el grado de acidez nocturna, en la mayor parte de los casos la terapéutica adecuada es la dosis nocturna de antagonistas del receptor H_2. La ranitidina y la nizatidina también suelen estimular la motilidad GI, pero se desconoce la importancia clínica de tal efecto.

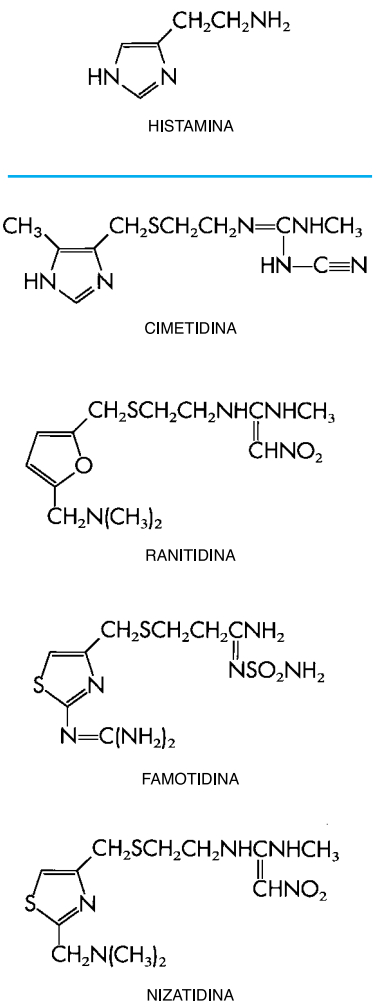


Figura 36-3. ***Histaminas y antagonistas del receptor H_2.***

Se dispone de los cuatro antagonistas del receptor H_2 para administración oral en productos para prescripción y sin receta; asimismo, de preparados intravenosos e intramusculares de cimetidina, ranitidina y famotidina. Cuando no existe la opción de la vía oral o nasogástrica, es posible administrar estos medicamentos en bolos intravenosos intermitentes o mediante venoclisis continua (cuadro 36-1). Esta última controla mejor el pH gástrico, pero no se ha comprobado que sea más eficaz para prevenir una hemorragia clínicamente importante en pacientes graves.

Farmacocinética. Los antagonistas del receptor H_2 se absorben rápidamente después de administrarlos por vía oral, y alcanzan concentraciones séricas máximas en el transcurso de 1 a 3 h. La absorción puede estimularse por alimento o disminuirse con antiácidos, pero probablemente estos efectos no tienen importancia clínica. Se obtienen con rapidez valores terapéuticos después de las dosis intravenosas y se conservan durante 4 a 5 h (cimetidina), 6 a 8 h (ranitidina) o 10 a 12 h (famotidina). A diferencia de los inhibidores de la bomba de protón, sólo un porcentaje pequeño de antagonistas del receptor H_2 se une a proteínas. Cantidades pequeñas (<10 a casi 35%) de estos medicamentos se metabolizan en el hígado, pero una afección hepática no es en sí misma una indicación para ajustar las dosis. Estos fármacos y sus metabolitos se excretan a través de los riñones por filtración y secreción tubular renal y es importante reducir las dosis de antagonistas del receptor H_2 en pacientes con disminución de la depuración de creatinina. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no depuran cantidades importantes de estos medicamentos.

Reacciones adversas e interacciones farmacológicas. Igual que los inhibidores de la bomba de protón, los antagonistas del receptor H_2 suelen tolerarse bien, con una incidencia baja (<3%) de efectos adversos. Las acciones secundarias suelen ser menores e incluyen diarrea, dolor de cabeza, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento; las menos comunes comprenden las que afectan el SNC (confusión, delirio, alucinaciones, lenguaje farfullante y dolores de cabeza), que ocurren principalmente con la administración intravenosa de estos medicamentos o en personas de edad avanzada. El uso de cimetidina en dosis altas por tiempo prolongado (en la actualidad es raro su empleo clínico) disminuye la unión de la testosterona al receptor de andrógeno e inhibe una CYP que hidroxila estradiol. Clínicamente, estos efectos pueden causar galactorrea en mujeres y ginecomastia, disminución de la cuenta de espermatozoides e impotencia en varones. Diversos informes asociaron antagonistas del receptor H_2 con varias discrasias sanguíneas, incluida trombocitopenia. Los antagonistas del receptor H_2 cruzan la placenta y se eliminan por la leche materna. Aunque estos fármacos no se han acompañado de un riesgo teratogénico palpable, conviene ser cauteloso cuando se utilizan en el embarazo (*véase* más adelante en este capítulo).

Todos los medicamentos que inhiben la secreción gástrica de ácido pueden alterar el índice de absorción y la biodisponibilidad subsecuente de antagonistas del receptor H_2 (*véase* "Antiácidos" más adelante en este capítulo). Las interacciones farmacológicas con antagonistas del receptor H_2 ocurren principalmente con cimetidina y su uso ha disminuido notablemente. La cimetidina inhibe la CYP (p. ej., CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6) y por consiguiente puede aumentar las concentraciones de diversos medicamentos que son sustratos para estas enzimas. La ranitidina también interactúa con las CYP hepáticas, pero con una afinidad de sólo 10% de la cimetidina; en consecuencia, la ranitidina apenas interfiere con el metabolismo hepático de otros fármacos. La famotidina y la nizatidina son incluso más seguras a este respecto, sin interacciones farmacológicas significativas mediadas por inhibición de la CYP hepática. El uso concomitante de antagonistas del receptor H_2 puede incrementar ligeramente la concentración sanguínea de alcohol, pero no es probable que sea clínicamente importante.

Usos terapéuticos. Las principales indicaciones terapéuticas de antagonistas del receptor H_2 son promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales, tratar la GERD no complicada y prevenir la ocurrencia de úlceras por estrés. En "Trastornos acidopépticos específicos y estrategias terapéuticas", más adelante en este capítulo, se proporciona información adicional sobre las aplicaciones terapéuticas de los antagonistas del receptor H_2.

TOLERANCIA Y REBOTE DE LOS MEDICAMENTOS SUPRESORES DE ÁCIDO

Se ha descrito bien tolerancia a los efectos supresores de ácido de los antagonistas del receptor H_2 y tal vez explica la disminución del efecto terapéutico con la administración continua del medicamento (Sandevik *et al.*, 1997). Es posible desarrollar tolerancia en el transcurso de tres días de iniciada la terapéutica y ser resistente al incremento posológico. En ocasiones la disminución de la sensibilidad a estos fármacos resulta del efecto de la hipergastrinemia secundaria a la estimulación de la liberación de histamina por células parecidas a enterocromafines (ECL). Los inhibidores de la bomba de protón no causan este fenómeno, a pesar de aumentos incluso mayores de la gastrina endógena, probablemente porque su sitio de acción es distal al efecto de la histamina en la liberación de ácido. Por otra parte, cuando se discontinúa cualesquiera de estas clases de medicamentos, puede haber

Cuadro 36-1
Dosis intravenosas de antagonistas del receptor H_2

	CIMETIDINA	RANITIDINA	FAMOTIDINA
Bolo intermitente	300 mg cada 6-8 h	50 mg cada 6-8 h	20 mg cada 12 h
Venoclisis continua	37.5-100 mg/h	6.25-12.5 mg/h	1.7-2.1 mg/h

incrementos de rebote de la secreción de ácido que indican posiblemente cambios en la función y justifican una disminución gradual del fármaco o sustitución con alternativas (p. ej., antiácidos) en pacientes con riesgo.

FÁRMACOS QUE INCREMENTAN LA DEFENSA DE LA MUCOSA

Análogos de la prostaglandina: misoprostol

Química; mecanismo de acción; farmacología. La prostaglandina E_2 (PGE_2) y la prostaciclina (PGI_2) son las principales prostaglandinas que sintetiza la mucosa gástrica. Se unen al receptor EP_3 en células parietales (*véase* cap. 26) y estimula la vía G_i, y en consecuencia disminuyen el AMP cíclico intracelular y la secreción gástrica de ácido. La PGE_2 también puede prevenir la lesión gástrica por efectos citoprotectores que incluyen estimulación de la secreción de mucina y bicarbonato y aumento del flujo sanguíneo de la mucosa. Aunque en animales de laboratorio dosis más pequeñas de las necesarias para suprimir el ácido suelen proteger la mucosa gástrica, en el hombre no se ha demostrado lo mismo de manera convincente; al parecer, el efecto clínicamente más importante es la supresión de ácido (Wolfe y Sachs, 2000). Debido a que los NSAID disminuyen la formación de prostaglandinas por inhibición de la ciclooxigenasa, los análogos sintéticos de la prostaglandina proporcionan una conducta lógica para reducir el daño de la mucosa inducido por NSAID (*véase* más adelante en este capítulo). El *misoprostol* (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE_1; CYTOTEC) es un análogo sintético de la prostaglandina E_1. Las modificaciones estructurales incluyen un grupo éster metilo adicional en C1 que aumenta la potencia y duración del efecto antisecretorio, transferencia de un grupo hidroxilo de C15 a C16, y adición de un grupo metilo que aumenta la bioactividad oral, la duración de la acción antisecretoria y la seguridad. El grado de inhibición de la secreción gástrica de ácido por misoprostol se relaciona directamente con la dosis; las orales de 100 a 200 μg inhiben de manera significativa la secreción basal de ácido (hasta 85 a 95%) o la estimulada por alimento (inhibición hasta 75 a 85%). La dosis usual que se recomienda para la profilaxia de úlceras es de 200 μg cuatro veces al día.

Farmacocinética. El misoprostol se absorbe rápidamente después de su administración oral y a continuación se desesterifica en forma rápida y extensa para formar ácido de misoprostol, el metabolito principal y activo del medicamento. Parte de esta conversión suele ocurrir en las células parietales. Una dosis aislada inhibe la producción de ácido en el transcurso de 30 min; el efecto terapéutico llega al máximo a los 60 a 90 min y dura hasta 3 h. El alimento y los antiácidos disminuyen el índice de absorción del misoprostol, lo que retrasa y disminuye las concentraciones máximas del metabolito activo en plasma. El ácido libre se excreta sobre todo por la orina, con una semivida de eliminación de 20 a 40 min aproximadamente.

Efectos adversos. Hasta en 30% de pacientes que reciben misoprostol ocurre diarrea, con dolor del abdomen y cólicos, o sin ellos. Al parecer se relacionan con la dosis y de manera característica se inician en el transcurso de las dos primeras semanas de iniciar la terapéutica y suelen resolverse de manera espontánea en el transcurso de una semana; en casos más graves o prolongados tal vez sea necesario discontinuar el medicamento. *El misoprostol puede causar exacerbaciones clínicas de enfermedades inflamatorias del intestino* (*véase* cap. 38) y debe evitarse en pacientes con estos trastornos. *Está contraindicado durante el embarazo* porque puede aumentar la contractilidad uterina.

Usos terapéuticos. El misoprostol está aprobado por la FDA para prevenir la lesión de la mucosa inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Sin embargo, rara vez se utiliza por sus efectos adversos y la inconveniencia de la dosificación cuatro veces al día. Se utilizan asimismo inhibidores de la bomba de protón y antagonistas del receptor H_2 a fin de disminuir los efectos secundarios gastrointestinales de los NSAID, pero sólo el lansoprazol está aprobado por la FDA para esta indicación.

SUCRALFATO

Química; mecanismo de acción; farmacología. Cuando existe daño inducido por ácido, la hidrólisis de proteínas de la mucosa mediada por pepsina contribuye a erosiones y ulceraciones de la mucosa. Este proceso puede inhibirse mediante polisacáridos sulfatados. El *sucralfato* (CARAFATE) es el octasulfato de sacarosa al que se añadió $Al(OH)_3$. En un ambiente ácido (pH <4), el sucralfato se somete a un enlace transversal (entrecruzamiento) extenso para producir un polímero viscoso, adherente, que se fija en las células epiteliales y los cráteres de úlceras hasta por 6 h después de una dosis aislada. Además de inhibir la hidrólisis de proteínas de la mucosa por la pepsina, el sucralfato puede tener efectos citoprotectores adicionales, que incluyen estimulación de la producción local de prostaglandinas y factor de crecimiento epidérmico. El sucralfato también une sales biliares; en consecuencia, algunos clínicos lo utilizan para tratar pacientes con síndrome de esofagitis o gastritis biliar (cuya existencia es motivo de controversia).

Usos terapéuticos. En los últimos años disminuyó el uso del sucralfato para el tratamiento de la enfermedad acidopéptica. No obstante, debido a que el aumento del pH gástrico puede ser un factor en el desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes graves, el sucralfato puede tener una ventaja sobre los inhibidores de la bomba de protón y los antagonistas del receptor H_2 para la profilaxia de úlceras por estrés (*véase* más adelante en este capítulo). Debido a su mecanismo de acción único, el sucralfato también suele utilizarse en varios otros padecimientos que se acompañan de inflamación/ulce-

Cuadro 36-2
Composición y capacidades de neutralización de preparados antiácidos populares

PRODUCTO	$Al(OH)_3$*	$Mg(OH)_2$*	$CaCO_3$*	SIMETICONA*	CAPACIDAD NEUTRALIZANTE DE ÁCIDO†
Tabletas					
Gelusil	200	200	0	25	10.5
Melox de disolución rápida	0	0	600	0	12
Mylanta de doble potencia	400	400	0	40	23
Riopan plus de doble potencia	Magaldrate, 1 080			20	30
Rolaids ricos en calcio		80	412	0	11
Tums EX	0	0	750	0	15
Líquidos					
Melox TC	600	300	0	0	28
Leche de magnesia	0	400	0	0	14
Mylanta de potencia máxima	400	400	0	40	25
Riopan	Magaldrate, 540			0	15

*Contenido, miligramos por tableta o por 5 ml. †Capacidad neutralizante de ácido, miliequivalentes por tableta o por 5 ml. En Estados Unidos el mercado de antiácidos es en líquido. La tendencia actual de "utilizar nuevamente" nombres comerciales bien conocidos para introducir nuevos productos que contienen un ingrediente activo diferente al esperado es una causa de confusión que puede representar un peligro para los pacientes. Los expertos en seguridad en medicamentos recomiendan a los clínicos referirse al ingrediente activo aunado al nombre (marca) comercial cuando seleccionan productos sin prescripción (populares).

ración de la mucosa que tal vez no respondan a la supresión de ácido, incluida mucositis oral (úlceras por radiación y aftosas) y gastropatía por reflujo biliar. Asimismo, se ha utilizado sucralfato por enema rectal en proctitis por radiación y úlceras rectales solitarias.

Debido a que el sucralfato se activa por ácido, debe tomarse con el estómago vacío 1 h antes de las comidas. Es necesario evitar la administración de antiácidos en el transcurso de 30 min después de una dosificación; la usual es 1 g cuatro veces al día (en una úlcera duodenal activa) o 1 g dos veces al día (para el tratamiento de sostén).

Efectos adversos. El efecto secundario más común del sucralfato es estreñimiento (alrededor del 2%). Ya que puede absorberse un poco de aluminio, es necesario evitar este medicamento en pacientes con insuficiencia renal que tienen el riesgo de sobrecarga de aluminio. Asimismo, en estos enfermos no deben combinarse antiácidos que contienen aluminio con sucralfato. Este último forma una capa viscosa en el estómago que puede inhibir la absorción de otros medicamentos, entre los que se incluyen fenitoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol y antibióticos de la fluoroquinolona. En consecuencia, el sucralfato debe tomarse cuando menos 2 h después de administrar otros fármacos. La naturaleza "pegajosa" del gel viscoso que produce el sucralfato en el estómago también puede propiciar bezoares en algunos pacientes, en particular en quienes presentan gastroparesia subyacente.

ANTIÁCIDOS

Aunque consagrados por tradición, los antiácidos se han sustituido en gran parte por medicamentos más eficaces y convenientes. No obstante, los pacientes continúan utilizándolos para una diversidad de indicaciones y es importante que la profesión médica conozca un poco su farmacología (*véase* cuadro 36-2 para una comparación de los preparados antiácidos de uso común).

Muchos factores, que incluyen buen sabor, determinan la efectividad y elección del antiácido. Aunque el bicarbonato de sodio neutraliza con efectividad el ácido, es muy hidrosoluble y se absorbe rápidamente en el estómago y las cargas de álcali y sodio pueden implicar un riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. Según el tamaño de la partícula y la estructura del cristal, el $CaCO_3$ neutraliza con rapidez y efectividad el H^+ gástrico, pero la liberación de CO_2 por el bicarbonato o antiácidos que lo contienen suele causar eructos, náuseas, disfunción abdominal y flatulencia. El calcio también puede inducir secreción de ácido por rebote, que requiere una administración más frecuente.

Las combinaciones de hidróxido de Mg^{2+} (que reaccionan rápidamente) y Al^{3+} (de reacción lenta) proporcionan

una capacidad de neutralización relativamente equilibrada y sostenida y muchos expertos las prefieren. El *megaldrato* es un complejo de hidroximagnesio de aluminato que se convierte rápidamente con el ácido gástrico en $Mg(OH)_2$ y $Al(OH)_3$ que se absorben mal y en consecuencia proporciona un efecto antiácido sostenido. Aunque en teoría las combinaciones fijas de magnesio y aluminio contrarrestan entre sí sus efectos adversos en el intestino (el Al^{3+} puede relajar el músculo liso del estómago y producir retraso del vaciamiento gástrico y estreñimiento, en tanto que el Mg^{2+} tiene los efectos opuestos), en la práctica no siempre se logra este equilibrio.

En muchos preparados antiácidos se incluye *simeticona*, un agente tensoactivo que puede disminuir la formación de espuma y en consecuencia el reflujo esofágico. Sin embargo, otras combinaciones fijas, en particular las que incluyen aspirina, que se venden para "indigestión ácida" son elecciones irracionales, potencialmente inseguras, en pacientes predispuestos a úlceras gastroduodenales y no deben utilizarse.

La eficacia relativa de los preparados antiácidos se expresa en miliequivalentes de capacidad de neutralización del ácido (definida como la cantidad de HCl 1N, expresada en miliequivalentes, que puede llevar a un pH de 3.5 en el transcurso de 15 min); según los requerimientos de la FDA, los antiácidos deben tener una capacidad de neutralización cuando menos de 5 meq por dosis. Debido a las discrepancias entre las capacidades de neutralización *in vitro* e *in vivo*, en la práctica las dosis del antiácido se ajustan simplemente para aliviar los síntomas. En úlceras no complicadas, se administran antiácidos por vía oral 1 a 3 h después de las comidas y al acostarse. Este régimen, que proporciona alrededor de 120 meq de una combinación de Mg-Al por dosis, puede ser casi tan eficaz como la dosificación convencional con un antagonista del receptor H_2. En síntomas graves o reflujo no controlado, pueden administrarse antiácidos con tanta frecuencia como 30 a 60 min. En general, los antiácidos deben proporcionarse en forma de suspensión, ya que probablemente tiene una capacidad de neutralización mayor que las formas posológicas en polvo o tabletas. Si se emplean estas últimas, deben masticarse muy bien para obtener un efecto máximo.

Los antiácidos se eliminan del estómago vacío en 30 min aproximadamente. Sin embargo, la presencia de alimento es suficiente para elevar el pH gástrico casi a 5 alrededor de 1 h y prolongar los efectos neutralizantes de los antiácidos durante unas 2 a 3 horas.

El grado de absorción de los antiácidos varía y en consecuencia sus efectos sistémicos. En general, casi todos estos medicamentos pueden elevar el pH urinario alrededor de una unidad de pH. Los antiácidos que contienen Al^{3+}, Ca^{2+} o Mg^{2+} se absorben en forma menos completa que los que contienen $NaHCO_3$. Cuando la función renal es normal, las acumulaciones moderadas de Al^{3+} y Mg^{2+} no implican ningún problema; sin embargo, en la insuficiencia renal, el Al^{3+} absorbido puede contribuir a osteoporosis, encefalopatía y miopatía proximal. Alrededor de 15% del Ca^{2+} que se administra por vía oral se absorbe y causa hipercalcemia pasajera. Aunque ello no es un problema en pacientes normales, la hipercalcemia tan pequeña como 3 a 4 g de $CaCO_3$ al día puede ser problemática en enfermos con uremia. Con anterioridad, cuando se administraban dosis grandes de $NaHCO_3$ y $CaCO_3$ comúnmente con leche o crema para el tratamiento de la úlcera péptica, ocurría con frecuencia el *síndrome de leche y alcalinos* (alcalosis, hipercalcemia e insuficiencia renal). En la actualidad es raro este síndrome y suele resultar del consumo prolongado de grandes cantidades de Ca^{2+} (cinco a 40 tabletas de 500 mg de carbonato de calcio al día) con leche. Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar el inicio insidioso de hipercalcemia, secreción reducida de hormona paratiroidea, retención de fosfato, precipitación de sales de Ca^{2+} en el riñón e insuficiencia renal.

Por la alteración del pH gástrico y urinario, los antiácidos pueden afectar varios medicamentos (p. ej., hormonas tiroideas, alopurinol y antimicóticos del imidazol), porque modifican los índices de disolución y absorción, biodisponibilidad y eliminación renal. Los antiácidos de Al^{3+} y Mg^{2+} también son notables por su propensión a quelar otros fármacos que se encuentran en el tubo gastrointestinal (GI) y formar complejos insolubles que pasan a través del tubo GI sin absorberse. En consecuencia, suele ser prudente evitar la administración concurrente de antiácidos y medicamentos para absorción sistémica. Es posible evitar casi todas las interacciones administrando los antiácidos 2 h antes o después de proporcionar otros fármacos.

OTROS SUPRESORES DE ÁCIDO Y CITOPROTECTORES

Los antagonistas del receptor muscarínico M_1 *pirenzepina* y *telenzepina* (*véase* cap. 7) pueden reducir la producción basal de ácido 40 a 50% y se han utilizado desde hace mucho tiempo para el tratamiento de pacientes con enfermedad ulcerosa péptica en otros países aparte de Estados Unidos. El receptor de acetilcolina (ACh) en la célula parietal en sí misma es del subtipo M_3 y se piensa que estos fármacos suprimen la estimulación neural de la producción de ácido por acciones en los receptores M_1 de ganglios intramurales (fig. 36-1). Debido a su eficacia relativamente mala, efectos secundarios anticolinérgicos importantes e indeseables y el riesgo de trastornos hematológicos (pirenzepina), rara vez se utilizan hoy en día.

Con la esperanza de proporcionar un inicio de acción más rápido y una supresión sostenida del ácido, se están desarrollando para uso clínico inhibidores reversibles de la H^+,K^+-ATPasa gástrica (p. ej., el derivado de la pirrolopiridazina AKU517). Se estudian asimismo antagonistas del receptor de gastrina CCK2 en células parietales. Aún es necesario determinar la función precisa que tendrán estos agentes en el tratamiento de trastornos acidopépticos.

En algunas partes de Asia se utiliza para el tratamiento de úlceras la *rebamipida* (ácido propiónico 2-[4-clorobenzoil-amino]-3[2{1*H*}-quinolinona-4-il]). Al parecer, tiene efecto citoprotector porque incrementa la generación de prostaglandinas en la mucosa gástrica y elimina especies de oxígeno reactivo. Asimismo, en Japón principalmente, se utiliza para el tratamiento de úlceras *ecabet* (GASTROM; ácido 12-sulfodehidroabiético monosódico), que al parecer aumenta la formación de PGE_2 y PGI_2. En Europa se ha utilizado con éxito moderado para el tratamiento de úlceras la *carbenoxolona*, un derivado del ácido glicirrízico que se encuentra en la raíz del orozuz. Aún no se aclara su mecanismo de acción exacto, pero es posible que altere la composición y cantidad de mucina. Desafortunadamente, la carbenoxolona inhibe la isoenzima tipo 1 de la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide, que protege al receptor mineralocorticoide de la nefrona distal de la activación por cortisol; en consecuencia, causa hipopotasiemia e hipertensión por activación excesiva del receptor mineralocorticoide (*véase* cap. 59). Los *compuestos de bismuto* (*véase* cap. 37) pueden ser tan eficaces como la cimetidina en pacientes con úlcera péptica y se prescriben con frecuencia combinados con antibióticos a fin de erradicar *H. pylori* y evitar la recurrencia de úlceras. Los compuestos de bismuto se unen a la base de la úlcera, promueven la producción de mucina y bicarbonato y tienen efectos antibacterianos importantes. Estos fármacos son un componente importante de muchos regímenes anti-*Helicobacter* (*véase* más adelante en este capítulo); sin embargo, dada la disponibilidad de medicamentos más eficaces, rara vez se utilizan compuestos de bismuto aislados como agentes citoprotectores.

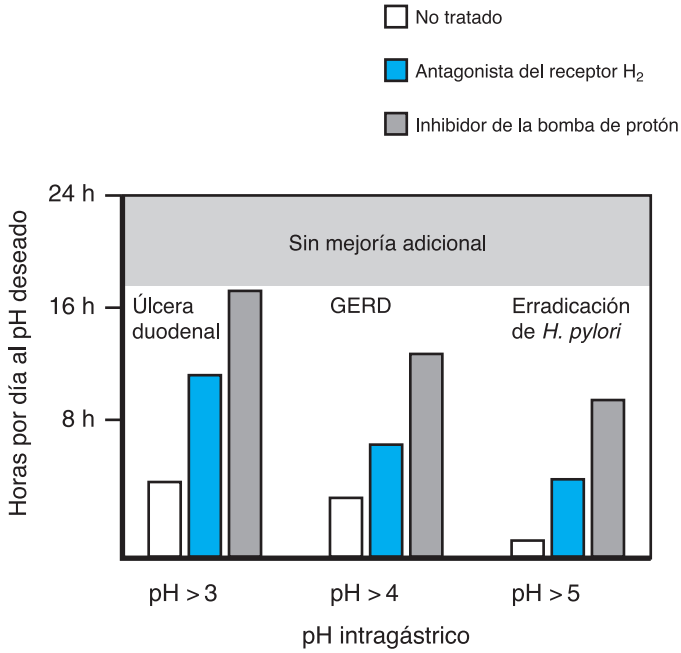


Figura 36-4. ***Éxito comparativo del tratamiento con inhibidores de la bomba de protón y antagonistas del receptor H_2.*** Los datos muestran los efectos de un inhibidor de la bomba de protón (administrado una vez al día) y un antagonista del receptor H_2 (proporcionado dos veces al día) para elevar el pH gástrico a los límites blanco (es decir, pH 3 en úlceras duodenales, pH 4 en GERD y pH 5 en la erradicación de *H. pylori* con antibióticos). (Adaptado de Wolfe y Sachs, 2000, con autorización.)

TRASTORNOS ACIDOPÉPTICOS ESPECÍFICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El éxito de los fármacos supresores de ácido en una diversidad de padecimientos depende críticamente de su capacidad para conservar el pH intragástrico arriba de un cierto blanco, por lo general un pH de 3 a 5; este blanco varía en cierto grado con la enfermedad que se trata (fig. 36-4).

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

En Estados Unidos, es común la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y se estima que uno de cada cinco adultos tiene síntomas de pirosis o regurgitación gastroesofágica cuando menos una vez a la semana. Aunque casi todos los casos siguen un curso relativamente benigno, en algunas personas la GERD puede causar esofagitis erosiva grave cuyas secuelas importantes incluyen formación de estrecheces y metaplasia de Barrett (sustitución del epitelio escamoso por epitelio cilíndrico intestinal), que a su vez se acompaña de un riesgo pequeño pero importante de adenocarcinoma. Casi todos los síntomas de GERD indican los efectos lesivos del contenido acidopéptico del reflujo en el epitelio esofágico y proporcionan la justificación para suprimir el ácido gástrico. Los objetivos de la terapéutica de la GERD son resolver completamente los síntomas y curar la esofagitis. A fin de obtener estos objetivos, son claramente más eficaces los inhibidores de la bomba de protón que los antagonistas del receptor H_2. Los índices de cicatrización después del tratamiento durante cuatro y ocho semanas con inhibidores de la bomba de protón fluctúan entre 80 y 90%, en tanto que las tasas de curación correspondientes con antagonistas del receptor H_2 son de 50 a 75%, respectivamente. De hecho, los inhibidores de la bomba de protón son tan eficaces que se aconseja su uso empírico como un ensayo terapéutico en quienes se sospecha que la GERD tiene un sitio en la patogénesis de los síntomas. Debido al espectro clínico amplio asociado con la GERD, la conducta terapéutica se adapta mejor a la gravedad de cada paciente (fig. 36-5). En general, la dosis óptima para cada enfermo se determina basándose en el control del síntoma y no se recomienda medir rutinariamente el pH esofágico para guiar la dosificación. Las estrecheces que acompañan a la GERD también responden mejor a inhibidores de la bomba

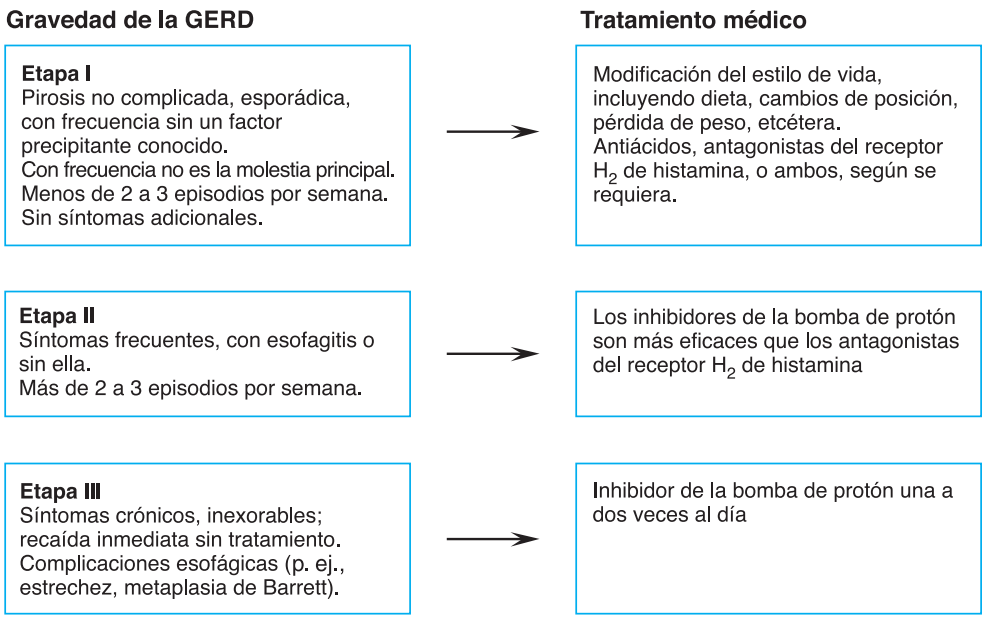


Figura 36-5. ***Lineamientos generales para el tratamiento médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD).*** Sólo se muestran los medicamentos que suprimen la producción de ácido o lo neutralizan. (Adaptado de Wolfe y Sachs, 2000, con autorización.)

de protón que a los antagonistas del receptor H_2; de hecho, el uso de los primeros reduce la necesidad de dilataciones esofágicas. Por desgracia, una de las otras complicaciones de la GERD, el esófago de Barrett, al parecer es más resistente al tratamiento, ya que se ha demostrado de manera convincente que ni la supresión de ácido ni la cirugía antirreflujo producen regresión de la metaplasia o disminuyen la incidencia de tumores.

En el cuadro 36-3 se incluye una lista de los resúmenes para el tratamiento de la GERD con inhibidores de la bomba de protón y antagonistas del receptor H_2 de histamina. Aunque algunos pacientes con síntomas leves de la enfermedad pueden tratarse con dosis nocturnas de antagonistas del receptor H_2, suelen requerirse dosis dos veces al día. Los antiácidos sólo se recomiendan para enfermos con episodios leves, poco frecuentes, de pirosis. En general, los medicamentos procinéticos (*véase* cap. 37) no son particularmente útiles para la GERD, sea solos o combinados con medicamentos que suprimen ácido.

La GERD es un padecimiento crónico que requiere tratamiento por tiempo prolongado. Algunos expertos aconsejan métodos de "disminución gradual" que intentan conservar la remisión sintomática disminuyendo la dosis del inhibidor de la bomba de protón o cambiándolo a un antagonista del receptor H_2. Otros expertos sugieren un tratamiento intermitente "por demanda" con inhibidores de la bomba de protón para alivio sintomático en pacientes que respondieron al inicio pero continúan presentando síntomas. Sin embargo, muchos enfermos seguirán necesitando inhibidores de la bomba de protón y varios estudios sugieren que estos medicamentos son mejores que los antagonistas del receptor H_2 para conservar la remisión en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD).

Síntomas graves y ácido intercurrente nocturno. En pacientes con síntomas graves de manifestaciones extraintestinales de la GERD, quizá

Cuadro 36-3

Regímenes farmacológicos antisecretorios para el tratamiento y sostén de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)

FÁRMACO	DOSIS
Antagonistas del receptor H_2	
Cimetidina	400*/800* mg *bid*
Famotidina	20/40 mg *bid*
Nizatidina	150*/300* mg *bid*
Ranitidina	150/300 mg *bid*
Inhibidores de la bomba de protón	
Esomeprazol	20/40 mg diarios/40* mg *bid*
Lansoprazol	30*/60* mg diarios/30* mg *bid*
Omeprazol	20/40* mg diarios/20* mg *bid*
Pantoprazol	40/80* mg diarios/40* mg *bid*
Rabeprazol	20/40* mg diarios/20* mg *bid*

bid, dos veces al día. *Señala uso no indicado en la etiqueta.

sea necesario administrar dos veces al día un inhibidor de la bomba de protón. Sin embargo, es difícil, si no imposible, que los pacientes se tornen aclorhídricos (incluso con dosis dos veces al día de inhibidores de la bomba de protón) y dos terceras partes o más de los enfermos continuarán produciendo ácido, en particular por las noches. Este fenómeno, llamado *ácido intercurrente nocturno*, se ha relacionado como una causa de los síntomas resistentes en algunos pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, las disminuciones del pH gástrico por la noche durante el tratamiento en general no se acompañan de reflujo ácido al esófago, y la justificación de la supresión de la secreción ácida nocturna (en caso de ser posible), está por establecerse. No obstante, los pacientes que continúan con síntomas durante la administración dos veces al día de inhibidores de la bomba de protón suelen tratarse añadiendo un antagonista del receptor H_2 por la noche. Si bien ello puede suprimir adicionalmente la producción de ácido, el efecto dura poco tiempo probablemente, como se describió, debido al desarrollo de tolerancia (Fackler *et al.*, 2002).

Tratamiento de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD). Con pruebas de grado variable, se ha relacionado el reflujo de ácido con una diversidad de síntomas atípicos, incluyendo dolor torácico no cardíaco, asma, laringitis, tos crónica y otros padecimientos de oídos, nariz y garganta. En algunos enfermos con estos trastornos se han utilizado con cierto éxito inhibidores de la bomba de protón, por lo general en dosis más altas y por periodos más prolongados que los que se utilizan en pacientes con síntomas más clásicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y embarazo. Se estima que en 30 a 50% de los embarazos ocurre pirosis, con una incidencia de casi 80% en algunas poblaciones (Richter, 2003). En la inmensa mayoría de los casos, la GERD se alivia poco después del parto y en consecuencia no representa la exacerbación de un padecimiento preexistente. No obstante, debido a su prevalencia alta y al hecho de que puede contribuir a las náuseas del embarazo, con frecuencia requiere tratamiento. La elección terapéutica en estos casos se complica por la escasez de datos sobre la mayor parte de los medicamentos de uso común. En general, casi todos los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la GERD corresponden a la categoría B de la FDA, con excepción del omeprazol (categoría C de la FDA).

Los casos leves de GERD durante el embarazo deben tratarse de manera conservadora; se considera que los medicamentos de primera línea son los antiácidos o el sucralfato. Si persisten los síntomas, pueden utilizarse antagonistas del receptor H_2 y en estos casos la ranitidina tiene el expediente de seguimiento mejor establecido. Los inhibidores de la bomba de protón se reservan para mujeres con síntomas rebeldes o enfermedad por reflujo complicada. Se considera que en estas pacientes el lansoprazol es la elección preferida entre los inhibidores de la bomba de protón, según datos en animales y la experiencia disponible en mujeres embarazadas.

Enfermedad ulcerosa péptica

La fisiopatología de la enfermedad ulcerosa péptica se considera mejor como un desequilibrio entre los factores de defensa de la mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandina, óxido nítrico y otros péptidos y factores del crecimiento) y los lesivos (ácido y pepsina). En promedio, los pacientes con úlceras duodenales producen más ácido que los testigos, en particular por la noche (secreción basal). Aunque en enfermos con úlceras gástricas la producción de ácido es normal o incluso está disminuida, rara vez, si acaso, ocurren úlceras cuando no existe por completo ácido. En estos pacientes tal vez contribuyen a la lesión, por concentraciones relativamente más bajas de ácido, una defensa de la mucosa muy débil y la producción reducida de bicarbonato. *H. pylori* y medicamentos exógenos, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), interactúan en formas complejas para producir una úlcera. Hasta 60% de las úlceras pépticas se acompañan de infección gástrica por *H. pylori*. Esta infección puede deteriorar la producción de somatostatina por células D y, con el tiempo, disminuir la inhibición de la producción de gastrina y dar por resultado un incremento de la producción de ácido y formación reducida de bicarbonato duodenal.

Los NSAID también se acompañan con mucha frecuencia de úlceras pépticas (hasta en 60% de los pacientes, en particular los que presentan complicaciones como hemorragia). Al parecer, la lesión tópica por la presencia luminal del medicamento tiene un sitio menor en la patogénesis de estas úlceras, como lo indica el hecho de que estas lesiones pueden ocurrir con dosis muy bajas de aspirina (10 mg) o la administración parenteral de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Por el contrario, los efectos de estos medicamentos son de mediación sistémica; el elemento crítico es la supresión de la forma constitutiva de ciclooxigenasa 1 (COX-1) en la mucosa y una disminución de la producción de las prostaglandinas citoprotectoras PGE_2 y prostaglandina I_2.

En el cuadro 36-4 se resumen las recomendaciones actuales para la farmacoterapia de úlceras gastroduodenales. Los inhibidores de la bomba de protón alivian los síntomas de úlceras duodenales y promueven con mayor rapidez la cicatrización que los antagonistas del receptor H_2, aunque las dos clases de medicamentos son muy eficaces en estos casos. La úlcera péptica es una enfermedad crónica y cabe esperar su recurrencia en el transcurso de un año en la mayoría de los pacientes que no reciben supresión profiláctica de ácido. Con el reconocimiento del sitio de *H. pylori* como un factor etiopatogénico mayor en gran parte de las úlceras pépticas (*véase* más adelante en este capítulo), la prevención de recaídas se dirige a eliminar este microorganismo del estómago. En la actualidad, se utiliza principalmente la supresión prolongada de ácido, uno de los aspectos fundamentales de la prevención de úlceras en pacientes negativos a *H. pylori* o, en algunos casos, a fin de prevenir al máximo recurrencias en enfermos que tuvieron complicaciones que ponen en peligro la vida.

Claramente, el pantoprazol o el lansoprazol intravenoso es el tratamiento de elección en pacientes con úlceras agudas con hemorragia. El beneficio teórico de la supresión máxima de ácido en estos casos es acelerar la cicatrización de la úlcera subyacente. Además, un pH gástrico más alto fomenta la formación del coágulo y retarda su disolución.

Tratamiento de la infección por Helicobacter pylori.

H. pylori, un bacilo gramnegativo, se asocia con gastritis y el desarrollo subsecuente de úlceras gástricas y duodenales, adenocarcinoma gástrico y linfoma de células B del estómago (Suerbaum y Michetti, 2002). Debido al sitio crítico de *H. pylori* en la patogénesis de las úlceras pépticas, el cuidado

Cuadro 36-4
Recomendaciones para el tratamiento de úlceras gastroduodenales

FÁRMACO	ÚLCERA ACTIVA	TERAPÉUTICA DE SOSTÉN
Antagonistas del receptor H_2		
Cimetidina	800 mg al acostarse/400 mg dos veces al día	400 mg al acostarse
Famotidina	40 mg al acostarse	20 mg al acostarse
Nizatidina/ranitidina	300 mg después de la cena o al acostarse/150 mg dos veces al día	150 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protón		
Lansoprazol	15 mg (DU; reducción del riesgo de NSAID) diariamente 30 mg (GU incluyendo asociada con NSAID) diariamente	
Omeprazol	20 mg/día	
Rabeprazol	20 mg/día	
Análogos de la prostaglandina		
Misoprostol	200 µg cuatro veces al día (prevención de úlcera asociada con NSAID)*	

DU, úlcera duodenal *(duodenal ulcer);* GU, úlcera gástrica *(gastric ulcer)*. *Sólo se ha demostrado directamente que 800 µg/día de misoprostol reducen el riesgo de complicaciones de la úlcera como perforación, hemorragia u obstrucción (Rostom *et al*., 2004).

estándar en pacientes con úlceras gástricas o duodenales es la erradicación de esta infección. A condición de que los pacientes no estén tomando NSAID, esta estrategia suprime casi completamente el riesgo de recurrencia de la úlcera. También está indicado erradicar *H. pylori* en el tratamiento de linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa del estómago que pueden regresar significativamente después de este tratamiento.

Se han propuesto muchos regímenes para erradicar *H. pylori.* La revisión de la literatura basada en pruebas sugiere que el régimen ideal en estos casos debe proporcionar una tasa de curación cuando menos de 80%. En la selección de un régimen de erradicación influyen cinco consideraciones importantes (Graham, 2000) (cuadro 36-5). Primero, los regímenes con un antibiótico aislado son ineficaces para erradicar la infección por *H. pylori* y conducen a resistencia microbiana. El tratamiento combinado con dos o tres antibióticos (aunados a la terapéutica supresora de ácido) se acompaña de la tasa más alta de erradicación de *H. pylori.* Segundo, un inhibidor de la bomba de protón o un antagonista del receptor H_2 aumentan significativamente la efectividad de los regímenes de antibióticos para *H. pylori* que contienen *amoxicilina* y *claritromicina.* Tercero, al parecer es mejor un régimen de 10 a 14 días de tratamiento que los regímenes terapéuticos de lapsos más cortos; en Estados Unidos, suele preferirse un curso terapéutico de 14 días. Cuarto, la adaptabilidad deficiente del paciente se relaciona con los efectos secundarios dependientes de los medicamentos, que presentan hasta la mitad de los pacientes que reciben regímenes con tres medicamentos, y la inconveniencia de regímenes con tres o cuatro fármacos administrados varias veces al día. Se dispone de empaques que combinan las dosis diarias en una unidad conveniente y pueden mejorar la adaptabilidad del paciente (cuadro 36-5). Finalmente, cada vez se reconoce más el surgimiento de resistencia a la claritromicina y el *metronidazol* como un factor importante en el fracaso para erradicar *H. pylori.* La resistencia a la claritromicina se relaciona con mutaciones que impiden la unión de los antibióticos a los ribosomas del patógeno y es un fenómeno de todo o nada. En contraste, la resistencia al metronidazol es relativa más bien que absoluta y puede incluir varias adaptaciones por las bacterias. Cuando existen pruebas *in vitro* de resistencia al metronidazol, debe utilizarse amoxicilina en lugar de ese fármaco. En áreas con una frecuencia alta de resistencia a claritromicina y metronidazol, suele ser eficaz el régimen terapéutico con cuatro medicamentos durante 14 días (tres antibióticos combinados con un inhibidor de la bomba de protón).

Úlceras relacionadas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Quienes utilizan NSAID por tiempo prolongado tienen 2 a 4% de riesgo de presentar una úlcera sintomática, hemorragia gastrointestinal o perforación. Como ideal, en pacientes con una úlcera deben suspenderse absolutamente estos medicamentos. Cuando es necesario continuar el tratamiento, pueden considerarse inhibidores selectivos de COX-2, aunque ello no elimina el riesgo de formación subsecuente de una úlcera, y la posible asociación de estos fármacos con sucesos cardiovasculares adversos exige cautela (*véase* cap. 25). Es posible que cicatricen las úlceras a pesar de continuar utilizando NSAID, cuando se utilizan medicamentos supresores de ácido, por lo general en dosis más altas y por tiempo considerablemente más prolongados que el de los regímenes estándar (p. ej., ocho semanas o más). Una vez más, son superiores los inhibidores de la bomba de protón a los antagonistas del receptor H_2 y el misoprostol a fin de promover la cicatrización de úlceras activas (tasas de cicatrización de 80 a 90% con inhibidores de la bomba de protón comparadas con 60 a 75% con antagonistas del receptor H_2)

Cuadro 36-5
Terapéutica de la infección por Helicobacter pylori

Triple tratamiento por 14 días: (inhibidor de la bomba de protón + claritromicina 500 mg + [metronidazol 500 mg o amoxicilina 1 g]) dos veces al día. (Pueden sustituirse la amoxicilina o el metronidazol con 500 mg de tetraciclina.)

Tratamiento cuádruple por 14 días: inhibidor de la bomba de protón dos veces al día + metronidazol 500 mg tres veces al día + (subsalicilato de bismuto 525 mg + tetraciclina 500 mg cuatro veces al día)

o

Antagonista del receptor H_2 dos veces al día + (subsalicilato de bismuto, 525 mg + metronidazol 250 mg + tetraciclina 500 mg) cuatro veces al día.

Dosis:

Inhibidores de la bomba de protón:	Antagonistas del receptor H_2:
Omeprazol: 20 mg	Cimetidina: 400 mg
Lansoprazol: 30 mg	Famotidina: 20 mg
Rabeprazol: 20 mg	Nizatidina: 150 mg
Pantoprazol: 40 mg	Ranitidina: 150 mg
Esomeprazol: 40 mg	

Véase Howden y Hunt, 1998.

y prevenir la recurrencia de úlceras gástricas y duodenales cuando se administran NSAID continuamente (Lanza, 1998).

Úlceras relacionadas con estrés. Las úlceras por estrés son úlceras gástricas o duodenales que ocurren en el contexto de una enfermedad profunda o un traumatismo que requiere cuidado intensivo. La causa de las úlceras relacionadas con estrés difiere poco de la de otras úlceras pépticas, incluidos ácido e isquemia de la mucosa. Debido a las limitaciones para la administración oral de medicamentos en muchos pacientes con úlceras relacionadas con estrés, se han utilizado extensamente antagonistas del receptor H_2 por vía intravenosa a fin de reducir la incidencia de hemorragias GI debidas a úlceras por estrés. En la actualidad, en que se dispone de inhibidores de la bomba de protón para administración intravenosa, es probable que se demuestre que son igual de benéficos. *Sin embargo, existe cierta preocupación sobre el riesgo de neumonía secundaria a la formación de colonias de bacterias en el estómago en un medio alcalino.* En estos casos, al parecer, el sucralfato proporciona una profilaxia razonable contra hemorragias, sin aumentar el riesgo de neumonía por aspiración, pero es menos conveniente (Cook *et al.*, 1998).

Síndrome de Zollinger-Ellison. Los pacientes con este síndrome forman gastrinomas pancreáticos o duodenales que estimulan la secreción de cantidades muy grandes de ácido, en ocasiones en casos de neoplasia endocrina múltiple tipo I. Ello suele conducir a una ulceración gastroduodenal grave y otras consecuencias de la hiperclorhidria no controlada. Los inhibidores de la bomba de protón son claramente los medicamentos de elección, por lo general administrando la dosis usual para úlceras pépticas dos veces al día con el objetivo terapéutico de reducir la secreción de ácido a 1 a 10 mmol/hora.

Dispepsia no ulcerosa. Este término se refiere a síntomas parecidos a úlceras en pacientes que carecen de una ulceración gastroduodenal franca. Puede asociarse con gastritis (con *H. pylori* o sin él) o el uso de NSAID, pero aún hay controversias sobre la patogénesis de este síndrome. Aunque en pacientes con dispepsia no ulcerosa se utiliza rutinariamente tratamiento empírico con fármacos supresores de ácido, no existen pruebas convincentes de su beneficio en estudios clínicos controlados.

RESUMEN CLÍNICO

El control de la enfermedad acidopéptica representa un triunfo importante de la farmacología moderna. Se considera que los inhibidores de la bomba de protón son superiores para suprimir el ácido en casi todas las enfermedades acidopépticas clínicamente importantes, incluidas la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas y úlceras inducidas por NSAID. Los inhibidores de la bomba de protón se utilizan asimismo combinados con antibióticos para erradicar la infección por *H. pylori* y en consecuencia participan en la prevención de úlceras pépticas recurrentes. Estos medicamentos han sustituido en gran parte el uso de misoprostol y sucralfato, aunque el último aún es una alternativa de costo bajo para la profilaxia contra úlceras por estrés. El retraso en la inhibición máxima de la secreción de ácido con inhibidores de la bomba de protón (tres a cinco días) los torna menos adecuados para utilizarse según se requieran para aliviar síntomas. Si bien los antagonistas del receptor H_2 son menos eficaces que los inhibidores de la bomba de protón para suprimir la secreción de ácido en estos casos, tienen un inicio de acción más rápido que los torna útiles para el tratamiento de síntomas leves o poco comunes dirigido al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

Black, J. Reflections on the analytical pharmacology of histamine H_2-receptor antagonists. *Gastroenterology,* **1993,** *105:*963–968.

Chong, E., and Ensom, M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy,* **2003,** *23:*460–471.

Cook, D., Guyatt, G., Marshall, J., *et al*. Comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med*., **1998,** *338:*791–797.

Dickson, E.J., and Stuart, R.C. Genetics of response to proton pump inhibitor therapy: clinical implications. *Am. J. Pharmacogenomics,* **2003,** *3:*303–315.

Fackler, W.K., Ours, T.M., Vaezi, M.F., and Richter, J.E. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology,* **2002,** *122:*625–632.

Freston, J., Chiu, Y.L., Pan, W.J., Lukasik, N., and Taubel, J. Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution. *Am. J. Health Syst. Pharm*., **2003,** *60:*1324–1329.

Graham, D.Y. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. *Gastroenterology,* **2000,** *118:*S2–S8.

Howden, C.W., and Hunt, R.H. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on the Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol*., **1998,** *93:*2330–2338.

Klinkenberg-Knol, E.C., Festen, H.P., Jansen, J.B., *et al*. Long-term treatment with omeprazole for refractory esophagitis: efficacy and safety. *Ann. Intern. Med*., **1994,** *121:*161–167.

Kuipers, E.J., and Meuwissen, S.G. The efficacy and safety of long-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, **2000,** *118:*795–798.

Lanza, F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.*, **1998,** *93:*2037–2046.

Richter, J.E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, **2003,** *32:*235–261.

Rostom, A., Dube, C., Wells, G., *et al*. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. In, *The Cochrane Library, Issue 2*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, **2004.**

Sandevik, A.K., Brenna, E., and Waldum, H.L. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion-tolerance and rebound. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **1997,** *11:*1013–1018.

Suerbaum, S., and Michetti, P. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *347:*1175–1186.

Wolfe, M.M., and Sachs, G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress related erosive syndrome. *Gastroenterology*, **2000,** *118:*S9–S31.

CAPÍTULO 37

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD INTESTINAL Y DEL FLUJO DE AGUA; ANTIEMÉTICOS; FÁRMACOS UTILIZADOS EN ENFERMEDADES BILIARES Y PANCREÁTICAS

Pankaj Jay Pasricha

Cuanto más tiempo vivo, más me convenzo de que la mitad de la infelicidad en el mundo procede de pocos impedimentos, de un conducto obstruido, de la presión del alimento en el sitio erróneo, de un duodeno o un píloro enfadado.

Sydney Smith (1771-1845)

INTRODUCCIÓN A LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

El tubo gastrointestinal se encuentra en un estado de contracción, absorción y secreción continuas, cuyo control es complejo, con contribuciones del músculo en sí mismo, nervios locales (es decir, el sistema nervioso entérico, SNE), el sistema nervioso central (SNC) y vías humorales (Furness y Sanger, 2002; Galligan, 2002; Hansen, 2003). De todos ellos, tal vez el regulador más importante de la función fisiológica del intestino es el SNE (fig. 37-1), que es un conjunto autónomo de nervios dentro de la pared del tubo gastrointestinal (GI), organizado en dos redes de neuronas conectadas: el *plexo mientérico (de Auerbach),* que se encuentra entre las capas musculares circular y longitudinal, y el *plexo submucoso (de Meissner),* situado abajo del epitelio. El primero tiene a su cargo el control motor, en tanto que el último regula la secreción, el transporte de líquidos y el flujo vascular.

El SNE tiene a su cargo la naturaleza en gran parte autónoma de casi toda la actividad gastrointestinal, que está organizada en programas relativamente precisos que responden a aferencias del ambiente local del intestino y el sistema nervioso central (SNC). Cada programa consiste en una serie de patrones complejos, pero coordinados, de secreción y movimiento que muestran variación regional y temporal. El programa de ayuno del intestino se denomina MMC (*complejo mioeléctrico migratorio [migrating myoelectric complex]* cuando se refiere a la actividad eléctrica y *complejo motor migratorio* cuando indica las contracciones concurrentes) y consiste en una serie de cuatro actividades fásicas. La más característica, fase III, consiste en grupos de contracciones rítmicas que abarcan segmentos cortos del intestino por un periodo de 6 a 10 min antes de proseguir caudalmente. Un ciclo de MMC completo (es decir, las cuatro fases) requiere alrededor de 80 a 110 min. El complejo motor migratorio se da en estado de ayuno, durante el cual ayuda a eliminar caudalmente desechos del intestino. Los ciclos de complejo motor migratorio son continuos en animales que se alimentan constantemente, pero es interrumpido por otro patrón de contracciones (el programa de alimentación) en los que se alimentan de manera intermitente, como el hombre. El programa de alimentación consiste en contracciones de alta frecuencia (12 a 15/min) que se propagan por segmentos cortos *(propulsión)* o son irregulares y no se propagan *(mezclado).*

El medio motor básico que utiliza el SNE para integrar sus programas es el reflejo peristáltico. Fisiológicamente, la peristalsis es una serie de respuestas reflejas a un bolo en la luz de un segmento determinado del intestino; el reflejo excitador ascendente origina la contracción del músculo circular en el lado bucal del bolo, en tanto que el reflejo inhibidor descendente causa relajación en el lado anal. El gradiente neto de presión desplaza el bolo en sentido caudal. A fin de producir estos reflejos se requieren tres elementos neurales, que tienen a su cargo las funciones sensorial, de relevo y efectora. Los factores luminales estimulan elementos sensoriales en la mucosa y conducen a un patrón coordinado de actividad muscular que está controlada directamente por las neuronas motoras del plexo mientérico a fin de proporcionar el componente efector del reflejo peristáltico. Las neuronas motoras reciben impulsos de interneuronas ascendentes y descendentes (que constituyen los sistemas de relevo y programación), que son de dos tipos amplios, excitadores e inhibidores. El principal neurotransmisor de las neuronas motoras excitadoras es la acetilcolina (*acetylcholine,* ACh), aunque también tienen cierta función las taquicininas, liberadas por estas neuronas en forma concurrente. El principal neurotransmisor en las neuronas motoras in-

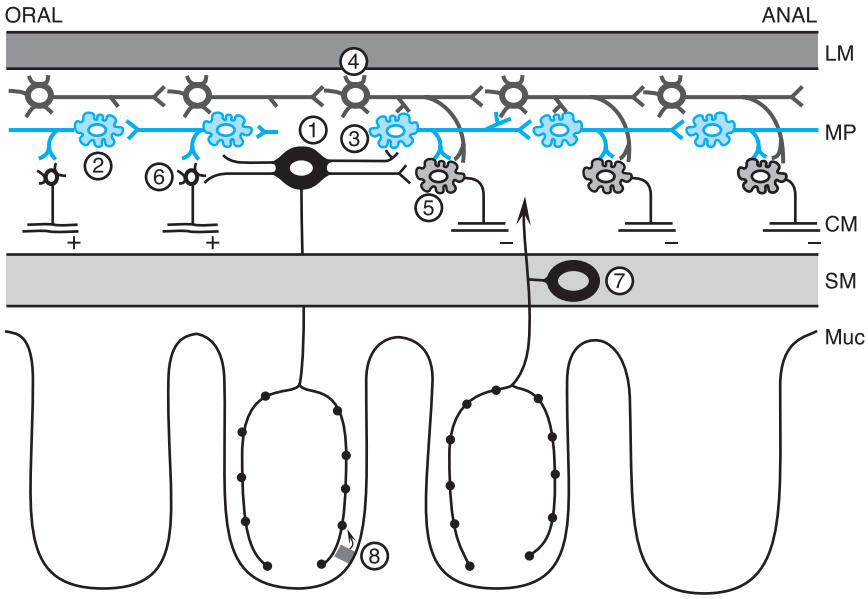


Figura 37-1. ***Red neuronal que inicia y genera la respuesta peristáltica.*** La estimulación de la mucosa origina la liberación de serotonina por células enterocromafines (8) que excitan la neurona aferente primaria intrínseca (1) que a continuación se comunica con interneuronas ascendentes (2) y descendentes (3) en las vías reflejas locales. El reflejo da por resultado contracción en el extremo oral a través de la neurona motora excitadora (6) y relajación aboral por la neurona motora inhibidora (5). Aquí se muestra que el complejo mioeléctrico migratorio (*véase* texto) se conduce por una cadena diferente de interneuronas (4). Se muestra asimismo otra neurona aferente primaria intrínseca con su cuerpo celular en la submucosa (7). MP, plexo mientérico *(myenteric plexus)*; CM, músculo circular *(circular muscle)*; LM, músculo longitudinal *(longitudinal muscle)*; SM, submucosa; Muc, mucosa. (Adaptado de Kunze y Furness, 1999, con autorización.)

hibidoras es al parecer el óxido nítrico (NO), aunque también puede haber contribuciones importantes del trifosfato de adenosina (ATP), el péptido intestinal vasoactivo y el péptido activador de adenililciclasa hipofisario (*pituitary adenylyl cyclase-activating peptide*, PACAP), todos los cuales se coexpresan de manera variable con la sintasa de óxido nítrico.

Este concepto de la interacción neural-muscular en el tubo GI puede ser excesivamente simple y es posible que sean importantes otros tipos celulares. Uno de ellos es la célula intersticial de Cajal, distribuida en la pared de intestino, que tiene a su cargo el establecimiento del ritmo eléctrico y en consecuencia el ritmo de las contracciones en diversas regiones del intestino. Estas células también pueden traducir o modular la comunicación neuronal al músculo, por mecanismos que aún deben estudiarse.

Acoplamiento de la excitación y contracción en el músculo liso gastrointestinal (GI)

El control de la tensión en el músculo liso gastrointestinal depende en gran parte de la concentración intracelular de Ca^{2+}. En general, hay dos tipos de acoplamiento de la excitación y contracción. Los receptores ionotrópicos pueden mediar cambios en el potencial de membrana, que a su vez activa canales del Ca^{2+} dependientes del voltaje para desencadenar una entrada de Ca^{2+} (acoplamiento electromecánico); receptores metabotrópicos activan varias vías de transducción de señal para liberar Ca^{2+} de los depósitos intracelulares (acoplamiento farmacomecánico). Existen asimismo receptores inhibidores en el músculo liso y suelen actuar *a través de* proteincinasa A (*protein kinase A*, PKA) y PKG, cuyas actividades de cinasa suelen conducir a hiperpolarización, disminución del Ca^{2+} citosólico e interacción reducida de actina y miosina. Como ejemplo, el NO puede inducir relajación a través de la activación de la guanililciclasa, la *vía* monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) y la abertura de varios tipos de canales del potasio.

GENERALIDADES SOBRE TRASTORNOS FUNCIONALES Y DE LA MOTILIDAD DEL INTESTINO

Los trastornos de la motilidad gastrointestinal son un grupo complejo y heterogéneo de síndromes cuya fisiopatología todavía no se comprende completamente. Las afecciones de la motilidad típicas incluyen acalasia del esófago (deterioro de la relajación del esfínter esofágico inferior acompañada de peristalsis esofágica defectuosa que da por resultado disfagia y regurgitación), gastroparesia (retraso del vaciamiento gástrico), formas miopática y neuropática de dismotilidad intestinal y otras. Estos trastornos pueden ser congénitos, idiopáticos o secundarios a enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes mellitus o esclerodermia). Este término también ha incluido tradicionalmente (y tal vez de manera imprecisa) trastornos, como síndrome de intestino irritable (*véase* más adelante en este capítulo) y dolor torácico no cardíaco, en el que las alteraciones en el procesamiento del dolor o de la función sensorial pueden ser más importantes que cualesquiera modalidades motoras asociadas. En casi todos estos trastor-

nos, el tratamiento aún es empírico y basado en el síntoma, lo que indica el desconocimiento de los desarreglos fisiopatológicos relacionados.

FÁRMACOS PROCINÉTICOS Y OTROS ESTIMULANTES DE LA CONTRACTILIDAD GASTROINTESTINAL (GI)

La activación directa de receptores muscarínicos, por ejemplo, con los medicamentos colinomiméticos antiguos (*véase* cap. 7), no es una estrategia muy eficaz para el tratamiento de trastornos de la motilidad GI porque estos fármacos aumentan las contracciones en una forma relativamente incoordinada que no produce o produce muy poca actividad propulsora neta. En contraste, los fármacos *procinéticos* son medicamentos que mejoran la motilidad GI coordinada y el tránsito de material en el tubo gastrointestinal. Aunque, cuando se libera ACh de neuronas motoras primarias en el plexo mientérico es el principal mediador inmediato de la contractilidad muscular, casi todos los medicamentos procinéticos útiles clínicamente actúan "corriente arriba" de la ACh, en sitios receptores en la neurona motora en sí misma, o incluso más indirectamente en neuronas uno o dos órdenes lejos de ellas. Aunque son diversos desde los puntos de vista farmacológico y químico, al parecer estos fármacos aumentan la liberación del neurotransmisor excitador en la unión del nervio y el músculo sin interferir con el patrón fisiológico normal y el ritmo de motilidad. En consecuencia, se conserva la coordinación de la actividad entre los segmentos del intestino necesaria para la propulsión del contenido luminal.

A continuación se comentan los medicamentos que se utilizan clínicamente para modificar la motilidad gastrointestinal.

Colinérgicos

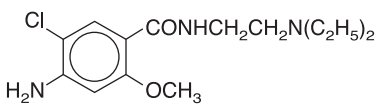
Derivados de la colina. Los efectos de la ACh en músculo liso son mediados en gran parte por dos tipos de receptores muscarínicos acoplados a la proteína G (*muscarinic-acetylcholine receptors*, mAChR), M_2 y M_3 (*véase* cap. 7), que se encuentran en el tubo GI en proporción de 4:1, respectivamente. Aunque el receptor M_3 es menos abundante es más importante; su activación aumenta el Ca^{2+} intracelular, un efecto mediado por la vía G_q-fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC)-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3). La ACh en sí misma no se utiliza farmacológicamente porque afecta todas las clases de receptores colinérgicos (nicotínico y muscarínico) y es degradada con rapidez por la acetilcolinesterasa. La modificación de la estructura de la ACh proporcionó medicamentos como el *betanecol* que tienen mayor selectividad de receptor y resisten la hidrólisis enzimática. Además de su falta de eficacia procinética real, el betanecol tiene efectos secundarios importantes que resultan de sus acciones muscarínicas amplias en la contractilidad y la secreción en el tubo GI y otros órganos. Estos efectos secundarios incluyen bradicardia, rubor, diarrea y cólicos, salivación y visión borrosa.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa. Estos fármacos inhiben la degradación de ACh por su esterasa (*véase* cap. 8), permitiendo en consecuencia que se acumule ACh en los sitios de liberación. A diferencia de los agonistas muscarínicos del receptor, estos medicamentos parasimpaticomiméticos no estimulan directamente el músculo sino que más bien aceleran los tiempos de tránsito GI incrementando los efectos contráctiles de la ACh que se libera en las uniones sináptica y neuromuscular. Entre estos estimulantes del músculo colinérgico, se ha utilizado fuera de lo indicado en la etiqueta el *metilsulfato de neostigmina* para algunos trastornos gastroenterológicos, en particular los que se acompañan de seudoobstrucción aguda del colon (síndrome de Ogilvie) e íleo paralítico. La dosis usual en casos agudos es de 2 a 2.5 mg de metilsulfato de neostigmina administrados por inyección intravenosa (IV) en el transcurso de 3 min con vigilancia continua del electrocardiograma (ECG), la presión arterial y la saturación de O_2. Debe estar a disposición atropina para casos de bradicardia grave (frecuencia cardíaca menor de 50 latidos por minuto [lpm]).

Antagonistas del receptor de dopamina

La dopamina se encuentra en cantidades importantes en el tubo GI y tiene varios efectos inhibidores en la motilidad, que incluyen reducción de las presiones del esfínter esofágico inferior e intragástrica. Estos efectos, que aparentemente resultan de supresión de la liberación de ACh de neuronas motoras mientéricas, son mediados por receptores dopaminérgicos D_2. Antagonizando el efecto inhibidor de la dopamina en neuronas motoras mientéricas, los antagonistas del receptor de dopamina son eficaces como fármacos procinéticos; tienen la ventaja adicional de aliviar las náuseas y vómitos por antagonismo de los receptores de dopamina en la zona desencadenante quimiorreceptora (*véase* más adelante en este capítulo). Los ejemplos de estos medicamentos son *metoclopramida* y *domperidona*.

Metoclopramida. ***Química, mecanismo de acción y propiedades farmacológicas.*** La metoclopramida (REGLAN) y otras benzamidas sustitutivas son derivados del ácido *para*-aminobenzoico y relacionados estructuralmente con la *procainamida*. La estructura química de la metoclopramida es:



METOCLOPRAMIDA

Sus mecanismos de acción son complejos e incluyen agonismo del receptor 5-HT_4, antagonismo 5-HT_3 vagal y central y posible sensibilización de receptores muscarínicos en músculo liso, además del antagonismo del receptor de dopamina. La metoclopramida es uno de los medicamentos procinéticos verdaderos más antiguos; su administración origina contracciones coordinadas que incrementan el tránsito. Sus efectos se limitan en gran parte al tubo digestivo alto, en donde aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones antrales y del intestino delgado. A pesar de tener efectos *in vitro* en la contractilidad de la musculatura lisa del colon, no tiene acciones clínicamente importantes en la motilidad del intestino grueso.

Farmacocinética. La metoclopramida se absorbe rápidamente después de su administración oral, sufre sulfatación y conjugación de glucurónido en el hígado y se excreta principalmente por la orina, con una semivida de 4 a 6 h. Las concentraciones máximas ocurren en el transcurso de 1 h de una dosis oral aislada; la acción perdura 1 a 2 horas.

Uso terapéutico. La metoclopramida se ha utilizado en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico a fin de proporcionar alivio sintomático de la esofagitis asociada, pero no para curarla. Es claramente menos eficaz que los medicamentos supresores de ácido modernos, como los inhibidores de la bomba de protón o los antagonistas del receptor H_2 de histamina, y en la actualidad rara vez se utilizan en estas indicaciones. La metoclopramida suele estar indicada en pacientes sintomáticos con gastroparesia, en quienes puede mejorar en forma leve a moderada el vaciamiento gástrico (Tonini *et al.*, 2004). La metoclopramida inyectable se utiliza como una medida coadyuvante en procedimientos médicos o diagnósticos, como intubación intestinal o radiografías de contraste del tubo gastrointestinal (GI). Aunque se ha utilizado en pacientes con íleo posoperatorio, al parecer, su capacidad para mejorar el tránsito en trastornos de la motilidad del intestino delgado es limitada. *En general, su mayor utilidad estriba en su capacidad para mejorar las náuseas y vómitos que suelen acompañar a los síndromes de dismotilidad gastrointestinal.* La metoclopramida también se ha utilizado en el tratamiento del hipo persistente, pero su eficacia en este padecimiento es equívoca, cuando mucho.

La metoclopramida se encuentra en presentaciones para dosis orales (tabletas y solución) y en un preparado parenteral para uso intravenoso o intramuscular. El límite usual de la dosis oral inicial es de 10 mg, 30 min antes de cada comida y al acostarse. Su acción se inicia en el transcurso de 30 a 60 min de una dosis oral. En pacientes con náuseas graves, puede administrarse una dosis inicial de 10 mg por vía intramuscular (inicio de acción a los 10 a 15 min) o intravenosa (la acción se inicia en 1 a 3 min). A fin de prevenir la emesis inducida por quimioterapia, la metoclopramida puede administrarse en venoclisis de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, en el transcurso de 15 min cuando menos, comenzando 30 min antes de iniciar la quimioterapia y repitiéndola según se requiera cada 2 o 3 h. De manera alternativa, puede administrarse una venoclisis continua (3 mg/kg de peso corporal antes de la quimioterapia, seguida de 0.5 mg/kg de peso corporal/h durante 8 h). La dosis pediátrica usual para gastroparesia es de 0.1 a 0.2 mg/kg de peso corporal por dosis, administrados 30 min antes de la comida y al acostarse.

Efectos adversos. Los principales efectos secundarios de la metoclopramida son extrapiramidales, como los que se observan con las fenotiazinas (*véase* cap. 18). Después de la administración intravenosa suelen ocurrir en forma aguda distonías, y los síntomas tipo parkinsoniano que pueden presentarse varias semanas después de iniciar el tratamiento suelen responder a la terapéutica con medicamentos anticolinérgicos o antihistamínicos y son reversibles cuando se suspende la metoclopramida. También puede ocurrir discinesia tardía con el tratamiento prolongado (meses a años) y ser irreversible. Al parecer, los efectos extrapiramidales se presentan más comúnmente en niños y adultos jóvenes y a dosis más altas. Igual que otros antagonistas de la dopamina, la metoclopramida también puede causar galactorrea por bloqueo del efecto inhibidor de la dopamina en la liberación de prolactina, pero este efecto adverso es relativamente raro en la práctica clínica. Se ha informado en ocasiones metahemoglobinemia en recién nacidos prematuros y a término completo que reciben metoclopramida.

Domperidona; antagonistas del receptor D_2

En contraste con la metoclopramida, la domperidona antagoniza de manera predominante el receptor de dopamina D_2 sin incluir de manera importante otros receptores. No se encuentra disponible para uso en Estados Unidos (MOTILIUM, otros) pero se ha utilizado en alguna otra parte y tiene actividad procinética moderada en dosis de 10 a 20 mg tres veces al día. Aunque no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica para causar efectos secundarios extrapiramidales, la domperidona tiene acciones en las partes del SNC que carecen de esta barrera, como las que regulan la emesis, la temperatura y la liberación de prolactina. Igual que en el caso de la metoclopramida, la domperidona al parecer no tiene efectos importantes en la motilidad gastrointestinal inferior. Otros antagonistas del receptor D_2 que se valoran como fármacos procinéticos incluyen la *levosulpirida,* el levoenantiómero del *sulpirido.*

Moduladores del receptor de serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) tiene un sitio importante en la función motora y secretoria normal del intestino (Talley, 2001) (*véase* cap. 11). De hecho, más de 90% de la 5-HT de la totalidad del cuerpo existe en el tubo gastrointestinal (GI). La mayor parte de esta 5-HT se produce en las células enterocromafines, una célula especializada que recubre la mucosa del intestino y libera rápidamente 5-HT en respuesta a estimulación química y mecánica (p. ej., bolos de alimento; fármacos nocivos como cisplatino; ciertas toxinas microbianas; agonistas del receptor adrenérgico, colinérgico y purinérgico). La 5-HT desencadena el reflejo peristáltico (fig. 37-1) estimulando neuronas sensoriales intrínsecas en el plexo mientérico (*a través de* receptores 5-HT variantes, $5HT_{1p}$ y mediante receptores 5-HT_4), y asimismo neuronas sensoriales vagales y espinales extrínsecas (*a través de* receptores 5-HT_3). Además, la estimulación de neuronas aferentes intrínsecas submucosas activa reflejos secretomotores que dan por resultado secreción epitelial. Los receptores 5-HT también se encuentran en otras neuronas del sistema nervioso entérico (SNE) en donde pueden ser estimulantes (5-HT_3 y 5-HT_4) o inhibidoras (5-HT_{1a}). Además, la serotonina también estimula la liberación de otros neurotransmisores, según el subtipo de receptor. En consecuencia, la estimulación por 5-HT_1 del fondo gástrico da por resultado liberación de óxido nítrico y reduce el tono de la musculatura lisa. La estimulación de neuronas motoras excitadoras con 5-HT_4 mejora la liberación de ACh en la unión neuromuscular y tanto los receptores 5-HT_3 como 5-HT_4 facilitan el señalamiento interneuronal.

En el desarrollo, 5-HT actúa como un factor neurotrófico para neuronas entéricas *a través de* los receptores 5-HT_{2B} y 5-hidroxitriptamina tipo 3.

La recaptación de serotonina por neuronas entéricas y el epitelio es mediada por el mismo mecanismo que la recaptación de 5-HT por neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central (SNC). En consecuencia, esta recaptación también se bloquea mediante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*véase* cap. 17), lo que explica el efecto secundario común de diarrea que acompaña al uso de estos medicamentos. En los últimos años, la modulación de los múltiples efectos complejos y en ocasiones opuestos de la 5-HT en la función motora del intestino se constituyó en un blanco importante para el desarrollo de fármacos.

Maleato de tegaserod. ***Química, mecanismo de acción y propiedades farmacológicas.*** El *tegaserod* (ZELNORM), un indol de aminoguanidina, se relaciona estructuralmente con la serotonina y es un agonista parcial 5-HT_4 con afinidad insignificante para otros subtipos de receptor (fig. 37-2). Tiene múltiples efectos en el tubo gastrointestinal. Estimula la motilidad y acelera el tránsito en esófago, estómago, intestino delgado y colon ascendente. Asimismo, estimula la secreción de cloruro. Hasta el momento, su eficacia clínica sólo se ha comprobado en mujeres con síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante (*véase* más adelante en este capítulo); sin embargo, se está estudiando este fármaco en varios otros trastornos, incluida gastroparesia. En pacientes con estreñimiento, el tegaserod origina una mejoría leve a moderada pero estadísticamente importante de la frecuencia de defecaciones, con menos efectos consistentes en otros parámetros como forma de las heces, meteorismo y dolor. La mejoría absoluta es moderada cuando mucho con una diferencia de sólo alrededor de una a dos defecaciones por semana entre los grupos con medicamento y placebo. Aún no se aclara si el fármaco tiene alguna eficacia mayor a este respecto que otros medicamentos que se utilizan para el estreñimiento. Los varones con estreñimiento también pueden responder al tegaserod, pero los estudios que existen no incluyen suficientes varones para demostrar un efecto estadísticamente importante.

En estudios clínicos, el tegaserod también disminuyó el meteorismo (un síntoma prominente en pacientes con síndrome de intestino irritable) y el dolor, pero aún no se aclara si ello representa un efecto independiente en nervios sensoriales o simplemente una consecuencia de la disminución de la distensión fecal o por aire del colon. Hasta el momento no existen pruebas de una modulación importante del señalamiento nociceptivo por los receptores 5-hidroxitriptamina tipo 4.

El tegaserod está disponible para administración oral en tabletas de 2 y 6 mg y está aprobado para uso en mujeres con síndrome de intestino irritable con predominancia de estreñimiento en dosis de 6 mg dos veces al día. También se aprobó para la terapéutica del estreñimiento crónico. Se han sugerido dosis más altas para otros efectos procinéticos (p. ej., estimulación del vaciamiento gástrico), pero aún no se validan clínicamente estos usos.

Luego de la administración oral, el tegaserod se absorbe parcialmente del intestino y alcanza concentraciones máximas en plasma después de 1 a 1.3 h. La absorción se retarda por la presencia de alimento en el estómago, de tal manera que es mejor administrarlo con el estómago vacío. Una vez que se encuentra en la circulación, aproximadamente 98% se une a proteínas del plasma. Se degrada por hidrólisis ácida antes de absorberse del estómago y por oxidación y glucuronidación en el hígado en tres metabolitos N-glucurónidos inactivos. Alrededor de dos

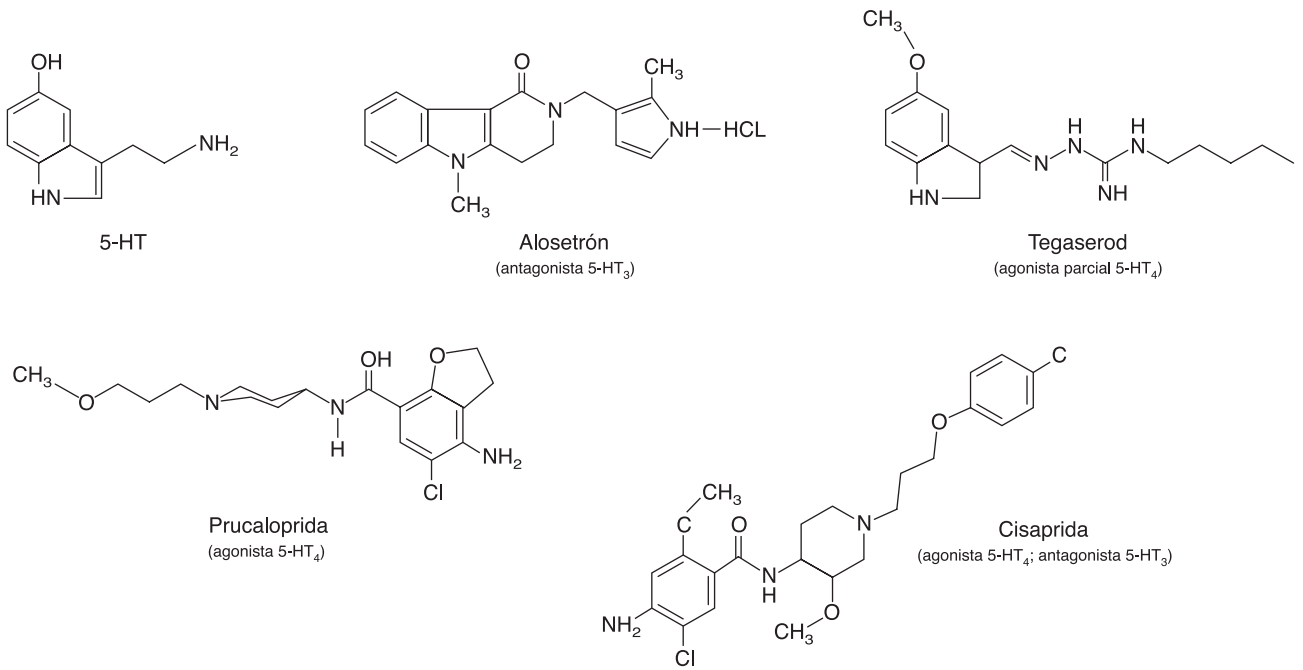


Figura 37-2. ***Ligandos de receptores 5-HT_3 y 5-HT_4 que modulan la motilidad gastrointestinal.***

tercios de la dosis de tegaserod administrada por vía oral se excreta sin modificar por las heces y el resto se elimina por la orina; tiene una semivida estimada de 11 h aproximadamente.

Los efectos secundarios más comunes del tegaserod son diarrea y dolor de cabeza y ocurren en un 10% de los pacientes. Al parecer, no tiene ninguna toxicidad cardíaca importante y aún no se identifican interacciones interfarmacológicas clínicamente importantes. No se requiere ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada o en enfermos con deterioro hepático o renal leve a moderado; sin embargo, no debe utilizarse en pacientes con alteraciones hepáticas o renales graves.

Cisaprida. La *cisaprida* (PROPULSID) es una benzamida de piperidinilo sustituida (fig. 37-2) que al parecer estimula receptores 5-HT_4 y aumenta la actividad de ciclasa de adenililo dentro de las neuronas. Asimismo, tiene propiedades antagonistas de 5-HT_3 débiles y puede estimular directamente músculo liso. Hasta fecha reciente era un fármaco procinético que se utilizaba comúnmente, en particular para la enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastroparesia. Sin embargo, en Estados Unidos ya no suele disponerse de este medicamento por su posibilidad de inducir arritmias cardíacas importantes y ocasionalmente fatales, incluida taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardias helicoidales *(torsades de pointes)*. Estas arritmias resultan de un intervalo QT prolongado a través de una interacción con subunidades formadoras de poros del canal del K^+ HERG. Los canales del K^+ HERG conducen la corriente rápida rectificadora de K^+ retardada que es importante para la repolarización normal del ventrículo (*véase* cap. 34). Las arritmias ventriculares inducidas por cisaprida ocurren con mayor frecuencia cuando se combina el medicamento con otros fármacos que inhiben citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) 3A4 (*véase* cap. 3); estas combinaciones inhiben el metabolismo de la cisaprida y originan concentraciones altas del medicamento en plasma. Debido a su asociación con arritmias ventriculares, está contraindicada la cisaprida en pacientes con un antecedente de intervalo QT prolongado, insuficiencia renal, arritmias ventriculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, anormalidades electrolíticas (p. ej., hipopotasiemia e hipomagnesiemia) o medicamentos concomitantes que se sabe prolongan el intervalo QT. En esta época, sólo se dispone de la cisaprida a través de un programa de investigación con acceso limitado para enfermos en los que han fallado todas las modalidades terapéuticas estándar y en quienes se llevó a cabo una valoración amplia, incluido un electrocardiograma.

Otros moduladores del receptor 5-HT_4. La *prucaloprida* (fig. 37-2) es un derivado de benzofurano y agonista específico del receptor 5-HT_4 que facilita la neurotransmisión colinérgica. Aumenta la contractilidad del colon en animales experimentales y estudios preliminares sugieren que acelera el tránsito del colon en el hombre. Se encuentra en investigación otro fármaco de esta clase, la *mosaprida.*

Agonistas de la motilina: macrólidos y eritromicina.

Química, efectos farmacológicos y mecanismo de acción. La motilina es una hormona peptídica de 22 aminoácidos que se encuentra en las células M gastrointestinales y asimismo en algunas células enterocromafines del intestino delgado alto. Es un fármaco contráctil potente del tubo GI alto. Sus concentraciones varían en asociación con el complejo motor migratorio y al parecer originan la amplificación, si no es que la inducción real, de la actividad fase III. Además, se encuentran receptores de motilina en las células de músculo liso y en neuronas entéricas. La *eritromicina* puede simular los efectos de la motilina, un descubrimiento que surgió de la ocurrencia frecuente de efectos secundarios GI con el uso de este antibiótico. Dicha propiedad la comparten en grados variables otros antibióticos macrólidos (*véase* cap. 46), que incluyen *oleandomicina, azitromicina* y *claritromicina.* Además de sus efectos parecidos a la motilina, que son más intensos a dosis más altas (250 a 500 mg), a dosis más bajas (p. ej., 40 a 80 mg) la eritromicina también puede actuar por otros mecanismos mal definidos que tal vez incluyen facilitación colinérgica.

La eritromicina induce la actividad del complejo motor migratorio fase III en perros y aumenta la contractilidad de músculo liso. Tiene múltiples efectos en la motilidad GI alta, aumenta la presión esofágica inferior y estimula la contractilidad gástrica y del intestino delgado. En contraste, no tiene acciones o si las tiene son muy pequeñas, en la motilidad del colon. A dosis mayores de 3 mg/kg, puede producir una contracción de tipo espástico en intestino delgado, que da por resultado cólicos, deterioro del tránsito y vómitos.

Uso terapéutico. El uso de la eritromicina como fármaco procinético mejor establecido es en pacientes con gastroparesia diabética, en los que mejora el vaciamiento gástrico en corto tiempo. Las contracciones gástricas estimuladas por eritromicina pueden ser intensas y causar "vaciamiento rápido" de alimento al intestino delgado relativamente sin digerir. Esta posible desventaja puede aprovecharse clínicamente para despejar el estómago de residuos no digeribles, como sondas de plástico o bezoares. Anecdóticamente, la eritromicina también ha sido benéfica en pacientes con dismotilidad del intestino delgado, como la que se observa en la esclerodermia, íleo o seudoobstrucción. El desarrollo rápido de tolerancia a la eritromicina, posiblemente por disminución de receptores de motilina, y los efectos indeseables del antibiótico (en este contexto) han limitado el uso de este medicamento como fármaco procinético. Se desarrollaron varios análogos sintéticos no antibióticos de la eritromicina y análogos peptídicos de la motilina; hasta la fecha, los resultados clínicos han sido desalentadores.

Una dosis estándar de eritromicina para estimulación gástrica es de 3 mg/kg por vía intravenosa o 200 a 250 mg por vía oral cada 8 h. Para estimulación del intestino delgado, puede ser más útil una dosis más pequeña (p. ej., 40 mg por vía intravenosa), ya que las dosis más altas pueden retardar en realidad la motilidad de este órgano.

Fármacos diversos para estimular la motilidad.

La hormona gastrointestinal colecistocinina (*cholecystokinin,* CCK) se libera del intestino en respuesta a las comidas y retrasa el vaciamiento gástrico. La *dexloxiglumida* es un antagonista del receptor CCK_1 (o CCK-A) que suele mejorar el vaciamiento gástrico y se investiga en Europa para el tratamiento de la gastroparesia y el síndrome de intestino irritable con prevalencia de estreñimiento. También se publicó que la clonidina es benéfica en pacientes con gastroparesia. En algunos enfermos con dismotilidad intestinal (*véase* más adelante en este capítulo), se utiliza asimismo *acetato de octreótido* (SANDOSTATIN), un análogo de la somatostatina.

En varios trastornos de la motilidad, el tratamiento eficaz no necesariamente requiere un método "neuroentérico". Uno de estos ejemplos es la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El reflujo de ácido se asocia con relajaciones pasajeras del esfínter esofágico inferior que ocurren sin una deglución. Debido a que el daño del esófago es causado finalmente por ácido, la terapéutica más eficaz de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es aún la supresión de la producción de ácido por el estómago (*véase* cap. 36). Ni la metoclopramida ni la cisaprida en sí misma son eficaces particularmente en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, un nuevo método en investigación se basa en la supresión de las relajaciones pasajeras del esfínter esofágico inferior, como la que se obtiene por antagonistas del receptor CCK_1 (p. ej., *loxiglumida*), agonistas de ácido aminobutírico gamma (*γ-aminobutyric acid,* GABA) (p. ej., *baclofén*) e inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (NO).

Otros fármacos que suprimen la motilidad.

Los relajantes de músculo liso, como los nitratos orgánicos y antagonistas del canal del Ca^{2+} (*véase* cap. 31) suelen producir alivio temporal, si acaso parcial, de los síntomas en trastornos de la motilidad como acalasia, en

los que no se relaja el esfínter esofágico inferior y da por resultado una obstrucción funcional al paso del alimento y dificultades graves en la deglución. Una conducta más reciente se basa en el uso de *toxina botulínica*, que se inyecta directamente en el esfínter esofágico inferior a través de un endoscopio, en dosis de 80 a 200 U (Zhao y Pasricha, 2003). Este agente potente inhibe la liberación de ACh de las terminaciones nerviosas (*véase* cap. 9) y puede producir parálisis parcial del músculo esfínter, con mejorías importantes de los síntomas y la depuración esofágica. Sin embargo, su efecto desaparece en un periodo de varios meses y se requieren inyecciones repetidas. También se está utilizando cada vez más la toxina botulínica en otros padecimientos gastrointestinales, como fisuras anales crónicas.

LAXANTES, CATÁRTICOS Y TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO

Generalidades del flujo gastrointestinal (GI) de agua y electrólitos. El principal determinante del volumen y la consistencia de las heces es la cantidad de líquido; normalmente, el agua constituye 70 a 85% del peso total de las heces. El contenido neto de líquido de las heces refleja un equilibrio entre el ingreso luminal (consumo y secreción de agua y electrólitos) y el egreso (absorción) a todo lo largo del tubo gastrointestinal (GI). El desafío diario para el intestino consiste en extraer agua, minerales y nutrientes del contenido luminal y dejar un fondo común de líquido manejable para la expulsión apropiada de materiales de desecho a través del proceso de la defecación. Normalmente, en el intestino delgado ingresan diariamente alrededor de 8 a 9 L de líquido de fuentes exógenas y endógenas (fig. 37-3). La absorción neta de agua ocurre en el intestino delgado en respuesta a gradientes osmóticos que resultan de la captación y secreción de iones y la absorción de nutrientes (principalmente azúcares y aminoácidos), y sólo alrededor de 1 a 1.5 L cruzan la válvula ileocecal. A continuación, el colon extrae la mayor parte del líquido restante y deja alrededor de 100 ml de agua fecal diariamente.

En circunstancias normales, estas cantidades se encuentran bastante dentro de los límites de la capacidad total de absorción del intestino delgado (alrededor de 16 L) y el colon (4 a 5 L). Mecanismos neurohumorales, patógenos y fármacos pueden alterar estos procesos y dar por resultado cambios en la secreción o absorción de líquido por el epitelio intestinal. La alteración de la motilidad también contribuye en forma general a este proceso, ya que el grado de absorción es paralelo al tiempo de tránsito. Cuando disminuye la motilidad y se extrae el exceso de líquido, las heces pueden condensarse e impactarse y causar estreñimiento. Cuando se excede la capacidad del colon para absorber líquido ocurrirá diarrea.

Estreñimiento: principios generales de la fisiopatología y el tratamiento. Las definiciones científicas se basan principalmente en el número de defecaciones; en casi todas las encuestas se observó que la frecuencia normal de defecación con una dieta occidental es cuando menos tres veces a la semana. Sin embargo, los pacientes utilizan el término *estreñimiento* no sólo para una disminución de la frecuencia sino también para dificultades en el inicio o la eliminación, la expulsión de heces duras o de volumen pequeño o una sensación de evacuación incompleta. Según encuestas por cuestionarios, 25% de la población estadounidense, más comúnmente mujeres y personas de edad avanzada, se quejan de estreñimiento. Una encuesta de las defecaciones de adultos en Estados Unidos demostró que 18% de quienes respondieron utilizaba laxantes cuando menos una vez al mes, pero casi una tercera parte de los que los empleaban no tenía estreñimiento. Aproximadamente 2.5 millones anuales de visitas a médicos se atribuyen a estreñimiento.

El estreñimiento tiene muchas causas reversibles o secundarias que incluyen falta de fibra dietética, fármacos, alteraciones hormonales, trastornos neurógenos y enfermedades sistémicas. En casi todos los casos de estreñimiento crónico no se encuentra una causa específica. Hasta 60% de pacientes que presentan estreñimiento tendrá un tránsito normal del colon. Estos enfermos tienen síndrome de intestino irritable o definen el estreñimiento en términos diferentes a la frecuencia de defecaciones (p. ej., cambios en la consistencia, esfuerzo excesivo o una sensación de evacuación incompleta). En el resto, suele intentarse

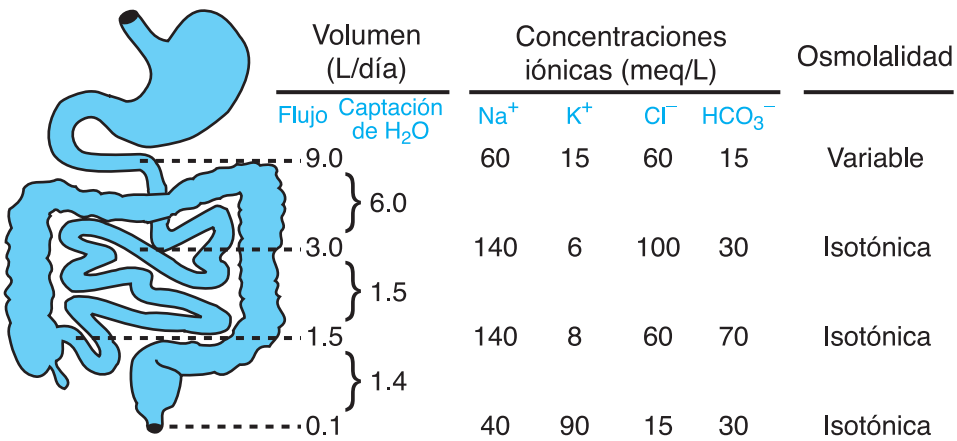


Figura 37-3. ***Volumen y composición aproximados del líquido que cursa diariamente por los intestinos delgado y grueso.*** De los 9 L de líquido que llegan al intestino delgado cada día, 2 L provienen de la dieta y 7 L de secreciones (salivales, gástricas, pancreáticas y biliares). La capacidad de absorción del colon es de 4 a 5 L/día.

categorizar la fisiopatología subyacente como un trastorno de retraso del tránsito en el colon por un defecto subyacente en la motilidad del mismo o, menos comúnmente, un trastorno aislado de la defecación o la evacuación (trastorno de la salida) debido a disfunción del aparato neuromuscular de la región rectoanal. La motilidad del colon tiene a su cargo mezclar el contenido luminal a fin de promover la absorción de agua y desplazarlo de los segmentos proximal a distal mediante contracciones propulsoras. El mezclado en el colon se lleva a cabo en una forma similar a la del intestino delgado; mediante contracciones estacionarias de duración corta o prolongada (no propulsora). Las contracciones propulsoras en el colon incluyen contracciones migratorias gigantes, que también se conocen como acciones colónicas en masa o movimientos en masa, que se propagan caudalmente en tramos extensos del colon y causan la transferencia en masa de heces del colon derecho al izquierdo una o dos veces al día. En consecuencia, las alteraciones de la motilidad pueden tener efectos complejos en las defecaciones. La "disminución de la motilidad" del tipo de acción en masa y el "incremento de la motilidad" del tipo no propulsor pueden conducir a estreñimiento. En cualquier paciente determinado, con frecuencia no es obvio el factor predominante. En consecuencia, la conducta farmacológica en el estreñimiento sigue siendo empírica y se basa, en casi todos los casos, en principios inespecíficos.

En muchos casos, es posible corregir el estreñimiento adhiriéndose a una dieta abundante en fibra (20 a 30 g/día), un consumo adecuado de líquidos, hábitos de defecación y entrenamiento apropiados y evitar medicamentos que causan estreñimiento. Sin embargo, la asociación entre estreñimiento y consumo de líquidos o ejercicio no ha soportado el escrutinio científico. El estreñimiento relacionado con medicamentos suele corregirse utilizando fármacos alternativos cuando es posible, o ajustando las dosis. Si no son adecuadas ni realistas las medidas no farmacológicas solamente (p. ej., por edad avanzada o enfermedad), pueden complementarse con agentes que forman volumen o laxantes osmóticos. Cuando se utilizan laxantes estimulantes, debe administrarse la dosis más baja eficaz y por el periodo más corto posible a fin de evitar abuso. Además de perpetuar la dependencia a medicamentos, el hábito de laxantes puede conducir a pérdida excesiva de agua y electrólitos; es posible que ocurra aldosteronismo secundario si la pérdida de volumen es importante. Se ha informado esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas e hipoalbuminemia y osteomalacia debida a la pérdida excesiva de calcio por las heces.

Además de tratar el estreñimiento, los laxantes se utilizan con frecuencia antes de procedimientos quirúrgicos, radiológicos y endoscópicos en los que es conveniente vaciar el colon.

Suelen utilizarse de manera intercambiable los términos *laxantes, catárticos, purgantes, aperientes* y *evacuantes.* Sin embargo, hay una distinción entre *laxante* (evacuación de material fecal formado del recto) y *catarsis* (eliminación de material fecal no formado, por lo general acuoso, de la totalidad del colon). Casi todos los medicamentos que se utilizan comúnmente tienen efecto laxante, pero algunos son en realidad catárticos que actúan como laxantes en dosis bajas.

Los laxantes suelen actuar en una de las formas siguientes: 1) incremento de la retención intraluminal de líquido por mecanismos hidrofílicos u osmóticos; 2) disminución de la absorción de líquido por efectos en el transporte de líquidos y electrólitos en los intestinos delgado y grueso; 3) alteración de la motilidad por inhibición de las contracciones de segmentación (no propulsoras) o propulsoras estimulantes. Con base en sus acciones, los laxantes pueden clasificarse como se muestra en el cuadro 37-1; sus efectos conocidos en la motilidad y la secreción se encuentran en el cuadro 37-2. Sin embargo, estudios recientes indican una gran superposición entre las categorías tradicionales. Una diversidad de laxantes, tanto agentes osmóticos como estimulantes, aumentan la actividad de la sintasa de NO y la biosíntesis de factor activador de plaquetas en el intestino. Este último es un mediador fosfolípido proinflamatorio que estimula la secreción colónica y la motilidad GI (Izzo *et al.*, 1998). El óxido nítrico también puede estimular la secreción intestinal e inhibir contracciones segmentadoras en el colon, promoviendo en consecuencia defecaciones (laxantes). Los fármacos que reducen la expresión de sintasa de NO o su actividad pueden prevenir los efectos laxantes del aceite de ricino, la cáscara y el bisacodilo (pero no del sen) y asimismo del sulfato de magnesio.

Un medio alternativo para clasificar los laxantes es por el tipo de efectos que producen las dosis clínicas usuales (cuadro 37-3).

Cuadro 37-1
Clasificación de laxantes

1. Fármacos activos en la luz
a. Coloides hidrofílicos; agentes que forman volumen (salvado, *psyllium, etc.*)
b. Agentes osmóticos (sales o azúcares inorgánicos no absorbibles)
c. Agentes humectantes de las heces (tensoactivos) y emolientes (docusato, aceite mineral)

2. Estimulantes o irritantes inespecíficos (con efectos en la secreción de líquido y la motilidad)
Difenilmetanos (bisacodilo)
Antraquinonas (sen y cáscara)
Aceite de ricino

3. Agentes procinéticos (que actúan principalmente en la motilidad)
Agonistas del receptor 5-HT_4
Agonistas del receptor opioide

Fibra y suplementos dietéticos

En circunstancias normales, el volumen, la suavidad y la hidratación de las heces dependen del contenido de fibra de la dieta. La fibra se define como la parte del alimento que resiste la digestión enzimática y llega en gran parte al colon sin modificarse. Las bacterias del colon fermentan la fibra

Cuadro 37-2

Resumen de los efectos de algunos laxantes en la función intestinal

	INTESTINO DELGADO		COLON		
AGENTE	*Tiempo de tránsito*	*Combinación de contracciones*	*Contracciones propulsoras*	*Acciones en masa*	*Agua en las heces*
Fibra dietética	↓	?	↑	?	↑
Magnesio	↓	—	↑	↑	↑↑
Lactulosa	↓	?	?	?	↑↑
Metoclopramida	↓	?	↑	?	—
Cisaprida	↓	?	↑	?	↑
Eritromicina	↓	?	?	?	?
Naloxona	↓	↓	—	—	↑
Antraquinonas	↓	↓	↑	↑	↑↑
Difenilmetanos	↓	↓	↑	↑	↑↑
Docusatos	—	?	?	?	—

CLAVE: ↑, aumentada; ↓, disminuida; ?, no se dispone de datos; —, sin efecto en este parámetro. Modificado de Kreek, 1994, con autorización.

en grados variables, según su naturaleza química y solubilidad hídrica. La fermentación de la fibra tiene dos efectos importantes: 1) produce ácidos grasos de cadena corta que son tróficos para el epitelio del colon y 2) aumenta la masa bacteriana. Aunque la fermentación de la fibra suele disminuir el agua de las heces, los ácidos grasos de cadena corta también suelen tener un efecto procinético y el incremento de la masa bacteriana puede contribuir a un aumento del volumen de las heces. Por otra parte, la fibra que no se fermenta suele atraer agua e incrementar el volumen de las heces. En consecuencia, el efecto neto en las defecaciones varía con las diferentes composiciones de la fibra dietética (cuadro 37-4). En general, las fibras insolubles, poco fermentables, como la lignina, son más eficaces para aumentar el volumen de las heces y el tránsito.

El *salvado*, el residuo que queda cuando se elabora la harina de cereales, contiene más de 40% de fibra dietética. El salvado de trigo, con su contenido alto de lignina, es más eficaz para incrementar el peso de las heces. Las frutas y las verduras contienen más *pectina* y *hemicelulosas*, que se fermentan con mayor facilidad y producen menos efecto en el tránsito fecal. La *cáscara de psyllium*, derivada de la se-

Cuadro 37-3

Clasificación y comparación de laxantes representativos

EFECTOS LAXANTES Y LATENCIA CON DOSIS CLÍNICAS USUALES		
Reblandecimiento de las heces 1 a 3 días	*Heces blandas o semilíquidas 6 a 8 h*	*Evacuación acuosa 1 a 3 h*
Laxantes que forman volumen	*Laxantes estimulantes*	*Laxantes osmóticos*[*]
Salvado	Derivados del difenilmetano	Fosfatos sódicos
Preparados del *psyllium*	Bisacodilo	Sulfato de magnesio
Metilcelulosa		Leche de magnesia
Policarbofilo cálcico		Citrato de magnesio
Laxantes tensoactivos	Derivados de la antraquinona	*Aceite de ricino*
Docusatos	Sen	
Poloxámeros	Cáscara sagrada	
Lactulosa		

[*]Se utiliza en dosis altas para efecto catártico rápido y en dosis más bajas para acción laxante.

Cuadro 37-4
Propiedades de diferentes fibras dietéticas

TIPO DE FIEBRE	HIDRO-SOLUBILIDAD	% FERMENTADO
No polisacáridos		
Lignina	Mala	0
Celulosa	Mala	15
Polisacáridos no celulosa		
Hemicelulosa	Buena	56-87
Mucílagos y gomas	Buena	85-95
Pectinas	Buena	90-95

milla de la hierba plantago (*Plantago ovata:* que se conoce como ispaghula o isabgol en muchas partes del mundo), es un componente de muchos productos comerciales para el estreñimiento. La cáscara de *psyllium* contiene un muciloide hidrofílico que se fermenta significativamente en el colon y origina un incremento de la masa bacteriana colónica. La dosis usual es de 2.5 a 4 g (una a tres cucharaditas en 250 ml de jugo de fruta), que se aumentan hasta lograr el objetivo deseado. Se dispone asimismo de varias celulosas semisintéticas (p. ej., *metilcelulosa* [CITRUCEL, otros] y la resina hidrofílica *policarbofilo cálcico* [FIBERCON, FIBERALL, otros]), un polímero de la resina ácida acrílica. Estos compuestos que se fermentan mal absorben agua y aumentan el volumen fecal.

En pacientes con síntomas obstructivos y en quienes tienen megacolon o megarrecto está contraindicada la fibra. Antes de iniciar suplementos de fibra es necesario tratar el impacto fecal. El efecto secundario más común de los productos de fibra solubles es meteorismo (tal vez debido a fermentación en el colon), pero suele disminuir con el tiempo. Los preparados de policarbofilo cálcico liberan Ca^{2+} en el tubo GI y en consecuencia deben evitarse en pacientes que necesitan restringir su consumo de calcio o que están tomando tetraciclina. Los laxantes de volumen sin azúcar pueden contener aspartame y están contraindicados en pacientes con fenilcetonuria. Se han publicado reacciones alérgicas al *psyllium*.

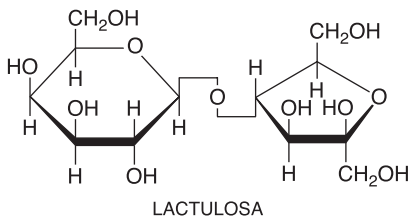
Agentes activos osmóticamente

Laxantes salinos. Los laxantes que contienen cationes de magnesio o aniones de fosfato suelen denominarse *laxantes salinos:* sulfato de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, fosfato de sodio. Se piensa que su efecto catártico resulta de la retención de agua mediada osmóticamente, que a continuación estimula la peristalsis. Otros mecanismos pueden contribuir a sus efectos, e incluyen la producción de mediadores inflamatorios. Los laxantes que contienen magnesio pueden estimular la liberación de colecistocinina, que conduce a acumulación intraluminal de líquidos y electrólitos e incremento de la motilidad intestinal. Se estima que por cada miliequivalente adicional de Mg^{2+} en la luz intestinal, aumenta el peso fecal alrededor de 7 g. La dosis usual de sales de magnesio contiene 40 a 120 meq de Mg^{2+} y produce 300 a 600 ml de heces en el transcurso de 6 h. El sabor intensamente amargo de algunos preparados suele causar náuseas y puede ocultarse con jugos cítricos.

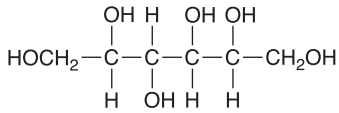
Las *sales de fosfato* se absorben mejor que los agentes a base de magnesio y en consecuencia necesitan administrarse en dosis mayores para inducir catarsis. El preparado de fosfato de sodio que se utiliza con mayor frecuencia es una solución oral (FLEET PHOSPHO-SODA), que contiene 1.8 g de fosfato sódico dibásico y 4.8 g de fosfato sódico monobásico en 10 ml. La dosis usual en adultos es de 20 a 30 ml con agua en abundancia. Para preparar el colon antes de un procedimiento se utilizan dosis más grandes, típicamente dos dosis de 45 ml cada una, con unas cuantas horas de diferencia la noche anterior al procedimiento. Se dispone de un preparado más reciente de sales de fosfato (VISICOL) en forma de tabletas, que contienen 1.5 g de fosfato de sodio total por tableta. Para preparar el colon, se recomiendan dos dosis de 20 tabletas cada una (30 g de fosfato de sodio) antes del procedimiento. En cualquier régimen de fosfato de sodio oral que se utiliza para preparar el colon es esencial un consumo adecuado de líquidos (1 a 3 L). El fosfato de sodio también puede prepararse en enema con fines laxantes (*véase* más adelante en este capítulo).

La mayoría de los pacientes tolera bastante bien preparados que contienen magnesio y fosfato. Sin embargo, deben utilizarse con cautela o evitarse en enfermos con insuficiencia renal, afección cardíaca o anormalidades electrolíticas persistentes, y en enfermos con tratamiento diurético. Los pacientes que toman más de 45 ml de fosfato de sodio oral como se prescribe para preparar el intestino, pueden tener cambios electrolíticos que implican un riesgo de desarrollo de deshidratación sintomática, insuficiencia renal, acidosis metabólica, tetania por hipocalciemia e incluso la muerte en poblaciones médicamente vulnerables.

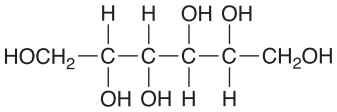
Azúcares y alcoholes no digeribles. La *lactulosa* (CEPHULAC, CHRONULAC, otros) es un disacárido sintético de la galactosa y la fructuosa que resiste la actividad intestinal de disacaridasa.



LACTULOSA



SORBITOL



MANITOL

Este azúcar y otros no absorbibles, como *sorbitol* y *manitol*, cuyas estructuras se muestran en las fórmulas previas, se hidrolizan en el colon en ácidos grasos de cadena corta, que estimulan la motilidad propulsora del colon por la extracción osmótica de agua a la luz. El sorbitol y la lactulosa tienen la misma eficacia en el tratamiento del estreñimiento por opioides y *vincristina*, de la edad avanzada y crónico idiopático. Se encuentran en soluciones al 70%, que se administran en dosis de 15 a 30 ml por la noche, con incrementos según se requieran hasta 60 ml/día en dosis divididas. Es posible que los efectos no se observen durante 24 a 48 h del inicio de la dosificación. En los primeros días de tratamiento son relativamente comunes molestia o distensión abdominal y flatulencia pero suelen remitir con la administración continua. A unos cuantos pacientes les desagrada el sabor dulce de los preparados; la dilución con agua o la administración del preparado con jugo de frutas puede ocultar el sabor.

La lactulosa también se utiliza para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Los pacientes con afección grave del hígado tienen deteriorada la capacidad para desintoxicarse del amoníaco que proviene del colon, en donde se produce por metabolismo bacteriano de la urea fecal. La disminución del pH luminal que acompaña a la hidrólisis en ácidos grasos de cadena corta en el colon origina "atrapamiento" del amoníaco por su conversión al ion amonio polar. Combinado con aumentos del tránsito del colon, este tratamiento disminuye significativamente las concentraciones circulantes de amoníaco. El objetivo terapéutico en este padecimiento es proporcionar suficientes cantidades de lactulosa (por lo general 20 a 30 g tres a cuatro veces al día) para producir dos o tres defecaciones blandas al día con un pH de 5 a 5.5.

Soluciones electrolíticas de polietilenglicol. Los *polietilenglicoles* de cadena larga (PEG; peso molecular alrededor de 3 350 daltones) se absorben mal y las soluciones de PEG se retienen en la luz por su naturaleza osmótica alta. Cuando se utilizan en un volumen alto, las soluciones acuosas de PEG (COLYTE, GOLYTELY, otros) producen una catarsis eficaz y se utilizan ampliamente para asear el colon antes de procedimientos radiológicos, quirúrgicos y endoscópicos (4 L de esta solución administrados durante 3 h, comenzando cuando menos 4 h antes del procedimiento). A fin de evitar la transferencia neta de iones a través de la pared intestinal, estos preparados contienen una combinación isotónica de sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y cloruro de potasio. La actividad osmótica de las moléculas de PEG retiene el agua añadida y la concentración electrolítica evita cambios iónicos netos, o muy pequeños.

Los PEG también se utilizan cada vez más en dosis más pequeñas (250 a 500 ml/día) para tratar el estreñimiento en casos difíciles. En la actualidad se dispone de una forma de polietilenglicol 3 350 en polvo (MIRALAX) para tratamiento por corto tiempo (dos semanas o menos) del estreñimiento ocasional, aunque este agente se ha prescrito con seguridad por periodos más prolongados en la práctica clínica. La dosis usual es de 17 g de polvo al día en 240 ml de agua. Este preparado no contiene electrólitos, de tal manera que volúmenes más grandes pueden implicar un riesgo de cambios iónicos. Igual que con otros laxantes, el uso prolongado, frecuente o excesivo puede dar por resultado dependencia o desequilibrio electrolítico.

Agentes humectantes de las heces y emolientes

Las sales de docusato son agentes tensoactivos aniónicos que disminuyen la tensión superficial de las heces a fin de permitir la combinación de sustancias acuosas y adiposas, reblandecer las heces y permitir la defecación con mayor facilidad. Sin embargo, estos agentes también estimulan la secreción intestinal de líquidos y electrólitos (posiblemente por incremento del monofosfato de adenosina [*adenosine monophosphate*, AMP] cíclico de la mucosa) y alteran la permeabilidad de la mucosa intestinal. Se dispone de *docusato sódico* (sulfosuccinato sódico de dioctilo; COLACE, DOXINATE, otros) y *docusato cálcico* (sulfosuccinato cálcico de dioctilo; SURFAK, otros) en varias formas posológicas. A pesar de su uso amplio, estos agentes tienen una eficacia marginal, si acaso alguna, en casi todos los casos de estreñimiento.

El aceite mineral es una mezcla de hidrocarburos alifáticos obtenidos del petróleo. El aceite no es digerible y sólo se absorbe en grado limitado. Cuando se administra por vía oral aceite mineral durante dos a tres días, penetra y reblandece las heces y puede interferir con la resorción de agua. Los efectos secundarios del aceite mineral impiden su uso regular e incluyen: interferencia con la absorción de sustancias liposolubles (como vitaminas), producción de reacciones de cuerpo extraño en la mucosa intestinal y otros tejidos y escape de aceite por el esfínter anal. También pueden ocurrir complicaciones raras, como neumonitis lípida debida a aspiración, de tal manera que no debe tomarse aceite mineral "pesado" al acostarse y nunca debe administrarse por vía oral aceite mineral "ligero" (tópico).

Laxantes estimulantes (irritantes)

Los laxantes estimulantes tienen efectos directos en enterocitos, neuronas entéricas y músculo liso GI que sólo hasta ahora comienzan a comprenderse. Probablemente estos agentes inducen inflamación de grado bajo limitada en los intestinos delgado y grueso que promueve la acumulación de agua y electrólitos y estimula la motilidad intestinal. Los mecanismos incluyen activación de las vías de prostaglandina-cAMP

y NO-cGMP, producción de factor activador de plaquetas (*véase* antes en este capítulo) y tal vez inhibición de la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa). En este grupo se incluyen *derivados del difenilmetano, antraquinonas* y *ácido ricinoleico.*

Derivados del difenilmetano. La *fenolftaleína,* en alguna época el componente más popular de laxantes, se suprimió del mercado en Estados Unidos por su posible carcinogenicidad. La *oxifenisatina,* otro medicamento antiguo, se suprimió por hepatotoxicidad. El *picosulfato sódico* (LUBRILAX, SURLAX) es un derivado del difenilmetano disponible ampliamente fuera de Estados Unidos. Es hidrolizado por bacterias del colon a su forma activa y en consecuencia actúa localmente sólo en el colon. Las dosis eficaces de los derivados del difenilmetano varían hasta cuatro a ocho veces en pacientes individuales. En consecuencia, es posible que las dosis que se recomiendan no sean eficaces en algunos enfermos pero pueden causar cólicos y secreción excesiva de líquido en otros.

El *bisacodilo* es el único derivado del difenilmetano disponible en Estados Unidos. Se encuentra en un preparado de cubierta entérica (DULCOLAX, CORRECTOL, otros) y en supositorios para administración local. La dosis diaria oral usual de bisacodilo es de 10 a 15 mg en adultos y 5 a 10 mg en niños de seis a 12 años de edad. A fin de activarse, el fármaco debe hidrolizarse por esterasas endógenas en el intestino y en consecuencia los efectos laxantes después de una dosis oral no suelen observarse antes de 6 h; cuando se administra al acostarse, su efecto se presentará al día siguiente. Los supositorios actúan con mucho mayor rapidez, en el transcurso de 30 a 60 min. Por el riesgo de desarrollar un colon atónico no funcional, no debe utilizarse más de 10 días consecutivos.

El bisacodilo se excreta principalmente por las heces; alrededor del 5% se absorbe y elimina por la orina como un glucurónido. La sobredosis puede ocasionar catarsis y déficit de líquidos y electrólitos. Los difenilmetanos pueden dañar la mucosa e iniciar una respuesta inflamatoria en intestino delgado y colon. A fin de evitar la activación del medicamento en el estómago con la consiguiente irritación gástrica y cólicos, los pacientes deben deglutir las tabletas sin masticarlas ni machacarlas y evitar leche o medicamentos antiácidos en el transcurso de 1 h de la ingestión del bisacodilo.

Laxantes de la antraquinona. Estos derivados de plantas, como *áloe, cáscara* y *sen,* comparten un núcleo antraceno tricíclico modificado con grupos hidroxilo, metilo o carboxilo para formar monoantronas, como rhein y frangula. Las monoantronas irritan la mucosa oral; sin embargo, el proceso de envejecimiento o secado las convierte en las formas dimérica (diantronas) o glucósidas más inocuas. Este proceso se revierte por acción bacteriana en el colon para generar las formas activas. El sen (SENOKOT, EX-LAX) se obtiene de las hojas secas de vainas de *Cassia acutifolia* o *Cassia angustifolia* y contiene los glucósidos diantrona rhein *senósidos A* y *B.* La *cáscara sagrada* ("corteza sagrada"; COLA-MIN, SAGRADA-LAX) se obtiene de la corteza del espino cerval (género *Rhamnus*) y contiene los glucósidos *barbaloína* y *crisaloína.* La barbaloína se encuentra asimismo en el áloe. La planta de ruibarbo también produce compuestos de la antraquinona que se han utilizado como laxantes. Las antraquinonas también pueden sintetizarse; sin embargo, la monoantrona sintética *dantrón* se suprimió del mercado estadounidense por preocupaciones sobre posible carcinogenicidad. Además, todos los productos del áloe y cáscara sagrada que se venden como laxantes se suprimieron del mercado de Estados Unidos por falta de pruebas científicas de su eficacia y seguridad.

Los laxantes de la antraquinona pueden producir contracciones migratorias gigantes e inducir secreción de agua y electrólitos. Se absorben mal en el intestino delgado pero debido a que requieren activarse en el colon, el efecto laxante no se observa hasta 6 a 12 h después de administrarlos. Los compuestos activos se absorben en grado variable en el colon y se excretan por la bilis, saliva, leche y orina.

Las consecuencias adversas del uso prolongado de estos agentes limitaron su uso. Se observó una pigmentación melanótica de la mucosa del colon *(melanosis coli)* en pacientes que utilizaban laxantes de la antraquinona por periodos prolongados (cuando menos cuatro a nueve meses). Histológicamente, se debe a la presencia de macrófagos cargados de pigmento en la lámina propia. El padecimiento es benigno y reversible cuando se suspende el laxante. Estos agentes también se han acompañado del desarrollo de "colon catártico", que puede observarse en pacientes (más bien mujeres) con un antecedente prolongado (típicamente años) de abuso de laxantes. Prescindiendo de que sea factible demostrar una relación causal precisa entre el uso de estos agentes y la patología del colon, es obvio que no deben recomendarse para uso prolongado o por largo tiempo.

Aceite de ricino. Un remedio casero antiguo, el *aceite de ricino* (PURGE, NEOLOID, otros) deriva de las habichuelas de la planta de ricino, *Ricinus communis,* que contiene dos ingredientes nocivos bien conocidos: una proteína extremadamente tóxica, *ricina,* y un compuesto oleoso principalmente del triglicérido de ácido ricinoleico. El triglicérido se hidroliza en el intestino delgado por acción de lipasas en glicerol y en su agente activo, ácido ricinoleico, que actúa principalmente en intestino delgado para estimular la secreción de líquidos y electrólitos y acelerar el tránsito intestinal. Cuando se toma con el estómago vacío, tan sólo 4 ml de aceite de ricino tienen efecto laxante en el transcurso de 1 a 3 h; sin embargo, la dosis usual para un efecto catártico es de 15 a 60 ml en adultos. Debido a su sabor desagradable y sus posibles efectos tóxicos en el epitelio intestinal y las neuronas entéricas, en la actualidad rara vez se recomienda el aceite de ricino.

Agentes procinéticos y otros para estreñimiento

Aunque varios de los agentes descritos estimulan la motilidad, la llevan a cabo en formas inespecíficas o indirectas. En contraste, el término *procinético* suele reservarse para agentes que aumentan el tránsito GI por interacción con receptores específicos que participan en la regulación de la motilidad. Los agentes procinéticos disponibles en la actualidad no son muy útiles en el tratamiento del estreñimiento. Sin embargo, los más recientes, en particular los agonistas del receptor 5-HT_4 más potentes como el tegaserod, pueden ser útiles para tratar estreñimiento

crónico. Otro posible agente útil es el *misoprostol*, un análogo sintético de la prostaglandina que se utiliza principalmente para proteger contra úlceras gástricas que resultan del uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*véase* cap. 36). Las prostaglandinas pueden estimular las contracciones del colon, en particular el descendente, y ello explicaría la diarrea que limita la utilidad del misoprostol como gastroprotector. Por otra parte, puede utilizarse esta propiedad con ventajas terapéuticas en pacientes con estreñimiento rebelde. Está en desarrollo otro análogo de la prostaglandina, RU-0211. Se ha demostrado asimismo que la *colchicina*, un inhibidor de la formación de microtúbulos que se utiliza para la gota (*véase* cap. 26), es eficaz en el estreñimiento (mecanismo desconocido), pero su toxicidad limitó su uso amplio. En fecha reciente se demostró que un agente biológico nuevo, *neurotrofina 3* (NT-3) es eficaz para mejorar la frecuencia y consistencia de las defecaciones y disminuir el esfuerzo, una vez más, por un mecanismo de acción desconocido.

Enemas y supositorios

Las enemas se utilizan comúnmente, sea por sí mismas o como coadyuvantes de regímenes de preparación intestinal, a fin de vaciar el colon distal o el recto del material sólido retenido. La distensión intestinal por cualquier medio producirá un reflejo de evacuación en la mayoría de las personas y casi cualquier forma de enema, incluida la solución salina normal, suele lograrlo. Las enemas especializadas contienen sustancias adicionales osmóticamente activas o irritantes; sin embargo, aún no se estudia en forma rigurosa su seguridad y eficacia. Las enemas repetidas con agua de la llave u otras soluciones hipotónicas pueden causar hiponatriemia; las de soluciones que contienen fosfato de sodio suelen producir hipocalcemia. Se sabe que las enemas que contienen fosfato alteran el aspecto de la mucosa rectal.

La *glicerina* es un alcohol trihidroxi que se absorbe por vía oral, pero actúa como un agente higroscópico y lubricante cuando se administra rectalmente. La retención resultante de agua estimula la peristalsis y suele producir una defecación en menos de 1 h. La glicerina sólo es para uso rectal y se administra en dosis diaria única en un supositorio rectal de 2 a 3 g o 5 a 15 ml de una solución al 80% en enema. La glicerina rectal puede causar molestia local, ardor e hiperemia y hemorragia (mínima). Algunos supositorios de glicerina contienen estearato sódico, que puede causar irritación local.

ANTIDIARREICOS

Diarrea: principios generales y conducta para el tratamiento. La diarrea (griego y latín: *dia*, a través de, y *rheein*, fluir o correr) no requiere ninguna definición para las personas que sufren "la evacuación muy rápida de heces muy líquidas". Los científicos suelen definir la diarrea como un peso excesivo de líquido, con 200 g/día como representativos del límite superior del peso normal de agua de las heces en adultos sanos en el mundo occidental. Debido a que el peso de las heces está determinado en gran parte por su contenido acuoso, casi todos los casos de diarrea resultan de trastornos del transporte intestinal de agua y electrólitos.

La apreciación y el conocimiento de los procesos causales subyacentes de la diarrea facilitan el tratamiento eficaz. Desde una perspectiva mecanística, la diarrea puede deberse a un incremento de la carga osmótica en el intestino (que da por resultado retención de agua en la luz); secreción excesiva de electrólitos y agua a la luz intestinal; exudación de proteínas y líquidos de la mucosa, y alteración de la motilidad intestinal que origina un tránsito rápido (y disminución de la absorción de líquidos). En casi todos los casos, se afectan simultáneamente múltiples procesos que conducen a un incremento neto del volumen y peso de las heces acompañado de aumentos del contenido fraccional de agua.

Muchos pacientes con inicio súbito de diarrea tienen una enfermedad benigna, que cura espontáneamente y no requieren tratamiento ni valoración. En casos graves, los principales riesgos son deshidratación y desequilibrio electrolítico, en particular en lactantes, niños y personas de edad avanzada frágiles. En consecuencia, la *terapéutica de rehidratación oral* es un aspecto fundamental en pacientes con una enfermedad aguda que da por resultado diarrea importante. Ello tiene particular importancia en países en desarrollo, en los que el uso de este tratamiento ahorra muchos miles de vidas cada año. En casi todos los casos de diarrea aguda, en esta terapéutica se aprovecha la conservación en el intestino delgado de la integridad del cotransporte de agua y electrólitos ligado a nutrientes. La absorción de sodio y cloruro está relacionada con la captación de glucosa por el enterocito; ello va seguido del paso de agua en la misma dirección. En consecuencia, una mezcla con volúmenes equilibrados de glucosa y electrólitos similares a las pérdidas puede prevenir la deshidratación. Ello suele proporcionarse con muchas fórmulas comerciales premezcladas que utilizan soluciones de glucosa y electrólitos o fisiológicas a base de arroz.

La farmacoterapia de la diarrea debe reservarse para pacientes con síntomas importantes y persistentes. Típicamente, los antidiarreicos inespecíficos no tratan la fisiopatología subyacente que causa la diarrea; su principal utilidad es proporcionar alivio sintomático en casos leves de diarrea aguda. Muchos de estos agentes actúan disminuyendo la motilidad intestinal y deben evitarse hasta donde sea posible en enfermedades diarreicas agudas por microorganismos invasores. En estos casos, los antidiarreicos suelen ocultar el cuadro clínico, retardar la eliminación de microorganismos e incrementar el riesgo de invasión sistémica por los gérmenes infecciosos; asimismo, pueden inducir complicaciones locales como megacolon tóxico.

Agentes que forman volumen e hidroscópicos. Los coloides hidrofílicos y poco fermentables o los polímeros como la *carboximetilcelulosa* y el policarbofilo cálcico absorben agua e incrementan el volumen de las heces (el policarbofilo cálcico capta 60 veces su peso en agua). Suelen utilizarse para el estreñimiento (*véase* antes en este capítulo), pero en ocasiones son útiles en diarreas crónicas leves en pacientes que sufren síndrome de intestino irritable. No es claro el mecanismo de su efecto, pero es posible que actúen como geles que modifican la textura y viscosidad de las heces y originan una percepción de menor fluidez de las mismas. Algunos de estos fármacos también pueden unir toxinas bacterianas y sales biliares. Las arcillas como el *caolín* (un silicato de aluminio hidratado) y otros silicatos, por ejemplo, la *atapulgita*

(disilicato magnésico de aluminio, DIASORB), unen agua con avidez (la atapulgita absorbe ocho veces su peso en agua) y también suelen unir enterotoxinas. Sin embargo, este efecto no es selectivo y puede incluir otros fármacos y nutrimentos; en consecuencia, es mejor evitar estos agentes en el transcurso de 2 a 3 h de administrar otros medicamentos. Una mezcla de caolín y pectina (un polisacárido vegetal) es un remedio popular que se adquiere sin receta (KAOPECTOLIN) y puede proporcionar alivio sintomático útil en diarreas leves.

Secuestrantes de ácidos biliares. La *colestiramina*, el *colestipol* y el *colesevalam* unen con efectividad ácidos biliares y algunas toxinas bacterianas. La primera es útil en el tratamiento de la diarrea inducida por sales biliares, por ejemplo, en pacientes con resección del íleon distal. En estos enfermos, hay una interrupción parcial de la circulación enterohepática normal de sales biliares que da por resultado el paso de concentraciones excesivas al colon y estimulación de la secreción de agua y electrólitos (*véase* más adelante en este capítulo). Los pacientes con resección ileal extensa (por lo general mayor de 100 cm) presentan finalmente una pérdida neta de sales biliares que puede producir esteatorrea por la formación micelar inadecuada necesaria para la absorción de grasas. En estos enfermos, la colestiramina agravará la diarrea. El medicamento también ha tenido un sitio histórico en el tratamiento de la diarrea leve asociada con antibióticos y la colitis leve por *Clostridium difficile*. Sin embargo, no suele recomendarse su uso en diarreas infecciosas, ya que puede disminuir la eliminación del patógeno del intestino.

En pacientes en quienes se sospecha diarrea inducida por sales biliares, puede administrarse un ensayo de colestiramina en dosis de 4 g de resina seca (contenida en 9 [QUESTRAN, otros] o 5 [QUESTRAN LIGHT, otros] g de polvo) cuatro veces al día. Si tiene éxito, puede disminuirse la dosis a fin de lograr la frecuencia de defecaciones deseada.

La resina colestiramina también es útil para aliviar el prurito asociado con la obstrucción biliar parcial y en padecimientos como cirrosis biliar primaria. Se piensa que en estos trastornos el exceso de ácidos biliares se deposita en la piel y causa irritación. La colestiramina aumenta la excreción fecal de ácidos biliares y reduce las concentraciones circulantes y por último las sistémicas y alivia el prurito en una a tres semanas aproximadamente.

Bismuto. Durante siglos se han utilizado los compuestos de bismuto para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y síntomas gastrointestinales, aunque aún se comprende mal su mecanismo de acción. El *subsalicilato de bismuto* (PEPTO-BISMOL) es un preparado popular que se estima utilizan 60% de las familias estadounidenses. Es un complejo cristal que consiste en bismuto trivalente y salicilato suspendidos en una mezcla de arcilla de silicato magnésico de aluminio. En el pH bajo del estómago, el subsalicilato de bismuto reacciona con ácido clorhídrico para formar oxicloruro de bismuto y ácido salicílico. Si bien, el 99% del bismuto pasa a las heces sin modificarse ni absorberse, el salicilato se absorbe en el estómago y el intestino delgado. En consecuencia, es necesario tener cautela en pacientes que reciben salicilatos por otras indicaciones.

Se piensa que el bismuto tiene efectos antisecretorios, antiinflamatorios y antimicrobianos. El bismuto también alivia náuseas y cólicos abdominales. La arcilla del PEPTO-BISMOL también puede tener ciertos beneficios adicionales en diarreas, pero no es una acción clara. El subsalicilato de bismuto se ha utilizado extensamente para prevenir y tratar la diarrea de los viajeros, pero también es eficaz en otras formas de diarrea episódica y en gastroenteritis aguda. En la actualidad, el uso antibacteriano más común de este medicamento es el tratamiento de *Helicobacter pylori* (*véase* cap. 36). Una dosis recomendada de subsalicilato de bismuto (30 ml de PEPTO-BISMOL de potencia regular en líquido o dos tabletas) contiene cantidades casi iguales de bismuto y salicilato (262 mg de cada uno). Para controlar indigestión, náuseas y diarrea se repite la dosis cada 30 a 60 min, según se requiera, hasta ocho veces al día. Los productos de bismuto tienen un expediente de seguimiento de seguridad prolongado a las dosis recomendadas, aunque en lactantes y pacientes débiles puede ocurrir impacto. Las heces oscuras (que en ocasiones se confunden con melena) y la tinción negra de la lengua causadas por los compuestos de bismuto se deben al sulfuro de bismuto que se forma en una reacción entre el medicamento y sulfitos bacterianos en el tubo gastrointestinal.

Fármacos antimotilidad y antisecretorios

Opioides. Los opioides continúan utilizándose ampliamente en el tratamiento de la diarrea. Actúan por varios mecanismos diferentes, mediados principalmente a través de sus receptores opioides μ o δ en los nervios, células epiteliales y músculo entérico (*véase* cap. 21). Estos mecanismos incluyen efectos en la motilidad (receptores μ), secreción (receptores δ) o absorción (receptores μ y δ) intestinales. Los antidiarreicos que se utilizan comúnmente, como *difenoxilato*, *difenoxina* y *loperamida*, actúan principalmente *a través de* receptores opioides μ periféricos y son preferibles a los opioides que penetran en el sistema nervioso central (SNC).

Loperamida. La loperamida (IMODIUM, IMODIUM A-D, otros), un derivado butiramídico de piperidina con actividad en el receptor μ, es un fármaco antidiarreico activo por vía oral. El medicamento es 40 a 50 veces más potente que la morfina como antidiarreico y penetra mal en el sistema nervioso central (SNC). Aumenta los tiempos de tránsito del intestino delgado y de la boca al ciego. También aumenta el tono del esfínter del ano y el efecto puede tener valor terapéutico en algunos pacientes que sufren incontinencia anal. Además, tiene actividad antisecretoria contra la toxina del cólera y algunas formas de toxinas de *E. coli*, posiblemente porque actúa en receptores relacionados con G_1 y contrarresta el incremento del AMP cíclico celular que se genera en respuesta a toxinas.

Debido a su efectividad y seguridad, la loperamida se expende sin prescripción y se encuentra en cápsulas, solución y presentación masticable. Actúa rápidamente después de una dosis oral, con valores máximos en plasma en el transcurso de 3 a 5 h. Tiene una semivida de 11 h aproximadamente y sufre metabolismo hepático extenso. La dosis usual en adultos es de 4 mg al inicio seguidos de 2 mg después de cada defecación suelta subsecuente hasta 16 mg/día. Si no ocurre mejoría clínica en una diarrea aguda en el transcurso de 48 h, debe suspenderse. La dosis diaria máxima que se recomienda

en niños es 3 mg en los de dos a cinco años, 4 mg en los de seis a ocho años y 6 mg en los de ocho a 12 años de edad. No se recomienda en niños menores de dos años de edad.

Se demostró que la loperamida es eficaz contra la diarrea de los viajeros, sola o combinada con antimicrobianos (*trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol* o una *fluoroquinolona*). También se ha utilizado como tratamiento coadyuvante en casi todas las formas de enfermedades diarreicas crónicas, con pocos efectos adversos. Carece de potencial de abuso importante y es más eficaz en el tratamiento de la diarrea que el difenoxilato (*véase* más adelante en este capítulo). Sin embargo, la sobredosis puede causar depresión del SNC (en especial en niños) e íleo paralítico. En pacientes con una enfermedad inflamatoria del intestino activa que afecta el colon (*véase* cap. 38), debe utilizarse con gran cautela, si acaso, a fin de prevenir el desarrollo de megacolon tóxico.

El *óxido N de loperamida*, una sustancia de investigación, es un profármaco específico de sitio; está diseñado químicamente para la liberación controlada de la loperamida en la luz intestinal, reduciendo en consecuencia su absorción sistémica.

Difenoxilato y difenoxina. El difenoxilato y su metabolito activo difenoxina (ácido difenoxílico) son derivados de piperidina relacionados estructuralmente con la meperidina. Como antidiarreicos, resultan un poco más potentes que la morfina. Ambos se absorben extensamente después de su administración oral, obteniéndose concentraciones máximas en el transcurso de 1 a 2 h. El difenoxilato se desesterifica rápidamente en difenoxina, que se elimina con una semivida alrededor de 12 h. Los dos fármacos pueden tener efectos en el SNC cuando se utilizan a las dosis más altas (40 a 60 mg/día) y en consecuencia tienen la posibilidad de abuso, adicción, o ambos. Se encuentran disponibles en preparados que incluyen dosis pequeñas de atropina (consideradas subterapéuticas) a fin de no fomentar el abuso y la sobredosis deliberada: 25 µg de *sulfato de atropina* por tableta con 2.5 mg de clorhidrato de difenoxilato (LOMOTIL) o 1 mg de clorhidrato de difenoxina (MOTOFEN). La dosis usual es de dos tabletas al inicio y a continuación una tableta cada 3 a 4 h. Con el uso excesivo o sobredosis pueden presentarse estreñimiento y (en padecimientos inflamatorios del colon) megacolon tóxico. En dosis altas, tienen efectos en el SNC, lo mismo que anticolinérgicos por la atropina (boca seca, visión borrosa, etc.) (*véase* cap. 7).

Otros opioides que se utilizan para la diarrea incluyen codeína (en dosis de 30 mg tres a cuatro veces al día) y compuestos que contienen opio.

El *paregórico* (tintura de opio alcanforada) contiene el equivalente de 2 mg de morfina/5 ml (0.4 mg/ml); la *tintura de opio desodorizada*, que es 25 veces más potente, tiene el equivalente de 50 mg de morfina/5 ml (10 mg/ml). En ocasiones se confunden las dos tinturas cuando se prescriben y surten, lo cual da como resultado sobredosis peligrosas. La dosis antidiarreica de tintura de opio para adultos es de 0.6 ml (equivalente a 6 mg de morfina) cuatro veces al día; la dosis de paregórico en adultos es de 5 a 10 ml (que equivalen a 2 a 4 mg de morfina) una a cuatro veces al día. El paregórico se utiliza en niños en dosis de 0.25 a 0.5 ml/kg (equivalentes a 0.1 a 0.2 mg de morfina/kg) una a cuatro veces al día.

Las encefalinas son opioides endógenos neurotransmisores entéricos importantes, que inhiben la secreción intestinal sin afectar la motilidad. El *racecadotrilo* (acetorfán), un inhibidor dipéptido de la encefalinasa, refuerza los esfuerzos de las encefalinas endógenas en el receptor opioide δ para producir un efecto antidiarreico.

Agonistas del receptor adrenérgico α_2. Los agonistas del receptor adrenérgico α_2 como la *clonidina*, interactúan con receptores específicos en neuronas entéricas y enterocitos y, en consecuencia, estimulan la absorción e inhiben la secreción de líquidos y electrólitos e incrementan el tiempo de tránsito intestinal. Pueden tener un sitio especial en diabéticos con diarrea crónica en quienes la neuropatía autónoma conduce a pérdida de la inervación noradrenérgica. En estos pacientes se ha utilizado clonidina oral (comenzando con 0.1 mg dos veces al día); el uso de un preparado tópico (p. ej., CATAPRES TTS, dos parches a la semana) puede resultar en valores más constantes del medicamento en plasma. La clonidina también suele ser útil en pacientes con diarrea por supresión de opiáceos. Los efectos secundarios como hipotensión, depresión y sensación de fatiga pueden limitar la dosis en pacientes susceptibles.

Octreótido y somatostatina. El octreótido (SANDOSTATIN) (*véase* cap. 55) es un octapéptido análogo de la somatostatina eficaz para inhibir la diarrea secretoria grave originada por tumores del páncreas y el tubo gastrointestinal que secretan hormonas. Al parecer, su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la secreción de hormonas, incluidos serotonina y varios otros péptidos GI (p. ej., gastrina, polipéptido intestinal vasoactivo, insulina, secretina, etc.). Se ha utilizado octreótido, con éxito variable, en otras formas de diarrea secretoria, como la inducida por quimioterapia, la asociada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la relacionada con diabetes. Sin embargo, su mayor utilidad puede ser en el "síndrome de vaciamiento rápido" que se observa en algunos pacientes después de cirugía gástrica y piloroplastia. En este padecimiento, el octreótido inhibe la liberación de hormonas (estimuladas por el paso rápido del alimento al intestino delgado) causativas de los dolorosos efectos locales y sistémicos.

El octreótido tiene una semivida de 1 a 2 h y se administra por vía subcutánea o intravenosa en dosis en bolo. El tratamiento inicial estándar es de 50 a 100 µg por vía subcutánea dos o tres veces al día, ajustándolo hasta una dosis máxima de 500 µg tres veces al día basada en las respuestas clínicas y bioquímicas. Se dispone de un preparado de acción prolongada de acetato de octreótido incluido en microesferas biodegradables (SANDOSTATIN LAR DEPOT) para uso en el tratamiento de diarreas relacionadas con tumores carcinoides e intestinales vasoactivos que secretan péptido, lo mismo que en la terapéutica de la acromegalia (*véase* cap. 55). El preparado se inyecta por vía intramuscular una vez al mes en dosis de 20 o 30 mg. Sus efectos secundarios dependen de la duración del tratamiento. La terapéutica por corto tiempo causa náuseas, timpanismo o dolor pasajeros en el sitio de inyección. El tratamiento por tiempo prolongado puede dar lugar a la formación de cálculos biliares por hipoglucemia o hiperglucemia. Otro análogo de la somatostatina de acción prolongada, el *lanreótido* (SOMATULIN, otros), se encuentra en Europa pero no en Estados Unidos; se está desarrollando otro más, el *vapreótido*. También se dispone de *somatostatina* (STILAMIN) en Europa pero no en Estados Unidos.

Uso en hemorragia variceal. Se han utilizado fármacos vasoactivos para controlar hemorragias variceales. Tradicionalmente se emplea

vasopresina (*véase* cap. 29), pero sus efectos secundarios importantes (como isquemia del miocardio, vasculopatía periférica y liberación del activador del plasminógeno y factor VIII) originaron una disminución de su uso. La somatostatina y el octreótido son eficaces para reducir el flujo sanguíneo hepático, la presión venosa en cuña hepática y el flujo sanguíneo ácigos. Estos fármacos contraen las arteriolas esplácnicas por acción directa en el músculo liso vascular e inhibición de la liberación de péptidos que contribuyen al síndrome circulatorio hiperdinámico de hipertensión portal. El octreótido también puede actuar a través del sistema nervioso autónomo. Dichos medicamentos pueden controlar de inmediato hemorragias y disminuir la mortalidad relacionada con las mismas, con una eficacia comparable al tratamiento endoscópico o el taponamiento con globo. La principal ventaja de la somatostatina y el octreótido comparados con la vasopresina es su seguridad. Debido a la semivida corta de la somatostatina (1 a 2 min), sólo puede administrarse por venoclisis (una dosis en bolo de 250 µg seguida de 250 µg/h). En pacientes con hemorragia variceal, suele iniciarse el tratamiento con octreótido en tanto el paciente aguarda para una endoscopia. Se aplica por vía intravenosa en venoclisis de 25 a 50 µg/h por 48 h después de un bolo de 100 µg. Algunos clínicos administran 100 µg subcutáneos cada 6 a 8 h por 72 h más hasta que el paciente haya recibido el segundo tratamiento endoscópico.

Uso en dismotilidad intestinal. El octreótido tiene efectos complejos y aparentemente contradictorios en la motilidad GI, que incluyen inhibición de la actividad motora antral y el tono del colon. Sin embargo, también puede inducir rápidamente la actividad fase III del complejo motor migratorio en el intestino delgado y producir contracciones más prolongadas y rápidas de las que ocurren espontáneamente. Se demostró que su uso origina una mejoría en pacientes seleccionados con esclerodermia y disfunción del intestino delgado.

Uso en pancreatitis. Tanto la somatostatina como el octreótido inhiben la secreción pancreática y se han utilizado para la profilaxia y tratamiento de la pancreatitis aguda. La justificación para su uso es "poner el páncreas en reposo" de tal manera que no se agrave la inflamación por la producción continua de enzimas proteolíticas, a fin de reducir las presiones intraductales y mejorar el dolor. Probablemente, el octreótido es menos eficaz que la somatostatina a este respecto porque puede incrementar la presión del esfínter de Oddi y es posible que también tenga un efecto perjudicial en el flujo sanguíneo pancreático. Aunque algunos estudios sugieren que estos fármacos reducen la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda, no existen datos definitivos.

OTROS FÁRMACOS

Los bloqueadores del canal del calcio como *verapamilo* y *nifedipina* (*véase* cap. 31) reducen la motilidad y pueden promover la absorción intestinal de electrólitos y agua. De hecho, el estreñimiento es un efecto secundario importante de estos medicamentos. Sin embargo, debido a sus acciones sistémicas y la disponibilidad de otros fármacos, rara vez, si acaso, se utilizan para enfermedades diarreicas.

La *berberina* es un alcaloide de plantas que se ha utilizado durante milenios en la medicina india y china tradicionales. La producen varios géneros de las familias ranuculaceae y berberidaceae (p. ej., *Berberis, Mahonia* y *Coptis*) y tiene acciones farmacológicas complejas que incluyen antimicrobiana, estimulación del flujo biliar, inhibición de taquiarritmias ventriculares y posible actividad antineoplásica. Se utiliza más comúnmente en diarrea bacteriana y cólera, pero al parecer también es eficaz contra parásitos intestinales. Los efectos antidiarreicos pueden relacionarse en parte con su actividad antimicrobiana y asimismo su capacidad para inhibir la contracción de músculo liso y retardar el tránsito intestinal antagonizando los efectos de la acetilcolina (por mecanismos competitivos y no competitivos) y bloqueando la entrada de Ca^{2+} en las células. Además, inhibe la secreción intestinal.

Los bloqueadores del canal del cloruro son fármacos antisecretorios eficaces *in vitro* pero muy tóxicos para uso en el hombre y aún no se demuestra *in vivo* que sean antidiarreicos eficaces. Los inhibidores de la calmodulina, que incluyen la *clorpromazina*, también son antisecretorios. El *maleato de zaldarida*, un nuevo fármaco en esta clase, puede ser eficaz en la diarrea de los viajeros porque reduce la secreción sin afectar la motilidad intestinal.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El síndrome de intestino irritable, un padecimiento que afecta hasta 15% de la población estadounidense, es tal vez una de las enfermedades no mortales más desafiantes que atienden los gastroenterólogos (Mertz, 2003). Los pacientes pueden quejarse de una variedad de síntomas, de los cuales el más característico es dolor recurrente del abdomen acompañado de alteración de las defecaciones. Aún no se aclara la fisiopatología de este padecimiento; al parecer, resulta de una combinación variable de alteraciones de las funciones motora y sensorial viscerales, con frecuencia acompañadas de trastornos afectivos importantes. Las alteraciones de la función intestinal, que pueden ser estreñimiento, diarrea, o ambos, en diferentes épocas, llevaron a la interpretación clásica del síndrome de intestino irritable como un "trastorno de la motilidad", pero las alteraciones motoras no explicarían todo el cuadro clínico. En fecha reciente se ha insistido más en la patogénesis del dolor en estos pacientes y en la actualidad existen múltiples pruebas que sugieren en este síndrome un incremento específico de la sensibilidad visceral (en oposición a la somática) a elementos nocivos y asimismo estímulos fisiológicos. Probablemente, la etiopatogénesis de esta hipersensibilidad visceral es multifactorial; una hipótesis popular es que la lesión visceral pasajera en personas predispuestas genéticamente conduce a una sensibilización prolongada del circuito neural del dolor a pesar de la resolución completa del acontecimiento inicial. Cada vez se extiende más este concepto a los otros trastornos del intestino, llamados funcionales, que se caracterizan por dolor inexplicable, incluidos dolor torácico no cardíaco y dispepsia no ulcerosa. Es probable que estos trastornos, por muchos años atribuidos a trastornos motores, sean parte de la gama de un nuevo síndrome de "hiperalgesia visceral".

Muchos pacientes pueden tratarse satisfactoriamente con una relación sólida entre enfermo y médico, con asesoría simple y medidas coadyuvantes que incluyen restricciones dietéticas y suplementos de fibra; las anormalidades psicológicas francas deben tratarse de manera apropiada. A pesar de estas medidas, una proporción importante de pacientes sigue estando afectada por síntomas graves y casi de manera invariable se intenta farmacoterapia. Sin embargo, existen muy pocas opciones farmacológicas eficaces para estos enfermos, una situación que indica en parte el conocimiento limitado de la patogénesis de este síndrome.

La conducta farmacológica en el síndrome de intestino irritable es reflejo de su naturaleza polifacética. El tratamiento de los síntomas intestinales (diarrea o estreñimiento) es predominantemente sintomático e inespecífico. En pacientes con síntomas leves suelen iniciarse suplementos de fibra; este método puede actuar en el estreñimiento y la diarrea (porque retiene agua). Los enfermos con episodios discretos, frecuentes,

de dolor suelen tratarse con medicamentos que pueden reducir la contractilidad del músculo liso intestinal. Los llamados antiespasmódicos incluyen fármacos anticolinérgicos y antagonistas del canal del Ca^{2+} y del receptor opioide periférico. El uso de casi todos estos medicamentos está consagrado por años de tradición, pero rara vez se han sometido a una valoración crítica; sin embargo, estos fármacos pueden ser moderadamente eficaces en un subgrupo de pacientes y son coadyuvantes útiles.

En los últimos años, se ha insistido cada vez más en el tratamiento farmacológico de la sensibilidad visceral. Aunque se desconoce la base biológica de la hiperalgesia visceral en pacientes con síndrome de intestino irritable, se ha sugerido un posible sitio de la serotonina basándose en su relación conocida con la sensibilización de neuronas nociceptoras en padecimientos inflamatorios. Ello condujo al desarrollo de moduladores de receptores específicos, como tegaserod y *alosetrón* (fig. 37-2). La *buspirona* y el *sumatriptán* son agonistas del receptor 5-HT_1 de serotonina (*véase* cap. 11) que pueden reducir la sensibilidad gástrica y del colon a la distensión y se valoran en estudios clínicos.

La clase de medicamentos más eficaz a este respecto son los antidepresores tricíclicos (*véase* cap. 17), que pueden tener propiedades neuromoduladoras y analgésicas independientes de su efecto antidepresor. Los antidepresores tricíclicos tienen un expediente de seguimiento comprobado en el tratamiento del dolor visceral "funcional" crónico. Las dosis analgésicas eficaces (p. ej., 25 a 75 mg/día de *nortriptilina*) son significativamente más bajas que las necesarias para tratar la depresión. Aunque a estas dosis no suelen ocurrir cambios del ánimo, es posible que haya cierta disminución de la ansiedad y restablecimiento de las pautas de sueño, que pueden considerarse efectos convenientes en este grupo de pacientes. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen menos efectos secundarios y suelen aconsejarse en particular para enfermos con estreñimiento funcional ya que suelen aumentar las defecaciones e incluso causar diarrea. Sin embargo, probablemente no son tan eficaces como los antidepresores tricíclicos en el tratamiento del dolor visceral.

Los agonistas del receptor adrenérgico α_2, como la clonidina (*véase* cap. 10), también pueden aumentar la adaptabilidad visceral y reducir el dolor inducido por distensión. El octreótido análogo de la somatostatina (*véase* antes en este capítulo) tiene efectos inhibidores selectivos en los nervios aferentes periféricos que se proyectan del intestino a la médula espinal en personas sanas y se demostró que amortigua la percepción de la distensión rectal en pacientes con síndrome de intestino irritable. La *fedotozina*, un opioide en fase de investigación que parece tener actividad periférica y es antagonista selectivo de receptor κ, produce mejoría marginal de los síntomas en pacientes con síndrome de intestino irritable y dispepsia funcional. La ausencia de efectos en SNC es una ventaja en quienes se anticipa el uso prolongado del medicamento. Otros fármacos de valor no demostrado incluyen leuprolida, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (*véase* cap. 55).

Alosetrón y otros antagonistas 5-HT_3

El receptor 5-HT_3 participa en varios procesos importantes en el intestino que incluyen sensibilización de neuronas sensoriales espinales, señalamiento vagal de náuseas y reflejos peristálticos. Algunos de estos efectos en modelos experimentales son potencialmente contradictorios, con liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores. Sin embargo, el efecto clínico del antagonismo de 5-HT_3 es una disminución general de la contractilidad GI con reducción del tránsito en el colon, aunada a un incremento de la absorción de líquidos. En consecuencia, en general, estos antagonistas producen los efectos opuestos que se observan con agonistas de 5-HT_4 como el tegaserod. Aunque también suelen amortiguar la sensación visceral, aún no se establece plenamente un efecto directo en aferentes espinales. El alosetrón (LOTRONEX) fue el primer fármaco de esta clase que se aprobó específicamente para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea predominante en mujeres. El alosetrón es un antagonista del receptor 5-HT_3 mucho más potente que el *ondansetrón* (*véase* más adelante en este capítulo) y mejora de manera importante (aunque moderada) el dolor abdominal y asimismo la frecuencia, consistencia y urgencia de defecaciones en estos pacientes. Poco después de su aprobación inicial, se suprimió del mercado estadounidense por una incidencia extraordinariamente alta de colitis isquémica (hasta tres por 1 000 pacientes), que originó tratamientos quirúrgicos e incluso la muerte en un número pequeño de casos. Aún no se establece completamente el mecanismo de este efecto, pero es posible que resulte de la capacidad del medicamento para suprimir la relajación intestinal y causar en consecuencia espasmos intensos en segmentos del colon en personas susceptibles. Aún no se aclara si es un efecto inespecífico o incluye mecanismos serotoninérgicos. No obstante, en fecha reciente la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos aprobó nuevamente este medicamento para el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, bajo un sistema de distribución limitada. Sin embargo, son importantes las preocupaciones sobre las consecuencias de prescribir este fármaco y el fabricante requiere un programa de prescripción que incluye certificación del médico, una enseñanza del paciente y protocolo de consentimiento antes de proporcionarlo.

El alosetrón se absorbe rápidamente en el tubo gastrointestinal; su acción (alrededor de 10 h) es más prolongada de lo que cabría esperar por su semivida de 1.5 h. Se metaboliza por CYP hepática. El medicamento debe administrarse al inicio en dosis de 1 mg/día durante las cuatro primeras semanas y aumentarse a un máximo de 1 mg dos veces al día si no se obtiene una respuesta adecuada.

Otros antagonistas de 5-HT_3 disponibles en la actualidad en Estados Unidos están aprobados para náuseas y vómitos (*véase* más adelante en este capítulo). Los medicamentos más recientes en esta categoría, como el *cilansetrón*, parecen muy prometedores para trastornos intestinales funcionales y se están valorando.

ANTIESPASMÓDICOS Y OTROS FÁRMACOS

En pacientes con síndrome de intestino irritable se utilizan a menudo anticolinérgicos ("espasmolíticos" o "antiespasmódicos"). Los fármacos más comunes de esta clase disponibles en Estados Unidos son antagonistas inespecíficos del receptor muscarínico (*véase* cap. 7) e incluyen las aminas terciarias *diciclomina* (BENTYL) y la *hiosciamina* (LEVSIN, otros) y los compuestos del amonio cuaternario *glucopirrolato* (ROBINUL) y *metescopolamina* (PAMINE). La ventaja de los dos últimos es que tienen una propensión limitada a cruzar la barrera hematoencefálica y en consecuencia un riesgo más bajo de efectos secundarios neurológicos como aturdimiento, somnolencia o nerviosismo. Típicamente, estos fármacos se administran según se requiera (con el inicio del dolor) o antes de las comidas a fin de prevenir el dolor y la urgencia fecal que ocurren predeciblemente en algunos pacientes con síndrome de intestino irritable (con el supuesto reflejo gastrocólico exagerado).

La diciclomina se administra en dosis de 10 a 20 mg por vía oral cada 4 a 6 h, según se requiera. La hiosciamina se encuentra en muchas formas, que incluyen cápsulas, tabletas, elíxir, gotas orales o aplicador no aerosólico (0.125 a 0.25 mg cada 4 h, conforme se necesite) y una forma de liberación extendida para uso oral (0.375 mg cada 12 h, cuando

se requiera). El glucopirrolato también se presenta en tabletas de liberación extendida (2 mg una o dos veces al día), además de una forma de liberación estándar (1 mg hasta tres veces al día). La metescopolamina se encuentra en tabletas de 2.5 mg y la dosis es de una a dos tabletas, tres a cuatro veces al día.

Otros fármacos. El *bromuro de clidinio,* otro compuesto del amonio cuaternario con actividad antimuscarínica, se utiliza en una combinación fija con *clorhidrato de clordiazepóxido* (2.5 mg de clidinio y 5 mg de clordiazepóxido; LIBRAX); sin embargo, estas combinaciones tienen un valor limitado en pacientes con síndrome de intestino irritable por el peligro de acostumbramiento y abstinencia de rebote. El *cimetropio,* otro compuesto antimuscarínico que se ha informado como eficaz en pacientes con síndrome de intestino irritable, no se encuentra en Estados Unidos. Tampoco existe en este país el *bromuro de otilonio,* que se ha utilizado extensamente en pacientes con síndrome de intestino irritable en otras partes del mundo. Es una sal del amonio cuaternario con efectos antimuscarínicos que al parecer bloquea canales del Ca^{2+} y receptores NK-2 de neurocinina. El *clorhidrato de mebeverina* es un derivado de la hidroxibenzamida que aparentemente tiene efecto directo en la célula de músculo liso y bloquea canales del K^+, Na^+ y Ca^{2+}. Se utiliza ampliamente fuera de Estados Unidos como medicamento antiespasmódico en pacientes con síndrome de intestino irritable.

FÁRMACOS ANTINAUSEOSOS Y ANTIEMÉTICOS

Náuseas y vómitos

La emesis y la sensación de náuseas que la acompaña suelen considerarse reflejos protectores que sirven para eliminar del estómago y el intestino sustancias tóxicas y evitar su consumo adicional. El vómito es un proceso complejo que consiste en una fase de preexpulsión (relajación gástrica y retroperistalsis), arqueo (acción rítmica de los músculos respiratorios que precede al vómito y consiste en contracción de los músculos abdominales e intercostales y el diafragma contra una glotis cerrada) y expulsión (contracción intensa de los músculos del abdomen y relajación del esfínter esofágico alto). Ello se acompaña de múltiples fenómenos autónomos que incluyen salivación, escalofrío y alteraciones vasomotoras. Durante episodios prolongados se presentan alteraciones conductuales notables que incluyen letargo, depresión y retiro. Al parecer, el proceso es coordinado por un centro de la emesis en la formación reticular lateral del tallo encefálico medio, adyacente a la zona desencadenante quimiorreceptora (*chemoreceptor trigger zone,* CTZ) en el área postrema (AP) del piso del cuarto ventrículo y el núcleo del tracto solitario (*solitary tract nucleus,* STN) del nervio vago. La ausencia de una barrera hematoencefálica permite que la CTZ vigile constantemente la sangre y el líquido cefalorraquídeo por presencia de sustancias tóxicas y retransmita información al centro de la emesis a fin de desencadenar náuseas y vómitos. Dicho centro también recibe información del intestino, principalmente por el nervio vago (*a través del* STN), pero también *a través de* vías aferentes esplácnicas por la médula espinal. Otros dos accesos importantes al centro de la emesis provienen de la corteza cerebral (en particular en náuseas y vómitos anticipatorios) y el aparato vestibular (en la cinetosis). A su vez, el centro envía eferencias a los núcleos que tienen a su cargo la actividad respiratoria, salival y vasomotora y asimismo al músculo estriado y liso que participan en el acto. La CTZ tiene concentraciones altas de receptores de serotonina ($5\text{-}HT_3$), dopamina (D_2) y opioides, en tanto que el STN es abundante en receptores de encefalina, histamina y acetilcolina (ACh) y también contiene receptores $5\text{-}HT_3$. En las náuseas y vómitos participan una variedad de estos neurotransmisores (fig. 37-4) y el conocimiento de su naturaleza permitió una conducta racional para el tratamiento farmacológico de estos trastornos (Scuderi, 2003).

Los antieméticos suelen clasificarse según el receptor predominante en que se ha propuesto que actúan (cuadro 37-5). Sin embargo, existe una gran superposición entre estos mecanismos, en particular en los fármacos antiguos (cuadro 37-6). Para el tratamiento y prevención de las náuseas y emesis que acompañan a la quimioterapia del cáncer, pueden utilizarse combinados varios fármacos antieméticos de diferentes clases farmacológicas (cuadro 37-7). A continuación se comentan las clases individuales de estos medicamentos.

Antagonistas del receptor $5\text{-}HT_3$

Química, efectos farmacológicos y mecanismos de acción. El ondansetrón (ZOFRAN) es el medicamento prototípico en esta clase. Desde que se introdujeron al inicio del decenio de 1990, los antagonistas del receptor $5\text{-}HT_3$ se han constituido en los fármacos de uso más amplio para la emesis inducida por quimioterapia. Otros medicamentos en esta clase incluyen *granisetrón* (KYTRIL), *dolasetrón* (ANZEMET), *palonosetrón* (ALOXI, uso intravenoso únicamente) y *tropisetrón* (disponible en algunos países pero no en Estados Unidos). Las diferencias entre estos fármacos se relacionan principalmente con sus estructuras químicas, afinidades para el receptor $5\text{-}HT_3$ y perfiles farmacocinéticos (cuadro 37-8).

Diversas pruebas indican que a la eficacia de estos fármacos contribuyen efectos en sitios periféricos y centrales. Los receptores $5\text{-}HT_3$ se encuentran en varios sitios críticos relacionados con la emesis, que incluyen aferentes vagales, el STN (que recibe señales de aferentes vagales) y el área postrema en sí misma (fig. 37-4). Las células enterocromafines del intestino delgado liberan serotonina en respuesta a fármacos quimioterapéuticos y pueden estimular aferentes vagales (*a través de* receptores $5\text{-}HT_3$) con el fin de iniciar el reflejo del vómito. Experimentalmente se demostró que la vagotomía previene la emesis inducida por cisplatino. Sin embargo, las concentraciones más altas de receptores $5\text{-}HT_3$ en SNC se encuentran en el STN y la CTZ y los antagonistas de los receptores $5\text{-}HT_3$ también pueden suprimir las náuseas y vómitos por acción en estos sitios.

Farmacocinética. Los efectos antieméticos de estos medicamentos persisten mucho tiempo después de desaparecer de la circulación, lo que sugiere que su interacción continúa a nivel del receptor. De hecho, todos estos fármacos pueden administrarse con eficacia tan sólo una vez al día.

Se trata de sustancias que se absorben bien en el tubo gastrointestinal. El ondansetrón se metaboliza extensamente en el hígado por CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4, seguido de conjugación de glucurónido o sulfato. En pacientes con disfunción hepática está reducida la depuración en plasma y es conveniente cierto ajuste de las dosis. Aunque también está

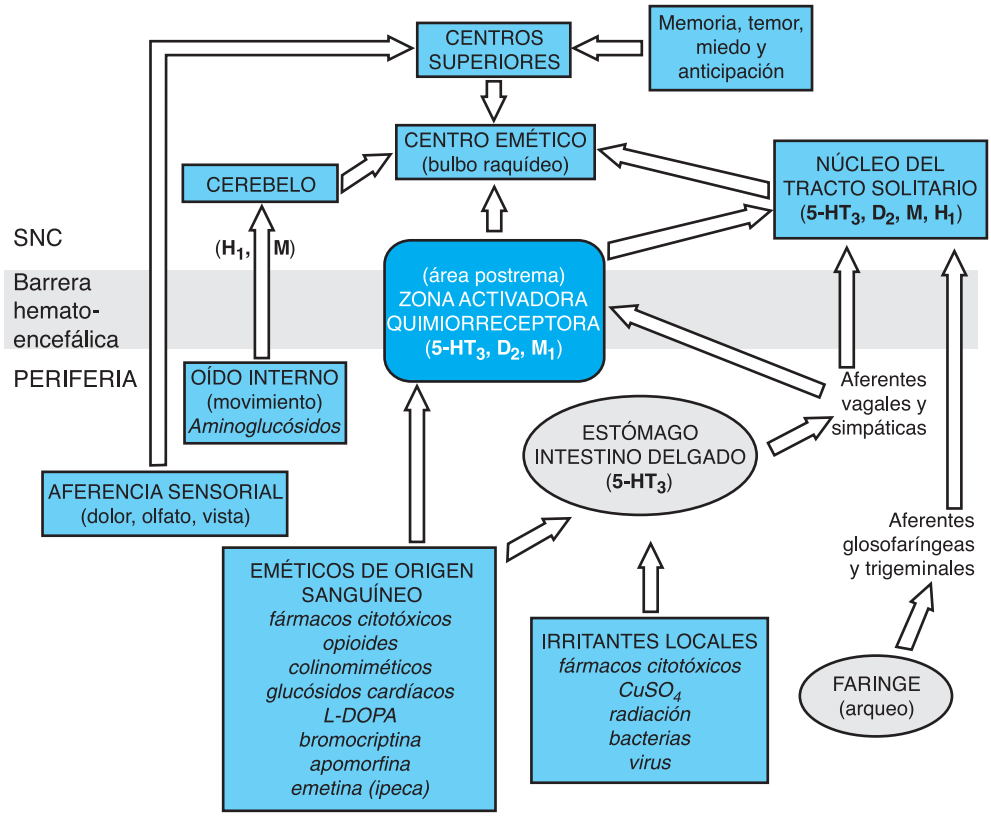


Figura 37-4. ***Perspectiva de los farmacólogos sobre estímulos eméticos.*** Una miríada de vías de señalamiento conducen de la periferia al centro emético. Los estimulantes de estas vías se indican en *itálicas*. Estas vías incluyen neurotransmisores específicos y sus receptores (tipo con **negritas**). Se muestran los receptores para dopamina (D_2), acetilcolina (muscarínicos, M), histamina (H_1) y 5-hidroxitriptamina (5-HT_3). Algunos de estos receptores también pueden mediar señalamiento en el centro emético.

disminuida la depuración de ondansetrón en personas de edad avanzada, no se recomienda ajustar la dosis para la edad. El granisetrón también se metaboliza predominantemente en el hígado, en un proceso que al parecer incluye la familia CYP3A, ya que se inhibe por el *ketoconazol*. El dolasetrón se convierte rápidamente por la reductasa de carbonilo en plasma en su metabolito activo, hidrodolasetrón. A continuación, una porción de este compuesto sufre biotransformación subsecuente por CYP2D6 y CYP3A4 en el hígado, en tanto que alrededor de un tercio

Cuadro 37-5

Clasificación general de fármacos antieméticos

CLASE DE ANTIEMÉTICO	EJEMPLOS	TIPO DE VÓMITOS MÁS EFICACES CONTRA
Antagonistas del receptor 5-HT_3*	Ondansetrón	Emesis inducida por fármacos citotóxicos
Antagonistas del receptor de dopamina de acción central	Metoclopramida*†	Emesis inducida por fármacos citotóxicos
	Prometazina‡	
Antagonistas del receptor H_1 de histamina	Ciclizina	Vestibular (cinetosis)
Antagonistas del receptor muscarínico	Hioscina (escopolamina)	Cinetosis
Antagonistas del receptor de neurocinina	De investigación	Emesis inducida por fármacos citotóxicos (vómitos tardíos)
Agonistas del receptor cannabinoide	Dronabinol	Emesis inducida por fármacos citotóxicos

*Los fármacos más eficaces para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia son los antagonistas 5-HT_3 y la metoclopramida. Además de su uso como medicamentos únicos, suelen combinarse con otros fármacos a fin de mejorar la eficacia y asimismo disminuir la incidencia de efectos secundarios. †También tienen cierta actividad periférica en receptores 5-HT_3. ‡También tienen cierta actividad antihistamínica y anticolinérgica.

Cuadro 37-6
Especificidad de receptor de fármacos antieméticos

CLASE FARMACOLÓGICA Fármacos en la clase	DOPAMINA (D_2)	ACETILCOLINA (Muscarínico)	HISTAMINA	SEROTONINA
Anticolinérgicos				
Escopolamina	+	++++	+	−
Antihistamínicos				
Ciclizina	+	+++	++++	−
Dimenhidrinato, difenhidramina, hidroxizina	+	++	++++	−
Medizina	+	+++	++++	−
Prometazina	++	++	++++	−
Antiserotoninas				
Dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, palonosetrón, ramosetrón	−	−	−	++++
Benzamidas				
Domperidona	++++	−	−	+
Metoclopramida	+++	−	−	++
Butirofenonas				
Droperidol	++++	−	+	+
Haloperidol	++++	−	+	−
Fenotiazinas				
Clorpromazina	++++	++	++++	+
Flufenazina	++++	+	++	−
Perfenazina	++++	+	++	+
Proclorperazina	++++	++	++	+
Esteroides				
Betametasona, dexametasona	−	−	−	−

Para detalles, *véase* Scuderi, 2003. El signo más indica poca (+) a considerable (++++) interacción. (−) indica sin efecto.

del mismo se elimina sin modificar por la orina. El palonosetrón se metaboliza principalmente por CYP2D6 y se excreta por la orina en las formas metabolizada y sin modificar casi en las mismas proporciones.

Uso terapéutico. Estos medicamentos son más eficaces en el tratamiento de las náuseas inducidas por quimioterapia y las secundarias a radiación del abdomen alto, en las que al parecer los tres fármacos tienen la misma eficacia. También son útiles en la hiperemesis del embarazo y, en menor grado, las posoperatorias, pero no en la cinetosis. A diferencia de otros medicamentos en esta clase, el palonosetrón también puede ser útil en la emesis tardía (*véase* más adelante en este capítulo), tal vez como indicación de su semivida prolongada.

Estos medicamentos se encuentran en tabletas, solución oral y preparados para inyección intravenosa. En pacientes con quimioterapia por cáncer, se sugiere administrarlos en dosis intravenosa única (cuadro 37-8) por venoclisis durante 15 min, comenzando 30 min antes de la quimioterapia, o en dos a tres dosis divididas, administrando la primera por lo general 30 min antes y las dosis subsecuentes a intervalos variables después de la quimioterapia. Los fármacos también pueden utilizarse por vía intramuscular u oral.

Efectos adversos. En general, se toleran bien; los efectos adversos más comunes son estreñimiento o diarrea, dolor de cabeza y aturdimiento. Como clase, se demostró experimentalmente que inducen alteraciones electrocardiográficas menores, pero no cabe esperar que sean clínicamente importantes en la mayor parte de los casos.

Antagonistas del receptor de dopamina

Las fenotiazinas, como *proclorperazina*, *tietilperazina* y clorpromazina (*véase* cap. 18) son unos de los antinauseosos y antieméticos que se utilizan más comúnmente con "propósitos generales". Sus efectos a este respecto son complejos, pero su principal mecanismo de acción es un antagonismo del receptor de dopamina D_2 en la zona activadora quimioreceptora (CTZ). Comparados con la metoclopramida y el

Cuadro 37-7

A. Algunos regímenes antieméticos que se utilizan en la quimioterapia para cáncer

FÁRMACO ANTIEMÉTICO	DOSIS INICIAL
Para emesis grave inducida por quimioterapia (se utilizan varios antieméticos combinados)	
Dexametasona	20 mg IV
Metoclopramida	3 mg/kg de peso corporal IV cada 2 h × 2
Difenhidramina	25-50 mg IV cada 2 h × 2
Lorazepam	1-2 mg IV
Dexametasona	20 mg IV
Ondansetrón	32 mg IV diarios, en dosis divididas
Para emesis moderada inducida por quimioterapia (se utilizan antieméticos aislados)	
Proclorperazina	5-10 mg por vía oral o IV, o 25 mg por supositorio rectal
Tietilperazina	10 mg orales, IM, o por supositorio rectal
Dexametasona	10-20 mg IV
Ondansetrón	8 mg orales o 10 mg IV
Dronabinol	10 mg orales

B. Combinaciones útiles de fármacos antieméticos para mejor efecto antiemético

FÁRMACO PRIMARIO	FÁRMACO COMPLEMENTARIO
Agonista del receptor 5-HT_3	Corticosteroide, fenotiazina, butirofenona
Benzamida sustituida	Corticosteroide ± antagonistas del receptor muscarínico
Fenotiazina/ butirofenona	Corticosteroide
Corticosteroide	Benzodiazepina
Cannabinoide	Corticosteroide

C. Combinaciones útiles de fármacos antieméticos que disminuyen la toxicidad del fármaco primario

FÁRMACO PRIMARIO	FÁRMACO COMPLEMENTARIO
Benzamida sustituida	Antagonista del receptor H_1, corticosteroide, benzodiazepina
Fenotiazina/ butirofenona	Antagonista del receptor H_1
Cannabinoide	Fenotiazina

ABREVIATURAS: H, histamina; 5-HT, serotonina, IV, vía intravenosa; IM, vía intramuscular; ORIGEN: todos los regímenes combinados provienen de Grunberg y Hesketh, 1993, con autorización.

ondansetrón (*véase* antes en este capítulo), al parecer estos medicamentos no son tan uniformemente eficaces en la emesis inducida por quimioterapia para cáncer. Por otra parte, también poseen actividades antihistamínicas y anticolinérgicas, que son útiles en otras formas de náuseas, como la cinetosis.

Antihistamínicos

Los antagonistas del receptor H_1 de histamina son útiles principalmente para cinetosis y emesis posoperatoria. Actúan en aferentes vestibulares y dentro del tallo encefálico. La *ciclizina, hidroxizina, prometazina* y *difenhidramina* son ejemplos de esta clase de medicamentos. La ciclizina tiene efectos anticolinérgicos adicionales que pueden ser útiles en pacientes con cáncer del abdomen. En el capítulo 24 se comentan más ampliamente estos medicamentos.

Fármacos anticolinérgicos

El antagonista del receptor muscarínico que se utiliza más comúnmente es la *escopolamina* (hioscina), que puede inyectarse en forma de bromhidrato, pero suele administrarse como base libre en un parche transdérmico (TRANSDERM-SCOP). Su utilidad principal es la prevención y el tratamiento de la cinetosis, aunque se demostró que también tiene cierta actividad en náuseas y vómitos posoperatorios. En general, los fármacos anticolinérgicos no tienen sitio alguno en las náuseas inducidas por quimioterapia. *Véase* el capítulo 7 donde se comentan más ampliamente estos medicamentos.

DRONABINOL

El *dronabinol* (delta-9-tetrahidrocannabinol; MARINOL), es un cannabinoide natural y puede sintetizarse químicamente o extraerse de la planta marihuana, *Cannabis sativa.* Se desconoce el mecanismo exacto de su acción antiemética, pero probablemente se relaciona con estimulación del subtipo CB_1 de receptores cannabinoides en neuronas del centro del vómito y alrededor del mismo.

Farmacocinética. El dronabinol es un compuesto altamente liposoluble que se absorbe con facilidad después de administrarlo por vía oral; su acción se inicia en el transcurso de una hora y se obtienen concentraciones máximas en 2 a 4 h. Sufre metabolismo extenso de primer paso con biodisponibilidad sistémica limitada después de dosis únicas (sólo 10 a 20%). En el hígado se forman metabolitos activos e inactivos; el principal metabolito activo es el 11-OH-delta-9-tetrahidrocannabinol. Estos metabolitos se eliminan principalmente por la vía biliar-fecal y sólo 10 a 15% se excreta por la orina. Tanto el dronabinol como sus metabolitos se unen intensamente (>95%) a proteínas del plasma. Debido a su volumen de distribución grande, una dosis aislada de dronabinol puede dar por resultado concentraciones detectables de metabolitos durante varias semanas.

Cuadro 37-8
Antagonistas de 5-HT$_3$ en náuseas/emesis inducida por quimioterapia

FÁRMACO	NATURALEZA QUÍMICA	INTERACCIONES DE RECEPTOR	$t_{\frac{1}{2}}$	DOSIS (IV)
Ondansetrón	Derivado carbazol	Antagonista 5-HT$_3$ y antagonista débil 5-HT$_4$	3.9 h	0.15 mg/kg
Granisetrón	Indazol	Antagonista 5-HT$_3$	9-11.6 h	10 µg/kg
Dolasetrón	Molécula indol	Antagonista 5-HT$_3$	7-9 h	0.6-3 mg/kg
Palonosetrón	Isoquinolina	Antagonista 5-HT$_3$; afinidad más alta por receptor 5-HT$_3$ en esta clase	40 h	0.25 mg
Ramosetrón	Derivado benzidazolilo	Antagonista 5-HT$_3$	5.8 h	300 µg/kg

Uso terapéutico. El dronabinol es un fármaco profiláctico útil en pacientes que reciben quimioterapia para cáncer cuando no son eficaces otros antieméticos. También puede estimular el apetito y se ha utilizado en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y anorexia. Como antiemético, se administra en dosis inicial de 5 mg/m^2 1 a 3 h antes de la quimioterapia y a continuación cada 2 a 4 h por un total de cuatro a seis dosis. Si no son adecuadas, puede incrementarse gradualmente la dosis hasta un máximo de 15 mg/m^2. En otras indicaciones, la dosis usual de inicio es de 2.5 mg dos veces al día; puede ajustarse hasta 20 mg/día.

Efectos adversos. Tiene efectos complejos en el SNC, que incluyen una actividad simpaticomimética central prominente, la cual puede dar lugar a palpitaciones, taquicardia, vasodilatación, hipotensión e inyección conjuntival (ojos rojos). Es necesario supervisar al paciente porque es posible que ocurran "alturas" parecidas a la marihuana (p. ej., euforia, somnolencia, aislamiento, mareo, ansiedad, nerviosismo, pánico, etc.) y asimismo efectos más inquietantes, como reacciones paranoides y anormalidades del pensamiento. Después de la supresión súbita del dronabinol, puede ocurrir un síndrome de abstinencia que se manifiesta por irritabilidad, insomnio e inquietud. Debido a su afinidad alta por proteínas del plasma, el dronabinol puede desplazar otros medicamentos unidos a las mismas, y cuyas dosis quizá sea necesario ajustar en consecuencia. El dronabinol debe prescribirse con gran cautela a personas con un antecedente de abuso de sustancias (alcohol, drogas) porque puede causar abuso de estos enfermos.

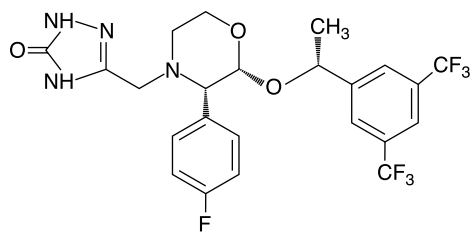
Glucocorticoides y fármacos antiinflamatorios

Los glucocorticoides, como la *dexametasona*, pueden ser coadyuvantes útiles (cuadro 37-7) en el tratamiento de náuseas en pacientes con cáncer diseminado, posiblemente porque suprimen la inflamación peritumoral y la producción de prostaglandinas. Se ha invocado un mecanismo similar para explicar los efectos benéficos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos en las náuseas y los vómitos inducidos por la radiación sistémica. *Véanse* los capítulos 26 y 59 donde se comentan más ampliamente estos medicamentos.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas, como *lorazepam* y *alprazolam*, no son por sí mismas antieméticos muy eficaces, pero pueden ser útiles sus efectos sedantes, amnésicos y ansiolíticos para reducir el componente anticipatorio de náuseas y vómitos en los pacientes. *Véase* el capítulo 16 donde se comentan ampliamente estos medicamentos.

Antagonistas del receptor de sustancia P



APREPITÁN

Las náuseas y los vómitos relacionados con el cisplatino (*véase* cap. 51) tienen dos componentes: una fase aguda que siempre se experimenta (en el transcurso de 24 h de la quimioterapia) y otra tardía que sólo afecta a determinados pacientes (en los días dos a cinco). Los antagonistas del receptor 5-HT no son muy eficaces contra la emesis tardía. Los antagonistas de los receptores NK$_1$ para sustancia P, como el *aprepitán* (EMEND), tienen efectos antieméticos en las náuseas tardías y mejoran la eficacia de los regímenes antieméticos estándar en pacientes que reciben múltiples ciclos de quimioterapia. La sustancia P pertenece a la familia de taquicininas de neurotransmisores y se encuentran en fibras vagales aferentes que inervan el STN y el área postrema. Las

Cuadro 37-9
*Comparación de preparados de enzimas pancreáticas sin cubierta y con cubierta entérica**

	PREPARADOS SIN CUBIERTA	PREPARADOS CON CUBIERTA ENTÉRICA
Número de tabletas o cápsulas necesarias por dosis	2-8	2-3
Requiere supresión de ácido	Sí	No
Sitio de suministro	Duodeno	Intestino delgado más distal y más allá
Síntomas que alivia	Dolor; malabsorción	Malabsorción

*Los principales componentes de estos preparados son una lipasa y una proteasa (*véase* cuadro 37-10).

taquicininas representan un blanco prometedor, novedoso, para los medicamentos antinauseosos recientes.

Después de absorberse, el aprepitán se une extensamente a proteínas del plasma (>95%); se metaboliza con avidez, principalmente por CYP3A4 hepática y se excreta por las heces; su semivida es de 9 a 13 h. El aprepitán tiene la posibilidad de interactuar con otros sustratos de CYP3A4, y es necesario ajustar otros fármacos, incluidos dexametasona, *metilprednisolona* (cuya dosis tal vez sea necesario reducir un 50%) y *warfarina*. El aprepitán está contraindicado en pacientes que reciben cisaprida (*véase* antes en este capítulo) o *pimozida*, en quienes se ha publicado una prolongación de QT que pone en peligro la vida.

El aprepitán se encuentra en cápsulas de 80 y 125 mg y se administra durante tres días aunado a la quimioterapia altamente emetógena con un antagonista del receptor 5-HT_3 y un corticosteroide. La dosis de aprepitán que se recomienda en adultos es de 125 mg administrados 1 h antes de la quimioterapia el día uno, seguidos de 80 mg una vez al día en la mañana de los días dos y tres del régimen terapéutico.

FÁRMACOS QUE SE UTILIZAN PARA DIVERSOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Pancreatitis crónica y esteatorrea

Enzimas pancreáticas. La pancreatitis crónica es un síndrome debilitante que causa síntomas por pérdida de la función glandular (exocrina y endocrina) e inflamación (dolor). Debido a que la pancreatitis crónica no tiene curación, los objetivos del tratamiento farmacológico son prevenir malabsorción y paliación del dolor. El principal componente de la terapéutica para la malabsorción es aún el uso de enzimas pancreáticas. Aunque estos medicamentos también se utilizan para el dolor, son mucho menos eficaces en este síntoma.

Formulaciones enzimáticas. Los dos preparados comunes de enzimas pancreáticas para la terapéutica de restitución se obtienen del páncreas del cerdo (*Sus scrofa*, var. *domesticus* Gray). La *pancreatina* (DONNAZYME, otros) contiene amilasa, lipasa y proteasa y tiene un doceavo de la actividad lipolítica de la *pancreolipasa*, en una base peso por peso. La pancreolipasa se utiliza más comúnmente y está disponible en formas sin cubierta entérica y asimismo en cápsulas que contienen microesferas con cubierta entérica y microtabletas con esta última, que soportan la acidez gástrica (la lipasa se inactiva por ácido) y se desintegran a un pH > 6. Es importante familiarizarse clínicamente con estas dos clases de preparados (cuadro 37-9).

Cuadro 37-10
Formulaciones de enzimas pancreáticas

NOMBRE COMERCIAL	LIPASA*	PROTEASA*	AMILASA
Convencional (sin cubierta)			
VIOKASE 8	8 000	30 000	30 000
VIOKASE 16	16 000	60 000	60 000
KUZYME HP	8 000	30 000	30 000
Cubierta entérica			
PANCREASE			
MT 4	4 000	12 000	12 000
MT 10	10 000	30 000	30 000
MT 16	16 000	48 000	48 000
CREON			
5	5 000	18 750	16 600
10	10 000	37 500	33 200
20	20 000	75 000	66 400
ULTRASE			
MT 12	12 000	39 000	39 000
MT 18	18 000	58 500	58 500
MT 20	20 000	65 000	65 500

*Unidades US pharmacopeia por tableta o cápsula. *Véanse* Forsmark y Toskes, 2000.

Terapéutica de restitución en malabsorción. Cuando el páncreas pierde más del 90% de su capacidad para producir enzimas digestivas se presentan malabsorción de grasas (esteatorrea) y maldigestión de proteínas. Es posible tratar razonablemente bien la diarrea y malabsorción resultantes si se llevan al duodeno 30 000 unidades USP (*US pharmacopeia*) de lipasa pancreática durante un periodo de 4 h con las comidas y después de las mismas; ello representa alrededor del 10% de la producción pancreática normal. De manera alternativa, es posible ajustar la dosis al contenido de grasa de la dieta y se requieren aproximadamente 8 000 unidades USP de actividad de lipasa por cada 17 g de grasa dietética. Los preparados disponibles de enzimas pancreáticas (cuadro 37-10) contienen hasta 20 000 U de lipasa y 75 000 de proteasa y la dosis típica de pancreolipasa es una a tres cápsulas o tabletas con las comidas y los bocadillos o precisamente antes de las mismas, ajustados hasta obtener una respuesta sintomática satisfactoria. La pérdida de amilasa pancreática no representa un problema porque hay otras fuentes de esta enzima (p. ej., glándulas salivales). Los pacientes que utilizan preparados sin recubrimiento requieren control farmacológico concomitante de la producción gástrica de ácido con un inhibidor de la bomba de protón (*véase* cap. 36).

Enzimas para el dolor. El dolor es el otro síntoma cardinal de la pancreatitis crónica. La justificación para tratarlo con enzimas hepáticas se basa en el principio de inhibición por retroalimentación negativa del páncreas por la presencia de proteasas duodenales. La liberación de colecistocinina (CCK), el principal secretagogo de enzimas pancreáticas, se desencadena por el péptido que vigila la liberación de CCK en el duodeno, que normalmente es desnaturalizado por la tripsina pancreática. En la pancreatitis crónica, la insuficiencia de tripsina conduce a la activación persistente de este péptido y un incremento de la liberación de CCK, que se considera causa de dolor pancreático por estimulación continua de la producción de enzimas pancreáticas y aumento de la presión intraductal. En consecuencia, a fin de interrumpir esta asa resulta importante llevar proteasas activas al duodeno (que sólo puede lograrse con seguridad mediante preparados sin recubrimiento). Aunque se ha consolidado firmemente la terapéutica enzimática para el tratamiento de la pancreatitis dolorosa, las pruebas que apoyan esta práctica son, cuando mucho, equívocas.

En general, los preparados de enzimas pancreáticas los toleran extremadamente bien los pacientes. En enfermos con hipersensibilidad a proteínas del cerdo, se dispone de enzimas bovinas. En quienes padecen fibrosis quística puede ocurrir hiperuricosuria y se han publicado malabsorción de folato y de hierro. Con anterioridad, se disponía de productos con un contenido alto de lipasa, pero se suspendieron después de informes que relacionaban su uso con el desarrollo de estrecheces del colon en pacientes con fibrosis quística.

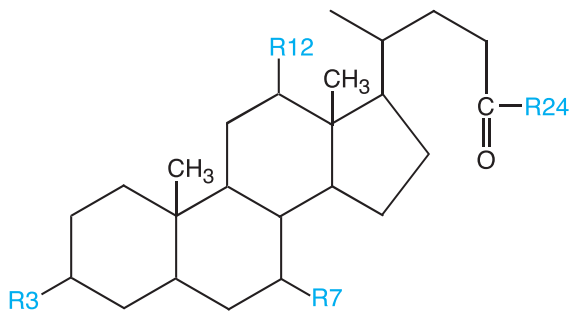
También se ha utilizado octreótido (*véase* antes en este capítulo y cap. 55), con eficacia dudosa, a fin de disminuir el dolor resistente del abdomen en pacientes con pancreatitis crónica. En el futuro, es posible que los antagonistas de CCK adquieran un sitio terapéutico.

ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares y sus conjugados son componentes esenciales de la bilis que se sintetizan en el hígado a partir del colesterol. En la figura 37-5 se muestran los principales ácidos biliares en seres humanos adultos. Los ácidos biliares inducen el flujo de bilis, inhiben por retroalimentación la síntesis de colesterol, promueven la excreción intestinal de colesterol y facilitan la dispersión y absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. Después de secretarse a las vías biliares, los ácidos biliares se resorben en gran parte (95%) en el intestino (principalmente en el íleon terminal), regresan al hígado y se secretan nuevamente a la bilis (circulación enterohepática). Los *ácidos cólico, quenodesoxicólico* y *desoxicólico* constituyen alrededor del 95% de los ácidos biliares, en tanto que los *ácidos litocólico* y *ursodesoxicólico* son constituyentes menores. Los ácidos biliares existen en gran parte como conjugados glicina y taurina, cuyas sales se denominan *sales biliares.* Las bacterias del colon convierten los ácidos biliares primarios (ácidos cólico y quenodesoxicólico) en ácidos secundarios (principalmente desoxicólico y litocólico) por desconjugación y deshidroxilación secuenciales. Estos ácidos biliares secundarios también se absorben en el colon y se unen a los ácidos primarios en el fondo común enterohepático.

Desde hace siglos se utiliza en China la bilis seca del oso himalayo (Yutan) para el tratamiento de enfermedades hepáticas. El ácido ursodesoxicólico ([*ursodeoxycholic acid,* UDCA]; ursodiol, ACTIGALL) (fig. 37-5) es un ácido biliar deshidroxilado, hidrofílico, que se forma por epimerización del ácido quenodesoxicólico de los ácidos biliares ([*chenodeoxycholic acid,* CDCA], quenodiol) en el intestino por bacterias intestinales; comprende aproximadamente 1 a 3% del fondo común total de ácidos biliares en el hombre, pero se encuentra en concentraciones mucho más altas en osos. Cuando se administran por vía oral, los ácidos biliares litolíticos, como quenodiol y ursodiol, pueden alterar las concentraciones relativas de ácidos biliares, disminuir la secreción biliar de lípidos y reducir el contenido de colesterol de la bilis de tal manera que sea menos litogénica. El ursodiol también puede tener efectos citoprotectores en hepatocitos y en el sistema inmunitario que explican algunos de sus efectos benéficos en enfermedades hepáticas colestáticas.

Los ácidos biliares se utilizaron por primera vez terapéuticamente para resolver cálculos biliares; el uso en esta indicación requiere una vesícula biliar funcional porque debe ingresar en esta última la bilis modificada para poder interactuar con los cálculos. A fin de que sea



Ácidos biliares	R3	R7	R12	R24
Ácido cólico	–OH	–OH	–OH	
Ácido quenodesoxicólico	–OH	–OH	–H	Glicina (75%)
Ácido desoxicólico	–OH	–H	–OH	Taurina (24%)
Ácido litocólico	$–SO_3^-$ / –OH	–H	–H	–OH (<1%)
Ácido ursodesoxicólico	–OH	–OH	–H	

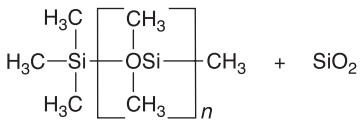
Figura 37-5. ***Ácidos biliares mayores en adultos.***

factible su disolución, los cálculos biliares deben estar compuestos de cristales de monohidrato de colesterol y por lo general ser menores de 15 mm de diámetro para proporcionar una relación favorable de superficie con tamaño. Por estas razones, ha sido desalentadora la eficacia total de los ácidos biliares litolíticos en el tratamiento de cálculos biliares (hay disolución parcial en 40 a 60% de los pacientes que terminan el tratamiento y es completa sólo en 33 a 50% de ellos). Si bien probablemente es mejor una combinación de quenodiol y ursodiol que cualesquiera de ellos solo, se prefiere el último como agente único por su mayor eficacia y menor frecuencia de efectos secundarios (p. ej., hepatotoxicidad).

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática colestática progresiva, crónica, de causa desconocida que afecta típicamente mujeres de edad madura y avanzada. El ursodiol (que se administra en dosis de 13 a 15 mg/kg/día dividido en dos tomas) reduce la concentración de ácidos biliares primarios y mejora las características bioquímicas e histológicas de la cirrosis biliar primaria. También se ha utilizado ursodiol en una variedad de otras enfermedades hepáticas colestáticas, incluyendo colangitis esclerosante primaria y fibrosis quística; en general, es menos eficaz en estos padecimientos que en la cirrosis biliar primaria.

ANTIFLATULENTOS

El "gas" es una molestia gastrointestinal común pero relativamente vaga, que se utiliza para referirse no sólo a flatulencia y eructos, sino también a meteorismo y plenitud. Aunque pocos o ningún síntoma pueden atribuirse directamente al exceso de gas intestinal, los preparados populares y herbarios que se promocionan como antiflatulentos son muy populares. Uno de ellos es la *simeticona*, una combinación de polímeros de siloxano estabilizados con dióxido de silicón:



La simeticona es un líquido insoluble inerte, no tóxico. Por su capacidad para colapsar burbujas formando una capa delgada en su superficie, es un fármaco antiespumante eficaz. Aunque puede ser útil para disminuir volúmenes de gas en el tubo GI, aún no se aclara si ello proporciona un efecto terapéutico.

Se encuentra en tabletas masticables, cápsulas llenas con líquido, o suspensiones, ya sea sola o combinada con otros medicamentos sin prescripción, que incluyen antiácidos y otros digestivos. La dosis usual en adultos es de 40 a 125 mg cuatro veces al día.

RESUMEN CLÍNICO

Trastornos de la motilidad GI. Como grupo, es difícil tratar estos trastornos por la falta de opciones terapéuticas eficaces. En pacientes con gastroparesia, el tratamiento de primera línea consiste en metoclopramida, que acelera el vaciamiento gástrico y asimismo tiene efectos antieméticos. En estos pacientes también se ha utilizado eritromicina, un agonista de la motilina, pero es más eficaz a corto plazo. Aún se investiga el sitio de fármacos más recientes, como tegaserod, en este padecimiento. En pacientes con dismotilidad del intestino delgado, las elecciones son incluso más limitadas: por lo general no actúan la metoclopramida ni la eritromicina; el tratamiento con octreótido puede beneficiar a un subgrupo de enfermos.

Estreñimiento. Aunque existen muchas elecciones para este padecimiento, casi todas las terapéuticas son empíricas e inespecíficas. Con frecuencia es posible abordar el estreñimiento con medidas simples como incremento del consumo de fibra, evitar medicamentos que causan estreñimiento y el uso razonable de laxantes osmóticos, según se necesiten. Para síntomas más persistentes, puede utilizarse un agonista del receptor 5-HT_4 procinético específico, tegaserod, con una eficacia moderada en mujeres que también padecen síndrome de intestino irritable. Aunque los laxantes estimulantes son eficaces, deben evitarse para uso prolongado. En enfermos con estreñimiento crónico que no responden a medidas simples es necesario hacer pruebas más amplias a fin de descubrir trastornos raros pero específicos de la motilidad del colon o anorrectal.

Diarrea. En casi todos los casos debe intentarse encontrar la causa subyacente y tratarla específicamente. Si no se descubre, la diarrea crónica puede tratarse empíricamente y la conducta más simple la constituyen agentes que forman volumen e higroscópicos, seguidos de opioides, como loperamida o difenoxilato/difenoxina.

Síndrome de intestino irritable. Este síndrome común requiere una combinación de métodos farmacológicos y conductuales. Son útiles los antiespasmódicos en sí mismos en casos leves y como coadyuvantes en un régimen que incluye antidepresores tricíclicos para el dolor más persistente.

Náuseas y vómitos. El descubrimiento de los antagonistas del receptor 5-HT_3 llevó a un adelanto importante en el tratamiento de las náuseas y vómitos, en especial después de la quimioterapia y el posoperatorio. Los anticolinérgicos son más eficaces en la cinetosis. Aún son útiles los antihistamínicos y fármacos relacionados para el tratamiento empírico de las náuseas por diversas causas. El dronabinol puede ser un fármaco eficaz para casos más resistentes. En los próximos años se valorará la utilidad clínica de medicamentos más recientes, como el aprepitán, en otras situaciones aparte de las náuseas posteriores a la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

Forsmark, C.E., and Toskes, P.P. Treatment of chronic pancreatitis. In, *Therapy of Digestive Disorders: A Companion to Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. (Wolfe, M.M., and Cohen, S., eds.) Saunders, Philadelphia, **2000,** pp. 235–245.

Furness, J.B., and Sanger, G.J. Intrinsic nerve circuits of the gastrointestinal tract: identification of drug targets. *Curr. Opinion Pharmacol.*, **2002,** *2:*612–622.

Galligan, J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2002,** *2:*623–629.

Grunberg, S.M., and Hesketh, P.J. Control of chemotherapy-induced emesis. *N. Engl. J. Med.*, **1993,** *329:*1790–1796.

Hansen, M.B. The enteric nervous system I: organization and classification. *Pharmacol. Toxicol.*, **2003,** *92:*105–113.

Izzo, A.A., Gaginella, T.S., Mascolo, N., and Capasso, F. Recent findings on the mode of action of laxatives: the role of platelet activating factor and nitric oxide. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1998,** *19:*403–405.

Kreek, M.J. Constipation syndromes. In, *A Pharmacological Approach to Gastrointestinal Disorders.* (Lewis, J.H., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, **1994,** pp. 179–208.

Kunze, W.A., and Furness, J.B. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu. Rev. Physiol.*, **1999,** *61:*117–142.

Mertz, H.R. Drug therapy: irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*2136–2146.

Scuderi, P.E. Pharmacology of anti-emetics. *Int. Anesthesiol. Clin.*, **2003,** *41:*41–66.

Talley, N.J. Serotoninergic neuroenteric modulators. *Lancet*, **2001,** *358:*2061–2068.

Tonini, M., Cipollina, L., Poluzzi, E., *et al.* Review article: clinical implications of enteric and central D_2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2004,** *19:*379–390.

Zhao, X., and Pasricha, P.J. Botulinum toxin for spastic GI disorders: a systematic review. *Gastrointest. Endosc.*, **2003,** *57:*219–235.

CAPÍTULO 38

FARMACOTERAPIA DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

Joseph H. Sellin y Pankaj Jay Pasricha

Las enfermedades inflamatorias del intestino (*inflammatory bowel disease*, IBD) son una gama de padecimientos inflamatorios idiopáticos y crónicos enterales. Causan síntomas gastrointestinales importantes que incluyen diarrea, dolor abdominal, hemorragia, anemia y pérdida de peso. También se acompañan de una gama de manifestaciones extraintestinales que incluyen artritis, espondilitis anquilosante, colangitis esclerosante, uveítis, iritis, piodermia gangrenosa y eritema nudoso.

Convencionalmente, se dividen en dos subtipos principales: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. La primera se caracteriza por inflamación confluente de la mucosa del colon que se inicia en el borde anal y se extiende proximalmente de manera variable (p. ej., proctitis, colitis del lado izquierdo o pancolitis). En contraste, la enfermedad de Crohn se caracteriza por inflamación transmural de cualquier parte del tubo gastrointestinal pero con mayor frecuencia el área adyacente a la válvula ileocecal. La inflamación en la enfermedad de Crohn no necesariamente es confluente, y con frecuencia deja "áreas respetadas" de mucosa relativamente normal. La naturaleza transmural de la inflamación suele conducir a fibrosis y estrecheces o, de manera alternativa, formación de fístulas.

El tratamiento médico de las IBD es problemático. Debido a que aún no se identifica alguna anormalidad única, la terapéutica actual se dirige a amortiguar la respuesta inflamatoria generalizada; sin embargo, ningún medicamento puede llevarlo a cabo con seguridad y la respuesta de un paciente individual a un determinado fármaco puede ser limitada e impredecible. Con base en esta respuesta variable, en los estudios clínicos suelen utilizarse valoraciones cuantitativas estandarizadas de la eficacia, que consideran parámetros tanto clínicos como de laboratorio (p. ej., el *Crohn's Disease Activity Index* [Índice de actividad de la enfermedad de Crohn]). La enfermedad también muestra fluctuaciones notables de la actividad (incluso sin tratamiento) que conducen a un "efecto placebo" importante en estudios clínicos terapéuticos.

Los objetivos específicos de la farmacoterapia en las IBD incluyen control de las exacerbaciones agudas del padecimiento, conservación de la remisión y tratamiento de complicaciones específicas como fístulas. Varios medicamentos específicos pueden ser más adecuados para uno u otro de estos propósitos (cuadro 38-1). Por ejemplo, los esteroides son aún los fármacos preferidos para el tratamiento de exacerbaciones moderadas a graves pero no son apropiados en lapsos prolongados debido a sus efectos secundarios e incapacidad de conservar la remisión. Otros inmunosupresores, como la *azatioprina*, que requieren varias semanas para lograr su efecto terapéutico, tienen un sitio limitado en casos agudos pero son preferibles para el tratamiento por tiempo prolongado.

Durante muchos años, los *glucocorticoides* y la *sulfasalazina* fueron los medicamentos fundamentales de la terapéutica médica para IBD. En fecha más reciente, se adaptaron para el tratamiento de estas afecciones medicamentos que se utilizan en otros padecimientos inmunitarios/inflamatorios, como azatioprina y *ciclosporina*. Una apreciación más completa de las complejidades de la respuesta inflamatoria y los adelantos en biotecnología llevaron al desarrollo de agentes biológicos que pueden dirigirse a puntos aislados de la cascada inmunitaria. También ha sido un desafío importante llevar el fármaco al sitio apropiado a lo largo del tubo gastrointestinal y se han desarrollado agentes de segunda generación con mejor distribución del medicamento, mayor eficacia y menos efectos secundarios.

PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son trastornos inflamatorios idiopáticos crónicos del tubo gastrointestinal (GI); en la figura 38-1 se muestra el resumen de los aconte-

Cuadro 38-1

Medicamentos de uso común para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino

	ENFERMEDAD DE CROHN					COLITIS ULCEROSA			
	ENFERMEDAD ACTIVA			SOSTÉN		ENFERMEDAD ACTIVA			SOSTÉN
CLASE/Fármaco	*Leve-Moderada*	*Moderada-Grave*	*Fístula*	*Remisión médica*	*Remisión quirúrgica*	*Colitis distal*	*Leve-Moderada*	*Moderada-Grave*	
Mesalamina									
Enema	+[a]	−	−	−	−	+	+[b]	−	+
Oral	+	−	−	+/−	+[c]	+	+	−	+
Antimicrobianos y antibióticos (metronidazol, ciprofloxacina, otros)	+	+	+	?	+[c]	−	−	−	?
Corticosteroides, clásicos y nuevos									
Enema, espuma, supositorios	+[a]	−	−	−[e]	−	+	+[b]	−	−
Oral	+	+	−	−	−	+	+	+	−
Intravenoso	−	+	−	−	−	+[d]	−	+	−
Inmunomoduladores									
6-MP-AZA	−	+	+	+	+[c]	+[d]	−	+[d]	+[d]
Metotrexato	−	+	?	?	?	−	−	−	−
Ciclosporina	−	+[d]	+[d]	−	−	−	−	+[d]	−
Modificadores de la respuesta biológica									
Infliximab	?	+	+	+[c]	?	?	?	?	?

[a]Enfermedad distal del colon únicamente. [b]Para tratamiento coadyuvante. [c]Algunos datos apoyan su uso; aún es causa de controversia. [d]Pacientes seleccionados. Algunos datos que apoyan el uso de budesonida son controversiales. ABREVIATURAS: 6-MP, 6-mercaptopurina. AZA, azatioprina; Tomado de Sands, 1999, con autorización.

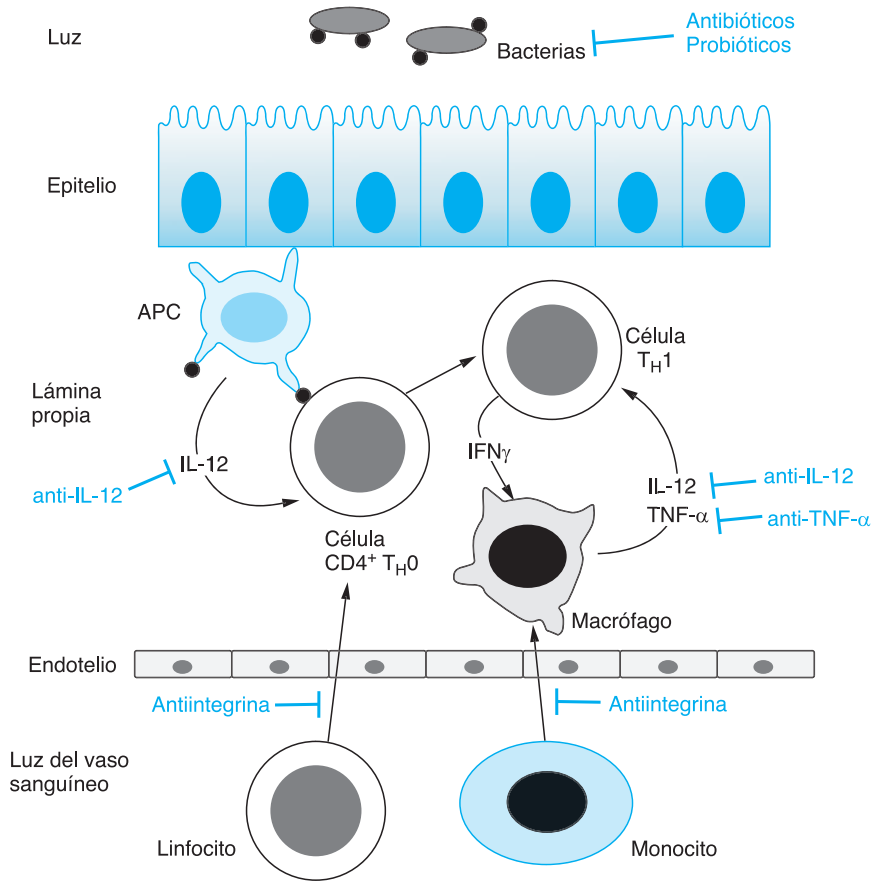


Figura 38-1. ***Patogénesis propuesta de las enfermedades inflamatorias del intestino y sitios blanco para intervención farmacológica.*** Se muestran las interacciones entre antígenos bacterianos en la luz intestinal y células inmunitarias en la pared del intestino. Si se deteriora la barrera endotelial, pueden tener acceso antígenos bacterianos *(círculos negros)* a células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells*, APC) en la lámina propia. A continuación, estas células presentan el antígeno a linfocitos $CD4^+$ y asimismo secretan IL-12, induciendo en consecuencia la diferenciación de células T_H1 en la enfermedad de Crohn (o células T colaboradoras tipo 2 en la colitis ulcerosa). Las células TH1 producen un grupo característico de linfocinas que incluyen interferón γ (IFN-γ), que a su vez activa macrófagos. Estos últimos regulan positivamente células T_H1 secretando IL-12 y TNF-α adicionales. Además de los inmunosupresores generales que afectan múltiple sitios de inflamación (p. ej., glucocorticoides, derivados de la tioguanina, metotrexato y ciclosporina), los sitios más específicos para intervención terapéutica incluyen las bacterias intestinales (antibióticos y probióticos) y el tratamiento dirigido a TNF-α (*véase* texto para detalles más amplios).

cimientos patogénicos y los posibles sitios de intervención terapéutica propuestos. Si bien la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa comparten varias manifestaciones gastrointestinales y extraintestinales y pueden responder a un grupo similar de medicamentos, las pruebas que están surgiendo sugieren que resultan de mecanismos patogénicos fundamentalmente distintos (Bouma y Strober, 2003). Desde el punto de vista histológico, las lesiones transmurales en la enfermedad de Crohn muestran una infiltración notable de linfocitos y macrófagos, formación de granuloma y fibrosis submucosa, en tanto que las lesiones superficiales en la colitis ulcerosa tienen infiltrados linfocíticos y neutrofílicos. Dentro del intestino afectado en la enfermedad de Crohn, el perfil de citocinas incluye mayores concentraciones de interleucina-12 (IL-12), interferón γ y factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor-α*, TNF-α), hallazgos característicos de procesos inflamatorios mediados por células T colaboradoras 1 (*T-helper 1*, T_H1). En contraste, la respuesta inflamatoria en la colitis ulcerosa semeja más cercanamente a la mediada por la vía células colaboradoras 2 (T_H2).

El análisis genético de la enfermedad de Crohn, proporcionó asimismo información importante sobre la patogénesis. Las mutaciones de un gen denominado *dominio-2 de oligomerización de unión de nucleótido* ([*nucleotide-binding oligomerization domain-2*, NOD2], también llamado *CARD15*) se acompañan de enfermedad de Crohn tanto familiar como esporádica en caucásicos (Hugot *et al.*, 2001; Ogura *et al.*, 2001). El *NOD2* se expresa en monocitos, granulocitos y células dendríticas y epiteliales. Se propuso que actúa como un sensor intracelular de infecciones bacterianas reconociendo peptidoglucanos, y en consecuencia tiene un sitio importante en la inmunidad natural a patógenos

bacterianos. En concordancia con este modelo, otros estudios identificaron antígenos bacterianos, incluidas proteínas de seudomona I2 (Dalwadi *et al.*, 2001) y una flagelina (Lodes *et al.*, 2004), como superantígenos dominantes que inducen la respuesta T_H1 en la enfermedad de Crohn (en la fig. 38-1 se muestran como productos bacterianos). En consecuencia, estos métodos experimentales convergentes están generando nueva información de la patogénesis de la enfermedad de Crohn que en poco tiempo se traducirán en conductas terapéuticas novedosas de las IBD. A continuación se describen los principales fármacos disponibles para tratar dichos padecimientos.

TERAPÉUTICA BASADA EN MESALAMINA (5-ASA)

Química, mecanismo de acción y propiedades farmacológicas. El tratamiento de primera línea para la colitis ulcerosa leve a moderada suele incluir *mesalamina* (ácido 5-aminosalicílico [*5-aminosalicylic acid*, 5-ASA]). Como se muestra en la figura 38-2, el arquetipo de esta clase de medicamentos es la sulfasalazina (AZULFIDINE), que consiste en 5-ASA unido a *sulfapiridina* por un enlace azo. Aunque este medicamento se desarrolló originalmente para tratar artritis reumatoide, estudios clínicos demostraron casualmente un efecto benéfico en los síntomas gastrointestinales de pacientes con colitis ulcerosa concomitante. Representa uno de los primeros ejemplos de un medicamento oral que se lleva con efectividad al tubo gastrointestinal distal. Considerados individualmente, el 5-ASA o la sulfapiridina se absorben en el tubo gastrointestinal alto; el enlace azo en la sulfasalazina previene la absorción en el estómago y el intestino delgado y no se liberan los componentes individuales para absorberse hasta que las bacterias en el colon segmentan el enlace. En la actualidad, se considera al 5-ASA como la molécula terapéutica, con poca, si acaso, contribución por la sulfapiridina.

Aunque la mesalamina es un salicilato, su efecto terapéutico al parecer no se relaciona con la inhibición de la ciclooxigenasa; en realidad, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tradicionales pueden exacerbar las enfermedades inflamatorias del intestino. Se han demostrado *in vitro* muchos sitios posibles de acción para la sulfasalazina o mesalamina: inhibición de la producción de IL-1 y de TNF-α, inhibición de la vía de la lipooxigenasa, eliminación de radicales libres y oxidantes e inhibición del factor nuclear κB (*nuclear factor-*κ*B*, NF-κB), un factor de transcripción central para la producción de mediadores inflamatorios. Aún no se identifican los mecanismos específicos de acción de estos medicamentos.

Aunque la sulfapiridina no es activa terapéuticamente, causa muchos de los efectos secundarios que se observan en pacientes que reciben sulfasalazina. A fin de preservar la acción terapéutica del 5-ASA sin los efectos secundarios de la sulfapiridina, se desarrollaron varios compuestos de 5-ASA de segunda generación (figs. 38-2 a 38-4). Se dividen en dos grupos: profármacos y fármacos con cubierta. Los primeros

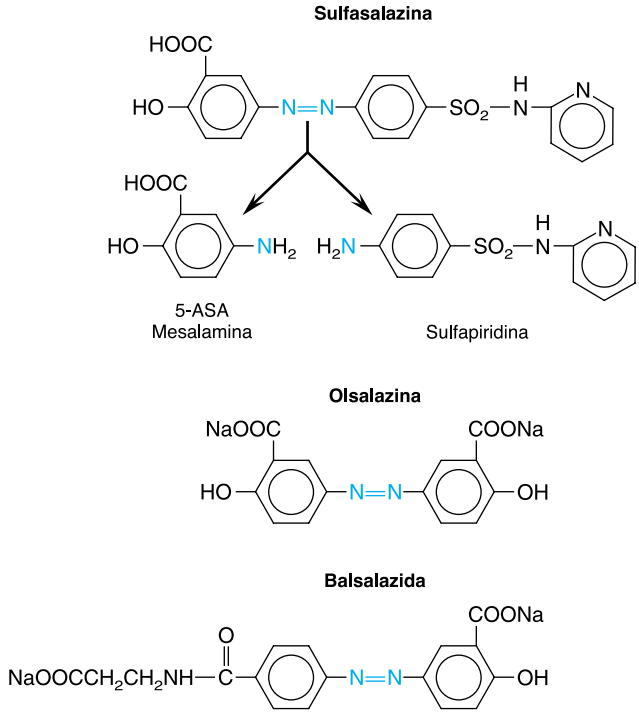


Figura 38-2. ***Estructuras de la sulfasalazina y fármacos relacionados.*** Los átomos N, en *azul*, indican el enlace diazo que se segmenta para generar la molécula activa.

contienen el mismo enlace azo que la sulfasalazina pero se sustituyó el enlace sulfapiridina con otro 5-ASA (*olsalazina*, DIPENTUM) o un compuesto inerte (*balsalazida*, COLAZIDE). En consecuencia, estos compuestos actúan en sitios similares a lo largo del tubo gastrointestinal igual que la sulfasalazina. Los métodos alternativos utilizan una formulación de liberación tardía (PENTASA) o una cubierta sensible al pH (ASACOL). La mesalamina de liberación tardía se libera en la totalidad del intestino delgado y el colon, en tanto que la mesalamina sensible a pH se libera en el íleon terminal y el colon. Estas

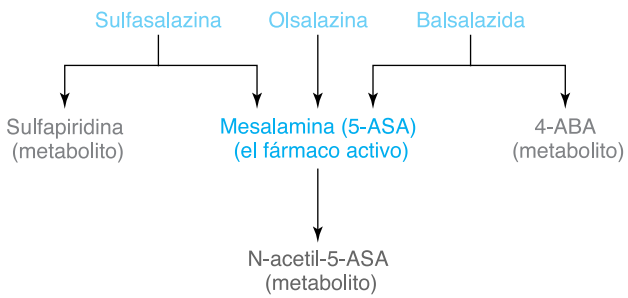


Figura 38-3. ***Destinos metabólicos de las diferentes formulaciones orales de mesalamina (5-ASA).*** Las estructuras químicas se encuentran en la figura 38-2.

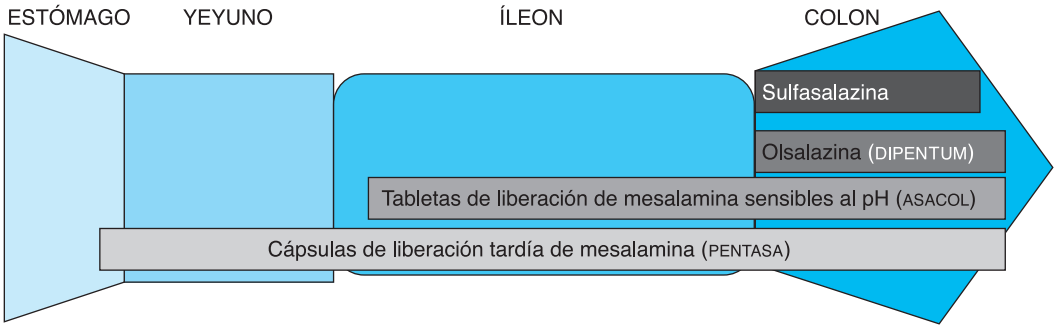


Figura 38-4. ***Sitios de liberación de mesalamina (5-ASA) en el tubo gastrointestinal (GI) de diferentes formulaciones orales.***

distribuciones diferentes del aporte del fármaco tienen posibles implicaciones terapéuticas.

La sulfasalazina oral tiene un valor comprobado en pacientes con colitis ulcerosa leve o moderadamente activa, con tasas de respuesta de 60 a 80% (Prantera *et al.*, 1999). La dosis usual es de 4 g/día divididos en cuatro partes con alimentos; a fin de evitar efectos adversos, se aumenta gradualmente la dosis desde una inicial de 500 mg dos veces al día. Pueden utilizarse dosis hasta de 6 g/día, pero aumenta la incidencia de efectos secundarios. En pacientes con colitis grave, la sulfasalazina tiene un valor menos seguro, aunque con frecuencia se añade como coadyuvante a los glucocorticoides sistémicos. Prescindiendo de la gravedad de la enfermedad, el medicamento tiene un sitio útil en la prevención de recaídas una vez que se obtiene la remisión. En general, los preparados más recientes de 5-ASA tienen una eficacia terapéutica similar en la colitis ulcerosa con menos efectos secundarios. Debido a la falta de reacciones indeseables de las dosificaciones de sulfapiridina, es posible utilizar las formulaciones más recientes a fin de proporcionar dosis más altas de mesalamina con alguna mejoría en el control de la enfermedad. Las dosis usuales para el tratamiento de la enfermedad activa son 800 mg tres veces al día de ASACOL y 1 g cuatro veces al día de PENTASA. Se pueden usar dosis más bajas para sostén (p. ej., ASACOL, 800 mg dos veces al día). Aunque algunos estudios sugieren que un determinado preparado puede ser superior en el tratamiento de la enfermedad del colon, no hay consenso sobre este tema.

La eficacia de los preparados de 5-ASA en la enfermedad de Crohn es menos notable, con un beneficio moderado cuando mucho en estudios clínicos controlados. No se ha demostrado que la sulfasalazina sea eficaz para conservar la remisión y se ha sustituido por preparados más recientes de 5-ASA. Algunos estudios publicaron que tanto ASACOL como PENTASA son más eficaces que el placebo para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn (particularmente colitis), aunque se requieren dosis más altas de las que se utilizan típicamente en la colitis ulcerosa. Hay controversias sobre el sitio de la mesalamina en el tratamiento de sostén de la enfermedad de Crohn y no existe un beneficio claro de la terapéutica continua con 5-ASA en pacientes que logran una remisión médica (Camma *et al.*, 1997). Debido a que derivan en gran parte el intestino delgado, los profármacos de 5-ASA de segunda generación, como olsalazina y balsalazida, no tienen un efecto importante en la enfermedad de Crohn yeyunoileal.

Los preparados tópicos de mesalamina suspendida en un supositorio de matriz cérea (CANASA) o una enema de suspensión (ROWASA), son eficaces en la proctitis activa y la colitis ulcerosa distal, respectivamente. Al parecer, en estos casos son superiores a la *hidrocortisona* tópica, con índices de respuesta de 75 a 90%. Las enemas de mesalamina (4 g/60 ml) deben utilizarse al acostarse y retenerse cuando menos 8 h; el supositorio (500/100 mg) debe administrarse dos a tres veces al día con el objetivo de conservarlo cuando menos 3 h. La respuesta al tratamiento local con mesalamina puede ocurrir en el transcurso de tres a 21 días; sin embargo, el curso terapéutico usual es de tres a seis semanas. Una vez que ocurre la remisión, se utilizan para sostén dosis más bajas.

Farmacocinética. Aproximadamente 20 a 30% de la sulfasalazina administrada por vía oral se absorbe en el intestino delgado. Gran parte es captada por el hígado y excretada sin metabolizar por la bilis; el resto (alrededor del 10%) se elimina sin modificar por la orina. El 70% restante llega al colon en donde, si se segmenta completamente por enzimas bacterianas, produce 400 mg de mesalamina por cada gramo del compuesto original. Posteriormente, los componentes individuales de la sulfasalazina siguen vías metabólicas diferentes. La sulfapiridina, que es sumamente liposoluble, se absorbe con rapidez en el colon. Sufre metabolismo hepático extenso, incluidas acetilación e hidroxilación, conjugación con ácido glucurónico y excreción por la orina. El fenotipo de acetilación del paciente determina las concentraciones plasmáticas de sulfapiridina y la probabilidad de efectos secundarios; los acetiladores rápidos tienen concentraciones sistémicas del fármaco más bajas y menos efectos adversos. En contraste, sólo se absorbe en el colon 25% de la mesalamina y la mayor parte del fármaco se excreta por las heces. La cantidad pequeña que se absorbe se acetila en la mucosa intestinal y en el hígado y a continuación se excreta por la orina. En consecuencia, las concentraciones intraluminales de mesalamina son muy altas (alrededor de 1 500 μg/ml o 10 mM en pacientes que reciben una dosis típica de 3 g/día).

El recubrimiento sensible a pH del ASACOL (EUDAGRIT-S) limita la absorción gástrica y en intestino delgado de 5-ASA, estimada por valoraciones urinarias, ileostomales y fecales de los diversos metabolitos. La farmacocinética de PENTASA difiere un poco. Los microgránulos con cubierta de etilcelulosa se liberan en el tubo gastrointestinal alto como unidades de mesalamina discretas, de liberación prolongada. Es posible detectar mesalamina acetilada en la circulación en el transcurso de 1 h de administrarla, lo que indica alguna absorción rápida, pero también pueden detectarse algunos microgránulos intactos en el colon. Debido a que PENTASA se libera en el intestino delgado, se absorbe sistémicamente una fracción mayor de este medicamento comparado con los otros preparados de ácido 5-aminosalicílico.

Efectos adversos. En 10 a 45% de los pacientes con colitis ulcerosa ocurren efectos adversos por la sulfasalazina y se relacionan principalmente con la molécula de sulfa. Algunos dependen de la dosis e incluyen dolor de cabeza, náuseas y fatiga. Estas molestias pueden reducirse al mínimo proporcionando el medicamento con las comidas o disminuyendo la dosis. Las reacciones alérgicas comprenden exantema, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis, neumonitis, anemia hemolítica y supresión de la médula ósea. La sulfasalazina disminuye de manera reversible el número y motilidad de espermatozoides pero no

deteriora la fertilidad femenina. Asimismo, inhibe la absorción intestinal de folato; en consecuencia, suele administrarse este último con la sulfasalazina.

Las formulaciones más recientes de mesalamina suelen tolerarse bien, y los efectos secundarios son relativamente raros y menores. Los más comunes son dolor de cabeza, dispepsia y exantema cutáneo. Al parecer, con la olsalazina es particularmente común la diarrea (ocurre en 10 a 20% de los pacientes); puede relacionarse con su capacidad para estimular la secreción de cloruro y líquido en el intestino delgado. Una preocupación importante, aunque rara, es nefrotoxicidad. La mesalamina se ha acompañado de nefritis intersticial; si bien hay controversias sobre su sitio patogénico, en todos los pacientes que la reciben es necesario vigilar la función renal. La sulfasalazina y sus metabolitos cruzan la placenta pero no se ha demostrado que sean perjudiciales para el feto. Aunque no se han estudiado en forma tan completa, al parecer, las formulaciones más recientes también son seguras en el embarazo. Se piensa que los riesgos para el feto por las consecuencias de la IBD no controlada en mujeres embarazadas sobrepasan a los peligros relacionados con el uso terapéutico de estos medicamentos (*véase* más adelante en este capítulo).

GLUCOCORTICOIDES

Los efectos de los glucocorticoides en la respuesta inflamatoria son numerosos y se han comprobado bien (*véanse* caps. 52 y 59). Aunque se reconoce universalmente que los glucocorticoides son eficaces en exacerbaciones agudas, su uso en la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn implica considerables desafíos y peligros latentes. Por ello, sólo están indicados para IBD moderadas a graves. Debido a que los mismos problemas tienen un impacto en el uso de esteroides tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn, se comentan en conjunto.

La respuesta a los esteroides en pacientes individuales con IBD los divide en tres clases generales: que responden a esteroides, dependientes de esteroides y sin respuesta a esteroides. Los primeros mejoran clínicamente, por lo general en el transcurso de una a dos semanas, y permanecen en remisión a medida que se disminuyen gradualmente y a continuación se suspenden estos medicamentos. Los dependientes de esteroides también responden a los glucocorticoides pero a continuación presentan una recaída de los síntomas a medida que se disminuye gradualmente la dosis del esteroide. Los enfermos que no responden a esteroides no mejoran incluso con dosis altas de estos medicamentos por tiempo prolongado. Aproximadamente 40% de los pacientes responde a los esteroides, 30 a 40% sólo tienen una respuesta parcial o se tornan dependientes de esteroides y 15 a 20% de los enfermos no responde a la esteroidoterapia.

En ocasiones en pacientes dependientes de esteroides se utilizan estos medicamentos por periodos prolongados a fin de controlar los síntomas. Sin embargo, la falta de respuesta a los esteroides con remisión prolongada (es decir, una recaída de la enfermedad) debe llevar a considerar tratamientos alternativos, incluidos inmunosupresores e *infliximab* (*véase* más adelante en este capítulo). Los esteroides convencionales no son eficaces para conservar la remisión en la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn (Steinhart *et al.*, 2003); en consecuencia, sus efectos secundarios importantes (*véase* cap. 59) llevaron a insistir más en la limitación del tiempo y la dosis acumulativa de esteroides en enfermedades inflamatorias del intestino.

La conducta para la esteroidoterapia en las IBD difiere un poco de la que se sigue en enfermedades como asma o artritis reumatoide. Las dosis iniciales son de 40 a 60 mg de *prednisona* o equivalentes al día; las mayores no suelen ser más eficaces. En las IBD, la dosis de glucocorticoides se disminuye gradualmente durante semanas a meses. Sin embargo, incluso con estas reducciones graduales lentas, es necesario hacer todo lo posible para disminuir al máximo la duración de la esteroidoterapia.

Los glucocorticoides inducen remisiones en la mayoría de los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (Faubion *et al.*, 2001). El medicamento de elección para la afección moderada a grave es la prednisona oral y la dosis típica es de 40 a 60 mg una vez al día. Casi todos los pacientes mejoran de manera notable en el transcurso de cinco días de iniciada la terapéutica; otros requieren tratamiento durante varias semanas antes que ocurra la remisión. En casos más graves, se administran glucocorticoides por vía intravenosa. Por lo general, para la terapéutica intravenosa se utilizan *metilprednisolona* o *hidrocortisona,* aunque algunos expertos piensan que es más eficaz la *corticotropina* (*adrenocorticotropic hormone,* ACTH) en quienes no recibieron previamente ningún esteroide.

En pacientes cuya enfermedad se limita al recto (proctitis) y colon izquierdo, son útiles las enemas de glucocorticoides. Se dispone de hidrocortisona para enema de retención (100 mg/60 ml) y la dosis usual es una enema de 60 ml por la noche durante dos o tres semanas. Con la administración óptima, el medicamento puede llegar hasta el colon descendente o más allá. Los pacientes con enfermedad distal suelen responder en el transcurso de tres a siete días. Si bien la absorción es menor que con los preparados orales, aún es sustancial (hasta 50 a 75%). También puede administrarse hidrocortisona una o dos veces al día en suspensión en espuma al 10% (CORTIFOAM) que proporciona 80 mg de hidrocortisona por aplicación; esta formulación puede utilizarse en pacientes con áreas muy cortas de proctitis distal y dificultades para retener líquido.

El *budesónido* (ENTOCORT ER) es una forma de liberación entérica de un esteroide sintético que se utiliza para la enfermedad de Crohn ileocecal (Greenberg *et al.*, 1994; McKeage y Goa, 2002). Se ha propuesto que proporciona esteroidoterapia adecuada a una porción específica de intestino inflamado en tanto reduce al máximo los efectos secundarios sistémicos debido a su metabolismo hepático de primer paso extenso en derivados inactivos. También es eficaz el tratamiento tópico (p. ej., enemas y supositorios) en el tratamiento de la colitis limitada al lado izquierdo del colon. Si bien la potencia tópica del budesónido es 200 veces más alto que la de la hidrocortisona, su biodisponibilidad sistémica es sólo del 10%. En algunos estudios, el budesónido se acompañó de una incidencia más baja de efectos secundarios sistémicos que la prednisona, aunque los datos también indican que los esteroides sistémicos son más eficaces en pacientes con calificaciones más altas del índice de actividad de la enfermedad de Crohn. El budesónido (9 mg/día por 10 a 12 semanas) es eficaz en el tratamiento inmediato de exacerbaciones leves a moderadas de la enfermedad de Crohn. Aún no se delinea plenamente su sitio en la terapéutica de las remisiones (Sandborn *et al*., 2005a).

Un número importante de pacientes con IBD no responde adecuadamente a los glucocorticoides y son resistentes a esteroides o dependientes de los mismos. No se comprenden bien las razones del fracaso, pero tal vez incluyan complicaciones, como fibrosis o estrecheces en la enfermedad de Crohn, que no responderán a medidas antiinflamatorias únicamente; complicaciones locales, como abscesos, en cuyo caso el uso de esteroides puede conducir a sepsis incontrolable; e infecciones intercurrentes con microorganismos como citomegalovirus y *Clostri-*

dium difficile. Los fracasos en los esteroides también pueden relacionarse con factores farmacogenómicos específicos como aumento del gen de resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance*, mdr) (Farrell *et al.*, 2000) o alteración de las concentraciones de globulina de unión de corticosteroides.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Varios medicamentos que se desarrollaron inicialmente para quimioterapia del cáncer o como inmunosupresores en trasplantes de órganos, se adaptaron para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino. Si bien su uso inicial en estas afecciones se basó en sus efectos inmunosupresores, se desconocen sus mecanismos de acción específicos. La experiencia clínica cada vez mayor ha definido sitios precisos para cada uno de estos medicamentos como fármacos fundamentales en la farmacoterapia de las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). Sin embargo, los efectos secundarios reales y posibles exigen una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente.

Derivados de la tiopurina

Los derivados de la tiopurina citotóxica *mercaptopurina* (6-MP, PURINETHOL) y azatioprina (IMMURAN) (*véanse* caps. 51 y 52) se utilizan para el tratamiento de pacientes con IBD graves o en quienes son resistentes a esteroides o dependientes de estos medicamentos (Pearson *et al.*, 1995). Estos antimetabolitos de la tiopurina alteran la biosíntesis de la purina e inhiben la proliferación celular. Ambos son profármacos: la azatioprina se convierte en mercaptopurina, que subsecuentemente se metaboliza en nucleótidos 6-tioguanina que son la supuesta molécula activa (fig. 38-5). Estos fármacos suelen utilizarse de manera intercambiable con ajustes apropiados de las dosis, típicamente azatioprina (2 a 2.5 mg/kg) o mercaptopurina (1.5 mg/kg). Como se comenta más adelante en este capítulo, son clínicamente importantes las vías por las que se metabolizan y pueden utilizarse valoraciones específicas a fin de estimar la respuesta clínica y evitar efectos secundarios. Debido a las preocupaciones sobre estos últimos, al inicio tales medicamentos se utilizaron únicamente en la enfermedad de Crohn, que carece de una opción curativa quirúrgica. En la actualidad, se consideran igual de eficaces en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Estos fármacos conservan con efectividad la remisión en ambos padecimientos; también previenen (o, más típicamente, retardan) la recurrencia de la enfermedad de Crohn después de la resección quirúrgica. Finalmente, se utilizan con éxito para el tratamiento de fístulas en la enfermedad referida. Es posible que la respuesta clínica a la azatioprina o a la mercaptopurina requiera semanas a meses, de tal manera que en casos agudos son preferibles otros medicamentos con inicio de acción más rápido (p. ej., mesalamina, glucocorticoides o infliximab).

La decisión para iniciar el tratamiento inmunosupresor depende de una valoración precisa de la relación de riesgos:beneficios. En general, los médicos que tratan IBD piensan que el riesgo de la azatioprina y mercaptopurina a largo plazo son menores que los de los esteroides. En consecuencia, estas purinas se utilizan en la enfermedad que no responde a esteroides o depende de ellos y en pacientes que presentan exacerbaciones de la afección que requieren cursos de esteroides repetidos. Además, los enfermos que no respondieron adecuadamente a la mesalamina, pero que no están muy graves, pueden beneficiarse mediante la conversión de glucocorticoides a inmunosupresores. En consecuencia, estos últimos pueden considerarse como fármacos que ahorran esteroides.

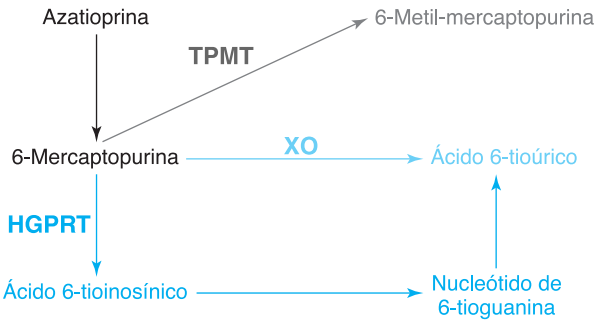


Figura 38-5. ***Metabolismo de la azatioprina y la 6-mercaptopurina.*** TPMT, metiltransferasa de tiopurina; XO, oxidada de xantina *(xanthine oxidase)*; HGPRT, fosforribosiltransferasa de hipoxantina-guanina. Las actividades de estas enzimas varían entre las personas porque los polimorfismos genéticos se expresan diferencialmente, lo que explica las respuestas y efectos secundarios cuando se utiliza el tratamiento con azatioprina-mercaptopurina. *Véase* texto para detalles.

Los efectos adversos de la azatioprina-mercaptopurina pueden dividirse en tres categorías generales: idiosincráticos, relacionados con la dosis y posibles. Aunque las acciones terapéuticas de la azatioprina-mercaptopurina con frecuencia son tardías, sus efectos secundarios ocurren en cualquier momento después de iniciar el tratamiento y pueden afectar hasta a 10% de los pacientes. La reacción idiosincrática más importante es pancreatitis, que afecta aproximadamente a 5% de quienes se tratan con estos fármacos. Se observan de manera aislada fiebre, exantema y artralgia, en tanto que son un poco más frecuentes náuseas y vómitos. El principal efecto secundario relacionado con la dosis es la supresión de la médula ósea y cuando se inicia un tratamiento es necesario vigilar muy de cerca las cuentas en sangre circulante y a intervalos menos frecuentes durante el tratamiento de sostén (p. ej., cada tres meses). También pueden relacionarse con la dosis aumentos de las pruebas funcionales hepáticas. Aunque la conservación de las concentraciones del medicamento en los límites apropiados disminuye los efectos adversos, es posible que se presenten incluso con valores séricos terapéuticos de nucleótidos 6-tioguanina. El efecto secundario importante de hepatitis colestática es relativamente raro. Aunque una preocupación importante con los inmunosupresores es un riesgo mayor de infecciones, en especial cuando hay pancitopenia, éstas se relacionan más cercanamente al tratamiento concomitante con glucocorticoides que con inmunosupresores (Aberra *et al.*, 2003).

Existe cierta preocupación sobre un posible aumento del riesgo de afecciones malignas hematológicas por medicamentos inmunosupresores. Los regímenes con estos fármacos administrados en casos de quimioterapia para cáncer o trasplantes de órganos se han acompañado de una incidencia mayor de afecciones malignas, en particular linfoma no Hodgkin. Las conclusiones definitivas sobre los sitios causales de la azatioprina-mercaptopurina en linfomas se complican por la mayor incidencia de linfomas en IBD en sí mismas y la rareza relativa de estos cánceres. El mayor riesgo, si acaso hay alguno, debe ser relativamente pequeño.

Farmacogenética. Hasta en dos tercios de los pacientes se observan respuestas favorables a azatioprina-mercaptopurina. Datos recientes sobre el metabolismo de los fármacos de la tiopurina y la apreciación de polimorfismos genéticos en estas vías proporcionaron nueva información sobre la variabilidad en los índices de respuesta y de efectos secundarios. Como se muestra en la figura 38-4, la mercaptopurina tiene tres destinos metabólicos: 1) conversión por oxidasa de xantina en ácido 6-tioúrico; 2) metabolismo por metiltransferasa de tiopurina (*thiopurine methyltransferase*, TPMT) en 6-metilmercaptopurina (6-MMP), y 3) conversión por fosforribosiltransferasa de hipoxantina-guanina (*hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*, HGPRT) en nucleótidos 6-tioguanina y otros metabolitos. Las actividades relativas de estas vías diferentes explicarían, en parte, las variaciones individuales en la eficacia y los efectos secundarios de tales inmunosupresores.

La semivida en plasma de la mercaptopurina se limita por su captación relativamente rápida (es decir, en el transcurso de 1 a 2 h) por eritrocitos y otros tejidos. Después de su captación, las diferencias en la actividad de la TPMT determinan el destino del medicamento. Aproximadamente 80% de la población estadounidense tiene lo que se considera un metabolismo "normal", en tanto que una de 300 personas tiene una actividad de TPMT mínima. En el último caso, cambia el metabolismo de la mercaptopurina de 6-metilmercaptopurina a nucleótidos 6-tioguanina, que pueden suprimir gravemente la médula ósea. Alrededor del 10% de las personas tiene actividad de TPMT intermedia; con la administración de una dosis similar, tenderán a mostrar valores más altos de 6-tioguanina que los metabolizadores normales. Finalmente, alrededor del 10% de la población se considera metabolizadora rápida. En estos individuos se aleja la mercaptopurina de los nucleótidos 6-tioguanina hacia 6-MMP, que se ha acompañado de pruebas de función hepática anormales. Además, en relación con los metabolizadores normales, en los rápidos son más bajas las concentraciones de 6-tioguanina para una dosis oral equivalente, lo que posiblemente disminuye la respuesta terapéutica. Tomando en cuenta esta variabilidad, algunos expertos valoran el estado de actividad de TPMT de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tiopurina y asimismo miden las concentraciones de 6-tioguanina/6-MMP en quienes no responden a la terapéutica. A fin de evitar estas complejidades, se valoró el tratamiento con 6-tioguanina; desafortunadamente, esta última se acompaña de una incidencia alta de una anormalidad hepática rara, regeneración hepática nodular e hipertensión portal concurrente; por estas razones se abandonó el tratamiento de las IBD con 6-tioguanina.

La oxidasa de xantina en el intestino delgado y el hígado convierte la mercaptopurina en ácido tioúrico, que es inactivo como inmunosupresor. La inhibición de la oxidasa de xantina por *alopurinol* deriva la mercaptopurina en metabolitos más activos como 6-tioguanina y aumenta tanto los efectos inmunosupresores como los posibles efectos tóxicos. En consecuencia, es necesario advertir a los pacientes que reciben mercaptopurina sobre las posibles interacciones importantes con los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la gota o la hiperuricemia y en personas que están tomando alopurinol debe disminuirse la dosis al 25% de la estándar.

Metotrexato

El *metotrexato* se modificó con ingeniería a fin de inhibir la reductasa de dihidrofolato, bloquear en consecuencia la síntesis de DNA y causar la muerte celular. Subsecuentemente se reconoció que el metotrexato, que se utilizó primero en el tratamiento del cáncer, tiene efectos benéficos en enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide y psoriasis (*véase* en el cap. 62 un comentario sobre el uso de metotrexato en trastornos dermatológicos). Sus efectos antiinflamatorios pueden incluir mecanismos adicionales a la inhibición de la reductasa de dihidrofolato.

Igual que con la azatioprina-mercaptopurina, el metotrexato suele reservarse para enfermos cuya enfermedad de Crohn es resistente a esteroides o depende de los mismos. El fármaco induce y conserva la remisión, por lo general con una respuesta más rápida que la que se observa con mercaptopurina o azatioprina (Feagin *et al.*, 1995). La importancia del metotrexato en la colitis ulcerosa sólo se ha examinado en estudios limitados.

La terapéutica de las IBD con metotrexato difiere un poco de su uso en otras enfermedades autoinmunitarias. Más importante aún, se administran por vía parenteral dosis más altas (p. ej., 15 a 25 mg/semana). La mayor eficacia con la administración parenteral tal vez indica la absorción intestinal impredecible del metotrexato a dosis más altas. Por razones desconocidas, la incidencia de fibrosis hepática inducida por metotrexato en pacientes con IBD es más baja que la que se observa en enfermos con psoriasis.

Ciclosporina

El inhibidor de la calcineurina, ciclosporina, es un inmunomodulador potente que se utiliza con gran frecuencia después del trasplante de un órgano (*véase* cap. 52). Es eficaz en casos clínicos específicos en IBD, pero la frecuencia alta de efectos adversos importantes limita su uso como un medicamento de primera línea.

La ciclosporina es eficaz en la colitis ulcerosa grave que no responde adecuadamente al tratamiento con glucocorticoides. Entre 50 y 80% de estos pacientes muy graves mejora significativamente (por lo general en el transcurso de siete días) en respuesta a la ciclosporina intravenosa (2 a 4 mg/kg/día) evitando en ocasiones una colostomía urgente. Es necesario vigilar cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina a fin de conservar un valor terapéutico en sangre entera entre 300 y 400 ng/mililitro.

La ciclosporina oral es menos eficaz para el tratamiento de sostén de las IBD, tal vez por su absorción intestinal limitada. En estos casos, quizá sea más eficaz la terapéutica prolongada con NEORAL (una formulación de ciclosporina en microemulsión con mayor biodisponibilidad oral), pero aún no se estudia completamente. En el tratamiento de complicaciones por fístulas de la enfermedad de Crohn, pueden utilizarse inhibidores de la calcineurina. Se ha observado una respuesta rápida, importante, a la ciclosporina intravenosa; sin embargo, la terapéutica oral con ciclosporina suele acompañarse de recaídas y se requieren otras estrategias médicas a fin de conservar el cierre de las fístulas. Por consiguiente, los inhibidores de la calcineurina suelen usarse para el tratamiento de problemas específicos a corto plazo, en tanto proporcionan un *puente* para el tratamiento más prolongado (Sandborn, 1995).

Se están valorando asimismo otros inmunomoduladores en las IBD que incluyen *tacrolimo* (FK 506, PROGRAF) y *mofetil micofenolato* (CELLCEPT) (*véase* cap. 52).

TERAPÉUTICA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El infliximab (REMICADE, cA2), una inmunoglobulina quimérica (25% ratón, 75% humana) que se une a TNF-α y lo neu-

traliza, representa una nueva clase de fármacos terapéuticos para el tratamiento de las IBD (Targan *et al.*, 1997). Aunque en el intestino inflamado en las IBD se generan muchas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (fig. 38-1), existe cierta justificación para dirigirse al TNF-α porque es una de las principales citocinas que median la respuesta inmunitaria T_H1 característica de la enfermedad de Crohn.

El infliximab (5 mg/kg por administración intravenosa a intervalos de varias semanas a meses) disminuye la frecuencia de exacerbaciones agudas aproximadamente en dos tercios de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave y asimismo facilita el cierre de las fístulas enterocutáneas asociadas con esta afección (Present *et al.*, 1999). Está evolucionando su sitio a largo plazo en la enfermedad de Crohn, pero las pruebas que están surgiendo apoyan su eficacia para conservar su remisión (Rutgeerts *et al.*, 2004) y prevenir la recurrencia de fístulas (Sands *et al.*, 2004).

Aunque el infliximab se diseñó específicamente para contrarrestar el TNF-α, también puede tener acciones más complejas. El *etanercept*, otro medicamento anti-TNF-α que utiliza un receptor circulante a fin de depurar TNF-α soluble, bloquea sus efectos biológicos pero es ineficaz en la enfermedad de Crohn. El infliximab liga TNF-α unido a la membrana y puede causar la lisis de estas células por citotoxicidad dependiente de anticuerpo o de mediación celular. En consecuencia, el infliximab puede agotar poblaciones específicas de células inflamatorias subepiteliales. Estos efectos, aunados a su semivida terminal en plasma de ocho a 10 días en promedio, explicarían sus efectos clínicos prolongados.

El uso de infliximab como un modificador de la respuesta biológica conlleva varias consideraciones importantes. Después de la venoclisis del fármaco pueden presentarse reacciones tanto agudas (fiebre, escalofrío, urticaria e incluso anafilaxia) como subagudas (parecidas a enfermedad del suero). En 9% de los pacientes se desarrollan anticuerpos anti-DNA de doble cadena pero rara vez ocurre un síndrome franco parecido a lupus. Los anticuerpos a infliximab pueden disminuir su eficacia clínica; es posible que sean críticas las estrategias para reducir al máximo el desarrollo de estos anticuerpos (p. ej., tratamiento con glucocorticoides u otros inmunosupresores) a fin de preservar la eficacia del infliximab para tratamiento recurrente o prolongado (Farrell *et al.*, 2003). Otras estrategias que se han propuesto para superar el problema de "resistencia por anticuerpo" incluyen aumento de la dosis de infliximab o disminución del intervalo entre las venoclisis.

El tratamiento con infliximab se acompaña de una incidencia mayor de infecciones respiratorias; un hecho que preocupa en particular es la posible reactivación de tuberculosis o de otras infecciones granulomatosas con diseminación subsecuente. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos recomienda llevar a cabo pruebas para tuberculosis latente con derivado proteínico purificado en candidatos para terapéutica con infliximab y los enfermos con prueba positiva deben tratarse profilácticamente con *isoniazida.* Sin embargo, en algunos pacientes con enfermedad de Crohn se ha observado anergia con una prueba cutánea negativa falsa y algunos expertos llevan a cabo rutinariamente radiografías de tórax a fin de buscar actividad pulmonar activa o latente. El infliximab también está contraindicado en enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clases III y IV de la *New York Heart Association*) y debe utilizarse con cautela en pacientes clases I y II. Igual que con los inmunosupresores, hay cierta preocupación sobre el posible aumento de la incidencia de linfoma no Hodgkin, pero aún no se establece un sitio causal. Finalmente, una consideración importante en algunos pacientes es el costo alto del medicamento.

Se están valorando terapéuticas anti-TNF adicionales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, que incluyen un anticuerpo monoclonal más humanizado (adalimumab [HUMIRA]; CDP571) que debe ser menos antigénico y la *talidomida* (THALOMID), un fármaco con efectos anti-TNF-α importantes (*véase* cap. 52). A pesar de que la colitis ulcerosa aparentemente no tiene una respuesta inmunitaria tipo T_H1 mediada a través de TNF-α, algunos estudios recientes también demostraron un efecto benéfico de la modulación del TNF-α en este trastorno como terapia de rescate y el tratamiento de colitis ulcerosa de moderada a grave (Jarnerot *et al*., 2005; Rutgeerts *et al*., 2005, Sendhorn *et al*., 2005b).

ANTIBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Un concepto que está surgiendo es que en el tubo gastrointestinal normalmente existe un equilibrio entre el epitelio de la mucosa, la flora normal del intestino y la respuesta inmunitaria (McCracken y Lorenz, 2001). Más aún, datos experimentales y clínicos indican que las bacterias del colon pueden iniciar o perpetuar la inflamación en las IBD (Sartor, 1999) y (como se comentó antes en este capítulo "Patogénesis de las enfermedades inflamatorias del intestino") estudios recientes relacionan antígenos bacterianos específicos en la patogénesis de la enfermedad de Crohn. En consecuencia, ciertas cepas bacterianas pueden ser proinflamatorias (p. ej., *Bacteroides)* o antiinflamatorias (como *Lactobacillus*) y ello dio lugar a intentos para manipular la flora del colon en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). Con este fin se han utilizado de manera tradicional antibióticos, en especial en la enfermedad de Crohn. Más recientemente, se han administrado probióticos para tratar situaciones clínicas específicas en enfermedades inflamatorias del intestino (*véase* más adelante en este capítulo).

Pueden utilizarse antibióticos como 1) terapéutica coadyuvante aunada a otros medicamentos para la enfermedad inflamatoria del intestino activa; 2) tratamiento de una complicación específica de la enfermedad de Crohn, y 3) profilaxia para recurrencia posoperatoria en la enfermedad de Crohn. Los antimicrobianos que se utilizan con mayor frecuencia son *metronidazol* (Sutherland *et al*., 1991), *ciprofloxacina* (Arnold *et al.*, 2002) y *claritromicina.* Son más benéficos en la enfermedad de Crohn del colon que en la afección restringida al íleon. Las complicaciones específicas relacionadas con la enfermedad de Crohn que suelen beneficiarse con antibioticoterapia abarcan absceso intraabdominal y masas inflamatorias, enfermedad perianal (incluidos fístulas y abscesos perirrectales), crecimiento bacteriano excesivo en intestino delgado secundario a obstrucción parcial de este último, infecciones secundarias con microorganismos como *C. difficile*, y complicaciones posoperatorias. El metronidazol puede ser particularmente eficaz para el tratamiento de la enfermedad perianal. Se demostró que en el posoperatorio el metronidazol y compuestos relacionados retardan la recurrencia de la enfermedad de Crohn. En un estudio, un curso de metronidazol de tres meses (20 mg/kg/día) prolongó el tiempo hasta la recurrencia tanto endoscópica como clínica (Rutgeerts *et al.*, 1995). Es necesario equilibrar los efectos secundarios importantes del uso de antibióticos sistémicos por tiempo prolongado contra los posibles beneficios y aún no existen datos definitivos que apoyen su empleo rutinario.

Los probióticos son una combinación de bacterias liofilizadas potencialmente benéficas que se administran por vía oral. Aunque constituyen una alternativa prometedora en tratamientos más convencionales para enfermedades inflamatorias del intestino, su participación en la terapéutica de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn requiere una valoración más amplia. En un estudio, los probióticos disminuyeron la ocurrencia de "bolsitis", un padecimiento inflamatorio crónico que ocurre en reservorios ileales elaborados quirúrgicamente después de una proctocolectomía total por colitis ulcerosa (Gionchetti *et al.*, 2003).

TERAPÉUTICA DE APOYO EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

Las acciones de los analgésicos, anticolinérgicos y antidiarreicos apoyan la disminución de los síntomas y una mejoría de la calidad de vida. Estos medicamentos deben individualizarse basándose en la sintomatología del paciente y son complementarios de los antiinflamatorios. Es necesario administrar, según esté indicado, *hierro* y *folato* orales y *vitamina* B_{12}. Pueden utilizarse *loperamida* o *difenoxilato* (*véase* cap. 37) a fin de reducir la frecuencia de defecaciones y aliviar la urgencia rectal en pacientes con enfermedad leve; están contraindicados en enfermos con la afección grave porque predisponen al desarrollo de megacolon tóxico. Puede administrarse *colestiramina* a fin de prevenir la secreción colónica inducida por sales biliares en quienes se llevaron a cabo resecciones ileocólicas limitadas. Se utilizan fármacos anticolinérgicos (*clorhidrato de diciclomina*, etc.; *véase* cap. 7) para reducir cólicos abdominales, el dolor y la urgencia rectal. Igual que los antidiarreicos, están contraindicados en una enfermedad grave o cuando se sospecha obstrucción. Es necesario tener cuidado para diferenciar una exacerbación de la IBD de los síntomas que pueden relacionarse con una enfermedad intestinal funcional concurrente (*véase* cap. 37).

TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO DURANTE EL EMBARAZO

Las IBD son enfermedades crónicas que afectan a mujeres en los años de la reproducción; en consecuencia, el embarazo suele tener un efecto importante en el tratamiento médico. Los efectos de la IBD en la gestación y del embarazo en la IBD están fuera del objetivo de este capítulo. En general, la disminución de la actividad de la enfermedad aumenta la fertilidad y mejora los resultados finales de la gestación. Al mismo tiempo, siempre es aconsejable evitar medicamentos durante el embarazo pero en ocasiones se contrapone con el objetivo de controlar la enfermedad.

La mesalamina y los glucocorticoides son fármacos categoría B de la FDA que se utilizan con frecuencia en la gestación y suelen considerarse seguros, en tanto que el metotrexato está claramente contraindicado en pacientes embarazadas. Es más controvertido el uso de inmunosupresores de la tiopurina. Debido a que estos medicamentos se administran por tiempo prolongado, tanto su inicio como la supresión son decisiones terapéuticas importantes. Aunque no existen estudios clínicos controlados de estos fármacos durante la gestación, en los últimos años surgió una gran experiencia. Al parecer, no aumentan los resultados finales adversos en pacientes embarazadas que se conservan con inmunosupresores basados en tiopurina (Francella *et al.*, 2003). No obstante, las decisiones sobre el uso de estos fármacos en pacientes que contemplan el embarazo son complejas y necesariamente deben incluir la consideración de los riesgos y beneficios.

RESUMEN CLÍNICO

El tratamiento de una IBD en cualquier enfermo puede tener varios objetivos diferentes, como alivio de los síntomas, inducción de remisiones en pacientes con enfermedad activa, prevención de recaídas (es decir, terapéutica de sostén), cicatrización de fístulas y evitar operaciones urgentes. Más aún, el tratamiento puede diseñarse en cierta forma a la gravedad y localización de la enfermedad. Las exacerbaciones agudas de colitis ulcerosa se tratan con preparados de 5-ASA que se liberan en el colon y, en casi todos los pacientes con inflamación importante, mediante glucocorticoides. En los casos más leves que sólo afectan el recto, estos medicamentos pueden administrarse tópicamente (por enema). El tratamiento de sostén de enfermos con colitis ulcerosa se lleva a cabo principalmente con compuestos del 5-ASA, que suelen ser eficaces y seguros. En quienes recaen con estos preparados, pueden utilizarse metabolitos de la purina (p. ej., azatioprina-mercaptopurina). Otros métodos que se valoran en estos enfermos incluyen el uso de bacterias probióticas.

Los medicamentos que se utilizan en la enfermedad de Crohn leve a moderadamente activa incluyen sulfasalazina, budesónido y corticosteroides orales. En contraste con su uso en la colitis ulcerosa, en el tratamiento de sostén de la enfermedad de Crohn es limitado el sitio de los preparados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Los pacientes que recaen con frecuencia pueden tratarse con inmunosupresores (azatioprina-mercaptopurina o metotrexato). Los enfermos dependientes de esteroides se tratan con budesónido por tiempo prolongado. Es particularmente útil el infliximab en el cierre de las fístulas que acompañan a la enfermedad de Crohn, pero cada vez se utiliza más en exacerbaciones agudas de este padecimiento. Se valora su sitio para el tratamiento de sostén de pacientes en remisión pero es necesario equilibrarlo contra el riesgo de efectos secundarios. Los antimicrobianos, en particular el metronidazol, pueden ser coadyuvantes útiles para el tratamiento inmediato de las complicaciones asociadas con la enfermedad de Crohn (incluida la afección perianal), pero aún no se establecen como un tratamiento de rutina en este padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

Aberra, F.N., Lewis, J.D., Hass, D., *et al*. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, **2003,** *125*:320–327.

Arnold G.L., Beaves, M.R., Pryjdun, V.O., and Mook, W.J. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, **2002,** *8*:10–15.

Bouma G., and Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Rev. Immunol.*, **2003,** *3*:521–533.

Camma, C., Giunta, M., Rosselli, M., and Cottone, M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*, **1997,** *113*:1465–1473.

Dalwadi, H., Wei, B., Kronenberg, M., Sutton, C.L., and Braun, J. The Crohn's disease–associated bacterial protein I2 is a novel enteric T cell superantigen. *Immunity*, **2001,** *15*:149–158.

Farrell, R.J., Murphy, A., Long, A., *et al*. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology*, **2000,** *118*:279–288.

Farrell, R.J., Alsahli, M., Jeen, Y.T., *et al*. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology*, **2003,** *124*:917–924.

Faubion, W.A., Jr., Loftus, E.V., Harmsen, W.S., Zinmeister, A.R., and Sandborn, W.J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*, **2001,** *121*:255–260.

Feagan, B.G., Rochon, J., Fedorak, R.N., *et al*. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *New. Eng. J. Med.*, **1995,** 332:292-297.

Francella, A., Dyan, A., Bodian C., *et al*. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Gastroenterology*, **2003,** *124*:9–17.

Gionchetti, P., Rizzello, F., Helwig, U., *et. al*. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy, a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, **2003,** *124*:1202–1209.

Greenberg, G.R., Feagan, B.R., Martin, F., *et al*. Oral budesonide for active Crohn's disease. *New Eng. J. Med.*, **1994,** *331*:836–841.

Hugot, J.P., Chamaillard, M., Zouali, H. *et al*. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, **2001,** *411*:599–603.

Jarnerot, G. Hertervig; E. Friis: Liby, I., *et al*. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled Study. *Gastroenterology*, **2005,** 128:1805–1811.

Lodes, M.J., Cong, Y., Elson, C.O. *et al*. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn's disease. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *113*:1296–1306.

McCracken, V.J., and Lorenz, R.G. The gastrointestinal ecosystem: A precarious alliance among epithelium, immunity, and microbiota. *Cell, Microbiol.*, **2001,** *3*:1–11.

McKeage, K., and Goa, K.L. Budesonide (ENTOCORT EC capsules). *Drugs* **2002**, *62*:2263–2282.

Ogura, Y., Bonen, D.K., Inohara N. *et al*. A frameshift mutation in *NOD2* associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, **2001,** *411*:603–606.

Pearson, D.C., May, G.R., Fick, G.H., and Sutherland, L.R. Azathioprine and mercaptopurine in Crohn's disease: A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, **1995,** *123*:132–142.

Prantera, C., Cottone, M., Pallone, F., *et al*. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: Results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology*, **1999,** *116*:521–526.

Present, D.H., Rutgeerts, P., Targan, S., *et al*. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New Eng. J. Med.*, **1999,** *340*:1398–1405.

Rutgeerts, P., Hiele, M., Geboes, K., *et al*. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, **1995,** *108*:1617–1621.

Rutgeerts, P., Feagan, B.F., Lichtenstein, G.R., *et al*. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, **2004,** *126*:402–413.

Rutgeerts, P. Fegan, B.G. Olson, A., *et al*. A randomized placebo = controlled trial of Infliximab therapy for active ulcerative colitis: Act 1 trial. *Gastroenterology*, **2005,** *128*:A35.

Sandborn. W.J. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, **1995,** *1*:48–63.

Sandborn, W.J. Lofberg, R. Feagan, B. *et al*. Budesonide for mainfenance of remission in medically induced remission; a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo controlled $trials *Am. V. Gastroenterol*. **2005a,** *100*:1780–1787.

Sandborn, W.J. Rachimilewitz, D., Hanauer, SB., *et al*. Infliximab Induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: the Act 2 trial. *Gastroenterology*, **2005b,** *128*: A36.

Sands, B.E., Anderson, F.H., Bernstein, C.N. *et al*. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:876–885.

Sartor, R.B. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation. In: *Inflammatory Bowel Disease*, 5th ed. (Kirsner, J.B., Hanauer, S., eds.) Saunders, Philadelphia, **1999,** pp. 153–178.

Steinhart, A.H., Ewe, K., Griffiths, A.M., Modigliani, R., and Thomsen, O.O. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2003,** CD000301.

Sutherland, L., Singleton, J., Sessions, J. *et al*. Double blind, placebo- controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*, **1991,** *32*:1071–1075.

Targan, S.R., Hanauer, S.B., van Deventer, S.J., *et al*. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *New Eng. J. Med.*, **1997,** *337*:1029–1035.

SECCIÓN VII

Quimioterapia de infecciones parasitarias

CAPÍTULO 39

QUIMIOTERAPIA DE INFECCIONES POR PROTOZOOS

Paludismo

Theresa A. Shapiro y Daniel E. Goldberg

El paludismo, en particular el causado por *Plasmodium falciparum*, constituye la enfermedad parasitaria más devastadora de los seres humanos a nivel mundial. Ataca a 500 millones de personas, en promedio, y causa alrededor de dos millones de fallecimientos anualmente (Breman, 2001). La infección por *P. falciparum*, que afecta preferentemente niños menores de cinco años, embarazadas y personas no inmunes, es prácticamente la causa de todos los decesos mencionados. El paludismo transmitido por mosquitos es raro actualmente en Estados Unidos, Europa y Rusia, pero su prevalencia cada vez mayor en otras zonas del mundo constituye un azote sanitario grave, una enorme sangría económica y un riesgo definido para personas que viajan desde zonas no endémicas.

Para combatir el paludismo aún se necesitan fármacos baratos e inocuos, insecticidas, y en definitiva, vacunas. En el decenio de 1950 los intentos para erradicar este azote fracasaron más bien porque surgió resistencia a los insecticidas. Desde 1960 la transmisión del paludismo ha aumentado en muchas regiones en que dicha infección es endémica; se han propagado cepas de *P. falciparum* farmacorresistentes y ha aumentado el grado de resistencia a medicamentos. En fecha reciente se ha corroborado la aparición de cepas de *P. vivax* resistentes a la cloroquina.

Las técnicas de conservación continua de *P. falciparum in vitro* descubiertas por Trager y Jensen permitieron contar con métodos prácticos para identificar antipalúdicos potencialmente útiles. Este progreso trascendente, junto con el hecho de contar con la secuencia de todo el genoma de *P. falciparum* (Gardner *et al.*, 2002), han permitido conocer nuevos sitios moleculares para que actúen los antipalúdicos y para obtener vacunas. Para conocer las acciones y usos terapéuticos de los antipalúdicos es esencial entender las características biológicas del parásito del paludismo en los seres humanos.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN PALÚDICA

Prácticamente todos los casos de paludismo en humanos son causados por las cuatro especies de protozoos intracelulares obligados del género *Plasmodium*. La enfermedad puede ser transmitida por la transfusión de sangre infectada, por transmisión congénita o al compartir agujas, pero por lo común la transmite la picadura de la hembra infectada de los mosquitos *Anopheline*. Los esporozoítos que están en las glándulas salivales del mosquito penetran rápidamente en la circulación después de la picadura y se localizan, después de fenómenos de reconocimiento específico, en los hepatocitos, células en que se transforman, multiplican y desarrollan hasta transformarse en esquizontes tisulares (fig. 39-1). Esta etapa primaria asintomática en tejidos (preeritrocítica o exoeritrocítica) de la infección dura cinco a 15 días, según cada especie de *Plasmodium*. Transcurrido ese lapso los esquizontes tisulares se rompen y liberan cada uno miles de merozoítos que se incorporan a la circulación, invaden eritrocitos e inician el

llamado ciclo eritrocítico. Una vez que los esquizontes tisulares se rompen y liberan su contenido en las infecciones por *P. falciparum* y *P. malariae*, en el hígado no quedan formas del parásito. Sin embargo, en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* persisten los parásitos en los tejidos (hipnozoítos) que producirán recidivas de la infección eritrocítica meses o años después del ataque primario. Tan pronto los plasmodios inician el ciclo eritrocítico no pueden invadir de nuevo al hígado; por consiguiente, el paludismo contraído por transfusión de sangre no incluye la etapa tisular de la infección. En los eritrocitos, casi todos los parásitos pasan por una fase de desarrollo asexual, desde las formas anulares jóvenes hasta los trofozoítos y por último los esquizontes maduros. Los eritrocitos que contienen los esquizontes se rompen y cada uno libera seis a 32 merozoítos, y ello depende de cada especie de *Plasmodium*. Es precisamente tal fenómeno el que origina los ataques de fiebre clínica. Los merozoítos invaden más eritrocitos para continuar el ciclo hasta que el hospedador muere, surge la modulación por fármacos o aparece la inmunidad parcial adquirida. La periodicidad de la parasitemia y las manifestaciones clínicas febriles dependen del momento en que la esquizogonia genera los parásitos eritrocíticos. En lo que toca a *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*, necesita unas 48 h para completar el proceso; en el caso de *P. malariae*, se necesitan unas 72 horas.

Para efectuar la invasión de eritrocitos los merozoítos se unen a ligandos específicos en la superficie eritrocítica (*véase* Miller *et al.*, 2002; Sibley, 2004). *P. falciparum* posee una familia de proteínas de unión que reconocen a diversas moléculas de la célula hospedadora, e incluyen las glucoforinas A, B y C, así como la banda 3. Son capaces de invadir a los eritrocitos en todas sus etapas y por ello pueden ocasionar parasitemias muy intensas. *P. vivax* es más selectivo en su unión; necesita reconocer la proteína Duffy del receptor de quimiocina y también las proteínas con especificidad de reticulocitos; por tal razón, en personas sin la proteína Duffy la infección no se establecerá y en el cuadro sólo habrá invasión de reticulocitos. Ante el hecho de que exista una subpoblación restringida de eritrocitos idóneos, *P. vivax* rara vez rebasa el 1% de parasitemia en la corriente sanguínea. *P. ovale* guarda semejanza con *P. vivax* en su predilección por eritrocitos jóvenes, pero se desconoce su mecanismo del reconocimiento eritrocítico. *P. malariae* reconoce sólo eritrocitos viejos, la parasitemia que origina es muy pequeña y en forma típica origina una infección indolente.

P. falciparum ensambla proteínas de citoadherencia (PfEMP codificadas por una familia muy variable de genes *var*) en el interior de estructuras llamadas *protuberancias* en la superficie eritrocítica. Ello permite al eritrocito parasitado unirse al endotelio vascular, para esquivar el bazo y crecer en un entorno hipóxico. En lo que toca al paciente, las consecuencias comprenden el bloqueo microvascular del encéfalo y lechos de órganos y la liberación local de citocinas y mediadores vasculares directos como el óxido nítrico, todo lo cual ocasiona el paludismo encefálico (*véanse* Craig y Scherf, 2001, y Miller *et al.*, 2002 para revisiones).

Algunos parásitos en fase eritrocítica se diferencian en formas sexuales conocidas como *gametocitos*. Una vez que la hembra del mosquito ingiere sangre infectada, después de la exflagelación del gametocito macho, hay fecundación del gametocito hembra en el intestino del insecto. El cigoto resultante, que se desarrolla a manera de un oocisto en la pared del intestino, al final originará esporozoítos que invadirán las glándulas salivales del mosquito. En este momento el insecto podrá infectar al hospedador humano, al succionarle sangre.

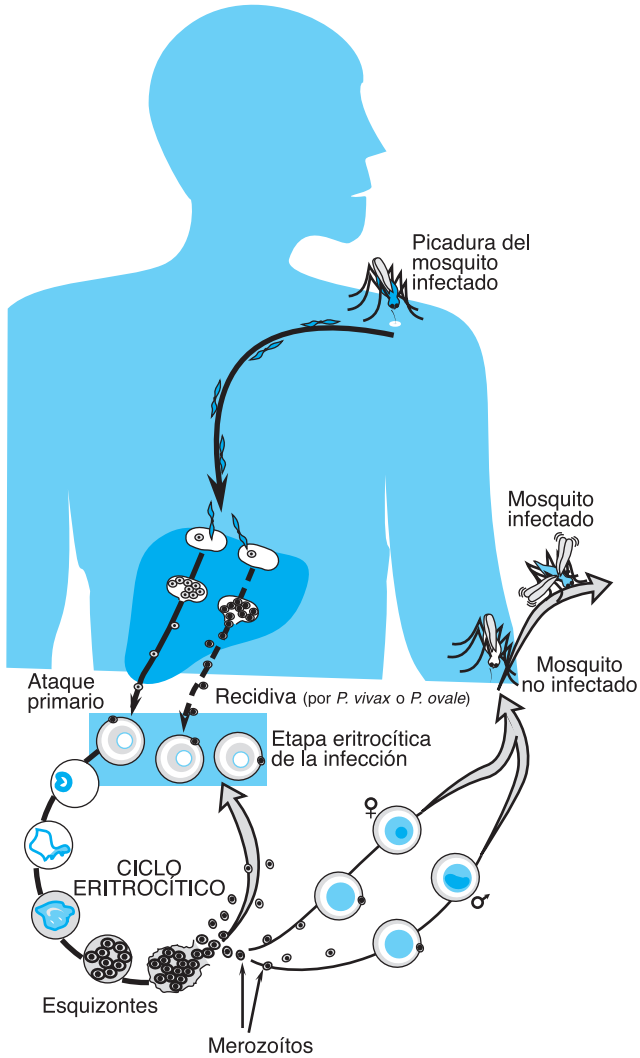


Figura 39-1. ***Ciclo de vida de los parásitos del paludismo.***

El paludismo sintomático es ejemplificado por las fiebres altas en "agujas" que pueden seguir un perfil periódico (*véase* antes en este capítulo), escalofríos, cefalea, mialgias, malestar general y síntomas de vías gastrointestinales. Además, cada especie de *Plasmodium* origina una enfermedad diferente: 1) la enfermedad por *P. falciparum* es la más peligrosa. Al invadir eritrocitos en cualquier etapa, secuestrarlos dentro de los vasos y generar productos similares a endotoxinas, dicha especie causa una parasitemia abrumadora, hipoglucemia y choque con insuficiencia de múltiples órganos. Si se retrasa el tratamiento la víctima puede fallecer. Si el cuadro se trata en forma temprana y oportuna, la infección por lo común mejorará en término de 48 h. Si el tratamiento es inadecuado, habrá *recrudescencia* de la infección. 2) La infección por *P. vivax* tiene un índice bajo de mortalidad en adultos no tratados y se caracteriza por recidivas causadas por la reactivación de las formas tisulares latentes. 3) *P. ovale* causa una infección palúdica que es periódica y reaparece en forma semejante a como lo hace la causada por *P. vivax*, pero es menos intensa. 4) *P. malariae* por lo regular causa una infección indolente que es común en áreas localizadas de los trópicos. Años o decenios después de la infección puede haber ataques clínicos.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPALÚDICOS

Los fármacos de esta categoría se clasifican con base en la etapa del parásito que afectan y por su uso planeado, sea para profilaxia o para tratamiento. Las fases del ciclo vital del parásito que se observan en los seres humanos difieren entre sí no sólo en su morfología y metabolismo, sino también en su sensibilidad a fármacos. Por la razón comentada, la clasificación de antipalúdicos se hace mejor en el contexto del ciclo vital (fig. 39-2).

El espectro tabulado de actividad permite hacer algunas generalizaciones. La primera se relaciona con la profilaxia: *dado que ninguno de los fármacos destruye los esporozoítos, no es posible en verdad evitar la infección, y solamente se podrá evitar la aparición de paludismo sintomático causado por las formas eritrocíticas asexuales.* El segundo punto se vincula con el tratamiento de una infección establecida: *ninguno de los antipalúdicos es eficaz contra las etapas del ciclo vital en hígado y en eritrocitos, que pueden coexistir en el mismo paciente. Por lo comentado, para obtener curación completa se necesita a veces más de un medicamento.*

Los perfiles de actividad clínicamente útiles pertenecen a tres clases generales. Los agentes de la clase I no son seguros contra las etapas primarias o hepáticas latentes ni contra los gametocitos de *Plasmodium falciparum.* Su acción se dirige contra las formas eritrocíticas asexuales. Los fármacos en cuestión tratan o evitan el paludismo sintomático clínico. Cuando se les utilice con fin profiláctico los fármacos de clase I deben ser administrados durante varias semanas después de la exposición, hasta que los parásitos terminen su fase hepática y se tornen susceptibles al tratamiento. Dicho espectro se ha ampliado un poco en lo que toca a los agentes de clase II que actúan no sólo contra las formas eritrocíticas asexuales, sino también contra las etapas hepáticas primarias de *P. falciparum*. Dicha actividad adicional disminuye en varios días el periodo necesario para la profilaxia después de la exposición. Por último, la primaquina tiene la singularidad de su espectro de actividad que incluye eficacia fiable contra las etapas primaria y latente en hígado y también contra los gametocitos. El fármaco en cuestión no tiene cabida en el tratamiento del paludismo sintomático sino más bien se utiliza muy a menudo para erradicar a los hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale,* que son los que causan las infecciones recidivantes.

Además de su actividad antiparasitaria, la utilidad de los antipalúdicos en la profilaxia o en la terapéutica depende de

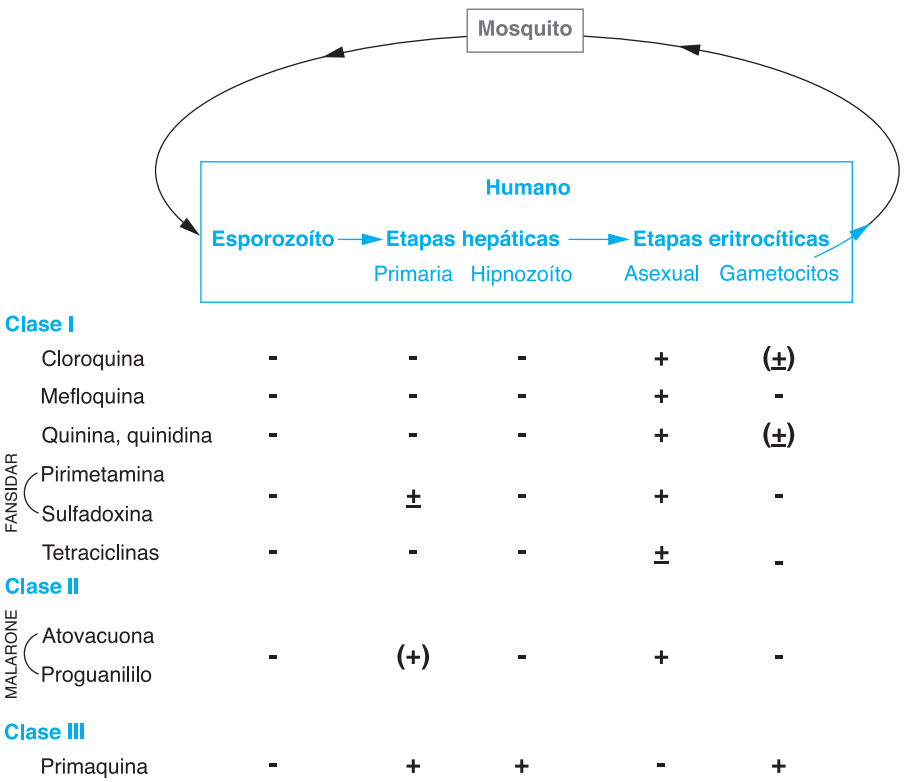


Figura 39-2. ***Espectro de actividad clínicamente útil de los antipalúdicos.*** En lo que se refiere a atovacuona y proguanililo, se ha demostrado solamente en *P. falciparum* actividad fiable contra la etapa hepática primaria; en lo que toca a los agentes de clase I, la actividad contra los gametocitos no incluye a los de *P. falciparum.*

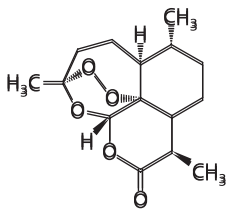
su farmacocinética e inocuidad. Sobre tal base, la quinina y la primaquina tienen semividas breves y efectos tóxicos comunes, y por ello se las reserva para tratar infecciones establecidas y no como profilácticos en un viajero sano. A diferencia de ello, la cloroquina es relativamente inocua y su semivida es de una semana, lo cual es un factor cómodo para administrarla con fin profiláctico (en las escasas áreas en que se ha notificado aún la presencia de paludismo sensible a cloroquina).

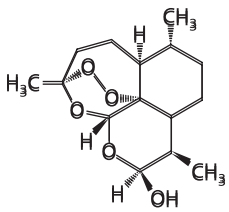
En la décima edición de este texto se definieron en forma extensa las antiguas clasificaciones de los antipalúdicos. En resumen, los profilácticos causales actúan en las primeras etapas hepáticas; los fármacos de la segunda categoría se usan para la profilaxia terminal y la cura radical cuya acción se orienta contra los hipnozoítos, y en tercer lugar están los agentes para profilaxia o cura supresora, que se orientan hacia las formas asexuales de eritrocitos.

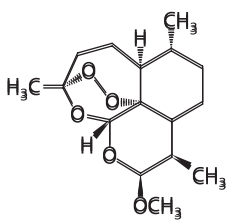
En el cuadro 39-1 se incluyen los regímenes recomendados para *quimioprofilaxia* en personas no inmunizadas, en tanto que en el cuadro 39-2 se incluyen los regímenes para *tratamiento* del paludismo en individuos igualmente no inmunizados. Los agentes individuales se exponen en mayor detalle más adelante en este capítulo.

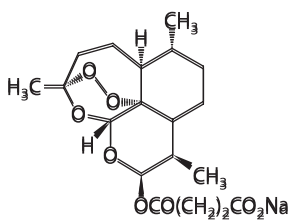
ARTEMISININA Y DERIVADOS

Historia. La artemisinina es un endoperóxido de lactona sesquiterpénico obtenido de la planta *quing hao (Artemisia annua)*, también llamada *ajenjo dulce* o *annua*. Los chinos concedieron valor nutricional a esta planta por más de 2 000 años (Klayman, 1985). Desde el año 340 de nuestra era Ge Hong recetaba té hecho con *qing hao* como remedio contra fiebres y en 1596 Li Shizhen recomendó su uso para combatir los síntomas del paludismo. En 1972 los científicos chinos extrajeron y cristalizaron el principal ingrediente antipalúdico *qinghaosu*, conocido ahora como *artemisinina*. Desde esa fecha tres derivados semisintéticos con mayor potencia y biodisponibilidad han sustituido a la artemisinina; incluyen *dihidroartemisinina*, un producto reducido; *artemeter*, un éter de metilo liposoluble y el *artesunato*, un éster hemisuccinato hidrosoluble de la dihidroartemisinina; sus estructuras son:









Consideradas como clase, las artemisininas son antipalúdicos potentes y de acción rápida que no muestran signos de resistencia clínica. Son especialmente adecuadas para tratar el paludismo grave por *P. falciparum* y desempeñan una función decisiva en las combinaciones de fármacos en infecciones resistentes a ellos. Millones de pacientes en especial en China y el Sudeste asiático han sido tratados con endoperóxidos que por lo común son considerados como inocuos. Sin embargo, en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado su venta y es frecuente la distribución de sustitutivos inactivos que remedan íntimamente a los fármacos genuinos (Newton *et al.*, 2003b).

Actividad antiparasitaria. Estudios extensos de estructura/actividad han confirmado la necesidad de una fracción endoperóxido para que el fármaco tenga actividad antipalúdica (O'Neill y Posner, 2004). Los compuestos de esta categoría actúan rápidamente contra las etapas eritrocíticas asexuales de *P. vivax* y *P. falciparum*. Su potencia *in vivo* es 10 a 100 veces mayor que la de otros antipalúdicos (White, 1997). No muestran resistencia cruzada con otros fármacos; por consiguiente, la sensibilidad a las artemisininas puede aumentar en forma paradójica en la infección por parásitos resistentes a cloroquina. Las artemisininas solas se vinculan con un nivel alto de recrudescencia de la parasitosis; no se ha dilucidado la causa de tal fenómeno, pero pudiera depender de su metabolismo rápido o posiblemente de un efecto similar al que se observa después de usar un antibiótico en el parásito. Tienen actividad gametocida, pero no modifican la etapa primaria ni la fase latente en el hígado.

El modelo actual de acción de la artemisinina comprende dos etapas (Meshnick, 2001). En primer lugar el hierro del hemo dentro del parásito cataliza la separación del puente endoperóxido; a la fase anterior sigue la redisposición para reducir un radical cuyo centro sea el carbono, que alquila y daña las macromoléculas del parásito, y posiblemente incluye la variante ortológica de la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de calcio del retículo sarco/endoplásmico (Eckstein-Ludwig *et al.*, 2003). La artemisinina y sus derivados muestran actividad antiparasitaria *in vitro* contra otros protozoos que incluyen *Leishmania major* y *Toxoplasma gondii*, y se han utilizado solos o en combinación en individuos con esquistosomosis (Utzinger *et al.*, 2003).

Absorción, biotransformación y excreción. Las artemisininas semisintéticas han sido preparadas para uso por varias vías que incluyen la oral (dihidroartemisinina, artesunato y artemeter); la intramuscular (artesunato y artemeter); la intravenosa (artesunato) y la rectal (artesunato). En términos generales no se conocen a detalle la biotransformación y la eliminación de las artemisininas (Giao y de Vries, 2001). La absorción después de ingerir el fármaco, en forma típica, es de 30% o menos. Surgen niveles plasmáticos máximos en término de minutos de haber administrado artesunato y de 2 a 6 h después de la administración de artemeter. Los endoperóxidos no se fijan ávidamente a las proteínas plasmáticas, aunque la unión puede ser covalente. El artesunato y el artemeter son convertidos extensamente hasta la forma de dihidroartemisinina, que genera gran parte de su actividad antipalúdica y tiene una semivida plasmática de 1 a 2 h solamente; su metabolito principal en la orina es un glucurónido.

Con dosis repetidas la artemisinina y el artesunato inducen su propio metabolismo mediado por el citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) que puede intensificar la eliminación incluso cinco tantos. Quedan por estudiar los aspectos complejos e importantes no dilucidados de las interacciones metabólicas entre las artemisininas y otros antipalúdicos con los que casi siempre se les administra conjuntamente (Giao y de

Cuadro 39-1

*Regímenes de quimioprofilaxia antipalúdica y autotratamiento en individuos no inmunes**

Los regímenes expuestos, basados en las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), vigentes para la fecha de edición de esta obra, cambian con el tiempo. Conviene solicitar a CDC *www.cdc.gov/travel/* la información actualizada. Las recomendaciones y los tratamientos practicables varían con el país.

Profilaxia de infecciones por* P. falciparum,† P. vivax, P. malariae *y* P. ovale *sensibles a cloroquina

Se dispone del *fosfato de cloroquina* (ARALEN) para administración oral. Los adultos ingieren 500 mg del fosfato mencionado (300 mg de la base) cada semana, y el plan se comienza una a dos semanas antes de internarse en un área endémica y se continúa cuatro semanas después de abandonarla. La dosis para niños es de 8.3 mg de fosfato de cloroquina/kg de peso (5 mg de base/kg hasta la dosis máxima para adultos) ingeridos con el mismo plan posológico. *Nota:* se utiliza el *fosfato de primaquina* para erradicar las formas hísticas latentes de *P. vivax* y *P. ovale* y lograr cura radical después que la persona abandona el área de estas infecciones endémicas (*véase* cuadro 39-2 y texto).

***Profilaxia de infecciones con cepas farmacorresistentes de* P. falciparum‡ *o* P. vivax.§** *Nota:* La selección del régimen depende del perfil geográfico local de farmacorresistencia y otros factores (*consúltese* el texto).

Regímenes preferidos:

Atovacuona-proguanililo (MALARONE); se cuenta sólo con la forma ingerible, que es un comprimido en combinación fija que contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanililo (para adulto) o 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanililo (para niños). Los adultos y los niños que pesan más de 40 kg deben recibir un comprimido para adulto al día, régimen que comenzará uno a dos días antes de la exposición y continuará siete días después de ocurrida. Los niños de menor peso deben ser tratados con la misma posología: 11 a 20 kg, un comprimido para niños diariamente; 21 a 30 kg, dos comprimidos para niños; 31 a 40 kg, tres comprimidos para niños. *Nota:* en el caso del paludismo por *P. vivax*, la combinación de atovacuona-proguanililo quizá no tenga tanta eficacia como la mefloquina. La combinación mencionada no es recomendable en niños que pesan menos de 11 kg, embarazadas o lactantes amamantados. Está contraindicada en personas con disfunción renal grave.

Clorhidrato de mefloquina (LARIAM); solamente se cuenta con la presentación ingerible. Los comprimidos que se distribuyen en Estados Unidos contienen 250 mg de clorhidrato de mefloquina, que equivalen a 228 mg de mefloquina base (tal cantidad puede variar en Canadá u otros países). Las dosis expuestas a continuación se expresan en miligramos de la sal. Los adultos y los niños que pesan más de 45 kg deben recibir 250 mg a la semana, y el plan comenzará una a dos semanas antes de penetrar en el área endémica, y terminará cuatro semanas después de haber salido de ella. Las dosis para niños que seguirán el mismo plan posológico incluyen 5 mg/kg de peso para niños hasta de 15 kg (a veces la necesita preparar un farmacéutico); 62.5 mg (un cuarto de comprimido) para niños de 15 a 19 kg; 125 mg (medio comprimido) para quienes pesan 20 a 30 kg; 187.5 mg (tres cuartos de comprimido) para quienes pesan 31 a 45 kg. *Nota: no* se recomienda usar mefloquina en niños que pesan menos de 5 kg o sujetos con el antecedente de convulsiones, perturbaciones neuropsiquiátricas graves, sensibilidad a los antipalúdicos quinolínicos o anormalidades de la conducción cardíaca.

Hiclato de doxiciclina (VIBRAMYCIN, otros nombres). Las presentaciones de dicho antibiótico incluyen cápsulas, comprimidos recubiertos y preparados líquidos para ingestión. La dosis de doxiciclina para el adulto es de 100 mg/día. En niños mayores de ocho años, la dosis es de 2 mg/kg una vez al día, hasta llegar a la dosis del adulto. La profilaxia con doxiciclina debe comenzar un día antes que la persona viaje a un área endémica, y terminar cuatro semanas después de que la abandona. El régimen se utiliza en zonas geográficas en que prevalecen cepas de *P. falciparum* muy resistentes a múltiples medicamentos. *Nota:* es importante no administrar doxiciclina a niños menores de ocho años o a embarazadas. Está contraindicada en personas hipersensibles a cualquier tetraciclina. La profilaxia con doxiciclina se puede combinar con un régimen a base de fosfato de cloroquina, mencionado en caso de paludismo por plasmodios sensibles a cloroquina. La estrategia anterior suele utilizarse en áreas geográficas en que es posible la infección por varias de las especies de *Plasmodium.*

Fosfato de primaquina USP. Los comprimidos que se distribuyen en Estados Unidos contienen 15 mg de primaquina base por tableta (a veces varía con el país); las dosis propuestas se expresan en primaquina base. El fármaco puede utilizarse en circunstancias especiales, como la situación en que el paciente no tolera los agentes de primera línea o hay una cepa de *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. Lo anterior se hará con cautela y en consulta con los expertos y personal del centro de atención de la salud más cercano. La dosis del adulto es de 30 mg de la base (dos comprimidos) todos los días, y el plan comenzará antes de la exposición y continuará siete días después de ella. El mismo régimen con dosis de 0.6 mg/kg (base) se usa en niños. La primaquina está contraindicada en sujetos con deficiencia de G6PD o en el embarazo (*consúltese* el texto).

Otros regímenes:

Los regímenes profilácticos a base de mefloquina, doxiciclina o cloroquina listados después pueden utilizarse en combinación con el régimen de "autotratamiento"; esto último debe usarse para combatir a muy breve plazo el supuesto paludismo, por ejemplo, si el viajero está en un área remota. *Es importante buscar inmediatamente la atención médica.* El régimen preferido incluye *atovacuona-proguanililo* (MALARONE). Los adultos y los niños que pesen más de 41 kg deben ingerir cuatro comprimidos para adultos en una sola dosis al día, durante tres días consecutivos; los niños de menor peso deben recibir comprimidos del adulto una vez al día durante tres días consecutivos: 11 a 20 kg, un comprimido; 21 a 30 kg, dos comprimidos; 31 a 40 kg, tres comprimidos.

*Ningún régimen quimioprofiláctico es eficaz siempre para evitar el paludismo. Los regímenes medicamentosos recomendados deben utilizarse junto con otras medidas de protección para evitar la picadura de los mosquitos (*consultar* el texto). †Las cepas en cuestión existen solamente en México, en Centroamérica al occidente de la zona del Canal de Panamá e islas del Caribe y parte de América del Sur y el Medio Oriente; *véase* la figura 39-4. ‡Las cepas en cuestión existen en otras áreas geográficas con paludismo endémico por *P. falciparum; consúltese* la figura 39-4. §Papúa-Nueva Guinea e Indonesia son las dos áreas en que prevalecen en grado extremo *P. vivax* resistente a cloroquina y con ello hay un índice grande de ineficacia con la profilaxia. Se han identificado esporádicamente en India, Birmania y América del Centro y del Sur algunas cepas de *P. vivax* resistentes.

Cuadro 39-2

Regímenes para el tratamiento del paludismo en Estados Unidos

Los regímenes que incluimos, modificados a partir de las recomendaciones de los CDC vigentes para la fecha de publicación de este texto, pueden cambiar con el tiempo. Conviene entrar en contacto con los CDC en *www.cdc.gov/travel/* para obtener la información actualizada. Las recomendaciones y los tratamientos disponibles varían con el país.

Tratamiento de infecciones palúdicas graves

Nota: las infecciones por *P. falciparum* en personas no inmunes o mujeres embarazadas constituye una emergencia médica, porque pueden evolucionar a muy breve plazo y causar la muerte.* La quimioterapia se emprenderá inmediatamente y no se esperarán las confirmaciones parasitológicas. Se recomienda administrar por vía parenteral *gluconato de quinidina* en sujetos en muy grave estado, que pueden ingerir fármacos; el régimen es idéntico con todas las especies de *Plasmodium.* La exsanguinotransfusión puede brindar beneficio a algunos pacientes.

Régimen preferido:

Gluconato de quinidina; se administra por vía intravenosa a adultos y niños, y la dosis inicial es de 10 mg de la sal/kg de peso, disuelta en 300 ml de solución salina normal, en goteo endovenoso en un lapso de 1 a 2 h (dosis máxima, 600 mg de la sal). Después de esta fase se administrará en goteo continuo a razón de 0.02 mg de la sal/kg de peso/min durante 24 h, como mínimo, o hasta que sea factible la administración oral de sulfato de quinina. Durante la aplicación del gluconato de quinidina es importante medir de manera continua la tensión arterial (en busca de hipotensión) y practicar electrocardiograma (para buscar ensanchamiento del complejo QRS y alargamiento del intervalo QT) y también se medirá en forma periódica la glucosa sanguínea total (en busca de hipoglucemia). Las complicaciones anteriores, si son intensas, justifican a veces la interrupción temporal de la administración del producto.

En lugar del gluconato de quinidina se puede usar *sulfato de quinina* una vez que las personas pueden ingerir fármacos. La dosis de adultos es de 650 mg de la sal, cada 8 h. La dosis para niños es de 10 mg de la sal/kg de peso, cada 8 h. La administración de quinidina/quinina por lo común se hace durante tres a siete días según la especie de *Plasmodium* y el perfil geográfico de resistencia a medicamentos (durante siete días en caso de *P. falciparum* en el Sudeste asiático). El uso previo de mefloquina puede obligar a disminuir la dosis (*consúltese* el texto).

Tratamiento complementario:

En lo que toca a una respuesta clínica óptima, habrá que utilizar cualesquiera de los regímenes presentados abajo, junto con la administración de sulfato de quinina oral. La selección de un fármaco en particular depende del perfil geográfico y de la resistencia a los antipalúdicos.

Hiclato de doxiciclina (VIBRAMYCIN, otros nombres). La dosis del adulto son 100 mg ingeridos dos veces al día durante siete días. En niños mayores de ocho años la dosis es de 2 mg/kg que aumenta hasta la dosis del adulto y que se administra con el mismo plan posológico. Si no se cuenta con el hiclato de doxiciclina, se puede utilizar *tetraciclina.* Los adultos recibirán 250 mg cada 6 h durante siete días, en tanto que los niños recibirán 6.25 mg/kg de peso cada 6 h durante siete días. *Nota:* las tetraciclinas originan efectos adversos en los huesos y los dientes, y por ello no se utilizarán en niños menores de ocho años o en embarazadas. Están contraindicadas en personas hipersensibles a cualquier tetraciclina.

Clindamicina. Las dosis para adultos o niños son de 20 mg (de la base)/kg de peso ingeridos al día, en tres o cuatro fracciones durante siete días.

Pirimetamina-sulfadoxina (FANSIDAR). La presentación de esta mezcla es únicamente para uso oral en comprimidos que contienen 25 mg de pirimetamina y 500 mg de sulfadoxina. El último día en que se administra sulfato de quinina el paciente ingiere una dosis: los adultos reciben tres tabletas; los niños de 5 a 10 kg, media tableta; los de 11 a 14 kg, 0.75 de tableta; los de 15 a 20 kg, una tableta; los de 21 a 30 kg, 1.5 tabletas; los de 31 a 40 kg, dos tabletas; los de 41 a 50 kg, 2.5 tabletas; con más de 50 kg, tres tabletas. Ante la extensa resistencia a medicamentos habrá que utilizar la pirimetamina-sulfadoxina como tratamiento complementario más bien en niños de corta edad o en mujeres que no toleran la clindamicina.

Otros tratamientos con productos ingeribles contra infecciones por cepas de* P. vivax† *resistentes a cloroquina y* P. falciparum‡ *resistentes a fármacos

Si no se puede utilizar la quinina en la actualidad, una alternativa preferible sería la mefloquina (excepto en el Sudeste asiático), pero en tal situación podría ser suplantada por atovacuona-proguanililo una vez que se acumule más experiencia con esta última.

Clorhidrato de mefloquina (LARIAM, MEPHAQUINE). La dosis del adulto es de 750 mg de la sal ingerida y 6 a 12 h después se administrarán 500 mg. La dosis correspondiente para niños que pesan menos de 45 kg es de 15 mg de la sal/kg de peso seguida 6 a 12 h después por 10 mg de la sal/kg de peso. (*Nota:* la dosis para niños no ha sido aprobada por la FDA.) La dosis inicial se repetirá *solamente* si en término de la primera hora el niño vomita. Las dosis terapéuticas de mefloquina pueden inducir síntomas de vías gastrointestinales y neuropsiquiátricos. Ante su semivida larga y la posibilidad de interacciones medicamentosas graves se recomienda tener cautela extrema con el uso de algunos antipalúdicos (como la quinina o la halofantrina), si se usan juntos con la mefloquina o un poco después de utilizada (*consúltese* el texto en busca de mayores detalles).

(Continúa)

Cuadro 39-2

Regímenes para el tratamiento del paludismo en Estados Unidos (continuación)

Atovacuona-clorhidrato de proguanililo (MALARONE). La combinación de dosis fijas de los fármacos mencionados se distribuye en comprimidos que contienen 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanililo. La dosis para adultos es de 1 000 mg de atovacuona más 400 mg de clorhidrato de proguanililo por vía oral una vez al día durante tres días. La dosis para niños que pesan 11 a 20 kg es de 250 mg de atovacuona más 100 mg de clorhidrato de proguanililo; de 21 a 30 kg, 500 mg de atovacuona más 200 mg de clorhidrato de proguanililo; de 31 a 40 kg, 750 mg de atovacuona y 300 mg de clorhidrato de proguanililo. Los fármacos en cuestión se administran una vez al día durante tres días junto con alimento para mejorar su biodisponibilidad. Si el sujeto vomita en término de 30 min de ingerir su medicamento habrá que repetir la dosis. Si la náusea es intensa, se puede dividir la dosis en mitades y administrarla dos veces al día. Es escasa la experiencia con niños que pesan menos de 11 kg, pero si es necesario se cuenta con comprimidos para ellos. Consultar los CDC en cuanto a recomendaciones sobre las dosis.

Tratamiento oral de infecciones por* P. vivax, P. malariae, P. ovale *y* P. falciparum‡ *sensible a cloroquina

El *fosfato de cloroquina* (ARALEN) se distribuye en comprimidos de 250 y 500 mg (que equivalen a 150 a 300 mg de la base, respectivamente) para administración oral. La dosis del adulto incluye dos tabletas de 500 mg inmediatamente, a la que seguirá una tableta de 500 mg a las 6, 24 y 48 h. La dosis para niños es de 16.7 mg/kg (10 mg de la base/kg) inmediatamente, seguido de 8.3 mg/kg (5 mg de la base/kg) a las 6, 24 y 48 h, sin exceder de la dosis del adulto.

Prevención de recidivas:

Para erradicar las formas hísticas latentes de *P. vivax* y *P. ovale* que persisten como causa de recidivas de la infección, se cuenta con el fosfato de primaquina en comprimidos que contienen 13.2 o 26.3 mg de la sal (7.5 o 15 mg de la base, respectivamente) sólo para administración oral. El tratamiento con primaquina se comienza después del ataque agudo (por el día cuatro) en dosis de 52.6 mg (30 mg de la base) al día durante 14 días. Las dosis para niños son de 1.06 mg/kg (0.6 mg de la base/kg de peso) al día, también por 14 días. Igualmente se puede utilizar el mismo régimen a base de primaquina durante las dos últimas semanas de uso profiláctico de fosfato de cloroquina en personas que han abandonado áreas endémicas de infección por *P. vivax* o *P. ovale.* Como otra posibilidad, los adultos que utilizan cloroquina como profiláctico contra *P. vivax* o *P. ovale* pueden ingerir 500 mg de fosfato de cloroquina (300 mg de la base), con 78.9 mg de fosfato de primaquina (45 mg de la base) por semana durante ocho semanas, y comenzar después de abandonar el área endémica, para lograr una cura "radical". La primaquina está contraindicada en embarazadas y en casos graves de deficiencia de G6PD (*consúltese* el texto).

*Se puede obtener orientación sobre emergencias de la Division of Parasitic Diseases, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (teléfono: 770-488-7788). †Papúa-Nueva Guinea e Indonesia son las dos zonas con enorme prevalencia de *P. vivax* resistente a cloroquina y ello culmina en un índice de ineficacia grande. También se ha detectado esporádicamente en India, Birmania y América del Centro y del Sur, *P. vivax* resistente. En la actualidad las personas que se contagien de la infección por *P. vivax*, que provienen de regiones distintas de Papúa-Nueva Guinea e Indonesia deben recibir cloroquina. ‡*Véase* la figura 39-4.

Vries, 2001); sin embargo, al parecer no surgen interacciones farmacocinéticas o tóxicas de importancia clínica entre los compuestos de artemisinina y la mefloquina.

Usos terapéuticos. Dada su actividad potente y rápida incluso contra parásitos resistentes a múltiples fármacos, las artemisininas son útiles para el tratamiento inicial de infecciones por *P. falciparum* graves. En estas situaciones, el uso intravenoso del artesunato no desmereció con los resultados de un régimen estándar de quinina en lo que se refiere a eficacia e inocuidad (Newton *et al.*, 2003a). Los fármacos de esta categoría por lo común no se utilizan solos, porque su eficacia es incompleta y también para evitar que surjan parásitos resistentes. Sin embargo, en una serie de investigaciones en África, América del Sur y Asia, el artesunato resultó extraordinariamente útil en combinación con otros antipalúdicos como tratamiento de primera línea del paludismo (Adjuik *et al.*, 2004). En la actualidad se recomiendan las combinaciones terapéuticas que incluyan artemisinina (*artemisinin combination treatment*, ACT), porque la adición de endoperóxidos permite la disminución rápida y sustancial del número de parásitos, baja la posibilidad de que surja resistencia y disminuye la transmisión de la enfermedad al reducir el estado de portador de gametocitos. No deben utilizarse tales fármacos en profilaxia, dada su semivida breve, por la definición incompleta de su inocuidad en personas sanas y por su poca fiabilidad terapéutica cuando se utilizan solos.

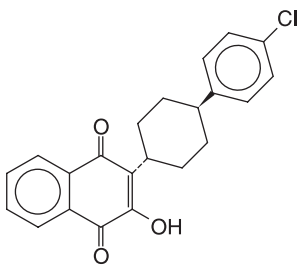
Efectos tóxicos y contraindicaciones. A pesar de la falta relativa de estudios formales de inocuidad en seres humanos, después de tres decenios y empleo en millones de personas, las artemisininas se han ganado la reputación de inocuas (Taylor y White, 2004). Sin embargo, persiste la necesidad apremiante de contar con datos sistemáticos sobre tales renglones en los humanos, especialmente en niños (Johann-Liang y Albrecht, 2003). En estudios preclínicos de toxicidad los principales órganos estudiados fueron encéfalo, hígado, médula ósea y el feto. La neurotoxicidad en ratas y perros se manifestó más en núcleos del tallo encefálico y fue más intensa con derivados lipófilos. En humanos, los innumerables cambios neurológicos que surgen en el paludismo grave desorientan en la evaluación de los efectos tóxicos en el sistema nervioso; sin embargo, no se identificaron cambios sistemáticos atribuibles al tratamiento en personas mayores de cinco años de vida. Como ocurrió en animales, se han observado cambios propios de las dosis y reversibles en el número de reticulocitos y neutrófilos y en los niveles de

transaminasa en pacientes. En promedio, uno de cada 3 000 pacientes termina por mostrar una reacción alérgica. En animales las artemisininas son embriotoxinas potentes. Sólo unos cuantos estudios pequeños han vigilado en forma seriada la culminación de embarazos en mujeres tratadas con endoperóxidos, pero hasta la fecha no ha habido incremento notificado en el número de anormalidades congénitas o del desarrollo (McGready *et al.*, 1998). No se ha estudiado el dilema de la pérdida fetal temprana en seres humanos. Ante el estado actual de datos sobre inocuidad, habrá que utilizar con cautela las artemisininas en niños de muy corta edad y en embarazadas.

ATOVACUONA

Historia. Con base en la actividad antiprotozoica de las hidroxinaftoquinonas se obtuvo la atovacuona (MEPRON), un derivado sintético promisorio con actividad potente contra especies de *Plasmodium* y los patógenos oportunistas *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii* (Hudson *et al.*, 1991). Después de estudios clínicos limitados en Estados Unidos la FDA en 1992 aprobó el uso de dicho compuesto para tratar la neumonía leve o moderada por *P. carinii* en pacientes que no toleraban el *trimetoprim-sulfametoxazol* (*véase* cap. 43). Los estudios ulteriores en pacientes de paludismo por *P. falciparum* no complicado indicaron que la atovacuona producía respuestas iniciales satisfactorias, pero también una frecuencia grande de recidiva con parásitos que eran extraordinariamente resistentes a ella (Looareesuwan *et al.*, 1996). A diferencia de lo anterior la combinación de proguanililo con atovacuona permitió obtener índices altos de curación con pocas recaídas (de parásitos sensibles a atovacuona) y efectos tóxicos mínimos (Looareesuwan *et al.*, 1996, 1999b).

En la actualidad se cuenta en Estados Unidos con una combinación de partes fijas de atovacuona y proguanililo (MALARONE) para la profilaxia y el tratamiento del paludismo. El fármaco en cuestión posee moderada eficacia contra infecciones encefálicas y oculares por *T. gondii* y su empleo en combinación con otros antiparasitarios está en fase de evaluación. La atovacuona tiene la siguiente estructura química:



ATOVACUONA

Efectos antiparasitarios, mecanismo de acción y resistencia al fármaco. La atovacuona es un análogo fuertemente lipófilo de la *ubiquinona.* En modelos animales y sistemas *in vitro* posee potente actividad contra las fases hemáticas de los plasmodios, los taquizoítos y quistes de *T. gondii*, el hongo *P. carinii* y especies de *Babesia* (Hughes *et al.*, 1990; Hudson *et al.*, 1991; Hughes y Oz, 1995). Muestra actividad contra las etapas hepáticas de *P. falciparum* (Shapiro *et al.*, 1999), pero no contra los hipnozoítos de *P. vivax* (Berman *et al.*, 2001). El fármaco es extraordinariamente potente contra *P. falciparum* en cultivo (IC_{50}, de 0.7 a 4.3 nM) y en monos *Aotus* (Hudson *et al.*, 1991). El compuesto que estudiamos interfiere en las funciones de la mitocondria, como la biosíntesis de trifosfato de adenosina (ATP) y pirimidinas en parásitos palúdicos susceptibles. Por lo expuesto, el fármaco actúa selectivamente en el complejo bc_1 citocrómico de las mitocondrias del plasmodio para inhibir el transporte electrónico, y colapsa el potencial de membrana mitocóndrico (*véanse* Vaidya y Mather, 2000). La sinergia entre el proguanililo y la atovacuona al parecer depende de la capacidad del primero (como biguanida) de intensificar la actividad de colapso de membrana, del segundo (Srivastava y Vaidya, 1999). En forma similar, la atovacuona afecta la función mitocóndrica en taquizoítos de *T. gondii* permeabilizados (Vercesi *et al.*, 1998).

La resistencia a la atovacuona en *P. falciparum* surge fácilmente *in vitro* e *in vivo* (Vaidya y Mather, 2000). Se ha hecho identificación cartográfica de las mutaciones en microorganismos resistentes, y asignado al gen que dentro de la mitocondria codifica el citocromo b en particular en la región que codifica el dominio catalítico de oxidación de ubiquinol. Se han señalado mutaciones semejantes en muestras resistentes de especies de paludismo aisladas de roedores y también en *T. gondii* y tal vez de *P. carinii*. La facilidad con que surgen mutantes resistentes se contrapone a la notable estabilidad de la secuencia del genoma mitocóndrico de *P. falciparum*, en muestras aisladas muy diferentes. Se ha planteado que la acción de la atovacuona en la mitocondria genera especies de oxígeno reactivas mutágenas, por medio del bloqueo del transporte de electrones. Ello plantea la posibilidad interesante de que la propia acción del medicamento estimule la resistencia a él. El problema de resistencia se puede evitar si se usa proguanililo en combinación con la atovacuona. Queda por dilucidar el tiempo en que tal mezcla será eficaz. Se ha sabido de casos de ineficacia de la combinación de atovacuona-proguanililo por acción de microorganismos farmacorresistentes (Fivelman *et al.*, 2002; Wichmann *et al.*, 2004).

Absorción, biotransformación y excreción. La absorción después de ingestión de una sola dosis es lenta, irregular y variable; aumenta dos o tres veces con la presencia de alimentos grasos en el estómago y por arriba de 750 mg, la absorción está limitada por la dosis. Más de 99% del fármaco está ligado a una proteína plasmática y los niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) son menores de 1% de los correspondientes al plasma. Los perfiles de nivel/tiempo plasmáticos suelen mostrar un doble pico, aunque con enorme variabilidad; el primer pico aparece entre 1 y 8 h, en tanto que el segundo lo hace uno a cuatro días después de una sola dosis. Este perfil sugiere la intervención de circulación enterohepática y también la semivida larga que es de 1.5 a tres días, en promedio. Los seres humanos no metabolizan significativamente atovacuona. Se excreta en la bilis y más del 94% del fármaco se recupera en su estado original en las heces; en la orina solamente aparecen huellas (Rolan *et al.*, 1997). La eliminación de este antiparasitario varía con los grupos étnicos tratados por paludismo por *P. falciparum* (Hussein *et al.*, 1997).

Usos terapéuticos. La atovacuona se usa con una biguanida para profilaxia y tratamiento del paludismo, para obtener resultados clínicos óptimos y evitar que surjan cepas de plasmodios farmacorresistentes. Después de ingerir un com-

primido que contiene una dosis fija de 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanililo se logra notable eficacia e inocuidad en un régimen de tres días para tratar ataques leves o moderados de paludismo por *P. falciparum* farmacorresistente (Looareesuwan *et al.*, 1999a). El mismo régimen seguido por la primaquina al parecer es bastante eficaz para tratar paludismo por *P. vivax* (Looareesuwan *et al.*, 1999b; Lacy *et al.*, 2002), pero es escasa la experiencia en el tratamiento del paludismo que no depende de *P. falciparum*, y debe reservarse para casos por *P. vivax* resistentes a cloroquina en que es imposible usar quinina y mefloquina. La combinación de atovacuona y proguanililo también ha sido útil en la profilaxia antipalúdica y puede interrumpirse su uso una semana después de que el sujeto sale del área endémica, porque ambos componentes muestran actividad en la fase hepática. En estos casos, como ocurre con el tratamiento, es escasa la experiencia acumulada en el paludismo que no es causado por *P. falciparum* (Ling *et al.*, 2002).

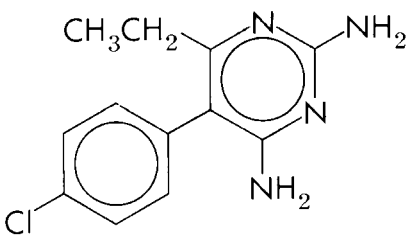
Las infecciones por oportunistas como el hongo *P. carinii* o *T. gondii*, un protozoo, constituyen amenazas especialmente graves en pacientes inmunodeficientes como los que muestran infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La atovacuona sigue siendo una alternativa para profilaxia y tratamiento de la infección pulmonar por *P. carinii* en personas que ingieren medicamentos pero que no toleran el trimetoprim-sulfametoxazol ni la *pentamidina* parenteral (*véanse* caps. 43 y 48 y la novena edición de este texto). Las infecciones por *T. gondii* en tales pacientes y en particular las lesiones cerebrales, han mostrado solamente respuestas positivas escasas, propias de las dosis, a regímenes duraderos de atovacuona (Torres *et al.*, 1997). La coriorretinitis por *Toxoplasma* en sujetos inmunocompetentes probablemente reaccionará mejor a la atovacuona (Pearson *et al.*, 1999). El fármaco mencionado también se utiliza en combinación con *azitromicina* en infecciones causadas por especies de *Babesia* (Krause, 2003).

Efectos tóxicos. La atovacuona origina pocos efectos tóxicos que obligan a interrumpir su uso. Las reacciones más comunes son dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y erupción. Los vómitos y la diarrea pueden culminar en ineficacia terapéutica, por la disminución de la absorción del fármaco. Sin embargo, administrarlo de nuevo en término de una hora de haberlo vomitado desencadenará una respuesta terapéutica positiva en sujetos con paludismo por *P. falciparum* (Looareesuwan *et al.*, 1999a). Los enfermos tratados con atovacuona muestran en forma ocasional y transitoria anormalidades en los niveles de transaminasas o amilasa sérica.

Precauciones y contraindicaciones. La atovacuona parece ser extraordinariamente inocua, pero se necesita evaluarla más en niños que pesan menos de 11 kg, embarazadas y madres que amamantan. Sobre tal base, no se recomienda en dichos grupos. Los estudios sistemáticos para identificar carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad han sido negativos. Se necesita acumular mayor experiencia, en particular con los casos de efectos tóxicos raros o a largo plazo. La atovacuona compite con algunos fármacos por su unión a las proteínas plasmáticas; la terapia con *rifampicina*, un inductor potente del metabolismo de fármacos mediado por CYP disminuye sustancialmente los niveles plasmáticos de atovacuona, en tanto aumentan las concentraciones de aquélla. La administración conjunta de *tetraciclina* se acompaña de una disminución de 40% de la concentración plasmática de atovacuona.

DIAMINOPIRIMIDINAS

Historia. A finales del decenio de 1940, a partir de su analogía estructural con el antipalúdico proguanililo (*véase* más adelante en este capítulo "Proguanililo"), se sometieron a prueba series grandes de 2,4-diaminopirimidinas en busca de actividad inhibitoria contra parásitos del paludismo. La pirimetamina (DARAPRIM) mostró actividad potente y se seleccionó para mayores refinamientos (Hitchings, 1960). Los estudios iniciales diseñados para superar la aparición fácil de parásitos farmacorresistentes describieron en primer término la notable sinergia antipalúdica cuando se administraba una sulfonamida junto con proguanililo (Greenberg, *et al.*, 1948). Siguiendo tal cauce, se preparó la pirimetamina y se le distribuyó en una combinación fija con *sulfadoxina*, sulfonamida cuyos aspectos farmacocinéticos concordaban con los de la pirimetamina. Durante algunos decenios se usó extensamente la combinación anterior (FANSIDAR) en el tratamiento del paludismo, en particular contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. Por desgracia, la aparición de resistencia muy amplia ha disminuido sobremanera su utilidad y no se recomienda la combinación de los dos fármacos para profilaxia, ante el riesgo inaceptable de efectos tóxicos (*véase* más adelante en este capítulo). Dado su bajo costo, la combinación de pirimetamina y sulfadoxina aún tiene alguna utilidad en el tratamiento de paludismo por *P. falciparum* en algunas zonas de África (Winstanley, 2001). La estructura de la pirimetamina es:



PIRIMETAMINA

Efectos antiprotozoicos. ***Acciones antipalúdicas.*** La pirimetamina es un esquizonticida sanguíneo de acción lenta con propiedades antipalúdicas *in vivo* similares a las del proguanililo (*véase* más adelante en este capítulo). Sin embargo, tiene una mayor potencia antipalúdica y su semivida es mucho más larga que la del *cicloguanililo*, que es el metabolito activo del proguanililo. La eficacia de la pirimetamina contra las formas hepáticas de *P. falciparum* es menor que la del proguanililo, y en dosis terapéuticas la pirimetamina erradica las formas hísticas latentes de *P. vivax* o gametocitos de cualquier especie de plasmodios.

Acción contra otros protozoos. El tratamiento preferido contra infecciones por *T. gondii* en lactantes y personas con inmunodepresión incluye dosis altas de pirimetamina administradas junto con *sulfadiazina* (*véase* cap. 40).

Mecanismos de la acción antipalúdica y resistencia al fármaco. Las 2,4-diaminopirimidinas inhiben la reductasa de dihidrofolato de los plasmodios, en concentraciones mucho menores que las necesarias para producir una inhibición similar de las enzimas en mamíferos (Ferone *et al.*, 1969). A diferencia de su equivalente en células humanas, la reductasa

de dihidrofolato en parásitos de paludismo reside en la misma cadena polipeptídica de la sintasa de timidilato y, como dato importante, en caso de surgir inhibición no aumenta el número de receptores (plusregulación). Esta última propiedad contribuye a la toxicidad selectiva de los antifolatos (Zhang y Rathod, 2002).

La sinergia entre la pirimetamina y las sulfonamidas o sulfonas se ha atribuido a la inhibición de dos fases en la vía metabólica esencial, si bien pueden contribuir otros mecanismos. Las dos fases en cuestión son la utilización del ácido *p*-aminobenzoico para la síntesis de ácido dihidropteroico, que es catalizada por la sintasa de dihidropteroato e inhibida por las sulfonamidas, y la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato, catalizada por la reductasa de dihidrofolato e inhibida por la pirimetamina. La inhibición de los antifolatos se manifiesta en etapa tardía del ciclo vital de los parásitos palúdicos, por inhibición de la división nuclear en el momento de la formación de esquizontes en eritrocitos e hígado.

Algunos factores pueden afectar la respuesta terapéutica a los antifolatos, entre ellos se incluyen la inmunidad del hospedador al parásito (que intensifica la eficacia) y la presencia de ácido *p*-aminobenzoico o folato en los alimentos, factores que pueden ser aportados por el parásito del paludismo y que disminuyen sustancialmente la eficacia de los medicamentos (Wang *et al.*, 1997). En regiones en que la pirimetamina se ha utilizado de manera prolongada o intensa, se ha desarrollado resistencia, atribuible del todo a mutaciones en la reductasa de dihidrofolato-sintasa de timidilato (Gregson y Plowe, 2005). Se ha clonado el gen en cuestión y definido sus secuencias en cepas de *P. falciparum* sensibles o resistentes a la pirimetamina. Se han identificado diferentes mutaciones que introducen cambios en un solo aminoácido, vinculadas con la resistencia a dicho medicamento; los cambios en cuestión disminuyen la afinidad de la pirimetamina por su sitio activo en la fracción de reductasa de dihidrofolato. La mutación decisiva vinculada con la resistencia a la pirimetamina es la sustitución de serina en la posición 108, por asparagina (S108N). En muestras clínicas aisladas del campo o en el caso de proteína obtenida por bioingeniería, se ha demostrado que las series acumuladas gradualmente de mutaciones adicionales de Arg^{50}, Ile^{51}, Arg^{59} y Leu^{164} se vinculan con resistencia cada vez más intensa. Como dato interesante, el perfil de sustituciones de aminoácidos es distinto en parásitos resistentes al cicloguanililo, aunque puede surgir resistencia cruzada entre dichos inhibidores estructuralmente afines de la reductasa de dihidrofolato en plasmodios.

Absorción, biotransformación y distribución. La pirimetamina, después de ingerida se absorbe en forma lenta pero completa; en término de 2 a 6 h alcanza sus niveles máximos en plasma. El compuesto se liga a proteínas plasmáticas y se acumula predominantemente en riñones, pulmones, hígado y bazo. Es eliminado lentamente, con una semivida en plasma de 80 a 95 h. Durante dos semanas persisten en la sangre las concentraciones que suprimen las cepas reactivas de plasmodios, pero son menores en individuos palúdicos (Winstanley *et al.*, 1992). Algunos metabolitos de la pirimetamina aparecen en la orina, pero ni sus identidades ni sus propiedades antipalúdicas han sido caracterizadas por completo. La pirimetamina también se excreta por la leche de madres que amamantan.

Usos terapéuticos. Casi siempre la pirimetamina se administra con una sulfonamida o sulfona para incrementar su actividad antifolato, pero aún actúa lentamente en relación con los esquizonticidas quinolínicos en la sangre, y su eliminación duradera estimula el surgimiento de resistencia a los parásitos. El uso del fármaco debe limitarse al tratamiento del paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina en zonas en que no ha surgido ampliamente la resistencia a los antifolatos. Cabe utilizar a la pirimetamina junto con una sulfonamida de acción breve como la sulfadiazina, como complemento de la quinina para tratar un ataque palúdico agudo. En el cuadro 39-2 se señalan los regímenes posológicos con tal indicación. No se recomienda la combinación de pirimetamina-sulfadoxina con fin profiláctico, por los efectos tóxicos de la sulfonamida acompañante (*véase* más adelante en este capítulo).

El tratamiento más indicado en infecciones por *T. gondii* en adultos inmunodeficientes incluyen dosis elevadas de la combinación de pirimetamina y sulfadiazina; sin tratamiento, las infecciones mencionadas evolucionan rápidamente hasta causar la muerte (Kasper, 2001) (*véase* cap. 40). La terapia inicial consiste en la ingestión de una primera dosis de 200 mg, seguida de 50 a 75 mg de pirimetamina diariamente durante cuatro a seis semanas, junto con 4 a 6 g de sulfadiazina diariamente en cuatro fracciones. En el mismo lapso habrá que administrar 10 a 15 mg de ácido folínico *(leucovorín)* al día, para evitar los efectos tóxicos en médula ósea (*véase* más adelante en este capítulo). El tratamiento supresor a largo plazo seguirá, quizá basten dosis menores de pirimetamina (25 a 50 mg/día) y sulfadiazina (2 a 4 g/día). Para evitar los efectos tóxicos se ha utilizado a menudo a la pirimetamina con agentes como *clindamicina, espiramicina* u otros *macrólidos* (*véase* Kasper, 2001). Los lactantes con toxoplasmosis congénita transmitida por vía placentaria suelen reaccionar positivamente a la ingestión de 0.5 a 1.0 mg/kg de peso/día de pirimetamina ingeridos, junto con 100 mg/kg de peso/día de sulfadiazina en un lapso de un año.

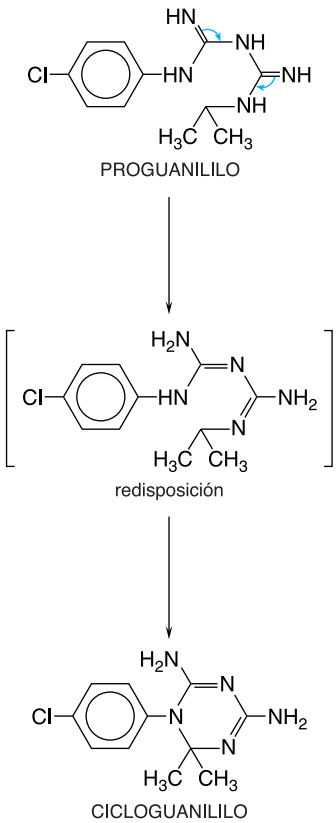
Efectos tóxicos, precauciones y contraindicaciones. Las dosis antipalúdicas de pirimetamina sola originan pocos efectos tóxicos, excepto ocasionalmente erupciones cutáneas y depresión de la hematopoyesis. Las dosis excesivas ocasionan anemia megaloblástica similar a la originada por deficiencia de ácido fólico, que reacciona fácilmente una vez que se interrumpe el uso del fármaco o se administra ácido folínico. En altas dosis, la pirimetamina es teratógena en animales, y en los seres humanos, la administración de trimetoprim-sulfametoxazol se ha acompañado de defectos congénitos (Hernandez-Diaz *et al.*, 2000), pero no se ha hecho un estudio sistemático de los efectos en cuestión respecto a la pirimetamina en humanos.

Las sulfonamidas o las sulfonas y no la pirimetamina, son las que originan los efectos tóxicos que surgen con la administración simultánea de estos productos antifolato (*véase* cap. 43). No se recomienda la combinación de pirimetamina (25 mg) y sulfadoxina (500 mg) (FANSIDAR) en la profilaxia antipalúdica, porque en un caso de cada 5 000 a 8 000 personas origina reacciones cutáneas graves y a menudo letales como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se ha dicho que la combinación mencionada también ocasiona reacciones del tipo de la enfermedad del suero, urticaria, dermatitis exfoliativa y hepatitis. La pirimetamina-sulfadoxina está contraindicada en personas que han mostrado ya reacciones a las sulfonamidas, mujeres que amamantan y pequeños menores de dos meses de vida. La administración de pirimetamina junto con *dapsona* (MALOPRIM), que no se obtiene en Estados Unidos, a veces se ha vinculado con la aparición de agranulocitosis. Las dosis altas de pirimetamina (75 mg/día) junto con 4 a 6 g/día de sulfadiazina para tratar la toxoplasmosis originan erupciones cutáneas, supresión de médula ósea y efectos tóxicos en riñones en alrededor de 40% de inmunodeficientes. Sin embargo, gran parte de los efectos en cuestión quizá dependan de la sulfadiazina (*véase* Kasper, 2001).

PROGUANILILO

Historia. Proguanililo (PALUDRINE) es el nombre común de la *cloroguanida*, derivado biguanídico que se obtuvo en 1945, como fruto de la investigación inglesa en antipalúdicos. La actividad antipalúdica de proguanililo al final fue atribuida al cicloguanililo, un metabolito triazínico cíclico e inhibidor selectivo de la reductasa de dihidrofolato/sintetasa de timidilato bifuncional del plasmodio. Por consiguiente, la investigación de compuestos que tenían semejanza estructural con el cicloguanililo culminó en la obtención de inhibidores de reductasa de dihidrofolato con propiedades antipalúdicas como la pirimetamina. Las pruebas acumuladas indican también que el propio proguanililo posee actividad antipalúdica intrínseca, independiente de su efecto en la reductasa de dihidrofolato/sintetasa de timidilato del parásito (*véanse* Fidock y Wellems, 1997).

Propiedades químicas. El proguanililo y su metabolito triazínico cicloguanililo, tienen las siguientes estructuras químicas:



El proguanililo muestra un margen muy amplio de inocuidad (seguridad), dentro de una gran serie de análogos biguanídicos con propiedades antipalúdicas estudiados. La sustitución del dihalógeno en posiciones 3 y 4 del anillo bencénico genera *clorproguanililo* (LAPUDRINE), un profármaco más potente que el proguanililo, que se ha utilizado también en seres humanos. El cicloguanililo guarda semejanza estructural con la pirimetamina.

Acciones antipalúdicas. En el paludismo por *P. falciparum* sensible, el proguanililo actúa contra las fases hepáticas primarias y las eritrocíticas asexuales, por ello controla de manera adecuada el ataque agudo y erradica la infección. También muestra una actividad contra el paludismo agudo por *P. vivax*, pero no modifica las etapas hísticas de latencia de *P. vivax*, razón por la cual pueden surgir recidivas una vez interrumpida la terapia con el fármaco. El tratamiento con proguanililo no destruye los gametocitos, sino que impide el desarrollo normal de los gametos fecundados enquistados en el intestino del mosquito.

Mecanismos de acción antipalúdica y resistencia al fármaco. El metabolito triazínico activo de proguanililo inhibe de manera selectiva la reductasa de dihidrofolato/sintetasa de timidilato bifuncional de plasmodios sensibles y con ello inhibe la síntesis de DNA y agota el nivel de cofactores folato. Por clonación y establecimiento de secuencias de los genes de la reductasa y la sintetasa mencionados, en *P. falciparum* sensible o en la forma resistente, los investigadores advirtieron que los cambios de algunos aminoácidos cerca del sitio de unión de la reductasa del dihidrofolato se acompañaban de resistencia al cicloguanililo, la pirimetamina o ambos.

De manera específica, la resistencia al cicloguanililo (y al clorcicloguanililo) pudiera depender de mutaciones que culminan en sustituciones del par Val^{16}/Tre^{108} en la reductasa de dihidrofolato del plasmodio, y la resistencia en cuestión se intensifica en particular con la sustitución adicional a nivel de Leu^{164}. El perfil mencionado difiere del típicamente observado en la resistencia a la pirimetamina ya descrita. Sin embargo, la resistencia "combinada" y común a cicloguanililo y pirimetamina indica que los perfiles de mutación que culminan en el fenotipo de resistencia final pueden ser muy complejos. Por la razón comentada, los análisis genéticos de las cepas *P. falciparum* resistentes, junto con sistemas nuevos de expresión y cuantificación, constituyen una estrategia muy útil para identificar y vigilar las nuevas generaciones de antipalúdicos orientados a puntos de acción bioquímicos vulnerables en los plasmodios (Sibley *et al.*, 2001).

No se necesita la presencia de reductasa de dihidrofolato del plasmodio para que el proguanililo o el clorproguanililo posean actividad antipalúdica intrínseca (Fidock y Wellems, 1997), pero se desconocen las bases moleculares de tal actividad directa. El proguanililo, en la forma de biguanida, intensifica la acción colapsante del potencial de membrana mitocóndrico propio de la atovacuona contra *P. falciparum*, pero por sí mismo no tiene la actividad mencionada (Srivastava y Vaidya, 1999) (*véase* "Atovacuona", antes en este capítulo). A diferencia del cicloguanililo, no se ha corroborado en detalle la resistencia a la actividad antipalúdica intrínseca del propio proguanililo, solo o en combinación con atovacuona.

Absorción, biodistribución y excreción. El proguanililo se absorbe de las vías gastrointestinales en forma lenta pero adecuada. Después de ingerir una sola dosis, sus concentraciones máximas en plasma por lo común se alcanzan en 5 h. La semivida de eliminación plasmática promedio es de 12 a 20 h más, según la rapidez del metabolismo. En mamíferos el metabolismo del proguanililo se coagrupa con el polimorfismo de oxidación de la mefenitoína (Ward *et al.*, 1991) controlado por isoformas de la subfamilia CYP2C. Sólo alrededor de 3% de caucásicos muestra deficiencia de este fenotipo de oxidación, a diferencia de un promedio de 20% de asiáticos y kenianos. El proguanililo es oxidado hasta la forma de dos metabolitos principales, el cicloguanililo y una 4-clorofenilbiguanida inactiva. Con un régimen de dosis diarias de 200 mg,

los metabolizadores extensos terminan por presentar niveles plasmáticos del cicloguanililo por arriba de los límites terapéuticos, en tanto que los metabolizadores deficientes no presentan tal fenómeno (Helsby *et al.*, 1993). El propio proguanililo no se acumula en cantidades apreciables en los tejidos durante su administración por largo tiempo, excepto en eritrocitos, en los que su concentración es tres veces mayor, aproximadamente, de la observada en el plasma. La acumulación en los eritrocitos infectados sería un factor crítico para los efectos antipalúdicos intrínsecos del fármaco, solo o junto con atovacuona. El metabolito inactivo 4-clorofenilbiguanida no se detecta fácilmente en plasma, pero aparece en cantidades importantes en la orina de los metabolizadores deficientes del proguanililo. En los seres humanos, 40 a 60% del proguanililo absorbido se excreta por la orina sin modificaciones (fármaco original) o en la forma del metabolito activo.

Usos terapéuticos. El proguanililo solo no se distribuye en Estados Unidos, pero se receta a personas no inmunes de Inglaterra y Europa que viajan a zonas palúdicas. En áreas en que se utiliza no combinado surgen rápidamente cepas de *P. falciparum* resistentes, pero pueden aparecer infecciones a pesar de su administración, por la deficiente conversión del mismo a su metabolito antipalúdico activo. El proguanililo no es eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos en Tailandia y Nueva Guinea. Protege contra la acción de algunas cepas de *P. falciparum* en países africanos subsaharianos, que son resistentes a la cloroquina y la pirimetamina-sulfadoxina.

El proguanililo es eficaz y tolerado satisfactoriamente si se administra por vía oral una vez al día durante tres días en combinación con atovacuona para tratar ataques palúdicos causados por cepas de *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a cloroquina y a múltiples fármacos (*véase* "Atovacuona", antes en este capítulo). Por consiguiente, se han obtenido buenos resultados con la combinación referida (MALARONE) en el Sudeste asiático, donde prevalecen cepas de *P. falciparum* muy farmacorresistentes. *P. falciparum* presenta fácilmente resistencia clínica a un solo fármaco, proguanililo o atovacuona, pero resiste poco a la combinación de ambos, salvo que la cepa inicialmente sea resistente a la atovacuona. En contraste, algunas cepas resistentes al proguanililo son sensibles a la combinación del mismo con atovacuona.

Efectos tóxicos y adversos. El proguanililo, en dosis profilácticas de 200 a 300 mg/día, ocasiona pocos efectos adversos, salvo náuseas y diarrea esporádicas. Las dosis grandes (1 g o más al día) llegan a causar vómitos, dolor abdominal, diarrea, hematuria y el desprendimiento transitorio y la aparición de células epiteliales y cilindros en la orina. La sobredosificación accidental o deliberada de gran magnitud (incluso 15 g) ha sido seguida de restablecimiento completo. Algunas personas han ingerido dosis incluso de 700 mg dos veces al día por más de dos semanas, sin presentar efectos tóxicos graves. Se considera que el proguanililo es inocuo en embarazadas. Es extraordinariamente seguro si se usa junto con otros antipalúdicos como cloroquina, atovacuona, tetraciclinas y otros antifolatos.

QUINOLINAS Y COMPUESTOS SIMILARES

Las quinolinas han sido los fármacos fundamentales en la quimioterapia antipalúdica, que comenzó con la quinina hace unos 400 años. En los últimos 100 años han sido sintetizados y estudiados por su actividad antipalúdica decenas de compuestos similares. De los programas en cuestión se han obtenido medicamentos que son útiles para la profilaxia y el tratamiento del paludismo. En la figura 39-3 se incluyen los más importantes.

Cloroquina e hidroxicloroquina

Historia. La cloroquina (ARALEN) es miembro de una gran serie de 4-aminoquinolinas estudiadas como parte de un programa de investigación antipalúdica extenso en Estados Unidos durante la Segunda Guerra Mundial. Desde 1943 fueron sintetizados miles de compuestos y en ellos se hicieron pruebas para valorar su actividad. Al final el producto más promisorio fue la cloroquina y se le distribuyó para investigaciones de campo. Terminada la guerra, se descubrió que el compuesto había sido sintetizado y estudiado desde 1934 por Alemania con el nombre de RESOCHIN, pero fue rechazado por sus efectos tóxicos en aves.

Propiedades químicas. La estructura de la cloroquina se incluye en la figura 39-3. Las formas D, L y DL de la misma tienen igual potencia en el paludismo de patos, pero el isómero D es un poco menos tóxico que el isómero L en mamíferos. Un átomo de cloro agregado en la posición 7 del anillo de quinolina confiere la máxima actividad antipalúdica en el paludismo de aves y de seres humanos. La investigación sobre las relaciones de estructura y actividad de la cloroquina y alcaloides similares persiste como esfuerzo por descubrir nuevos compuestos eficaces y con mejores perfiles de inocuidad contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina y a múltiples fármacos (entre los ejemplos están las bisquinolinas y las cloroquinas de cadena corta).

La *hidroxicloroquina* (PLAQUENIL) es uno de los radicales *N*-etilo de la cloroquina; es un producto hidroxilado β y equivale en sus capacidades esencialmente a la cloroquina contra el paludismo por *P. falciparum*. Se prefiere dicho análogo a la cloroquina para tratar la artritis reumatoide poco intensa y el lupus eritematoso, porque ante la necesidad de usar dosis altas puede causar menores efectos tóxicos en los ojos, que la cloroquina (Easterbrook, 1999).

Efectos farmacológicos. ***Acciones antipalúdicas.*** La cloroquina es muy eficaz contra las formas eritrocíticas de *P. vivax, P. ovale, P. malariae* y las cepas de *P. falciparum* sensibles a ella. Constituye el producto profiláctico y terapéutico más idóneo cuando participan los microorganismos mencionados. Posee actividad contra gametocitos de las primeras tres especies de plasmodios, pero no contra los de *P. falciparum*. No tiene actividad contra las formas hísticas latentes de *P. vivax* o *P. ovale*.

Otros efectos. La cloroquina o sus análogos se han utilizado para el tratamiento de trastornos distintos al paludismo. En el capítulo 40 se describe su empleo para combatir la amebiasis hepática. La cloroquina y la hidroxicloroquina se han usado como fármacos secundarios contra diversos trastornos crónicos, porque ambos alcaloides se concentran en los lisosomas y poseen propiedades antiinflamatorias. Junto con otros agentes, tienen eficacia clínica en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide, sarcoidosis y enfermedades por fotosensibilidad como la porfiria cutánea tardía y la erupción polimorfa lumínica intensa (Danning y Boumpas, 1998; Fazzi, 2003; Sarkany, 2001).

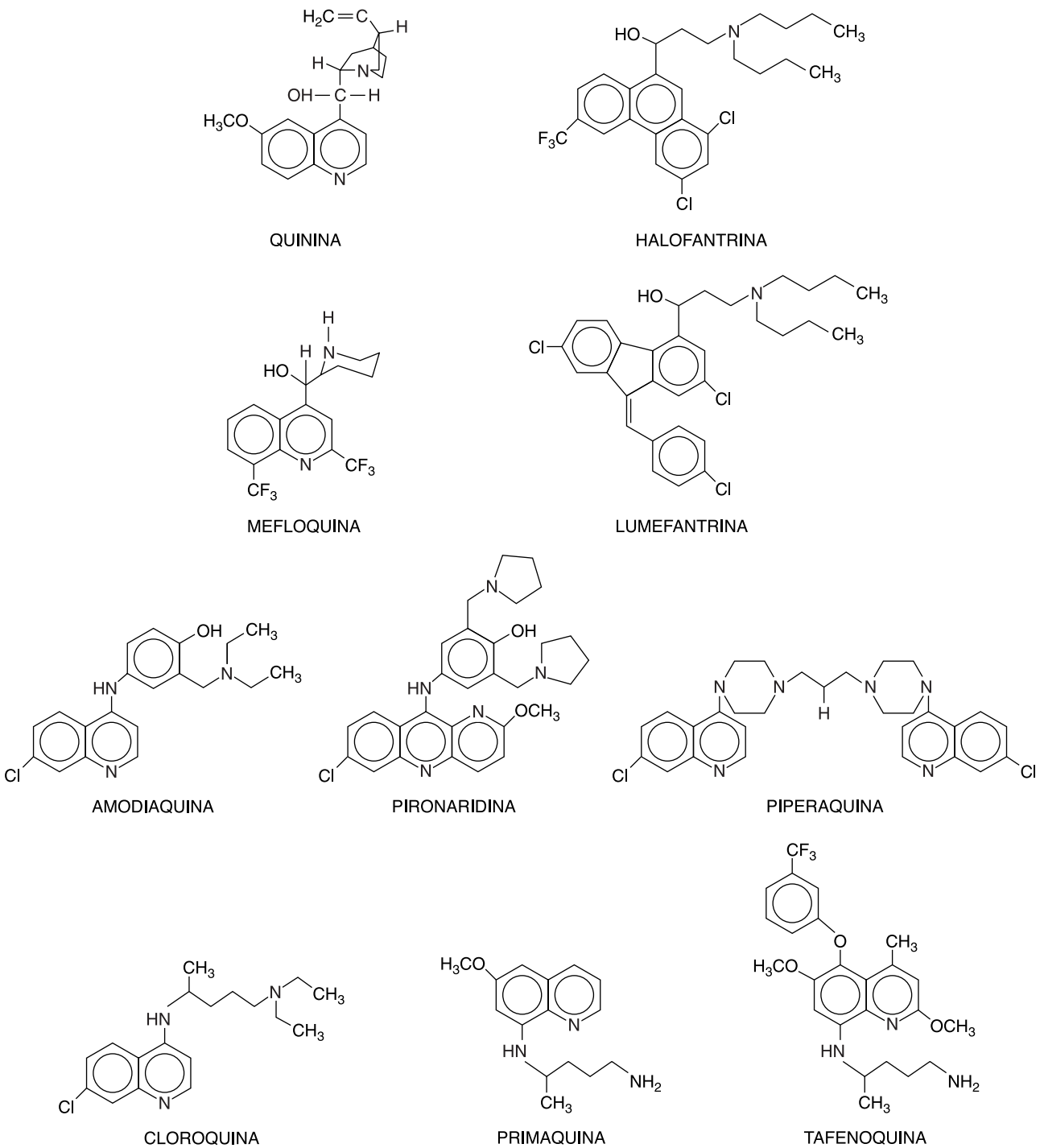


Figura 39-3. *Estructura química de quinolinas antipalúdicas y compuestos similares.*

Mecanismos de acción y resistencia a la cloroquina y otras quinolinas antipalúdicas. Los parásitos del paludismo en su fase asexual proliferan en los eritrocitos del hospedador porque ingieren la hemoglobina en sus vacuolas alimentarias ácidas, fenómeno que genera radicales libres y hemo (ferriprotoporfirina IX) como productos secundarios altamente reactivos. Es posible que con la participación de proteínas con abundante histidina y lípidos el hemo es secuestrado en la forma de un pigmento no reactivo palúdico insoluble llamado *hemozoína*. Se han planteado diversas teorías sobre el mecanismo de acción de la cloroquina (Tilley *et al*., 2001). El peso de las pruebas actuales sugiere que las quinolinas interfieren en el metabolismo del hemo. La cloroquina se concentra en las vacuolas alimentarias de plasmodios susceptibles, sitio en que se liga al hemo liberado durante la degradación de la cloroquina e interrumpe el secuestro de dicha molécula férrica. La incapacidad de inactivar hemo o incluso la mayor toxicidad de complejos fármaco-hemo, según expertos, destruye los parásitos por medio de daño oxidativo de la membrana, acción de proteasas digestivas y posiblemente intervención de otras biomoléculas de suma importancia. Pueden actuar por un mecanismo similar otras quinolinas como quinina, *amodiaquina* y mefloquina y otros análogos aminoalcohólicos *(lumefantrina, halofantrina)* y análogos base de Mannich *(pironaridina)*, aunque se han planteado diferencias en sus acciones (Sullivan *et al.*, 1998; Tilley *et al.*, 2001).

En muchas partes del mundo es frecuente detectar resistencia de las formas de *P. falciparum* asexuales y eritrocíticas a las quinolinas antipalúdicas, y en particular a la cloroquina (fig. 39-4). Hace más de 25 años, Fitch *et al*. observaron que los *P. falciparum* sensibles a cloroquina concentraban dicho fármaco en niveles más altos que los microorganismos resistentes a dicho medicamento (Fitch *et al.*, 1979). No se han esclarecido del todo las causas de la reducción relativa de los niveles de cloroquina en las vacuolas alimentarias de los parásitos resistentes; podrían incluir diferencias en la captación y transporte de cloroquina a las vacuolas alimentarias por parte del plasmodio y también diferencias en la penetración, la salida y el atrapamiento del medicamento en las vacuolas (Tilley *et al.*, 2001).

Los estudios de Wellems y su grupo (Carlton *et al.*, 2001) han identificado un gen (*crt*, que denota transportador de resistencia a la cloroquina *[chloroquine resistance transporter]*) con alelos que confieren resistencia de *P. falciparum* a dicho fármaco, en cultivo. Los alelos en cuestión se vinculan con la resistencia de cepas de campo clínicas. Al parecer se necesitan múltiples mutaciones para que surja resistencia. Como dato interesante, alelos diferentes confieren resistencia a cepas de África, Asia y América del Sur (Sidhu *et al.*, 2002). Los microorganismos aislados en Papúa-Nueva Guinea, tienen el perfil de los plasmodios de América del Sur (Mehlotra *et al.*, 2001). El gen *crt* al parecer codifica un transportador que está en la membrana de la vacuola alimentaria. Se desconoce su participación fisiológica y su mecanismo de acción en la confección de resistencia a la cloroquina. *P. vivax* aislados resistentes a la cloroquina al parecer no muestran alteraciones significativas en su ortólogo *crt* y pueden tener un mecanismo diferente de resistencia. Las cepas isógenas de *P. falciparum* que expresan alelos *crt* sensibles o resistentes muestran sensibilidad semejante a la amodiaquina, lo cual sugiere que en dicho agente no actúa el mecanismo de resistencia a cloroquina (Sidhu *et al.*, 2002). El transportador de P-glucoproteína codificado por *Pfmdr1* y quizá otros transportadores posiblemente intervengan como moduladores en la resistencia a cloroquina (Mu *et al.*, 2003). También podría participar el sistema de glutatión (Ginsburg y Golenser, 2003).

Absorción, biodistribución y excreción. La cloroquina se absorbe satisfactoriamente de las vías gastrointestinales (GI), y en forma rápida después de aplicación intramuscular y subcutánea. Su distribución es relativamente lenta, dentro de un grandísimo volumen manifiesto (mayor de 100 L/kg) (*véase* Krishna y White, 1996), lo cual se debe a su secuestro extenso en tejidos, en particular del hígado, bazo, riñones, pulmones, u otros que contienen melanina y, en menor magnitud, encéfalo y médula espinal. Es una sustancia que se liga moderadamente (60%) a las proteínas plasmáticas y es objeto de notable biotransformación por intervención de CYP de hígado hasta la forma de dos metabolitos activos, la desetilcloroquina y la bisdesetilcloroquina (*véase* Ducharme y Farinotti, 1996). Ambos metabolitos pueden alcanzar concentraciones en plasma, de 40 y 10% de la de cloroquina, respectivamente. La eliminación de cloroquina por riñones es, en promedio, la mitad de la eliminación sistémica total. La cloroquina original y su principal metabolito comprenden más de 50 y 25% de los productos del fármaco en la orina, respectivamente, y la excreción de ambos por riñones aumenta si se acidifica la orina.

En adultos y en niños, la cloroquina posee una farmacocinética compleja, de manera que sus niveles plasmáticos poco después de administrada dependen fundamentalmente de la velocidad de distribución y no de la de eliminación (*véase* Krishna y White, 1996). Ante la unión ávida y extensa a los tejidos se necesita una primera dosis con la que se alcancen concentraciones eficaces en plasma. Después de la administración parenteral, la penetración rápida, junto con la salida lenta de la cloroquina desde un pequeño compartimiento central, pueden propiciar concentraciones altas transitorias del fármaco en el plasma, que llegan a ser letales. Por tal razón, la cloroquina por vía parenteral se administra con lentitud por goteo intravenoso constante o en pequeñas dosis fraccionadas por vía subcutánea o intramuscular. El fármaco es más inocuo si se ingiere, porque hay una gran similitud entre las velocidades de absorción y de distribución; después de su ingestión, en cuestión de 3 a 5 h se alcanzan los niveles máximos en plasma. La semivida de la cloroquina aumenta de días a semanas conforme disminuyen sus niveles plasmáticos y ello traduce la transición desde una distribución lenta a una eliminación todavía más lenta desde los depósitos hísticos extensos. La semivida terminal varía de 30 a 60 días y es posible detectar huellas del medicamento en la orina años después de usar un régimen terapéutico.

Usos terapéuticos. La cloroquina es un producto barato e inocuo, pero su utilidad ha disminuido en zonas del mundo en que han surgido cepas de *P. falciparum* con resistencia relativa o absoluta a su acción. Salvo en áreas en que se ha notificado la presencia de cepas de *P. vivax* resistentes (cuadro 39-2), es muy eficaz en la profilaxia o el tratamiento de ataques agudos de paludismo causados por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. No posee actividad contra la fase hepática primaria o latente del parásito. Para evitar recidivas de las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* se puede administrar la primaquina con cloroquina o se reserva su uso hasta que la persona sale del área endémica. La cloroquina controla rápidamente los síntomas clínicos y la parasitemia de los ataques palúdicos agudos. En casi todos los enfermos desaparece totalmente la fiebre 24 a 48 h después de recibir dosis terapéuticas y los extendidos gruesos de sangre periférica por lo común denotan la ausencia del parásito (son negativos) entre las 48 y 72 h. Si la persona no mejora al segundo día de recibir cloroquina, hay que sospechar la presencia de cepas de *P. falciparum* resistentes y emprender la administración de quinina u otro esquizonticida hemático de acción rápida. La cloroquina se puede administrar de manera inocua por vía parenteral a sujetos en coma o que vomitan, hasta que pueden ingerir el medicamento, pero en Estados Unidos se cuenta con el gluconato de quinidina. En niños comatosos la cloroquina se

absorbe adecuadamente y es eficaz si se administra por una sonda nasogástrica. En los cuadros 39-1 y 39-2 se aportan datos de los regímenes de dosis profilácticas y terapéuticas recomendadas con el uso de cloroquina. Están sometidos a modificaciones con arreglo al criterio clínico, perfiles geográficos de resistencia al fármaco y uso regional.

Efectos tóxicos y adversos. La cloroquina en dosis apropiadas es un fármaco sobremanera inocuo; sin embargo, su margen de seguridad es estrecho y puede ser fatal una sola dosis de 30 mg/kg de peso (Taylor y White, 2004). Los efectos tóxicos agudos por dicho fármaco surgen con mayor frecuencia cuando se administran con demasiada rapidez por vía parenteral dosis terapéuticas o grandes (*véase* antes en este capítulo). Las manifestaciones tóxicas aparecen primordialmente en el aparato cardiovascular y en el sistema nervioso central (SNC). Los efectos en el primero incluyen hipotensión, vasodilatación, supresión de la función del miocardio, arritmias y al final paro cardíaco. La disfunción del SNC incluye confusión, convulsiones y coma. Las dosis de cloroquina por vía parenteral que excedan de 5 g por lo común son letales. El tratamiento inmediato a base de ventilación mecánica, adrenalina y diazepam puede salvar la vida.

Las dosis de cloroquina utilizadas por vía oral contra el ataque palúdico agudo causan molestias de vías gastrointestinales, cefalea, alteraciones de la visión y urticaria. También aparece prurito, más a menudo en personas de piel oscura. La farmacoterapia duradera con dosis supresoras a veces origina efectos adversos como cefalea, visión borrosa, diplopía, confusión, convulsiones, erupciones liquenoides de la piel, encanecimiento del cabello, ensanchamiento del intervalo QRS y anormalidades de la onda T. Las complicaciones mencionadas por lo regular desaparecen poco después que se interrumpe el fármaco. Se han notificado casos aislados de hemólisis y discrasias sanguíneas. La cloroquina puede hacer que surjan manchas en los lechos ungueales y membranas mucosas. También interfiere en la inmunogenicidad de algunas vacunas (Horowitz y Carbonaro, 1992; Pappaioanou *et al.*, 1986).

Las dosis altas diarias (mayores de 250 mg) que al ser sumadas comprenden dosis acumulativas totales de más de 1 g de base de cloroquina o hidroxicloroquina por kilogramo de peso, como las utilizadas para tratar enfermedades diferentes del paludismo, pueden causar retinopatía u ototoxicidad irreversibles. La primera posiblemente se vincula con la acumulación del fármaco en tejidos con abundante melanina y es posible evitarla si la dosis diaria es de 250 mg o menor (*véase* Rennie, 1993). La administración duradera de dosis elevadas de 4-aminoquinolina también origina a veces miopatía tóxica, cardiopatía o neuropatía periférica; las reacciones en cuestión mejoran si se interrumpe a muy breve plazo el uso del medicamento (Estes *et al.*, 1987). En ocasiones las perturbaciones neuropsiquiátricas (incluido el suicidio) pueden ser causadas por dosis excesivas.

Precauciones y contraindicaciones. El tema ha sido revisado por Taylor y White (2004). No se recomienda usar cloroquina en el tratamiento de personas con epilepsia o miastenia grave. El fármaco se utilizará con gran cautela en presencia de hepatopatía o de trastornos de vías gastrointestinales, sistema nervioso o sangre, graves. La dosis debe ajustarse de haber insuficiencia renal. En casos raros la cloroquina causa hemólisis en sujetos con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) (*véase* más adelante en este capítulo "Primaquina"). Es importante no utilizar de modo concomitante *sales de oro* o *fenilbutazona* (no se les distribuye en Estados Unidos) con cloroquina por la tendencia de los tres a causar dermatitis. Tampoco se administrará dicho antipalúdico a personas con psoriasis u otras dermatosis exfoliativas porque producirá reacciones graves. No se le utilizará contra el paludismo en sujetos con porfiria cutánea tardía, pero se puede usar en dosis pequeñas en el tratamiento de la enfermedad primaria (*véase* cap. 63). La cloroquina es un inhibidor del CYP2D6 e interactúa con diferentes agentes. Es importante no administrarla junto con mefloquina porque agrava el peligro de convulsiones. De gran importancia es que este antipalúdico antagoniza las acciones de los anticonvulsivos y agrava el peligro de que surjan arritmias ventriculares si se administra junto con *amiodarona* o halofantrina. La cloroquina, al incrementar los niveles plasmáticos de *digoxina* y *ciclosporina* agrava los riesgos de efectos tóxicos, causados por dichos agentes. En sujetos que reciben dosis elevadas por largo tiempo se recomiendan cada tres a seis meses evaluaciones oftalmológicas y neurológicas.

Quinina y quinidina.

Historia. Desde hace más de 350 años se ha utilizado la quinina en medicina (Rocco, 2003). Es el principal alcaloide de la quina o cinchona, el polvo de la corteza del árbol del mismo nombre de América del Sur, que también fue conocida con los nombres de corteza peruana, de los jesuitas o del cardenal. Los indígenas peruanos la utilizaron para combatir los escalofríos. En 1633, el monje agustino Calancha, en Lima, Perú, señaló por primera vez que el polvo de cinchona "en una poción, cura las fiebres y las tercianas". Para 1640 la cinchona se utilizaba contra las fiebres en Europa. Los padres jesuitas fueron los principales importadores y distribuidores de dicho producto en Europa.

Casi 200 años se utilizó la corteza en medicina en las formas de polvo, extracto o infusión. En 1820 Pelletier y Caventou aislaron la quinina a partir de la cinchona. Aún sigue siendo el producto básico para combatir los ataques de paludismo por *P. falciparum* resistentes a cloroquina y múltiples fármacos (cuadro 39-2). Sin embargo, el uso combinado de varios antipalúdicos de otro tipo comienza a suplantar a los regímenes de quinina, porque es cada vez mayor la resistencia de *P. falciparum*, aparte de sus efectos tóxicos.

Propiedades químicas. La cinchona contiene una mezcla de más de 20 alcaloides vinculados estructuralmente; los más importantes son la quinina y la quinidina. Ambos contienen un grupo quinolínico unido por un enlace de alcohol secundario a un anillo quinuclidínico (fig. 39-3). Al anillo quinolínico se une una cadena lateral metoxi y un radical vinilo al anillo quinuclidínico. Difieren únicamente en la configuración estérica en dos de los tres centros asimétricos: el carbón que tiene el grupo alcohol secundario, y en la unión quinuclidínica. Se ha logrado sintetizar a la quinina y la quinidina, pero las técnicas son complejas, razón por la que aún se obtienen de fuentes naturales. La quinidina es un poco más potente como antipalúdico y más tóxica que la quinina (Karle *et al.*, 1992; Krishna y White, 1996) (los efectos cardiovasculares de ambas se exponen en el cap. 34). En las ediciones anteriores de esta obra se expusieron en mayor detalle las relaciones de estructura/actividad de los alcaloides de la cinchona. Los estudios mencionados han sentado las bases para la identificación de los antipalúdicos más recientes como la mefloquina.

Efectos farmacológicos.

Acciones antipalúdicas. La quinina actúa fundamentalmente contra las formas eritrocíticas asexuales; es poco su efecto en las formas hepáticas de los parásitos palúdicos. El alcaloide en cuestión también mata los gametos de *P. vivax* y *P. malariae* pero no los de *P. falciparum*. Es más tóxica y menos eficaz que la cloroquina contra los parásitos del paludismo susceptibles a la acción de ambas. A pesar de ello, junto con la quinidina, que es su estereoisómero, es particularmente útil para el tratamiento parenteral de la enfermedad grave causada por las cepas farmacorresistentes de *P. falciparum*, no obstante dichas cepas se han tornado cada vez más resistentes a los dos fármacos en algunas partes del Sudeste asiático y de América del Sur.

Figura 39-4. ***Distribución del paludismo y de* Plasmodium falciparum*, resistente a cloroquina, en 2002.*** Con autorización de *Centers for Disease Control and Prevention.*

Dados sus efectos tóxicos y semivida breve, por lo común la quinina no se utiliza con fin profiláctico.

El mecanismo de la acción antipalúdica de la quinina y antipalúdicos quinolínicos similares, se revisó antes en este capítulo en el apartado de "Cloroquina e hidroxicloroquina". La base de la resistencia a la quinina por parte de *P. falciparum* es compleja. Los perfiles de la resistencia de dicho parásito a la quinina se asemejan más a los de la resistencia a la mefloquina y la halofantrina, y no a los de la cloroquina. También pudiera conferir resistencia *in vitro* a la quinina la amplificación de *pfmdr1* en *P. falciparum* que, según se dice, interviene en la resistencia a la mefloquina y la halofantrina. A pesar de ello, no es constante ni congruente la correlación (Dorsey *et al.*, 2001; Sidhu *et al.*, 2002). La sensibilidad a la quinina y a la quinidina también diverge en cepas diferentes (Sidhu *et al.*, 2002). Pruebas recientes sugieren la participación de diversos genes transportadores para conferir resistencia a la quinina (Mu *et al.*, 2003).

Acciones en músculo de fibra estriada. La quinina y alcaloides de cinchona similares ejercen efectos en músculo de fibra estriada, que han tenido consecuencias clínicas. La quinina intensifica la respuesta tensil a un solo estímulo máximo aplicado directamente al músculo o a través de los nervios, pero también prolonga el periodo refractario del músculo, de manera que disminuye la respuesta a la estimulación tetánica. Disminuye la excitabilidad de la región de la placa terminal motora, y con ello aminoran las respuestas a los estímulos repetitivos en los nervios y a la acetilcolina. Por todo lo comentado, la quinina antagoniza las acciones de la *fisostigmina* en músculo de fibra estriada, con la misma eficacia que el *curare*. La quinina también puede originar un cuadro alarmante de disfunción respiratoria y disfagia en sujetos con miastenia grave. Produce a veces alivio sintomático de la miotonía congénita. La enfermedad mencionada es la antítesis farmacológica de la miastenia grave, de tal manera que los fármacos que son eficaces en un síndrome agravan el otro.

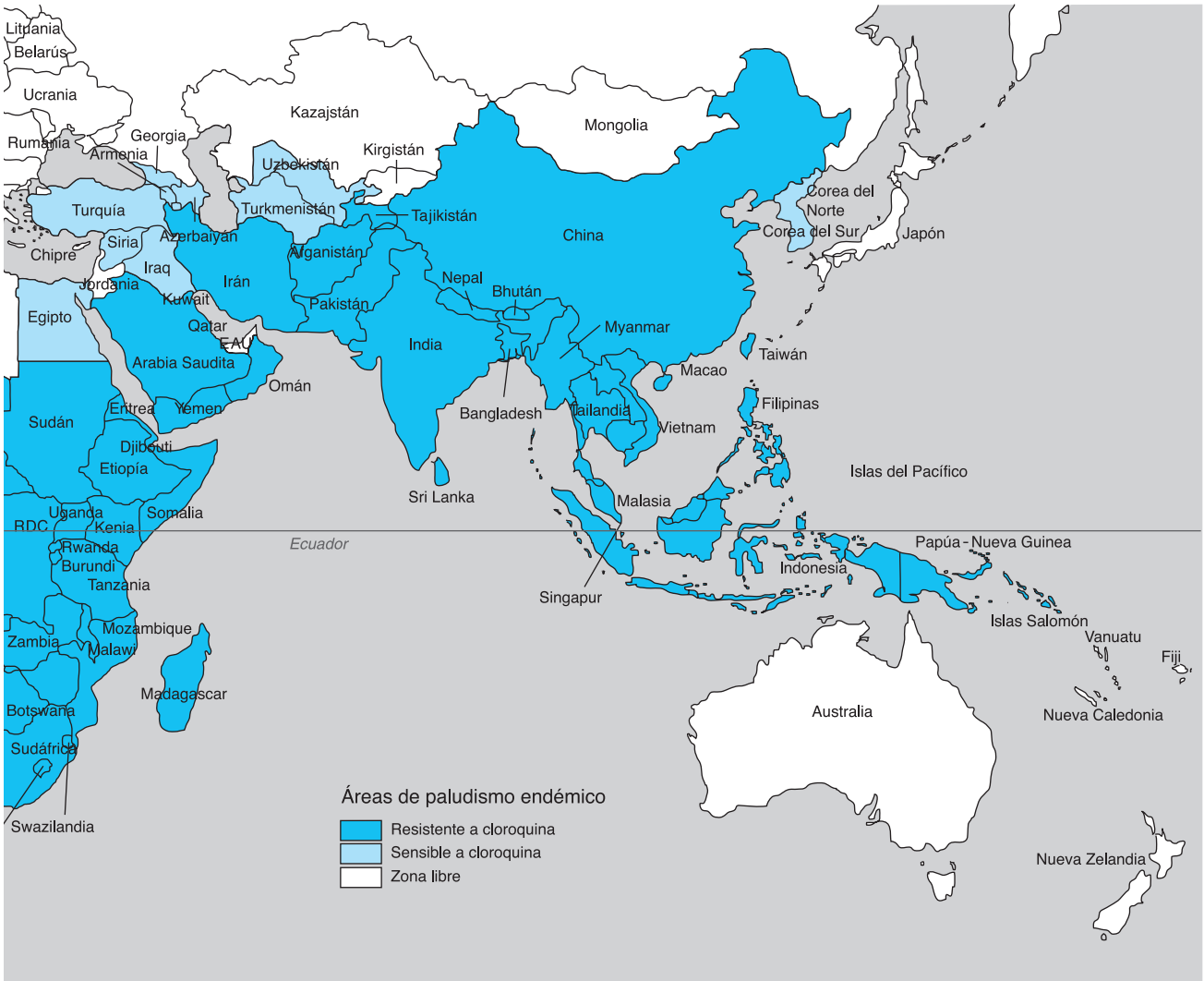


Figura 39-4. ***(continuación) Distribución del paludismo y de* Plasmodium falciparum*, resistente a cloroquina, en 2002.*** Con autorización de *Centers for Disease Control and Prevention*.

Absorción, biotransformación y excreción. Después de ingerida o en aplicación intramuscular, la quinina se absorbe fácilmente. En el primer caso la absorción se hace más bien en el duodeno y yeyuno y más de 80% es completa, incluso en sujetos con intensa diarrea. Después de ingerir una dosis sus niveles plasmáticos alcanzan un máximo en 3 a 8 h y después de su distribución en el volumen aparente de 1.5 L/kg en sujetos sanos, disminuye con una semivida aproximada de 11 h después de terminar la terapia. Como han revisado Krishna y White (1996), sus aspectos farmacocinéticos pueden cambiar con arreglo a la intensidad de la infección palúdica. Los valores del volumen aparente de distribución y la eliminación sistémica disminuyen, esta última en mayor grado que el primero, de tal manera que la semivida promedio de eliminación aumenta de 11 a 18 h. Después de administrar dosis terapéuticas corrientes, los niveles máximos de quinina en plasma pueden llegar a 15 a 20 mg/ml en individuos Thai muy graves, sin causar efectos tóxicos importantes (*véase* más adelante en este capítulo); a diferencia de ello, niveles mayores de 10 mg/L producen reacciones medicamentosas intensas en la autointoxicación. Los elevados niveles plasmáticos de glucoproteína ácida α_1 originados en el paludismo grave pueden evitar los efectos tóxicos, al ligarse al fármaco y con ello aminorar la fracción libre del mismo. Las concentraciones de quinina son menores en eritrocitos (33 a 40%) y el líquido cefalorraquídeo (2 a 5%) que en plasma, y la quinina fácilmente llega a los tejidos fetales.

Los alcaloides de cinchona son metabolizados en forma extensa, particularmente por la subfamilia CYP3A4 del hígado (Zhao *et al.*, 1996), de tal forma que sólo 20% de una dosis administrada se excreta en la forma original sin alteraciones, por la orina. Los medicamentos no se acumulan en el cuerpo si se administran continuamente. A pesar de ello, el principal metabolito de la quinina que es 3-hidroxiquinina conserva moderada actividad antipalúdica y se acumula, y posiblemente origine efectos tóxicos en individuos en insuficiencia renal (Newton *et al.*, 1999). La excreción de la propia quinina por los riñones es más rápida si la orina es ácida.

Usos terapéuticos. ***Tratamiento del paludismo.*** Un comentario esclarecedor del estado actual de la terapia antipalúdica es que la quinina constituye el fármaco más indicado contra el paludismo por *P. falciparum* resistente a fármacos,

a pesar de su antigüedad y notables efectos tóxicos. En la enfermedad grave, la utilización inmediata de dosis de saturación de quinina intravenosa (IV) (o quinidina, en sitios en que no se cuenta con la presentación IV de quinina, en Estados Unidos) es imperativa y puede salvar la vida. Como paso siguiente se administra el medicamento por la boca, para conservar las concentraciones terapéuticas, tan pronto es tolerado, y se usa esa vía durante cinco a siete días. En particular en el tratamiento de infecciones con cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos, los esquizonticidas hemáticos de acción más lenta, como una sulfonamida o una tetraciclina, se administran juntos, para reforzar la eficacia de la quinina. En el cuadro 39-2 se incluyen las presentaciones de la quinina y de la quinidina y los regímenes específicos para emplearlas en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*.

Las recomendaciones incluidas en el cuadro 39-2 se obtuvieron de la práctica y se pueden modificar, según convenga. White *et al.*, en una serie de estudios en los últimos 20 años, obtuvieron regímenes racionales que incluyeron la institución de dosis de saturación iniciales para el uso de quinina y quinidina en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* en el Sudeste asiático (*véase* Krishna y White, 1996). Se ha calculado que los límites terapéuticos para la quinina "libre" son 0.2 a 2.0 mg/L. Los regímenes necesarios para alcanzar tal objetivo pueden variar con factores como edad del individuo, gravedad de la enfermedad y reacción de *P. falciparum* al fármaco. Por ejemplo, en el tratamiento de niños en África son más eficaces las dosis menores que en los adultos en el Sudeste asiático, porque la farmacocinética de la quinina es diferente en las dos poblaciones mencionadas y también la susceptibilidad de *P. falciparum* a dicho medicamento (Krishna y White, 1996). Los regímenes posológicos de la quinidina son similares a los de la quinina, si bien la primera se liga con menor intensidad a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución al parecer más grande, una mayor eliminación desde la circulación general y una semivida de eliminación terminal más breve que la quinina (*véase* Krishna y White, 1996; Miller *et al.*, 1989). Se ha sugerido (Thompson *et al.*, 2003), que puede ser muy baja la dosis de quinidina que actualmente recomiendan los CDC en Estados Unidos (10 mg de la sal de quinina/kg inicialmente, seguidos de 0.02 mg/kg/min) y realmente debería ser de 10 y 0.02 mg de la base (60% de la sal corresponde a la base). No se cuenta con datos clínicos en los cuales se puedan fundamentar recomendaciones firmes.

Tratamiento de los calambres nocturnos de extremidades inferiores. Los señalamientos de calambres en músculos del miembro pélvico, en el decúbito dorsal (calambres nocturnos) han cedido con una dosis de 200 a 300 mg de quinina (disponible hasta 1995 en productos que no necesitaban receta) antes de acostarse. En algunas personas se ha dicho que se necesita sólo un lapso breve de administración de quinina para obtener alivio, pero en otras, han sido ineficaces incluso grandes dosis de tal fármaco. En 1995 en Estados Unidos la FDA emitió una norma que exigía a los fabricantes de medicamentos no elaborar más productos con quinina que se podían obtener sin receta, contra los calambres nocturnos de extremidades inferiores. Como fundamento de su decisión, la FDA señaló que no había datos adecuados que reforzaran la inocuidad y la eficacia de la quinina para utilizar en el tratamiento de dicho cuadro anormal.

Efectos tóxicos y adversos. La dosis letal de quinina ingerida en adultos va de 2 a 8 g. El fármaco origina tres efectos tóxicos propios de la posología si se utilizan dosis terapéuticas completas o incluso excesivas. Son quininismo (cinchonismo), hipoglucemia e hipotensión. Surgen con gran frecuencia las formas leves del quininismo (tinnitus, incapacidad de percibir sonidos de tono alto, perturbaciones visuales, cefalea, disforia, náuseas, vómitos e hipotensión postural) y desaparecen poco después de que se deja de usar el medicamento. La hipoglucemia también es frecuente, más bien en el tratamiento del paludismo grave, pero puede ser letal si no se le combate inmediatamente con soluciones glucosadas intravenosas. La hipotensión es más rara, aunque más grave, y a menudo depende de la introducción demasiado rápida de soluciones en goteo intravenoso, de quinidina o quinina. La administración duradera del fármaco o dosis únicas grandes también pueden ocasionar manifestaciones en vías gastrointestinales, cardiovasculares y en la piel. Estos efectos tóxicos y otros propios del fármaco, serán comentados más adelante en este capítulo.

El fármaco afecta en particular la audición y la visión. La disfunción del VIII par craneal origina tinnitus, hipoacusia y vértigo. Los signos de la esfera visual incluyen visión borrosa, menor percepción cromática, fotofobia, diplopía, nictalopía, constricción de los campos visuales, escotomas, midriasis e incluso amaurosis (ceguera) (Bateman y Dyson, 1986). Los efectos de los dos tipos quizá son consecuencia de reacciones tóxicas directas en el sistema nervioso, aunque pudieran participar cambios vasculares secundarios. Se ha observado notable constricción espástica de los vasos retinianos; la retina está isquémica, los discos están pálidos y puede surgir edema retiniano. En casos graves aparece atrofia del nervio óptico.

Los síntomas de vías gastrointestinales también son notables en el quininismo. Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea son consecuencias de la acción irritante local de la quinina, pero también la náusea y el vómito pueden tener origen central (sistema nervioso). La piel a menudo está caliente e hiperémica y el sujeto suda abundantemente. A menudo aparecen erupciones. Se observa en ocasiones angioedema, en particular en la cara.

La quinina y la quinidina, incluso en dosis terapéuticas, pueden originar hiperinsulinemia y profunda hipoglucemia, por medio de su potente efecto estimulante en las células beta del páncreas. A pesar de administrar en goteo lento soluciones glucosadas por la vena, tal complicación puede ser grave y quizá fatal, especialmente en embarazadas y personas con infección grave duradera. En ocasiones se identifica hipoglucemia en sujetos no infectados que ingieren quinina (Limburg *et al.*, 1993).

La quinina rara vez causa complicaciones en la esfera cardiovascular, salvo que se excedan las concentraciones plasmáticas terapéuticas (Krishna y White, 1996). La prolongación de QTc es leve y al parecer no es modificada por la administración simultánea de mefloquina. Sin embargo, es predecible la aparición de hipotensión profunda si se administra con demasiada rapidez la quinina por la vía intravenosa. La sobredosis aguda también puede originar disritmias graves e incluso fatales como paro sinusal, ritmo de unión, bloqueo auriculoventricular (AV) y taquicardia y fibrilación ventriculares (Bateman y Dyson, 1986). La quinidina es todavía más tóxica para el corazón; sus efectos en dicha víscera se comentan en detalle en el capítulo 34. Es recomendable en la medida de lo posible la vigilancia cardiovascular de personas que reciben quinidina intravenosa.

Cuando dosis pequeñas de alcaloides de la cinchona originan manifestaciones tóxicas, por lo común la persona es hipersensible al fármaco. Las expresiones usuales de la hipersensibilidad son congestión y prurito cutáneos, a menudo acompañados de erupciones cutáneas,

fiebre, molestias gástricas, disnea, acúfenos y deficiencias visuales. En raras ocasiones aparecen hemoglobinuria y asma por quinina. La "fiebre de aguas negras", una tríada de hemólisis masiva, hemoglobinemia y hemoglobinuria que culmina en anuria, insuficiencia renal e incluso la muerte, es un tipo raro de reacción de hipersensibilidad a la quinina que se observa en embarazadas y en el tratamiento del paludismo. La quinina puede originar hemólisis menos intensa en ocasiones, especialmente en personas con deficiencia de G6PD. También es rara la púrpura trombocitopénica sintomática por un mecanismo que depende de anticuerpos y de complemento, pero la reacción mencionada surge incluso en respuesta a la ingestión de agua quinada, que tiene sólo la vigésima parte de una dosis terapéutica ingerible por 360 ml (12 onzas) ("púrpura por coctel"). Otras reacciones raras al fármaco incluyen hipoprotrombinemia, leucopenia y agranulocitosis. Las dosis altas de quinina utilizadas para terminar el embarazo pueden ocasionar anormalidades en el feto.

Precauciones, contraindicaciones e interacciones. Es importante utilizar la quinina con enormes precauciones (si es que se le utiliza) en personas que muestran hipersensibilidad manifiesta a ella, especialmente cuando asumen la forma de síntomas cutáneos, de angioedema, visuales o auditivos. Se necesita interrumpir inmediatamente el uso del fármaco si surgen manifestaciones de hemólisis. Tampoco se le utilizará en individuos con tinnitus o neuritis óptica. En sujetos con disritmias cardíacas, la administración de quinina obliga a seguir las mismas precauciones que se siguen con la quinidina (*véase* cap. 34). La quinina al parecer es bastante inocua en el embarazo y se le usa comúnmente para tratar el paludismo en tal situación, pero se tendrá enorme cautela al evaluar en forma seriada el mayor riesgo de hipoglucemia.

Las soluciones parenterales de quinina son muy irritantes y por ello no se debe aplicar por vía subcutánea; las soluciones concentradas pueden originar abscesos después de inyectarlas por vía intramuscular, o tromboflebitis si se les aplica por vía intravenosa. La absorción de quinina desde las vías gastrointestinales puede ser retrasada por antiácidos que contienen aluminio. La quinina y la quinidina pueden retrasar la absorción e incrementar los niveles plasmáticos de digoxina y glucósidos cardíacos similares (*véanse* caps. 33 y 34). En forma semejante, el alcaloide puede aumentar los niveles plasmáticos de *warfarina* y anticoagulantes afines. La acción de la quinina en las uniones neuromusculares intensificará el efecto de los agentes de bloqueo neuromuscular y antagonizará la acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa (*véase* antes en este capítulo). La proclorperazina amplifica los efectos tóxicos de la quinina en el corazón, al igual que lo hace la halofantrina. La eliminación de quinina por riñones puede disminuir por acción de la *cimetidina* y se intensifica por acidificación de la orina y por el uso de rifampicina.

Mefloquina

Historia y propiedades químicas. La mefloquina (LARIAM) es un producto del Programa de Investigación del Paludismo establecido en 1963 en el Instituto Walter Reed de Investigación Médica para obtener compuestos nuevos y promisorios que combatieran las cepas de *P. falciparum* farmacorresistentes que comenzaban a emerger. De los muchos metanoles 4-quinolínicos estudiados por sus estructuras semejantes a la quinina, la mefloquina (fig. 39-3) presentó gran actividad antipalúdica en modelos animales y surgió después de las investigaciones en humanos como un producto seguro y muy eficaz contra las cepas farmacoresistentes de *P. falciparum* (Schmidt *et al.*, 1978). Fue utilizada por primera vez en Tailandia para combatir el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina, y se empleó la presentación combinada de pirimetamina-sulfadoxina (FANSIMEF) para retardar la aparición de parásitos farmacorresistentes. La estrategia anterior fracasó en gran medida porque la eliminación lenta de la mefloquina intensificó la aparición de parásitos resistentes, en concentraciones subterapéuticas (*véase* White, 1999). La mefloquina se utiliza en la profilaxia y la quimioterapia de paludismo por *P. falciparum* y *P. vivax* farmacorresistente.

Acciones antipalúdicas. La mefloquina se distribuye en la forma de una mezcla racémica de cuatro isómeros ópticos que tienen aproximadamente la misma potencia antipalúdica. Es un esquizonticida sanguíneo muy eficaz. No posee actividad contra las etapas hepáticas tempranas, los gametocitos maduros de *P. falciparum* o las formas hísticas latentes de *P. vivax*. El fármaco pudiera tener alguna actividad esporonticida, pero no se le utiliza en seres humanos para tal fin.

Mecanismos de acción antipalúdica y resistencia a fármacos. Se desconoce el mecanismo exacto de acción de la mefloquina, pero pudiera ser similar al de la cloroquina (*véase* "Cloroquina e hidroxicloroquina" antes en este capítulo). Algunos plasmodios de la variedad *P. falciparum* aislados muestran resistencia a la mefloquina. No se conoce en detalle el fundamento molecular de tal fenómeno y sin duda es multifactorial. Los alelos resistentes a cloroquina del gen *pfcrt* en realidad confieren mayor sensibilidad al fármaco y a otras quinolinas (Sidhu *et al.*, 2002). La amplificación del gen *pfmdr1* se acompaña de resistencia a la mefloquina y la quinina (Dorsey *et al.*, 2001). No es absoluta la correlación de la resistencia a la mefloquina y los cambios mencionados, lo cual sugiere que podrían participar otros factores no identificados. También hay que definir en mayor grado la estereoselectividad de la resistencia a dicho fármaco (y su acción).

Absorción, biodistribución y excreción. La mefloquina se distribuye en la forma de un preparado oral, porque los de tipo parenteral originan graves reacciones locales. Se absorbe satisfactoriamente, lo cual es reforzado por la presencia de alimentos. Es probable que por la extensa circulación enterogástrica y enterohepática, sus niveles plasmáticos asciendan con una distribución bifásica hasta un punto máximo, en unas 17 h. El fármaco se distribuye de manera amplia y se liga ávidamente a proteínas plasmáticas (casi 98%) y es eliminado en forma lenta con una semivida terminal de unos 20 días. En personas no se ha definido con precisión su biotransformación, aunque se forman varios metabolitos. Los niveles plasmáticos del ácido 4-carboxílico inactivo de la mefloquina rebasan los de la propia mefloquina y disminuyen con la misma rapidez. La excreción se hace más bien por la vía fecal, y en promedio, sólo 10% del fármaco aparece en la forma original en la orina. Los estereoisómeros de la mefloquina muestran características farmacocinéticas muy diferentes que dependen de su bioeliminación (Hellgren *et al.*, 1997). Sin embargo, los cambios en la farmacocinética de la mefloquina racémica que pueden surgir como consecuencia de la edad, las etnias, el embarazo y el paludismo clínico, no alteran sustancialmente los regímenes posológicos (*véanse* Palmer *et al.*, 1993; Schlagenhauf, 1999).

Usos terapéuticos

La mefloquina debe reservarse para la prevención y el tratamiento del paludismo causado por *P. falciparum* y *P. vivax* farmacorresistentes. El medicamento es especialmente útil como agente profiláctico para viajeros no inmunes que permanecerán lapsos breves en áreas en que son endémicas las infecciones comentadas (cuadro 39-1). En zonas en que el paludismo es causado por las cepas de *P. falciparum* farmacoresistentes, las pruebas recientes indican que la mefloquina es más eficaz si se utiliza en combinación con un compuesto

de artemisinina (*véase* "Artemisinina y derivados" antes en este capítulo).

Efectos tóxicos y adversos. Algunos autores han revisado en detalle los efectos adversos de la mefloquina (Schlagenhauf, 1999; Taylor y White, 2004). Por vía oral suele tolerarse satisfactoriamente, en particular en las dosis que se usan para profilaxia. Los resultados de diversos estudios varían sobremanera en cuanto a la frecuencia e intensidad de los efectos adversos, y en parte se debe tal vez a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas. Los vómitos en fase temprana surgen con mayor frecuencia con las dosis usadas con fin terapéutico. El fraccionamiento de la dosis mejora la tolerancia. Si dentro de la primera hora la persona la vomita, debe administrarse de nuevo la dosis completa. Con las dosis terapéuticas aumentan la frecuencia de náuseas, vómitos tardíos, mareos y efectos adversos neuropsiquiátricos. Las cifras estimadas de frecuencia de efectos tóxicos graves en SNC después de administrar mefloquina llegan incluso a 0.5% y comprenden convulsiones, confusión y disminución del nivel de conciencia, psicosis aguda y vértigo incapacitante. Tales manifestaciones suelen ser reversibles después de que se interrumpe el uso del medicamento. Con las dosis con fin profiláctico, el peligro de efectos neuropsiquiátricos graves, según cálculos, se acerca a 0.01% (cifra similar a la que corresponde a cloroquina). Los efectos tóxicos leves o moderados (como perturbaciones del sueño, disforia, cefalea, perturbaciones de vías gastrointestinales o mareos) aparecen incluso con las dosis de tipo profiláctico. Respecto a si los síntomas en cuestión son más frecuentes, en comparación con cualquier otro régimen antipalúdico, no hay consenso. Las reacciones adversas por lo regular se manifiestan después que el sujeto recibe la primera, la segunda o tercera dosis y suelen ceder incluso si se continúa su administración. Rara vez hay señalamientos de anormalidades cardíacas, hemólisis y agranulocitosis.

Contraindicaciones e interacciones. En dosis altísimas, la mefloquina origina teratogenia y anormalidades del desarrollo en roedores. En Estados Unidos los CDC han aprobado su empleo durante el embarazo y la OMS, después del primer trimestre. Sin embargo, hay datos de estudios que han sugerido que aumenta el índice de mortinatos con el uso del fármaco, en particular en el primer trimestre (Taylor y White, 2004). Se sigue debatiendo la trascendencia de los datos anteriores, pero es justo señalar que no son totalmente convincentes las pruebas de la inocuidad de la mefloquina en el embarazo y habría que buscar alternativas. También será mejor que la mujer no se embarace tres meses después de usar mefloquina, por la semivida duradera de tal agente. El fármaco está contraindicado en personas con antecedentes de convulsiones, perturbaciones neuropsiquiátricas graves o reacciones adversas a antipalúdicos quinolínicos como quinina, quinidina, halofantrina, mefloquina y cloroquina. Es posible ingerir inocuamente mefloquina 12 h después de la última dosis de quinina, pero puede ser muy peligroso ingerir esta última poco después de consumir mefloquina, porque ésta es eliminada con gran lentitud. Está contraindicado el tratamiento con halofantrina o después de usarla, o en término de 60 días de haber utilizado mefloquina. Según señalamientos, la mefloquina agrava el peligro de convulsiones en epilépticos controlados con *valproato* y pudiera impedir que se logre la inmunización adecuada con la vacuna a base de microorganismos tifoídicos vivos. Mientras no se cuente con más datos, se recomienda ser cauto en el uso de mefloquina junto con fármacos que perturben la conducción cardíaca. Investigaciones recientes no indican que la mefloquina disminuya el rendimiento en tareas que exijan fina coordinación motora, como sería conducir vehículos u operar máquinas (Schlagenhauf, 1999). Incluso en tales casos, la OMS recomienda no usar mefloquina en individuos cuyas ocupaciones exigen gran destreza, como los pilotos de aeronaves.

Primaquina

Historia. La débil actividad plasmodicida del azul de metileno identificado originalmente por Ehrlich en 1891, fue aprovechada más tarde para obtener los antipalúdicos de la serie 8-aminoquinolina. A partir de una gran serie de derivados quinolínicos sintetizados con los grupos metoxi y 8-amino sustituidos, el primer producto introducido en la clínica fue la pamaquina. Durante la Segunda Guerra Mundial la búsqueda de antipalúdicos 8-aminoquinolínicos más potentes y menos tóxicos culminó en la selección de la primaquina. Tal compuesto, a diferencia de otros antipalúdicos actúa en las etapas hísticas (exoeritrocíticas) de los plasmodios en el hígado, para evitar y curar el paludismo recidivante. La hemólisis notable que surgió después de administrar primaquina condujo directamente a la identificación trascendental de la deficiencia de G6PD, el primer trastorno genético vinculado con una enzima (Carson *et al.*, 1956) (*véase* cap. 4). La hemólisis sigue siendo identificada patentemente con la administración de dicho fármaco y hay una necesidad apremiante de hallar otros fármacos para usarlos en vez de este medicamento importante. Es promisoria la 8-aminoquinolina, pero necesita ser valorada más ampliamente (Kain y Jong, 2003; Wiesner *et al.*, 2003b). La estructura química de la primaquina se muestra en la figura 39-3.

Acciones antipalúdicas. La primaquina destruye *P. vivax* y *P. ovale* en sus fases hepáticas primaria y latente y con ello posee enorme utilidad clínica para evitar las recidivas del paludismo por los dos plasmodios mencionados. El fármaco no se usa para combatir los ataques del paludismo en evolución, a pesar de que muestra moderada actividad contra las fases eritrocíticas. Las 8-aminoquinolinas ejercen un efecto gametocida extraordinario contra las cuatro especies de plasmodios que infectan a los humanos, en particular *P. falciparum*. Algunas cepas de *P. vivax* muestran resistencia parcial a la acción de la primaquina (Smoak *et al.*, 1997) y ello hace que sea imperativo conservar el cumplimiento estricto del régimen medicamentoso y crear otros antipalúdicos que actúen en la etapa hepática del plasmodio.

Mecanismo de acción antipalúdica. Son pocos los conocimientos de la acción antipalúdica de las 8-aminoquinolinas. La primaquina puede ser transformada en electrófilos que actúan como mediadores de oxidorreducción (*véase* más adelante en este capítulo). La actividad mencionada podría contribuir a los efectos antipalúdicos al generar especies de oxígeno reactivo o al interferir en el transporte electrónico en el interior del parásito (Bates *et al.*, 1990).

Absorción, biotransformación y excreción. La primaquina causa hipotensión profunda después de administración parenteral y por ello se le administra sólo por vía oral. La absorción desde las vías gastrointestinales es casi completa. Después de una sola dosis la concentración plasmática llega a un máximo en término de 3 h, para disminuir con una semivida de eliminación aparente de 6 h. El volumen aparente de distribución es varias veces mayor que el del agua corporal total. La primaquina es metabolizada rápidamente (Brueckner *et al.*, 2001); sólo una fracción pequeña de la dosis administrada es excretada en la forma del fármaco original. Se han observado muchos metabolitos oxidativos, pero el principal en el plasma de ser humano es 8-(3-carboxilo-1-metilpropilamino)-6-metoxiquinolina. Después de una sola dosis, dicho metabolito alcanza concentraciones que superan 10 veces la de la pri-

maquina; es eliminado con mayor lentitud y después de múltiples dosis se acumula.

Usos terapéuticos. La primaquina se usa primordialmente en la profilaxia terminal y la cura radical de paludismos (recidivantes) por *P. vivax* y *P. ovale*, dada su gran actividad contra las formas hísticas latentes de dichos plasmodios. El compuesto se administra junto con un esquizontocida sanguíneo, por lo común cloroquina, para erradicar las etapas eritrocíticas de los plasmodios y aminorar la posibilidad de que surja resistencia a los fármacos. En la profilaxia terminal, los regímenes con primaquina son iniciados poco antes o inmediatamente después de que la persona abandona un área endémica (cuadro 39-1). Se logra por lo común la cura radical del paludismo por los dos plasmodios mencionados si se administra el fármaco durante largo periodo de latencia de la infección o durante un ataque agudo. Estudios escasos han señalado eficacia en la prevención del paludismo por *P. falciparum* y *P. vivax* cuando se administra la primaquina con fin profiláctico (Taylor y White, 2004). El medicamento por lo común es tolerado de manera satisfactoria si se administra incluso durante un año.

Efectos tóxicos y adversos. La primaquina es bastante inocua para casi todas las personas de raza blanca en las dosis terapéuticas usuales. Puede causar molestias abdominales leves o moderadas en algunos individuos, síntomas que suelen ceder si se ingiere el medicamento con las comidas. Son menos frecuentes anemia leve, cianosis (metahemoglobinemia) y leucocitosis. Las dosis altas (60 a 240 mg/día) intensifican los síntomas abdominales y en muchos sujetos originan metahemoglobinemia; esta última surge a veces incluso con las dosis usuales del fármaco y puede ser intensa en personas con deficiencia congénita de la reductasa de metahemoglobina y de dinucleótido de adenina y nicotinamida en su forma reducida NADH (*nicotine adenine dinucleotide*, NAD) (Coleman y Coleman, 1996). La cloroquina y la dapsona pueden tener efectos sinérgicos con la primaquina para producir metahemoglobinemia en tales enfermos. La granulocitopenia y la agranulocitosis son complicaciones raras del tratamiento y por lo común surgen con dosis excesivas del fármaco; también son raras hipertensión, arritmias y síntomas atribuibles al sistema nervioso central.

Las dosis terapéuticas o altas de primaquina pueden originar hemólisis aguda y anemia hemolítica en personas con deficiencia de G6PD (Taylor y White, 2004). Dicho trastorno ligado al X, que es causado más bien por sustituciones de aminoácidos en la enzima G6PD, afecta a más de 200 millones de personas en el mundo. Se han identificado más de 400 variantes genéticas, vinculadas con respuestas variables al estrés oxidativo. En promedio, 11% de los afroestadounidenses tiene la variante A de G6PD, lo que los torna vulnerables a la hemólisis causada por fármacos prooxidantes como la primaquina. La sensibilidad de los eritrocitos al fármaco puede ser mucho más intensa en algunos grupos étnicos de raza blanca que incluyen los habitantes de Cerdeña, judíos sefaradíes, griegos e iraníes. Las poblaciones en cuestión tienen una variante de G6PD en el cual dos sustituciones de aminoácidos bloquean la estabilidad y la actividad de la enzima. La sensibilidad a la primaquina se hereda por medio de un gen en el cromosoma X, y por ello la hemólisis suele ser de intensidad intermedia en las mujeres heterocigotas que poseen dos poblaciones de eritrocitos, una normal y la otra con deficiencia de G6PD. Dada la "penetrancia variable" las mujeres en cuestión pueden mostrar una afección menos frecuente que la anticipada. La primaquina es el prototipo de más de 50 fármacos que incluyen sulfonamidas antipalúdicas y otras sustancias que causan hemólisis corroborada en sujetos susceptibles con deficiencia de G6PD (*véase* cap. 4).

Precauciones y contraindicaciones. Es importante estudiar a los enfermos en busca de deficiencia de G6PD antes de que reciban primaquina. Habrá que utilizar con cautela dicho fármaco en individuos con la forma A de la deficiencia comentada, aunque los beneficios del tratamiento no necesariamente rebasan los riesgos. No se utilizará el medicamento en personas con la deficiencia más grave. En Estados Unidos los CDC recomiendan utilizarlo solamente cuando se ha corroborado que el nivel de G6PD es normal. Si la dosis diaria de primaquina base es mayor de 30 mg (más de 15 mg en pacientes posiblemente sensibles), habrá que practicar repetidamente hematimetrías y analizar a simple vista la orina en busca de hemoglobina (como mínimo). No se administrará primaquina en embarazadas y puede usarse solamente en mujeres que amamantan, cuyos pequeños tengan un nivel normal de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

La primaquina está contraindicada en personas con cuadros agudos por alguna enfermedad sistémica caracterizada por tendencia a la granulocitopenia y entre los ejemplos de ellas están las formas muy activas de artritis reumatoide y lupus eritematoso. Tampoco se administrará a enfermos que reciben otros fármacos potencialmente hemolíticos o que pueden deprimir los elementos mieloides de la médula ósea.

Otras quinolinas y antipalúdicos similares

Fuera de Estados Unidos se distribuyen o están en fase de obtención y estudio diversas quinolinas y antipalúdicos estructuralmente similares. La amodiaquina es congénere de la cloroquina (fig. 39-3), pero en Estados Unidos no se recomienda para quimioprofilaxia del paludismo por *P. falciparum* porque se vincula con efectos tóxicos en hígado y agranulocitosis. Es un producto barato y muestra actividad sustancial contra cepas resistentes a cloroquina; aún está en fase de debate y revaloración su empleo en áreas endémicas en que hay pocas alternativas (Olliaro y Mussano, 2003). La *isoquina* es un isómero de amodiaquina que puede generar metabolitos menos tóxicos, y está en fase de evaluación (Olliaro y Taylor, 2003). La pironaridina es un antipalúdico con base-Mannich estructuralmente similar a la amodiaquina (fig. 39-3). El compuesto en cuestión, obtenido en el decenio de 1970 en China, ha sido bien tolerado y eficaz contra el paludismo por *P. falciparum* y *P. vivax*. Sin embargo, no se puede recomendar su uso sistemático porque no existen regímenes posológicos estandarizados y porque no se han evaluado adecuadamente sus efectos tóxicos a largo plazo (Winstanley, 2001). El fármaco referido está en fase de evaluación en combinación con el artesunato (Olliaro y Taylor, 2003). La *piperaquina* es una bisquinolina (que se muestra en la fig. 39-3) que se ha usado extensamente en Asia. Es activa contra parásitos resistentes a cloroquina y está en fase de evaluación como parte de una combinación con dihidroartemisinina (Ridley, 2002; Tran *et al.*, 2004). La halofantrina (HALFAN) es un fenantrenometanol antipalúdico (fig. 39-3) con propiedades esquizontocidas hemáticas similares a las de los antipalúdicos de la serie de las quinolinas; se obtuvo originalmente para combatir los ataques agudos de paludismo causados por cepas farmacorresistentes de *P. falciparum;* muestra biodisponibilidad irregular, cardiotoxicidad que puede ser letal y resistencia cruzada amplia con la mefloquina, razones por las que regularmente no se recomienda utilizarla; en la novena edición de este texto se incluyeron detalles de su historia, aspectos farmacológicos y toxicológicos. La lumefantrina es un producto con semejanzas estructurales con la mefloquina y la halofantrina (fig. 39-3). Se le expende en combinación con el artemeter (CO-ARTEM) para tratar el paludismo (Ridley, 2002). Al parecer es eficaz y bien tolerada, pero es escasa la experiencia acumulada con ella.

SULFONAMIDAS Y SULFONAS

Poco después de ser introducidas en terapéutica se advirtió que las sulfonamidas poseían actividad antipalúdica, pro-

piedad investigada ampliamente durante la Segunda Guerra Mundial. También se demostró que eran eficaces, y el primer estudio de dapsona se hizo contra *P. falciparum* en 1943. Las sulfonamidas se usan junto con la pirimetamina, y a menudo adicionadas a la quinina para combatir el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina, especialmente en algunas zonas de África. Las sulfonamidas y las sulfonas son esquizontocidas hemáticos de acción lenta más activos contra *P. falciparum* que contra *P. vivax*. Como análogos de *p-aminobenzoato* que inhiben de manera competitiva la sintasa de dihidropteroato de *P. falciparum*, las sulfonamidas se utilizan junto con un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato del parásito para reforzar su acción antipalúdica. Se usa la combinación sinérgica "antifolato" de sulfadoxina, que es una sulfonamida de larga acción, con la pirimetamina (FANSIDAR) para combatir los ataques palúdicos en algunas regiones de África. También ha sido eficaz la dapsona, sulfona que se administra junto con el clorproguanililo, una biguanida, para tratar el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina.

El futuro de los antifolatos antipalúdicos parece incierto, salvo que se utilicen junto con fármacos más eficaces de acción rápida como algún derivado de artemisinina. Por ejemplo, no se recomienda más el empleo de la combinación de pirimetamina-sulfadoxina por largo tiempo para la profilaxia del paludismo por *P. falciparum*, por los efectos tóxicos posiblemente graves de la sulfonamida (Bjorkman y Phillips-Howard, 1991) (*véanse* "Diaminopirimidinas" antes en este capítulo y el cap. 43). Además, es prevalente la resistencia de *P. falciparum* a los antifolatos y aparece rápidamente con la exposición a ellos, de tal manera que los torna ineficaces en muchas partes del mundo. Las mutaciones que originan sustituciones de aminoácidos en diferentes loci en la sintasa de dihidropteroato de *P. falciparum* confiere resistencia a la sulfadoxina y aumentan los valores de K_i también de otras sulfonamidas y dapsonas. Estas mutaciones y otras más que se acumulan durante la exposición a las sulfonamidas, junto con las mutaciones propias de la reductasa de dihidrofolato que acompañan a la resistencia a la pirimetamina y al cicloguanililo, pueden hacer que disminuya enormemente la eficacia del tratamiento contra el paludismo por *P. falciparum*, a base de combinaciones con antifolatos (Sibley *et al.*, 2001).

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son esquizontocidas que se utilizan solas en la profilaxia breve en áreas en que hay resistencia a cloroquina y mefloquina. Son particularmente útiles para tratar el ataque agudo de paludismo causado por cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos que presentan resistencia parcial a la quinina. Su lentitud relativa de acción las torna ineficaces como agentes únicos para tratar el paludismo. Como complemento de la quinina o la quinidina son muy útiles (*véase* "Quinina y quinidina" antes en este capítulo). Algunas tetraciclinas al parecer son equivalentes, pero por lo regular se recomienda el uso de *tetraciclina* o *doxiciclina*. Una alternativa sería la clindamicina. Las tetraciclinas poseen notable actividad contra los esquizontes hísticos primarios de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. La doxiciclina se utiliza solamente en viajeros, para profilaxia breve contra cepas resistentes a múltiples fármacos. En los cuadros 39-1 y 39-2 se incluyen los regímenes posológicos de tetraciclinas y doxiciclina. Las tetraciclinas, por sus efectos adversos en huesos y dientes, no se administrarán a embarazadas y niños menores de ocho años. Las reacciones de fotosensibilidad o las infecciones sobreañadidas inducidas por fármacos pueden obligar a interrumpir el tratamiento o la profilaxia con los agentes mencionados (*véase* cap. 46).

PRINCIPIOS Y DIRECTRICES DE LA PROFILAXIA Y LA QUIMIOTERAPIA DEL PALUDISMO

El control farmacológico del paludismo impone problemas graves porque *P. falciparum*, que origina casi todos los fallecimientos por paludismo en seres humanos, se ha vuelto cada vez más resistente a los antipalúdicos disponibles. Por fortuna, la cloroquina aún es eficaz contra el paludismo causado por *P. ovale*, *P. malariae*, casi todas las cepas de *P. vivax* y cepas de *P. falciparum* sensibles a cloroquina identificadas en algunas áreas geográficas. Sin embargo, en todas las áreas endémicas prevalecen las cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, excepto en México, América Central al occidente de la zona del Canal de Panamá, países del Caribe y parte de América del Sur y el Oriente Medio (fig. 39-4). Excepto en zonas de África, también se advierte extensa "superposición" geográfica entre la resistencia a la cloroquina y la que priva a la pirimetamina-sulfadoxina, combinación barata de productos antifólicos utilizada ampliamente para tratar el paludismo por *P. falciparum*. El paludismo recién mencionado, resistente a múltiples fármacos, especialmente prevalente y grave en el Sudeste asiático y Oceanía se ha establecido definitivamente en América del Sur y amenaza a África. Las infecciones mencionadas quizá no reaccionen adecuadamente incluso a la mefloquina o la quinina.

Estudios genéticos indican que *P. falciparum* aislados de individuos en áreas fuertemente endémicas contienen muchas clonas parasitarias con diferentes fenotipos farmacorresistentes (Druilhe *et al.*, 1998). Un sujeto con paludismo intenso puede tener 10^{12} parásitos, de tal forma que resulta fácil entender la manera en que mutaciones puntuales únicas que confieren resistencia, surgen en prácticamente todos los enfermos, y en ocasiones llegan a ser dobles. Para complicar la situación, los parásitos que han presentado rasgos farmacorresistentes quizá estén más predispuestos a adquirir resistencia a nuevos antipalúdicos no vinculados químicamente, por un mecanismo de hipermutación (Rathod *et al.*, 1997). Por tal razón, los fármacos o combinaciones de los mismos con los que se obtienen buenos resultados, no deben ser susceptibles a la resistencia por mutación de un solo punto. El uso intensivo de cloroquina durante decenios fue un factor que antecedió a la aparición de resistencia a ella, muy probablemente porque se necesitaron mutaciones múltiples para lograr tal estado. La resistencia también puede ser estimulada por radicales libres generados por la administración de atovacuona, en la mitocondria del parásito; según expertos, ello estimula la aparición de resistencia a dicho fármaco (*véase* "Atovacuona" antes en este capítulo). La farmacocinética también puede ser un factor de-

terminante en la aparición de resistencia. Los medicamentos con una semivida larga tienen mayor posibilidad de "actuar selectivamente" en parásitos resistentes (White, 2004). A nivel poblacional, la adecuación de los parásitos resistentes es un parámetro importante: si la mutación disminuyó la capacidad de supervivencia o proliferación, habrá menor posibilidad que los parásitos se propaguen. Por otro lado, en el caso de los antifolatos, el tratamiento en realidad induce la gametocitogénesis que facilita la propagación y pudiera explicar la gran difusión de alelos de resistencia particular en toda África. Las consideraciones anteriores sugieren netamente usar regímenes que consistan en dos agentes o más para combatir el paludismo por *P. falciparum* farmacorresistente (White, 1999, 2004). Entre los ejemplos de tales regímenes promisorios están las combinaciones terapéuticas que incluyan artemisinina (ACT) (*véase* "Artemisinina y derivados" antes en este capítulo) y proguanililo, junto con atovacuona. En los cuadros 39-1 y 39-2 se incluyen las recomendaciones actuales de regímenes medicamentosos y posológicos para la profilaxia y el tratamiento del paludismo en personas no inmunes. Ellos cambiarán, y se les utilizará únicamente como directrices generales que se necesitan modificar apropiadamente con arreglo al estado y el hábitat del paciente; el origen geográfico, la especie y el perfil farmacorresistente de parásitos infectantes y los agentes utilizados localmente para la erradicación del paludismo.

En la sección siguiente se incluye una revisión general de la quimioprofilaxia y la quimioterapia del paludismo. Conviene que el lector consulte textos y referencias bibliográficas si desea más detalles de fármacos individuales y sus aplicaciones clínicas, en particular Thompson *et al.* (2003), Kain y Jong (2003), y Suh *et al.* (2004), en lo referente a la profilaxia y el tratamiento; Taylor y White (2004) en cuanto a efectos tóxicos y Stauffer y Fischer (2003) sobre tratamiento de niños. De los CDC en Estados Unidos *(www.cdc.gov/travel/travel)* se puede obtener la información más reciente sobre zonas de riesgo palúdico y profilaxia. La consulta y los servicios de emergencia respecto al tratamiento se pueden obtener a cualquier hora del día del funcionario de guardia, Division of Parasitic Diseases, de los *Centers for Disease Control and Prevention.*

Como aspecto importante, *los fármacos no sustituirán a las medidas sencillas y baratas para evitar el paludismo.* Las personas que visitan zonas palúdicas deben recurrir a medidas adecuadas para evitar las picaduras de mosquitos. Una de ellas sería evitar la exposición a los mosquitos en el amanecer y el atardecer, por lo común momentos en que es máxima su alimentación; otras medidas incluyen utilizar ropas oscuras de mangas largas, usar repelentes de insectos que contengan como mínimo 30% de *N,N'*-dietilmetatoluamida (DEET) (Fradin y Day, 2002) y dormir en estancias preferentemente protegidas con telas de alambre o mosquiteros impregnados con una piretrina insecticida como el permetrín (Kain y Jong, 2003).

Se cuenta con diversos regímenes para la quimioprofilaxia del paludismo. En términos generales el tratamiento se iniciará antes de la exposición, en forma óptima antes que el viajero salga de su sitio de origen, para establecer niveles sanguíneos terapéuticos y detectar signos y síntomas tempranos de intolerancia y de este modo, modificar el régimen antes del viaje. Como se describió, la duración de la terapia ulterior a la exposición depende del espectro de la acción del medicamento (fig. 39-2). En las pocas zonas en que se identifican cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina el fármaco aún es útil para la profilaxia; sigue siendo el medicamento para la profilaxia más indicado y el control de infecciones por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae.* En áreas en que es endémico el paludismo resistente a cloroquina los regímenes más indicados para profilaxia son mefloquina y atovacuona-proguanililo. Se ha acumulado más experiencia con la mefloquina y también más datos de su eficacia contra *P. vivax,* aspecto por considerar en áreas en que dicha especie coexiste con *P. falciparum*. Sin embargo, surgen más contraindicaciones para utilizar mefloquina y quizá tenga más efectos tóxicos (*véase* "Mefloquina" antes en este capítulo). La doxiciclina es un agente quimioterapéutico alternativo. En situaciones en que la mefloquina, la combinación de atovacuona/proguanililo y doxiciclina están contraindicadas, cabe la posibilidad de usar primaquina como profiláctico. Esta última, a semejanza de la combinación de atovacuona y proguanililo, muestra actividad contra las etapas hepáticas del parásito y puede interrumpirse su uso poco después que la persona abandone el área endémica. Es importante diferir, hasta que la persona abandone dicha área, los intentos de cura radical de paludismo por *P. vivax,* con primaquina.

Habrá que considerar a todo ataque palúdico como una emergencia médica, en particular los de poblaciones vulnerables como viajeros no inmunes, embarazadas y niños de corta edad. Hay que emprender inmediatamente el tratamiento con un esquizontocida hemático de acción rápida si se sospecha paludismo por *P. falciparum* después del antecedente de haber viajado, y de los signos clínicos. El médico no debe esperar un diagnóstico parasitológico definitivo en tales pacientes, porque se puede deteriorar rápidamente su estado clínico. Además, los cuadros iniciales pueden ser atípicos y en las extensiones de gota gruesa quizá no se identifiquen plasmodios en las etapas incipientes de la infección. La cloroquina es el medicamento más indicado contra *P. vivax, P. ovale, P. malariae* y cepas de *P. falciparum* sensibles a ella. Se recurrirá a la vía oral siempre que sea posible, pero el fármaco se puede aplicar por vía intramuscular o incluso intravenosa si se emprenden las precauciones idóneas, aunque los fármacos parenterales más indicados son la quinina y la quinidina (*véase* antes en este capítulo). En términos de 48 a 72 h de emprender el tratamiento se puede observar notable mejoría clínica y disminución sustancial en la parasitemia tal como se conozca por medio de las extensiones de gota gruesa hechas diariamente. La ausencia de la respuesta mencionada o la imposibilidad de que desaparezcan los parásitos de la sangre a los siete días indican farmacorresistencia. Si se sospecha la presencia de paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina, sea por el antecedente de viajes o porque no hubo respuesta a dicho medicamento, el fármaco preferido es la quinina. En el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos se administra quinina junto con otros esquizontocidas sanguíneos eficaces pero de acción más lenta como los antifolatos o las tetraciclinas (cuadro 39-2) (*véase* antes en este capítulo). Una vez más se prefiere la adminis-

tración oral pero se pueden aplicar preparados intravenosos hasta que el sujeto pueda ingerir el medicamento. En lo que se refiere a la terapia parenteral en Estados Unidos se necesita sustituir el diclorhidrato de quinina, que no se distribuye en el mercado, por el gluconato de quinidina. La exsanguinotransfusión puede ser una técnica adicional útil en el paludismo grave por *P. falciparum* con elevada parasitemia (Miller *et al.*, 1989).

Los ataques palúdicos pueden reaparecer durante la quimioterapia antipalúdica o después de un ciclo de ella, incluso si no hay reinfección. Por lo común los ataques recurrentes causados por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* son controlados satisfactoriamente por otro ciclo con cloroquina en combinación con primaquina o seguido de un ciclo de ella en el caso de ataque de *P. vivax* o *P. ovale.* Algunos sujetos con infección por *P. vivax* necesitan a veces varios ciclos de primaquina para lograr cura radical. La recrudescencia de los ataques palúdicos por *P. falciparum* o la parasitemia después de tratamiento apropiado con cloroquina por lo común denotan infección con plasmodios resistentes a esta última (respecto a la clasificación clínica de resistencia a fármacos, *véase* Bruce-Chwatt *et al.*, 1986). El problema anterior ha sido combatido satisfactoriamente con el uso de quinina junto con un fármaco de acción más lenta con la doxiciclina, en el Sureste asiático o con antipalúdicos antifolato (como pirimetamina/sulfadoxina) en África (cuadro 39-2). Sin embargo, en el ciclo terapéutico de siete días que suele ser necesario se requieren dosis tóxicas de quinina para superar el número cada vez mayor de parásitos farmacorresistentes, y la deficiente colaboración del enfermo menoscaba la utilidad de dichos regímenes. La mefloquina es una alternativa satisfactoria de la quinina en áreas geográficas en que no hay resistencia, pero dicho medicamento no puede aplicarse por vía parenteral. Aún más, se necesitan a veces dosis tóxicas de mefloquina para erradicar parásitos que presentan resistencia cruzada *in vitro* con la quinina. Los compuestos de artemisinina son especialmente promisorios para tratar el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. Como ocurre con los esquizontocidas sanguíneos de acción más rápida y potentes identificados, los endoperóxidos en cuestión aminoran extraordinariamente el número de parásitos en un ciclo vital aislado y cuando se utilizan para iniciar el tratamiento son los "compañeros ideales" de otros fármacos como las quinolinas o los antifolatos. No se ha identificado resistencia al parásito, tal vez por su acción rápida y su semivida corta (*véase* antes en este capítulo). También se han logrado buenos resultados contra el paludismo por *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos, con el uso de atovacuona-proguanililo. Sin embargo, la combinación es relativamente cara y se ha notificado ineficacia terapéutica por resistencia ya establecida (*véase* "Atovacuona" antes en este capítulo).

La infección palúdica y en particular por *P. falciparum* constituye una amenaza grave para niños y embarazadas. El tratamiento de los niños, con los ajustes adecuados y precauciones de seguridad, es el mismo que el que se sigue en adultos. Sin embargo, no se administrará tetraciclina, salvo en una situación de emergencia, a niños menores de ocho años, y la combinación de atovacuona-proguanililo ha sido aprobada solamente para menores que pesan más de 11 kg. Habrá que pedir a las embarazadas que no viajen a zonas endémicas, en lo posible. La cloroquina y el proguanililo pueden utilizarse durante el embarazo, pero la documentación sobre inocuidad no es tan completa como los clínicos la desearan. Será mejor no usar antifolatos, tetraciclinas, artemisininas, atovacuona y primaquina. Se utilizarán quinina y quinidina con todos los cuidados, ante la hipoglucemia que frecuentemente acompaña a su uso. Cabe recurrir a la mefloquina si es necesario, pero los datos de inocuidad no son tranquilizadores.

En mujeres que amamantan, el tratamiento con muchos de los compuestos de esta índole es aceptable, pero no se recomienda utilizar atovacuona-proguanililo. Asimismo, habrá que estudiar al pequeño y detectar que su nivel de G6PD es normal antes de usar primaquina. En la profilaxia de viajeros que estarán fuera largo tiempo (Hughes *et al.*, 2003), la cloroquina es inocua en las dosis utilizadas, aunque algunos recomiendan cada año examinar la retina. La mefloquina y la doxiciclina son toleradas satisfactoriamente. Se han hecho estudios incluso de 20 semanas con atovacuona-proguanililo, pero probablemente es aceptable durante años, según la experiencia con sus componentes individuales.

NUEVOS OBJETIVOS

El análisis del genoma ha sugerido diversos "objetivos", muchos de los cuales son compartidos con bacterias, plantas o ambas, pero no por mamíferos. El apicoplast, un organelo especializado de algas, al parecer es importante para la biosíntesis de lípidos y hemo (Ralph *et al.*, 2004). Ha sido el centro principal de atención de los intentos actuales por sintetizar fármacos. En un plano más lejano está el inhibidor de la biosíntesis del isoprenoide apicoplast (DoxP) que es la fosmidomicina (Wiesner *et al.*, 2003a). El agente en cuestión creado como antibacteriano ha sido eficaz en combinación con la clindamicina contra el paludismo por *P. falciparum* en estudios limitados. La inhibición del metabolismo de fosfolípidos, las proteasas que intervienen en la degradación de hemoglobina y la prenilación de proteínas también se han estudiado en forma colectiva, entre otras vías (*véase* Rosenthal *et al.*, 2002; Ridley, 2002).

RESUMEN CLÍNICO

Los agentes que se pueden conseguir en Estados Unidos como antipalúdicos incluyen quinolinas, atovacuona, diaminopirimidinas, sulfas y tetraciclina. Las quinolinas de larga acción como la cloroquina y la mefloquina se utilizan para profilaxia y tratamiento, aunque actualmente es muy amplia la resistencia a la cloroquina, en tanto que los efectos tóxicos y la resistencia cada vez mayor de la mefloquina limitan su utilidad. Las quinolinas de acción breve como la quinina y la quinidina son importantes para tratar el paludismo grave y farmacorresistente. La primaquina es una quinolina con actividad contra la fase hepática latente de algunos parásitos palúdicos y se utiliza en la cura radical de dichas infecciones. Atovacuona es una hidroxinaftoquinona útil en la profilaxia del tratamiento cuando se combina con proguanililo (MALARONE). Las diaminopirimidinas se utilizan en combinación con sulfas (pirimetamina-sulfadoxina, FANSIDAR) para tratar

el paludismo resistente a cloroquina o junto con atovacuona (como mencionamos). Se pueden utilizar las tetraciclinas en el tratamiento, como complemento de otros agentes como la quinina o como profilácticos en regiones en que surge resistencia a múltiples fármacos. Las artemisininas aún no aprobadas para utilizar en Estados Unidos constituyen un grupo de antipalúdicos potentes que se utilizan en combinaciones terapéuticas contra infecciones palúdicas farmacorresistentes. Están en fase de exploración innumerables combinaciones promisorias.

BIBLIOGRAFÍA

Adjuik, M., Babiker, A., Garner, P., *et al*. Artesunate combinations for treatment of malaria: Meta-analysis. *Lancet*, **2004,** *363*:9–17.

Bates, M.D., Meshnick, S.R., Sigler, C.I., *et al*. *In vitro* effects of primaquine and primaquine metabolites on exoerythrocytic stages of *Plasmodium berghei*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1990,** *42*:532–537.

Berman, J.D., Nielsen, R., Chulay, J.D., *et al*. Causal prophylactic efficacy of atovaquone–proguanil (MALARONE) in a human challenge model. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2001,** *95*:429–432.

Bjorkman, A., and Phillips-Howard, P.A. Adverse reactions to sulfa drugs: Implications for malaria chemotherapy. *Bull. WHO*, **1991,** *69*:297–304.

Carson, P.E., Flanagan, C.L., Ickes, C.E., and Alving, A.S. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, **1956,** *124*:484–485.

Craig, A., and Scherf, A. Molecules on the surface of the *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2001,** *115*:129–143.

Dorsey, G., Kamya, M.R., Singh, A., and Rosenthal, P.J. Polymorphisms in the *Plasmodium falciparum pfcrt* and *pfmdr-1* genes and clinical response to chloroquine in Kampala, Uganda. *J. Infect. Dis.*, **2001,** *183*:1417–1420.

Druilhe, P., Daubersies, P., Patarapotikul, J., *et al*. A primary malarial infection is composed of a very wide range of genetically diverse but related parasites. *J. Clin. Invest.*, **1998,** *101*:2008–2016.

Eckstein-Ludwig, U., Webb, R.J., Van Goethem, I.D., *et al*. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature*, **2003,** *424*:957–961.

Estes, M.L., Ewing-Wilson, D., Chou, S.M., *et al*. Chloroquine neuromyotoxicity: Clinical and pathologic perspective. *Am. J. Med.*, **1987,** *82*:447–455.

Ferone, R., Burchall, J.J., and Hitchings, G.H. *Plasmodium berghei* dihydrofolate reductase: Isolation, properties, and inhibition by antifolates. *Mol. Pharmacol.*, **1969,** *5*:49–59.

Fidock, D.A., and Wellems, T.E. Transformation with human dihydrofolate reductase renders malaria parasites insensitive to WR99210 but does not affect the intrinsic activity of proguanil. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997,** *94*:10931–10936.

Fitch, C.D., Chan, R.L., and Chevli, R. Chloroquine resistance in malaria: Accessibility of drug receptors to mefloquine. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1979,** *15*:258–262.

Fivelman, Q.L., Butcher, G.A., Adagu, I.S., Warhurst, D.C., and Pasvol, G. Malarone treatment failure in *in vivo* confirmation of resistance of *Plasmodium falciparum* isolate from Lagos, Nigeria. *Malar. J.*, **2002,** *1*:1.

Fradin, M.S., and Day, J.F. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *347*:13–18.

Gardner, M.J., Hall, N., Fung, E., *et al*. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature*, **2002,** *419*:498–511.

Greenberg, J., Boyd, B.L., and Josephson, E.S. Synergistic effect of chlorguanide and sulfadiazine against *Plasmodium gallinaceum* in the chick. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1948,** *94*:60–64.

Hellgren, U., Berggren-Palme, I., Bergqvist, Y., and Jerling, M. Enantioselective pharmacokinetics of mefloquine during long-term intake of the prophylactic dose. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *44*:119–124.

Helsby, N.A., Edwards, G., Breckenridge, A.M., and Ward, S.A. The multiple-dose pharmacokinetics of proguanil. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1993,** *35*:653–656.

Hernandez-Diaz, S., Werler, M.M., Walker, A.M., and Mitchell, A.A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *343*:1608–1614.

Hitchings, G.H. Part II. Pyrimethamine: The use of an antimetabolite in the chemotherapy of malaria and other infections. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1960,** *1*:570–589.

Horowitz, H., and Carbonaro, C.A. Inhibition of the *Salmonella typhi* oral vaccine strain, Ty21a, by mefloquine and chloroquine. *J. Infect. Dis.*, **1992,** *166*:1462–1464.

Hudson, A.T., Dickins, M., Ginger, C.D., *et al*. 566C80: A potent broad spectrum antiinfective agent with activity against malaria and opportunistic infections in AIDS patients. *Drugs Exp. Clin. Res.*, **1991,** *17*:427–435.

Hughes, W.T., Gray, V.L., Gutteridge, W.E., *et al*. Efficacy of a hydroxynaphthoquinone, 566C80, in experimental *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990,** *34*:225–228.

Hughes, W.T., and Oz, H.S. Successful prevention and treatment of babesiosis with atovaquone. *J. Infect. Dis.*, **1995,** *172*:1042–1046.

Hussein, Z., Eaves, J., Hutchinson, D.B., and Canfield, C.J. Population pharmacokinetics of atovaquone in patients with acute malaria caused by *Plasmodium falciparum*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1997,** *61*:518–530.

Johann-Liang, R., and Albrecht, R. Safety evaluations of drugs containing artemisinin derivatives for the treatment of malaria. *Clin. Infect. Dis.*, **2003,** *36*:1626–1627.

Karle, J.M., Karle, I.L., Gerena, L., and Milhous, W.K. Stereochemical evaluation of the relative activities of the cinchona alkaloids against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1992,** *36*:1538–1544.

Lacy, M.D., Maguire, J.D., Barcus, M.J., *et al*. Atovaquone/proguanil therapy for *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in Indonesians who lack clinical immunity. *Clin. Infect. Dis.*, **2002,** *35*:92–95.

Limburg, P.J., Katz, H., Grant, C.S., and Service, F.J. Quinine-induced hypoglycemia. *Ann. Intern. Med.*, **1993,** *119*:218–219.

Ling, J., Baird, J.K., Fryauff, D.J., *et al*. and Naval Medical Research Unit 2 Clinical Trials Team. Randomized, placebo-controlled trial of atovaquone/proguanil for the prevention of *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium vivax* malaria among migrants to Papua, Indonesia. *Clin. Infect Dis.*, **2002,** *35*:825–833.

Looareesuwan, S., Viravan, C., Webster, H.K., *et al*. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1996,** *54*:62–66.

Looareesuwan, S., Wilairatana, P., Glanarongran, R., *et al*. Atovaquone and proguanil hydrochloride followed by primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1999b,** *93*:637–640.

McGready, R., Cho, T., Cho, J.J., *et al*. Artemisinin derivatives in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1998,** *92*:430–433.

Mehlotra, R.K., Fujioka, H., Roepe, P.D., *et al*. Evolution of a unique *Plasmodium falciparum* chloroquine-resistance phenotype in association with *pfcrt* polymorphism in Papua New Guinea and South America. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001,** *98*:12689–12694.

Miller, K.D., Greenberg, A.E., and Campbell, C.C. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *New Engl. J. Med.*, **1989,** *321*:65–70.

Mu, J., Ferdig, M.T., Feng, X., *et al*. Multiple transporters associated with malaria parasite responses to chloroquine and quinine. *Mol. Microbiol.*, **2003,** *49*:977–989.

Newton, P., Keeratithakul, D., Teja-Isavadharm, P., *et al*. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1999,** *93*:69–72.

Newton, P.N., Angus, B.J., Chierakul, W., *et al*. Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Clin. Infect. Dis.*, **2003a,** *37*:7–16.

Newton, P.N., Dondorp, A., Green, M., *et al*. Counterfeit artesunate antimalarials in Southeast Asia. *Lancet*, **2003b,** *362*:169.
Pappaioanou, M., Fishbein, D.B., Dreesen, D.W., *et al*. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New Engl. J. Med.*, **1986,** *314*:280–284.
Pearson, P.A., Piracha, A.R., Sen, H.A., and Jaffe, G.J. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*, **1999,** *106*:148–153.
Rathod, P.K., McErlean, T., and Lee, P.C. Variations in frequencies of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997,** *94*:9389–9393.
Rolan, P.E., Mercer, A.J., Tate, E., *et al*. Disposition of atovaquone in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *41*:1319–1321.
Schmidt, L.H., Crosby, R., Rasco, J., and Vaughan, D. Antimalarial activities of various 4-quinolonemethanols with special attention to WR-142,490 (mefloquine). *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1978,** *13*:1011–1030.
Shapiro, T.A., Ranasinha, C.D., Kumar, N., and Barditch-Crovo, P. Prophylactic activity of atovaquone against *Plasmodium falciparum* in humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1999,** *60*:831–836.
Sidhu, A.B., Verdier-Pinard, D., and Fidock, D.A. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria parasites conferred by *pfcrt* mutations. *Science*, **2002,** *298*:210–213.
Smoak, B.L., DeFraites, R.F., Magill, A.J., *et al*. *Plasmodium vivax* infections in U.S. Army troops: Failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1997,** *56*:231–234.
Srivastava, I.K., and Vaidya, A.B. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:1334–1339.
Stauffer, W., and Fischer, P.R. Diagnosis and treatment of malaria in children. *Clin. Infect. Dis.*, **2003,** *37*:1340–1348.
Sullivan, D.J. Jr., Matile, H., Ridley, R.G., and Goldberg, D.E. A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolines. *J. Biol. Chem.*, **1998,** *273*:31103–31107.
Torres, R.A., Weinberg, W., Stansell, J., *et al*. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin. Infect. Dis.*, **1997,** *24*:422–429.
Tran, T.H., Dolecek, C., Pfam, P.M., *et al*. Dihydroartemisinin–piperaquine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam: Randomized clinical trial. *Lancet*, **2004,** *363*:18–22.
Vaidya, A.B., and Mather, M.W. Atovaquone resistance in malaria parasites. *Drug Resist. Updat.*, **2000,** *3*:283–287.
Vercesi, A.E., Rodrigues, C.O., Uyemura, S.A., *et al*. Respiration and oxidative phosphorylation in the apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii*. *J. Biol. Chem.*, **1998,** *273*:31040–31047.
Wang, P., Sims, P.F., and Hyde, J.E. A modified *in vitro* sulfadoxine susceptibility assay for *Plasmodium falciparum* suitable for investigating Fansidar resistance. *Parasitology*, **1997,** *115*:223–230.
Ward, S.A., Helsby, N.A., Skjelbo, E., *et al*. The activation of the biguanide antimalarial proguanil co-segregates with the mephenytoin oxidation polymorphism: A panel study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1991,** *31*:689–692.
White, N. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **1999,** *354*:739–749.
Wichmann, O., Muehlen, M., Gruss, H., *et al*. Malarone treatment failure not associated with previously described mutations in the cytochrome b gene. *Malar. J.*, **2004,** *3*:14.
Winstanley, P.A., Watkins, W.M., Newton, C.R., *et al*. The disposition of oral and intramuscular pyrimethamine/sulphadoxine in Kenyan children with high parasitaemia but clinically non-severe falciparum malaria. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1992,** *33*:143–148.
Zhang, K., and Rathod, P.K. Divergent regulation of dihydrofolate reductase between malaria parasite and human host. *Science*, **2002,** *296*:545–547.
Zhao, X.J., Yokoyama, H., Chiba, K., *et al*. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 3-hydroxylation of quinine by human liver microsomes and nine recombinant human cytochromes P450. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996,** *279*:1327–1334.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Bateman, D.N., and Dyson, E.H. Quinine toxicity. *Adverse Drug React. Acute Poison. Rev.*, **1986,** *5*:215–233.
Breman, J.G. The ears of the hippopotamus: Manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2001,** *64*:1–11.
Bruce-Chwatt, L.J., Black, R.H., Canfield, C.J., *et al*. *Chemotherapy of Malaria*. World Health Organization, Geneva, **1986.**
Brueckner, R.P., Ohrt, C., Baird, J.K., and Milhous, W.K. 8-Aminoquinolines. In, *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*. (Rosenthal, P.J., ed.) Humana Press, Totowa, NJ, **2001,** pp. 123–151.
Carlton, J.M., Fidock, D.A., Djimde, A., *et al*. Conservation of a novel vacuolar transporter in *Plasmodium* species and its central role in chloroquine resistance of *P. falciparum*. *Curr. Opin. Microbiol.*, **2001,** *4*:415–420.
Coleman, M.D., and Coleman, N.A. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf.*, **1996,** *14*:394–405.
Danning, C.L., and Boumpas, D.T. Commonly used disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of inflammatory arthritis: An update on mechanisms of action. *Clin. Exp. Rheumatol.*, **1998,** *16*:595–604.
Ducharme, J., and Farinotti, R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine: Focus on recent advancements. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:257–274.
Easterbrook, M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int. Ophthalmol. Clin.*, **1999,** *39*:49–57.
Fazzi, P. Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Med.*, **2003,** *2*:311–320.
Giao, P.T., and de Vries, P.J. Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents. *Clin. Pharmacokinet.*, **2001,** *40*:343–373.
Ginsburg, H., and Golenser, J. Glutathione is involved in the antimalarial action of chloroquine and its modulation affects drug sensitivity of human and murine species of *Plasmodium*. *Redox Rep.*, **2003,** *8*:276–279.
Gregson, A., and Plowe, C. Mechanisms of resistance of malaria parasites to antifolates. *Pharmacol. Rev.* **2005,** *57*:117–145.
Hughes, C., Tucker, R., Bannister, B., and Bradley, D.J., and Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention for UK Travellers. Malaria prophylaxis for long-term travellers. *Commun. Dis. Public Health*, **2003,** *6*:200–208.
Kain, K.C., and Jong, E.C. Malaria prevention. In, *The Travel and Tropical Medicine Manual*. (Jong, E.C. and McMullen, R., eds.) Saunders, Philadelphia, **2003,** pp. 52–74.
Kasper, L.H. *Toxoplasma* infection. In, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. (Braunwald, E., Hauser, S.L., Fauci, A.S., *et al.*, eds.) McGraw-Hill, New York, **2001,** pp. 1222–1227.
Klayman, D.L. Qinghaosu (artemisinin): An antimalarial drug from China. *Science*, **1985,** *228*:1049–1055.
Krause, P.J. Babesiosis diagnosis and treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **2003,** *3*:45–51.
Krishna, S., and White, N.J. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine: Clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *30*:263–299.
Looareesuwan, S., Chulay, J.D., Canfield, C.J., and Hutchinson, D.B. Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): A review of its clinical development for treatment of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1999a,** *60*:533–541.
Meshnick, S.R. Artemisinin and its derivatives. In, *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*. (Rosenthal, P.J., ed.) Humana Press, Totowa, NJ, **2001,** pp. 191–201.
Miller, L.H., Baruch, D.I., Marsh, K., and Doumbo, O.K. The pathogenic basis of malaria. *Nature*, **2002,** *415*:673–679.
O'Neill, P.M., and Posner, G.H. A medicinal chemistry perspective on artemisinin and related endoperoxides. *J. Med. Chem.*, **2004,** *47*:2945–2964.
Olliaro, P., and Mussano, P. Amodiaquine for treating malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2003,** CD000016.

Olliaro, P.L., and Taylor, W.R. Antimalarial compounds: From bench to bedside. *J. Exp. Biol.*, **2003,** *206*:3753–3759.

Palmer, K.J., Holliday, S.M., and Brogden, R.N. Mefloquine: A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, **1993,** *45*:430–475.

Ralph, S.A., Van Dooren, G.G., Waller, R.F., *et al*. Tropical infectious diseases: Metabolic maps and functions of the *Plasmodium falciparum* apicoplast. *Nature Rev. Microbiol.*, **2004,** *2*:203–216.

Rennie, I.G. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf.*, **1993,** *9*:196–211.

Ridley, R.G. Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature*, **2002,** *415*:686–693.

Rocco, F. *The Miraculous Fever-Tree: Malaria and the Quest for a Cure that Changed the World*. HarperCollins, New York, **2003.**

Rosenthal, P.J., Sijwali, P.S., Singh, A., and Shenai, B.R. Cysteine proteases of malaria parasites: Targets for chemotherapy. *Curr. Pharm. Des.*, **2002,** *8*:1659–1672.

Sarkany, R.P. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin. Exp. Dermatol.*, **2001,** *26*:225–232.

Schlagenhauf, P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992–1998: A review. *J. Travel Med.*, **1999,** *6*:122–133.

Sibley, C.H., Hyde, J.E., Simms, P.F., *et al*. Pyrimethamine–sulfadoxine resistance in *Plasmodium falciparum*: What next? *Trends Parasitol.*, **2001,** *17*:582–588.

Sibley, L.D. Intracellular parasite invasion strategies. *Science*, **2004,** *304*:248–253.

Suh, K.N., Kain, K.C., and Keystone, J.S. Malaria. *Can. Med. Assoc. J.*, **2004,** *170*:1693–1702.

Taylor, W.R., and White, N.J. Antimalarial drug toxicity: A review. *Drug Saf.*, **2004,** *27*:25–61.

Thompson, M.J., White, N.J., and Jong, E.C. Malaria diagnosis and treatment. In, *The Travel and Tropical Medicine Manual*. (Jong, E.C. and McMullen, R., eds.) Saunders, Philadelphia, **2003,** pp. 269–288.

Tilley, L., Loria, P., and Foley, M. Chloroquine and other quinoline antimalarials. In, *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*. (Rosenthal, P.J., ed.) Humana Press, Totowa, NJ, **2001,** pp. 87–121.

Utzinger, J., Keiser, J., Shuhua, X., *et al*. Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003,** *47*:1487–1495.

White, N.J. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *41*:1413–1422.

White, N.J. Antimalarial drug resistance. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *113*:1084–1092.

Wiesner, J., Borrmann, S., and Jomaa, H. Fosmidomycin for the treatment of malaria. *Parasitol. Res.*, **2003a,** *90*(suppl.):71–76.

Wiesner, J., Ortmann, R., Jomaa, H., and Schlitzer, M. New antimalarial drugs. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003b,** *42*:5274–5293.

Winstanley, P. Modern chemotherapeutic options for malaria. *Lancet Infect. Dis.*, **2001,** *1*:242–250.

CAPÍTULO
40

QUIMIOTERAPIA DE INFECCIONES POR PROTOZOOS

Amebosis, Giardiosis, Tricomonosis, Tripanosomosis, Leishmaniosis y otras infecciones por protozoos

Margaret A. Phillips y Samuel L. Stanley, Jr.

Los seres humanos albergan protozoos parásitos de muy diversa índole que pueden ser transmitidos por insectos vectores, directamente desde otros mamíferos que actúan como reservorios, o de una persona a otra. Los protozoos se multiplican rápidamente en sus hospedadores y no se cuenta con vacunas eficaces contra ellos; los fármacos antiprotozoicos ("quimioterápicos") han sido los únicos elementos prácticos para tratar a las personas infectadas y disminuir la transmisión. El sistema inmunitario interviene decisivamente para proteger de las consecuencias patológicas de infecciones por protozoos (protozoosis). Como consecuencia, las infecciones de tipo oportunista por protozoos son notables en lactantes, cancerosos, personas que han recibido trasplantes, aquellas que han sido tratadas con inmunosupresores o extensamente con antibióticos, y sujetos con infección avanzada por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento de las infecciones por protozoarios en inmunodeficientes es particularmente difícil y los resultados son a menudo insatisfactorios.

Muchos de los fármacos antiprotozoicos se han utilizado durante años, a pesar de los principales avances en las ciencias biológicas que han tenido trascendencia en los conocimientos de los aspectos biológicos de los parásitos, las defensas del hospedador y los mecanismos patógenos. Aún no se cuenta con agentes satisfactorios para tratar protozoosis importantes como la tripanosomosis africana (enfermedad del sueño) y la enfermedad de Chagas crónica. Muchos medicamentos antiprotozoicos eficaces son tóxicos en sus dosis terapéuticas, problema exacerbado por la resistencia a fármacos, cada vez más frecuente. La aparición de la resistencia mencionada también impone un grave peligro a los antiprotozoicos mejor tolerados de uso corriente. Por desgracia, muchas de las enfermedades en cuestión afectan a personas pobres en países en desarrollo y son muy escasos los incentivos económicos que tienen las compañías farmacéuticas para la síntesis de nuevos antiparasitarios. De hecho, son muy escasos los nuevos agentes disponibles y uno, la *nitazoxanida*, constituye el primer producto sintetizado y aprobado específicamente contra protozoosis (distintas del paludismo) en un decenio. Los científicos y los médicos que laboran en este terreno deben ser creativos y en vez de enfocar su atención a medicamentos obtenidos originalmente para otras indicaciones (como *anfotericina* y *miltefosina* contra la leishmaniosis), han comenzado a estudiar productos de investigación que han sido suministrados directamente de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en Estados Unidos o productos fabricados para uso veterinario, y así identificar a nuevos antiparasitarios.

En este capítulo se describen de manera breve las protozoosis más importantes de los seres humanos, distintas del paludismo y los fármacos usados para combatirlas.

INTRODUCCIÓN A LAS INFECCIONES POR PROTOZOOS EN SERES HUMANOS

Amebosis. La amebosis ataca 10% de la población mundial, aproximadamente; causa enfermedad invasora en unos 50 millones de personas y la muerte de unas 100 000 de ese grupo, cada año. En Estados Unidos se observa con mayor frecuencia en los estados de la frontera con México y en personas que viven en la pobreza, apiñamiento y en áreas con desaseo y deficiente sanidad. De las personas infectadas se han aislado dos especies de *Entamoeba* morfológicamente idénticas pero con diferencias genéticas (*E. histolytica* y *E. dispar*). Las proporciones en que surgen varían a nivel mundial, pero *E. dispar* causa, en promedio, 90% de las infecciones de seres humanos, en tanto que *E. histolytica* causa sólo 10%. Sin embargo, únicamente ésta es capaz de ocasionar enfermedad y, por tanto necesitar tratamiento. Los dos microorganismos se diferencian mediante prueba de inmunosorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay,* ELISA) para detección de antígeno o por el diagnóstico basado en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR). Los seres humanos son los únicos hospedadores identificados de tales protozoos, pero son transmitidos

casi exclusivamente por la vía fecal-oral. Los quistes de *E. histolytica* ingeridos, que están en alimentos o agua contaminados, sobreviven en el contenido ácido del estómago y se transforman en *trofozoítos* que residen en el colon. La culminación de la infección por *E. histolytica* es variable. Muchos sujetos siguen sin mostrar síntomas, pero excretan los quistes infectantes de modo que se vuelven la fuente de nuevas infecciones. En otras personas, los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la mucosa del colon y como resultado surgen colitis y diarrea sanguinolenta (disentería amebiana). En una porción menor de enfermos, los trofozoítos de *E. histolytica* invaden a través de la mucosa del colon, llegan a la circulación porta y alcanzan el hígado, en el cual se establecen para formar un absceso amebiano.

El elemento fundamental del tratamiento contra la amebosis es el compuesto nitroimidazólico *metronidazol* o sus análogos *tinidazol* y *ornidazol*. Metronidazol y tinidazol son los únicos nitroimidazoles que se distribuyen en Estados Unidos y son los fármacos más indicados para tratar colitis amebiana, absceso hepático por amibas y cualquier otra forma extraintestinal de amebosis. En la actualidad se usan rara vez otros agentes como la dehidroemetina y la cloroquina para tratar la colitis o el absceso amebiano de hígado y se reservan únicamente para situaciones muy raras en que está contraindicado el metronidazol. Este último fármaco se absorbe satisfactoriamente en el intestino, pero quizá sus niveles no alcancen rango terapéutico en el interior del colon, y sea menos eficaz contra los quistes. Por tal razón, los sujetos con amebosis (colitis amebiana o absceso hepático amebiano), también deben recibir un agente con acción luminal que erradique cualquier trofozoíto de *E. histolytica* que esté en el interior del intestino. Los agentes luminales también se utilizan para tratar individuos asintomáticos pero que están infectados por *E. histolytica*. Dos agentes eficaces con acción luminal son el aminoglucósido *paromomicina,* que no es absorbido, y el yodoquinol, una 8-hidroxiquinolina. No se distribuye ya en Estados Unidos el *furoato de diloxanida,* considerado como el agente luminal más indicado contra la amebosis. La nitazoxanida (ALINIA), fármaco aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiosis también muestra actividad contra *E. histolytica*.

Giardiosis. La giardiosis, causada por el protozoo flagelado *Giardia intestinalis,* muestra prevalencia a nivel mundial y es la protozoosis intestinal notificada con mayor frecuencia en Estados Unidos (Farthing, 1996). El sujeto se infecta después de ingerir quistes del parásito que están en el agua o los alimentos contaminados por heces. La giardiosis es una zoonosis y los quistes provenientes de los animales o de personas infectados contaminan los abastos de agua que se usan en instalaciones de recreo y el agua potable. *Giardia* fue la causa más común de brotes de diarrea que tuvieron su origen en el consumo de agua en Estados Unidos, entre 1978 y 1991 (Lengerich *et al.,* 1994). Es especialmente común en niños de guarderías y salas de cuna la transmisión por la vía fecal-oral y también en personas recluidas en instituciones sanitarias y homosexuales varones.

La infección por *Giardia* origina tres síndromes: un estado de portador asintomático; la diarrea aguda que cede por sí sola, o la diarrea crónica. La situación más frecuente es la infección asintomática; las personas con ella excretan quistes de *Giardia* y sirven de fuente de contagio de nuevas infecciones. Casi todos los adultos con infección sintomática terminarán por mostrar un cuadro agudo que cede por sí solo, con expulsión de heces fétidas y acuosas, con distensión abdominal y expulsión de gases. Sin embargo, una proporción significativa de ellos terminará por mostrar un síndrome de diarrea crónica (con más de dos semanas de enfermedad) con signos de malabsorción (esteatorrea) y pérdida ponderal.

El diagnóstico de giardiosis se corrobora por identificación de los quistes o los trofozoítos en muestras de heces o de trofozoítos en contenido duodenal. Por lo común se obtienen buenos resultados con productos antiprotozoicos como el metronidazol en un ciclo de cinco días, aunque a veces habrá que repetir el ciclo o prolongarlo en algunos casos. Es probable que una sola dosis de tinidazol (TINDAMAX) sea mejor que el metronidazol para tratar la giardiosis. La paromomicina, aminoglucósido no absorbible, se ha utilizado para tratar a embarazadas y con ello evitar cualquier efecto mutágeno posible de otros medicamentos. En fecha reciente se aprobó el uso de nitazoxanida (*salicilamida* de *N*-[*nitrotiazolil*]) y tinidazol para tratar la giardiosis en niños inmunocompetentes menores de 12 años. Ambos se suman a la *furazolidona* como únicos fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration (FDA)* para tratar la giardiosis.

Tricomonosis. La tricomonosis es causada por *Trichomonas vaginalis,* protozoo flagelado. Habita las vías genitourinarias de humanos hospedadores, en las que causa vaginitis en mujeres y, en contadas ocasiones, uretritis en varones. La tricomonosis es una enfermedad de transmisión sexual, con más de 200 millones de infectados en el mundo y por lo menos tres millones de mujeres afectadas en Estados Unidos cada año. La infección por *Trichomonas* se ha vinculado con un mayor peligro de contagio de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Solamente se han identificado en las secreciones infectadas las formas de *trofozoíto* de *T. vaginalis*. El metronidazol sigue siendo el medicamento más indicado para tratar la tricomonosis. Sin embargo, se han vuelto cada vez más frecuentes los casos de ineficacia terapéutica, por la aparición de microorganismos resistentes al metronidazol (Dunne *et al.,* 2003). En fecha reciente en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de tinidazol, otro nitroimidazol, que al parecer es mejor tolerado que el metronidazol, y se le ha utilizado con buenos resultados en dosis mayores para tratar la infección por *T. vaginalis* resistente a metronidazol (Sobel *et al*., 2001). La nitazoxanida es activa contra *T. vaginalis in vitro,* pero no se han hecho con ella estudios en seres humanos y no se le ha aprobado para el tratamiento de la tricomonosis.

Toxoplasmosis. La toxoplasmosis es una infección zoonótica cosmopolita causada por el protozoo intracelular obligado *Toxoplasma gondii* (Montoya y Liesenfeld, 2004). Los gatos y otros felinos son los hospedadores naturales, pero se han identificado quistes hísticos *(bradizoítos)* en todas las especies de mamíferos estudiadas. Las cuatro vías de infección más comunes en los humanos son: 1) ingestión de carne mal cocida que contiene quistes hísticos; 2) ingestión de sustancias vegetales contaminadas con tierra que contiene *ovocistos* infectantes; 3) contacto oral directo con excremento de gatos del que se dispersan los ovoquistes, y 4) infección fetal transplacentaria con *taquizoítos* de la gestante con infección aguda.

La infección primaria por *T. gondii* produce signos clínicos en 10%, aproximadamente, de personas inmunocompetentes. El cuadro agudo suele ceder por sí solo y rara vez se necesita tratamiento. Sin embargo, los individuos inmunodeficientes están en peligro de presentar encefalitis por *Toxoplasma,* por reactivación de los quistes hísticos depositados en el encéfalo. La mayor parte de los casos de la encefalitis mencionada se identifican en sujetos con SIDA en quienes la enfermedad es fatal si no se detecta y trata apropiadamente. Son muy variables las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita, pero el signo identificado con mayor frecuencia es la coriorretinitis que puede surgir decenios después de la exposición perinatal. El tratamiento primario de la encefalitis por *Toxoplasma* consiste en dos antifolatos, *pirimetamina* y *sulfadiazina,* junto con *ácido folínico* (LEUCOVORIN). A pesar de ello, es necesario interrumpir el tratamiento en 40% de los enfermos, aproximadamente, por efectos tóxicos producidos predominantemente por las sulfas. En estos casos, en vez de sulfadiazina se podrá utilizar *clindamicina* sin que pierda su eficacia. Otros regímenes combinan *azitromicina, claritromicina, atovacuona* o *dapsona* con *trimetoprim-sulfametoxazol* o pirimetamina y ácido folínico, que son menos tóxicos pero también menos eficaces que la combinación de pirimetamina y sulfadiazina.

La *espiramicina,* que se concentra en tejido placentario, se usa para tratar la toxoplasmosis adquirida aguda en embarazadas, con el fin de

evitar la transmisión al feto. Si se detecta la infección de este último, se administra a la madre la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico (sólo después de las primeras 12 a 14 semanas de la gestación), y también al neonato en el periodo posnatal.

Criptosporidiosis. Los criptosporidios son parásitos protozoicos coccidiósicos que originan diarrea en algunas especies animales, incluidos los seres humanos (Ramirez *et al.*, 2004). Su nomenclatura está en evolución, pero al parecer *Cryptosporidium parvum* y el recién designado *C. hominis* originan casi todas las infecciones en los seres humanos. Los *ovocistos* infectantes en las heces pueden propagarse por contacto directo de una persona con otra o por abastos de agua contaminada; esta última se identifica como una vía establecida de la infección epidémica. Los grupos en peligro incluyen viajeros, niños atendidos en guarderías, homosexuales varones, personas que manipulan animales, veterinarios y otro personal sanitario. Los sujetos inmunodeficientes son especialmente vulnerables. Una vez ingerido el quiste maduro es digerido y libera *esporozoítos* que invaden las células epiteliales del hospedador, y penetran la membrana celular, pero en realidad no llegan al citoplasma. En casi todos los enfermos la infección cede por sí sola. Sin embargo, en individuos con SIDA y otras personas inmunodeficientes, la diarrea secretoria con gran volumen de heces puede obligar a hospitalización y a emprender medidas de sostén para evitar el desequilibrio grave de electrólitos y la deshidratación.

El método más eficaz contra la criptosporidiosis en enfermos de SIDA es restaurar su función inmunitaria por medio de productos antirretrovíricos fuertemente activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) (*véase* cap. 50). La *nitazoxanida* ha sido activa para tratar la criptosporidiosis en niños inmunocompetentes y quizá sea eficaz también en adultos con esa misma característica (Rossignol *et al.*, 2001). No se ha definido con nitidez su eficacia en los niños y en los adultos con infección por VIH y SIDA, y al parecer, cuanto menor sea el número de linfocitos CD4, menor posibilidad habrá que la persona mejore con la nitazoxanida (Rossignol *et al.*, 1998; Bailey y Erramouspe, 2004). Sin embargo, es el único fármaco en Estados Unidos aprobado para el tratamiento de la criptosporidiosis. Se han utilizado para combatir dicha enfermedad en enfermos de SIDA la *paromomicina* o su combinación con *azitromicina*, pero en un estudio comparativo y aleatorizado la sola paromomicina no fue más eficaz que el placebo para tal indicación (Hewitt *et al.*, 2000).

Tripanosomosis. La tripanosomosis africana o "enfermedad del sueño" es causada por subespecies del hemoflagelado *Trypanosoma brucei* transmitido por las moscas hematófagas del género *Glossinia* (glosinas o tsetsé). Circunscrita en gran medida a África al sur del Sahara, causa enfermedades graves de seres humanos, también amenaza al ganado *(nagana)* y origina malnutrición proteínica. Sin tratamiento la infección en personas es letal. Gracias a la vigilancia estricta, a la erradicación de los vectores y al tratamiento temprano en los comienzos del decenio de 1960, la prevalencia de la enfermedad africana llegó a su punto más bajo. Sin embargo, la relajación de tales medidas, junto con los desplazamientos masivos de población y el caos en la infraestructura social por conflictos armados, hicieron que reapareciera la enfermedad en el decenio de 1990 (Welburn y Odiit, 2002; Abel *et al.*, 2004; Kennedy, 2004). Se ha calculado que 300 000 a 500 000 africanos tienen la infección y más de 60 millones están en peligro de padecerla. Es muy rara en personas que vuelven a Estados Unidos después de un viaje y es difícil diagnosticar su forma más crónica (Lejon *et al.*, 2003). El parásito es totalmente extracelular y la infección incipiente en humanos se caracteriza por la presencia de parásitos en fase de réplica en la corriente sanguínea o linfa, sin afección del sistema nervioso central (SNC) (etapa 1). Los síntomas de la enfermedad incipiente incluyen un cuadro febril, linfadenopatía, esplenomegalia y a veces miocarditis que es consecuencia de la diseminación generalizada de los parásitos. La etapa 2 se caracteriza por ataque del sistema nervioso central. Se han detectado dos tipos de tripanosomosis africana: la de África del Este (rhodesiense) y la de África del Oeste (gambiense), causadas por *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense*, respectivamente. La primera variedad produce una forma progresiva y que causa la muerte a corto plazo, caracterizada por el ataque temprano del SNC y con frecuencia insuficiencia cardíaca terminal; la segunda variedad origina un cuadro que se caracteriza por ataque ulterior del SNC y un curso más duradero que evoluciona hasta presentar los síntomas clásicos de enfermedad del sueño en un lapso de meses o años. Los síntomas del sistema nervioso incluyen confusión, coordinación deficiente, déficit sensitivos en una variedad de signos psiquiátricos, alteración del ciclo del dormir y evolución final al coma y la muerte.

Se contaba con cuatro fármacos para tratar la enfermedad del sueño, pero solamente uno, la *eflornitina*, se obtuvo desde el decenio de 1950 (Fries y Fairlamb, 2003; Fairlamb, 2003; Legros *et al.*, 2002; Bouteille *et al.*, 2003). El fármaco estándar para tratar la enfermedad incipiente es la *pentamidina* en el caso de *T. brucei gambiense* y la suramina en el de *T. brucei rhodesiense*. Los dos agentes no son eficaces contra la enfermedad en etapa tardía y el tratamiento estándar en la fase de ataque del SNC es el *melarsoprol*, fuertemente tóxico, que origina una encefalopatía reactiva letal en 2 a 10% de enfermos tratados. Además, los pacientes que no respondieron se encuentran cada vez más originando un número mayor de casos de ineficacia terapéutica (Maser *et al.*, 2003). Los tres compuestos deben ser administrados por vía parenteral durante largo tiempo (Pépin y Milord, 1994). La eflornitina, obtenida originalmente como agente antineoplásico, constituye la única alternativa para tratar la enfermedad tardía; es un inhibidor irreversible de la descarboxilasa de ornitina, enzima decisiva para el metabolismo de poliaminas. Ha tenido notable eficacia contra las etapas incipiente y tardía de la infección de humanos por *T. brucei gambiense* (Pépin y Milord, 1994; Fries y Fairlamb, 2003; Burri y Brun, 2003). Como aspecto notable tiene mucho menos efectos adversos que el melarsoprol y es eficaz en individuos en quienes ha sido ineficaz la terapia con melarsoprol. Sin embargo, es un agente caro y difícil de administrar, lo cual ocasiona problemas de disponibilidad que han limitado su uso. Además, no es eficaz como fármaco único para tratar infecciones por *T. brucei rhodesiense* (*véase* más adelante en este capítulo). *T. brucei* presenta diversos "blancos" moleculares atractivos para que actúen fármacos selectos, pero son pocos los que han tenido ventaja práctica a pesar de que han sido promisorios en sistemas experimentales y modelos animales (Wang, 1995; Fries y Fairlamb, 2003; Fairlamb, 2003).

La *tripanosomosis americana* o *enfermedad de Chagas*, una infección zoonótica causada por *Trypanosoma cruzi*, afecta a 18 a 20 millones de personas desde México hasta Chile y Argentina (Urbina y Docambo, 2003; Rodriques-Coura y de Castro; Fairlamb, 2003), países en que la forma crónica de la enfermedad en adultos constituye una causa importante de miocardiopatía, megaesófago, megacolon y muerte. Las chinches triatómidas hematófagas que infectan las viviendas pobres en zonas rurales son las que más a menudo transmiten la infección a niños de corta edad; también puede haber transmisión transplacentaria en áreas endémicas.

La enfermedad puede reactivarse en personas que presentan inmunosupresión después de trasplante de órganos o por alguna infección (como SIDA), leucemia y otras neoplasias. En Estados Unidos se han notificado casos de infección por *T. cruzi* en individuos trasplantados o que han recibido transfusiones de sangre, país en el que según cálculos, 300 000 inmigrantes portan la enfermedad. La infección aguda se manifiesta por un nódulo doloroso y elevado en la piel *(chagoma)* en el sitio de la inoculación; pueden faltar otros signos o variar, desde fiebre, adenitis, erupciones cutáneas y hepatoesplenomegalia, hasta (rara vez) miocarditis aguda y muerte. Los *tripomastigotes* metacíclicos invasores penetran las células del hospedador, en particular los macrófagos, en las cuales proliferan hasta la forma de *amastigotes;* éstos se diferencian en tripomastigotes que penetran en la corriente sanguínea. Los tripomasti-

gotes circulantes no se multiplican hasta que invaden otra célula o son ingeridos por un insecto vector durante una hemoingestión. Después de la recuperación de la infección aguda, que dura semanas o meses, la persona por lo común permanece asintomática durante años a pesar de mostrar parasitemia esporádica. En ese lapso, en la sangre puede transmitir los parásitos a quienes la reciban en transfusión, y accidentalmente a trabajadores de laboratorio. Conforme envejecen, una fracción cada vez mayor de adultos termina por mostrar enfermedad crónica del corazón y de vías gastrointestinales. La destrucción progresiva de las células del miocardio y las neuronas del plexo mientérico son consecuencia del tropismo especial que tiene *T. cruzi* por miocitos. No se sabe si alguna respuesta autoinmunitaria no definida contribuye también a la patogenia de la enfermedad de Chagas, en particular porque estudios recientes con técnicas mejores indicaron la presencia de *T. cruzi* en sitios de lesiones cardíacas. Sin embargo, las defensas inmunológicas y en particular las de tipo celular intervienen para modular la evolución de la enfermedad. Para combatir la infección se utilizan dos fármacos nitroheterocíclicos, el *nifurtimox* (se le puede conseguir como producto nuevo en investigación, en un protocolo del servicio farmacéutico de los CDC) y el *benznidazol*. Los dos agentes suprimen la parasitemia y pueden curar la fase aguda de la enfermedad de Chagas en 60 a 80% de los casos. Sin embargo, no hay consenso acerca de su utilidad para tratar la infección crónica. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento puede lograr la cura parasitológica (incluidos casos avanzados), y como dato importante, a pesar de que sigan detectando parásitos por medio de PCR y pruebas serológicas, el tratamiento con los dos fármacos podrá disminuir los síntomas clínicos. Las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que los sujetos con la fase aguda o crónica reciente deben recibir tratamiento. En el caso de que la enfermedad esté en fase crónica tardía (después de 10 años), es poco probable la cura parasitológica y no hay consenso sobre la forma de tratar a los enfermos. Ambos son tóxicos y es necesario administrarlos por largo tiempo. La susceptibilidad al nifurtimox y al benznidazol varía en los microorganismos aislados en estudios de campo. Además, en el laboratorio se puede inducir la resistencia a los dos. Los dos medicamentos generan radicales libres intracelulares, pero no se han identificado en detalle sus mecanismos de acción y de resistencia. Sin duda, se necesitan fármacos nuevos con mayor potencia contra parásitos en la fase crónica, y con menores efectos tóxicos. Se ha demostrado que diversos antimicóticos triazólicos que inhiben la biosíntesis de esterol poseen actividad satisfactoria contra *T. cruzi* en modelos animales y están en fase de valoración inhibidores de la proteasa de cisteína (cruzipaína) para tratar la enfermedad de Chagas por parte del Institute for One World Health. Sin embargo, al no contar con nuevos fármacos, se ha recurrido a otras medidas como la intensificación de la erradicación de los vectores y la mejoría de las instalaciones caseras para disminuir sustancialmente la transmisión de la enfermedad de Chagas en Brasil, Chile y Venezuela (Organización Mundial de la Salud, 1999).

Leishmaniosis. La leishmaniosis es una zoonosis compleja transportada por vectores y causada por unas 20 especies distintas de protozoos intramacrófagos obligados del género *Leishmania* (Croft y Coombs, 2003; Fairlamb, 2003; Meyerhoff, 1999). Los mamíferos pequeños y los caninos por lo común actúan como reservorios de los patógenos y se pueden transmitir a los humanos por las picaduras de unas 30 especies de mosquitos flebótomos hembra. Formas diversas de leishmaniosis afectan personas del sur de Europa y muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo. Los *promastigotes*, libres, flagelados extracelulares regurgitados por las moscas al chupar, penetran en el hospedador, en el que se unen a macrófagos hísticos y son fagocitados por ellos. En su interior se transforman en *amastigotes* que residen y se multiplican dentro de los fagolisosomas hasta que se rompe la célula. En este momento los amastigotes liberados propagan la infección al invadir más macrófagos. Los amastigotes succionados por las moscas en la sesión hematófaga se transforman de nuevo en promastigotes y así completan el ciclo de transformación. El síndrome particular de enfermedad localizada o el de tipo sistémico causado por *Leishmania* depende de la especie o subespecie del parásito infectante, la distribución de los macrófagos infectados y en particular la respuesta inmunitaria del hospedador. En orden creciente de afección sistémica y posible gravedad clínica, se han clasificado los principales síndromes de leishmaniosis en seres humanos de *cutáneos, mucocutáneos, cutáneos difusos* y *viscerales (kala azar)*. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor a la leishmaniosis como una infección vinculada con SIDA por oportunistas (Berman, 1997).

En fecha reciente se hizo una revisión de la clasificación, cuadro clínico, evolución y tratamiento de diversos síndromes por leishmaniosis en humanos, además de los aspectos bioquímicos e inmunológicos del parásito y el hospedador, que surgen con la quimioterapia (Herwaldt, 1999; Croft y Coombs, 2003). Por lo regular las formas cutáneas de la leishmaniosis ceden por sí solas y se sabe de curaciones en término de tres a 18 meses después de la infección. Sin embargo, dicha forma de la enfermedad suele dejar cicatrices antiestéticas. Las formas mucocutánea, cutánea difusa y visceral de la enfermedad no muestran resolución sin tratamiento. La leishmaniosis visceral causada por *L. donovani* es letal sin tratamiento. En varias revisiones se ha descrito en fecha reciente la lista de fármacos actuales que son útiles para tratar todas las formas de leishmaniosis (Berman, 2003; Croft y Coombs, 2003, Fries y Fairlamb, 2003). El fármaco clásico contra todas las especies de *Leishmania* es el *antimonio pentavalente*; sin embargo, se ha observado una resistencia cada vez más frecuente a tal compuesto. La *anfotericina B* en liposomas es un agente muy eficaz contra la leishmaniosis visceral y sigue siendo el fármaco más indicado contra la enfermedad resistente a los compuestos con antimonio, si bien su elevado costo ha constituido un obstáculo para su empleo en personas (*véase* cap. 48). Como dato importante, el tratamiento de la leishmaniosis está en fase de presentar cambios trascendentes gracias a los buenos resultados del primer agente activo después de ingerido, la *miltefosina*, en estudios en humanos (Sundar *et al.*, 2002; Jha *et al.*, 1999). En 2002 la miltefosina fue aprobada en la India para tratar la leishmaniosis visceral. Al parecer también es un fármaco promisorio para combatir la enfermedad cutánea y para tratar perros, que constituyen un reservorio importante del trastorno. La paromomicina y la pentamidina se han utilizado con buenos resultados como agentes parenterales contra la enfermedad visceral, si bien la utilidad de la segunda ha sido menoscabada por sus efectos tóxicos. Las presentaciones tópicas de la paromomicina en combinación recientemente con *gentamicina* también han sido eficaces contra la enfermedad cutánea, en estudios realizados en el Walter Reed Institute of Research.

Otras infecciones por protozoos. En este apartado se expondrán solamente algunas de las protozoosis menos frecuentes de los seres humanos.

La *babesiosis* causada por *Babesia microti* o *B. divergens* es una zoonosis transmitida por garrapatas, y el cuadro clínico se asemeja superficialmente al del paludismo, porque los parásitos invaden los eritrocitos, producen un cuadro febril, hemólisis y hemoglobinuria. La infección suele ser de poca intensidad y cede por sí sola, pero puede ser grave o incluso letal en personas sin bazo o con inmunodeficiencia profunda. La terapia recomendada incluye una combinación de *clindamicina* y *quinina*, pero también tiene la misma eficacia la combinación de azitromicina y atovacuona en adultos con babesiosis, y conlleva menos efectos adversos (Krause *et al.*, 2000).

La *balantidiosis*, causada por el protozoo ciliado *Balantidium coli*, es una infección del colon que puede ser confundida con la amebosis. Sin embargo, a diferencia de esta última, suele mejorar con la administración de *tetraciclina*.

Isospora belli, un parásito coccidio, causa diarrea en sujetos con SIDA, que mejora con la administración de *trimetoprim-sulfametoxazol*. *Cyclospora cayetanensis*, otro coccidio, causa diarrea que cede por sí sola en hospedadores normales y a veces origina diarrea duradera en individuos con SIDA. También es susceptible a la acción de trimetoprim-sulfametoxazol. Los microsporidios son hongos eucariontes unicelulares y parásitos, esporógenos, que pueden originar diversos síndromes patológicos, entre otros, diarrea en personas inmunodeficientes. Las infecciones por microsporidios del género *Encephalitozoon*, que incluye *E. hellum*, *E. intestinalis* y *E. cuniculi*, han sido tratadas satisfactoriamente con *albendazol*, derivado de *benzamidol* e inhibidor de la polimerización de la tubulina β (Gross, 2003) (*véase* cap. 41). Se ha tratado adecuadamente con *fumagilina*, un antibiótico, a personas inmunodeficientes con microsporidosis intestinal causada por *E. bieneusi* (que no había mejorado satisfactoriamente con albendazol) (Molina *et al.*, 2002).

ANFOTERICINA

En el capítulo 48 se exponen los aspectos farmacológicos, presentaciones y características toxicológicas de la anfotericina. En este apartado se expondrán sólo las propiedades del fármaco, que son pertinentes para su empleo en la leishmaniosis.

Efectos antiprotozoicos. En 1997 en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de anfotericina B en liposomas (AMBISOME) para tratar la leishmaniosis visceral. La anfotericina es un antileishmaniósico muy eficaz que cura prácticamente todos los casos de leishmaniosis visceral, en estudios clínicos, y se ha tornado el fármaco más indicado para individuos resistentes a los compuestos con antimonio (Berman, 2003; Fries y Fairlamb, 2003). El fármaco no ha sido útil contra la leishmaniosis cutánea o de mucosas, lo que posiblemente dependa de aspectos farmacocinéticos. Las preparaciones lípidas del medicamento han disminuido su toxicidad, pero el costo del mismo y las dificultades de administración siguen constituyendo un problema en regiones endémicas.

El mecanismo de acción de la anfotericina contra las leishmanias es semejante a la base de sus actividades antimicóticas (*véase* cap. 48). Establece complejos con precursores de ergosterol en la membrana celular y forma poros que permiten la penetración de iones en la célula. La leishmania tiene una composición de esteroles similar a la de los hongos patógenos, y el fármaco se liga a dichos esteroles preferentemente y no al colesterol del hospedador. No se ha observado resistencia significativa al medicamento después de unos 30 años de usarlo como antimicótico.

Usos terapéuticos. La dosis recomendada para tratar la leishmaniosis visceral es de 3 mg/kg de peso al día por vía intravenosa, los días uno a cinco, 14 y 21, momento en que la dosis se aumenta a 4 mg/kg y se amplía los días uno a cinco, 10, 17, 24, 31 y 38 en el caso de pacientes inmunodeprimidos (Fairlamb, 2003). Se han estudiado ciclos más breves, y han tenido eficacia satisfactoria y pudieran ser una alternativa con un costo menor. Hubo índices de curación de 93 y 89% con ciclos de cinco días de dosis de 7.5 y 3.75 mg/kg, respectivamente y con una sola inyección de 5 mg/kg se logró cura de 91% de los enfermos en una investigación que incluyó 46 personas (Berman, 2003).

CLOROQUINA

En el capítulo 39 se señalan los aspectos farmacológicos y toxicológicos de la cloroquina. Aquí sólo serán señaladas las características del medicamento pertinentes para uso en la amebosis.

La cloroquina ejerce efecto tóxico directo en los trofozoítos de *E. histolytica* y es concentrada fuertemente en el interior del hígado de tal forma que constituye un fármaco eficaz contra los abscesos amebianos de dicha víscera. Sin embargo, no tiene tanta eficacia como el metronidazol, y se le usará para tratar los abscesos mencionados sólo si están contraindicados o no se dispone del metronidazol u otro compuesto nitroimidazólico. La cloroquina no es eficaz contra la amebosis intestinal porque se absorbe en el intestino delgado y sus concentraciones en el interior y la pared del colon son pequeñas. Toda persona que la reciba para tratar un absceso amebiano de hígado también debe recibir un agente con acción luminal (paromomicina o yodoquinol) para eliminar la colonización de intestinos por *E. histolytica*.

El ciclo terapéutico corriente con el fosfato de cloroquina en la amebosis intestinal en adultos es de 1 g/día durante dos días, y a ellos seguirán 500 mg/día por dos o tres semanas, como mínimo. Dada la escasa toxicidad del medicamento la dosis mencionada se puede aumentar o repetir el ciclo si es necesario.

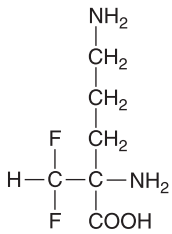
FUROATO DE DILOXANIDA

El fármaco mencionado (FURAMIDE) es el éster furoato de diloxanida, derivado de la dicloroacetamida. Es un agente muy eficaz con acción luminal en el tratamiento de la infección por *E. histolytica*, pero no se le distribuye actualmente en Estados Unidos. Convendría que el lector consultara la décima edición de esta obra, si desea detalles del agente.

EFLORNITINA

Historia. La eflornitina (difluorometilornitina α, DFMO, ORNIDYL) es un inhibidor catalítico irreversible (suicida) de la descarboxilasa de ornitina, enzima que cataliza la primera fase "cineticolimitante" en la biosíntesis de las poliaminas (Marton y Pegg, 1995; Igarashi y Kashiwagi, 2000; Seiler, 2003). Para la división y la diferenciación normales de las células se necesitan poliaminas como la putrescina, la espermidina, y en los mamíferos, la espermina. En los tripanosomas se necesita como poliamina adicional la espermidina para la síntesis de tripanotiona, que es un conjugado de espermidina y glutatión que reemplaza muchas de las funciones del glutatión en el parásito (Fries y Fairlamb, 2003; Fairlamb, 2003). En modelos animales e *in vitro* la eflornitina detiene el crecimiento de algunos tipos de células tumorales y así ha sentado las bases para su evaluación como agente antineoplásico en seres humanos (Seiler, 2003). El descubrimiento de que curaba las infecciones por *T. brucei* en roedores atrajo en primer lugar la atención hacia la biosíntesis de poliaminas del protozoo como "blanco" potencial para acción quimioterápica (Bacchi *et al.*, 1980). En la actualidad se utiliza a la eflornitina para tratar la tripanosomosis gambiense causada por *T. brucei gambiense* (Fries y Fairlamb, 2003; Fairlamb, 2003; Pépin y Milord, 1994; Mpia y Pépin, 2002; Burri y Brun, 2003). El fármaco suele tener capacidad curativa incluso en las etapas tardías de la infección SNC resistente a tripanocidas arsenicales. A diferencia de ello, el compuesto es en gran medida ineficaz contra la tripanosomosis rhodesiense, y su elevado costo, aunado a deficiencias de su producción y el difícil régimen terapéutico, han frenado su aplicación en el campo (Burri y Brun, 2003). Sin embargo, investigaciones recientes han renovado el interés sobre la capacidad de la eflornitina como agente quimiopreventivo en personas que muestran alto riesgo de diversos cánceres epiteliales (Meyskens y Gerner, 1999) y también como depilatorio para disminuir el vello facial en mujeres (Wickware, 2002). La distribución del compuesto para esta última aplicación ha logrado que haya un abasto estable del mismo, en la OMS, hasta 2006. En Estados Unidos ya no se distribuye la eflorni-

tina para uso sistémico, pero se consigue para tratar la tripanosomosis gambiense con una solicitud especial a la OMS o desde la farmacia de los CDC. La estructura química del fármaco es:



EFLORNITINA

Efectos antitripanosomósicos. Los efectos de la eflornitina han sido evaluados en infecciones por *T. brucei* resistente o susceptible a fármacos *in vitro* y en infecciones con los mismos parásitos en modelos de roedor (Fries y Fairlamb, 2003; Fairlamb, 2003). La eflornitina es un agente citostático con múltiples efectos bioquímicos en los tripanosomas, consecuencia de la disminución de poliaminas. El nivel de putrescina, una poliamina, llega a no ser detectable, en tanto que los de espermidina y tripanotiona disminuyen 25 a 50% y se altera el metabolismo de la metionina. Cabría esperar que la disminución de las poliaminas o de la tripanotiona fuera letal para las células, según estudios genéticos, en que se han alterado los genes en la vía de la biosíntesis. Como consecuencia, hay depresión de la biosíntesis macromolecular, y los parásitos se transforman y en vez de las formas finas y largas en división, se tornan formas cortas, gruesas sin réplica. Los parásitos últimos no pueden sintetizar la glucoproteína variable de la superficie celular, y al final son eliminados por el sistema inmunitario.

Según estudios, se ha definido que el mecanismo molecular de la acción de la eflornitina es la inhibición de la descarboxilasa de ornitina, en tanto que no hay consenso sobre los mecanismos de toxicidad selectiva (Fries y Fairlamb, 2003; Fairlamb, 2003; Wang, 1997). La eflornitina inhibe irreversiblemente las descarboxilasas de ornitina de mamíferos y de tripanosomas, y así impide la síntesis de putrescina, precursora de las poliaminas necesarias para la división celular. El fármaco inactiva la enzima por el marcado covalente de un residuo cisteínico en el sitio activo y se ha señalado una estructura de la enzima de *T. brucei* ligada al fármaco (según datos de estudios de rayos X) (Grishin *et al.*, 1999). Diversas investigaciones han demostrado concluyentemente que la descarboxilasa de ornitina es el punto en que actúa la eflornitina y que origina la muerte celular. No pueden efectuar réplica los tripanosomas mutantes de la corriente sanguínea, que no tienen descarboxilasa de ornitina o los tripanosomas "naturales" tratados con eflornitina, y los ratones inoculados con estos parásitos "estériles" se tornan resistentes a la infección por los parásitos naturales o "silvestres" (Li *et al*., 1998; Mutomba *et al.*, 1999). El producto de la reacción de la descarboxilasa de ornitina, la putrescina, "rescata" o repone el déficit de crecimiento en los parásitos mutantes y células tratadas con eflornitina. Los parásitos mutantes "estériles" que crecieron con putrescina no son afectados por la eflornitina y ello demuestra la selectividad del medicamento por la enzima "destinataria" de su acción.

No se tienen conocimientos exactos de los mecanismos de toxicidad selectiva entre el hospedador y el parásito o entre las diferentes variedades de *T. brucei* (Wang, 1995; Fries y Fairlamb, 2003). Las enzimas del parásito y del ser humano son igualmente susceptibles a la inhibición por eflornitina; sin embargo, la enzima de mamíferos rápidamente es "modificada" en tanto que la del parásito es estable, y dicha diferencia quizás interviene en la toxicidad selectiva. Además, las células de mamífero pueden reponer los fondos comunes de poliaminas, por captación de poliaminas extracelulares en tanto que las formas hemáticas finas de los tripanosomas del humano se dividen en el interior de la sangre del mismo, que contiene sólo niveles pequeñísimos de los compuestos esenciales mencionados. Además, los parásitos no poseen mecanismos eficientes de transporte.

T. brucei rhodesiense es menos sensible a la inhibición por eflornitina que *T. brucei gambiense* y los estudios *in vitro* sugieren que las dosis eficaces aumentan 10 a 20 veces en las células "refractarias" (Matovu *et al.*, 2001). No se conocen en detalle los mecanismos moleculares básicos de que se necesiten dosis mayores contra *T. brucei rhodesiense*; sin embargo, se ha planteado que ello incluye diferencias en la estabilidad de la enzima y en el metabolismo de la *S*-adenosilmetionina, en comparación con las líneas celulares sensibles de *T. brucei gambiense* (Fries y Fairlamb, 2003).

Absorción, biodistribución y excreción. La eflornitina se administra generalmente por vía intravenosa. La eflornitina oral después de ingerida, su biodisponibilidad es de 54%, en promedio. Unas 4 h después de la ingestión de una dosis se alcanzan niveles plasmáticos máximos y la semivida de eliminación es de 200 min, en promedio. El fármaco no se liga a proteínas plasmáticas, pero se distribuye de modo amplio y penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esta última propiedad es especialmente importante en la etapa tardía de la tripanosomosis africana en que se han señalado razones de LCR/plasma mayores de 0.9. Más de 80% del fármaco es eliminado por los riñones, en gran medida sin modificaciones, es decir, en forma original. Hay algunas pruebas de que la eflornitina posee una farmacocinética "dependiente de la dosis", con las dosis más altas utilizadas en humanos (Burri y Brun, 2003).

Usos terapéuticos. Algunos autores han resumido (Van Nieuwenhove, 1992; Pépin *et al.*, 2000; Mpia y Pépin, 2002) la experiencia acumulada con el uso de eflornitina para tratar la tripanosomosis de África Occidental por *T. brucei gambiense*. Muchos pacientes acudieron cuando tenían la enfermedad en fase avanzada y complicaciones del SNC, y otros más habían recibido arsenicales antes de ser tratados con eflornitina. Se observó que el régimen preferido para los adultos era de 100 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 6 h por 14 días durante 2 horas de infusión. Prácticamente todos los enfermos mejoraron con el régimen mencionado, salvo que estuvieran extraordinariamente graves y la OMS notificó índices mejores con el tratamiento en más de 90% de los enfermos en etapa tardía. Se han hecho estudios clínicos a base de ciclos de siete días. En pacientes estuporosos (con sueño profundo) al ser hospitalizados o ancianos se identificó un mayor riesgo de ineficacia terapéutica (Pépin *et al.*, 2000). Los niños menores de 12 años necesitaron dosis mayores de eflornitina, posiblemente porque la eliminan con mayor rapidez que los adultos y porque el fármaco no llega al sistema nervioso central. Para evitar las convulsiones tempranas que podrían ser más frecuentes en niños que reciben dosis altas, se ha planteado la posibilidad de un régimen que utiliza la dosis intravenosa corriente (400 mg/kg de peso/día) en los primeros días, a las que seguirá un aumento en el segundo componente del tratamiento (Milord *et al.*, 1993). Los datos de un estudio reciente en que se combinaron eflornitina y melarsoprol sugieren que los dos fármacos pueden actuar de

manera sinérgica (Mpia y Pépin, 2002); sin embargo, no se ha explorado la posibilidad de mejorar el tratamiento al combinar la eflornitina con otros antitripanosomósicos.

Dosis iguales de eflornitina fueron menos eficaces después de ser ingeridas, quizá por su escasa biodisponibilidad. Dicho problema no puede ser resuelto simplemente con el incremento de la dosis oral, porque se produce diarrea osmótica.

En la actualidad la OMS ha revisado este problema y planea estudios en personas para evaluar la eficacia del régimen oral de tratamiento (Legros *et al.*, 2002). Se han obtenido resultados menos satisfactorios con la eflornitina para tratar sujetos con SIDA y tripanosomosis gambiense, posiblemente porque las defensas del hospedador intervienen de manera decisiva para eliminar de la corriente sanguínea a dicho parásito tratado por fármacos. Incluso dosis altas del medicamento no mejoraron el tratamiento de la tripanosomosis causada por *T. brucei rhodesiense*, dato compatible con la semivida relativamente breve del fármaco y la gran actividad de la descarboxilasa de ornitina en dichos parásitos.

Efectos tóxicos y adversos. La eflornitina causa efectos adversos graves (Burri y Brun, 2003; Van Nieuwenhove, 1992); sin embargo, por lo común desaparecen cuando se interrumpe su empleo. Las complicaciones más frecuentes en personas que reciben el fármaco por la vena son anemia (48%), diarrea (39%) y leucopenia (27%). La diarrea depende de la dosis y a su vez la limita especialmente después de ingerirlo. Se observan tempranamente convulsiones en alrededor de 7% de los pacientes tratados, pero al parecer no reaparecen a pesar de que se continúe el tratamiento. Aparecen en menos de 10% de sujetos tratados otras complicaciones como trombocitopenia, alopecia, vómitos, dolor abdominal, mareos, fiebre, anorexia y cefaleas. Después de un lapso duradero con dosis ingeribles puede haber hipoacusia reversible. A pesar de que tal complicación ha sido el problema con el uso de la eflornitina en la quimioterapia oncológica, no se ha observado hipoacusia durante el tratamiento de la tripanosomosis.

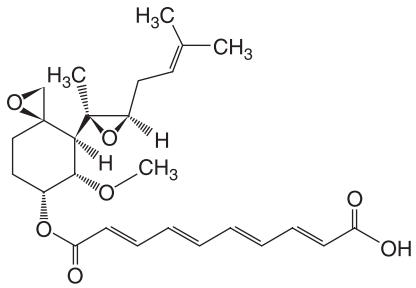
Las dosis terapéuticas de eflornitina son grandes y se necesita administrarlas con volúmenes sustanciales de soluciones intravenosas, lo cual impone limitaciones prácticas en lugares remotos y ocasiona sobrecarga hídrica en pacientes susceptibles.

EMETINA Y DESHIDROEMETINA

Desde los comienzos del siglo XX se empezó a usar emetina, alcaloide derivado de la *ipeca* ("raíz del Brasil") como amebicida sistémico de acción directa. La deshidroemetina (MEBADIN) posee propiedades farmacológicas similares, aunque se le considera como un producto menos tóxico. Alguna vez utilizaron ambos ampliamente para combatir la amebosis intestinal invasora y grave y la amebosis extraintestinal, pero han sido sustituidos por el metronidazol que tiene la misma eficacia y es más inocuo. Por tal razón, ninguno de los dos se utiliza, salvo que el metronidazol esté contraindicado. En Estados Unidos se puede obtener la deshidroemetina si se solicita al servicio de farmacología de los CDC, gracias a un protocolo de investigación de fármacos nuevos. En la quinta edición de este texto se incluyen los detalles de los aspectos farmacológicos y toxicológicos de la emetina y la dehidroemetina.

FUMAGILINA

La fumagilina (FUMIDIL B y otros nombres) es un macrólido poliénico acíclico producido por el hongo *Aspergillus fumigatus*. Su estructura es la siguiente:



FUMAGILINA

La fumagilina y su análogo sintético *TNP-470* ejercen efectos tóxicos en los microsporidios. La primera se usa ampliamente para tratar *Nosema apis*, un patógeno de las abejas; posee moderada actividad contra *E. histolytica* y fue estudiada como medicamento contra la amebosis desde hace más de 50 años. La fumagilina y TNP-470 inhiben también la angiogénesis y suprimen la proliferación tumoral, de manera que en la actualidad está en fase de estudio en humanos TNP-470 como antineoplásico (*véase* cap. 51). Se ha identificado en personas la metionina-aminopeptidasa-2 como el "blanco" en que ejerce su actividad antineoplásica la fumagilina y se ha identificado en el genoma del microsporidio parásito *E. cuniculi* un gen que codifica dicha aminopeptidasa. La fumagilina se utiliza en forma tópica para tratar la queratoconjuntivitis causada por *E. hellem* en dosis de 3 a 10 mg/ml en solución salina "proporcionada" (balanceada). Para tratar la microsporidosis intestinal causada por *E. bieneusi* se usó la fumagilina en una dosis de 20 mg ingerida tres veces al día durante dos semanas (Molina *et al.*, 2002). Sus efectos adversos pueden incluir cólicos abdominales, náuseas, vómitos y diarrea. Se han señalado trombocitopenia y neutropenia reversibles (Molina *et al.*, 2002). En Estados Unidos no se ha aprobado su empleo para el tratamiento sistémico de la infección por microsporidios.

8-HIDROXIQUINOLINAS

Las 8-hidroxiquinolinas halogenadas *yodoquinol* (diyodohidroxiquina) y *clioquinol* (yodoclorhidroxiquina) se han utilizado como agentes de acción luminal para eliminar la colonización intestinal por *E. histolytica*. El yodoquinol (YODOXIN) es el más inocuo de los dos y es el único que se puede obtener en su forma ingerible en Estados Unidos. Los efectos adversos son poco comunes si se usa en dosis apropiadas (nunca exceder de 2 g/día, y el tratamiento no debe durar más de 20 días en adultos). Sin embargo, el empleo de dichos fármacos, en particular si se excede de 2 g/día, por largo tiempo, se acompaña de riesgo notable. La reacción tóxica más importante que se ha atribuido predominantemente al clioquinol es la neuropatía mieloóptica subaguda; es un trastorno similar a la mielitis descrito originalmente en forma epidémica (miles de pacientes afectados) en Japón; en otros países se han notificado sola-

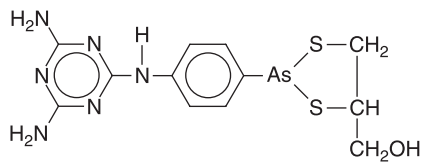
mente casos esporádicos, pero indudablemente la prevalencia actual es mayor. La neuropatía periférica es una manifestación menos intensa de efectos tóxicos en el sistema nervioso, por los fármacos en cuestión. La administración de yodoquinol en dosis altas a niños con diarrea crónica se ha acompañado de atrofia del nervio óptico y pérdida permanente de la visión. La paromomicina, dado su perfil superior en cuanto a reacciones adversas, es preferida por muchas autoridades como agente luminal para combatir la amebosis; sin embargo, una alternativa razonable es el yodoquinol, el cual se utiliza en combinación con metronidazol para tratar a personas con colitis amebiana o absceso amebiano de hígado, pero puede usarse como agente único en personas asintomáticas que se descubren infectadas por *E. histolytica*. En lo que toca a los adultos, la dosis recomendada de yodoquinol es de 650 mg ingeridos tres veces al día durante 20 días, en tanto que los niños recibirán 10 mg/kg de peso corporal por la misma vía tres veces al día (no exceder de 2 g/día) durante 20 días.

Los aspectos farmacológicos y toxicológicos de las 8-hidroxiquinolinas se describen en mayor detalle en la quinta edición de este texto y otras anteriores.

MELARSOPROL

Historia. En 1949 Friedheim demostró que el melarsoprol, derivado dimercaptopropanólico del óxido de melarsen es eficaz para tratar la tripanosomosis en su etapa tardía. Era mucho más inocuo que otros tripanocidas con que se contaba para esa fecha. A pesar de que origina una encefalopatía a menudo letal en 2 a 10% de los pacientes, siguió siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de las etapas tardías (SNC) de las dos formas de tripanosomosis africana. La persistencia del empleo de melarsoprol en este terreno denota las pocas alternativas terapéuticas existentes contra esta enfermedad.

Propiedades químicas y preparados. El melarsoprol posee la estructura química siguiente:



MELARSOPROL

El melarsoprol (Mel B; ARSOBAL) consiste en dos estereoisómeros en proporciones 3:1 (Ericsson *et al.*, 1997), es insoluble en agua y se expende en una solución equiponderal de 3.6% de propilenglicol para administración intravenosa. Se le puede obtener en Estados Unidos sólo a través de los *Centers for Disease Control and Prevention.*

Efectos antiprotozoicos. El melarsoprol posee efectos inespecíficos muy variados en los tripanosomas y en las células del hospedador (Fries y Fairlamb, 2003). Es un profármaco y se metaboliza rápidamente (semivida de 30 min) hasta la forma de óxido de melarsen, que es el elemento activo del medicamento. Los arsenóxidos reaccionan de manera ávida y reversible con los grupos sulfhidrilos vecinos que incluyen los de proteínas, y con ello inactivan a muchas y muy variadas enzimas. Los mismos mecanismos inespecíficos por los que el fármaco es letal para los parásitos quizá sean los que expliquen sus efectos tóxicos en tejidos del hospedador. Sin embargo, los tripanosomas africanos susceptibles concentran activamente el fármaco por medio de un transportador poco común de purinas, lo que pudiera explicar el bajo nivel de toxicidad selectiva que se alcanza con él (de Koning, 2001; Fairlamb, 2003).

No se conoce en detalle el fundamento de la acción tripanocida del melarsoprol y quizá dependa de su gran reactividad con muchas biomoléculas. Desde hace tiempo se pensó que dicha actividad podría ser explicada por la disfunción del metabolismo energético, dada la inhibición de la enzima glucolítica. Sin embargo, otras pruebas sugieren que no constituye un efecto primario. El melarsoprol reacciona con la tripanotiona, que es el aducto de espermidina/glutatión, que sustituye al glutatión en tales parásitos. La unión del melarsoprol con la tripanotiona hace que se forme un aducto de óxido de melarsen/tripanotiona (Mel T) compuesto que es un potente inhibidor competitivo de la reductasa de tripanotiona, la enzima encargada de conservar la tripanotiona en su forma reducida.

Cabría esperar que el secuestro de la tripanotiona y la inhibición de su reductasa tendrían consecuencias letales para las células. Sin embargo, aún no han surgido pruebas decisivas que vinculen de manera directa la acción del melarsoprol con el sistema de tripanotiona, para la muerte del parásito (Fries y Fairlamb, 2003; Fairlamb, 2003).

En años recientes ha aumentado netamente el número de casos de ineficacia terapéutica. Se han notificado índices de ineficacia incluso de 27% en Uganda y Angola (Burri y Keiser, 2001; Welburn y Odiit, 2002). El análisis *in vitro* de los tripanosomas obtenidos en algunas muestras de campo sugieren que las cepas resistentes son 10 veces menos sensibles al fármaco, que las sensibles (Brun *et al.*, 2001; Matovu *et al.*, 2001). En la mayoría de los casos, no se esclarece que la falta de respuesta del paciente al fármaco esté relacionada con la disminución de la sensibilidad del parásito.

En aislados de laboratorio es posible que la resistencia al melarsoprol comprenda defectos de transporte, si bien la situación se complica por pruebas de que existen múltiples mecanismos de transporte del fármaco (de Koning, 1991; Maser *et al.*, 2003; Bray *et al.*, 2003). El transportador mejor caracterizado es un producto poco común de adenina/adenosina llamado *transportador P2* que es activo en el melarsoprol y también en la pentamidina y en el *berenilo*. Se ha observado a menudo resistencia cruzada entre los compuestos en cuestión. En tripanosomas resistentes a melarsoprol aislados en estudios de campo se han identificado mutaciones puntuales de dicho transportador. Sin embargo, las líneas de células mutantes "estériles" que no poseen tal transportador fueron resistentes al berenilo, pero solamente mostraron una resistencia del doble al melarsoprol y a la pentamidina. Son de gran peso las pruebas de un transportador común adicional (como mínimo) de tales fármacos.

Absorción, biotransformación y excreción. El melarsoprol siempre se administra por vía endovenosa. Una cantidad pequeña pero terapéuticamente importante del mismo penetra en el LCR y tiene un efecto letal en tripanosomas que infectan el SNC. El compuesto es excretado rápidamente y 70 a 80% del arsénico aparece en las heces (Pépin y Milord, 1994).

Usos terapéuticos. El melarsoprol es el único fármaco eficaz para tratar la etapa meningoencefalítica tardía de la tripanosomosis rhodesiense. También es eficaz en la etapa

hemolinfática temprana de las infecciones que señalamos, pero por sus efectos tóxicos se reserva sólo para tratar las infecciones de etapa tardía. No se utiliza el medicamento para la profilaxia de la parasitosis, por sus efectos tóxicos y eliminación rápida.

La falta de respuesta terapéutica al medicamento difiere entre las dos subespecies de *T. brucei*. Los pacientes infectados con la subespecie *rhodesiense* que recaen después de un ciclo de melarsoprol, por lo común mejoran después de otro ciclo del mismo. A diferencia, los infectados por la subespecie *gambiense* que no son curados por el melarsoprol, rara vez benefician de la repetición de un ciclo. Los enfermos en cuestión suelen mejorar con la eflornitina (Pépin y Milord, 1994; Burri y Brun, 2003; Mpia y Pépin, 2002). Como aspecto adicional, los varones tienen un índice mayor de recidiva que las mujeres (Pépin *et al.*, 2002).

Los planes terapéuticos con melarsoprol fueron elaborados sobre bases empíricas hace más de 40 años (Bouteille *et al.*, 2003). Generalmente varias series de 3 a 4 inyecciones con dosis aumentadas fueron espaciadas por periodos de descanso de 7 a 10 días. De acuerdo con los resultados de investigaciones farmacológicas, un estudio clínico grande controlado y un estudio de eficacia en 2 000 pacientes, el ISCTRC (International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control), ha recomendado recientemente un nuevo programa de 10 días (Schmid *et al.*, 2004) como tratamiento estándar para la enfermedad del sueño por *T. brucei gambiese*. El melarsoprol se administra por inyección intravenosa lenta y se tendrá gran cuidado de que no haya fugas a tejidos vecinos porque es muy irritante. Salvo alguna contraindicación, habrá que administrar también glucocorticoides como se considere en forma simultánea para disminuir la incidencia de encefalopatía reactiva. Los estudios en personas han demostrado que el melarsoprol posee intensos efectos sinérgicos con la eflornitina, y la posibilidad de aminorar los efectos tóxicos por medio de combinaciones medicamentosas constituye un terreno activo de estudio que obligará a practicar investigaciones de vigilancia (Mpia y Pépin, 2002).

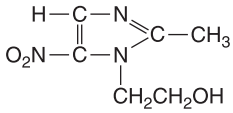
Efectos tóxicos y adversos. Los efectos tóxicos surgen con frecuencia durante la administración de melarsoprol (Pépin y Milord, 1994; Welburn y Odiit, 2002; Burri y Brun; 2003; Kennedy, 2004). Poco después de inyectar el fármaco surge una reacción febril, en particular si hay una gran parasitemia. Las complicaciones más graves abarcan el sistema nervioso. En 5 a 10% de los enfermos aparece una encefalopatía reactiva que puede culminar en la muerte, en promedio, entre 7 a 11 días después del inicio del tratamiento. Dicha complicación aparece en forma típica entre los dos ciclos de tratamiento. Es más común en la tripanosomosis rhodesiense que en la gambiense y con mayor posibilidad aparece en individuos cuyo líquido cefalorraquídeo contiene muchas células y tripanosomas (Pépin *et al.*, 1995). Las manifestaciones incluyen convulsiones que surgen por edema cerebral agudo, coma de evolución rápida y perturbaciones psíquicas agudas no letales, sin signos neurológicos. Se desconoce su causa, pero se piensa que la causa de la complicación es una reacción inmunitaria al fármaco (Blum *et al.*, 2001). También se han reportado síndromes encefalopáticos en pacientes con tratamiento con melarsoprol para leucemia, lo que sugiere que los tripanosomas posiblemente no sean un factor de la reacción. La administración simultánea de *prednisolona* aminora la frecuencia de la encefalopatía reactiva y también puede utilizarse para controlar las reacciones de hipersensibilidad que surgen más a menudo durante el segundo ciclo con melarsoprol o en los siguientes. La neuropatía periférica, que se detecta en alrededor de 10% del grupo de pacientes que reciben melarsoprol, probablemente proviene de un efecto tóxico directo del fármaco. A veces aparecen hipertensión y daño del miocardio, aunque el choque es raro. Surge a menudo albuminuria y a veces la detección de innumerables cilindros en la orina o los signos de perturbaciones en el hígado obligan a modificar el tratamiento. También es frecuente observar vómitos y cólicos abdominales, pero su incidencia puede disminuir si se inyecta lentamente el fármaco en la persona en ayunas y en decúbito dorsal. El individuo debe permanecer en el lecho y no ingerir alimentos horas después de aplicada la inyección.

Precauciones y contraindicaciones. El melarsoprol se administra solamente a personas en que se pueda hacer supervisión hospitalaria para modificar, si es necesario, el régimen posológico. También es de enorme importancia que la dosis inicial se base en la evaluación clínica del estado general del paciente, y no en su peso corporal. Comenzar el tratamiento en un episodio febril se ha acompañado de una mayor incidencia de encefalopatías reactivas. La administración a leprosos puede desencadenar eritema nudoso. El uso del fármaco está contraindicado en epidemias de influenza. Se han señalado reacciones hemolíticas graves en personas con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. El embarazo no constituye una contraindicación para tratar a la paciente con melarsoprol.

METRONIDAZOL

Historia. El aislamiento del antibiótico *azomicina* (2-nitro-imidazol) a partir de los estreptomicetos por Maeda *et al*., en 1953 y después de que en 1956 Horie demostró sus propiedades tricomonicidas, condujeron a la síntesis química y el estudio biológico de muchos nitroimidazoles. Un compuesto 1-(*β*-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, llamado después *metronidazol* (FLAGYL, y otros compuestos) poseyó especialmente actividad intensa *in vitro* e *in vivo* contra los protozoos anaerobios *T. vaginalis* y *E. histolytica*. En 1960, Durel *et al.* señalaron que las dosis orales del fármaco conferían actividad tricomonicida al semen y a la orina y que era factible lograr índices altos de curación en varones y mujeres con tricomonosis. Estudios ulteriores indicaron que poseía actividad clínica extraordinariamente útil contra diversos aerobios patógenos que incluyeron bacterias gramnegativas y grampositivas y el protozoo *G. lamblia* (Freeman *et al.*, 1997) (*véase* más adelante en este capítulo). Fuera de Estados Unidos es posible obtener otros 5-nitroimi-

dazoles de estructura y actividad muy similares al metronidazol, que también son eficaces clínicamente; comprenden tinidazol (TINDAMAX, FASIGYN, y otros compuestos), *secnidazol* (SECZOL-DS, y otros compuestos) y ornidazol (TIBERAL, y otros compuestos). De ellos solamente se distribuye en Estados Unidos el tinidazol. El benznidazol (ROCHAGAN) es otro derivado 5-nitroimidazólico, que tiene como característica poco común su eficacia en la enfermedad aguda de Chagas. El metronidazol tiene la siguiente estructura química:



METRONIDAZOL

Efectos antiparasitarios y antimicrobianos. El metronidazol y nitroimidazoles similares muestran actividad *in vitro* contra muy diversos parásitos protozoicos y bacterias anaerobias (Freeman *et al.*, 1997). Es un compuesto directamente tricomonicida. *T. vaginalis* sensibles aislados son destruidos por una concentración menor de 0.05 μg/ml del fármaco en un medio anaerobio; se necesitan concentraciones mayores del mismo cuando existe oxígeno al 1% o para modificar los gérmenes aislados de individuos que presentan respuestas terapéuticas insatisfactorias al metronidazol. El fármaco posee también potente actividad amebicida contra *E. histolytica*. Los trofozoítos de *G. lamblia* son afectados por el metronidazol en concentraciones de 1 a 50 μg/ml *in vitro*. Los estudios *in vitro* en protozoos parásitos farmacosensibles y farmacorresistentes indican que el grupo nitro en la posición 5 del metronidazol es esencial para su actividad y que las sustituciones en la posición 2 del anillo imidazólico que intensifica la conjugación de resonancia de la estructura química refuerzan su actividad antiprotozoica (Upcroft *et al.*, 1999).

A diferencia de lo señalado, la sustitución de un grupo acilo en la posición 2 anula dicha conjugación y aminora la actividad antiprotozoica (Upcroft *et al.*, 1999).

El metronidazol manifiesta actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios, incluidas especies de *Bacteroides* y bacilos grampositivos esporógenos anaerobios. Los bacilos grampositivos no esporógenos suelen ser resistentes y también lo son las bacterias aerobias y las anaerobias facultativas.

El metronidazol es clínicamente eficaz en la tricomonosis, clamidiasis y la giardiosis y también en otras infecciones causadas por bacterias anaerobias obligadas que incluyen *Bacteroides*, *Clostridium* y bacterias microaerófilas como especies de *Helicobacter* y *Campylobacter*. El metronidazol puede facilitar la extracción de los gusanos de Guinea adultos en la dracunculiasis, a pesar de que no ejerce efecto directo alguno en el parásito (*véase* cap. 41).

Mecanismo de acción y resistencia. El metronidazol es un profármaco que necesita de la activación reductiva del grupo nitro por parte de microorganismos susceptibles. Su toxicidad selectiva contra patógenos anaerobios y microaerófilos como los protozoos sin mitocondria *T. vaginalis, E. histolytica* y *G. lamblia* y diversas bacterias anaerobias proviene de su metabolismo energético que difiere del de las células aerobias (Land y Johnson, 1997; Samuelson, 1999; Upcroft y Upcroft, 1999). Los microorganismos en cuestión, a diferencia de sus equivalentes aerobios, contienen componentes de transporte de electrones como ferredoxinas, proteínas pequeñas con Fe-S que tienen suficiente potencial redox negativo para donar electrones al metronidazol. La transferencia de un electrón forma un anión radical nitro muy reactivo que destruye microorganismos susceptibles por mecanismos mediados por radicales que actúan en DNA y quizá en otras biomoléculas vitales. El metronidazol es reciclado por mecanismos de catálisis; la pérdida del electrón del metabolito activo regenera el compuesto original. Los niveles crecientes de oxígeno inhiben la citotoxicidad inducida por metronidazol porque el oxígeno compite con él por los electrones que genera el metabolismo energético. Por tal razón, el oxígeno disminuye la activación reductiva del fármaco e intensifica el reciclado del fármaco activado. Los microorganismos anaerobios o microaerófilos susceptibles al antibiótico obtienen energía de la fermentación oxidativa de cetoácidos como el pirúvico. La descarboxilasa de piruvato catalizada por la oxidorreductasa de piruvato:ferredoxina (*pyruvate:ferredoxin oxidoreductase*, PFOR), produce electrones que reducen la ferredoxina, la cual a su vez, por mecanismos de catálisis, dona sus electrones a los aceptores biológicos (de electrones) o al metronidazol.

La resistencia clínica al metronidazol ha sido corroborada precisamente en *T. vaginalis, G. lamblia* y diversas bacterias anaerobias y microaerófilas, aunque no se la demostrado en *E. histolytica*. Las cepas resistentes de *T. vaginalis* obtenidas de pacientes que no reaccionan (no mejoran) tuvieron dos tipos principales de anormalidades cuando fueron estudiadas en medios aerobios. El primer tipo guarda relación con la menor capacidad de "fagocitosis" de radicales de oxígeno, lo cual permite que aumenten las concentraciones locales de dicho gas, disminuya la activación del metronidazol, y el reciclado del fármaco activado quede anulado (Yarlett *et al.*, 1986) (*véase* antes en este capítulo). El segundo tipo depende de los menores niveles de PFOR y de ferredoxina, debido a la menor transducción del gen de esta última (Quon *et al.*, 1992). El hecho de que no estén totalmente ausentes PFOR y ferredoxina pudiera explicar por qué las infecciones con dichas cepas suelen responder a dosis más altas de metronidazol o a una terapéutica más duradera (Johnson, 1993). Los estudios en *G. intestinalis* resistente a metronidazol aislados indican que pudieran operar mecanismos similares, y hay disminución de cinco tantos en los niveles de PFOR en comparación con los que tienen cepas susceptibles (Upcroft y Upcroft, 2001). No se ha detectado resistencia al metronidazol en muestras de *E. histolytica* obtenidas de seres humanos, pero ha sido inducida *in vitro* por el cultivo de trofozoítos en un medio con concentraciones cada vez mayores del fármaco. Como dato interesante, si bien se notificó moderada disminución en los niveles de PFOR, la resistencia al metronidazol fue mediada principalmente por la mayor expresión de la dismutasa de superóxido y la peroxirredoxina en trofozoítos amebianos (Wassmann *et al.*, 1999; Samarawickrema *et al.*, 1997). Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la resistencia de bacterias anaerobias al metronidazol y conlleva importantes consecuencias clínicas. En el caso de las especies de *Bacteroides*, la resistencia mencionada se ha vinculado a una familia de genes de resistencia a los nitroimidazoles *(nim)* que son *nimA, -B, -C, -D, -E* y *-F*, que pueden ser codificadas por mecanismos cromosómicos o episómicos (Gal y Brazier, 2004). Se desconoce el mecanismo exacto que explica la resistencia, pero al parecer los genes *nim* codifican una reductasa de nitroimidazol capaz de convertir un 5-nitroimidazol en un 5-aminoimidazol y así interrumpir la formación del grupo nitroso reactivo, del que depende la destrucción microbiana. El metronidazol ha sido usado ampliamente para tratar infecciones por *Helicobacter*

pylori, microorganismo microaerófilo que es la causa principal de ulceropatía y gastritis a nivel mundial. Sin embargo, *Helicobacter* puede desarrollar rápidamente resistencia a dicho medicamento. Es probable que intervengan múltiples mecanismos, pero se han obtenido datos que vinculan mutaciones de pérdida de la función en una nitrorreductasa de NADPH (forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADP]) independiente de oxígeno (gen *rdxA*), con la resistencia al metronidazol (Mendz y Mègraud, 2002).

Absorción, biotransformación y excreción. Se han hecho investigaciones intensivas (Lamp *et al.*, 1999) de las propiedades farmacocinéticas del metronidazol y de sus dos metabolitos principales. Se cuenta con presentaciones oral, intravenosa, intravaginal y tópica del metronidazol. El fármaco por lo común se absorbe por completo y a muy breve plazo después de ingerido; en el plasma alcanza concentraciones de 8 a 13 μg/ml en término de 0.25 a 4 h después de la ingestión de una sola dosis de 500 mg (las concentraciones efectivas medias del compuesto son 8 μg/ml o menos, en el caso de muchos protozoos y bacterias susceptibles). Se ha observado una relación lineal entre las dosis y la concentración plasmática en el caso de dosis de 200 a 2 000 mg. La repetición de dosis cada 6 a 8 h origina moderada acumulación del medicamento; la eliminación desde la circulación general depende de la dosis. La semivida del metronidazol en plasma es de unas 8 h y su volumen de distribución se aproxima al del agua corporal total. Menos de 20% del medicamento está ligado a proteínas plasmáticas. Con excepción de la placenta, el metronidazol penetra perfectamente en tejidos y líquidos corporales, que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva y leche materna. También en el líquido cefalorraquídeo alcanza concentraciones terapéuticas.

Después de ingerir una dosis, más del 75% del metronidazol marcado es eliminado por la orina, predominantemente en forma de metabolitos; sólo alrededor de 10% se recupera en su forma original. El hígado es el sitio principal del metabolismo y explica más de 50% de la eliminación sistémica del metronidazol. Los dos metabolitos principales surgen por oxidación de las cadenas laterales y son un derivado hidroxi y un ácido. El primer metabolito tiene una semivida más larga (unas 12 h) y contiene cerca de 50% de la actividad antitricomónica del metronidazol. También se observa la formación de glucurónidos. La flora intestinal forma cantidades pequeñas de metabolitos reducidos que incluyen productos de separación anulares. La orina de algunos enfermos puede tener color pardo rojizo, por la presencia de pigmentos no identificados derivados del medicamento. *Fenobarbital, prednisona, rifampicina* y posiblemente *etanol* inducen el metabolismo oxidativo del metronidazol. La *cimetidina* al parecer inhibe el metabolismo del medicamento en el hígado.

Usos terapéuticos. Algunos autores han revisado extensamente los usos del metronidazol como antiprotozoico (Freeman *et al.*, 1997; Johnson, 1993; Stanley, 2003; Nash, 2001). El fármaco cura las infecciones de genitales por *T. vaginalis* en mujeres y varones, en más de 90% de los casos. El régimen preferido incluye 2 g en una sola dosis ingerible para uno y otro sexos. En el caso de pacientes que no toleran una sola dosis de 2 g, otro régimen incluye una dosis de 250 mg tres veces al día o de 375 mg dos veces al día, durante siete días. Cuando se necesita repetir los ciclos o usar dosis mayores en el caso de infecciones no curadas o recidivantes, se recomienda que se deje transcurrir un intervalo de cuatro a seis semanas entre un ciclo y otro. En tales casos habrá que hacer cuantificaciones de leucocitos antes de cada ciclo terapéutico, durante el mismo y después de completado.

Se han vuelto cada vez más frecuentes los casos de ineficacia terapéutica por la presencia de cepas de *T. vaginalis* resistentes a metronidazol. Muchos de los casos en cuestión se pueden tratar adecuadamente con una segunda dosis de 2 g, al paciente y a su compañero sexual. Además del tratamiento oral, el empleo de un gel tópico que contenga 0.75% de metronidazol u óvulo vaginal de 500 a 1 000 mg incrementará la concentración local del fármaco y pudiera ser beneficioso en casos refractarios (Heine y McGregor, 1993).

El metronidazol es un amebicida eficaz y es el agente más indicado para tratar todas las formas sintomáticas de amebosis, que incluyen la colitis amebiana y el absceso amebiano del hígado. La dosis recomendada es de 500 a 750 mg ingerido tres veces al día durante siete a 10 días. La dosis diaria para niños es de 35 a 50 mg/kg de peso en tres fracciones durante siete a 10 días.

A pesar que las recomendaciones usuales indican duración del tratamiento de siete a 10 días, se ha hecho tratamiento satisfactorio del absceso amebiano del hígado con ciclos breves (2.4 g/día en una sola dosis ingerida, durante dos días) de metronidazol o de tinidazol (Stanley, 2003). *E. histolytica* persiste en muchos enfermos que se recuperan de la amebosis aguda después de recibir metronidazol y, como consecuencia, se recomienda que reciban un amebicida con acción luminal.

A pesar de ser eficaz para tratar la giardiosis, no ha recibido aprobación para tratarla en Estados Unidos. Se han observado respuestas favorables con dosis similares a las utilizadas contra la tricomonosis o menores que ellas; el régimen usual es de 250 mg tres veces al día durante cinco días en adultos y 15 mg/kg tres veces al día durante cinco días en niños. También se ha utilizado con buenos resultados una dosis diaria de 2 g durante tres días.

El metronidazol es relativamente barato, tiene múltiples usos y posee eficacia clínica contra muy diversas bacterias anaerobias (como las susceptibles causantes de infecciones graves *Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Eubacterium* y *Helicobacter*) y microaerófilas. También se administra en combinación con otros antimicrobianos para combatir infecciones polimicrobianas en que participan bacterias aerobias y anaerobias. Con el fármaco se alcanzan niveles clínicamente eficaces en huesos, articulaciones y SNC. Se le puede aplicar por vía endovenosa si es imposible su ingestión. La primera dosis es de 15 mg/kg de peso, para aplicar 6 h después la dosis de sostén de 7.5 mg/kg cada 6 h, por lo común durante siete a 10 días. Se utiliza como componente de la profilaxia contra infecciones bacterianas mixtas en el posoperatorio (Song y Glenny, 1998) y se usa como agente único para combatir la vaginosis bacteriana. Se le utiliza en combinación con otros antibióticos y un inhibidor de bomba de protones en regímenes para combatir la infección por *H. pylori* (Suerbaum y Michetti, 2002) (*véase* cap. 36).

El metronidazol se utiliza cada vez más como fármaco primario contra infecciones por *Clostridium difficile*, la causa principal de la colitis seudomembranosa. En dosis de 250 a 500 mg ingeridas tres veces al día durante siete a 14 días (o más) es una alternativa eficaz y económica en vez de la *vancomicina* oral. Por último, se utiliza para tratar personas con enfermedad de Crohn que tienen fístulas perianales y también es útil para controlar la misma enfermedad que ataca el colon (pero no el intestino delgado). Sin embargo, a veces se necesitan en esos casos dosis altas (750 mg tres veces al día) por lapsos largos, y un factor limitante puede ser la toxicidad del sistema nervioso (Podolsky, 2002). El metronidazol y otros nitroimidazoles sensibilizan a las células tumorales hipóxicas a los efectos de la radiación ionizante, pero dichos fármacos no se utilizan en humanos para tal finalidad.

Efectos tóxicos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas. Algunos autores han revisado los efectos tóxicos del metronidazol (Raether y Hanel, 2003). Los efectos adversos sólo en contadas ocasiones tienen la intensidad suficiente para interrumpir el uso del medicamento. Los

más comunes son cefalea, náuseas, xerostomía y regusto metálico. A veces el paciente muestra vómitos, diarrea y molestias abdominales. La lengua saburral, la glositis y la estomatitis durante el tratamiento pueden depender de exacerbación de candidosis. Entre los efectos neurotóxicos que justifican la interrupción del tratamiento están mareos, vértigo, y en raras ocasiones, encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia. Habrá que interrumpir el uso del fármaco en caso de que surjan insensibilidad o parestesias de las extremidades. La reversión de las neuropatías sensitivas graves puede ser lenta o incompleta. La aparición de urticaria, hiperemia cutánea y prurito indican sensibilidad al fármaco y a veces obligan a interrumpir su uso. El metronidazol es una causa rara de síndrome de Stevens-Johnson (necrólisis epidérmica tóxica), pero una notificación reciente describió un índice grande del síndrome en cuestión en personas que recibían dosis altas de metronidazol y conjuntamente el antihelmíntico *mebendazol* (Chen *et al.*, 2003).

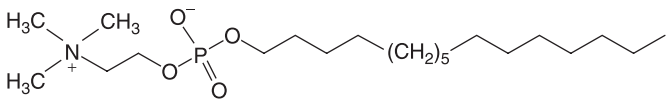
Ha habido notificaciones también de disuria, cistitis y una sensación de compresión pélvica. Se sabe perfectamente que el metronidazol ejerce un efecto similar al del disulfiram (ANTABUSE) y algunas personas presentarán molestias abdominales, vómitos, hiperemia o cefalea si ingieren bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol o en término de tres días de acaecida. Hay que recomendar a los enfermos que no consuman bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol, a pesar de que es pequeño el peligro de una reacción grave. En la misma forma, tampoco hay que administrar juntos el metronidazol y el *disulfiram*, o cualquier producto similar a él, porque pueden surgir estados de confusión y psicóticos. Sustancias químicas similares han causado discrasias sanguíneas, pero con el metronidazol solamente ha surgido neutropenia temporal que ha cedido una vez que se interrumpió la farmacoterapia.

El metronidazol debe usarse con cautela en personas con enfermedades activas del SNC, porque puede ser neurotóxico. También puede desencadenar en el sistema mencionado los signos de toxicidad por *litio* en personas que reciben dosis altas de este mineral. Los niveles plasmáticos del metronidazol pueden aumentar con el uso de fármacos como la cimetidina, que inhiben el metabolismo microsómico del hígado. Además, el metronidazol prolonga el tiempo de protrombina en personas que reciben anticoagulantes *coumadínicos.* Habrá que disminuir la dosis del fármaco en sujetos con hepatopatía grave.

En altas dosis y por largo tiempo, es carcinógeno en roedores y también mutágeno en bacterias (Raether y Hanel, 2003). La actividad mutágena se vincula con el medicamento y en la orina de individuos que reciben dosis terapéuticas se identifican varios de sus metabolitos. Sin embargo, no hay pruebas de que las dosis terapéuticas del metronidazol conlleven un riesgo significativamente mayor de cáncer a seres humanos. Hay pruebas antagónicas de su teratogenicidad en animales. En todas las etapas del embarazo se ha usado el medicamento, sin efectos adversos, pero por lo común no se recomienda su consumo en el primer trimestre de la gestación.

MILTEFOSINA

Historia. La miltefosina (IMPAVIDO) es un análogo de alquilfosfocolina (*alkylphosphocholine*, APC), que fue sintetizado originalmente como agente antineoplásico. En el decenio de 1980 se identificó su actividad antiprotozoica, el lapso en el que estaba en fase de evaluación como antineoplásico. En 2002 se aprobó su uso en India como primer fármaco oralmente activo contra la leishmaniosis visceral. Tiene un elevado índice de curación contra dicho parásito en los estudios realizados hasta la fecha y se espera que revolucione el tratamiento de dicha enfermedad letal (Croft y Combs, 2003; Berman, 2003). Los estudios sugieren también que es eficaz contra las formas cutáneas de la enfermedad (Soto *et al.*, 2004). Su estructura química es la siguiente:



MILTEFOSINA

Efectos antiprotozoicos. El análisis *in vitro* de un gran número de alquilglicerofosfoetanolaminas (*alkylglycerophosphoethanolamines*, AGPE), alquilglicerofosfocolinas (*alkylglycerophosphocholines*, AGPC) y APC obtenidos originalmente como antineoplásicos ha demostrado que varios de estos productos pueden tener actividad antileishmaniósica, contra promastigotes o amastigotes en cultivo (Croft *et al.*, 2003).

De los análogos de APC la miltefosina demostró la mayor actividad contra ambas etapas de los parásitos. Su potencia varía con diferentes especies de *Leishmania*, y *L. donovani* es la más sensible (cifras de ED_{50} de 1.2 a 5 μM contra amastigotes) y la especie menos sensible es *L. major* (cifras de ED_{50} de 8 a 40 μM contra amastigotes). Algunos análogos fosfolipídicos tienen suficiente potencia contra *T. cruzi* en cultivos, aunque son relativamente inactivos contra *T. brucei. In vivo*, la miltefosina muestra la mayor actividad de todos los APC estudiados y con cinco días de administración de 20 mg/kg ingeridos, logró una supresión mayor de 95% de amastigotes de *L. donovani* y *L. infantum* en los órganos afectados de ratones. Posee también actividad satisfactoria cuando se aplica en la forma de pomada al 6% en lesiones cutáneas de ratones *BALB/c* infectados por *L. mexicana* o *L. major*.

En los estudios en fase II en seres humanos, en la leishmaniosis visceral se observaron 95 a 98% de los índices de curación con dosis de 100 mg/día ingeridas durante 28 a 42 días (Croft *et al.*, 2003). Los estudios en fase III de eficacia de medicamento en la India en grupos grandes de pacientes demostraron un índice mayor de 95% de cura parasitológica, y el medicamento es eficaz en casos resistentes a los compuestos con antimonio y en pacientes inmunodeficientes (Sundar *et al.*, 2002; Jha *et al.*, 1999). Los estudios sugieren que la miltefosina oral constituye un fármaco inocuo y eficaz

contra la leishmaniosis visceral. Se necesitan más análisis de eficacia en regiones del mundo distintas de la India. Los datos de estudios recientes con el fármaco por vía oral también han demostrado una eficacia mayor de 95% en la leishmaniosis cutánea (Soto *et al.*, 2002). La miltefosina es el primer fármaco distribuido que se administra por vía oral contra la leishmaniosis y puede revolucionar este tratamiento.

No se conoce en detalle el mecanismo de acción del medicamento. Entre los posibles "candidatos" en que actuaría en las células de mamíferos están la proteincinasa C (PKC); la biosíntesis de fosfatidilcolina, en la cual la miltefosina inhibe la CTP:fosfocolina-citidililtransferasa y la biosíntesis de esfingomielina, situación en la cual los mayores niveles de ceramida celular pudieran desencadenar la apoptosis (Croft *et al.*, 2003). Los estudios en *Leishmania* sugieren que el fármaco puede alterar el metabolismo de éster-lípidos, el envío de señales celulares y la síntesis del mecanismo fijador de glucosilfosfatidilinositol. En fecha reciente se ha clonado un transportador de la miltefosina por el "rescate" funcional de una cepa de *L. donovani* resistente, y generada en el laboratorio (Perez-Victoria *et al.*, 2003). El transportador es una trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de tipo P de la subfamilia de la translocasa de aminofosfolípidos, el fundamento de la resistencia a medicamentos al parecer es la mutación puntual en el transportador, con lo cual disminuye la captación del fármaco. El potencial para el desarrollo de una resistencia rápida a este compuesto es una importante preocupación que puede limitar su uso.

Absorción, biotransformación y excreción. Después de ingerida la miltefosina se absorbe satisfactoriamente y se distribuye en todo el cuerpo humano. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis, y las concentraciones séricas máximas para dosis de 50 a 150 mg/kg al día fueron de 20 a 80 μg/ml, con una semivida de seis a ocho días. En los parámetros farmacocinéticos no se observaron diferencias por sexo ni por edad.

Usos terapéuticos. La miltefosina ingerible ha sido registrada para uso en la India para tratar la leishmaniosis visceral en adultos, en dosis de 100 mg/kg/día (en pacientes que pesan más de 25 kg), durante 28 días. Se ha demostrado la eficacia contra el ataque cutáneo con un plan posológico similar. También han sido evaluadas la eficacia y la tolerancia en niños en un pequeño número de pacientes; hay que administrarles 2.5 mg/kg/día. No se puede aplicar el compuesto por vía intravenosa porque posee actividad hemolítica.

Efectos tóxicos y adversos. Hay informes de vómitos y diarrea como efectos adversos frecuentes hasta en 60% de los pacientes. También ha habido notificaciones de incremento en los niveles de transaminasas hepáticas y creatinina sérica. Se trata de efectos típicamente leves y muestran resolución a breve plazo. Por lo común desaparecen una vez que se interrumpe el medicamento. El fármaco está contraindicado en embarazadas. Es importante antes de emprender el tratamiento que la prueba de embarazo sea negativa y se necesitan medidas de control anticonceptivo durante el tratamiento e incluso 60 días después de concluido. En la rata se observó un posible efecto en la fertilidad de los machos; están en marcha investigaciones para valorar dicho riesgo en personas. Sin embargo, los datos de estudios tempranos no han señalado que se observen en los varones los problemas de fertilidad de los machos detectados en modelos animales.

NIFURTIMOX

Historia. Se ha demostrado eficacia de los análogos de nitrofuranos y nitroimidazol en infecciones experimentales por tripanosomosis americana causada por *T. cruzi*. De ellos, el nifurtimox y el benznidazol fueron introducidos a finales del decenio de 1970 y actualmente se utilizan en seres humanos para combatir la enfermedad. En el comercio estadounidense no se distribuye el nifurtimox (Bayer 2502, LAMPIT), análogo de nitrofurano, pero se puede obtener en los CDC. Respecto al benznidazol, análogo nitroimidazólico (Roche 7-1051, ROCHAGAN), se puede solicitar directamente al fabricante.

Efectos antiprotozoicos. El nifurtimox y el benznidazol son tripanocidas contra las formas de tripomastigote y amastigote de *T. cruzi*. El primero actúa contra *T. brucei* y puede curar la enfermedad tanto en su etapa incipiente como en la tardía (Pépin *et al.*, 1995). En la Organización Mundial de la Salud está en marcha una evaluación de su capacidad para utilizarlo solo o en combinación con suramina o melarsoprol contra la parasitosis.

La acción tripanocida del nifurtimox proviene de su capacidad de ser activado por reducción parcial hasta aniones de radical nitro. En esta situación, la transferencia de electrones a partir del fármaco activado regenera el nitrofurano nativo y forma aniones de radicales superóxido y otras especies de oxígeno reactivas como el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo (Fairlamb, 2003). La reacción de los radicales libres con las macromoléculas celulares daña las células, lo cual incluye en ello peroxidación de lípidos y daño de la membrana, inactivación de enzimas y daño a DNA. El nifurtimox también puede dañar los tejidos de mamíferos, por formación de radicales y ciclado redox. El mecanismo de acción del benznidazol necesita igualmente de la transferencia de un electrón, que acaece en la célula. Ocurrido lo anterior, los radicales aniónicos nitro generados forman enlaces covalentes con las macromoléculas, lo cual culmina en el daño que destruye los parásitos (Fries y Fairlamb, 2003; Urbina y Docampo, 2003).

Absorción, biotransformación y excreción. El nifurtimox se absorbe muy satisfactoriamente luego de haberse ingerido, y después de unas 3.5 h aparecen sus niveles máximos en plasma (Paulos *et al.*, 1989). A pesar de tal hecho, en el plasma están presentes sólo concentraciones pequeñas del medicamento (10 a 20 μM) y por la orina se excreta menos de 0.5% de la dosis. La semivida de eliminación es solamente de unas 3 h. Sin embargo, se identifican concentraciones elevadas de algunos metabolitos no identificados y sin duda el nifurtimox experimenta biotransformación rápida, quizá por medio de un efecto de primer paso presistémico. Se desconoce si los metabolitos poseen alguna actividad tripanocida.

Usos terapéuticos. El nifurtimox y el benznidazol se utilizan en el tratamiento de la tripanosomosis americana (enfermedad de Chagas) causada por *T. cruzi* (Urbina y Docampo, 2003; Rodreques-Coura y de Castro, 2002; Fries y Fairlamb, 2003). Sin embargo, por los problemas con la toxicidad el fármaco preferido es el benznidazol. Ambos aminoran extraordinariamente la parasitemia, la morbilidad y la mortalidad de la

enfermedad aguda de Chagas y en 80% de los casos se obtienen curas parasitológicas. Estas últimas se han definido por un resultado negativo en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y los estudios serológicos para identificar el parásito. En la forma crónica de la enfermedad aún es posible obtener curas parasitológicas incluso en la mitad de los pacientes, aunque el medicamento es menos eficaz que en la etapa aguda. Sin embargo, incluso si no se alcanza una cura parasitológica completa, el tratamiento de las infecciones crónicas también aplaca los síntomas clínicos. La administración de nifurtimox o de benznidazol no ejerce efecto alguno en lesiones irreversibles de órganos. Un componente de la destrucción hística (tisular) pudiera ser de tipo autoinmunitario, pero la presencia ininterrumpida de los parásitos en los órganos infectados en sujetos con la enfermedad crónica, es un punto a favor de que la enfermedad de Chagas debe ser tratada como un trastorno parasitario. La respuesta clínica de la enfermedad aguda a la farmacoterapia varía con la región geográfica; las cepas del parásito de Argentina, sur de Brasil, Chile y Venezuela al parecer son más susceptibles que las de la zona central de Brasil. A pesar de las incertidumbres señaladas se recomienda tratar a todos los individuos seropositivos, lo cual se emprenderá a la mayor brevedad posible, aunque muchos médicos se sienten aún incómodos al tratar la etapa crónica de la enfermedad por los efectos tóxicos del producto. La administración de nifurtimox o benznidazol debe comenzar a brevísimo plazo después de la exposición de personas en peligro de infectarse de *T. cruzi*, por accidentes de laboratorio o transfusiones de sangre.

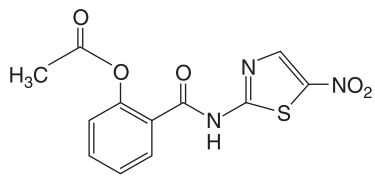
Los dos medicamentos se administran por vía oral. En el caso del nifurtimox, los adultos con la infección aguda deben recibir 8 a 10 mg/kg/día en cuatro fracciones, durante 90 a 120 días. Los niños de uno a 10 años de edad con la enfermedad aguda de Chagas deben recibir 15 a 20 mg/kg/día en cuatro fracciones durante 90 días; en el caso de individuos de 11 a 16 años, la dosis diaria es de 12.5 a 15 mg/kg, siguiendo el mismo plan posológico. En lo que toca al benznidazol el tratamiento recomendado comprende 5 a 7 mg/kg/día en dos fracciones durante 30 a 90 días, y los niños incluso de 12 años recibirán 10 mg/kg de peso/día. Durante el tratamiento puede haber molestias gástricas y pérdida ponderal. En caso de esta última, habrá que disminuir la dosis. Es mejor no ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento, porque pueden incrementar la incidencia de efectos adversos.

Efectos tóxicos y adversos. Los niños toleran el nifurtimox y el benznidazol mejor que los adultos. A pesar de ello, es frecuente que surjan efectos adversos por los fármacos; varían desde reacciones de hipersensibilidad como dermatitis, fiebre, ictericia, infiltrados pulmonares y anafilaxia, hasta complicaciones dependientes de la dosis y la edad, atribuibles más bien a las vías gastrointestinales y los sistemas nerviosos periférico y central (Brener, 1979). Es frecuente observar náuseas y vómitos, y mialgias y debilidad. Después de tratamiento largo son especialmente comunes la neuropatía periférica y los síntomas de vías gastrointestinales; estas últimas complicaciones a veces ocasionan pérdida ponderal e impiden la repetición o la continuación del tratamiento. Son menos frecuentes cefalea, perturbaciones psíquicas, parestesias, polineuritis y excitabilidad del sistema nervioso central (SNC). Ha habido informes de leucopenia y merma de la cuenta de espermatozoides. Dada la gravedad de la enfermedad de Chagas y el hecho de no contar con fármacos mejores, son pocas las contraindicaciones absolutas para el empleo de los dos fármacos.

NITAZOXANIDA

Historia. La *nitazoxanida* (*N*-[nitrotiazolil] salicilamida, ALINA) es un antiparasitario sintético oral de amplio espectro, obtenido originalmente en el decenio de 1980 con base en la estructura del antihelmíntico *niclosamida* (*véase* cap. 41). Inicialmente se observó que era activo contra los platelmintos o gusanos planos (Rossignol y Maisonneuve, 1984) y los estudios *in vitro* siguientes sugirieron que también era eficaz contra diversos helmintos y protozoos intestinales. Después de algunos estudios comparativos en niños con diarrea, en Estados Unidos la FDA la aprobó en 2002 para tratar la criptosporidiosis y la giardiosis en niños.

Propiedades químicas. La nitazoxanida posee la siguiente estructura química:



NITAZOXANIDA

Efectos antimicrobianos. La nitazoxanida y su metabolito activo, la tizoxanida (desacetil-nitazoxanida) inhiben la proliferación de esporozoítos y ovoquistes de *C. parvum* y también la proliferación de trofozoítos de *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis in vitro* (Adagu *et al.*, 2002). También se ha señalado que posee actividad contra otros protozoos, incluidos *Blastocystis hominis*, *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*. También posee actividad contra helmintos intestinales: *Hymenolepis nana*, *Trichuris trichura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis* y la duela hepática *Fasciola hepatica*. Se han notificado algunos efectos contra bacterias anaerobias o microaerófilas, incluidas especies de *Clostridium* y *H. pylori*.

Mecanismo de acción y resistencia. No se conocen en detalle los mecanismos exactos de acción, pero al parecer interfiere en la reacción de transferencia electrónica que depende de la enzima PFOR. Dicha reacción es esencial en el metabolismo anaerobio. La nitazoxanida al parecer no origina mutaciones de DNA, lo cual sugiere que su mecanismo de acción es diferente del de los nitroimidazoles (como el metronidazol). No se ha notificado resistencia alguna a la nitazoxanida por parte de agentes infecciosos que habían sido susceptibles a ella.

Absorción, biotransformación y excreción. Después de ingerida es hidrolizada rápidamente hasta formar su metabolito activo tizoxanida, que es conjugado predominantemente hasta la forma de glucurónido de tizoxanida. La biodisponibilidad después de ingerir una dosis es excelente y en término de 1 a 4 h de administrar el compuesto original se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos.

La tizoxanida se liga en más de 99.9% a las proteínas plasmáticas. Es excretada por la orina, la bilis y las heces, en tanto que el glucurónido de tizoxanida es excretado por la orina y la bilis. No se han estudiado las características farmacocinéticas de la nitazoxanida en personas con deficiencia de las funciones hepáticas o renales.

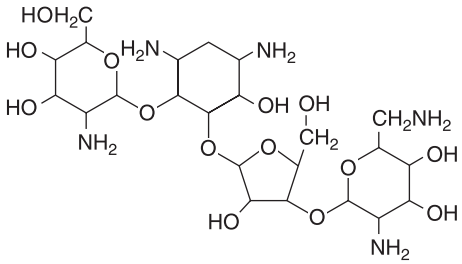
Usos terapéuticos. En la actualidad en Estados Unidos se distribuye la nitazoxanida únicamente en la forma de suspensión ingerible. Ha sido aprobado su uso para tratar la infección por *G. intestinalis* en niños menores de 12 años (eficacia terapéutica de 85 a 90% en cuanto a respuesta clínica) y para el tratamiento de la diarrea en niños de ese mismo grupo causada por criptosporidios (su eficacia terapéutica varió de 56 a 88% en lo referente a la respuesta clínica) (Amadi *et al.*, 2002; Rossignol *et al.*, 2001). No se ha definido con claridad la eficacia de la nitazoxanida en niños (o adultos) con infección por criptosporidios y SIDA. En lo que toca a menores entre los 12 y 47 meses de edad, la dosis recomendada es de 100 mg de nitazoxanida cada 12 h durante tres días. En niños de cuatro a 11 años la dosis es de 200 mg del fármaco cada 12 h durante tres días. En Estados Unidos aún no se cuenta con un comprimido de 500 mg que sea idóneo para adultos (cada 12 h).

La nitazoxanida se ha utilizado como agente único para tratar infecciones mixtas por parásitos intestinales (protozoos y helmintos) en varios estudios. Se ha demostrado la eliminación eficaz del parásito (basada en la negatividad de las muestras de heces de vigilancia) después del tratamiento con nitazoxanida, en lo que se refiere a *G. intestinalis, E. histolytica/E. dispar, B. hominis, C. parvum, C. cayetanensis, I. belli, H. nana, T. trichura, A. lumbricoides* y *E. vermicularis* (Diaz *et al.*, 2003; Romero-Cabello *et al.*, 1997), aunque en algunos casos se necesitó más de un ciclo terapéutico. La nitazoxanida puede mostrar moderada eficacia contra infecciones por *Fasciola hepatica* (Favennec *et al.*, 2003) y se le ha utilizado para combatir infecciones por *G. intestinalis* resistente a metronidazol y albendazol (Abboud *et al.*, 2001).

Efectos tóxicos y adversos. Hasta la fecha al parecer son raros los efectos adversos con la nitazoxanida. Se han señalado casos de dolor abdominal, diarrea, vómitos y cefalea, pero sus índices no han sido distintos de los observados en personas que recibieron placebo. En muchas personas que reciben nitazoxanida se advierte que la orina se tiñe de color verdoso. Se le ha considerado como un agente de categoría B para utilizar en el embarazo, con base en datos de teratogenicidad en animales y estudios de fertilidad, pero no se ha acumulado experiencia con ella en embarazadas o mujeres que amamantan a su hijo.

PAROMOMICINA

La paromomicina (aminosidina, HUMATIN) es un aminoglucósido de la familia de la neomicina/kanamicina (*véase* cap. 45) que se utiliza como agente oral para combatir la infección por *E. histolytica*. Se le ha administrado por la boca para combatir la criptosporidiosis y la giardiosis. En el tratamiento de la tricomonosis y la leishmaniosis cutáneas se cuenta con una presentación tópica y también hay una fórmula parenteral para usar contra la leishmaniosis visceral. Su estructura es:



PAROMOMICINA

Comparte el mismo mecanismo de acción que la neomicina y la kanamicina (se une a la subunidad ribosómica 30S) y posee el mismo espectro de actividad antibacteriana. En Estados Unidos se distribuye únicamente la presentación ingerible. Una vez ingerido el fármaco, en su totalidad se le recupera en las heces, e incluso en casos en que ha disminuido la integridad de los intestinos hay pocos datos de que se produzca absorción clínicamente significativa de dicho aminoglucósido. *La administración parenteral conlleva los mismos riesgos de nefrotoxicidad y ototoxicidad que poseen otros aminoglucósidos.*

La paromomicina ha sido aceptada como el medicamento más indicado para combatir la colonización intestinal por *E. histolytica*. Se la utiliza en combinación con metronidazol para tratamiento de la colitis amebiana y el absceso amebiano de hígado y cabe utilizarse como agente único en sujetos asintomáticos que a pesar de ello tienen colonización intestinal por *E. histolytica*. La posología recomendada para adultos y niños es de 25 a 35 mg/kg de peso al día ingeridos en tres fracciones. Son raros los efectos adversos con la presentación oral, pero incluyen dolor y cólicos abdominales, dolor epigástrico, náuseas y vómitos, esteatorrea y diarrea. En contadas ocasiones se ha señalado la aparición de erupciones y cefalea. La paromomicina se ha utilizado para tratar la criptosporidiosis en individuos con SIDA como agente único (dosis de 500 mg ingeridas tres veces al día o 1 g por la misma vía dos veces al día durante 14 a 28 días, seguidos de 500 mg ingeridos dos veces al día), y en combinación con la azitromicina (1 g de paromomicina ingerido dos veces al día y además, por la misma vía, 600 mg de azitromicina una vez al día durante cuatro semanas, para seguir con la sola paromomicina durante ocho semanas). Algunas autoridades aún recomiendan el plan anterior, pero en una investigación comparativa y aleatorizada se observó que la paromomicina no era más eficaz que el placebo para tratar a sujetos con criptosporidiosis y SIDA (Hewitt *et al.*, 2000). Se ha recomendado el uso de este aminoglucósido para tratar la giardiosis en embarazadas, especialmente en el primer trimestre, lapso en que está contraindicado el metronidazol, y como agente alternativo en casos aislados de *G. intestinalis* resistente a metronidazol. Es escasa la experiencia en seres humanos, pero se han notificado índices de respuesta de 55 a 90% (Gardner y Hill, 2001). El plan de dosis en adultos es de 500 mg ingeridos tres veces al día durante 10 días, en tanto que los niños han sido tratados con 25 a 30 mg/kg de peso al día en tres fracciones ingeridas. También se ha utilizado la crema de paromomicina al 6.25% para tratar la tricomonosis vaginal en mujeres en quienes ha sido ineficaz el metronidazol o que no pueden recibirlo. Asimismo se han señalado algunos casos de curación, pero las úlceras vulvovaginales y el dolor en esa zona han complicado el tratamiento (Nyirjesy *et al.*, 1998).

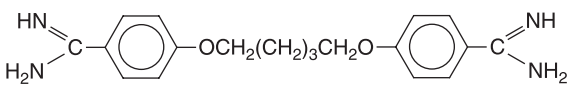
La presentación tópica que contiene 15% de paromomicina en combinación con una base patentada del Walter Reed Army Insitute of Research o con 12% de *cloruro de metilbenzonio* ha presentado eficacia

variable en estudios clínicos del tratamiento de leishmaniosis cutánea (Berman, 2003). La paromomicina ha sido aplicada por vía parenteral (dosis de 16 a 18 mg/kg de peso/día) sola o combinada con antimoniales para tratar leishmaniosis visceral. En un estudio se señalaron índices de cura de 89% con la sola paromomicina y de 94% con algunas combinaciones de fármacos. Los resultados anteriores no desmerecen ante el índice de cura con los antimónicos solos (69% en dicho estudio) en un área endémica en que era común la resistencia a los mismos (Thakur *et al.*, 2000).

PENTAMIDINA

Historia. La pentamidina es una diamina aromática con carga positiva identificada en 1937 en una forma casual en la búsqueda de compuestos hipoglucemiantes que pudieran deteriorar o anular el metabolismo energético de parásitos. De los compuestos estudiados se advirtió que tres tenían actividad extraordinaria: *estilbamidina,* pentamidina y *promamidina.* La segunda fue la de mayor utilidad en humanos, por su estabilidad relativa, menores efectos tóxicos y facilidad de administración. Es un agente de amplio espectro activo contra protozoos patógenos y algunos hongos. Sola o combinada con la suramina, se utiliza para tratar la infección incipiente por *T. brucei gambiense* (Docampo y Moreno, 2003; Nok, 2003). Constituye otro agente al que cabe recurrir en el tratamiento de leishmaniosis visceral resistente a antimoniales, si bien la disponibilidad de los últimos, que son menos tóxicos (preparados de anfotericina y miltefosina en liposomas), disminuyen su empleo (Berman, 2003). La pentamidina se utiliza también como otro agente en el tratamiento y profilaxia de la neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci,* un hongo ascomiceto (llamado anteriormente *Pneumocystis carinii*) (Thomas y Limper, 2004). Por razones no explicadas *T. brucei rhodesiense* es refractaria al tratamiento con pentamidina. El *diminazeno* (BERENIL) una diamidina afín, se utiliza como alternativa barata en vez de la pentamidina para tratar la fase inicial de la tripanosomosis africana en periodos de escasez del fármaco.

Propiedades químicas. La estructura química de la pentamidina es:



PENTAMIDINA

La pentamidina, en la forma de sal de di-isetionato, se distribuye en el mercado para inyección (PENTAM 300) o para usar como aerosol (NEBUPENT). Un miligramo de pentamidina base equivale a 1.74 mg del isetionato de pentamidina. La sal de di-isetionato es muy hidrosoluble; sin embargo, hay que utilizar a muy breve plazo las soluciones una vez preparadas, porque el fármaco no es estable en la solución.

Efectos antiprotozoicos y antimicóticos. Las diamidinas aromáticas con carga positiva ejercen efecto tóxico en diversos protozoos, aunque muestran una selectividad de acción bastante importante. Son eficaces para tratar la enfermedad del sueño por *T. brucei gambiense*, pero no las infecciones por *T. brucei rhodesiense* o *T. cruzi.* Como aspecto adicional, son útiles para tratar infecciones por leishmania resistentes a antimoniales.

Las diamidinas también son fungicidas. La actividad *in vitro* contra *Blastomyces dermatitidis* permitió que se obtuvieran buenos resultados en los estudios terapéuticos de tales fármacos contra blastomicosis sistémicas. Sin embargo, el empleo de anfotericina B ha aminorado la utilidad de las diamidinas en el tratamiento de dicha enfermedad. La pentamidina, en niveles casi terapéuticos, destruye las formas no replicables de *P. jiroveci* en cultivo (Pifer *et al.*, 1983), pero otros datos sugieren que ejerce un efecto biostático y no biocida (Vöhringer y Arastéh, 1993).

Mecanismo de acción y resistencia. Se desconoce el mecanismo de acción de las diamidinas. Los compuestos dicatiónicos al parecer presentan múltiples efectos contra cualquier parásito particular y actúan por mecanismos distintos en parásitos diferentes (Wang, 1995; Fairlamb, 2003). Por ejemplo, en *T. brucei,* las diamidinas se concentran por medio de un sistema de captación de alta afinidad que depende de energía hasta alcanzar concentraciones milimolares en las células; dicha captación selectiva es esencial para su eficacia. El transportador de diamidinas mejor definido es el mismo transportador de purina (P2) adenina y adenosina utilizado por los arsenicales basados en la melamina, lo cual explica la resistencia cruzada a las diamidinas que presentan algunas cepas de *T. brucei* resistentes a arsenicales, generadas en el laboratorio (Fairlamb, 2003; de Koning, 2001; Maser *et al.*, 2003; Bray *et al.*, 2003). Sin embargo, se ha podido advertir con mayor claridad que la captación de pentamidina depende de muchos transportadores y ello pudiera explicar el hecho de que se observa poca resistencia a ella en microorganismos de campo aislados, a pesar de años de ser usada como agente profiláctico. La imposibilidad de concentrar diamidinas es la causa usual de resistencia *in vitro* a la pentamidina, pero quizá también intervengan otros mecanismos (Fairlamb, 2003).

Las diamidinas hidrófobas con carga positiva pueden ejercer sus efectos tripanocidas al reaccionar con diversos "blancos" intracelulares de carga negativa como los fosfolípidos de membrana, enzimas, RNA y DNA. Por ello, se han utilizado fenómenos como agregación ribosómica, inhibición de la síntesis de DNA y proteínas y también de varias enzimas, junto con la pérdida aparente del DNA del cinetoplasto tripanosómico (Fairlamb, 2003). La pérdida del DNA del cinetoplasto pudiera ser mediada por la inhibición de la topoisomerasa II, hipótesis reforzada por datos de estudios recientes que han utilizado el RNA interferente para reducir al mínimo los niveles de la proteína; este último efecto tal vez no explique la amplia actividad antimicrobiana del medicamento, ni su mecanismo de acción. La inhibición *in vitro* de la descarboxilasa de *S*-adenosil-L-metionina ha sugerido que la pentamidina pudiera interferir en la biosíntesis de poliaminas; sin embargo, los niveles de estas últimas no son alterados en células intactas y ello sugiere que la inhibición de la enzima no interviene en los efectos tóxicos del fármaco (Fairlamb, 2003). También se ha notificado inhibición de una ATPasa plasmática de calcio y magnesio (Fairlamb, 2003).

En *Leishmania,* la pentamidina se acumula en el interior de la mitocondria y entre los efectos tempranos está la desintegración del cinetoplasto y el colapso del potencial de membrana mitocóndrico. Estudios hechos en parásitos resistentes a pentamidina han sugerido también una participación importante de la mitocondria como "punto en que actúan" las propiedades antileishmaniósicas de la pentamidina, y en ellos la resistencia no se acompañó de una menor captación del fármaco del parásito, sino que se vinculó con menores concentraciones del medicamento en el interior de la mitocondria (Bray *et al.*, 2003).

Absorción, biotransformación y excreción. Los aspectos farmacocinéticos y de biotransformación del isetionato de pentamidina han sido estudiados en forma más amplia en sujetos con SIDA e infecciones por *P. jiroveci* (Vöhringer y Arastéh, 1993); son más escasos los datos de

individuos con tripanosomosis gambiense (Pépin y Milord, 1994; Bronner *et al*., 1995; Bouteille *et al.*, 2003). El isetionato de pentamidina se absorbe razonablemente bien de sitios de administración parenteral. Después de una sola dosis intravenosa el medicamento desaparece del plasma, con una semivida aparente de minutos a horas, y luego de 1 h de haberla inyectado intramuscularmente se observan las concentraciones plasmáticas máximas. La semivida de eliminación es lentísima y dura semanas o meses y el fármaco se liga en 70% a proteínas plasmáticas; este compuesto con una fuerte carga eléctrica casi no se absorbe después de ingerido ni cruza la barrera hematoencefálica, lo cual explica por qué no es eficaz contra la tripanosomosis en etapa tardía.

Después de múltiples dosis parenterales, el hígado, los riñones, las suprarrenales y el bazo contienen las concentraciones máximas del medicamento, en tanto que en el encéfalo solamente se identifican huellas (Donnelly *et al.*, 1988). Los pulmones contienen concentraciones intermedias pero terapéuticas después de cinco dosis diarias de 4 mg/kg de peso. Se han utilizado los aerosoles de pentamidina en inhalación para la profilaxia contra la neumonía por *Pneumocystis*; la penetración por esta vía origina poca absorción a nivel sistémico y menores efectos tóxicos en comparación con la administración intravenosa en adultos y niños (Leoung *et al.*, 1990; Hand *et al.*, 1994). La dosis real que llega a los pulmones depende del tamaño de las partículas generadas por el nebulizador y los perfiles ventilatorios del enfermo.

Usos terapéuticos. Para la enfermedad del sueño, el isetionato de pentamidina por lo común se aplica por inyección intramuscular en dosis únicas de 4 mg/kg de peso/día, en una serie de 7 días. Por ello, el uso de pentamidina se limita a infecciones por *T. brucei gambiense* incipiente (Pépin y Milord, 1994). Dado que no penetra en el SNC, la pentamidina no es eficaz contra la enfermedad tardía, y parece que se reduce su eficacia contra *T. brucei rhodiense*.

La pentamidina se ha utilizado con buenos resultados en ciclos de 12 a 15 aplicaciones intramusculares de 2 a 4 mg/kg de peso todos los días o cada 48 h para tratar la leishmaniosis visceral (kala azar causada por *L. donovani*). El compuesto constituye una opción en vez de los antimoniales o las presentaciones de anfotericina B en liposomas, para pacientes que no toleran estos dos últimos agentes. El isetionato de pentamidina en cuatro dosis intramusculares de 3 mg/kg de peso cada 48 h ha tenido buenos resultados parciales en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea (úlcera de Alepo causada por *L. tropica*), pero no se utiliza sistemáticamente contra dicha infección (Berman, 1997).

Es uno de los fármacos (o parte de combinaciones medicamentosas) utilizados para tratar o evitar la infección por *Pneumocystis*. La neumonía por *Pneumocystis* (*Pneumocystis pneumonia*, PCP) es una causa importante de muerte en personas con infección por VIH y SIDA y puede surgir en individuos que tienen inmunosupresión por otros mecanismos (como corticoterapia en dosis altas, o un cáncer primario). El hecho de contar con antirretrovíricos altamente activos (HAART) ha disminuido el número de casos de PCP significativamente en Estados Unidos y Europa y reducido sobremanera el número de sujetos que necesitan medidas profilácticas contra dicha forma de neumonía. El fármaco más indicado para el tratamiento y la prevención de PCP es el trimetoprim-sulfametoxazol (*véase* cap. 43). La pentamidina se reserva para dos indicaciones. Por vía intravenosa en una sola dosis diaria de 4 mg/kg de peso durante 21 días para combatir PCP grave en personas que no toleran el trimetoprim-sulfametoxazol y que no son candidatas para usar otros agentes como la atovacuona o una combinación de clindamicina y *primaquina*. Se ha recomendado a la pentamidina como agente de "último recurso" en pacientes de PCP que no han mejorado con la terapia inicial (por lo común trimetoprim-sulfametoxazol), pero un metaanálisis ha sugerido que es menos eficaz que otros fármacos (en particular la combinación de clindamicina y primaquina o atovacuona) para tal indicación (Smego *et al.*, 2001). La pentamidina en aerosol se utiliza para evitar PCP en sujetos "de riesgo" que no toleran el trimetoprim-sulfametoxazol y que al parecer no son candidatos para recibir dapsona (sola o en combinación con pirimetamina) o atovacuona. Los candidatos para la profilaxia contra PCP, son personas con infección por VIH y un número de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm^3, y personas con infección por VIH y fiebre inexplicada persistente o candidosis bucofaríngea. En toda persona con un episodio corroborado de PCP se recomienda la profilaxia secundaria. Como preventivo, el isetionato de pentamidina se administra cada mes en una dosis de 300 mg en solución al 5 a 10% nebulizada en un lapso de 30 a 45 min. El régimen mensual es cómodo, pero la forma de aerosol del fármaco tiene algunas desventajas, incluido el hecho de que no combate los sitios extrapulmonares de *Pneumocystis*, que no es eficaz contra cualquier otro patógeno oportunista posible (en comparación con trimetoprim-sulfametoxazol) y que hay un riesgo levemente mayor de neumotórax. La profilaxia a largo plazo con aerosol de pentamidina (cinco años o más) no se ha vinculado con la aparición de neumopatía alguna (Obaji *et al.*, 2003). En el caso de individuos que reciben HAART y tienen recuentos de linfocitos CD4 siempre mayores de 200 células/mm^3 durante tres meses, es posible interrumpir las medidas de profilaxia primaria o secundaria contra neumonía por *Pneumocystis.*

Efectos tóxicos y adversos. La pentamidina es un producto tóxico, y en promedio la mitad de personas que la reciben en las dosis recomendadas (4 mg/kg de peso/día) presentarán algún efecto adverso. Su administración intravenosa puede acompañarse de hipotensión, taquicardia y cefalea. Los efectos mencionados probablemente son consecuencia de su capacidad de unirse a receptores imidazolínicos (*véase* cap. 10), y tal problema se puede mejorar si se disminuye la velocidad del goteo intravenoso (Wood *et al.*, 1998). Como se destacó en párrafos anteriores, las diamidinas originalmente fueron sintetizadas para usar como hipoglucemiantes y la pentamidina conserva tal propiedad. En cualquier momento de la administración del fármaco puede surgir hipoglucemia que puede ser fatal, incluso dentro de las semanas del tratamiento. El elemento clave es medir con cuidado y en forma seriada la glucemia. Como dato paradójico, en algunos pacientes ha surgido pancreatitis, hiperglucemia y diabetes insulinodependiente. La pentamidina es nefrotóxica (25%, en promedio, de los pacientes tratados terminará por mostrar signos de disfunción renal), y si la concentración de creatinina en suero aumenta a más de 1.0 a 2.0 mg/100 ml, tal vez sea necesario temporalmente interrumpir su uso o cambiar a otro agente. Las personas que presentan la disfunción renal inducida por pentamidina están expuestas a un mayor peligro de presentar hipoglucemia. Otros efectos adversos incluyen erupciones de la piel, tromboflebitis, anemia, neutropenia y mayor nivel de enzimas hepáticas. La administración intramuscular de pentamidina, a pesar de ser eficaz, se acompaña de la aparición de abscesos estériles en el sitio de la inyección que pueden infectarse en forma secundaria.

Por tal razón, muchas autoridades recomiendan la administración intravenosa. En aerosol se acompaña de pocas reacciones adversas.

QUINACRINA

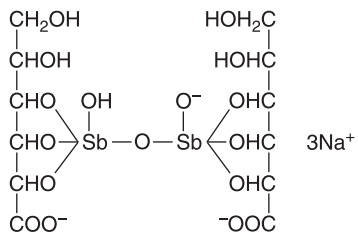
La quinacrina es un derivado acridínico utilizado ampliamente en la Segunda Guerra Mundial como antipalúdico. Ha sido sustituido por antipalúdicos nuevos más inocuos (*véase* cap. 39), pero el *clorhidrato de quinacrina* es muy eficaz contra *G. lamblia*, y produce como mínimo cifras de cura de 90%. Sin embargo, no se le distribuye en Estados Unidos. Si se desea una descripción de las características farmacológicas y toxicológicas de la quinacrina, consúltense la quinta edición de este texto y las anteriores.

ESTIBOGLUCONATO SÓDICO

Historia. Los antimoniales fueron introducidos en 1945 en la clínica y se han utilizado para tratar leishmaniosis y otras infecciones por protozoos (Berman, 2003; Fairlamb, 2003; Croft y Coombs, 2003). El primer antimonial trivalente utilizado para tratar la leishmaniosis cutánea y el kala azar fue el *tartrato de antimonio y potasio* (tártaro emético), que era tóxico y difícil de administrar. Dicho producto y otros arsenicales trivalentes fueron sustituidos por antimoniales pentavalentes del ácido fenilestibónico. Un miembro temprano de la familia de compuestos fue el *estibogluconato sódico* (gluconato de antimonio y sodio, PENTOSTAM). El fármaco en cuestión se utiliza ampliamente todavía y junto con el *antimoniato de meglumina* (GLUCANTIME), un antimonial pentavalente preferido en países francohablantes, ha sido el elemento básico para el tratamiento de la leishmaniosis. Sin embargo, la resistencia creciente a los antimoniales ha disminuido su eficacia y en la actualidad se utilizan cada vez más, en su lugar, la anfotericina basada en el lípido y la miltefosina (Fries y Fairlamb, 2003; Croft y Coombs, 2003; Berman, 2003).

Propiedades químicas. El estibogluconato sódico tiene la siguiente estructura química:

Las presentaciones del estibogluconato sódico para personas, en



ESTIBOGLUCONATO SÓDICO

realidad consisten en múltiples formas moleculares no definidas, algunas de las cuales poseen masas moleculares más altas del compuesto señalado (Fairlamb, 2003). Los preparados típicos contienen 30 a 34% del antimonio pentavalente por peso, a los cuales se han agregado como conservador *m*-clorocresol. En Estados Unidos no se distribuye el estibogluconato sódico.

Efectos antiprotozoicos y resistencia medicamentosa. Sigue siendo un punto activo de investigación dilucidar el mecanismo de la acción antileishmaniósica del estibogluconato sódico y se han obtenido nuevos conocimientos interesantes de investigaciones recientes. Los datos de ellas refuerzan la antigua hipótesis de que los antimoniales pentavalentes relativamente atóxicos actúan como profármacos. Los compuestos mencionados son reducidos a la especie Sb^{3+} más tóxica que destruye los amastigotes dentro de los fagolisosomas de los macrófagos. Tal reducción surge preferentemente en la etapa de amastigote intracelular, y en fecha reciente se identificó una enzima, la reductasa de As^{5+}, con la capacidad de reducir Sb^{5+} a la forma activa Sb^{3+}. Además, la hiperexpresión de dicha enzima en los promastigotes incrementó su sensibilidad a los fármacos (Zhou *et al.*, 2004). Siempre se pensó que los efectos antiparasitarios de los antimoniales surgían por inhibición de la catabolia de glucosa y la oxidación de ácidos grasos; sin embargo, estudios recientes sugieren netamente que los fármacos actúan al interferir en el sistema redox de la tripanotiona. En líneas de los parásitos farmacosensibles, Sb^{3+} induce una salida rápida de tripanotiona y glutatión desde las células e inhibe la reductasa de tripanotiona, con lo que causa una pérdida notable del potencial de reducción de tiol en los parásitos (Wyllie *et al.*, 2004). La hipótesis anterior ha recibido nuevo apoyo de la observación de que la resistencia generada contra los antimoniales en el laboratorio causa hiperexpresión de las enzimas biosintéticas del glutatión y poliaminas, con lo que aumentan los niveles de tripanotiona, la cual se conjuga con el fármaco. También se observaron mayores niveles de transportadores de ABC, que intervienen en la salida de dichos conjugados desde el parásito (Croft, 2001).

Absorción, biotransformación y excreción. Los antimoniales pentavalentes alcanzan concentraciones mucho mayores en el plasma que los compuestos trivalentes. En consecuencia, gran parte de una sola dosis del estibogluconato sódico se excreta en la orina en término de 24 h. Su comportamiento farmacocinético es semejante, se utilicen las vías intravenosa o intramuscular; no es activo después de ingerido (Pamplin *et al.*, 1981; Chulay *et al.*, 1988). El agente es absorbido en forma rápida y se distribuye en un volumen aparente de unos 0.22 L/kg y se elimina en dos fases. La primera tiene una semivida breve de 2 h en promedio, y la segunda es más lenta (semivida de 33 a 76 h). La prolongada fase de eliminación terminal pudiera traducir la conversión del antimonial pentavalente (Sb^{5+}) a la forma trivalente más tóxica (Sb^{3+}) que es concentrada y se libera lentamente desde los tejidos. Por tal razón alrededor de 20% del antimonio plasmático aparece en la forma trivalente después de administrar el producto pentavalente. El secuestro del antimonio en los macrófagos también puede contribuir al duradero efecto antileishmaniósico después de que han disminuido los niveles plasmáticos de dicho mineral por debajo de la concentración inhibidora mínima observada *in vitro*.

Usos terapéuticos. Algunos autores han revisado ampliamente (Berman, 2003; Croft y Coombs, 2003; Fries y Fairlamb, 2003) el uso cambiante del estibogluconato sódico, el antimoniato de meglumina y otros agentes para la farmacoterapia de la leishmaniosis. El estibogluconato sódico se aplica

por vía parenteral y el régimen posológico se individualiza con base en la reactividad local a dicho compuesto, de una forma particular de leishmania. El ciclo corriente es de 20 mg/kg/día durante 20 días en caso de enfermedad cutánea y durante 28 días en el ataque visceral. Para obtener buenos resultados contra las formas visceral, mucosa y otras cutáneas de la leishmaniosis, se necesitan planes posológicos duraderos a base de las dosis toleradas máximas, en parte para superar la resistencia clínica cada vez mayor a los antimoniales. Incluso regímenes con dosis altas ya no producen resultados satisfactorios. La resistencia cada vez mayor ha disminuido la eficacia de tales fármacos y en la región de Bihar de la India se han observado índices de ineficacia terapéutica incluso de 60%, situación totalmente diferente de los índices previos de cura de 85 a 90% con las formas visceral y cutánea de la enfermedad. La anfotericina B es el otro fármaco recomendado para tratar la leishmaniosis visceral (kala azar) en la India o la de mucosas, en términos generales, aunque la miltefosina, el compuesto activo ingerible, recién aprobado, quizá tenga un empleo más amplio los próximos años.

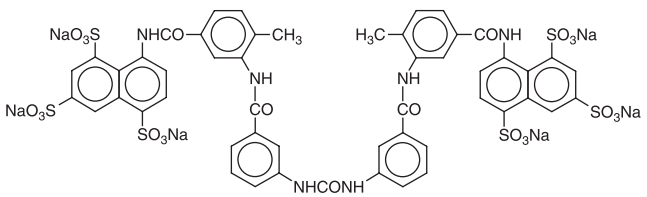
Los niños suelen tolerar en forma satisfactoria el fármaco y la dosis por kilogramo es igual a la que se usa en adultos. Los pacientes que tienen una reacción favorable muestran mejoría clínica en término de una a dos semanas de emprender el tratamiento. El medicamento se puede administrar cada 48 h o a intervalos más largos, si surgen reacciones adversas en individuos especialmente debilitados. Las personas infectadas por VIH constituyen un problema clínico porque suelen mostrar recidivas después de que inicialmente se obtuvieron buenos resultados con los antimoniales pentavalentes o con la anfotericina B.

Efectos tóxicos y adversos. Los efectos tóxicos de los antimoniales pentavalentes se valoran mejor en individuos sin enfermedad diseminada, es decir, la leishmaniosis visceral. En términos generales, son tolerados muy satisfactoriamente los regímenes a base de dosis altas de estibogluconato sódico; las reacciones tóxicas por lo regular son reversibles y muchas ceden incluso sin la interrupción del tratamiento. Los efectos más comunes incluyen dolor en el sitio de la inyección después de aplicación intramuscular; pancreatitis química en casi todos los pacientes; aumento de los niveles de transaminasas hepáticas en suero; supresión de médula ósea manifestada por disminución del número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en la sangre; mialgias y artralgias; debilidad y malestar generalizado; cefalea, náuseas y dolor abdominal y erupciones cutáneas. Los cambios en el electrocardiograma que incluyen aplanamiento de la onda T e inversión y prolongación del intervalo QT observado en sujetos con ataque sistémico, son poco comunes en otras formas de leishmaniosis (Navin *et al.*, 1992; Berman, 1997; Sundar *et al.*, 1998). Se han señalado casos de polineuropatía reversible. Manifestaciones raras de la toxicidad por antimoniales son anemia hemolítica y daño renal, así como choque y muerte repentina.

SURAMINA

Historia. Con base en la actividad tripanocida de los colorantes *rojo* y *azul de tripano* y *violeta de afridol*, la investigación en Alemania culminó en la introducción de la suramina en la farmacoterapia en 1920. En la actualidad dicho producto se utiliza más bien para tratar la tripanosomosis africana y no posee utilidad clínica contra la forma americana (Chagas). La suramina es eficaz para eliminar las filarias adultas en la *oncocercosis*, pero ha sido sustituida por la *ivermectina* para tratar dicho trastorno (*véase* cap. 41). El fármaco es un inhibidor potente de la transcriptasa inversa retrovírica *in vitro*, pero no es eficaz en la infección por VIH. La insuficiencia suprarrenal que origina la suramina junto con su actividad antiproliferativa, estimuló el empleo experimental de dosis altas, solas o con otros compuestos para tratar la hiperfunción corticosuprarrenal, el carcinoma de corteza suprarrenal y diversos tumores metastásicos de otro tipo (Voogd *et al.*, 1993; Frommel, 1997). Las propiedades antiparasitarias y antineoplásicas de la suramina, junto con sus usos clínicos y limitaciones, han sido el tema de innumerables revisiones (Voogd *et al.*, 1993; Pépin y Milord, 1994; Barrett y Barrett, 2000).

Propiedades químicas y presentaciones. La *suramina sódica* (BAYER 205, antes GERMANIN, y otros compuestos) tiene la siguiente estructura química:



SURAMINA SÓDICA

El fármaco es hidrosoluble, pero las soluciones se deterioran rápidamente en el aire y por ello se usan sólo las recién preparadas. En Estados Unidos se le puede obtener únicamente de los *Centers for Disease Control and Prevention.*

Efectos antiparasitarios. La suramina es un tripanocida de acción relativamente lenta (más de 6 h *in vitro*) con gran actividad contra *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* en personas, por un mecanismo de acción desconocido (Fairlamb, 2003; Bouteille, 2003). Es posible que su efecto tóxico selectivo sea consecuencia de la capacidad del parásito de captar el fármaco por endocitosis del fármaco ligado a proteína y mediado por receptor, y las proteínas más importantes que interactúan en tal situación son las lipoproteínas de baja densidad (Fries y Fairlamb, 2003). La suramina reacciona de manera reversible con diversas biomoléculas *in vitro*, e inhibe muchas enzimas y receptores de tripanosomas y mamíferos, sin relación con sus efectos antiparasitarios que incluyen los receptores purinérgicos y ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (*α-amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*, AMPA) (Fairlamb, 2003; Suzuki *et al.*, 2004). Estar dentro de compartimientos hace que muchas moléculas vitales como las enzimas glucolíticas dentro de los glucosomas

de tripanosomas queden protegidos de la suramina, porque dicho compuesto no cruza las barreras de membrana por difusión pasiva. Sin embargo, la estructura química del fármaco puede conferir especificidad de transporte, porque al eliminar sus dos grupos metilo se pierde la actividad tripanocida *in vivo*, pero no *in vitro* (Morty *et al.*, 1998). Los tripanosomas tratados con suramina muestran lesión de estructuras de la membrana intracelular diferentes de los lisosomas, pero no se sabe si tal situación se vincula con la acción primaria del fármaco. La inhibición de una oligopeptidasa serínica citosólica del tripanosoma pudiera explicar, cuando menos parcialmente, la actividad de la suramina, pero también es una inhibidora potente de la reductasa de dihidrofolato, la cinasa de timidina y algunas de las enzimas glucolíticas. La sinergia observada entre la eflornitina y la suramina ha hecho que se especule que pudiera inhibir la biosíntesis de poliaminas (Fries y Fairlamb, 2003). No ha surgido un consenso nítido en cuanto a los mecanismos de acción, y el hecho de que no haya resistencia importante en muestras de campo indica la participación de muchos "blancos" posibles.

La suramina es el único microfilaricida que se utiliza en personas, aunque pocas veces en la actualidad para tratar oncocercosis; el compuesto en cuestión muestra actividad filaricida tardía pero duradera contra los vermes macho y hembra adultos, si bien su afinidad es menor aunque significativa contra las microfilarias. Se desconoce su mecanismo de acción contra *Onchocerca volvulus* (Voogd *et al.*, 1993).

Absorción, biotransformación y excreción. La suramina no es absorbida después de ingerida y por ello se administra por vía intravenosa para evitar la inflamación local y la necrosis que acompañan a las inyecciones subcutáneas o intramusculares. El fármaco, una vez administrado, muestra farmacocinética completa con notable variabilidad de una persona a otra. La concentración en plasma disminuye con bastante rapidez después de unas horas, pero el producto se liga 99.7% al suero y tiene una semivida de eliminación terminal de unos 90 días. La suramina no es metabolizada de manera apreciable y la eliminación desde los riñones explica la expulsión de 80%, en promedio, del compuesto, desde el organismo. Este gran anión polar no penetra fácilmente en las células y las concentraciones en tejidos son siempre menores que las del plasma. A pesar de ello, en animales de experimentación, los riñones contienen una cantidad mucho mayor de suramina que otros órganos. La retención mencionada pudiera explicar la aparición bastante frecuente de albuminuria después de inyectarla en seres humanos. Poquísima suramina penetra en el líquido cefalorraquídeo, lo cual es compatible con su ineficacia una vez que los tripanosomas han invadido el SNC. Su prolongada persistencia en la circulación (que depende de su dosis) explica por qué el fármaco ha sido utilizado en la profilaxia de la tripanosomosis africana.

Usos terapéuticos. La suramina se utiliza para tratar la tripanosomosis africana, pero no es útil en la forma sudamericana de la enfermedad causada por *T. cruzi*. Se le utiliza como producto de primera línea en la infección incipiente por *T. brucei rhodesiense.* Sin embargo, generalmente no se usa en la etapa incipiente de la infección por *T. brucei gambiense* debido a su gran actividad contra *Onchocerca* y *Brugia* y la posibilidad de reacciones inmunitarias.

Sólo cantidades muy pequeñas del medicamento penetran al encéfalo, por lo cual se usa más bien para tratar las etapas incipientes de la tripanosomosis africana (antes de que ocurra ataque del SNC) (Pépin y Milord, 1994). Para tratar la infección incipiente de la tripanosomosis gambiense es más eficaz si se utilizan regímenes intravenosos que también incluyan las inyecciones intramusculares de pentamidina. A diferencia de ello, la suramina sola al parecer es mejor para tratar la fase temprana de la tripanosomosis rhodesiense. El fármaco "eliminará" los tripanosomas del sistema hemolinfático incluso en la etapa tardía de la enfermedad, de modo que suele administrarse antes de comenzar el uso de melarsoprol para así disminuir el peligro de la encefalopatía reactiva que surge con la administración de dicho arsenical (*véase* antes en este capítulo). En animales ha mostrado sinergia con otros tripanocidas, incluida la eflornitina. Sin embargo, la combinación de suramina y eflornitina no ha generado resultados alentadores contra la infección tardía por *T. brucei rhodesiense* en personas (Clerinx *et al.*, 1998).

La suramina se aplica en inyección intravenosa lenta en una solución acuosa al 10%. Es importante no emprender el tratamiento de la tripanosomosis africana activa antes de 24 h de haber hecho una punción lumbar diagnóstica, para asegurar que no hay afección del SNC, y se necesitará gran cautela si el enfermo tiene oncocercosis (ceguera de los ríos), por la posibilidad de desencadenar una reacción de Mazzotti (erupción pruriginosa, fiebre, malestar general, linfadenomegalia, eosinofilia, artralgias, taquicardia, hipotensión y posiblemente ceguera permanente). La dosis única normal de adultos con la infección por *T. brucei rhodesiense* es de 1 g. Es recomendable utilizar una dosis de prueba de 200 mg inicialmente para detectar sensibilidad, y una vez que se tengan datos seguros se utilizará la dosis normal en los días uno, tres, siete, 14 y 21. La dosis de niños es de 20 mg/kg y se utiliza el mismo plan posológico. El sujeto en mal estado debe ser tratado con dosis menores durante la primera semana. Sin embargo, la suramina y la pentamidina pueden perder su aspecto ventajoso respecto a la sola pentamidina para tratar la tripanosomosis gambiense, en caso de existir cualquier signo mínimo de afección del sistema nervioso central (Pépin y Khonde, 1996). Las personas que muestran recidiva después de la aplicación de suramina deben ser tratadas con melarsoprol (Pépin y Milord, 1994).

Efectos tóxicos y adversos. La suramina origina muy diversas reacciones adversas cuya intensidad y frecuencia son variables y tienden a ser más intensas en sujetos debilitados. Por fortuna, es rara la reacción inmediata más grave que consiste en náuseas, vómitos, choque e inconsciencia (alrededor de 1 en 2 000 pacientes). También reacciones inmediatas comunes son malestar generalizado, náuseas y fatiga. La destrucción de parásitos puede originar episodios febriles y erupciones por hipersensibilidad cutánea que disminuyen si se aplican previamente glucocorticoides; en circunstancias óptimas, habría que tratar la oncocercosis concomitante en primer lugar con ivermectina, para llevar al mínimo las reacciones comentadas (*véase* cap. 41). El problema más frecuente que surge después de usar varias dosis de suramina incluye los efectos tóxicos en riñones, manifestados por albuminuria y las complicaciones neurológicas tardías como cefalea, sabor metálico, parestesias y neuropatía periférica. Dichas complicaciones por lo común desaparecen en forma espontánea a pesar de continuar el tratamiento. Con las dosis

altas utilizadas por largo tiempo en la quimioterapia oncológica, el efecto tóxico más frecuente es la coagulopatía inducida por suramina, en tanto que la complicación más grave es la aparición de polirradiculoneuropatía intensa (Voogd *et al.*, 1993). Otras reacciones menos frecuentes son vómitos, diarrea, estomatitis, escalofríos, dolor abdominal y edema. Las anormalidades en estudios de laboratorio que se detectan en 12 a 26% de personas con SIDA incluyen leucopenia y agranulocitosis ocasional, trombocitopenia, proteinuria y mayores niveles de creatinina, transaminasas y bilirrubina en plasma, que son reversibles. Entre los hallazgos inesperados en pacientes de SIDA están insuficiencia suprarrenal y la queratopatía en vórtice.

Precauciones y contraindicaciones. Es importante vigilar con gran detenimiento a todo paciente que recibe suramina. La terapia se interrumpirá en sujetos que presentan intolerancia a las dosis iniciales y se tendrá enorme cuidado con el uso del producto en sujetos con insuficiencia renal. La albuminuria moderada es frecuente durante el control de la fase aguda, pero si tal signo persiste y es intenso será necesaria la cautela y también modificar el plan terapéutico. Si surgen cilindros en orina habrá que interrumpir la administración de suramina. El surgimiento de hiperestesia palmar-plantar puede ser un signo que presagie la aparición de neuritis periférica.

BIBLIOGRAFÍA

Abboud, P., Lemee, V., Gargala, G., *et al*. Successful treatment of metronidazole- and albendazole-resistant giardiasis with nitazoxanide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *32*:1792–1794.

Abel, P.M., Kiala, G., Loa, V., *et al*. Retaking sleeping sickness control in Angola. *Trop. Med. Int. Health.*, **2004,** *9*:141–148 (erratum in *Trop. Med. Int. Health.*, **2004,** *9*:314).

Adagu, I.S., Nolder, D., Warhurst, D.C., and Rossignol, J.F. *In vitro* activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, and *Trichomonas vaginalis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2002,** *49*:103–111.

Amadi, B., Mwiya, M., Musuku, J., *et al*. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: A randomized, controlled trial. *Lancet*, **2002,** *360*:1375–1380.

Bacchi, C.J., Nathan, H.C., Hunter, S.H., McCann, P.P., and Sjoerdsma, A. Polyamine metabolism: A potential therapeutic target in trypanosomes. *Science*, **1980,** *210*:332–334.

Bailey, J.M., and Erramouspe, J. Nitazoxanide treatment for giardiasis and cryptosporidiosis in children. *Ann. Pharmacother.*, **2004,** *38*:634–640.

Blum, J., Nkunku, S., and Burri, C. Clinical description of encephalopathic syndromes and risk factors for their ocurrence and outcome during melarsoprol treatment of human African trypanosomiasis, *Trop. Med. Int. Health*, **2001,** *6*:390–400.

Bronner, U., Gustafsson, L.L., Doua, F., *et al*. Pharmacokinetics and adverse reactions after a single dose of pentamidine in patients with *Trypanosoma gambiense* sleeping sickness. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1995,** *39*:289–295.

Brun, R., Schumacher, R., Schmid, C., Kunz, C., and Burri, C. The phenomenon of treatment failures in human African trypanosomiasis. *Trop. Med. Int. Health*, **2001,** *6*:906–914.

Burri, C., and Keiser, J. Pharmacokinetic investigations in patients from northern Angola refractory to melarsoprol treatment. *Trop. Med. Int. Health*, **2001,** *6*:412–420.

Chen, K.T., Twu, S.J., Chang, H.J., and Lin, R.S. Outbreak of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with mebendazole and metronidazole use among Filipino laborers in Taiwan. *Am. J. Public Health*, **2003,** 93:489–492.

Chulay, J.D., Fleckenstein, L., and Smith, D.H. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1988,** *82*:69–72.

Clerinx, J., Taelman, H., Bogaerts, J., and Vervoort, T. Treatment of late-stage rhodesiense trypanosomiasis using suramin and eflornithine: report of six cases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1998,** *92*:449–450.

Diaz, E., Mondragon, J., Ramirez E., and Bernal, R. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2003,** *68*:384–385.

Donnelly, H., Bernard, E.M., Rothkotter, H., Gold, J.W., and Armstrong, D. Distribution of pentamidine in patients with AIDS. *J. Infect. Dis.*, **1988,** *157*:985–989.

Dunne, R.L., Dunn, L.A., Upcroft, P., O'Donoghue, P.J., and Upcroft, J.A. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis*. *Cell Res.*, **2003,** *13*:239–249.

Ericsson, O., Schweda, E.K., Bronner, U., *et al*. Determination of melarsoprol in biological fluids by high-performance liquid chromatography and characterisation of two stereoisomers by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, **1997,** *690*: 243–251.

Favennec, L., Jave-Ortiz, J., Gargala, G., *et al*. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment. Pharmacol. Therm.*, **2003,** *17*:265–270.

Frommel, T.O. Suramin is synergistic with vinblastine in human colonic tumor cell lines: Effect of cell density and timing of drug delivery. *Anticancer Res.*, **1997,** *17*:2065–2071.

Gal, M., and Brazier, J.S. Metronidazole resistance in *Bacteroides* spp. carrying *nim* genes and the selection of slow-growing metronidazole-resistant mutants. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2004,** *54*:109–116.

Grishin, N.V., Osterman, A.L., Brooks, H.B., Phillips, M.A., and Goldsmith, E.J. The X-ray structure of ornithine decarboxylase from *Trypanosoma brucei:* The native structure and the structure in complex with α-difluoromethylornithine. *Biochemistry*, **1999,** *38*:15174–15184.

Gross, U. Treatment of microsporidiosis including albendazole. *Parasitol. Res.*, **2003,** *90*(suppl):14–18.

Hand, I.L., Wiznia, A.A., Porricolo, M., Lambert, G., and Caspe, W.B. Aerosolized pentamidine for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in infants with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **1994,** *13*:100–104.

Hewitt R.G., Yiannoutsos, C.T., Higgs, E.S., *et al*. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *31*:1084–1092.

Jha, T.K., Sundar, S., Thakur, C.P., *et al*. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1795–800.

Krause, P.J., Lepore, T., Sikand, V.K., *et al*. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *343*: 1454–1458.

Lejon, V., Boelaert, M., Jannin, J., Moore, A., and Buscher, P. The challenge of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness diagnosis outside of Africa. *Lancet Infect. Dis.*, **2003,** 3:804–808.

Leoung, S.G., Feigal, D.W., Jr., Montgomery, A.B., *et al*. Aerosolized pentamidine for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia: The San Francisco community prophylaxis trial. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *323*:769–775.

Li, F., Hua, S.B., Wang, C.C., and Gottesdiener, K.M. *Trypanosoma brucei brucei*: Characterization of an ODC null bloodstream form mutant and the action of α-difluoromethylornithine. *Exp. Parasitol.*, **1998,** *88*:255–257.

Matovu, E., Enyaru, J.C., Legros, D., *et al*. Melarsoprol refractory *T. b. gambiense* from Omugo, northwestern Uganda. *Trop. Med. Int. Health*, **2001,** *6*:407–411.

Meyerhoff, A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBicome (liposomal amphotericin B) for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.*, **1999,** *28*:42–48.

Meyskens, F.L., Jr., and Gerner, E.W. Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemopreventative agent. *Clin. Cancer Res.*, **1999,** *5*:945–951.

Milord, F., Loko, L., Éthier, L., Mpia, B., and Pépin, J. Eflornithine concentrations in serum and cerebrospinal fluid of 63 patients treated for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1993,** *87*:473–477.

Molina, J.M., Tourneur, M., Sarfati, C., *et al*. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *346*:1963–1969.

Morty, R.E., Troeberg, L., Pike, R.N., *et al*. A trypanosome oligopeptidase as a target for the trypanocidal agents pentamidine, diminazene, and suramin. *FEBS Lett.*, **1998,** *433*:251–256.

Mpia B., Pepin, J. Combination of eflornithine and melarsoprol for melarsoprol-resistant Gambian trypanosomiasis. *Trop. Med. Int. Health.*, **2002,** *7*:775–779.

Mutomba, M.C., Li F., Gottesdiener K.M., and Wang C.C. A *Trypanosoma brucei* bloodstream form mutant deficient in ornithine decarboxylase can protect against wild-type infection in mice. *Exp. Parasitol.*, **1999,** *91*:176–84.

Navin, T.R., Arana, B.A., Arana, F.E., Berman, J.D., and Chajón, J.F. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (PENTOSTAM) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J. Infect. Dis.*, **1992,** *165*:528–534.

Nyirjesy, P., Sobel, J.D., Weitz, M.V., Leaman, D.J., and Gelone, S.P. Difficult-to-treat trichomoniasis: Results with paromomycin cream. *Clin. Infect. Dis.* **1998,** *26*:986–988.

Obaji, J., Lee-Pack, L.R., Gutierrez, C., and Chan, C.K. The pulmonary effects of long-term exposure to aerosol pentamidine: A 5-year surveillance study in HIV-infected patients. *Chest*, **2003,** *123*:1983–1987.

Pamplin, C.L., Desjardins, R., Chulay, J., *et al*. Pharmacokinetics of antimony during sodium stibogluconate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1981,** *29*:270–271.

Paulos, C., Paredes, J., Vasquez, I., *et al*. Pharmacokinetics of a nitrofuran compound, nifurtimox, in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **1989,** *27*:454–457.

Pépin, J., and Khonde, N. Relapses following treatment of early-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness with a combination of pentamidine and suramin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1996,** *90*:183–186.

Pépin, J., Khonde, N., Maiso, F., *et al*. Short-course eflornithine in Gambian trypanosomiasis: A multicentre randomized, controlled trial. *Bull. WHO*, **2000,** *78*:1284–1295.

Pépin, J., Milord, F., Khonde, A.N., *et al*. Risk factors for encephalopathy and mortality during melarsoprol treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1995,** *89*:92–97.

Pépin, J., Mpia, B., and Iloasebe, M. *Trypanosoma brucei gambiense* African trypanosomiasis: Differences between men and women in severity of disease and response to treatment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2002,** *96*:421–426.

Perez-Victoria, F.J., Gamarro, F., Ouellette, M., and Castanys, S. Functional cloning of the miltefosine transporter: A novel P-type phospholipid translocase from leishmania involved in drug resistance. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:49965–49971.

Pifer, L.L., Pifer, D.D., and Woods, D.R. Biological profile and response to antipneumocystis agents of *Pneumocystis carinii* in cell culture. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983,** *24*:674–678.

Quon, D.V., d'Oliveira, C.E., and Johnson, P.J. Reduced transcription of the ferredoxin gene in metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1992,** *89*:4402–4406.

Romero-Cabello, R., Guerrero, L.R., Munoz-Garcia, M.R., and Geyne-Cruz, A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1997,** *91*:701–703.

Rossignol, J.F., and Maisonneuve, H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1984,** *33*:511–512.

Rossignol, J.F., Ayoub A., and Ayers, M.S. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum:* A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J. Infect. Dis.*, **2001,** *184*:103–106.

Rossignol, J.F., Hidalgo, H., Feregrino, M., *et al*. A double-"blind," placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1998,** *92*:663–666.

Samarawickrema, N.A., Brown, D.M. Upcroft, J.A., Thammapalerd, N., and Upcroft, P. Involvement of superoxide dismutase and pyruvate: ferredoxin oxidoreductase in mechanisms of metronidazole resistance in *Entamoeba histolytica*. *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *40*:833–840.

Schmid C., Nkunku S., Merolle A. *et al*. Efficacy of 10-day melarsoprol schedule 2 years after treatment for late-stage gambiense sleeping sickness. *Lancet*, **2004,** *364*:789–790

Smego, R.A., Jr., Nagar, S., Maloba, B., and Popara, M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch. Intern. Med.*, **2001,** *161*:1529–1533.

Sobel, J.D., Nyirjesy, P., and Brown, W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *33*:1341–1346.

Soto, J., Arana, B.A., Toledo, J., *et al*. Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *38*:1266–1272.

Sundar, S., Jha, T.K., Thakur, C.P., *et al*. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *347*:1739–1746.

Sundar, S., Sinha, P.R., Agrawal, N.K., *et al*. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1998,** *59*:139–143.

Suzuki, E., Kessler, M., Montgomery, K., and Arai, A. Divergent effects of the purinoceptor antagonists suramin and pyridoxal-5'-phosphate-6-(2-naphthylazo-6′-nitro-4′,8′ disulfonate) (PPNDS) on α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole proprionic acid (AMPA) receptors. *Mol. Pharmacol.*, **2004,** *66*:1738–1747.

Thakur, C.P., Kanyok, T.P., Pandey, A.K., *et al*. A prospective, randomized, comparative open-label trial of the safety and efficacy of paromomycin (aminosidine) plus sodium stibogluconate versus sodium stibogluconate alone for the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2000,** *94*:429–431.

Upcroft, J.A., Campbell, R.W., Benakli, K., Upcroft, P., and Vanelle, P. Efficacy of new 5-nitroimidazoles against metronidazole-susceptible and -resistant *Giardia*, *Trichomonas*, and *Entamoeba* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:73–76.

Wassmann, C., Hellberg, A., Tannich, E., and Bruchhaus, I. Metronidazole resistance in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is associated with increased expression of iron-containing superoxide dismutase and peroxiredoxin and decreased expression of ferredoxin 1 and flavin reductase. *J. Biol. Chem.*, **1999,** *274*:26051–26056.

Wickware, P. Resurrecting the resurrection drug. *Nature Med.*, **2002,** *8*:908–909.

Wood, D.H., Hall, J.E., Rose, B.G., and Tidwell, R.R. 1,5-Bis(4-amidinophenoxy)pentane (pentamidine) is a potent inhibitor of [^{3}H]idazoxan binding to imidazoline I_2 binding sites. *Eur. J. Pharmacol.*, **1998,** *353*:97–103.

World Health Organization. Chile and Brazil to be certified free of transmission of Chagas' disease. *TDR News*, **1999,** *59*:10.

Wyllie, S., Cunningham, M.L, and Fairlamb, A.H. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. *J. Biol. Chem.*, **2004,** *279*:39925–39932.

Yarlett, N., Yarlett, N.C., and Lloyd, D. Metronidazole-resistant clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* have lowered oxygen affinities. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1986,** *19*:111–116.

Zhou, Y., Messier, N., Ouellette, M., Rosen, B.P., and Mukhopadhyay, R. *Leishmania* major LmACR2 is a pentavalent antimony reductase that confers sensitivity to the drug pentostam. *J. Biol. Chem.*, **2004,** *279*:37445–37551.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Barrett, S.V., and Barrett, M.P. Anti–sleeping sickness drugs and cancer chemotherapy. *Parasitol. Today*, **2000,** *16*:7–9.

Berman, J. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2003,** *16*:396–401.

Berman, J.D. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.*, **1997,** *24*:684–703.

Bouteille, B., Oukem, O., Bisser, S., and Dumas, M. Treatment perspectives for human African trypanosomiasis. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2003,** *17*:171–181.

Bray, P.G., Barrett, M.P., Ward, S.A., and deKoning, H.P. Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: Past, present and future. *Trend. Parasitol.*, **2003,** *19*:232–239.

Brener, Z. Present status of chemotherapy and chemoprophylaxis of human trypanosomiasis in the western hemisphere. *Pharmacol. Ther.*, **1979,** *7*:71–90.

Burri, C., and Brun, R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol. Res.*, **2003,** *90*(suppl):49–52.

Croft, S.L., and Coombs, G.H. Leishmaniasis: Current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends. Parasitol.*, **2003,** *19*:502–508.

Croft, S.L. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. *Trop. Med. Int. Health*, **2001,** *6*:899–905.

deKoning, H.P. Transporters in African trypanosomes: Role in drug action and resistance. *Int. J. Parasitol.*, **2001,** *31*:512–522.

Docampo, R., and Moreno, S.N. Current chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res.*, **2003,** *90*(suppl):10–13.

Fairlamb, A.H. Chemotherapy of human African trypanosomiasis: Current and future prospects. *Trends Parasitol.*, **2003,** *19*:488–494.

Farthing, M.J. Giardiasis. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, **1996,** *25*:493–515.

Freeman, C.D., Klutman, N.E., and Lamp, K.C. Metronidazole: A therapeutic review and update. *Drugs*, **1997,** *54*:679–708.

Fries, D.S., and Fairlamb, A.H. Antiprotozoal agents. In, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6th ed. (D.J. Abraham, ed.) Wiley, Hoboken, NJ, **2003.**

Gardner, T.B., and Hill, D.R. Treatment of giardiasis. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2001,** *14*:114–128.

Heine, P., and McGregor, J.A. *Trichomonas vaginalis*: A reemerging pathogen. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **1993,** *36*:137–144.

Herwaldt, B.L. Leishmaniasis. *Lancet*, **1999,** *354*:1191–1199.

Igarashi, K., and Kashiwagi, K. Polyamines: Mysterious modulators of cellular functions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2000,** *271*:559–564.

Johnson, P.J. Metronidazole and drug resistance. *Parasitol. Today*, **1993,** *9*:183–186.

Kennedy, P.G. Human African trypanosomiasis of the CNS: Current issues and challenges. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *113*:496–504.

Lamp, K.C., Freeman, C.D., Klutman, N.E., and Lacy, M.K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:353–373.

Land, K.M., and Johnson, P.J. Molecular mechanisms underlying metronidazole resistance in trichomonas. *Exp. Parasitol.*, **1997,** *87*:305–308.

Legros, D., Ollivier, G., Gastellu-Etchegorry, M., *et al.* Treatment of human African trypanosomiasis: Present situation and needs for research and development. *Lancet Infect. Dis.*, **2002,** *2*:437–440.

Lengerich, E.J., Addiss, D.G., and Juranek, D.D. Severe giardiasis in the United States. *Clin. Infect. Dis.*, **1994,** *18*:760–763.

Marton, L.J., and Pegg, A.E. Polyamines as targets for therapeutic intervention. *Annu. Rev. Phamacol. Toxicol.*, **1995,** *35*:55–91.

Maser, P., Luscher, A., and Kaminsky, R. Drug transport and drug resistance in African trypanosomes. *Drug Resist. Update*, **2003,** *6*:281–290.

Mendz, G.L., and Mègraud, F. Is the molecular basis of metronidazole resistance in microaerophilic organisms understood? *Trend. Microbiol.*, **2002,** *10*:370–375.

Montoya, J.G., and Liesenfield, O. Toxoplasmosis. *Lancet*, **2004,** *363*:1965–1976.

Nash, T.E. Treatment of *Giardia lamblia* infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **2001,** *20*:193–195.

Nok, A.J. Arsenicals (melarsoprol), pentamidine and suramin in the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol. Res.*, **2003,** *90*:71–79.

Pépin, J., and Milord, F. The treatment of human African trypanosomiasis. *Adv. Parasitol.*, **1994,** *33*:1–47.

Podolsky, D.K. Inflammatory bowel disease. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *347*:417–429.

Raether, W., and Hänel, H. Nitroheterocyclic drugs with broad-spectrum activity. *Parasitol. Res.*, **2003,** *90*(suppl):19–39.

Ramirez, N.E., Ward, L.A., and Sreevatsan, S. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes Infect.*, **2004,** *6*:773–785.

Rodriques-Coura, J., and de Castro, S.L. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2002,** *97*:3–24.

Samuelson, J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:1533–1541.

Seiler, N. Thirty years of polyamine-related approaches to cancer therapy: Retrospect and prospect. 1. Selective enzyme inhibitors. *Curr. Drug Targets*, **2003,** *4*:537–564.

Song, F., and Glenny, A.M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: A systematic review of randomized, controlled trials. *Health Technol. Assess.*, **1998,** *2*:1–110.

Stanley, S.L., Jr. Amoebiasis. *Lancet*, **2003,** *361*:1025–1034.

Suerbaum, S., and Michetti, P. *Helicobacter pylori* infection. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *347*:1175–1186.

Thomas, C.F., Jr., and Limper, A.H. *Pneumocystis* pneumonia. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:2487–2498.

Upcroft, J.A., and Upcroft, P. Keto-acid oxidoreductases in the anaerobic protozoa. *J. Eukaryot. Microbiol.*, **1999,** *46*:447–449.

Upcroft, P., and Upcroft, J.A. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2001,** *14*:150–164.

Urbina, J.A., and Docampo, R. Specific chemotherapy of Chagas' disease: Controversies and advances. *Trends Parasitol.*, **2003,** *19*:495–501.

Van Nieuwenhove, S. Advances in sleeping sickness therapy. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, **1992,** *72*(suppl 1):39–51.

Vöhringer, H.F., and Arastéh, K. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:388–412.

Voogd, T.E., Vansterkenburg, E.L., Wilting, J., and Janssen, L.H. Recent research on the biological activity of suramin. *Pharmacol. Rev.*, **1993,** *45*:177–203.

Wang, C.C. Molecular mechanisms and therapeutic approaches to the treatment of African trypanosomiasis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1995,** *35*:93–127.

Wang, C.C. Validating targets for antiparasitic chemotherapy. *Parasitology*, **1997,** *114*(suppl):31–44.

Welburn S.C., and Odiit, M. Recent developments in human African trypanosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2002,** *15*:477–84.

CAPÍTULO 41

QUIMIOTERAPIA DE LAS HELMINTOSIS

Alex Loukas y Peter J. Hotez

Las infecciones por helmintos o vermes parásitos afectan a nivel mundial a 2 000 millones de personas. En regiones pobres rurales de los trópicos en que es máxima su prevalencia, es frecuente la infección simultánea por varios helmintos. La incidencia relativa de infecciones comunes de este tipo en los seres humanos a nivel mundial se ilustra en la figura 41-1.

Ha surgido una apreciación más amplia de la trascendencia de las helmintosis en la salud y educación de escolares (Savioli *et al.*, 2002) gracias al respaldo gradual que han brindado la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Banco Mundial y organizaciones no gubernamentales de menor magnitud como la *Partnership for Child Development* (PCD), con base en Londres. Las organizaciones en cuestión han estimulado el empleo periódico y frecuente de antihelmínticos en escuelas, como forma de desterrar las consecuencias por el ataque de helmintos y esquistosomas transmitidos por la tierra en países en desarrollo. Además, ha habido interés por eliminar las helmintosis transmitidas por artrópodos al interrumpir su transmisión, gracias al empleo generalizado de antihelmínticos. Los programas de erradicación por medio de éstos pudieran transformarse en otros de mayor magnitud a nivel mundial (Horton, 2003).

Los vermes patógenos para los seres humanos son metazoos, que se clasifican en vermes redondos (nematodos) y dos tipos de vermes planos, que son las duelas (trematodos) y las tenias y otros parásitos (cestodos). Los eucariontes mencionados, biológicamente distintos, varían en su ciclo de vida, estructura orgánica, desarrollo, funciones, localización en el interior del hospedador y susceptibilidad a antihelmínticos. Las formas inmaduras invaden a los seres humanos a través de la piel o las vías gastrointestinales y evolucionan hasta transformarse en vermes adultos diferenciados, con distribuciones características en diversos tejidos. Con algunas excepciones como *Strongyloides* y *Echinococcus*, los organismos en cuestión no completan su ciclo de vida y no se reproducen por sí mismos en el interior de los seres humanos hospedadores. Por esta razón, la magnitud de la exposición a los parásitos es el elemento que denota la intensidad de la infección, y en forma sostenida se busca disminuir el número de organismos adultos por farmacoterapia, salvo que haya reinfección. De modo típico, la prevalencia de los parásitos helmínticos muestra una distribución binomial negativa dentro de la población infectada, y es el hecho de que un número relativamente pequeño de personas tiene un número abrumador de parásitos. Sin tratamiento, dichas personas muy probablemente se enfermarán y perpetuarán la infección dentro de su comunidad.

Los antihelmínticos son fármacos con acción local, que expulsan a los vermes de vías gastrointestinales o bien de todo el organismo, de manera que erradican los helmintos adultos o formas en desarrollo que invaden órganos y tejidos. Gracias a la identificación y la síntesis de antihelmínticos y en particular sus aplicaciones veterinarias, los médicos cuentan ahora con agentes eficaces y a veces de amplio espectro que curarán o erradicarán muchas de las infecciones de seres humanos (clínicas), causadas por las duelas o los helmintos intestinales. Sin embargo, cisticercosis, equinococosis, filariosis y triquinosis son ejemplos de infecciones sistémicas causadas por helmintos hísticos, que en el mejor de los casos, reaccionan sólo de manera parcial a los fármacos disponibles en la actualidad. Los parásitos metazoicos por lo común viven largo tiempo y sus ciclos de vida son relativamente complejos, razón por la cual la resistencia adquirida a los fármacos que los destruyen en los humanos se ha tornado un factor importante que frena su eficacia clínica. Empero, con base en el uso extenso de antihelmínticos, como los benzimidazoles en veterinaria, hay que tomar en consideración la posibilidad de que surja resistencia a fármacos por parte de los helmintos que infestan personas.

En este capítulo se describe en primer lugar la farmacoterapia recomendada contra infecciones frecuentes del humano causadas por helmintos, para después exponer las propiedades de antihelmínticos específicos.

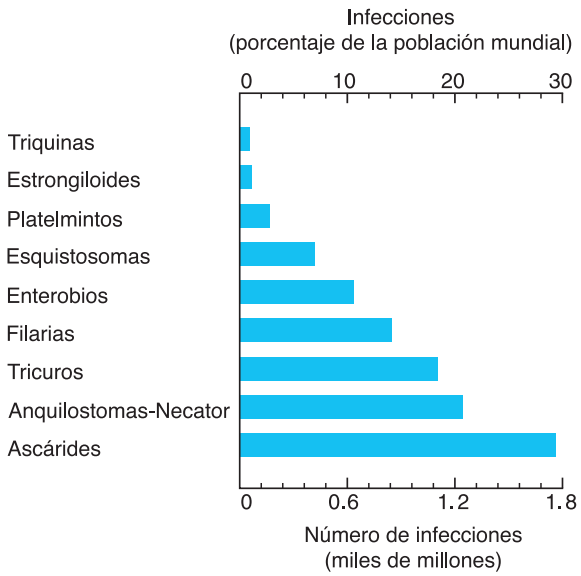


Figura 41-1. ***Incidencia relativa de helmintosis a nivel mundial.***

TRATAMIENTO DE LAS HELMINTOSIS

Nematodos (vermes redondos)

Los principales nematodos que parasitan a los humanos incluyen los helmintos transmitidos por la tierra ([*soil-transmitted helminths*, STH], conocidos a veces como "geohelmintos") y los nematodos filarósicos.

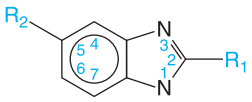
Las principales infecciones por STH, que incluyen ascariosis, tricurosis y necatorosis-anquilostomosis, son algunas de las que mayor prevalencia tienen en países en desarrollo. El número de vermes de tipo STH es mayor en escolares que en cualquier otro grupo particular, razón por la cual la OMS y la PCD recomiendan que en escuelas se administren antihelmínticos de amplio espectro y colaboren los maestros, en una forma periódica y frecuente. Los agentes más utilizados para disminuir las complicaciones son los antihelmínticos benzimidazólicos (*benzimidazole anthelmintics*, BZA), que comprenden el *albendazol* (ALBENZA y ZENTEL) o el *mebendazol* (VERMOX) (*véase* cuadro 41-1). Basta una sola dosis de BZA para disminuir el número de vermes y con ello mejorar el nivel de hierro y hemoglobina del hospedador, su crecimiento físico, funciones intelectuales, rendimiento escolar y ausentismo en la escuela, y también ejercer una influencia positiva en toda la comunidad gracias a la disminución en la propagación de la ascariosis y la tricurosis (Bundy *et al.*, 1990; Savioli *et al.*, 2002; Hotez *et al.*, 2004a; Hotez *et al.*, 2005). En 2001 la Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución que exigía a los estados integrados a la misma, para el 2010, administrar regularmente antihelmínticos a 75% de los niños en edad escolar en peligro de complicaciones por dichas parasitosis (Organización Mundial de la Salud, 2002). Entre los aspectos apremiantes en que se basa la recomendación están: 1) la magnitud abrumadora de tal empresa (Horton, 2003); 2) los elevados índices de reinfección por STH después del tratamiento, que se observan en áreas de transmisión grande (Albonico *et al.*, 1995); 3) la posibilidad de que el tratamiento generalizado hará que surja resistencia a fármacos de tipo BZA (Albonico, 2003; Albonico *et al.*, 2003), y 4) la observación de que si los esfuerzos se orientan exclusivamente a niños escolares, no se incluirán poblaciones que son vulnerables a las necatorosis-anquilostomosis, como los preescolares y mujeres en edad de reproducción (Broker *et al.*, 2004; Hotez *et al.*, 2004a).

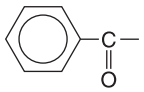
Además de centrarse en las infecciones por STH en escolares, se ha hecho un intento constante para utilizar los antihelmínticos para eliminar la filariosis linfática (*lymphatic filariasis*, LF) y la oncocercosis (ceguera de los ríos) en los próximos 10 a 20 años (Molyneux y Zagaria, 2002; Molyneux *et al.*, 2003). El término *eliminación* denota la disminución de la incidencia de la enfermedad hasta cero o un nivel muy cercano a él, con la exigencia de que no cesen los intentos de erradicación (Hotez *et al.*, 2004b). El objetivo principal, en lo que toca a LF y la eliminación de la oncocercosis, es interrumpir la transmisión por artrópodos, al emprender medidas combinadas, que incluyan *dietilcarbamazina* y albendazol (en regiones en que es endémica la LF como India y Egipto), o *ivermectina* y albendazol (en regiones con LF en que hay endemia conjunta de la oncocercosis, la loasis o ambas). Los fármacos actúan en las etapas de microfilaria del parásito, que circula en la sangre, y son captados por los artrópodos vectores en los cuales se desarrollará en sus fases siguientes el parásito. Los programas de erradicación dependen netamente de la generosidad de las grandes compañías farmacéuticas que donan ivermectina y albendazol (Molyneux *et al.*, 2003; Burnham y Mebrahtu, 2004).

***Ascaris lumbricoides* y *Toxocara canis*.** *Ascaris lumbricoides*, conocido como la "lombriz redonda", parasita, según cálculos, a 1 200 millones de personas en todo el mundo (de Silva *et al.*, 2003). La ascariosis puede afectar de 70 a 90% de sujetos en algunas regiones tropicales, aunque también ataca a personas de climas templados. Los individuos se infectan al ingerir alimento o tierra contaminados con los embriones de *A. lumbricoides*. El mayor número de áscaris se observa en escolares, en quienes el parásito puede originar obstrucción intestinal o la ascariosis hepatobiliar (Crompton, 2001).

Muchos de los antiguos ascaricidas han sido sustituidos por compuestos más eficaces y menos tóxicos. Los agentes preferidos en esta categoría son el mebendazol, el *pamoato de pirantel* (ANTIMINTH y otros nombres) y el albendazol. La *piperazina* también es eficaz, aunque se usa con menor frecuencia por las reacciones ocasionales de tipo tóxico en el sistema nervioso y por la hipersensibilidad que causa. En casi el 100% de los casos se logra cura con uno u otro fármaco, y todas las personas infectadas deben ser tratadas. El mebendazol y el albendazol se prefieren para tratar ascariosis asintomática o moderada. Los dos benzimidazoles son ascaricidas y poseen un amplio espectro de actividad contra infecciones combinadas con otros nematodos gastrointestinales. El albendazol es útil contra infecciones por algunos nematodos sistémicos y algunos cestodos. Los dos compuestos deben utilizarse con cautela para tratar las infecciones abrumadoras por *Ascaris*, solos o con anquilostomas. En casos raros algunos áscaris hiperactivos migran a sitios poco usuales y originan complicaciones graves como apendicitis, oclusión del colédoco, obstrucción intestinal y perforación de intestino, con pe-

Cuadro 41-1
Estructura de los benzimidazoles



R_1	R_2	DERIVADO
	H—	Tiabendazol
—$NHCO_2CH_3$		Mebendazol
—$NHCO_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2S$—	Albendazol

ritonitis. Algunos clínicos en dichas situaciones prefieren la administración de fármacos no ascaricidas como el pirantel porque paralizan al verme antes de su expulsión. A pesar del uso de los agentes mencionados a veces se necesitan operaciones quirúrgicas. Se considera que el pirantel es inocuo en embarazadas, en tanto que es mejor no utilizar los BZA en el primer trimestre de la gestación (*véase* más adelante en este capítulo). Se considera que el pirantel y el albendazol son "fármacos de investigación" para tratar la ascariosis en Estados Unidos, a pesar de que su empleo ha sido aprobado para otras indicaciones.

La toxocarosis, una infección zoonótica causada por el ascáride canino *Toxocara canis,* es una helmintosis frecuente en Estados Unidos y en Europa. Es posible que haya desplazado a la oxiurosis como la helmintosis más común en Estados Unidos (Sharghi *et al.,* 2000). Los tres síndromes principales causados por la infección por *T. canis* son los cuadros llamados larva migratoria visceral (*visceral larva migrans,* VLM) y ocular (*ocular larva migrans,* OLM), y la toxocarosis cubierta (*covert toxocariasis*, CT). Se ha dicho que esta última representa una causa de asma y convulsiones a la que no se le ha concedido la importancia debida (Sharghi *et al.,* 2000; Sharghi *et al.,* 2001). Para personas con síntomas graves, persistentes o progresivos, se reserva el tratamiento específico de VLM (Hotez *et al*., 2005). El albendazol es el fármaco más indicado. A diferencia de ello, no hay consenso en cuanto a la utilidad de los antihelmínticos para tratar OLM y CT. En el caso de la primera, suele estar indicado el tratamiento quirúrgico, acompañado en ocasiones de corticosteroides sistémicos o tópicos (Sabrosa y de Souza, 2001).

Anquilostomas. *Necator americanus, Ancylostoma duodenale.* Estas especies de parásitos muy similares infectan a 740 millones de personas en países en desarrollo (de Silva *et al.,* 2003). A nivel mundial, el parásito predominante es *N. americanus,* especialmente en el continente americano, países africanos subsaharianos, sur de China y Sudeste asiático, en tanto que *A. duodenale* muestra edema focal en Egipto y partes del norte de India y China. La infección también se identifica muy al norte en medios infrecuentes pero relativamente cálidos como minas y grandes túneles de montaña, razón por la cual se le han dado los términos de *enfermedad de mineros* o de los *túneles*. Las larvas de *Ancylostoma* o *Necator* viven en la tierra y penetran la piel al descubierto. Una vez que han llegado a los pulmones las larvas migran a la cavidad de la boca y son deglutidas. Después de fijarse en la mucosa del yeyuno, los vermes adultos se alimentan de la sangre del hospedador. Se ha identificado una correlación directa entre el número de parásitos (carga o número), según lo indican el número de huevecillos en las heces y la pérdida de sangre por excremento. En individuos con reservas disminuidas de hierro, la correlación se extiende al número de parásitos y al grado de anemia ferropénica (Hotez *et al.,* 2004a). A diferencia de las infecciones abrumadoras por *Ascaris* y *Trichuris* que afectan predominantemente a niños, las necatorosis muy intensas también se observan en adultos, e incluyen a mujeres en edad de reproducción. En algunas áreas endémicas el mayor número de *Necator* o *Ancylostoma* se observa exclusivamente en poblaciones de adultos.

La suplementación con hierro (transfusiones en casos graves) suele ser útil en personas con anemia ferropénica intensa, pero el principal objetivo terapéutico es eliminar de los intestinos los necator y los anquilostomas adultos hematófagos. El albendazol y el mebendazol constituyen los agentes de primera línea contra *A. duodenale* y *N. americanus* y los dos benzimidazoles tienen la ventaja de ser eficaces contra otros vermes redondos cuando la infección es mixta. Si se utiliza en una sola dosis el albendazol es mejor que el mebendazol para eliminar los parásitos adultos de vías gastrointestinales (GI). El albendazol ingerible es el medicamento más indicado para tratar *larva migratoria cutánea* o "erupción migratoria" que depende más a menudo de la migración de larvas del parásito de perros *A. braziliense,* a través de la piel. Cabe recurrir también a la ivermectina oral o el *tiabendazol* tópico.

Trichuris trichiura. La infección por *Trichuris* (tricocéfalos), según estimaciones, afecta a 795 millones de personas en países en desarrollo (de Silva *et al.,* 2003). La parasitosis se adquiere al ingerir los huevos embrionados. En los niños el número extraordinario de vermes de este tipo puede ocasionar colitis, síndrome disentérico por *Trichuris* y prolapso rectal (Bundy y Cooper, 1989). Se considera que mebendazol y albendazol son los agentes más inocuos y eficaces para tratar la tricurosis, sola o acompañada de infecciones por *Ascaris* y anquilostomas. El pamoato de pirantel no es eficaz contra *Trichuris*.

Strongyloides stercoralis. El parásito en cuestión, entre los helmintos, tiene la particularidad de que muestra réplica y origina ciclos de reinfección larvaria dentro del humano hospedador. Infecta a más de 200 millones de personas a nivel mundial, muy a menudo en los trópicos y otros sitios húmedos y cálidos. En Estados Unidos la estrongiloidosis es endémica en la región de los Montes Apalaches. También se le detecta en personas internadas en establecimientos asistenciales que viven en situaciones insalubres y en migrantes, viajeros y personal militar que ha vivido en áreas endémicas. Las larvas infectantes en la tierra contaminada por heces penetran en la piel o las membranas mucosas, viajan a los pulmones y maduran hasta la forma de vermes adulto en el intestino delgado, en el cual fijan su residencia. Muchos de los individuos infectados no presentan síntomas, en tanto que algunos tienen erupciones cutáneas y manifestaciones de vías gastrointestinales. En individuos inmunosuprimidos, incluso decenios después de la infección inicial, puede surgir un cuadro sistémico fatal por la hiperinfección larvaria masiva. Muchos fallecimientos causados por parásitos en Estados Unidos probablemente provienen de una hiperinfección por *Strongyloides*. La ivermectina es el mejor fármaco para tratar la estrongiloidosis intestinal. La hiperinfección a veces obliga a un tratamiento largo o repetido. Los compuestos benzimidazólicos eficaces en orden de eficacia decreciente son tiabendazol y albendazol. El primero tiene eficacia similar a la de la ivermectina, pero es mucho más tóxico.

Enterobius vermicularis. *Enterobius,* el oxiuro, es uno de los helmintos que origina infecciones muy comunes en climas templados, incluidas algunas zonas de Estados Unidos. Rara vez origina complicaciones graves; sin embargo, puede ser intenso el prurito en las regiones perianal y perineal y el rascado origina a veces infección secundaria. En mujeres, los vermes pueden arrastrarse y llegar a vías genitales y penetrar en la cavidad peritoneal. Como consecuencia, surgen a veces salpingitis o incluso peritonitis. La infección se distribuye fácilmente

a los miembros de la familia, a integrantes de una escuela o de alguna institución de internamiento asistencial, razón por la que el médico debe decidir si trata a todas las personas en contacto íntimo con el sujeto infectado, y a veces se necesitan en esta situación varios ciclos terapéuticos.

Son muy eficaces el pamoato de pirantel, el mebendazol y el albendazol. Las dosis únicas ingeridas de cada uno deben repetirse después de dos semanas. Si su empleo se combina con normas rígidas de higiene personal puede lograrse un índice muy alto de curaciones. El tratamiento es sencillo y prácticamente sin efectos adversos.

Trichinella spiralis. La afección causada por dicho parásito muestra una distribución muy amplia, en cualquier clima, y puede vivir fuera de los hospedadores. Se le detecta en Canadá, este de Europa y con menor frecuencia en Estados Unidos. El trastorno es consecuencia del consumo de carne cruda o mal cocida, de animales infectados, en particular cerdos. Las larvas enquistadas, después de que actúa en ellas el contenido ácido del estómago, dejan en libertad a los parásitos, que se transforman en vermes adultos en el intestino. Ocurrido lo anterior, los adultos producen larvas infectantes que invaden los tejidos, en particular músculos de fibra estriada y corazón. La infección grave puede ser fatal, pero en forma más típica origina mialgias intensas y complicaciones cardíacas. Por fortuna, la infección se puede evitar fácilmente. Es necesario cocer lo mejor posible antes de consumir toda la carne de cerdo, incluidos embutidos. Las larvas enquistadas son destruidas si se exponen a 60°C durante cinco minutos.

El albendazol y el mebendazol al parecer son eficaces contra las formas intestinales de *T. spiralis* que aparecen en los comienzos de la infección. La eficacia de tales agentes o de cualquier otro antihelmíntico contra las larvas que han migrado al músculo es cuestionable. Los glucocorticoides pueden ser de gran utilidad para controlar las manifestaciones agudas y peligrosas de la infección establecida, aunque ellos alteran el metabolismo del albendazol (*véase* más adelante en este capítulo).

Wuchereria bancrofti *y especies de* Brugia *(filariosis linfática).* Los vermes adultos que originan la filariosis de humanos se alojan en el sistema linfático *(Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori)* u otros tejidos (especies de *Mansonella*). Propagada por las picaduras de mosquitos infectados, la filariosis linfática (LF) afecta a casi 120 millones de personas y de ellas, en promedio, 90% son afectadas por *W. bancrofti* y gran parte del resto por *B. malayi*. De los 120 millones de personas infectadas en todo el mundo unos 40 millones en 80 países muestran la enfermedad clínica (Molyneux y Zagaria, 2002). Las principales regiones endémicas son los países subsaharianos, el subcontinente Indio, el Sudeste asiático y la región del Pacífico, así como las regiones tropicales del continente americano. En la filariosis linfática, las reacciones del hospedador a los vermes adultos originan inicialmente inflamación linfática manifestada por fiebre, linfangitis y linfadenitis, cuadro que evoluciona a veces hasta la obstrucción linfática manifestada por linfedema, hidrocele y elefantiasis. En algunos sujetos se observa también una reacción a las microfilarias, la *eosinofilia pulmonar tropical*. En 1997 la Asamblea Mundial de la Salud expidió una resolución en la cual se pedía apoyo a los estados que integran la OMS para la eliminación global de la filariosis mencionada; de tal solicitud surgió un programa global para la eliminación de LF, que ha recomendado tratar a todo sujeto expuesto al riesgo, una vez al año, con una combinación de dos fármacos ingeridos (Molyneux y Zagaria, 2002). En casi todos los países la OMS recomienda usar albendazol y dietilcarbamazina. Las excepciones serían muchas zonas de países subsaharianos en que hay coexistencia de loasis y oncocercosis endémicas, y en Yemen, donde los fármacos más indicados son el albendazol y la ivermectina (Molyneux *et al.*, 2003). Los fármacos eliminan las microfilarias circulantes de sujetos infectados (Molyneux y Zagaria, 2002) y con ello disminuyen la posibilidad de que los mosquitos transmitan LF a otras personas. Hasta la fecha, ha sido extraordinariamente pequeño el número de complicaciones adversas graves, gracias a programas de quimioterapia masiva para erradicar LF, y en fecha reciente se calculó que era de 1:4.5 millones (Molyneux *et al.*, 2003).

La dietilcarbamazina también es el medicamento más indicado para el tratamiento directo de los vermes adultos que causan LF. Sin embargo, el efecto en las formas adultas es variable y se obtienen los mejores resultados en infecciones por *W. bancrofti* y *B. malayi* si se comienza en fecha temprana la farmacoterapia antes que haya surgido obstrucción linfática. La dietilcarbamazina disminuye la incidencia de linfangitis filariásica, pero no se sabe si revierte el daño linfático u otras manifestaciones crónicas de la filariosis linfática. En la elefantiasis de vieja fecha se necesitan medidas quirúrgicas para mejorar el drenaje linfático y eliminar el tejido sobrante. La filariosis causada por especies de *Mansonella*, transmitida en gran medida por jejenes, reacciona parcialmente a la quimioterapia, pero por lo común no origina alteraciones graves.

Loa loa *(loasis).* *L. loa*, transmitida por moscas de los ciervos, es un parásito filariásico que migra a los tejidos y que aparece en grandes regiones fluviales del centro y occidente de África. Los vermes adultos en los tejidos subcutáneos originan en forma típica las llamadas "hinchazones de Calabar" y reacciones alérgicas, pero también penetran en las conjuntivas y la piel. En raras ocasiones, con la infección intensa aparecen encefalopatías, cardiopatías o nefropatías. En la actualidad la dietilcarbamazina es el fármaco más útil para tratar la loasis, pero es recomendable que la primera dosis sea pequeña, para aplacar las reacciones del hospedador que son consecuencia de la destrucción de las microfilarias. A veces se necesita usar glucocorticoides para controlar las reacciones agudas. En casos raros, surgen reacciones encefálicas graves en el tratamiento de la loasis, quizá por destrucción de microfilarias en el encéfalo o en los vasos cerebrales. Si la cefalea es intensa y hay otras manifestaciones de la presencia de *L. loa* adulta cerca de la órbita, se recomienda tomar precauciones adicionales con la dosis inicial. Las complicaciones posibles de no vigilar adecuadamente la administración de dietilcarbamazina contra loasis constituyen el motivo principal de no recomendar dicho fármaco para la quimioprofilaxia masiva de la filariosis linfática en países subsaharianos, en que coexiste como trastorno endémico.

Onchocerca volvulus *(oncocercosis o ceguera de los ríos).* Transmitida por la mosca del café, un simúlido que vive cerca de las corrientes y ríos de flujo rápido, *O. volvulus* infecta a unos 17 millones de personas en 22 países subsaharianos (Molyneux *et al.*, 2003), y a menos de 100 000 personas en zonas de México, Guatemala y América del Sur. También se han detectado algunos casos en Yemen. Las reacciones inflamatorias, causadas más bien por las microfilarias y no por los vermes adultos, afectan los tejidos subcutáneos, ganglios linfáticos y ojos. La oncocercosis es la causa principal de ceguera de origen infeccioso a nivel mundial y es consecuencia de la destrucción acumulativa de las microfilarias en los ojos, situación que evoluciona durante decenios.

La ivermectina es el mejor fármaco para controlar y tratar la oncocercosis. No se recomienda la dietilcarbamazina. Ambas destruyen solamente las microfilarias de *O. volvulus*, pero la ivermectina causa reacciones sistémicas, si es que surgen, mucho menos intensas y pocas complicaciones oculares. Con la dietilcarbamazina, las reacciones en cuestión muy probablemente son graves, en particular en casos en que hay lesiones del ojo. La ivermectina elimina las microfilarias de los tejidos, evita la aparición de ceguera e interrumpe la transmisión de la enfermedad, que es un elemento fundamental para erradicarla; su empleo generalizado de 1974 a 2002 gracias al plan de donativos Mectizan permitió evitar 600 000 casos de ceguera. Desde ese lapso, el grupo de Organizaciones no Gubernamentales de Desarrollo para erradicar la oncocercosis (incluidos la UNICEF, el Centro Carter, los clubes de Leones y Helen Keller International entre otros) ha planteado administrar ivermectina a 40 millones adicionales de personas, como mínimo (www.who.int/pbd/blindness/onchocerciasis). La *suramina* tiene efecto letal (*véase* capítulo 40) en *O. volvulus* adulto, pero es un agente relati-

vamente tóxico y su empleo quizá no se justifique. Se necesitan macrofilaricidas menos tóxicos.

Dracunculus medinensis. Se le conoce como gusano de Guinea, o dragoncito de Medina, y es un parásito que origina dracunculosis, infección cuya frecuencia ha disminuido en zonas rurales de Sudán y África Occidental. Las personas se infectan al beber agua que contiene los copépodos que portan las larvas infectantes. Después de un año, en promedio, la hembra adulta migra y emerge a través de la piel, por lo común en la mitad inferior de las piernas o en los pies.

No se cuenta con un antihelmíntico idóneo que actúe directamente contra *D. medinensis.* El tratamiento tradicional de este trastorno incapacitante es extraer día a día la hembra adulta viva al "enrollarla" en un fragmento pequeño de madera; el método en cuestión tiene el peligro de que origina una infección grave en caso de que se rompa el cuerpo del parásito. Se puede obtener alivio sintomático y funcional con 250 mg de *metronidazol* tres veces al día durante 10 días, que facilitan la extracción del verme por supresión indirecta de las respuestas inflamatorias del hospedador. Gracias al apoyo y trabajo del Centro Carter, la transmisión y prevalencia de la dracunculosis en casi todas las regiones endémicas ha disminuido sobremanera por estrategias como filtrar el agua potable y disminuir el contacto de sujetos infectados con el agua.

Cestodos (vermes planos)

Taenia saginata. Los seres humanos son los hospedadores definitivos de *Taenia saginata,* conocida como la tenia del ganado. Esta forma de tenia, muy común, suele detectarse después de la expulsión de proglótidos del intestino. Es una parasitosis de distribución mundial y afecta más a menudo países subsaharianos y del Medio Oriente, sitios en los que se consume carne de res mal cocida o cruda. La infección, que puede evitarse al cocinar la carne a 60°C por más de 5 min, rara vez produce una enfermedad clínica grave, pero es importante diferenciarla de la causada por *Taenia solium.*

El *praziquantel* es el medicamento más indicado para tratar la infección por *T. saginata,* aunque también se usa la *niclosamida* porque es barata y de distribución amplia. Los dos son muy eficaces, su administración es sencilla y prácticamente no generan efectos adversos. Valorar la curación es difícil porque el verme (segmentos y escólex) por lo común es expulsado parcialmente digerido. Si no hay certeza del diagnóstico parasitológico, el fármaco preferido es el praziquantel, ante el peligro de cisticercosis (*véase* más adelante en este capítulo).

Taenia solium. La tenia en cuestión, que es la porcina, también tiene una distribución cosmopolita; fuente común de la infección en Estados Unidos son los inmigrantes. El cestodo causa dos tipos de infección. La forma intestinal con parásitos adultos es causada por el consumo de carne mal cocida que contiene cisticercos; la situación inicial se puede evitar al cocer adecuadamente la carne infectada. La *cisticercosis,* que es la forma sistémica mucho más peligrosa que suele coexistir con la forma intestinal, es causada por las larvas invasoras del parásito (Garcia y Del Brutto, 2000). La infección por huevos de parásito por lo común es consecuencia de la ingestión de material infeccioso contaminado por excrementos o de huevos liberados del segmento grávido que asciende al duodeno, sitio en el cual por digestión pierde sus capas exteriores. En uno y otro casos las larvas penetran en la circulación y los tejidos, exactamente como ocurre en su ciclo en el hospedador intermediario, por lo común el cerdo. La gravedad de la enfermedad resultante depende del tejido particular afectado. La invasión del encéfalo (neurocisticercosis) es frecuente y peligrosa. Pueden aparecer epilepsia, meningitis e hipertensión intracraneal, propiciadas por las reacciones inflamatorias a los cisticercos, su tamaño y sitio, o todos esos factores. El praziquantel es el fármaco preferido para tratar las infecciones intestinales por *T. solium*. El albendazol y el praziquantel son los medicamentos más indicados para combatir la cisticercosis, si bien muchos estudios sugieren que el primero es más eficaz que el segundo. Los fármacos antiparasitarios son adecuados solamente si actúan en los cisticercos vivos que originan la enfermedad; se recomienda decididamente en dicha situación administrar en fase previa glucocorticoides, para llevar al mínimo las reacciones inflamatorias a los parásitos moribundos (Evans *et al.,* 1997). La administración de antihelmínticos puede contraer el volumen de los quistes encefálicos, pero también puede tener consecuencias adversas que culminen en convulsiones e hidrocefalia. En una investigación se observó que no había pruebas suficientes para dictaminar si la administración de quisticidas en la neurocisticercosis originaba efectos beneficiosos (Salinas y Prasad, 2000). Algunos investigadores y médicos recomiendan utilizar dichos fármacos en sujetos con quistes múltiples o viables (como se identifica por la ausencia de la zona de intensificación anular en los estudios neuroimagenológicos con material de contraste).

Diphyllobothrium latum. Es la tenia de peces, que muy a menudo se identifica en los ríos y lagos del hemisferio septentrional. En Estados Unidos, el lucio es el segundo hospedador intermediario más frecuente y el consumo de su carne infestada y mal cocida introduce las larvas en el intestino de humanos y terminarán por transformarse en vermes adultos incluso de 25 m de largo. Muchas personas infectadas no tienen síntomas. Las manifestaciones más frecuentes incluyen molestias abdominales y pérdida ponderal y aparece anemia megaloblástica por la deficiencia de vitamina B_{12} que el parásito consume. La administración de praziquantel elimina fácilmente *Diphyllobothrium* y asegura la remisión hematológica.

Hymenolepis nana. Se trata de la tenia enana, que es el cestodo más común y de menor tamaño que parasita seres humanos. La infección es cosmopolita, más prevalente en los trópicos que en climas templados y más frecuente en niños recluidos en establecimientos asistenciales, incluidos los del sur de Estados Unidos. *H. nana* es el único cestodo que se desarrolla desde un huevo hasta la forma madura del adulto en humanos, sin necesidad de hospedador intermedio. Los cisticercos se desarrollan en las vellosidades intestinales y de nuevo pasan al interior del intestino, sitio en que las larvas maduran y se transforman en adultos. Por esa razón, el tratamiento debe adaptarse a dicho ciclo de autoinfección. El praziquantel es eficaz contra las infecciones por *H. nana*, pero se necesitan dosis mayores que las usadas contra otras infecciones por platelmintos. Además, se requiere a veces repetir el tratamiento. La aparición de huevos en los excrementos unas cuatro semanas después de administrar la última dosis denota ineficacia terapéutica o reinfección. El albendazol es parcialmente eficaz contra *H. nana*; en 277 pacientes de 11 estudios, 69.5% de ellos curaron con 400 mg de albendazol/día durante tres días (Horton, 2000).

Especies de *Echinococcus.* Los humanos son uno de varios hospedadores intermedios de las formas larvarias de la especie de *Echinococcus* que originan la enfermedad hidatídica "quística" (*E. granulosus*) y "alveolar" (*E. multilocularis* y *E. vogeli*). Los perros son los hospedadores definitivos de dichos platelmintos. Los huevos en las heces de perros constituyen el principal origen de enfermedad a nivel mundial, en especies con vínculo directo (como serían ovejas y cabras). *E. granulosus* origina quistes uniloculares de crecimiento lento, muy a menudo en el hígado y el pulmón, órganos en que *E. multilocularis* crea quistes predominantemente multiloculares invasores. El tratamiento preferido es la extirpación del quiste por una técnica quirúrgica, pero el derrame de líquido del quiste, si se rompe, puede propagar la enfermedad a otros órganos. Se ha dicho que se obtiene algún beneficio con los regímenes duraderos de albendazol, solo o como complemento de la cirugía. Sin embargo, algunos sujetos no curan a pesar de múltiples ciclos de tratamiento. La administración de praziquantel a perros infectados erradica los vermes adultos e interrumpe la transmisión de las infecciones. Se ha prestado gran atención a nuevas técnicas terapéuticas como la punción percutánea, la aspiración, la inyección de agentes escolicidas y técnicas basadas en la nueva aspiración, y con ellas se han obtenido índices de cura y recidiva equivalentes a las observadas con la cirugía. En la actualidad se considera que la administración "conjunta" a base de BZA,

es un elemento básico de la estrategia interdisciplinaria para erradicar la equinococosis quística (Kern, 2003).

Trematodos (duelas)

Schistosoma haematobium, Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum. Las tres especies mencionadas de duelas hemáticas son las que predominantemente causan esquistosomosis del ser humano; entre las especies menos frecuentes están *Schistosoma intercalatum* y *Schistosoma mekongi*. La infección afecta unos 200 millones de personas y se considera que más de 600 millones están en peligro. La esquistosomosis está distribuida ampliamente en toda América del Sur y algunas islas del Caribe *(S. mansoni),* gran parte de África y de la península arábiga (*S. mansoni* y *S. haematobium*) y China, las Filipinas e Indonesia *(S. japonicum)*. Los caracoles infectados actúan como hospedadores intermediarios, en lo que toca a la transmisión de la infección por medio del agua dulce, y sigue propagándose conforme aumenten los recursos agrícolas y acuícolas. La esquistosomosis, que por lo común guarda relación con la intensidad de la infección, afecta predominantemente el hígado, el bazo y las vías gastrointestinales (*S. mansoni* y *S. japonicum*) o la porción baja de vías genitourinarias *(S. haematobium)*. Las infecciones muy intensas por *S. haematobium* se vinculan con la aparición de carcinoma escamoso de la vejiga en algunas regiones endémicas. Las infecciones crónicas pueden ocasionar derivaciones portosistémicas por la formación de granulomas y fibrosis periporta del hígado.

El praziquantel es el medicamento más indicado para tratar todas las especies de esquistosomas que infectan a los humanos. Es inocuo y eficaz en dosis únicas o fraccionadas, ingeridas el mismo día. Tales propiedades hacen de él un producto especialmente idóneo para la farmacoterapia de grandes masas. Aún más, se cree que la repetición de la administración de praziquantel acelera la respuesta inmunitaria protectora al incrementar la exposición a antígenos que son liberados de las duelas moribundas y que inducen una respuesta de tipo 2 de linfocitos T auxiliadores (Mutapi *et al.,* 1998). La *oxamniquina*, a pesar de que no es eficaz clínicamente contra *S. haematobium* y *S. japonicum,* lo es para tratar infecciones, particularmente en América del Sur, zona en la cual la sensibilidad de muchas cepas permite a veces administrar una sola dosis. Sin embargo, se han notificado casos de resistencia al medicamento en estudios de campo y con base en datos de laboratorio, y se necesitan dosis mayores para tratar las cepas africanas de *S. mansoni,* que para tratar las brasileñas. El *metrifonato* es utilizado con muy buenos resultados en el tratamiento de infecciones por *S. haematobium,* pero no es eficaz contra las producidas por *S. mansoni* y *S. japonicum*. Es un fármaco relativamente barato y se puede usar con la oxamniquina para tratar infecciones combinadas, por *S. haematobium* y *S. mansoni*.

El *artemeter,* derivado de artemisinina (*véase* cap. 39) es un producto promisorio como antiesquistosomiásico. Su acción se centra contra las etapas larvarias de los esquistosomas. Los estudios en personas confirmaron que el fármaco en cuestión en dosis ingeridas de 6 mg/kg de peso una vez cada dos a tres semanas, disminuía significativamente la incidencia y la intensidad de la esquistosomosis, sin causar reacciones adversas. El tratamiento combinado de animales que tenían por igual los esquistosomas jóvenes y adultos, que recibieron artemeter y praziquantel, logró una disminución significativamente mayor del número de vermes, respecto de la conseguida con cada uno de los fármacos administrados solos (Xiao *et al.,* 2002). Sin embargo, hay preocupación de que el empleo amplio del artemeter como antihelmíntico puede inducir paludismo farmacorresistente en áreas en que los plasmodios resistentes a múltiples fármacos aún reaccionan a su administración.

Paragonimus westermani* y otras especies de *Paragonimus. Diversas especies de *Paragonimus,* de las cuales la más común es *P. westermani* y que han sido llamadas duelas de pulmones, afectan a humanos y carnívoros. En el Lejano Oriente y en África y América del Sur, dichos parásitos cuentan con dos hospedadores intermediarios: caracoles y crustáceos. Los humanos se infectan al consumir carne cruda o mal cocida de cangrejos o langostinos. La enfermedad es causada por reacciones a los vermes adultos que están en los pulmones y sitios ectópicos. Las duelas mencionadas son bastante refractarias al praziquantel *in vitro,* pero dicho fármaco es eficaz si se utiliza en humanos. Se ha considerado al *bitionol* como agente de segunda línea. En fecha reciente se demostró que el *triclabendazol* era eficaz en animales, y cuando se administraron 10 mg de dicho fármaco/kg de peso/día durante tres días en un corto número de pacientes, todos curaron (Gao *et al.,* 2003).

Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Opisthorchis felineus. Los tres trematodos, muy similares, están distribuidos en el Lejano Oriente (*C. sinensis,* "la duela china del hígado" y *O. viverrini*) y parte de Europa Oriental *(O. felineus)*. Las metacercarias que son liberadas de un pez ciprínido infectado mal cocido maduran hasta transformarse en duelas adultas que se alojan en las vías biliares de humanos. Las infecciones muy intensas pueden originar hepatopatías obstructivas, alteraciones inflamatorias de la vesícula biliar que se vinculan con el colangiocarcinoma y pancreatitis obstructiva. La administración de praziquantel durante un día es muy eficaz contra los parásitos mencionados.

Fasciola hepatica. Los humanos se infectan accidentalmente con *F. hepatica,* la gran duela hepática distribuida a nivel mundial y que afecta predominantemente rumiantes herbívoros como el ganado bovino y el ovino. La infección tiene como punto de partida el consumo de plantas de agua dulce contaminadas como los berros. Las larvas migratorias penetran en el intestino, invaden el hígado desde el peritoneo y se alojan al final en las vías biliares. El cuadro agudo de la fasciolosis se caracteriza por fiebre, urticaria y síntomas abdominales, en tanto que la infección crónica se parece a la causada por otras duelas del hígado. Sin embargo, a diferencia del cuadro causado por *O. viverrini,* la infección por *F. hepatica* no se vincula con el colangiocarcinoma. A diferencia de infecciones por otras duelas, la fasciolosis por lo común no mejora con el praziquantel. El fármaco recomendado hasta hace relativamente poco era el bitionol, pero ahora se le puede obtener solamente del servicio de farmacia de los *Centers for Disease Control and Prevention.* Sin embargo, el medicamento preferido en la actualidad contra la fasciolosis del humano es el triclabendazol en una sola dosis ingerida de 10 o 20 mg/kg en dos fracciones en el caso de infección grave. En la actualidad en Estados Unidos se puede obtener dicho agente de su fabricante (Novartis). El índice de cura en una cohorte de pacientes turcos fue de 78% y la adición de otro ciclo mejoró tal cifra a 90%. No se notificaron efectos adversos importantes (Saba *et al.,* 2004).

Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai, Nanophyetus salmincola. *F. buski* es uno de los parásitos de mayor tamaño que infecta seres humanos, y se transmite por el consumo de castañas de agua contaminadas y otras especies patógenas en el Sudeste asiático. La carne mal cocida de peces transmite la infección, junto con otros trematodos de menor tamaño de vías gastrointestinales distribuidos en zonas geográficas amplias. Los síntomas de origen abdominal causados por las reacciones a las duelas suelen ser leves, pero la infección intensa por *F. buski* causa obstrucción intestinal y peritonitis. Las infecciones por todos los trematodos intestinales reaccionan muy satisfactoriamente a la administración de praziquantel, durante un solo día.

ANTIHELMÍNTICOS

Benzimidazoles (BZA)

Historia. El descubrimiento de Brown *et al.*, de que el tiabendazol era muy potente contra nematodos de vías gastroin-

testinales avivó el interés por la obtención de benzimidazoles que fueran antihelmínticos de amplio espectro contra parásitos de importancia en medicina y en veterinaria. En los cientos de derivados estudiados, los de mayor utilidad terapéutica fueron los que mostraban modificaciones en las posiciones 2, 5 o ambas del anillo benzimidazólico (Townsend y Wise, 1990). Se han utilizado extensamente tres compuestos, tiabendazol, mebendazol y albendazol, para tratar las helmintosis de humanos. La estructura química de los fármacos se incluye en el cuadro 41-1.

El tiabendazol, que contiene un radical tiazol en la posición 2, muestra actividad contra nematodos de muy diversa índole que afectan las vías gastrointestinales. Sin embargo, ha disminuido extraordinariamente su empleo contra tales organismos en humanos, por la toxicidad que muestra en comparación con otros fármacos igualmente eficaces. El mebendazol, el carbamato benzimidazólico prototipo, fue producido para tratar las infecciones por vermes redondos en intestinos, y fue la culminación de investigaciones realizadas hace más de 30 años. El albendazol es un nuevo carbamato de la misma familia que se utiliza a nivel mundial, predominantemente contra diversos nematodos intestinales e hísticos, pero también contra las formas larvarias de algunos cestodos (de Silva *et al.*, 1997; Venkatesan, 1998). El albendazol se ha vuelto el medicamento más indicado para tratar la cisticercosis (Sotelo y Jung, 1998; Garcia y Del Brutto, 2000) y la hidatidosis quística (Horton, 1997). Cuando se utiliza cada año junto con ivermectina o dietilcarbamazina, las dosis únicas de albendazol son muy promisorias para la erradicación global de la filariosis linfática y filariosis hísticas similares (Molyneux y Zagaria, 2002; Molyneux *et al.*, 2003). El albendazol no es eficaz contra *F. hepatica*.

Acción antihelmíntica. Los benzimidazoles producen muchos cambios bioquímicos en nematodos susceptibles, que incluyen la inhibición de la reductasa de fumarato de mitocondrias, disminución del transporte de glucosa y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, pero es posible que su acción primaria sea inhibir la polimerización de microtúbulos, al ligarse a la tubulina β (Lacey, 1988; Lacey, 1990; Prichard, 1994). Sus efectos tóxicos selectivos se deben a que se ligan a la tubulina β del parásito, con afinidad mucho mayor de la que muestran hacia las proteínas de mamíferos. Los estudios realizados en vermes resistentes a los productos de esta categoría (BZA), como el nematodo de vida libre *Caenorhabditis elegans* (Driscoll *et al.*, 1989) y el nematodo de bovinos *Haemonchus contortus*, han aportado algunos conocimientos sobre los mecanismos de acción de los BZA (Lacey, 1990; Prichard, 1994). En particular, las cepas obtenidas en laboratorio o aisladas en el campo de *H. contortus*, resistentes a BZA muestran una menor unión del fármaco (gran afinidad) por la tubulina β (Lubega y Prichard, 1991) y alteraciones en la expresión del gen del isotipo de dicha tubulina (Kwa *et al.*, 1993; Kwa *et al.*, 1995; Roos, 1997) que guardan relación con la resistencia al medicamento. Por lo expuesto, los dos mecanismos identificados de farmacorresistencia en los nematodos comprenden la pérdida progresiva de los isotipos del gen de tubulina β "susceptibles", junto con la aparición de un isotipo "resistente" en que no se pierde la mutación puntual que codifica una tirosina en vez de una fenilalanina en posición 200 de la tubulina β (Roos, 1997; Sangster y Gill, 1999). Dicha mutación quizá no sea necesaria para que surja la resistencia de todos los parásitos a los BZA (p. ej., *G. lamblia*) (Upcroft *et al.*, 1996), pero la obtención de nuevos análogos de dichos fármacos que "buscan actuar" contra esa forma de resistencia en los nematodos parásitos será difícil porque la tirosina también aparece en la posición 200 de la tubulina β del humano. En la actualidad es muy común entre los nematodos que afectan ganado la resistencia a los benzimidazoles, pero hasta la fecha no ha habido pruebas de que surjan en los nematodos que afectan personas. A pesar de ello, las observaciones recientes de que puede disminuir la eficacia del mebendazol en algunas situaciones que incluyen el uso frecuente y periódico (Albonico *et al.*, 2003) y los planes para el empleo muy amplio de los benzimidazoles para la erradicación de LF causada por STH (Horton, 2003), sugieren que asumirá importancia decisiva la vigilancia periódica global en busca de resistencia a benzimidazoles "corriente abajo".

Los BZA ejemplificados por el mebendazol y el albendazol son antihelmínticos con múltiples usos, y en particular contra los nematodos de vías gastrointestinales, zona en la cual su acción no depende de la concentración del medicamento a nivel sistémico. Las dosis apropiadas de mebendazol y albendazol son muy eficaces para tratar las principales infecciones por STH (ascariosis, enterobiosis, tricurosis y anquilostomosis) y también las infecciones menos frecuentes por nematodos en humanos. Los medicamentos son activos contra las etapas larvaria y adulta de los nematodos que originan dichas infecciones y tienen capacidad de destrucción de huevos de *Ascaris* y *Trichuris*. Se producen lentamente la inmovilización y la muerte de los parásitos susceptibles que viven en vías gastrointestinales, y es posible que no sea completa su eliminación desde dichas vías, sino hasta que hayan transcurrido varios días después del tratamiento. Las pruebas acumuladas señalan que la eliminación de STH en niños con una sola dosis de albendazol o mebendazol mejora su salud, como lo demuestran la reanudación del crecimiento y la mejoría de sus niveles de hierro en el organismo después de la terapia (Stephenson *et al.*, 1989; Hotez, 2000; Hotez *et al.*, 2005). Además, la administración de benzimidazoles para combatir infecciones por STH también ha logrado mejoría en el desarrollo intelectual y cognitivo de los niños (Drake *et al.*, 2000). Las observaciones mencionadas han hecho que algunos partidarios recomienden llevar al cabo programas de erradicación de STH a gran escala, dirigidos preferentemente a escolares (Savioli *et al.*, 2002; Organización Mundial de la Salud, 2002). Algunos investigadores han encontrado que posiblemente se necesiten varias dosis de mebendazol y albendazol, administrados tres días seguidos, para curar la anquilostomosis y la tricurasis. Sin embargo el albendazol es más eficaz que el mebendazol contra la estrongiloidosis (Liu y Weller, 1993), la enfermedad por quiste hidatídico causada por *Echinococcus granulosus* (Horton, 1997; Davis *et al.*, 1989) y la neurocisticercosis producida por las formas larvarias de *Taenia solium* (Evans *et al.*, 1997; Garcia y Del Brutto, 2000). Es probable que los benzimidazoles muestren actividad contra las fases intestinales de *Trichinella spiralis* en humanos, pero probablemente no afectan las etapas larvarias en los tejidos. El albendazol es muy eficaz contra las formas migrantes de anquilostomas de perros y gatos que originan la larva migratoria cutánea, aunque para tal finalidad cabría utilizar el tiabendazol aplicado (tópico). Los regímenes en los que el albendazol con ivermectina o dietilcarbamazina se usan en la forma de una sola dosis al año, constituyen estrategias muy promisorias para la eliminación de LF (Molyneux y Zagaria, 2002). Dicha terapia por combinación tiene como beneficio adicional disminuir el número de parásitos STH en escolares (Albonico *et al.*, 1999). Algunas especies de microsporidios que originan infecciones intestinales en sujetos infectados por VIH, reaccionan en forma parcial *(Enterocytozoon bieneusi)* o completa (*Encephalitozoon intestinalis* y especies de *Encephalitozoon* similares) al albendazol; el sulfóxido del mebendazol, su metabolito, al parecer es muy eficaz contra tales parásitos *in vitro* (Katiyar y Edlind, 1997). El albendazol posee moderada eficacia contra protozoos anaerobios como *Trichomonas vaginalis* y *Giardia lamblia* (Ottesen *et al.*, 1999). Los benzimidazoles poseen actividad antimicótica, pero es muy escaso su uso contra las micosis de humanos.

Absorción, biodistribución y excreción. Los benzimidazoles muestran sólo moderada solubilidad en agua; las diferencias menores en solubilidad, ejercen un efecto importante en la absorción.

El tiabendazol es absorbido con rapidez una vez ingerido y después de 1 h, aproximadamente, alcanza concentraciones máximas en plasma. Gran parte del fármaco se excreta por la orina en término de 24 h en la forma de 5-hidroxitiabendazol, conjugado con glucurónido o sulfato. A diferencia de ello, las presentaciones del mebendazol en comprimidos se absorben apenas y su absorción es irregular, son pequeñas las concentraciones del fármaco en plasma y no reflejan la dosis recibida. La baja biodisponibilidad sistémica (22%) del mebendazol es consecuencia de una combinación de poca absorción y metabolismo de primer paso en el hígado, que es rápido. La administración conjunta de *cimetidina* incrementará los niveles plasmáticos del mebendazol posiblemente por inhibición del metabolismo mediado por citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) de primer paso (Dayan, 2003). Se liga 95% del mebendazol a las proteínas plasmáticas y es metabolizado extensamente. Los metabolitos principales como el metil-5-(α-hidroxibenzil)-2-benzimidazol carbamato y el 2-amino-5-benzoilbenzimidazol, muestran una rapidez de eliminación menor que el mebendazol. Este último, más que su metabolito, al parecer constituye el fármaco activo (Gottschall *et al.,* 1990). En la bilis se han detectado conjugados de mebendazol y sus metabolitos, pero en la orina aparecen pocas cantidades de mebendazol sin cambios.

El albendazol se absorbe de manera variable y errática después de su ingestión; la absorción se intensifica por la presencia de comidas grasientas y posiblemente con sales biliares. Una comida grasa o el consumo de alimentos estimula la función incluso cinco veces en seres humanos (Dayan, 2003). Después que la persona ingiere una sola dosis de 400 mg, es imposible detectar el albendazol en el plasma porque es rápidamente metabolizado en el hígado y tal vez en los intestinos hasta la forma de sulfóxido de albendazol, que posee potente actividad antihelmíntica (Marriner *et al.,* 1986; Moroni *et al.,* 1995; Redondo *et al.,* 1999). Se forman los enantiómeros (+) y (−) del sulfóxido de albendazol, pero sólo el primero (+) alcanza concentraciones plasmáticas mucho mayores (máximas) en humanos y es eliminado con lentitud mucho mayor que la forma (−) (Delatour *et al.,* 1991; Marques *et al.,* 1999). El sulfóxido total alcanza concentraciones plasmáticas máximas de unos 300 ng/ml, aunque con enorme variación interindividual. En promedio, 70% del sulfóxido de albendazol está ligado a proteínas plasmáticas y su semivida en plasma es muy variable, de 4 a 15 h (Delatour *et al.,* 1991; Jung *et al.,* 1992; Marques *et al.,* 1999). Se distribuye perfectamente en diversos tejidos, que incluyen los quistes hidatídicos, en los cuales su concentración se acerca a un quinto de la del plasma (Marriner *et al.,* 1986; Morris *et al.,* 1987). Lo anterior tal vez explique por qué el albendazol es más eficaz que el mebendazol para combatir la enfermedad quística hidatídica y posiblemente otros helmintos histófilos. La formación del sulfuro de albendazol es catalizada por la monooxigenasa de flavina microsómica y las isoformas de CYP en el hígado, y probablemente también en el intestino (Redondo *et al.,* 1999). La actividad de la monooxigenasa de flavina en hígado al parecer se acompaña de la formación de sulfóxido de albendazol (+), en tanto que las CYP producen preferencialmente el metabolito sulfóxido (−) (Delatour *et al.,* 1991). Los derivados de sulfóxido se oxidan un paso más hasta la obtención del metabolito sulfona no quiral del albendazol, farmacológicamente inactivo; dicha reacción "inclina la balanza" hacia el sulfóxido (−) y tal vez sea cineticolimitante, porque es la que rige la eliminación y la semivida plasmática del metabolito sulfóxido bioactivo (+) (Delatour *et al.,* 1991). La inducción de enzimas que participan en la formación de la sulfona a partir del sulfóxido (+) pudiera explicar parte de la variación amplia observada en las semividas plasmáticas del sulfóxido de albendazol. Por consiguiente, en modelos animales los benzimidazoles inducen su propio metabolismo (Gleizes *et al.,* 1991). Los metabolitos del albendazol son excretados principalmente por la orina.

Usos terapéuticos. La introducción del tiabendazol en medicina (MINTEZOL) constituyó un notable progreso en la terapia de la larva migratoria cutánea y de la infección por *Strongyloides stercoralis*. La mayoría de los enfermos recibe extraordinario alivio de los síntomas de la erupción migratoria y se alcanza un elevado porcentaje de curaciones después de la aplicación local (tópica) del tiabendazol al 15% en una base de crema hidrosoluble aplicaba a la zona afectada dos o tres veces al día durante cinco días (Davies *et al.,* 1993). Un régimen común en el tratamiento de la estrongiloidosis incluye 25 mg de albendazol/kg de peso dos veces al día después de las comidas, durante dos días; la dosis diaria total no debe exceder de 3 g. Este plan debe extenderse cinco a siete días para combatir la estrongiloidosis diseminada o hasta que sean eliminados los parásitos. El tiabendazol, como fármaco de primera línea para tratar la parasitosis mencionada, ha sustituido en gran medida a la ivermectina (*véase* "Ivermectina", más adelante en este capítulo). El tiabendazol en dosis de 25 mg/kg dos veces al día durante siete días puede producir moderado beneficio en la triquinosis incipiente, pero no tiene efecto alguno en la larva migratoria o en la fase muscular. Dicho fármaco también es eficaz en las infecciones gastrointestinales por nematodos, pero por sus efectos tóxicos no se le emplea contra tales infecciones.

El mebendazol es muy eficaz contra las infecciones gastrointestinales por nematodos y es particularmente útil para tratar infecciones "mixtas". El fármaco siempre se ingiere, y el mismo plan posológico es válido para adultos y niños mayores de dos años. Para tratar la enterobiosis, la persona ingiere un comprimido de 100 mg y después de dos semanas ingiere otro. Para desterrar la ascariosis, la tricurosis o la anquilostomosis, el régimen recomendado es de 100 mg de mebendazol ingeridos por la mañana y en la noche durante tres días consecutivos (o una sola tableta de 500 mg administrada una vez). Si no hay cura tres semanas después del tratamiento, habrá que emprender un segundo ciclo. El régimen de tres días a base de mebendazol es más eficaz que las dosis únicas de dicho fármaco (500 mg) o de albendazol (400 mg), con las que se han obtenido buenos resultados para erradicar tales infecciones mixtas. Una sola dosis de albendazol al parecer es mejor que una dosis única de mebendazol contra los anquilostomas (de Silva *et al.,* 1997; Bennett y Guyatt, 2000). Con una sola dosis de mebendazol se obtiene un índice de cura contra la anquilostomosis de sólo 21% (Bennett y Guyatt, 2000). Además, la eficacia del mebendazol contra esta última parasitosis puede disminuir si se le utiliza de manera frecuente y repetitiva (Albonico *et al.,* 2003), lo que quizá equivale a la aparición de resistencia a los benzimidazoles.

Las infecciones por *Capillaria philippinensis* también son resistentes al mebendazol, y se considera que el fármaco más indicado es el albendazol, a razón de 400 mg/día durante 10 días aunque la administración de 400 mg de mebendazol/día en dos fracciones administradas durante 20 días, como mínimo, originó pocas recidivas en individuos que las habían mostrado después de recibir tiabendazol (Cross, 1992). El mebendazol ha sido utilizado para tratar la hidatidosis quística, aunque en primer lugar hay que practicar una operación y se considera que es mejor la farmacoterapia con albendazol (Horton, 1997).

A semejanza del mebendazol, con el albendazol se obtienen resultados seguros y ciertos contra infecciones por nematodos de vías gastrointestinales que incluyen las combinaciones de ataque por *Ascaris, Trichuris* y *Ancylostoma-Necator.* Para tratar las infecciones por STH (enterobiosis, ascariosis, tricurosis y anquilostomosis), el paciente ingiere una sola dosis de 400 mg de albendazol, en el caso de adultos y niños mayores de dos años. En pequeños que tienen 12 a 24 meses, la OMS recomienda una dosis de 200 mg, que es menor. Los índices de curación en caso de infecciones leves o moderadas por *Ascaris,* en forma típica exceden de 97%, aunque si son muy intensas se puede necesitar la administración durante dos a tres días. Al parecer una sola dosis de 400 mg de albendazol es mejor que otra de 500 mg de mebendazol para curar las anquilostomosis y disminuir el número de huevos (Sacko *et al.,* 1999; Bennett y Guyatt, 2000). Una dosis de 400 mg de albendazol al día durante tres días tiene eficacia muy variable contra la estrongiloidosis; el tiabendazol y la ivermectina son más eficaces para tratar dicha infección.

El albendazol es el medicamento más indicado para tratar la hidatidosis quística por *Echinococcus granulosus.* Con el medicamento en cuestión se obtiene sólo un índice pequeño de curación si se usa solo, pero sus resultados son mucho mejores si se utiliza antes y después de la operación para extirpar los quistes o hacer la aspiración/inyección de ellos con agentes protoescolicidas (Horton, 1997; Schantz, 1999). El típico régimen posológico para adultos es de 400 mg dos veces al día (en el caso de niños, 15 mg/kg de peso al día hasta un máximo de 800 mg) durante uno a seis meses. El régimen anterior suele utilizarse como complemento de la extirpación quirúrgica o del drenaje percutáneo. El albendazol, a pesar de ser el mejor fármaco con que se cuenta, al parecer apenas si es eficaz contra la equinococosis alveolar causada por *E. multilocularis* (Venkatesan, 1998); por consiguiente, suele ser necesaria la intervención quirúrgica.

El albendazol también es el fármaco preferido para tratar la neurocisticercosis causada por las formas larvarias de *Taenia solium* (Evans *et al.,* 1997; Sotelo y Jung, 1998; Garcia y Del Brutto, 2000). La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día para adultos, durante ocho a 30 días, según el número, el tipo y el sitio de los quistes. En el caso de niños, la dosis es de 15 mg/kg de peso/día (máximo, 800 mg) en dos dosis durante ocho a 30 días. En lo que se refiere a adultos y niños puede repetirse el ciclo según sea necesario, en la medida en que se vigile al enfermo en busca de efectos tóxicos en el hígado y médula ósea. Antes de emprender la administración de albendazol por lo común se administran glucocorticoides durante varios días, para disminuir la incidencia de efectos adversos que son consecuencia de las reacciones inflamatorias a los cisticercos muertos y moribundos. El tratamiento previo mencionado también hace que aumenten los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol. La terapia con albendazol o praziquantel debe incluir la consulta con un neurólogo, un neurocirujano, o ambos, dada la posibilidad de administrar anticonvulsivos, la posible aparición de complicaciones como aracnoiditis, vasculitis o edema cerebral y la necesidad de intervención operatoria en caso de que surja hidrocefalia obstructiva. También han sido eficaces 400 mg de albendazol al día para combatir las microsporidiosis intestinales en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Se ha combinado al albendazol con la dietilcarbamazina o la ivermectina en programas orientados a erradicar la filariosis linfática (LF) (Ottesen *et al.,* 1999; Molyneux y Zagaria, 2002). Al utilizar en forma anual la terapia combinada durante cuatro a seis años, la estrategia incluye conservar la microfilaremia en niveles tan bajos que no haya transmisión del parásito. Se ha estimado que la duración del tratamiento debe corresponder al tiempo que dure la fecundidad de los vermes adultos. El albendazol se administra con dietilcarbamazina para controlar la filariosis linfática en muchas zonas del mundo. Sin embargo, para evitar las reacciones graves a las microfilarias moribundas se recomienda usar la combinación de albendazol e ivermectina en sitios en que la filariosis coexiste con la oncocercosis o la loasis. En fecha reciente se hizo una evaluación de los beneficios de agregar albendazol a la dietilcarbamazina o la ivermectina para erradicar la filariosis linfática (Addiss *et al.,* 2004). Se concluyó que no se contaba con suficientes datos fiables en investigaciones para confirmar o rechazar que la adición del albendazol ejerciera algún efecto en la filariosis mencionada.

Efectos tóxicos y adversos, precauciones y contraindicaciones. En términos generales, los benzimidazoles tienen un perfil excelente de inocuidad. Hasta la fecha los han recibido millones de niños en programas de farmacoterapia para desparasitación contra vermes. La incidencia global de efectos adversos y en particular síntomas leves de vías gastrointestinales, se observa sólo en 1% de los menores tratados (Urbani y Albonico, 2003).

La utilidad clínica del tiabendazol en adultos disminuye por sus efectos tóxicos. Los efectos adversos que aparecen a menudo con las dosis terapéuticas incluyen anorexia, náuseas, vómitos y mareo; con menor frecuencia los pacientes muestran diarrea, fatiga, somnolencia, vahídos o cefalea. Se han señalado en ocasiones fiebre, erupciones, eritema multiforme, alucinaciones, perturbaciones sensitivas y síndrome de Stevens-Johnson. Otras complicaciones raras de la farmacoterapia son angioedema, choque, tinnitus, convulsiones y colestasis intrahepática. Algunos pacientes excretan un metabolito que da a la orina un olor muy similar al que se percibe después de ingerir espárragos. Se ha señalado que en ocasiones aparece cristaluria sin hematuria y que pronto cede cuando se interrumpe el tratamiento. En unos cuantos pacientes después de recibir tiabendazol se ha observado leucopenia transitoria. No existen contraindicaciones absolutas para usar el tiabendazol. Dada la situación en que surgen a menudo los efectos adversos de SNC, es mejor no emprender durante el tratamiento actividades que exijan un estado agudo de alerta. El tiabendazol tiene capacidad hepatotóxica y debe usarse con cautela en individuos con hepatopatías o con una menor función hepática. Los efectos de dicho fármaco en embarazadas no han sido estudiados de manera adecuada, de modo que se utilizará en la gestación solamente si los posibles beneficios justifican los riesgos.

A diferencia del tiabendazol, el mebendazol no origina graves efectos tóxicos a nivel general en el uso clínico diario, incluso en presencia de anemia y malnutrición; ello probablemente traduce su escasa biodis-

ponibilidad sistémica. En pacientes con infestación masiva y expulsión de vermes de vías gastrointestinales se han señalado síntomas transitorios como dolor y distensión abdominales y diarrea. Entre los efectos adversos raros observados en personas tratadas con dosis altas de mebendazol están reacciones alérgicas, alopecia, neutropenia reversible, agranulocitosis e hipospermia. En la población mencionada a veces surge una elevación reversible del nivel de transaminasas séricas. El tratamiento con mebendazol a veces se acompaña de convulsiones de origen occipital (Wilmshurst y Robb, 1998). Dicho fármaco es embriotóxico y teratógeno potente en animales de laboratorio; pueden manifestarse sus efectos en ratas preñadas incluso si reciben una sola dosis ingerible de 10 mg/kg de peso. Por tal razón, a pesar de que no hay pruebas de su capacidad teratógena en mujeres, se recomienda, en términos generales, no administrar dicho fármaco a embarazadas y a niños menores de dos años de vida (*véanse* más adelante en este capítulo las excepciones y explicación más detallada). Tampoco se le usará en individuos que han mostrado con anterioridad reacciones alérgicas a dicho fármaco.

A semejanza del mebendazol, el albendazol origina pocos efectos adversos si se le utiliza durante lapsos breves contra helmintosis de vías gastrointestinales, incluso entre quienes tienen un número altísimo de vermes. En aproximadamente 1% de los individuos tratados aparecen síntomas leves y transitorios en las vías mencionadas (dolor epigástrico, diarrea, náuseas y vómitos). También en ocasiones aparecen mareos y cefalea. En tratamientos masivos de escolares, es muy pequeña la incidencia de efectos adversos con el albendazol (Horton, 2000). Rara vez surgen fenómenos alérgicos (edema, 7:10 000; erupciones, 2:10 000 y urticaria 1:10 000), pero suelen desaparecer después de 48 h. En menores con tricurosis asintomática, según señalamientos, el albendazol retrasó el crecimiento en niños con infección leve (Forrester *et al.*, 1998), pero hasta la fecha no se ha confirmado tal observación.

El albendazol es tolerado satisfactoriamente por muchos enfermos, incluso si se le utiliza por largo tiempo contra la hidatidosis quística y la neurocisticercosis. El efecto adverso más frecuente es el incremento de la actividad de aminotransferasas séricas y en raras ocasiones aparecen ictericia o colestasis química, pero una vez terminado el tratamiento, se normalizan las cifras de actividad enzimática. Después de un análisis farmacoepidemiológico reciente se llegó a la conclusión de que la administración a largo plazo de albendazol en dosis altas contra equinococosis o cisticercosis explicaba gran parte de las reacciones adversas a los fármacos atribuidos a la terapia antihelmíntica (Bagheri *et al.*, 2004). Por esta razón, hay que medir en forma seriada la función hepática durante la administración a largo plazo de albendazol y no es recomendable usarlo en cirróticos (Davis *et al.*, 1989). Algunos pacientes de neurocisticercosis (en particular si no recibieron previamente glucocorticoides como preparación) pueden mostrar secuelas neurológicas graves que dependen del sitio en que están los quistes inflamados con los cisticercos moribundos. Otros efectos adversos durante la administración por largo tiempo incluyen dolor de vías gastrointestinales, cefaleas intensas, fiebre, fatiga, alopecia, leucopenia y trombocitopenia. El albendazol es patógeno y embriotóxico en animales y no debe administrarse a embarazadas. No se ha definido la inocuidad de dicho fármaco en niños menores de dos años.

Los benzimidazoles como grupo generan un número extraordinariamente pequeño de interacciones clínicas con otros fármacos. El miembro más polifacético de la familia, el albendazol, probablemente induce su propio metabolismo y los niveles plasmáticos de sus metabolitos sulfóxidos pueden aumentar por la administración simultánea de glucocorticoides y posiblemente de praziquantel. Se recomienda cautela cuando se utilizan dosis grandes de albendazol junto con los inhibidores generales de la subfamilia de las enzimas hepáticas CYP. Como ya fue comentado en este capítulo, la administración simultánea de cimetidina puede incrementar la biodisponibilidad del mebendazol.

Uso en el embarazo. Ante el uso amplio, constante y previsible de los benzimidazoles en los programas de erradicación global de las geohelmintosis y las filariosis, surge un enorme interés por su empleo en niños de corta edad y en mujeres en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

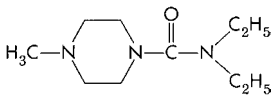
Como se comentó, el albendazol y el mebendazol son fármacos embriotóxicos y teratógenos en ratas preñadas, por ello no se recomienda su uso en embarazadas (Hotez *et al.*, 2005). Sin embargo, en encuestas después de introducción de fármacos en el mercado, realizadas en mujeres que de manera inadvertida consumieron mebendazol en el primer trimestre, la incidencia de aborto espontáneo y malformaciones no rebasó la cifra de la población general; no se cuenta con estudios similares hechos con albendazol. La revisión del riesgo de anormalidades congénitas con el uso de benzimidazoles, permitió concluir que su empleo durante la gestación no conllevaba un mayor peligro de que surgieran defectos congénitos mayores; sin embargo, se ha recomendado que es mejor no usarlos durante el primer trimestre de la gestación (Urbani y Albonico, 2003). En países en desarrollo se ha calculado que 44 millones de embarazadas tienen anquilostomosis (Bundy *et al.*, 1995), de las cuales algunas presentan anemia ferropénica que interviene en la culminación adversa del embarazo; por ello, se ha planteado que la administración de benzimidazoles sería beneficiosa en el segundo y tercer trimestres de la gestación (Organización Mundial de la Salud, 2002). No hay pruebas de que la administración de dichos fármacos a mujeres constituya un peligro para sus lactantes (Urbani y Albonico, 2003).

Uso en niños de corta edad. Los benzimidazoles no se han estudiado ampliamente en niños menores de dos años. La OMS realizó una consulta informal sobre el empleo de dichos fármacos en 2002 en niños de corta edad, y concluyó que pueden utilizarse para tratar a los pequeños después del primer año de vida si se justifican los peligros de consecuencias adversas causadas por la geohelmintosis (Montresor *et al.*, 2003). La OMS recomienda reducir la dosis de albendazol a 200 mg en niños de 12 a 24 meses.

Dietilcarbamazina.

Es el agente de primera línea para erradicación y tratamiento de la filariosis linfática (LF) y para tratar la eosinofilia pulmonar tropical causada por *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi* (Ottesen y Ramachandran, 1995). Tiene parcial eficacia contra oncocercosis y loasis, pero puede originar reacciones graves hacia las microfilarias afectadas, en ambas infecciones. Por tal razón, la ivermectina ha reemplazado a la dietilcarbamazina para tratar a la oncocercosis. Este último fármaco, a pesar de sus efectos tóxicos, sigue siendo el mejor producto disponible para combatir la loasis. Las dosis únicas anuales de dietilcarbamazina y albendazol son muy promisorias para erradicar la filariosis linfática en regiones geográficas en que no son endémicas la oncocercosis ni la loasis (Molyneux y Zagaria, 2002; Molyneux *et al.*, 2003).

Propiedades químicas. La dietilcarbamazina (HETRAZAN) se distribuye en la forma de la sal citrato hidrosoluble que contiene 51% del peso de la base activa. El compuesto es insípido, inodoro y estable al calor, razón por la cual se puede adicionar al cloruro de sodio (sal de mesa), y de este modo contendrá 0.2 a 0.4% en peso, de la base. El fármaco se distribuye fuera de Estados Unidos y en este último país se le obtiene solamente en los CDC. La dietilcarbamazina tiene la estructura química siguiente:



DIETILCARBAMAZINA

Acción antihelmíntica. La dietilcarbamazina afecta predominantemente a las microfilarias de especies susceptibles, y de esta manera facilita la desaparición rápida de estas formas de *W. bancrofti*, *B. malayi* y *L. loa* en fase de desarrollo en la sangre de seres humanos. El fármaco hace que desaparezcan de la piel las microfilarias de *O. volvulus*, pero no destruye las que están en nódulos que contienen los vermes adultos (hembras). Tampoco afecta a las microfilarias de *W. bancrofti* en un hidrocele a pesar de que penetra en el líquido. No se conoce en detalle el mecanismo de acción de la dietilcarbamazina en microfilarias susceptibles, pero al parecer ejerce un efecto directo en microfilarias de *W. bancrofti* al dañar los organelos y ocasionar apoptosis (Peixoto *et al.*, 2004). Hay datos de que el fármaco destruye los vermes de *L. loa* adulta y probablemente también las formas adultas de *W. bancrofti* y *B. malayi*. Sin embargo, su acción es pequeña contra *O. volvulus* adulta. No se ha esclarecido el mecanismo de la acción filaricida de la dietilcarbamazina contra los vermes adultos. Algunos estudios sugieren que dicho fármaco entorpece el "procesamiento" y el transporte intracelulares de algunas macromoléculas en la membrana plasmática (Spiro *et al.*, 1986). El medicamento también pudiera afectar las respuestas inmunitaria e inflamatoria específicas del hospedador, por mecanismos no definidos (Mackenzie y Kron, 1985; Martin *et al.*, 1997).

Absorción, biotransformación y excreción. La dietilcarbamazina se absorbe rápidamente desde las vías gastrointestinales, y en término de 1 a 2 h de haber ingerido una sola dosis aparecen en el plasma niveles máximos y la semivida plasmática varía de 2 a 10 h, según el pH de la orina. El metabolismo es rápido y extenso. Se advierte bioactividad de un metabolito importante que es el *N*-óxido de dietilcarbamazina. El fármaco se excreta por la orina y por vías extraurinarias, y más de la mitad de la dosis ingerida aparece en orina ácida en la forma del producto original sin cambios, pero tal cifra disminuye si la orina es alcalina. Por tal razón, la alcalinización de la orina puede hacer que aumenten sus niveles plasmáticos, se prolongue su semivida en plasma, y se incrementen los efectos terapéutico y tóxico del fármaco (Awadzi *et al.*, 1986). Por todo lo expuesto, se necesitará disminuir la dosis en sujetos con disfunción renal o cuya orina siempre sea alcalina.

Usos terapéuticos. Sobre bases empíricas ha sido posible conocer las dosis de citrato de dietilcarbamazina necesarias para evitar o combatir las filariosis. Dichas dosis varían con la experiencia acumulada en la localidad. Los regímenes recomendados difieren con su empleo en farmacoterapia de tipo poblacional, erradicación de filariosis o profilaxia contra la infección.

W. bancrofti, B. malayi* y *B. timori. El régimen corriente para tratar la filariosis linfática por costumbre ha sido un ciclo de 12 días de dietilcarbamazina a razón de 72 mg/kg de peso (6 mg/kg de peso/día). En Estados Unidos es común administrar pequeñas dosis de prueba de 50 a 100 mg (1 a 2 mg/kg en niños) en un lapso de tres días antes de comenzar el régimen de 12 días. Sin embargo, una sola dosis de 6 mg/kg posee acción macrofilaricida y microfilaricida similar a las del régimen estándar (Addiss y Dreyer, 2000). La administración de una sola dosis se puede repetir cada seis a 12 meses, según sea necesario.

La dietilcarbamazina por lo común no revierte el daño consumado del sistema linfático, pero el tratamiento oportuno de personas asintomáticas puede impedir que surjan nuevas lesiones a dicho sistema. En los varones se puede vigilar el efecto del fármaco por ultrasonografía del escroto dos a cuatro semanas después del tratamiento. Se recomienda a veces repetir la terapia si persisten las microfilarias en la circulación o los vermes adultos en el estudio ultrasonográfico (Addiss y Dreyer, 2000). El empleo cada vez más amplio de la ultrasonografía también ha facilitado la identificación de personas infectadas, que en el estudio de su sangre no tuvieron microfilarias. Dichas personas también se benefician del tratamiento con dietilcarbamazina. En las crisis agudas de linfangitis no se recomienda usar dicho medicamento, y será mejor hacerlo sólo cuando cedan los síntomas agudos (Addiss y Dreyer, 2000).

Las medidas de apoyo son de máxima importancia para obtener buenos resultados en el tratamiento de la filariosis linfática; incluye prevención de infecciones bacterianas secundarias, por medio de atención a la higiene, uso de calzado para evitar la lesión de los pies e impedir la linfostasis, por la práctica de ejercicios y la elevación de extremidades (Addiss y Dreyer, 2000). La atención a la higiene, la prevención de infecciones bacterianas secundarias y la fisioterapia permiten a veces revertir la elefantiasis y el linfedema de las piernas.

Para el tratamiento colectivo, con el objeto de disminuir la frecuencia de microfilaremia a niveles subinfecciosos para los mosquitos, la adición de la dietilcarbamazina al cloruro de sodio (0.2 a 0.4% en peso de la base) ha aminorado extraordinariamente la prevalencia, intensidad y transmisión de la filariosis linfática en muchas áreas endémicas (Gelband, 1994). Un progreso significativo ha sido descubrir que el fármaco, administrado en una sola dosis de 6 mg/kg ingerida cada año, tiene mayor eficacia para disminuir las microfilaremias si también se administran albendazol (400 mg) o ivermectina (0.2 a 0.4 mg/kg) (Ottesen *et al.*, 1999). Las reacciones adversas a la destrucción de microfilarias, que son más intensas después de la ingestión de un comprimido de dietilcarbamazina en comparación con la mezcla del fármaco con sal de mesa, por lo común son toleradas sin grandes problemas. Sin embargo, *no* debe utilizarse la farmacoterapia colectiva a base de dietilcarbamazina en regiones en que coexisten la oncocercosis y la loasis, porque incluso en la mezcla con el cloruro de sodio, el fármaco puede inducir reacciones intensas vinculadas con la gran carga de parásitos en tales infecciones.

O. volvulus* y *L. loa. La dietilcarbamazina está contraindicada para tratar la oncocercosis, porque origina reacciones intensas que surgen con la destrucción de microfilarias e incluyen el empeoramiento de las lesiones de los ojos (*véase* más adelante en este capítulo). Para erradicar la filariosis linfática también está contraindicado dicho fármaco en zonas en que la oncocercosis es endémica (Molyneux *et al.*, 2003). Las reacciones en cuestión son mucho menos intensas con la ivermectina, que es el fármaco preferido contra dicha infección. A pesar de sus inconvenientes, la dietilcarbamazina sigue siendo el mejor fármaco para tratar la loasis. La terapéutica se emplea con unas dosis de prueba de 50 mg (1 mg/kg de peso en niños) todos los días durante dos a tres días, hasta llegar a las máximas dosis diarias toleradas como 9 mg/kg de peso en tres fracciones en un total de dos a tres semanas.

Se utilizan las dosis pequeñas de prueba a menudo acompañadas de glucocorticoides o antihistamínicos como tratamiento previo, para llevar al mínimo las reacciones a las microfilarias moribundas y los vermes adultos; dichas reacciones consisten en manifestaciones alérgicas intensas y a veces meningoencefalitis y coma al invadir las microfilarias el sistema nervioso central. Para curar la loasis se necesita a veces repetir ciclos de tratamiento con dietilcarbamazina, separados por intervalos de tres a cuatro semanas. No conviene utilizar ivermectina en vez de dietilcarbamazina para tratar la loasis, pero pudiera ser útil el albendazol en individuos en quienes la dietilcarbamazina ha sido ineficaz o que no fue tolerada (Klion *et al.*, 1999).

La dietilcarbamazina muestra eficacia en humanos contra las microfilarias y las formas adultas de *Dipetalonema streptocerca*, pero casi no tiene utilidad en la filariosis por *Mansonella perstans*, *M. ozzardi* o *Dirofilaria immitis*. Tampoco se recomienda usarla como fármaco de primera línea para combatir la toxocarosis.

Efectos tóxicos y adversos. Si la dosis diaria de dietilcarbamazina es menor de 8 a 10 mg/kg, rara vez las reacciones tóxicas directas son intensas y por lo regular desaparecen en término de días a pesar de que no se interrumpa el tratamiento. Dichas reacciones incluyen anorexia, náuseas, cefalea y con dosis altas, vómitos. Los efectos adversos importantes son consecuencia directa o indirecta de la respuesta del hospedador a la destrucción de los parásitos, en particular las microfilarias.

En forma típica, las reacciones son más intensas en personas con infección abrumadora por *O. volvulus*, menos grave en el caso de ataque por *B. malayi* o *L. loa* y leves en la filariosis de Bancroft, pero el fármaco a veces induce hemorragias en retina y encefalopatía intensa en individuos con infecciones muy intensas por *L. loa*. En sujetos con oncocercosis, surge en forma típica la *reacción de Mazzotti* en término de horas de haber administrado la primera dosis y comprende prurito intenso, linfadenomegalia con dolor a la palpación de ganglios y a veces una erupción a base de pápulas, así como fiebre, taquicardia, artralgia y cefalea. La reacción anterior persiste tres a siete días para ceder, después de lo cual a veces la persona tolera las dosis altas. Las complicaciones en los ojos incluyen limbitis, queratitis puntiforme, uveítis y atrofia del epitelio pigmentado de la retina (Rivas-Alcala *et al*., 1981; Dominguez-Vazquez *et al.*, 1983). En sujetos con la filariosis de Bancroft o por brugias, pueden surgir "nódulos" en el trayecto de los linfáticos y a menudo, linfadenitis acompañante; dicha reacción también cede en cuestión de días. Casi todos los enfermos sometidos a tratamiento presentan leucocitosis que se manifiesta originalmente en el segundo día para alcanzar su máximo entre el cuarto o quinto día y ceder poco a poco en cuestión de semanas. Puede surgir proteinuria reversible y la eosinofilia que aparece con tanta frecuencia en individuos con filariosis, puede agravarse si se utiliza dietilcarbamazina. Entre las reacciones tardías a las filarias más maduras y moribundas están linfangitis, hinchazón y absceso linfoides en la filariosis de Bancroft y Brugia, y pequeñas pápulas cutáneas en la loasis. Al parecer la dietilcarbamazina es inocua durante el embarazo.

Precauciones y contraindicaciones. En zonas en que la oncocercosis o la loasis son endémicas, será mejor no emprender farmacoterapia de tipo colectivo a base de dietilcarbamazina, si bien dicho fármaco puede utilizarse para proteger contra dichas infecciones a viajeros extranjeros. La administración previa de glucocorticoides y antihistamínicos suele emprenderse para llevar al mínimo las reacciones indirectas a la dietilcarbamazina que surgen al morir las microfilarias. Hay que pensar en la disminución de la dosis en sujetos con deficiencia de la función renal u orina persistentemente alcalina.

Doxiciclina

La identificación de que las filarias parásitas que incluyen *W. bancrofti* y *O. volvulus* albergan simbiontes bacterianos del género *Wolbachia*, ha hecho que se intente explorar el efecto de los antibióticos para combatir la filariosis (Taylor y Hoerauf, 2001). Por ejemplo, se observó que la administración de 100 mg/día de doxiciclina durante seis semanas originaba esterilidad de las hembras adultas de *Onchocerca* (Hoerauf *et al.*, 2000). Están en marcha investigaciones con ciclos más breves y otros antibióticos, incluida la rifampicina. Será interesante saber si las medidas contra *Wolbachia* poseen efecto antimacrofilaricida o si tal estrategia se puede aplicar al tratamiento colectivo (Molyneux *et al.*, 2003).

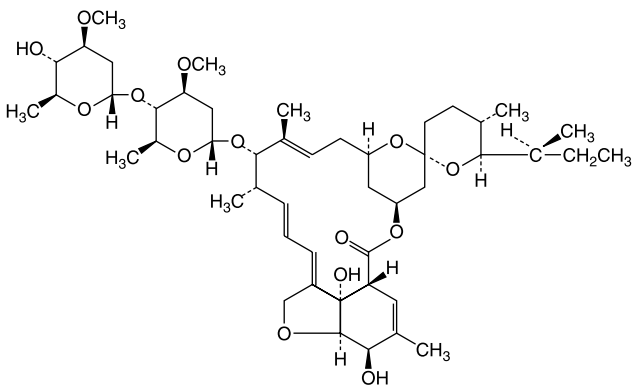
Ivermectina

Historia. A mediados del decenio de 1970, estudios de productos naturales indicaron que el caldo de fermentación de *Streptomyces avermitilis*, un actinomiceto del suelo, mejoraba la infección por *Nematospiroides dubius* en ratones. El aislamiento de los componentes antihelmínticos en cultivos de dicho microorganismo permitió descubrir las *avermectinas*, una nueva clase de lactonas de 16 partes (Campbell, 1989). La ivermectina (MECTIZAN; STROMECTOL; 22,23-dihidroavermectina B_{1a}) es un análogo semisintético de la avermectina B_{1a} (abamectina), un insecticida obtenido para usos agrícolas. La ivermectina se utiliza ampliamente para erradicar y combatir infecciones de muy diversa índole causadas por nematodos parásitos (vermes redondos) y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros) que infestan ganado y animales domésticos (Campbell y Benz, 1984; Campbell, 1993). En Estados Unidos la FDA en 1996 aprobó el uso de ivermectina en humanos para tratar la oncocercosis, la filariosis que causa la ceguera de los ríos y también para tratar la estrongi-

loidosis intestinal. En una sola dosis ingerida cada seis a 12 meses sigue siendo el elemento primordial de grandes programas para erradicar la oncocercosis. Además, las dosis de ivermectina ingeridas cada año, sola o específicamente con otras dosis de albendazol en un mismo plan, aminoran extraordinariamente la microfilaremia en la filariosis linfática por *W. bancrofti* o *B. malayi* (Ottesen *et al.*, 1999; Plaisier *et al.*, 2000; Molyneux y Zagaria, 2002; Molyneux *et al.*, 2003) (*véase* "Benzimidazoles [BZA]", antes en este capítulo). En la actualidad la Alianza Global para Eliminar la Filariosis Linfática recomienda combinar la dietilcarbamazina (6 mg/kg de peso) con el albendazol (400 mg) (www.filariasis.org). El régimen bifarmacológico actualmente se incluye en programas para erradicar la filariosis linfática y se le prefiere en regiones en que dicha enfermedad coexiste con oncocercosis o loasis. La ivermectina es el fármaco más indicado contra la estrongiloidosis intestinal y es eficaz contra otras infecciones de personas causadas por nematodos intestinales (Naquira *et al.*, 1989; Gann *et al.*, 1994; de Silva *et al.*, 1997). Con dicho agente también se han obtenido buenos resultados contra la escabiosis y los piojos de la cabeza de seres humanos.

Propiedades químicas. Las milbemicinas son análogos lactónicos macrocíclicos de las avermectinas. Algunos de tales compuestos poseen actividad antiparasitaria semejante a la de las avermectinas y probablemente actúan por mecanismos similares (Fisher y Mrozik, 1992; Arena *et al.*, 1995).

En seguida se muestra la estructura química de la ivermectina.



IVERMECTINA

Actividad antiparasitaria y resistencia. Algunas revisiones se han centrado en la acción antiparasitaria y la resistencia a las avermectinas y milbemicinas similares (Cully *et al.*, 1996; Sangster, 1996; Martin *et al.*, 1997; Sangster y Gill, 1999). La ivermectina es eficaz y muy potente contra las fases de desarrollo de muchos nematodos e insectos parásitos que afectan animales y personas (cuando menos algunas de ellas). Inmoviliza los organismos afectados al inducir parálisis tónica de sus músculos. Los estudios hechos en *Caenorhabditis elegans* indican que las avermectinas inducen la parálisis por medio de un grupo de conductos de cloro regulados por glutamato que poseen sólo los invertebrados. Se advierte una relación íntima entre la activación y la potenciación de la corriente de cloro sensible al glutamato por parte de las avermectinas y la milbemicina D, la actividad nematicida y la afinidad por unión con la membrana (Arena *et al.*, 1995; Cully *et al.*, 1996). Sin embargo, los conductos de cloro regulados por glutamato se expresan en células del músculo faríngeo de dichos vermes, lo cual es compatible con el efecto inhibidor intenso y potente de la avermectina en el comportamiento alimentario de tales organismos (Sangster y Gill, 1999). Por tal razón, la ivermectina probablemente se liga a los conductos recién mencionados que están presentes en las células nerviosas o musculares de nematodos y origina la hiperpolarización al incrementar la permeabilidad de los iones de cloruro a través de la membrana celular; todo ello culmina en parálisis del parásito (Ikeda, 2003). Son complejas las bases de la resistencia o de la falta relativa de reactividad a la acción de las avermectinas que presentan diferentes nematodos, en particular las especies que parasitan ganado. Se han descrito diferentes fenotipos fisiológicos y de desarrollo "resistentes" a la avermectina, pero se necesitan más conocimientos sobre las relaciones definitivas entre dichos fenotipos y los subtipos "originales" de receptores del fármaco, sus sitios, número y afinidades de unión (Sangster y Gill, 1999; Hejmadi *et al.*, 2000). Las alteraciones en los genes que codifican 1) los transportadores de glucoproteína P dependiente de ATP y que se liga a las avermectinas y 2) los supuestos componentes del conducto de cloro regulado por glutamato, se han vinculado con la génesis de la resistencia de *Haemonchus contortus* (Xu *et al.*, 1998; Blackall *et al.*, 1998). En nematodos resistentes a ivermectina se ha detectado un gran incremento en la unión de poca afinidad con glutamato, pero no se sabe la forma en que tal fenómeno se vincula con la resistencia a fármacos (Hejmadi *et al.*, 2000). Es probable que los conductos de cloro regulados por glutamato constituyan un sitio en que actúa la ivermectina en insectos y crustáceos (Duce y Scott, 1985; Scott y Duce, 1985; Zufall *et al.*, 1989). La avermectina también se liga con gran avidez a los conductos de cloro regulados por el ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid*, GABA) y otros conductos de cloro regulados por ligandos en nematodos como *Ascaris* y en insectos, pero no se han precisado las consecuencias fisiológicas de tal fenómeno. La ausencia de receptores de gran afinidad por la avermectina en cestodos y trematodos pudiera explicar por qué tales helmintos son insensibles a la ivermectina (Shoop *et al.*, 1995). Las avermectinas también interactúan con receptores GABA en el encéfalo de mamíferos, pero su afinidad por los receptores en invertebrados es 100 veces mayor (Schaeffer y Haines, 1989).

En los seres humanos infectados por *O. volvulus* la ivermectina causa una disminución rápida y extraordinaria en el número de microfilarias en la piel y tejidos oculares, que dura seis a 12 meses (Greene *et al.*, 1987; Newland *et al.*, 1988). El fármaco tiene un efecto apenas discernible en los parásitos adultos, incluso con dosis de 800 μg/kg de peso (Molyneux *et al.*, 2003), pero afecta a las larvas en desarrollo y bloquea la salida de las microfilarias desde el útero de la hembra adulta (Awadzi *et al.*, 1985; Court *et al.*, 1985). La ivermectina, al disminuir el número de microfilarias en la piel, aminora la transmisión a la mosca negra *Simulium*, su vector (Cupp *et al.*, 1986; Cupp *et al.*, 1989). También se ha planteado la hipótesis de que el tratamiento corriente con ivermectina tiene propiedades profilácticas contra la aparición de la infección por *Onchocerca* (Molyneux *et al.*, 2003).

La ivermectina también es eficaz contra las microfilarias, pero no contra las formas adultas de *W. bancrofti, B. malayi, L. loa* y *M. ozzardi* (de Silva *et al.*, 1997). En personas muestra eficacia excelente contra *Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis* y larva migratoria cutánea. Otros nematodos de vías gastrointestinales son atacados de manera parcial (*Trichuris trichiura* y *Enterobius vermicularis*) o nula (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*) (Naquira *et al.*, 1989; de Silva *et al.*, 1997).

Absorción, biotransformación y excreción. En seres humanos se alcanzan niveles máximos de ivermectina en plasma 4 a 5 h después de su ingestión. La larga semivida terminal de 57 h, aproximadamente, en los adultos refleja de manera primordial una eliminación sistémica pequeña (1 a 2 L/h) y un gran volumen aparente de distribución (*véase* Apéndice II). La unión de la ivermectina a proteínas plasmáticas es de 93%, en promedio (Klotz *et al.*, 1990). El fármaco es convertido extensamente por la enzima CYP3A4 del hígado a 10 metabolitos, como mínimo, casi todos derivaciones hidroxiladas y desmetiladas (Zeng *et al.*, 1998). Prácticamente no se detecta ivermectina en la orina de personas en las formas original o conjugada (Krishna y Klotz, 1993). En los animales, la ivermectina se recupera en heces prácticamente toda en la forma original, y en hígado y grasa se advierten las concentraciones hísticas máximas. En el encéfalo aparecen niveles pequeñísimos a pesar de que cabría esperar que el fármaco, por su liposolubilidad, penetrara la barrera hematoencefálica. Los estudios hechos a ratones transgénicos sugieren que la bomba de salida de glucoproteína P en la barrera hematoencefálica impide la penetración de la ivermectina en el SNC (Schinkel *et al.*, 1994). Lo anterior y la escasa afinidad de la ivermectina por receptores de SNC pudiera explicar los pocos efectos adversos en dicho sistema y la inocuidad relativa de dicho producto en seres humanos.

Usos terapéuticos. ***Oncocercosis.*** La ingestión de una sola dosis de 150 μg de ivermectina/kg de peso cada seis a 12 meses ha sido considerada como un procedimiento eficaz, inocuo y práctico para disminuir el número de microfilarias circulantes en adultos y niños de cinco años de vida o mayores (Goa *et al.*, 1991). Por lo expuesto, su empleo muy amplio se ha tornado el elemento básico de los programas de erradicación de la oncocercosis en América y África subsahariana. De igual importancia, el tratamiento en cuestión revierte la linfadenopatía y los cambios inflamatorios agudos en tejidos oculares y frena la aparición de nuevas lesiones por microfilarias en los ojos. La disminución extraordinaria del número de dichos parásitos en la piel y tejidos de los ojos se advierte en cuestión de días y dura seis a 12 meses; al concluir dicho plazo debe repetirse la dosis. No se logra curación porque la ivermectina tiene muy poco efecto en *O. volvulus* adulto. Desde 1987 se ha utilizado a dicho fármaco como elemento básico en los programas de erradicación de oncocercosis en los 34 países de África, el Medio Oriente y América Latina, zonas en que la enfermedad es endémica. Cerca de 20 millones de personas han recibido como mínimo una dosis del medicamento y muchas, incluso seis a nueve dosis (Dull y Meredith, 1998). Desde 1991, el Programa de Eliminación de Oncocercosis en las Américas (*Onchocerciasis Elimination Programme in the Americas*, OEPA) ha tenido enorme eficacia para disminuir la transmisión en países endémicos de América, Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, México y Venezuela, por el tratamiento bianual (Molyneux *et al.*, 2003). Por medio del Programa Africano de Erradicación de Oncocercosis ha surgido interés por ampliar la "protección" bianual con ivermectina, de modo que incluya regiones endémicas de países subsaharianos. Las dosis anuales son muy inocuas y aminoran sustancialmente la transmisión de la infección (Brown, 1998; Boatin *et al.*, 1998). Por el momento se desconoce el tiempo que deberá continuarse tal tratamiento.

Se ha estudiado la posibilidad de que la ivermectina en dosis altas pueda usarse como agente contra los vermes adultos (macrofilaricida) (Molyneux *et al.*, 2003). Sin embargo, los regímenes en dosis altas al parecer no brindan beneficio alguno respecto a las dosis corrientes, y se acompañan de efectos adversos inesperados, como los cambios visuales leves (Molyneux *et al.*, 2003).

Filariosis linfática. Los estudios iniciales señalaron que las dosis únicas de ivermectina cada año (400 μg/kg) eran eficaces e inocuas para la farmacoterapia colectiva de infecciones por *W. bancrofti* y *B. malayi* (Ottesen y Ramachandran, 1995). Tiene la misma eficacia que la dietilcarbamazina para erradicar la filariosis linfática, y a diferencia de ésta, puede utilizarse en regiones en que son endémicas oncocercosis, loasis, o ambas. La ivermectina como fármaco único disminuye la microfilaremia por *W. bancrofti*, pero es posible que el tratamiento necesario para eliminar la filariosis linfática con una cobertura de 65% quizá sea mayor de seis años (Molyneux *et al.*, 2003). Datos más recientes indican que una sola dosis anual de 200 μg/kg de peso de ivermectina y otra con las mismas características de 400 mg de albendazol son más eficaces para controlar la filariosis linfática que uno u otro fármaco por separado (www.filariasis.org). El tratamiento dura como mínimo cinco años, con base en la fecundidad calculada de los vermes adultos. El régimen mencionado con dos fármacos también disminuye las infecciones por nema-todos intestinales. La combinación medicamentosa, facilitada por la donación de ivermectina y albendazol por las grandes compañías, sirve ahora como tratamiento estándar en la farmacoterapia colectiva y la erradicación de la filariosis linfática (Ottesen *et al*., 1999) (*véase* "Benzimidazoles [BZA]", antes en este capítulo).

Infecciones por nematodos intestinales. La observación de que una sola dosis de 150 a 200 μg/kg de peso de ivermectina puede curar la estrongiloidosis humana es alentadora, en particular porque el fármaco también es eficaz contra otros cuadros coexistentes como ascariosis, tricurosis y enterobiosis (Naquira *et al.*, 1989). Una sola dosis de 100 μg/kg de peso de ivermectina tiene la misma eficacia que el tratamiento tradicional de la estrongiloidosis intestinal con tiabendazol y es un producto menos tóxico (Gann *et al.*, 1994; Keiser y Nutman, 2004). En una investigación en fase III en Japón, 49 de 50 pacientes infectados por *S. stercoralis* curaron después de recibir 200 μg/kg de peso de ivermectina por vía oral dos veces, con un lapso intermedio de dos semanas (Ikeda, 2003). En el síndrome de hiperinfección por *Strongyloides* se ha utilizado con buenos resultados, e incluía pacientes que no mejoraban con tiabendazol (Keiser y Nutman, 2004).

Otras indicaciones. La ivermectina es activa contra microfilarias pero no contra vermes adultos de *L. loa* y *M. ozzardi;* no obstante, no

se usa en humanos para combatir las infecciones por tales parásitos. La ivermectina, en una sola dosis ingerida de 200 µg/kg de peso, es un producto de primera línea para tratar la larva migratoria cutánea causada por *Toxocara cannis* o *cati.* Dosis similares también son inocuas y muy eficaces contra los piojos de la cabeza y la sarna de personas, esta última incluso en infectados por VIH (de Silva *et al.*, 1997).

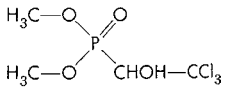
Efectos tóxicos, adversos y precauciones. La ivermectina es tolerada satisfactoriamente por humanos no infectados, y por otros mamíferos. En animales sólo con dosis grandísimas se observan signos de efectos tóxicos en SNC que incluyen letargia, ataxia, midriasis, temblores y finalmente la muerte; son especialmente vulnerables los perros y en particular los collie (Campbell y Benz, 1984). En seres humanos infectados los efectos tóxicos casi siempre son consecuencia de las reacciones similares a las de Mazzotti a microfilarias en trance de muerte; la intensidad y naturaleza de las reacciones en cuestión dependen del número de microfilarias y la duración y tipo de la filariosis.

Después de tratar con ivermectina las infecciones por *O. volvulus*, los efectos adversos por lo común se limitan a prurito leve y linfadenomegalia dolorosa, que se observan en 5 a 35% de las personas, duran unos días y son aliviadas por aspirina y antihistamínicos (Goa *et al.*, 1991). En raras ocasiones aparecen reacciones más intensas que incluyen fiebre alta, taquicardia, hipotensión, postración, mareos, cefalea, mialgias, artralgia, diarrea y edema parcial y periférico; pueden mejorar con los glucocorticoides. La ivermectina induce efectos adversos menos intensos que los de la dietilcarbamazina, y a diferencia de esta última, rara vez exacerba las lesiones oculares de la oncocercosis. El fármaco en cuestión origina efectos adversos raros pero graves que incluyen discapacidad intensa y encefalopatías en pacientes que también tienen un número importante de microfilarias de *L. loa* (Gardon *et al.*, 1997). La encefalopatía por *Loa* se vincula con la administración de ivermectina en personas con microfilaremia por *Loa*, en niveles de 30 000 microfilarias/ml de sangre o más (Molyneux *et al.*, 2003). Muchos de los casos de encefalopatía por *Loa* que se han relacionado con la administración de ivermectina han sido señalados en la provincia central de Camerún (Molyneux *et al.*, 2003). Hay escasas pruebas de que la ivermectina sea teratógena o carcinógena.

Por los efectos que tiene sobre los receptores GABA del SNC, la ivermectina está contraindicada en cuadros que se acompañan de transgresión de la barrera hematoencefálica (como la tripanosomosis africana y la meningitis). También se recomienda tener gran cautela si se administra simultáneamente con otros agentes que deprimen la actividad en SNC. El análisis reciente de la experiencia observada en epilépticos que la recibieron indicó que es importante no excluirlos del programa de tratamiento de oncocercosis (Twum-Danso, 2004). No se han evaluado las posibles interacciones adversas de la ivermectina con otros fármacos que se metabolizan extensamente por CYP3A4 del hígado. No se aprobó en Estados Unidos su empleo para niños menores de cinco años o embarazadas, pero sin duda las dos poblaciones han estado "expuestas" al fármaco en programas de tratamiento colectivo. Las mujeres que ingieren el fármaco y amamantan secretan cantidades pequeñas de él en la leche; se desconocen las consecuencias que tal hecho tiene sobre los críos.

Metrifonato

El metrifonato (triclorfon; BILARCIL) es un compuesto organofosforado que se utilizó originalmente como insecticida y más tarde como antihelmíntico, en particular para combatir *Schistosoma haematobium*. Tiene la siguiente estructura química:



METRIFONATO

El metrifonato es un profármaco; a pH fisiológico es transformado por mecanismos no enzimáticos en *diclorvos* (2,2-diclorovinil dimetil fosfato [*2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate,* DDVP]), un potente inhibidor de colinesterasa (Hinz *et al.*, 1996). Sin embargo, es poco posible que la inhibición de la sola colinesterasa explique las propiedades antiesquistosómicas del metrifonato (Bloom, 1981). *In vitro* la potencia del diclorvos como inhibidor de las acetilcolinesterasas de *S. mansoni* y *S. haematobium* es casi igual, aunque el metrifonato es eficaz en seres humanos sólo contra infecciones por *S. haematobium*. No se conoce el mecanismo molecular de dicho efecto con selectividad de especie. En la décima edición de esta obra se puede obtener información más completa sobre las propiedades farmacológicas y usos terapéuticos del metrifonato.

Niclosamida

La niclosamida (NICLOCIDE), derivado de la salicilanilida halogenada, fue introducida en el decenio de 1960 como tenicida en personas. Se consideró como segunda opción después del praziquantel para tratar infecciones intestinales por *Taenia saginata*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis nana* y muchos cestodos más, porque era un producto barato, eficaz y se le podía conseguir fácilmente en muchas partes del mundo. Sin embargo, su administración conlleva un riesgo para personas infectadas por *T. solium*, porque los huevos liberados de las vermes grávidas lesionadas por el medicamento se transforman en larvas que originan cisticercosis, infección peligrosa que casi no mejora con la farmacoterapia. En Estados Unidos se ha retirado la aprobación de la niclosamida. En la novena edición de este texto se señala información más completa sobre sus propiedades farmacológicas y usos terapéuticos.

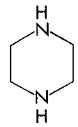
Oxamniquina

La oxamniquina (VANSIL) es un derivado 2-aminometiltetrahidroquinolínico utilizado como fármaco de segunda línea en vez del praziquantel para tratar la esquistosomosis. Casi todas las cepas de *S. mansoni* son muy susceptibles a ella, pero *S. haematobium* y *S. japonicum* no son prácticamente afectadas por las dosis terapéuticas. Por la baja incidencia de efectos adversos, junto con una eficacia importante después de una sola dosis ingerida, la oxamniquina sigue siendo utilizada en programas de erradicación de *S. mansoni*, particularmente en América del Sur. En la novena edición de esta obra se señalan detalles de sus propiedades farmacológicas y usos terapéuticos.

Piperazina

Se ha atribuido a Fayard (1949) el descubrimiento de las propiedades antihelmínticas de la piperazina, pero en realidad corresponde a Bois-

mare, un farmacéutico de Rouen, cuya receta es citada en la tesis de Fayard. Gran número de derivados sustitutivos piperazínicos muestran actividad antihelmíntica, pero salvo la dietilcarbamazina, ninguno ha tenido importancia en la terapéutica en seres humanos. La piperazina, una amina secundaria cíclica tiene la siguiente estructura química:

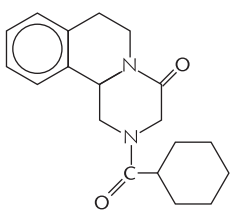


PIPERAZINA

Es muy eficaz contra infecciones por *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis.* Su efecto predominante sobre *Ascaris* es la parálisis flácida que permite la expulsión del verme por el peristaltismo intestinal. Los vermes afectados "son recuperados" si se incuban en un medio sin fármaco. La piperazina actúa como un agonista del receptor GABA. Al aumentar la conductancia del ion cloruro en la membrana muscular de *Ascaris,* el fármaco produce hiperpolarización y menor estabilidad, lo que culmina en la relajación muscular y la parálisis flácida (Martin, 1985). No se ha dilucidado el origen de su selectividad de acción, pero los estudios similares a los hechos con ivermectina (Arena *et al.,* 1995) podrían resolver el problema. La información más completa sobre las propiedades farmacológicas y usos terapéuticos de la piperazina se incluyen en la décima edición de esta obra.

Praziquantel

Historia. El praziquantel (BILTRICIDE, DISTOCIDE) es un derivado pirazinoisoquinolínico que se obtuvo a partir del descubrimiento en 1972 de que estos compuestos (en grupo) poseían actividad antihelmíntica. En animales y humanos las infecciones por cestodos y trematodos muy diversos reaccionaron favorablemente con el agente, aunque en términos generales no resultaron afectados los nematodos (Symposium, 1981; Andrews, 1985). La administración de praziquantel en sujetos que también tienen infecciones por esquistosomas y anquilostomas disminuyó la prevalencia de anquilostomosis y la intensidad de la infección (número de huevos) en grado significativo (Utzinger *et al.,* 2002). El praziquantel tiene la siguiente estructura química:



PRAZIQUANTEL

El isómero (−) es el que genera gran parte de la actividad antihelmíntica del fármaco.

Acción antihelmíntica. El praziquantel, después de captación rápida y reversible, ejerce dos efectos importantes en los esquistosomas adultos. Con las concentraciones mínimas eficaces origina mayor actividad muscular, a la que siguen contracción y parálisis espásticas. Los vermes afectados se desprenden de las paredes de vasos sanguíneos y como consecuencia hay un desplazamiento rápido desde las venas mesentéricas, hasta el hígado. En concentraciones terapéuticas levemente mayores origina daño tegumentario, lo cual deja al descubierto a diversos antígenos de ese tipo (Redman *et al.,* 1996). Las comparaciones de la susceptibilidad específica de etapas, propia de *S. mansoni* al praziquantel *in vitro* e *in vivo,* indican que la eficacia del medicamento en los seres humanos se relaciona en grado mayor con su acción tegumentaria (Xiao *et al.,* 1985). Los estudios hechos en animales de laboratorio han indicado que el praziquantel es menos eficaz contra *S. mansoni* y *S. japonicum* en ratones inmunodeprimidos (Fallon *et al.,* 1996). Se desconoce si el estado inmunitario del hospedador es importante en la eficacia clínica del fármaco.

El tegumento de los esquistosomas al parecer es el sitio primario de acción del praziquantel. El fármaco hace que penetre calcio a través del tegumento, efecto bloqueado en un medio sin dicho mineral. Se han sugerido diversos sitios sensibles al medicamento como posibles "puntos de acción", pero no se ha identificado el mecanismo molecular de acción exacto (Redman *et al.,* 1996). También origina diversos cambios bioquímicos, pero al parecer muchos son consecuencia de su acción tegumentaria primaria (Andrews, 1985). Prácticamente toda la información publicada sobre la acción del fármaco se obtuvo de estudios en esquistosomas. A pesar de que se ha supuesto, en términos generales, que su acción antihelmíntica contra otros nematodos y céstodos es igual a la que ejerce con los esquistosomas, no se cuenta con pruebas directas.

Absorción, biotransformación y excreción. El praziquantel se absorbe fácilmente después de ingerido, de tal forma que los niveles máximos en el plasma humano aparecen en término de 1 a 2 h. Su farmacocinética depende de la dosis. El metabolismo extenso del primer paso, hasta la formación de innumerables productos hidroxilados y conjugados inactivos limita la biodisponibilidad del fármaco y hace que las concentraciones plasmáticas de metabolitos sean como mínimo más de 100 veces mayores que las del praziquantel. Se liga 80% del fármaco a las proteínas plasmáticas. Su semivida plasmática es de 0.8 a 3 h según la dosis, en comparación con 4 a 6 h en el caso de sus metabolitos, pero tal situación puede prolongarse en individuos con hepatopatía intensa, incluidos aquellos con esquistosomosis hepatoesplénica. En promedio, 70% de una dosis de praziquantel ingerida se recupera en la forma de metabolitos en la orina, en término de 24 h; gran parte del resto es metabolizado en el hígado y eliminado en la bilis.

Usos terapéuticos. El praziquantel ha recibido aprobación en Estados Unidos sólo para tratamiento de la esquistosomosis e infecciones por duelas del hígado, pero en otros países este fármaco de múltiple utilidad e inocuo también se ha utilizado para combatir infecciones con otros trematodos y cestodos. Es importante almacenarlo a temperaturas menores de 30ºC y deglutirlo con agua sin masticarlo, por su sabor amargo.

El praziquantel es el medicamento más indicado para tratar la esquistosomosis causada por todas las especies de *Schistoso-*

ma que infectan a seres humanos. Los regímenes posológicos varían, pero una sola dosis ingerida de 40 mg/kg o tres dosis de 20 mg/kg cada una, con diferencia de 4 a 6 h, por lo común generan índices de cura de 70 a 95% y disminuciones siempre grandes (mayores de 85%) en el recuento de huevecillos. En la actualidad se cuenta con comprimidos de 600 mg suministrados por los fabricantes genéricos; en promedio, el tratamiento de un escolar en África exige la administración de 2.5 tabletas (Organización Mundial de la Salud, 2002).

El hecho de no contar con básculas en África y otros sitios de países en desarrollo, hizo que se crearan las "varas basadas en tabletas" para conocer las dosis. Las varas permiten medir la talla hasta el centímetro más cercano y después conocer cinco intervalos de talla que corresponden a uno y medio, dos, dos y medio, tres y cuatro comprimidos de praziquantel (Organización Mundial de la Salud, 2002 y www.who.int/wormcontrol). En China se utilizan típicamente comprimidos de 200 mg y sobre determinados parámetros se modifica el número de ellos. En Egipto se cuenta con un jarabe en el cual 5 ml de praziquantel tienen 600 mg del fármaco (Organización Mundial de la Salud, 2002).

En estudios de laboratorio se han identificado cepas de *S. mansoni* y *S. japonicum* resistentes al praziquantel (Fallon *et al.*, 1996). Además, en dos poblaciones de pacientes se identificó una menor eficacia clínica de dicho fármaco contra las infecciones por *S. mansoni*, una en una zona focal de gran transmisión en el norte de Senegal (van Lieshout *et al.*, 1999) y la otra en Egipto, en que 1 a 2% de los pacientes no lograron curación después de dos o tres ciclos de tratamiento con praziquantel (Ismail *et al.*, 1999). Sin embargo, en la actualidad las cepas de esquistosomas tolerantes o resistentes al praziquantel no limitan su utilidad en humanos (Fallon *et al.*, 1996).

La utilización de tres dosis de 25 mg/kg de peso, ingeridas con diferencia de 4 a 8 h en el mismo día, genera índices altos de cura contra infecciones por las duelas hepáticas *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*, o las duelas intestinales *Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*. El mismo régimen de tres dosis durante dos días es muy eficaz contra infecciones por la duela pulmonar *Paragonimus westermani*. Las infecciones por *Fasciola hepatica* no reaccionan a las dosis elevadas, a pesar de que el praziquantel penetra en tal trematodo. Se desconoce el origen de la insensibilidad de *F. hepatica* al fármaco.

Es posible utilizar con buenos resultados dosis pequeñas de praziquantel para tratar infecciones intestinales por cestodos adultos, por ejemplo, una sola dosis ingerida de 25 mg/kg contra *Hymenolepis nana* y 10 a 20 mg/kg contra *Diphyllobothrium latum, Taenia saginata* o *T. solium*. Es recomendable repetir el tratamiento después de siete a 10 días en personas infectadas intensamente por *H. nana*. Se prefiere al albendazol para tratar la cisticercosis de seres humanos, si bien para la infección hística con larvas en la etapa intermedia de quistes de *T. solium* sigue siendo una alternativa la administración duradera de altas dosis de praziquantel (Evans *et al.*, 1997). Las enfermedades hidatídicas "quística" o "alveolar" causadas por las etapas larvarias de *Echinococcus* (platelmintos) no reaccionan al praziquantel; en esta situación también es eficaz el albendazol (Horton, 1997; Schantz, 1999).

Efectos tóxicos, precauciones e interacciones. Poco después de ingerir el praziquantel surgen molestias abdominales, en particular dolor y náuseas, diarrea, así como cefaleas, mareos y somnolencia; dichos efectos directos son transitorios y dependen de la dosis. A veces surgen efectos indirectos como fiebre, prurito, urticaria, erupciones, artralgias y mialgias; tales reacciones y el aumento del número de eosinófilos suelen depender de la cantidad de parásitos. En la neurocisticercosis las reacciones inflamatorias al praziquantel originan a veces meningismo, convulsiones, cambios cíclicos y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo. El comienzo de tales efectos por lo común no es inmediato, dura dos a tres días y ellos mejoran con la administración de productos sintomáticos apropiados, analgésicos y anticonvulsivos.

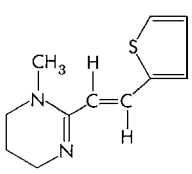
Se considera que el praziquantel es inocuo en niños mayores de cuatro años, quienes quizá lo toleran mejor que los adultos. En la leche materna aparecen niveles pequeños del medicamento, pero no hay pruebas de mutagenicidad o carcinogenicidad. Dosis grandes incrementan los índices de aborto en ratas, pero los datos de un estudio retrospectivo indicaron que su empleo en embarazadas en Sudán no originó diferencias significativas entre las mujeres tratadas y las no tratadas, en cuanto a los índices de aborto o de partos pretérmino. Además, no se identificaron en la exploración clínica anormalidades congénitas en ninguno de los productos de madres de uno u otro grupo (Adam *et al.*, 2004).

La biodisponibilidad del praziquantel disminuye por inductores de la actividad de CYP del hígado como la carbamazepina y el fenobarbital; como aspecto predecible, genera el efecto contrario la administración conjunta de la cimetidina, inhibidor de CYP (Bittencourt *et al.*, 1992; Dachman *et al.*, 1994). La dexametasona disminuye la biodisponibilidad del praziquantel, aunque se desconoce el mecanismo por el que lo logra. En algunas situaciones el praziquantel puede incrementar la biodisponibilidad del albendazol (Homeida *et al.*, 1994).

El praziquantel está contraindicado en la cisticercosis ocular porque la respuesta del hospedador puede lesionar irreversiblemente los ojos. Poco después de ingerirlo será mejor que el paciente no emprenda actividades como conducir vehículos, operar maquinaria y otras tareas que exigen alerta psíquica. Su semivida puede prolongarse en sujetos con hepatopatía grave; en ellos quizá se necesite ajustar las dosis (Mandour *et al.*, 1990).

Pamoato de pirantel

Es un fármaco introducido originalmente en veterinaria como antihelmíntico de amplio espectro dirigido contra oxiuros, vermes redondos e infecciones por anquilostomas. Su eficacia y carácter atóxico hicieron que se le estudiara contra los helmintos intestinales correspondientes en seres humanos. El *pamoato de oxantel*, un análogo *m*-oxifenólico del pirantel, es eficaz en una sola dosis para tratar la tricurosis. El pirantel se utiliza en la forma de sal de pamoato y tiene la siguiente estructura química:



PIRANTEL

Acción antihelmíntica. El pirantel y sus análogos son agentes de bloqueo neuromuscular despolarizantes; abren en forma no selectiva los conductos catiónicos e inducen una notable activación persistente de los receptores de la acetilcolina nicotínicos, de lo cual surge una parálisis espástica del parásito (Robertson *et al.*, 1994). El pirantel también inhibe las colinesterasas; origina una contractura de aparición lenta en preparados de segmentos aislados de *Ascaris* en concentración de 1% de la acetilcolina necesaria para producir el mismo efecto. En miocitos únicos del helminto el pirantel los despolariza e incrementa la frecuencia de descarga de espigas, acompañado de una mayor tensión. Es eficaz contra anquilostomas, oxiuros y nematodos redondos; a diferencia de su análogo oxantel, no es eficaz contra *Trichuris trichiura.*

Absorción, biotransformación y excreción. El pamoato de pirantel casi no se absorbe en las vías gastrointestinales, propiedad que contribuye a su acción selectiva en los nematodos de tales vías. Menos de 15% del fármaco se excreta en la orina en la forma original sin cambios y en la forma de metabolitos. La proporción mayor de una dosis administrada se recupera o identifica en las heces.

Usos terapéuticos. Cabe recurrir al pamoato de pirantel en vez del mebendazol en el tratamiento de la ascariosis y la enterobiosis. Se han obtenido índices grandes de cura después de una sola dosis ingerida de 11 mg/kg hasta un máximo de 1 g. El pirantel también es eficaz contra infecciones por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, aunque se necesitan dosis repetidas para curar las infecciones intensas por *N. americanus*. Es importante combinar el fármaco con oxantel en caso de infecciones mixtas con *T. trichiura*. En el caso de los oxiuros, es prudente repetir el tratamiento después de un intervalo de dos semanas. En Estados Unidos se puede adquirir el pirantel como oxiuricida que se expende sin receta (PIN-X).

Precauciones. Por vía parenteral el pirantel produce bloqueo neuromuscular en los animales; solamente muy grandes dosis ingeridas originan efectos tóxicos. En seres humanos se observan a veces síntomas transitorios y leves de vías gastrointestinales; también se identifican cefaleas, mareos, erupciones y fiebre. El pamoato de pirantel no ha sido estudiado en embarazadas; por tal razón no se recomienda usarlo en ellas y en niños menores de dos años de vida. El pamoato de pirantel y la piperazina son antagonistas en lo que toca a sus efectos neuromusculares en los parásitos, por tal motivo no se les usará juntos.

BIBLIOGRAFÍA

Adam, I., el Elwasila, T., and Homeida, M. Is praziquantel therapy safe during pregnancy? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2004,** *98:*540–543.

Albonico, M., Bickle, Q., Ramsan, M., *et al*. Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. *Bull. WHO.*, **2003,** *81:*343–352.

Albonico, M., Smith, P.G., Ercole, E., *et al*. Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with mebendazole or albendazole in a highly endemic area. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1995,** *89:*538–541.

Arena, J.P., Liu, K.K., Paress, P.S., *et al*. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans:* correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *J. Parasitol.*, **1995,** *81:*286–294.

Awadzi, K., Adjepon-Yamoah, K.K., Edwards, G., *et al*. The effect of moderate urine alkalinisation on low dose diethycarbamazine therapy in patients with onchocerciasis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1986,** *21:*669–676.

Awadzi, K., Dadzie, K.Y., Shulz-Key, H., *et al*. The chemotherapy of onchocerciasis X. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (ivermectin) in human onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **1985,** *79:*63–78.

Bittencourt, P.R., Gracia, C.M., Martins, R., *et al*. Phenytoin and carbamazepine decreased oral bioavailability of praziquantel. *Neurology*, **1992,** *42:*492–496.

Blackhall, W.J., Liu, H.Y., Xu, M., Prichard, R.K., and Beech, R.N. Selection at a P-glycoprotein gene in ivermectin- and moxidectin- selected strains of *Haemonchus contortus. Mol. Biochem. Parasitol.*, **1998,** *95:*193–201.

Bloom, A. Studies of the mode of action of metrifonate and DDVP in schistosomes—cholinesterase activity and the hepatic shift. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, **1981,** *49*(*suppl 5):*109–113.

Boatin, B.A., Hougard, J.M., Alley, E.S., *et al*. The impact of Mectizan on the transmission of onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **1998,** *92*(*suppl 1):*S46–S60.

Court, J.P., Bianco, A.E., Townson, S., Ham, P.J., and Friedheim, E. Study on the activity of antiparasitic agents against *Onchocerca lienalis* third stage larvae *in vitro. Trop. Med. Parasitol.*, **1985,** *36:*117–119.

Cupp, E.W., Bernardo, M.J., Kiszewski, A.E., *et al*. The effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus. Science*, **1986,** *231:*740–742.

Cupp, E.W., Onchoa, A.O., Collins, R.C., *et al*. The effect of multiple ivermectin treatments on infection of *Simulium ochraceum* with *Onchocerca volvulus. Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1989,** *40:*501–506.

Dachman, W.D., Adubofour, K.O., Bikin, D.S., *et al*. Cimetidine-induced rise in praziquantel levels in a patient with neurocysticercosis being treated with anticonvulsants. *J. Infect. Dis.*, **1994,** *169:*689–691.

Davies, H.D., Sakuls, P., and Keystone, J.S. Creeping eruption. A review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to a tropical disease unit. *Arch. Dermatol.*, **1993,** *129:*588–591.

Davis, A., Dixon, H., and Pawlowski, Z.S. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull. World Health Organ.*, **1989,** *67:*503–508.

Delatour, P., Benoit, E., Besse, S., and Boukraa, A. Comparative enantioselectivity in the sulfoxidation of albendazole in man, dogs and rats. *Xenobiotica*, **1991,** *21:*217–221.

Dominguez-Vazquez, A., Taylor, H.R., Greene, B.M., *et al*. Comparison of flubendazole and diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. *Lancet*, **1983,** *1:*139–143.

Driscoll, M., Dean, E., Reilly, E., Bergholz, E., and Chalfie, M. Genetic and molecular analysis of *Caenorhabditis elegans* β-tubulin that conveys benzimidazole sensitivity. *J. Cell Biol.*, **1989,** *109:*2993–3003.

Duce, I.R., and Scott, R.H. Actions of dihydroavermectin B_{1a} on insect muscle. *Br. J. Pharmacol.*, **1985,** *85:*395–401.

Fayard, C. Ascaridiose et piperazine. Thesis, Paris, **1949.** (Quoted from *Semin. Hop. Paris*, **1949,** *35:*1778.)

Forrester, J.E., Bailar III, J.C., Esrey, S.A., *et al*. Randomized trial of albendazole and pyrantel in symptomless trichuriasis in children. *Lancet*, **1998,** *352:*1103–1108.

Gann, P.H., Neva, F.A., and Gam, A.A. A randomized trial of single and two-dose ivermectin *versus* thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *J. Infect. Dis.*, **1994,** *169:*1076–1079.

Gao, J., Liu, Y., Wang, X., and Hu, P. Triclabendazole in the treatment of *Paragonimiasis skrjabini. Chin. Med. J.*, **2003,** *116:*1683–1686.

Gardon, J., Gardon-Wendel, N., Demanga-Ngangue, *et al*. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet*, **1997,** *350:*18–22.

Gelband, H. Diethylcarbamazine salt in the control of lymphatic filariasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1994,** *50:*655–662.

Gleizes, C., Eeckhoutte, C., Pineau, T., Alvinerie, M., and Galtier, P. Inducing effect of oxfendazole on cytochrome P450IA2 in rabbit liver. Consequences on cytochrome P450-dependent monooxygenases. *Biochem. Pharmacol.*, **1991,** *41:*1813–1820.

Goa, K.L., McTavish, D., and Clissold, S.P. Ivermectin. A review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. *Drugs*, **1991,** *42:*640–658.

Greene, B.M., White, A.T., Newland, H.S., *et al.* Single dose therapy with ivermectin for onchocerciasis. *Trans. Assoc. Am. Physicians,* **1987,** *100:*131–138.

Hejmadi, M.V., Jagannathan, S., Delany, N.S., Coles, G.C., and Wolstenholme, A.J. L-glutamate binding sites of parasitic nematodes: association with ivermectin resistance? *Parasitology,* **2000,** *120:*535–545.

Hinz, V.C., Grewig, S., and Schmidt, B.H. Metrifonate induces cholinesterase inhibition exclusively via slow release of dichlorvos. *Neurochem. Res.,* **1996,** *21:*331–337.

Homeida, M., Leahy, W., Copeland, S., Ali, M.M., and Harron, D.W. Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in Sudanese men. *Ann. Trop. Med. Parasitol.,* **1994,** *88:*551–559.

Ismail, M., Botros, S., Metwally, A., *et al.* Resistance to praziquantel: direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* **1999,** *60:*932–935.

Jung, H., Hurtado, M., Sanchez, M., Medina, M.T., and Sotelo, J. Clinical pharmacokinetics of albendazole in patients with brain cysticercosis. *J. Clin. Pharmacol.,* **1992,** *32:*28–31.

Katiyar, S.K., and Edlind, T.D. *In vitro* susceptibilities of the AIDS associated microsporidian *Encephalitozoon intestinalis* to albendazole, its sulfoxide metabolite, and 12 additional benzimidazole derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.,* **1997,** *41:*2729–2732.

Kern, P. *Echinococcus granulosus* infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. *Langenbecks Arch. Surg.,* **2003,** *388:*413–420.

Klion, A.D., Horton, J., and Nutman, T.B. Albendazole therapy for loiasis refractory to diethylcarbamazine treatment. *Clin. Infect. Dis.,* **1999,** *29:*680–682.

Klotz, U., Ogbuokiri, J.E., and Okonkwo, P.O. Ivermectin binds avidly to plasma proteins. *Eur. J. Clin. Pharmacol.,* **1990,** *39:*607–608.

Krishna, D.R., and Klotz, U. Determination of ivermectin in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Arzneimittelforshung,* **1993,** *43:*609–611.

Kwa, M.S., Kooyman, F.N., Boersema, J.H., and Roos, M.H. Effect of selection for benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* on β-tubulin isotype 1 and isotype 2 genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* **1993,** *191:*413–419.

Kwa, M.S., Veenstra, J.G., Van Dijk, M., and Roos, M.H. Beta-tubulin genes from the parasitic nematode *Haemonchus contortus* modulate drug resistance in *Caenorhabditis elegans. J. Mol. Biol.,* **1995,** *246:*500–510.

Lacey, E. The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *Int. J. Parasitol.,* **1988,** *18:*885–936.

van Lieshout, L., Stelma, F.F., Guisse, F., *et al.* The contribution of host-related factors to low cure rates of praziquantel for the treatment of *Schistosoma mansoni* in Senegal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* **1999,** *61:*760–765.

Lubega, G.W., and Prichard, R.K. Beta-tubulin and benzimidazole resistance in the sheep nematode *Haemonchus contortus. Mol. Biochem. Parasitol.,* **1991,** *47:*129–137.

Mandour, M.E., el Turabi, H., Homeida, M.M., *et al.* Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **1990,** *84:*389–393.

Marques, M.P., Takayanagui, O.M., Bonato, P.S., Santos, S.R., and Lanchote, V.L. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality,* **1999,** *11:*218–223.

Marriner, S.E., Morris, D.L., Dickson, B., and Bogan, J.A. Pharmacokinetics of albendazole in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.,* **1986,** *30:*705–708.

Martin, R.J. γ-Aminobutyric acid- and piperazine-activated single-channel currents from *Ascaris suum* body muscle. *Br. J. Pharmacol.,* **1985,** *84:*445–461.

Moroni, P., Buronfosse, T., Longin-Sauvageon, C., Delatour, P., and Benoit, E. Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450–dependent monooxygenases from rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.,* **1995,** *23:*160–165.

Morris, D.L., Chinnery, J.B., Georgiou, G., Stamatakis, G., and Golematis, B. Penetration of albendazole sulfoxide into hydatid cysts. *Gut,* **1987,** *28:*75–80.

Mutapi, F., Ndhlovu, P.D., Hagan, P., *et al.* Chemotherapy accelerates the development of acquired immune responses to *Schistosoma haematobium* infection. *J. Infect. Dis.,* **1998,** *178:*289–293.

Naquira, C., Jimenez, G., Guerra, J.G., *et al.* Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* **1989,** *40:*304–309.

Newland, H.S., White, A.T., Greene, B.M., *et al.* Effect of single-dose ivermectin therapy on human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *Br. J. Ophthalmol.,* **1988,** *72:*561–569.

Peixoto, C.A., Rocha, A., Aguiar-Santos, A., and Florencio, M.S. The effects of diethylcarbamazine on the ultrastructure of *Wuchereria bancrofti in vivo* and *in vitro. Parasitol. Res.,* **2004,** *92:*513–517.

Plaisier, A.P., Stolk, W.A., van Oortmarssen, G.J., and Habbema, J.D. Effectiveness of annual ivermectin treatment for *Wuchereria bancrofti* infection. *Parasitol. Today,* **2000,** *16:*298–302.

Redondo, P.A., Alvarez, A.I., Garcia, J.L., *et al.* Presystemic metabolism of albendazole: experimental evidence of an efflux process of albendazole sulfoxide to intestinal lumen. *Drug Metab. Dispos.,* **1999,** *27:*736–740.

Rivas-Alcala, A.R., Greene, B.M., Taylor, H.R., *et al.* Chemotherapy of onchocerciasis: a controlled comparison of mebendazole, levamisole, and diethylcarbamazine. *Lancet,* **1981,** *2:*485–490.

Robertson, S.J., Pennington, A.J., Evans, A.M., and Martin, R.J. The action of pyrantel as an agonist and an open-channel blocker at acetylcholine receptors in isolated *Ascaris suum* muscle vesicles. *Eur. J. Pharmacol.,* **1994,** *271:*273–282.

Sacko, M., De Clercq, D., Behnke, J.M., *et al.* Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of hookworm infections in the southern region of Mali, West Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **1999,** *93:*195–203.

Schaeffer, J.M., and Haines, H.W. Avermectin binding in *Caenorhabditis elegans.* A two-state model for the avermectin binding site. *Biochem. Pharmacol.,* **1989,** *38:*2329–2338.

Schantz, P.M. Editorial response: Treatment of cystic echinococcosis—improving but still limited. *Clin. Infect. Dis.,* **1999,** *29:*310–311.

Schinkel, A.H., Smit, J.J., van Tellingen, O., *et al.* Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood–brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell,* **1994,** *77:*491–502.

Scott, R.H., and Duce, I.R. Effects of 22,23-dihydroavermectin on locust (*Schistocerca gregaria*) muscles may involve several sites of action. *Pest. Science,* **1985,** *16:*599–604.

Sharghi, N., Schantz, P.M., Caramico, L., *et al.* Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: a clinic-based case control study. *Clin. Infect. Dis.,* **2001,** *32:*E111–E116.

Shoop, W.L., Ostlind, D.A., Roher, S.P., *et al.* Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica: in vivo* drug efficacy and *in vitro* receptor binding. *Int. J. Parasitol.,* **1995,** *25:*923–927.

Sotelo, J., and Jung, H. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin. Pharmacokinet.,* **1998,** *34:*503–515.

Spiro, R.C., Parsons, W.G., Perry, S.K., *et al.* Inhibition of post-translational modification and surface expression of a melanoma-associated chondroitin sulfate proteoglycan by diethylcarbamazine or ammonium chloride. *J. Biol. Chem.,* **1986,** *261:*5121–5129.

Stephenson, L.S., Latham, M.C., Kurz, K.M., Kinoti, S.N., and Brigham, H. Treatment with a single dose of albendazole improves growth of Kenyan schoolchildren with hookworm, *Trichuris trichiura,* and *Ascaris lumbricoides. Am. J. Trop. Med. Hyg.,* **1989,** *41:*78–87.

Upcroft, J., Mitchell, R., Chen, N., and Upcroft, P. Albendazole resistance in *Giardia* is correlated with cytoskeletal changes but not with a mutation at amino acid 200 in β-tubulin. *Microb. Drug Resist.,* **1996,** *2:*303–308.

Wilmshurst, J.M., and Robb, S.A. Can mebendazole cause lateralized occipital seizures? *Eur. J. Paediatr. Neurol.,* **1998,** *2:*323–324.

Xiao, S.H., Catto, B.A., and Webster, L.T., Jr. Effects of praziquantel on different developmental stages of *Schistosoma mansoni in vitro* and *in vivo. J. Infect. Dis.,* **1985,** *151:*1130–1137.

Xu, M., Molento, M., Blackhall, W., *et al.* Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. *Mol. Biochem. Parasitol.,* **1998,** *91:*327–335.

Zeng, Z., Andrew, N.W., Arison, B.H., Luffer-Atlas, D., and Wang, R.W. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica,* **1998,** *28:*313–321.

Zufall, F., Franke, C., and Hatt, H. The insecticide avermectin B_{1a} activates a chloride channel in crayfish muscle membrane. *J. Exp. Biol.*, **1989,** *142:*191–205.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Addiss, D., Critchley, J., Ejere, H., *et al*. International Filariasis Review Group. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2004,** CD003753.

Addiss, D.G., and Dreyer, G. Treatment of lymphatic filariasis. In, *Lymphatic Filariasis*. (Nutman, T.B., ed.) Imperial College Press, London, **2000,** pp. 151–1919.

Albonico, M., Crompton, D.W., and Savioli, L. Control strategies for human intestinal nematode infections. *Adv. Parasitol.*, **1999,** *42:*277–341.

Albonico, M. Methods to sustain drug efficacy in helminth control programmes. *Acta Trop.*, **2003,** *86:*233–242.

Andrews, P. Praziquantel: mechanisms of anti-schistosomal activity. *Pharmacol. Ther.*, **1985,** *29:*129–156.

Bagheri, H., Simiand, E., Montastruc, J.L., and Magnaval, J.F. Adverse drug reactions to anthelmintics. *Ann. Pharmacother.*, **2004,** *38:*383–388.

Bennett, A., and Guyatt, H. Reducing intestinal nematode infection: efficacy of albendazole and mebendazole. *Parasitol. Today*, **2000,** *16:*71–74.

Brown, K.R. Changes in the use profile of Mectizan: 1987–1997. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **1998,** *92(suppl 1):*S61–S64.

Brooker, S., Bethony, J., and Hotez, P.J. Hookworm infection in the 21st Century. *Adv. Parasitol.*, **2004,** *58:*197–228.

Bundy, D.A., Chan, M.S., and Savioli, L. Hookworm infection in pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1995,** *89:*521–522.

Bundy, D.A., and Cooper, E.S. *Trichuris* and trichuriasis in humans. *Adv. Parasitol.*, **1989,** *28:*107–173.

Bundy, D.A., Wong, M.S., Lewis, L.L., and Horton, J. Control of geohelminths by delivery of targeted chemotherapy through schools. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1990,** *84:*115–120.

Burnham, G., and Mebrahtu, T. The delivery of ivermectin (Mectizan). *Trop. Med. Int. Health*, **2004,** *9:*A26–A44.

Campbell, W.C., ed. *Ivermectin and Abamectin*. Springer-Verlag, New York, **1989.**

Campbell, W.C. Ivermectin, an antiparasitic agent. *Med. Res. Rev.*, **1993,** *13:*61–79.

Campbell, W.C., and Benz, G.W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **1984,** *7:*1–16.

Crompton, D.W. *Ascaris* and ascariasis. *Adv. Parasitol.*, **2001,** *48:*285–375.

Cross, J.H. Intestinal capillariasis. *Clin. Microbiol. Rev.*, **1992,** *5:*120–129.

Cully, D.F., Wilkinson, H., Vassilatis, D.K., Etter, A., and Arena, J.P. Molecular biology and electrophysiology of glutamate-gated chloride channels of invertebrates. *Parasitology*, **1996,** *113(suppl):*S191–S200.

Dayan, A.D. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of nonclinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop.*, **2003,** *86:*141–159.

Drake, L.J., Jukes, M.C.H., Sternberg, R.J., and Bundy, D.A.P. Geohelminth infections (ascariasis, trichuriasis, and hookworm): cognitive and developmental impacts. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, **2000,** *11:*245–251.

Dull, H.B., and Meredith, S.E. The Mectizan Donation Programme—a 10-year report. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **1998,** *92(suppl 1):*S69–S71.

Evans, C., Garcia, H.H., Gilman, R.H., and Friedland, J.S. Controversies in the management of cysticercosis. *Emerg. Infect. Dis.*, **1997,** *3:*403–405.

Fallon, P.G., Tao, L.F., Ismail, M.M., and Bennett, J.L. Schistosome resistance to praziquantel: fact or artifact? *Parasitol. Today*, **1996,** *12:*316–320.

Fisher, M.H., and Mrozik, H. The chemistry and pharmacology of avermectins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1992,** *32:*537–553.

Garcia, H.H., and Del Brutto, O.H. *Taenia solium* cysticercosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **2000,** *14:*97–119.

Gottschall, D.W., Theodorides, V.J., and Wang, R. The metabolism of benzimidazole anthelmintics. *Parasitol. Today*, **1990,** *6:*115–124.

Hoerauf, A., Volkmann, L., Hamelmann, C., *et al*. Endosymbiotic bacteria in worms as targets for a novel chemotherapy in filariasis. *Lancet*, **2000,** *355:*1242–1243.

Horton, J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology*, **2000,** *121:*S113–S132.

Horton, J. Global anthelmintic chemotherapy programs: learning from history. *Trends Parasitol.*, **2003,** *19:*405–409.

Horton, R.J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop.*, **1997,** *64:*79–93.

Hotez, P.J., Bethony, J., and Brooker, S. Soil-transmitted helminth infections. In, *Current Pediatric Therapy*, 18th ed. (Burg, F.D., Ingelfinger, J.R., Polin, Gershon, A.A. eds.), Elsevier, **2005,** in press.

Hotez, P.J., Brooker, S., Bethony, J., *et al*. Current concepts: hookworm infection. *N. Engl. J. Med.*, **2004a,** *351:*799–807.

Hotez, P.J. Pediatric geohelminth infections. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, **2000,** *11:*236–244.

Hotez, P.J., Remme, J.H.F., Buss, P., *et al*. Combating tropical infectious diseases: report of the disease control priorities in developing countries project. *Clin. Infect. Dis.*, **2004b,** *38:*871–878.

Ikeda, T. Pharmacological effects of ivermectin, an antiparasitic agent for intestinal strongyloidiasis: its mode of action and clinical efficacy. *Nippon Yakurigauku Zasshi*, **2003,** *122:*527–538.

Keiser, P.B., and Nutman, T. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2004,** *17:*208–217.

Lacey, E. The mode of action of benzimidazoles. *Parasitol. Today*, **1990,** *6:*112–115.

Liu, L.X., and Weller, P.F. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **1993,** *7:*655–682.

Mackenzie, C.D., and Kron, M.A. Diethylcarbamazine: a review of its action in onchocerciasis, lymphatic filariasis and inflammation. *Trop. Dis. Bull.*, **1985,** *82:*R1–R37.

Martin, R.J., Robertson, A., and Bjorn, H. Target sites of anthelmintics. *Parasitology*, **1997,** *114(suppl):*S111–S124.

Molyneux, D.H., Bradley, M., Hoerauf, A., Kyelem, D., and Taylor, M.J. Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trend. Parasitol.*, **2003,** *19:*516–522.

Molyneux, D.H., and Zagaria, N. Lymphatic filariasis elimination: progress in global programme development. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **2002,** *96(Suppl. 2):*S15–S40.

Montresor, A., Awasthi, S., and Crompton, D.W. Use of benzimidazoles in children younger than 24 months for the treatment of soil-transmitted helminthiasis. *Acta Trop.*, **2003,** *86:*223–232.

Ottesen, E.A., Ismail, M.M., and Horton, J. The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitol. Today*, **1999,** *15:*382–386.

Ottesen, E.A., and Ramachandran, C.P. Lymphatic filariasis infection and disease: control strategies. *Parasitol. Today*, **1995,** *11:*129–131.

Prichard, R. Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, **1994,** *54:*259–268.

Redman, C.A., Robertson, A., Fallon, P.G., *et al*. Praziquantel: an urgent and exciting challenge. *Parasitol. Today*, **1996,** *12:*14–20.

Roos, M.H. The role of drugs in the control of parasitic nematode infections: must we do without? *Parasitology*, **1997,** *114(suppl):*S137–S144.

Saba, R., Korkmaz, M., Inan, D., *et al*. Human fascioliasis. *Clin. Microbiol. Infect.*, **2004,** *10:*385–387.

Sabrosa, N.A., and de Souza, E.C. Nematode infections of the eye: toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, **2001,** *12:*450–454.

Salinas, R., and Prasad, K. Drugs for treating neurocysticercosis (tapeworm infection of the brain). *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2000,** *2:*CD000215.

Sangster, N.C. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology*, **1996,** *113(suppl):*S201–S216.

Sangster, N.C., and Gill, J. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol. Today*, **1999,** *15:*141–146.

Savioli, L., Stansfield, S., Bundy, D.A., *et al*. Schistosomiasis and soil transmitted helminth infections: forging control efforts. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2002,** *96:*577–579.

Sharghi, N., Schantz, P., and Hotez, P.J. Toxocariasis: an occult cause of childhood asthma, seizures, and neuropsychological deficit? *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, **2000,** *11:*257–260.

de Silva, N.R., Brooker, S., Hotez, P.J., *et al*. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol.*, **2003,** *19:*547–551.

de Silva, N., Guyatt, H., and Bundy, D. Anthelminitics. A comparative review of their clinical pharmacology. *Drugs*, **1997,** *53:*769–788.

Symposium. (Various authors.) Biltricide symposium on African schistosomiasis. (Classen, H.G., and Schramm, V., eds.) *Arzneimittelforschung*, **1981,** *31:*535–618.

Taylor, M.J., and Hoerauf, A. A new approach to the treatment of filariasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2001,** *14:*727–731.

Townsend, L.B., and Wise, D.S. The synthesis and chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles. *Parasitol. Today*, **1990,** *6:*107–112.

Twum-Danso, N.A. Mass treatment of onchocerciasis with ivermectin: should people with epilepsy and/or growth-retardation syndromes be excluded? *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **2004,** *98:*99–114.

Urbani, C., and Albonico, M. Anthelminthic drug safety and drug administration in the control of soil-transmitted helminthiasis in community campaigns. *Acta Trop.*, **2003,** *86:*215–223.

Utzinger, J., Vounatsou, P., N'Goran, E.K., Tanner, M., and Booth, M. Reduction in the prevalence and intensity of hookworm infections after praziquantel treatment for schistosomiasis infection. *Int. J. Parasitol.*, **2002,** *32:*759–765.

Venkatesan, P. Albendazole. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1998,** *41:*145–147.

World Health Organization. *Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis*, Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 912, **2002,** Geneva.

Xiao, S., Tanner, M., N'Goran, E.K., *et al*. Recent investigations of artemether, a novel agent for the prevention of schistosomiasis japonica, mansoni and haematobia. *Acta Trop.*, **2002,** *82:*175–181.

SECCIÓN VIII

Farmacoterapia de las enfermedades microbianas

CAPÍTULO 42

PRINCIPIOS GENERALES DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA

Henry F. Chambers

Los antibióticos son los fármacos de uso más frecuente y erróneo. La consecuencia inevitable de la aplicación tan extendida de los antibióticos ha sido el surgimiento de microorganismos resistentes, lo que obliga a crear fármacos nuevos. Sin embargo, la velocidad con que se elaboran antibióticos nuevos se ha reducido en forma dramática y cada año se introducen a la práctica clínica contados medicamentos nuevos, muy pocos de los cuales son originales. Se piensa que la mejor forma de reducir la resistencia es disminuyendo el uso incorrecto de los antibióticos. Cada vez se conocen mejor las consecuencias del uso incorrecto de los antibióticos, pero los médicos continúan prescribiéndolos excesivamente, en gran parte porque los pacientes los piden, por la presión del tiempo y por el diagnóstico incierto. Para que sus beneficios en el tratamiento de las enfermedades infecciosas persista, es necesario que los médicos sean más prudentes y selectivos al utilizar los antibióticos.

En el presente capítulo se repasan las clases generales de antibióticos, sus mecanismos de acción y los mecanismos de la resistencia bacteriana. Además se describen los principios para seleccionar el antibiótico apropiado, las combinaciones de varios antibióticos y la función de la quimioprofilaxia. Este capítulo ofrece un punto de vista filosófico y práctico para utilizar correctamente los antibióticos y, además, define los factores que modifican el resultado de este tratamiento. Asimismo, subraya el uso erróneo y frecuente de los antibióticos cuando no se identifica el agente causal, lo que puede provocar una sobreinfección o resistencia farmacológica. En los capítulos 43 a 50 se describen las propiedades farmacológicas y las aplicaciones de cada clase de antibiótico.

Definición y características. En el sentido más estricto, los antibióticos son sustancias antimicrobianas producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos. Sin embargo, por costumbre este término abarca también a los *antibióticos* sintéticos como las *sulfonamidas* y *quinolonas.* Los antibióticos difieren en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, su espectro antimicrobiano y su mecanismo de acción. Gracias a los conocimientos sobre los mecanismos moleculares de la multiplicación bacteriana ha sido posible elaborar de manera racional compuestos que interfieren con esta función.

Clasificación y mecanismo de acción. Los antibióticos se clasifican con base en su estructura química y mecanismo de acción de la manera siguiente: 1) sustancias que inhiben la síntesis de las paredes celulares bacterianas, como lactámicos β (p. ej., penicilinas, cefalosporinas y carbapenem) y otros medicamentos como *cicloserina, vancomicina* y *bacitracina*; 2) sustancias que actúan directamente en la membrana celular del microorganismo, aumentando la permeabilidad y provocando la salida de compuestos intracelulares, como detergentes del tipo de la *polimixina;* antimicóticos de tipo polieno (p. ej., *nistatina* y *anfotericina B*) que se adhieren a

los esteroles de la pared celular y el lipopéptido daptomicina (Carpenter y Chambers, 2004); 3) sustancias que alteran la función de las subunidades ribosómicas 30S o 50S para inhibir en forma reversible la síntesis de proteínas, que suelen ser bacteriostáticos (p. ej., *cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina, clindamicina, estreptograminas* y *linezólido*); 4) sustancias que se adhieren a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas, que suelen ser bactericidas (p. ej., *aminoglucósidos*); 5) sustancias que modifican el metabolismo del ácido nucleico bacteriano, como rifamicinas (p. ej., *rifampicina* y *rifabutina*), que inhiben a la polimerasa de RNA y las quinolonas, que inhiben las topoisomerasas, y 6) los antimetabolitos, como *trimetoprim* y las *sulfonamidas*, que bloquean a ciertas enzimas esenciales del metabolismo del folato. Existen varias clases de antivíricos como: 1) análogos de los ácidos nucleicos, como *aciclovir* o *ganciclovir,* que inhiben en forma selectiva a la polimerasa del DNA vírico y *zidovudina* o *lamivudina*, que inhiben a la transcriptasa inversa del VIH; 2) inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH que no son nucleósidos como *nevirapina* o *efavirenz;* 3) inhibidores de otras enzimas víricas esenciales, por ejemplo, inhibidores de la proteasa de VIH o neuraminidasa de la influenza, y 4) inhibidores de la fusión, como enfuvirtide. Conforme se conozcan otros mecanismos más complejos seguramente surgirán otras categorías. Todavía se desconoce el mecanismo preciso de acción de algunos antibióticos.

Factores que definen la sensibilidad y resistencia de los microorganismos a los antibióticos. El tratamiento satisfactorio de una infección con antibióticos depende finalmente de la concentración del antibiótico en el sitio de infección. Esta concentración debe ser suficiente como para inhibir el crecimiento del agente causal. Si las defensas del hospedador se encuentran intactas y activas, basta con un efecto inhibidor mínimo, como el que proporcionan los *bacteriostáticos* (p. ej., sustancias que interfieren con el crecimiento o la multiplicación del microorganismo sin aniquilarlo). Por otro lado, cuando las defensas del hospedador son deficientes, se necesita un antibiótico aniquilador (es decir, con efecto *bactericida*) para erradicar la infección. La concentración del fármaco en el sitio de infección no sólo debe inhibir al microorganismo sino también permanecer por debajo de la concentración que es tóxica para las células humanas. Si esto se logra, se considera que el microorganismo es sensible al antibiótico. Cuando la concentración inhibidora o bactericida es mayor de la que se puede utilizar con cierto margen de seguridad *in vivo*, se considera que el microorganismo es resistente a ese fármaco.

La concentración sérica potencial de un antibiótico indica la selección del punto para designar a un microorganismo como sensible o resistente por medio de una prueba de sensibilidad *in vitro*. No obstante, en algunas ocasiones la concentración en el sitio de infección es mucho menor que la concentración sérica potencial (p. ej., humor vítreo del ojo o líquido cefalorraquídeo). Asimismo, ciertos factores locales (p. ej., el pH reducido, la concentración alta de proteínas y un ambiente anaerobio) también alteran la actividad del fármaco. En estos casos, la eficacia del fármaco sólo será marginal o nula aunque las pruebas estandarizadas *in vitro* indiquen que el microorganismo es "sensible". Por lo contrario, a menudo la concentración del fármaco en orina es mucho mayor que en plasma. En esta circunstancia, algunos microorganismos considerados "resistentes" podrían erradicarse cuando la infección se limita únicamente a las vías urinarias.

Resistencia bacteriana a los antibióticos. El surgimiento reciente de resistencia bacteriana a los antibióticos tanto en los hospitales como en la comunidad constituye una circunstancia grave que amenaza con interrumpir la era de los antibióticos. En la actualidad, más de 70% de las bacterias que producen infecciones intrahospitalarias en Estados Unidos son resistentes a uno o más de los fármacos antiguamente utilizados para erradicarlas. En algunos países de Europa, 50% o más de las cepas de neumococo son resistentes a la penicilina y la proporción de estas cepas está aumentando en Estados Unidos. El surgimiento de *Haemophilus* y gonococo productor de lactamasa β constituye un problema terapéutico muy importante. De igual forma, las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la *meticilina* son endémicas en los hospitales y se aíslan con frecuencia creciente en las infecciones extrahospitalarias (Naimi *et al.*, 2003; Vandenesch *et al.*, 2003). También se han encontrado algunas cepas multirresistentes de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a los antibióticos y una gran resistencia a la vancomicina (Hiramatsu *et al.*, 1997; Smith *et al.*, 1999; Weigel *et al.*, 2003). En la actualidad existen cepas de enterococos, *Pseudomonas* y *Enterobacter* que son resistentes a todos los antibióticos que existen. En Estados Unidos han surgido epidemias por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son multirresistentes.

La propagación desenfrenada de la resistencia a los antibióticos obliga a utilizarlos en forma más responsable. Los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos diseñaron un procedimiento en etapas para prevenir o reducir la resistencia a los antibióticos. Algunos componentes importantes son la aplicación adecuada de vacunas, el uso sensato y el cuidado de los catéteres a permanencia, la participación oportuna de infectólogos, el hecho de elegir el antibiótico según los patrones locales de sensibilidad antimicrobiana, el seguimiento de una técnica antiséptica correcta para cerciorarse de que existe una infección y no contaminación, el uso apropiado de antibióticos profilácticos en cirugía, las técnicas correctas para aislar a los microorganismos patógenos y la higiene adecuada de las manos (Anónimo, 2002a, 2202b).

Para que un antibiótico sea eficaz, debe alcanzar su objetivo en forma activa, unirse a él e interferir con su función. En consecuencia, la resistencia bacteriana a un antibiótico puede atribuirse a tres mecanismos generales: 1) el fármaco no llega a su objetivo, 2) el fármaco no es activo o 3) el ob-

jetivo se encuentra alterado (Davies, 1994; Spratt, 1994; Li y Nikaido, 2004).

La membrana externa de las bacterias gramnegativas es una barrera permeable que impide la penetración de moléculas polares grandes. Las moléculas polares pequeñas, como muchos antibióticos, penetran en la célula a través de un grupo de canales proteínicos llamados *porinas*. La ausencia, mutación o pérdida de una porina disminuye la velocidad con que el fármaco penetra en la célula o incluso impide su entrada, reduciendo de esta manera la concentración del medicamento en su objetivo. Cuando el objetivo es intracelular y el fármaco requiere transporte activo a través de la membrana celular, cualquier mutación o cambio fenotípico que interrumpa este mecanismo de transporte confiere resistencia. Por ejemplo, la *gentamicina*, cuyo objetivo son los ribosomas, se transporta activamente a través de la membrana celular utilizando la energía proporcionada por el gradiente electroquímico de la membrana. Este gradiente es generado por las enzimas respiratorias que combinan el transporte de electrones con la fosforilación oxidativa. Cualquier mutación en una enzima de esta ruta o bien las circunstancias anaeróbicas (el oxígeno es el aceptor electrón terminal de esta ruta y su ausencia disminuye el potencial energético de la membrana) reduce la velocidad con la que penetra la gentamicina en la célula, provocando resistencia. Además, las bacterias poseen bombas de salida que pueden transportar los fármacos hacia el exterior de la célula. La resistencia a muchos medicamentos, como tetraciclinas, cloranfenicol, fluoroquinolonas, macrólidos y antibióticos lactámicos β es gobernada por un mecanismo de bomba de salida (Li y Nikaido, 2004). La figura 42-1 muestra los componentes de la membrana y el periplasma que reducen la concentración intracelular de los antibióticos lactámicos β originando resistencia.

El segundo mecanismo general de la resistencia a los medicamentos es la inactivación farmacológica. La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos y antibióticos lactámicos β casi siempre se debe a la producción de una enzima que modifica al aminoglucósido o una lactamasa β, respectivamente. Una variación de este mecanismo es el fracaso de la célula bacteriana para activar un profármaco. Constituye la base de la resistencia más común a la *isoniazida* en *M. tuberculosis* (Bertrand *et al.*, 2004).

El tercer mecanismo general de la resistencia farmacológica es la presencia de un objetivo alterado. La razón es quizá la mutación del objetivo natural (p. ej., resistencia a la fluoroquinolona), la modificación del objetivo (p. ej., la resistencia de tipo protección ribosómica a los macrólidos y tetraciclinas) o la adquisición de una variedad resistente de un objetivo que naturalmente es sensible (p. ej., resistencia de estafilococo a la meticilina gracias a la producción de una proteína enlazadora de penicilina de baja afinidad) (Nakajima, 1999; Hooper, 2002; Lim y Strynadka, 2002).

Asimismo, la resistencia farmacológica puede adquirirse por mutación y selección, con lo que el carácter se transfiere de manera *vertical* hasta las células hijas. Para que la mutación y selección genere resistencia, la mutación no debe ser fatal ni tampoco debe modificar en grado importante la virulencia. Para que el rasgo se transfiera, la mutante original o su progenie también se debe diseminar y multiplicar; de lo contrario, la mutación se perderá hasta ser "redescubierta" por otra mutante originada en una población silvestre.

La resistencia farmacológica por lo general se adquiere por *transferencia horizontal* de los factores que la definen a partir de una célula donadora, a menudo de otra especie bacteriana, por transducción, transformación o conjugación. La resistencia que se adquiere por transferencia horizontal se extiende con rapidez, ya sea por diseminación clonal de la cepa resistente o por transferencias subsecuentes hacia otras cepas

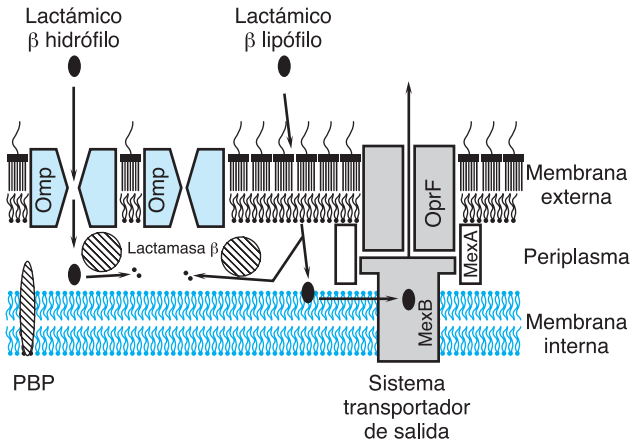


Figura 42-1. ***Modelo que ilustra la interacción entre los componentes que gobiernan la resistencia a los antibióticos lactámicos β en* Pseudomonas aeruginosa. *(Por cortesía de Hiroshi Nikaido.)*** En su mayor parte, los antibióticos lactámicos β son hidrófilos y deben atravesar la membrana externa de la célula *a través de* los canales proteínicos (*outer membrane protein*, Omp) o porinas. El tamaño y la selectividad de carga del canal es tal, que algunas Omp reducen la velocidad o bloquean el desplazamiento del fármaco. Cuando una Omp que permite la entrada del fármaco se altera por una mutación, se encuentra ausente o se suprime, la entrada del fármaco disminuye o incluso se impide. La lactamasa β concentrada entre las membranas interna y externa en el espacio periplasmático constituye una barrera enzimática que funciona en concierto con la permeabilidad de las porinas. Si el antibiótico es un buen sustrato para la lactamasa β se destruirá pronto aunque la membrana externa sea relativamente permeable al fármaco. Cuando la velocidad con la que penetra el fármaco es lenta, una lactamasa β relativamente ineficaz con un índice de recambio lento puede hidrolizar suficiente fármaco como para evitar una concentración efectiva. Si el objetivo (PBP, proteína fijadora de penicilina) tiene una afinidad reducida por el fármaco o se modifica, se eleva la concentración inhibidora mínima, contribuyendo aún más a la resistencia. Por último, los antibióticos lactámicos β (y otros antibióticos polares) que penetran en la célula e impiden la destrucción de la lactamasa β pueden ser captados por un sistema transportador de salida (p. ej., MexA, MexB y OprF) y bombeados a través de la membrana externa, reduciendo aún más la concentración intracelular del fármaco activo.

resistentes sensibles. Por ejemplo, el gen de la lactamasa β estafilocócica que es codificado por el plásmido se distribuye ampliamente en diversas cepas, incluyendo al enterococo (Murray, 1992). Asimismo, las lactamasas β de la clase A codificadas por el plásmido de las bacterias gramnegativas también se han diseminado profusamente hacia *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y especies de *Haemophilus*. La transferencia horizontal de la resistencia ofrece varias ventajas adicionales a la mutación-selección. Se evita la mutación fatal de un gen esencial; el nivel de resistencia suele ser mayor que el que produce la mutación, que tiende a producir cambios crecientes; el gen, que aún se puede transmitir en forma vertical, se puede movilizar y amplificar rápidamente dentro de una población al ser transferido a las células sensibles; y el gen de la resistencia se puede eliminar cuando ya no ofrece una ventaja selectiva.

Mutación-selección. La mutación y la selección del antibiótico de una cepa mutante y resistente constituye la base molecular de la resistencia a la *estreptomicina* (mutación ribosómica), las quinolonas (mutación del gen de la girasa o topoisomerasa IV), la rifampicina (mutación del gen de la polimerasa de RNA) y el linezólido (mutación del RNA ribosómico). Este mecanismo explica la resistencia farmacológica en *M. tuberculosis* (Riska *et al.*, 2000). Las mutaciones pueden suceder en el gen codificador de: 1) el objetivo proteínico, modificando su estructura de manera que ya no se enlace al fármaco; 2) una proteína que participa en el transporte del fármaco; 3) una proteína que es importante para la activación o inactivación del fármaco, como es el caso de las lactamasas β de amplio espectro (Bush, 2001), o 4) en un gen regulador o promotor que modifica la expresión de un objetivo, una proteína de transporte o una enzima inactivadora. Las mutaciones no son producidas únicamente por el contacto con el fármaco. Sin embargo, ciertos fármacos que inducen al sistema SOS bacteriano de proteínas reparadoras del DNA que introducen estrés potencialmente letal (p. ej., fluoroquinolonas) facilitan la transferencia del gen de resistencia o aumentan la frecuencia de la mutación al inducir polimerasas propensas a errores (Goodman, 2002; Chopra *et al.*, 2003; Beaber *et al.*, 2004). Cualquier población grande de bacterias sensibles a cierto antibiótico contiene probablemente alguna mutación rara que es ligeramente menos sensible que el progenitor. Al adquirir de manera secuencial más mutaciones, surge resistencia de trascendencia clínica. La resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas se debe a una acumulación de este tipo de mutaciones múltiples. En algunos casos, la mutación de un solo paso origina una resistencia de alto grado. Por ejemplo, la mutación puntual dentro del dominio enlazador de fármacos en la subunidad β de la polimerasa de RNA bacteriano confiere una gran resistencia a la rifampicina.

Transferencia horizontal de genes. La transferencia horizontal de genes de resistencia se facilita por un grupo de elementos genéticos móviles, de los que también depende. La participación de los plásmidos y fagos de transducción como portadores de genes de resistencia y elementos de transferencia se describe en mayor detalle más adelante. Sin embargo, en este proceso también participan otros elementos móviles, elementos transponibles, integrotes y casetes genéticos. Los elementos transponibles son de tres tipos generales: secuencias de inserción, transposones y fagos transponibles; dos de éstos, las secuencias de inserción y los transposones, son importantes para la resistencia. Las *secuencias de inserción* (Mahillon y Chandler, 1998) son segmentos más cortos de DNA que codifican funciones enzimáticas (p. ej., transposasa y resolvasa) para la recombinación específica de ciertos sitios con secuencias de repetición invertidas en cualquier extremo. Se pueden copiar a sí mismas e insertarse en el cromosoma o un plásmido. Las secuencias de inserción no codifican resistencia, pero funcionan como sitios de integración para otros elementos que codifican resistencia, por ejemplo, plásmidos o transposones.

Los *transposones* son básicamente secuencias de inserción que también codifican otras funciones, una de las cuales es la resistencia farmacológica. Puesto que los transposones se desplazan entre el cromosoma y el plásmido, el gen de resistencia puede "ir de aventón" con un elemento transferible para salir del hospedador y penetrar en un receptor. Las transposones son elementos móviles que se dividen e integran en el DNA del genoma o plásmido bacteriano (es decir, de plásmido a plásmido, de plásmido a cromosoma o de cromosoma a plásmido).

Los *integrones* (Fluit y Schmitz, 2004) no son formalmente móviles ni se copian a sí mismos, pero codifican una integrasa y ofrecen un sitio específico donde se integran los casetes de genes móviles. Los *casetes de genes* codifican determinantes de la resistencia, por lo general sin un promotor, con una secuencia descendente de repeticiones. La integrasa reconoce a esta secuencia de repeticiones y dirige la inserción del casete en una posición por detrás del promotor potente del integrón. Los integrones pueden ubicarse dentro de los transposones o en un plásmido y, por tanto, se pueden mover o ubicar en el cromosoma.

Se ha descrito otro tipo de casete de genes, *SCCmec (Staphylococcal Chromosomal Cassette)* en las cepas de estafilococo resistentes a la meticilina (Katayama *et al.*, 2000). El gen *mecA* de resistencia a la meticilina se ubica dentro de este casete acompañado de los genes de la recombinasa. Las recombinasas dividen e integran al elemento del casete, que existe en forma de elemento intermedio circular que no se multiplica por sí mismo, hasta un sitio muy específico del cromosoma estafilocócico. Todavía no se conoce la manera como este elemento es transferido ni la función de la escisión-movilización en este proceso.

Transducción. La transducción es la adquisición de DNA bacteriano a partir de un fago (un virus que se propaga en las bacterias) que ha incorporado el DNA de un hospedador bacteriano previo dentro de su cubierta proteínica externa. Cuando el DNA comprende un gen de resistencia farmacológica, la célula bacteriana recién infectada adquiere la resistencia. La transducción reviste especial importancia en la transferencia de la resistencia a los antibióticos entre las cepas de *S. aureus*.

Transformación. La transformación es la captación e incorporación en el genoma del hospedador, por medio de recombinación homóloga de DNA libre liberado en el ambiente por otras células bacterianas. Este fenómeno constituye la base molecular de la resistencia del neumococo y *Neisseria* a la penicilina (Spratt, 1994). El neumococo resistente a la penicilina produce proteínas fijadoras de penicilina (*penicillin-binding proteins*, PBP) alteradas que tienen una afinidad muy reducida por este antibiótico. El análisis de la secuencia de nucleótidos de los genes que codifican estas PBP modificados indica que son mosaicos donde se han importado bloques de DNA foráneo a partir de una especie similar de estreptococo y se ha incorporado en el gen de las PBP residentes.

Conjugación. La conjugación es la transferencia de genes por contacto directo entre dos células a través de un pilus o puente sexual. Este mecanismo tan complejo y fascinante para la diseminación de la resistencia antimicrobiana es muy importante, puesto que es posible transferir varios genes de resistencia en un solo evento. El material genético transferible consta de dos grupos de genes codificados por plásmidos que se encuentran en el mismo plásmido o en plásmidos distintos. Un grupo codifica la resistencia real y el otro codifica los genes necesarios para el proceso de conjugación bacteriana.

Los plásmidos conjugativos tienden a ser bastante grandes (de 50 kilobases o más). Combinan elementos de la multiplicación mediante círculo rodante del DNA del plásmido (se transfiere una sola hebra y se multiplica en el hospedador) con un sistema de secreción bacteriana tipo IV. La transferencia del plásmido exige la procedencia del mismo delimitando el sitio dentro del plásmido donde se producirá la transferencia, enzimas para la multiplicación del DNA y proteínas acopladoras que dirijan al DNA a través de ambas membranas celulares desde el

hospedador hasta el receptor. Los transposones poseen en ocasiones genes que codifican los factores que determinan la resistencia.

La conjugación con el intercambio genético entre microorganismos no patógenos y patógenos probablemente ocurre en el aparato digestivo de los seres humanos y animales. La eficacia de la transferencia es reducida, pero algunos antibióticos ejercen una presión selectiva poderosa para permitir el resurgimiento de la cepa resistente. La transferencia genética por medio de conjugación es bastante frecuente entre los bacilos gramnegativos y la resistencia es conferida a la célula propensa como evento aislado. El enterococo también posee una amplia gama de plásmidos conjugativos limitados al hospedador que participan en la transferencia y diseminación de los genes de resistencia entre los microorganismos grampositivos. La resistencia del enterococo a la vancomicina es gobernada por un plásmido conjugativo (Arthur y Courvalin, 1993; Murray, 2000). La resistencia a la vancomicina en *S. aureus* responde a la transferencia conjugativa de genes de resistencia a la vancomicina de tipo van-A codificados en un transposón de un donador de *Enterococcus faecalis* en una cepa resistente a la meticilina de *S. aureus* con la integración ulterior del transposón en un plásmido conjugativo estafilocócico autóctono (Weigel *et al.*, 2003).

Selección del antibiótico

La selección correcta y sensata del antibiótico para el tratamiento de una infección exige discernimiento clínico y el conocimiento detallado de un grupo de factores farmacológicos y microbiológicos. Los antibióticos tienen tres aplicaciones generales: tratamiento empírico, tratamiento definitivo y tratamiento profiláctico o preventivo. Cuando se utilizan como tratamiento empírico o inicial, deben abarcar a todos los microorganismos patógenos probables, puesto que aún no se define el agente causal. Se puede utilizar una combinación de varios medicamentos o, de preferencia, un solo antibiótico de amplio espectro. No obstante, una vez que se identifica el agente causal, debe instituirse el tratamiento definitivo con un antibiótico poco tóxico y de espectro reducido hasta terminar el esquema terapéutico. Dos errores comunes en la aplicación de los antibióticos son omitir el agente causal con el fin de utilizar un antibiótico de espectro reducido y prescindir de reducir el espectro una vez que se identifica el microorganismo.

La primera consideración al seleccionar un antibiótico es establecer si está indicado. *La acción refleja de vincular la fiebre con alguna infección y prescribir un antibiótico sin realizar más estudios es una medida irracional y potencialmente peligrosa*. Cuando el tratamiento se inicia sin haber obtenido los cultivos correspondientes es posible enmascarar el diagnóstico. Los antibióticos son potencialmente tóxicos y además fomentan la selección de microorganismos resistentes. Por supuesto, a menudo no es posible identificar en forma definitiva al agente causal antes de comenzar con el tratamiento. En ausencia de una indicación clara, se pueden utilizar antibióticos cuando la enfermedad lo requiere y cuando es probable que el hecho de diferir el tratamiento será perjudicial para una infección grave o potencialmente grave.

Para iniciar el mejor tratamiento empírico con antibióticos es importante conocer a los microorganismos causales más probables y su sensibilidad a los antimicrobianos. Para seleccionar el esquema antibiótico se debe tomar en cuenta el cuadro clínico, que sugiere al microorganismo específico y además es importante conocer a los microorganismos más probables en el tipo de infección que padece el hospedador. Además, existen técnicas rápidas y sencillas de laboratorio para examinar el tejido infectado. El método más valioso y rápido para identificar inmediatamente a una bacteria consiste en examinar la secreción infectada o el líquido corporal, por medio de la tinción de Gram. Esta prueba ayuda a reducir el número de microorganismos posibles y permite seleccionar de manera más racional el antibiótico inicial. No obstante, en muchas situaciones, no es posible identificar lo suficiente la morfología del agente causal como para establecer un diagnóstico bacteriológico específico, lo que impide seleccionar un antibiótico de espectro reducido, en particular cuando la infección es grave. En estos casos está indicado administrar un antibiótico de amplio espectro mientras se obtienen los resultados de laboratorio que permitirán identificar al microorganismo. *Cuando el médico debe emprender el tratamiento con un diagnóstico bacteriológico presuntivo, deberá obtener muestras del sitio infectado y de sangre, si la bacteriemia es una posibilidad, antes de emprender el tratamiento.* Para el tratamiento definitivo, el esquema se cambia por un antibiótico más específico y de un espectro más reducido una vez que se ha aislado el microorganismo y se conocen las pruebas de sensibilidad.

Prueba de sensibilidad microbiana a los antibióticos.

La sensibilidad antimicrobiana de las cepas bacterianas, incluso de una sola especie, varían en grado considerable. Por tanto, es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana del agente causal para seleccionar el fármaco ideal. Existen varias pruebas para definir la sensibilidad bacteriana a los antibióticos. Las que se utilizan con mayor frecuencia son las pruebas de difusión en disco, agar o caldo y pruebas automatizadas.

La técnica de difusión en disco ofrece información únicamente cualitativa o semicuantitativa sobre la sensibilidad antimicrobiana. Esta prueba se realiza aplicando discos de papel filtro impregnados con una cantidad específica del fármaco en una superficie de agar, sobre la cual se ha colocado un cultivo del microorganismo. Después de 18 a 24 h de incubación, se mide la zona transparente de inhibición alrededor del disco. El diámetro de la zona depende de la actividad del fármaco contra la cepa. Existen valores estandarizados para el tamaño de la zona para cada especie de bacteria y antibiótico, lo que permite clasificar la cepa como resistente, intermedia o sensible.

En las pruebas de dilución se utilizan antibióticos diluidos en agar sólido o caldo que contiene un cultivo del microorganismo. La menor concentración del fármaco que impide el crecimiento visible después de 18 a 24 h de incubación se denomina concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC).

Los sistemas automatizados también utilizan el método de dilución en caldo. Se mide la densidad óptica del cultivo en caldo en presencia del antibiótico. Si la densidad del cultivo excede a la densidad óptica umbral, ha ocurrido crecimiento a esa concentración del fármaco. La MIC es la concentración a la que la densidad óptica permanece por debajo del umbral.

Factores farmacocinéticos. La actividad *in vitro*, si bien esencial, ofrece únicamente una guía sobre la probabilidad de que el antibiótico sea eficaz en determinada infección. Para que el tratamiento sea satisfactorio también es necesario alcanzar una concentración farmacológica suficiente como para inhibir o aniquilar a las bacterias en el sitio de infección sin dañar al paciente. Para lograr este objetivo terapéutico es necesario evaluar un grupo de factores farmacocinéticos y del hospedador.

El tipo de antibiótico y la vía de administración dependen, en gran parte, de la ubicación de la infección. La concentración mínima del fármaco que se alcanza en el sitio de infección debe ser muy similar a la MIC para el agente causal, aunque en la mayor parte de los casos se recomienda alcanzar varios múltiplos de esta concentración si es posible. No obstante, existe evidencia sugiriendo que incluso las concentraciones subinhibidoras de los antibióticos incrementan la fagocitosis (Nosanchuk *et al*., 1999) y son eficaces en algunos casos. Este fenómeno explica la razón por la que algunas infecciones se curan incluso cuando no se logra alcanzar la concentración inhibidora, pero se debe hacer lo posible por obtener una concentración antibacteriana en el sitio de infección durante el intervalo que transcurre entre las dosis. Esto se logra únicamente si se comprenden y utilizan los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos descritos en el capítulo 1.

La penetración del antibiótico hasta el sitio de infección depende de varios factores. Si la infección se ubica en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el medicamento debe atravesar la barrera hematoencefálica. Los antibióticos que son polares a un pH fisiológico no penetran lo suficiente; algunos, como la *penicilina G*, son transportados de manera activa hacia el exterior del LCR por medio de un mecanismo de transporte aniónico en el plexo coroideo. La concentración de penicilina y cefalosporinas en el LCR suele ser de sólo 0.5 a 5% de la concentración estable que se inhibe simultáneamente en el plasma. No obstante, durante las infecciones bacterianas la integridad de la barrera hematoencefálica disminuye; las uniones estrechas de los capilares cerebrales se abren, aumentando en grado importante la penetración incluso de los fármacos polares (Quagliarello y Scheld, 1997). Conforme la infección se erradica y la reacción inflamatoria cede, la penetración se restablece. Esto puede ocurrir cuando todavía existen microorganismos viables en el LCR, de manera que la dosis del fármaco no se debe reducir una vez que el paciente mejora.

La penetración de los antibióticos en los sitios de la infección casi siempre depende de la difusión pasiva. Por consiguiente, la velocidad de penetración es directamente proporcional a la concentración de fármaco libre en el plasma o el líquido extracelular. Así, los fármacos que se fijan fácilmente a las proteínas no penetran igual que los que tienen una fijación menor. Asimismo, los fármacos que se fijan en gran parte a las proteínas también poseen una actividad reducida, puesto que sólo la fracción libre puede actuar en su objetivo.

Usualmente, la dosis y frecuencia de administración de los antibióticos se selecciona para tener actividad antibacteriana en el sitio de infección durante la mayor parte del intervalo de administración. No obstante, no se sabe si el efecto terapéutico logrado con una actividad antibacteriana relativamente constante es mejor que el de una concentración máxima seguida de un periodo de actividad subinhibidora. Hasta cierto grado, esto depende del tipo de inhibición que origina el antibiótico, es decir, si la inhibición depende de la concentración o del tiempo (Craig, 1998). Por ejemplo, la actividad de los antibióticos lactámicos β depende principalmente del tiempo, mientras que la de los aminoglucósidos depende de la concentración. La actividad también está sujeta al microorganismo específico en el sitio de infección. Los estudios realizados en animales con meningitis indican que las dosis administradas en forma de pulsos (administración intermitente) de antibióticos lactámicos β son más eficaces que la administración continua (Täuber *et al.*, 1989), pero al parecer la actividad constante es superior en otras infecciones experimentales. Los resultados de varios experimentos sugieren que los aminoglucósidos son por lo menos tan eficaces y menos tóxicos cuando se administran en una sola dosis diaria que cuando se administran con mayor frecuencia (Barclay *et al.*, 1999). Asimismo, los estudios en pacientes sugieren que la administración continua de aminoglucósidos origina efectos secundarios indeseables e innecesarios.

También es indispensable conocer el estado de las funciones renal y hepática del paciente, ante todo cuando una concentración plasmática o hística alta del antibiótico puede originar efectos adversos graves. La mayor parte de los antibióticos y sus metabolitos se elimina principalmente a través del riñón. Existen nomogramas que facilitan el ajuste de las dosis de muchos antibióticos en los pacientes con insuficiencia renal. Éstos se mencionan en los capítulos que describen cada fármaco y en el Apéndice II. Se debe tener especial cuidado al utilizar aminoglucósidos, vancomicina o *flucitosina* en los pacientes con alteraciones renales, puesto que estos fármacos se eliminan exclusivamente por vía renal y sus efectos tóxicos son directamente proporcionales a su concentración en el plasma y los tejidos. Cuando un fármaco que se elimina a través del riñón produce efectos adversos en este órgano y no se tienen los cuidados correspondientes, se produce un círculo vicioso. En cuanto a los fármacos que son metabolizados o excretados a través del hígado (p. ej., eritromicina, cloranfenicol, metronidazol y clindamicina), la dosis deberá reducirse en los pacientes con problemas hepáticos.

Vía de administración. La manera de elegir la vía de administración que aparece en el capítulo 1 evidentemente aplica a los antibióticos. Siempre que es posible se prefiere la vía oral y la vía parenteral se recomienda en los pacientes más graves en quienes es necesario lograr una concentración predecible del fármaco. En los siguientes capítulos se describirán los factores específicos que gobiernan la elección de la vía de administración para cada fármaco.

Factores del hospedador. A menudo, ciertos factores inherentes del hospedador constituyen los principales factores que determinan no sólo el tipo de fármaco seleccionado sino también su dosis, vía de administración, riesgo y naturaleza de los efectos adversos y eficacia terapéutica.

Mecanismos de defensa del hospedador. Uno de los principales factores que determina la eficacia terapéutica de un antibiótico es el estado funcional de los mecanismos de defensa del hospedador. Son importantes tanto la inmunidad humoral como la celular. Las deficiencias en el tipo, calidad y cantidad de las inmunoglobulinas, las alteraciones del sistema inmunitario celular; o los defectos cualitativos de los fagocitos provocan fracasos terapéuticos no obstante el uso de un fármaco correcto y eficaz. En el hospedador inmunocompetente, casi siempre basta con detener la multiplicación de los microorganismos con algún bacteriostático para curar la infección. Sin embargo, cuando las defensas del hospedador son deficientes, la actividad bacteriostática es deficiente y frecuentemente se necesita un bactericida para lograr la curación. Algunos ejemplos son la endocarditis bacteriana, donde no existen fagocitos en el sitio infectado; la meningitis bacteriana, donde los fagocitos son ineficaces por la falta de opsoninas en el LCR, y las infecciones bacterianas diseminadas en los pacientes neutropénicos, donde se reduce la masa total de fagocitos. En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) las respuestas inmunitarias celulares son deficientes y en ellos el tratamiento de las diversas infecciones oportunistas es supresor, pero no curativo. Por ejemplo, la mayoría de los enfermos de SIDA con bacteriemia por *Salmonella* responde al tratamiento convencional, pero la infección suele recurrir incluso después del tratamiento prolongado (Gordon *et al.*, 2002). Asimismo, se recomienda el tratamiento de la infección diseminada por micobacteria atípica a condición de que la cuenta de CD4 sea menor de 100 células/μl (Kaplan *et al.*, 2002).

Factores locales. Para lograr la curación de una infección con antibióticos es necesario comprender la manera como los factores locales en el sitio de infección repercuten en la actividad antimicrobiana del fármaco. La actividad antimicrobiana se reduce en grado considerable en el pus, que contiene fagocitos, restos celulares y proteínas que se unen a los fármacos o crean un ambiente poco favorable para la acción medicamentosa (Konig *et al*., 1998). El pH reducido, que es característico del líquido de los abscesos y otros sitios infectados confinados (espacio pleural, LCR y orina) y el ambiente anaerobio reducen la actividad antimicrobiana de algunos fármacos, en particular de los aminoglucósidos. Asimismo, la penetración del antibiótico en ciertas zonas infectadas, como la cavidad de los abscesos, también se ve reducida por la falta de irrigación. Para que el tratamiento de un absceso sea satisfactorio es necesario drenarlo.

La presencia de un cuerpo extraño en un sitio infectado reduce en grado considerable la probabilidad de que el tratamiento antimicrobiano tenga éxito. El material protético (p. ej., prótesis cardíacas, prótesis articulares, marcapasos, injertos vasculares y diversas derivaciones vasculares y del sistema nervioso central [SNC]) fomentan la formación de una bioplaca bacteriana que perjudica a la fagocitosis (Leid *et al.*, 2002). El ambiente en esta bioplaca, donde la densidad bacteriana suele ser alta, reduce la velocidad de la proliferación bacteriana. Las células que crecen con mayor rapidez son más sensibles a los antibióticos que las que crecen lentamente o se encuentran en estado estacionario, de manera que la actividad antimicrobiana disminuye, favoreciendo la persistencia bacteriana (Lewis, 2001). Por tanto, las infecciones que acompañan a los cuerpos extraños se caracterizan por recidivas y fracasos frecuentes, incluso con un tratamiento antimicrobiano en dosis altas y prolongado. Para que el tratamiento tenga éxito es necesario eliminar el material extraño.

Los microorganismos intracelulares, como son *Salmonella*, *Brucella*, *Toxoplasma*, *Listeria* y *M. tuberculosis*, están protegidos de la acción de los antibióticos que penetran poco en la célula. Algunos antibióticos (como fluoroquinolonas, isoniazida, trimetoprim-sulfametoxazol y rifampicina) penetran bastante bien en las células y alcanzan una concentración intracelular que inhibe o aniquila a los microorganismos que habitan dentro de la célula.

Edad. La edad del paciente es un factor importante que determina la farmacocinética de los antibióticos. En el recién nacido, en particular en el prematuro, los mecanismos de eliminación, sobre todo la excreción renal y la biotransformación hepática, se encuentran poco desarrollados. Si no se realizan los ajustes necesarios para estas diferencias puede haber consecuencias desastrosas (p. ej., *véase* la descripción del recién nacido gris, causado por cloranfenicol, en el cap. 46). La eliminación renal de los medicamentos en los ancianos es deficiente por una depuración reducida de creatinina. Además, los ancianos metabolizan los fármacos con mayor lentitud, lo que les predispone a sufrir concentraciones altas y potencialmente tóxicas de los fármacos con mucho mayor frecuencia que en los jóvenes. Por consiguiente, los ancianos tienen más probabilidades de padecer efectos adversos con una concentración supuestamente segura de los fármacos, como sucede con la ototoxicidad de los aminoglucósidos.

También algunos factores del desarrollo determinan el tipo de respuesta adversa a un fármaco. Por ejemplo, las tetraciclinas se adhieren con avidez a los dientes y huesos en desarrollo, por lo que si se utilizan en los niños en ocasiones retrasan el crecimiento óseo y provocan cierta coloración o hipoplasia del esmalte dental. Las fluoroquinolonas se acumulan en el cartílago del hueso en desarrollo, perjudicando su crecimiento. En el recién nacido, puede haber kernícterus al utilizar sulfonamidas, puesto que éstas compiten de manera eficaz con la bilirrubina por los sitios de unión en la albúmina plasmática. En los niños pequeños y los ancianos, la aclorhidria o el tratamiento antiácido modifica en ocasiones la absorción de los antibióticos orales (es decir, aumenta la absorción de la penicilina G y reduce la absorción del *cetoconazol* y el *itraconazol*).

Factores genéticos. Al prescribir un antibiótico es importante tomar en consideración ciertas anormalidades genéticas o metabólicas. Varios medicamentos (p. ej., sulfonamidas, *nitrofurantoína*, cloranfenicol y *ácido nalidíxico*) originan hemólisis aguda en los pacientes con deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Los pacientes que acetilan a la isoniazida pronto tendrán concentraciones subterapéuticas en el plasma.

Embarazo. El embarazo aumenta el riesgo de padecer reacciones a los antibióticos tanto en la madre como en el feto. La anacusia en el niño se ha vinculado con la administración de estreptomicina en la madre durante el embarazo. Las tetraciclinas tienen efectos en los huesos y

dientes del feto. Algunas embarazadas que reciben tetraciclinas padecen necrosis grasa aguda mortal del hígado, pancreatitis y daño renal concomitante. También el embarazo puede alterar la farmacocinética de diversos antibióticos.

En la mujer lactante, los antibióticos pasan al recién nacido. Tanto el ácido nalidíxico como las sulfonamidas en la leche materna se han vinculado con hemólisis en los niños con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa 6-fosfato. Además, las sulfonamidas, incluso en las pequeñas cantidades que aparecen en la leche materna, predisponen al lactante a padecer kernícterus.

Alergia medicamentosa. Los antibióticos, en particular los lactámicos β, se destacan por su potencial para provocar reacciones alérgicas. Los pacientes con un antecedente de atopia están especialmente propensos a desarrollar estas reacciones. Asimismo, las sulfonamidas, trimetoprim, nitrofurantoína y eritromicina se han vinculado con reacciones de hipersensibilidad, especialmente eritema. El antecedente de anafilaxia (hipersensibilidad inmediata) o de ronchas y edema laríngeo (reacción acelerada) impide utilizar el fármaco en cualquier situación, con excepción de circunstancias que ponen en peligro la vida. Las pruebas cutáneas, en particular de las penicilinas, resultan útiles para pronosticar una reacción grave. Los antibióticos, al igual que otros fármacos, pueden originar fiebre medicamentosa, que en ocasiones se confunde con infección persistente.

Enfermedades concomitantes. En los pacientes con predisposición a padecer convulsiones las dosis altas de penicilina G acentúan el problema. Esta neurotoxicidad de la penicilina y otros lactámicos β es directamente proporcional a la concentración alta del fármaco en el LCR y ocurre típicamente en pacientes con una función renal deficiente que reciben grandes dosis de los fármacos. La isoniazida provoca una neuropatía periférica que puede prevenirse y es reversible administrando *piridoxina*. Los diabéticos y con VIH, con predisposición a padecer neuropatía a causa de su enfermedad, y los alcohólicos que suelen encontrarse desnutridos, son los más propensos. Los pacientes oncológicos y los individuos con VIH a menudo padecen supresión medular, lo que les predispone a sufrir los efectos hematológicos colaterales de los antibióticos. Los pacientes con miastenia grave u otros problemas neuromusculares tienden a sufrir el efecto de bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos.

Tratamiento con antibióticos combinados

Se recomienda combinar dos o más antibióticos únicamente en ciertas situaciones y con una base farmacológica. No obstante, para seleccionar la combinación adecuada es necesario conocer las interacciones potenciales entre los antibióticos. Estas interacciones repercuten en el microorganismo o el paciente. Los antibióticos que actúan en distintos objetivos fomentan o reducen la actividad antimicrobiana global. Otras combinaciones de fármacos tienen efectos adversos aditivos o superaditivos. Por ejemplo, la vancomicina aislada es muy poco nefrotóxica pero cuando se administra con algún aminoglucósido se acentúan los efectos adversos de este último (Rybak *et al.*, 1999).

Métodos para probar la actividad antimicrobiana de las combinaciones farmacológicas. Se utilizan dos métodos para medir la actividad antimicrobiana de las combinaciones medicamentosas. En el primero se utilizan diluciones seriadas al doble de los antibióticos en caldo inoculado con un número estándar del microorganismo problema distribuyéndolo en forma de tablero de ajedrez para poder probar al mismo tiempo varias concentraciones del antibiótico en diferentes proporciones (fig. 42-2). Las concentraciones de cada fármaco, ya sean solos o combinados, que impiden el crecimiento visible se miden después de 18 a 24 h de incubación. El *sinergismo*, o sinergia, se define como la inhibición del crecimiento por medio de una combinación de fármacos en concentraciones menores o iguales a 25% de la MIC de cada fármaco. Esto significa que un medicamento afecta al microorganismo de manera tal que aumenta su sensibilidad al efecto inhibidor del otro. Cuando se necesita la mitad de la concentración inhibidora de cada fármaco para inhibir al microorganismo, el resultado se denomina *aditivo* (índice de la concentración inhibidora fraccionada [*fractional inhibitory concentration*, FIC] = 1) (fig. 42-2), lo que sugiere que ambos fármacos funcionan de manera independiente. Cuando se necesita más de 50% de la MIC de cada fármaco para producir el efecto inhibidor, se dice que los fármacos son *antagónicos* (índice de FIC >1). Cuando se prueban los fármacos en diversas concentraciones proporcionales, como sucede con la técnica del tablero de ajedrez, se puede construir un isobolograma (fig. 42-2). El sinergismo corresponde a la curva cóncava, el efecto aditivo a la línea recta y el antagonismo a la curva convexa. Puesto que el criterio de valoración es la inhibición del crecimiento, no la aniquilación, el sinergismo por este método no siempre indica un mayor efecto bactericida.

El segundo método para valorar las combinaciones medicamentosas es la curva de tiempo-aniquilación, que analiza la actividad bactericida. Se incuban simultáneamente cultivos idénticos añadiendo antibióticos solos o combinados. Luego se toman muestras para subcultivo cuantitativo con la finalidad de definir el número de bacterias restantes. Si una combinación de antibióticos es más bactericida que cualesquiera de los fármacos aislados, es decir, que la combinación reduce por lo menos 100 veces más el inóculo que el fármaco aislado más activo; este resultado se denomina *sinergismo.* Si la combinación aniquila menos bacterias que el fármaco aislado más activo, se dice que ocurre *antagonismo.* Si la combinación aniquila el mismo número de bacterias o lo reduce menos de 100 veces más que el fármaco aislado más activo, el resultado se denomina *indiferencia.*

Los antibióticos bacteriostáticos (p. ej., tetraciclinas, eritromicina y cloranfenicol) a menudo antagonizan la acción de los bactericidas (p. ej., lactámicos β, vancomicina y aminoglucósidos), puesto que los bacteriostáticos inhiben la división celular y la síntesis de proteínas, que son necesarias para el efecto bactericida de la mayor parte de estos medicamentos. Los bactericidas combinados tienden a ser aditivos o sinérgicos. Por ejemplo, un inhibidor de la síntesis de la pared celular y un aminoglucósido son sinérgicos contra múltiples especies bacterianas. Las combinaciones de rifampicina constituyen una excepción de esta regla. Si bien es bactericida, la rifampicina inhibe la síntesis de proteínas, lo que explica su efecto indiferente o antagónico *in vitro* cuando se combina con otros bactericidas. Aún no se conoce la im-

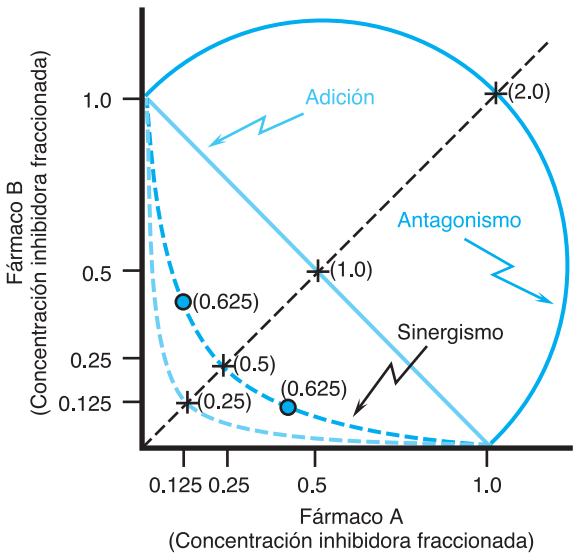


Figura 42-2. ***Efecto de las combinaciones de dos antibióticos para inhibir la proliferación bacteriana.*** Estos efectos se expresan en forma de índices de isobolos y concentración inhibidora fraccionada (FIC). Basado en la concentración inhibidora mínima (MIC), el índice de FIC es igual a la suma de FIC para cada fármaco:

$$\text{Índice de FIC} = \frac{\text{(MIC de A con B)}}{\text{(MIC de A aislado)}} + \frac{\text{(MIC de B con A)}}{\text{(MIC de B aislado)}}$$

Los puntos en los isobolos cóncavos (índice de FIC <1) indican interacción sinérgica entre los dos fármacos y los puntos en los isobolos convexos (índice de FIC >1) representan al antagonismo. La naturaleza de la interacción se establece probando las combinaciones que yacen a lo largo de la línea punteada negra (con un signo +). Para mayores detalles *véase* el texto.

portancia clínica de este fenómeno, puesto que las combinaciones de rifampicina son eficaces en la clínica.

Indicaciones para la aplicación clínica de antibióticos combinados. La combinación de varios antibióticos está justificada en 1) el tratamiento empírico de una infección cuya causa se desconoce, 2) en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas, 3) para reforzar la actividad antimicrobiana (es decir, sinergismo) en ciertas infecciones y 4) para prevenir la resistencia.

Tratamiento empírico para las infecciones graves cuya causa se desconoce. Quizá la razón más frecuente por la que se utiliza una combinación de varios antibióticos es el tratamiento empírico de una infección. Para seleccionar un esquema sensato y eficaz es necesario conocer el tipo de infección, la microbiología y el espectro de la actividad de los antibióticos que probablemente se utilizarán (Anónimo, 2001). La gravedad de la infección y la falta de certeza sobre la causa específica obligan a utilizar una cobertura de amplio espectro al principio. Algunas veces se necesitan varios fármacos para cerciorarse de que el esquema incluye una sustancia activa contra los posibles microorganismos causales. Por ejemplo, en el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria, se utiliza un macrólido contra los microorganismos atípicos como *Mycoplasma* y *cefuroxima* contra neumococo y microorganismos gramnegativos. No obstante, es importante evitar la administración prolongada de los antibióticos múltiples o la cobertura empírica de amplio espectro; no suele ser necesaria (es decir, cuando la infección se produce por un solo microorganismo o no se demuestra infección alguna) y cuando su costo también es innecesario. Además, puede tener efectos adversos, sobreinfección y selección de microorganismos multirresistentes. La cobertura de amplio espectro casi siempre se prolonga, puesto que no se tomaron muestras para cultivo antes de emprender el tratamiento o por la creencia errónea de que un esquema de amplio espectro es mejor que un tratamiento de espectro reducido. La renuencia a cambiar los antimicrobianos es comprensible cuando se ha producido una respuesta clínica favorable, pero *el objetivo debe ser utilizar el antibiótico más selectivo y activo que produce el menor número de efectos adversos, lo que incluye efectos adversos sobre la flora normal del hospedador*.

Tratamiento de las infecciones polimicrobianas. En algunas infecciones intraabdominales, hepáticas, abscesos cerebrales e infecciones genitales es necesario utilizar una combinación de antibióticos para erradicar a la infección que típicamente es mixta a base de aerobios y anaerobios. Éstas y otras infecciones mixtas pueden ser causadas por dos o más microorganismos cuyas diferencias en cuanto a sensibilidad antimicrobiana son suficientes como para que no sea posible ofrecer la cobertura necesaria con un solo fármaco.

Refuerzo de la actividad antibacteriana en el tratamiento de ciertas infecciones. La administración simultánea de varios antibióticos origina un efecto sinérgico. Se ha demostrado que las combinaciones sinérgicas de antibióticos son mejores que el tratamiento a base de un solo fármaco en unas cuantas infecciones.

Quizá el ejemplo más documentado sobre la utilidad de una combinación sinérgica de antibióticos es en el tratamiento de la endocarditis enterocócica (Wilson *et al.*, 1995). *In vitro*, la penicilina sola es bacteriostática en contra del enterococo, mientras que la combinación de penicilina con estreptomicina o gentamicina es bactericida. El tratamiento de la endocarditis enterocócica únicamente con penicilina origina recidivas, mientras que la combinación es curativa.

Asimismo, la combinación de penicilina y estreptomicina o gentamicina es sinérgica *in vitro* contra las cepas de estreptococo *viridans*. Esta combinación erradica a la bacteria de las vegetaciones valvulares infectadas con mayor rapidez que la penicilina sola en los modelos de animales. Un esquema terapéutico de dos semanas utilizando la combinación es tan eficaz como el esquema de cuatro semanas de penicilina aislada en los pacientes con endocarditis estreptocócica. También se ha recomendado utilizar una combinación de antibióticos lactámicos β y aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. *In vitro*, la combinación del antibiótico lactámico β contra *Pseudomonas* y un aminoglucósido es sinérgica contra la mayor parte de las cepas de *P. aeruginosa*. Esta combinación es más activa que cualesquiera de los fármacos sólo en los modelos animales. Algunos estudios clínicos sugieren que el desenlace de las infecciones graves por

seudomonas mejora cuando se utiliza una combinación de un lactámico β con un aminoglucósido (Paul *et al.*, 2004; Hilf *et al.*, 1989; Leibovici *et al*., 1997). Se ha propuesto utilizar una combinación de antibióticos en el tratamiento de las infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos, pero no se ha comprobado que el tratamiento combinado sea mejor que el tratamiento con un solo fármaco eficaz (Barriere, 1992; Rybak y McGrath, 1996).

La combinación de una sulfonamida y un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato, como trimetoprim, es sinérgica porque bloquea los pasos secuenciales de la síntesis microbiana de folato. La combinación fija de sulfametoxazol y trimetoprim, que es activa contra los microorganismos que son resistentes a las sulfonamidas aisladas, es eficaz para el tratamiento de las infecciones urinarias, neumonía por *Pneumocystis,* fiebre tifoidea, shigelosis y algunas infecciones producidas por *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina.

La combinación de flucitosina y anfotericina B es sinérgica contra *Cryptococcus neoformans in vitro* y en modelos de infección animales. También se ha demostrado que esta combinación esteriliza el LCR con mayor rapidez que la anfotericina B aislada en los enfermos de SIDA y meningitis criptococócica (van der Horst *et al.*, 1997).

Prevención del surgimiento de microorganismos resistentes. La base teórica del tratamiento combinado en la tuberculosis es prevenir el surgimiento de cepas mutantes resistentes con la monoterapia. Por ejemplo, si la frecuencia de mutación para la adquisición de resistencia a un fármaco es de 10^{-7} y para el segundo fármaco es de 10^{-6}, la probabilidad de que existan dos mutaciones independientes y simultáneas en una célula es el producto de ambas frecuencias, 10^{-13}. El número de microorganismos necesario para que esta mutante ocurriera es mucho mayor que la que puede encontrarse en la clínica. El empleo simultáneo de dos o más fármacos activos mejora considerablemente el índice de curación al impedir el desarrollo de resistencia. Otros ejemplos que apoyan el concepto del tratamiento combinado son las infecciones tratadas con rifampicina, como la osteomielitis estafilocócica o la endocarditis de las prótesis valvulares (Zimmerli *et al.*, 1998), donde se añade un segundo fármaco para evitar el surgimiento de cepas mutantes resistentes a la rifampicina y el tratamiento combinado en la infección por *Helicobacter pylori* (Taylor *et al.*, 1997). Fuera de estos ejemplos específicos, muy pocos hechos demuestran que las combinaciones farmacológicas mejoren el desenlace al impedir el surgimiento de resistencia.

Desventajas de las combinaciones de antibióticos. Algunas de las desventajas de las combinaciones de antibióticos son el mayor riesgo de padecer efectos adversos de ambos fármacos, la selección de microorganismos multirresistentes, la erradicación de la flora normal del hospedador con una sobreinfección subsiguiente y el mayor costo para el paciente. El antagonismo entre dos antibióticos es frecuente *in vitro*, pero es raro observarlo en la clínica. El ejemplo más notable es el tratamiento de la meningitis neumocócica. Lepper y Dowling publicaron en 1951 que el índice de mortalidad entre los pacientes con meningitis neumocócica que recibían tratamiento con penicilina aislada era de 21%, mientras que el de los pacientes que recibían una combinación de penicilina con *clortetraciclina* tenía un índice de mortalidad de 79%. Sin embargo, puesto que la adición de un bacteriostático a un bactericida a menudo produce un efecto bacteriostático, probablemente el antagonismo entre ambos fármacos carece de importancia cuando las defensas del hospedador son adecuadas. Por otro lado, cuando es indispensable lograr un efecto bactericida para curar la infección (p. ej., en la meningitis, endocarditis e infecciones por gramnegativos en el paciente neutropénico), este antagonismo puede tener efectos negativos en el desenlace.

Profilaxia de la infección con antibióticos

La quimioprofilaxia es muy eficaz en ciertas circunstancias clínicas. En otras, constituye uno de los errores más evidentes en el uso de los antimicrobianos, carece por completo de utilidad e incluso puede ser nociva. En muchas situaciones el uso de antibióticos para prevenir las infecciones sigue siendo controversial. *En general, si se utiliza un solo fármaco eficaz y no tóxico para prevenir una infección causada por un microorganismo específico o para erradicar una infección incipiente, la quimioprofilaxia suele tener éxito. Por el contrario, cuando la finalidad de la profilaxia es impedir la colonización o la infección causada por cualquier microorganismo presente en el entorno del paciente, la profilaxia suele fracasar.*

La profilaxia se puede utilizar para proteger a los individuos sanos de adquirir un microorganismo específico con el que tienen contacto. Algunos ejemplos exitosos de este método son la administración de rifampicina para prevenir la meningitis meningocócica en los individuos que tienen contacto con un enfermo, la prevención de la gonorrea o la sífilis después de tener contacto con una persona infectada y el empleo intermitente de trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir las infecciones urinarias recurrentes por *E. coli.*

La profilaxia antimicrobiana, a menudo con fluoroquinolona oral, se utiliza para prevenir una gran variedad de infecciones en los pacientes sometidos al trasplante de un órgano o que reciben quimioterapia contra el cáncer. Si bien algunas infecciones específicas pueden prevenirse, las sobreinfecciones causadas por hongos oportunistas o por bacterias multirresistentes constituyen un problema. Además, el índice de infección se puede reducir sin modificar el desenlace global. La profilaxia se recomienda para la prevención primaria y secundaria de las infecciones oportunistas en los enfermos de SIDA cuya cuenta de CD4 se encuentra por debajo de ciertos niveles, es decir, menor de 200 células/μl para prevenir neumonía por *Pneumocystis* y menos de 50 células/μl para prevenir las infecciones por micobacterias atípicas (Kaplan *et al.*, 2002).

La quimioprofilaxia se recomienda para los pacientes con lesiones valvulares y otras lesiones estructurales del corazón que les predisponen a padecer endocarditis al someterse a una técnica dental, quirúrgica o de otro tipo que origina un alto grado de bacteriemia (Dajani *et al.*, 1997). Los resultados clínicos que indican que las técnicas dentales tienen una

participación mínima, si no es que nula, en el origen de la endocarditis (Strom *et al.*, 1998) han desafiado algunas recomendaciones para la quimioprofilaxia, pero las recomendaciones siguen siendo la norma. Cualquier procedimiento que lesiona a una membrana donde existe un gran número de bacterias (p. ej., la bucofaringe o el aparato digestivo) originará una bacteriemia transitoria. Los estreptococos de la boca, los enterococos de los aparatos digestivo y genitourinario y los estafilococos de la piel casi siempre penetran en la circulación y algunas veces se adhieren a una superficie valvular dañada o anormal, originando endocarditis. En estos casos la quimioprofilaxia va orientada hacia estos microorganismos. El tratamiento, por lo general en una sola dosis, se administra 1 h antes del procedimiento cuando se trata de fármacos orales y 30 min antes cuando se utilizan fármacos parenterales. Se han establecido ciertos criterios para seleccionar los fármacos y los pacientes que deben recibir quimioprofilaxia para las diversas técnicas (cuadro 42-1).

La situación mejor estudiada de quimioprofilaxia es la prevención de la infección de las heridas posquirúrgicas (Bratzler y Houck, 2004) (cuadro 42-1). Las heridas se infectan cuando existe un número crítico de bacterias en la herida en el momento de cerrarla. La dimensión de este inóculo crítico depende de varios factores, como la virulencia de la bacteria, la presencia de tejido desvitalizado o poco vascularizado, la presencia de un cuerpo extraño y el estado del hospedador. Los antibióticos dirigidos contra el microorganismo invasor reducen el número de bacterias viables por debajo del nivel crítico y de esta manera previenen una infección.

Varios factores son importantes para el empleo eficaz y sensato de los antibióticos en la profilaxia quirúrgica. En primer lugar, debe haber actividad antimicrobiana en el sitio de la herida cuando ésta se cierra. Por tanto, el fármaco se debe administrar en el preoperatorio (1 h antes de la incisión) y quizá durante cirugía cuando se trata de una técnica prolongada, para lograr una concentración terapéutica durante toda la operación. En segundo lugar, el antibiótico debe ser activo contra el microorganismo más probable. Así, el antibiótico que más se utiliza en este tipo de quimioprofilaxia es la cefalosporina. En tercer lugar, la administración prolongada del antibiótico es innecesaria y potencialmente nociva. No se ha demostrado que la frecuencia de las heridas infectadas disminuye cuando el tratamiento antimicrobiano se prolonga después del día de la cirugía (Bratzler y Houck, 2004). Su aplicación después de las 24 h no sólo es innecesaria sino que además provoca el surgimiento de flora más resistente y de sobreinfecciones causadas por cepas resistentes al antibiótico. La quimioprofilaxia debe limitarse a las técnicas quirúrgicas en que ha resultado útil su aplicación. Varios estudios indican que está justificada en las técnicas quirúrgicas sucias o contaminadas (p. ej., resección de colon), donde la frecuencia de heridas infectadas es muy alta. Éstas corresponden a menos de 10% de las cirugías. En las técnicas quirúrgicas limpias, que abarcan cerca de 75% del total, la frecuencia de una herida infectada es menor de 5%, por lo que no es necesario utilizar invariablemente antibióticos. En el caso de intervenciones para colocación de prótesis (p. ej., prótesis valvular, injerto vascular, prótesis articular), en la cirugía cardíaca y en la neurocirugía, las complicaciones de las infecciones son tan drásticas que en la actualidad la mayoría de los expertos concuerda en administrar quimioprofilaxia en estas indicaciones. Por supuesto, la aplicación de antibióticos como quimioprofilaxia durante una cirugía no reduce la necesidad de una técnica quirúrgica estéril.

Sobreinfecciones

Las personas que reciben dosis terapéuticas de un antibiótico sufren alteraciones en la población microbiana normal del aparato intestinal, respiratorio y genitourinario; por consiguiente, en algunos se produce una *sobreinfección*, que se define como la aparición de signos bacteriológicos y clínicos de una infección nueva durante el tratamiento de otra. Este fenómeno es relativamente común y potencialmente peligroso, puesto que el agente causal de la infección nueva puede ser una cepa farmacorresistente de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* y *Candida* u otros hongos. La causa de la sobreinfección es la eliminación de la influencia inhibidora de la flora normal, que produce sustancias antibacterianas y además compite por los nutrientes esenciales. Cuanto más amplio sea el espectro antibacteriano y más prolongado el periodo de tratamiento, tanto mayor será la alteración de la microflora normal y mayor la posibilidad de que predomine un solo microorganismo resistente que invade al hospedador y origina otra infección. *Por tanto, en lo posible, es importante elegir el antibiótico más específico y de menor espectro para tratar cualquier infección.*

La posibilidad de efectos nocivos después de la administración terapéutica o profiláctica de un antibiótico no debe desalentar al médico a administrarlo en cualquier situación en que esté claramente indicado. Sin embargo, debe evitar prescribir antibióticos en los casos donde no existe evidencia de infección.

Uso incorrecto de los antibióticos

La finalidad de este capítulo de introducción es establecer las bases para utilizar de manera más efectiva los antibióticos. Por tanto, vale la pena describir brevemente el uso incorrecto y el abuso de los antibióticos. Ciertas organizaciones como los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos han establecido varios pasos para mejorar el empleo de los antibióticos y prevenir la resistencia farmacológica y la transmisión de las infecciones (Anónimo, 2002a, 2002b).

Tratamiento de las infecciones que no responden. Una aplicación incorrecta común de estos fármacos es la infección en la que ya se ha comprobado por métodos experimentales y clínicos que no responde al tratamiento con antibióticos (Nyquist *et al.*, 1998). La mayor parte de las enfermedades causadas por virus es de tipo autolimitado y no responde a

Cuadro 42-1

Principios para la administración de antibióticos profilácticos en cirugía

Los antibióticos se administran entre 30 y 60 min antes de la incisión y a veces se repiten para mantener una concentración sérica efectiva durante un procedimiento prolongado. Casi siempre basta con una sola dosis preoperatoria. En algunos casos se considera la posibilidad de prolongar el tratamiento durante 24 h (p. ej., pacientes contaminados, intervenciones prolongadas, implantación de material protético)

TIPO DE CIRUGÍA	MICROORGANISMOS PROBABLES	MEDICAMENTOS RECOMENDADOS (DOSIS DE ADULTO)	MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN
		I. Limpia	
A. Torácica, cardíaca, vascular, ortopédica, neurocirugía	*S. aureus*,* estafilococo coagulasanegativo, bacilos gramnegativos, *Pseudomonas*	Cefazolina (1 g IV) Vancomicina* (1 g IV)	Durante la inducción de la anestesia
B. Oftálmica		Gotas oftálmicas de gentamicina o neomicina-gramacidina-polimixina B; fármacos múltiples a intervalos las primeras 24 h	
		II. Limpia-contaminada	
A. Cabeza y cuello (con posible penetración en la luz esofágica)	*S. aureus* y anaerobios de la cavidad bucal	Cefazolina (1 a 2 g IV) o clindamicina (600 mg IV) ± gentamicina (1.5 mg/kg IV)	Durante la inducción de la anestesia
B. Abdominal: colecistectomía y cirugía gastroduodenal o biliar de alto riesgo		Cefazolina (1 g IV)	Durante la inducción de la anestesia
C. Abdominal: apendicectomía		Cefoxitina o cefotetán (1 g IV)	Durante la inducción de la anestesia
D. Colorrectal: se recomienda realizar un lavado preoperatorio combinado con antibióticos		Solución de electrólitos Go-LYTELY (4 L)	La víspera de la cirugía
1. Profilaxia con antibióticos por vía oral		Estereato de eritromicina (1 g PO) *o* metronidazol (500 mg PO) ***más*** neomicina (1 g PO)	A las 13:00, 14:00 y 23:00 horas del día de la cirugía
2. Profilaxia con antibióticos por vía parenteral	Pacientes que no se sometieron a un lavado ni recibieron profilaxia oral deberán recibir antibióticos parenterales durante ≤24 h con cobertura de aerobios entéricos (incluyendo a *E. coli*, especies de *Klebsiella*) y anaerobios entéricos (incluyendo a *B. fragilis*, especies de *Clostridium*, cocos anaerobios y especies de *Fusobacterium*)	Cefotetán (1 g cada 12 h por 2 dosis) Ceftizoxima (1 g cada 12 h por 2 dosis) Cefoxitina (1 g cada 4 a 8 h por 3 dosis)	

(Continúa)

Cuadro 42–1

Principios para la administración de antibióticos profilácticos en cirugía (continuación)

TIPO DE CIRUGÍA	MICROORGANISMOS PROBABLES	MEDICAMENTOS RECOMENDADOS (DOSIS DE ADULTO)	MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN
II. Limpia-contaminada (continuación)			
E. Ginecológica			
1. Histerectomía vaginal o abdominal y cesárea de alto riesgo (únicamente después de un trabajo de parto o rotura de membranas)		Cefazolina (1 g IV)	Durante la inducción de la anestesia o luego de la ligadura del cordón
2. Aborto de alto riesgo del primer trimestre		Penicilina G (2 millones U IV) *o* doxiciclina (300 mg PO)	
3. Aborto de alto riesgo del segundo trimestre		Cefazolina (1 g IV)	
F. Urología		No se ha demostrado que los antibióticos profilácticos reduzcan la frecuencia de heridas infectadas después de cirugía urológica. La complicación posoperatoria más frecuente es la bacteriuria; únicamente los pacientes con evidencia de orina infectada deberán recibir tratamiento con antibióticos contra los microorganismos específicos aislados.	
III. Traumatismos y heridas contaminadas			
A. Extremidades	Cobertura antimicrobiana para estreptococo del grupo A, estafilococos y especies de *Clostridium*	Cefazolina (1 g cada 8 h IV) Vancomicina (1 g cada 12 h IV)†	
B. Rotura de víscera hueca: lesión abdominal o intestinal		Cefotetán (1 g cada 12 h) *o* ceftizoxima (1 g cada 12 h) *o* cefoxitina (1 g cada 6 h) *o* clindamicina (600 mg IV cada 8 h) + gentamicina (1.5 mg/kg IV cada 8 h)† durante ≤5 días	
C. Mordeduras (gatos y humanos)	Estreptococos aerobios y anaerobios de la piel y flora oral. Algunas infecciones por mordeduras de animales son producidas por *Pasteurella multocida*, que es sensible a la penicilina	Amoxicilina-clavulanato (750/125 mg cada 12 h durante 5 días *o* doxiciclina 100 mg PO cada 12 h durante 5 días)	

*Se recomienda para los hospitales con una prevalencia alta de infecciones por estafilococo resistente a la meticilina o alergia grave a los lactámicos β. †Para la alergia grave a los lactámicos β. *Abreviaturas:* IV, administración intravenosa; PO, vía oral.

ninguno de los antibióticos con que se cuenta hoy en día. Por tanto, el tratamiento antimicrobiano del sarampión, la parotiditis y por lo menos 90% de las infecciones respiratorias y muchas infecciones del aparato genitourinario es inefectivo y, por tanto, inútil.

Tratamiento de la fiebre de origen desconocido. La fiebre de origen desconocido en ocasiones persiste varios días, una semana o incluso más. A menudo se trata en forma incorrecta con antibióticos empíricos. La fiebre de corta duración, en ausencia de otros signos circunscritos, probablemente acompaña a una infección vírica indefinida. Los antibióticos son innecesarios y la fiebre se resuelve espontáneamente en una semana o menos. La fiebre que persiste dos semanas o más, a menudo llamada *fiebre de origen desconocido*, tiene una gran variedad de causas, de las cuales sólo 25% es de tipo infeccioso (de Kleijn *et al.*, 1997). Algunas de estas infecciones (p. ej., tuberculosis o micosis diseminadas) requieren algún antibiótico que no se utiliza con frecuencia en las infecciones bacterianas. Otras, como un absceso oculto, requieren drenaje quirúrgico o de un esquema prolongado a base de un tratamiento específico, como sucede en el caso de la endocarditis bacteriana. El uso incorrecto de un antibiótico puede encubrir una infección, retrasar el diagnóstico y, al provocar un cultivo negativo, evitar la identificación del agente causal. Las causas no infecciosas como enteritis regional, linfoma, carcinoma de células renales, hepatitis, conectivopatías vasculares y fiebre medicamentosa no responden a los antibióticos. El médico, en lugar de involucrarse en un esquema antimicrobiano empírico por una fiebre de origen desconocido, debería buscar su causa.

Posología incorrecta. Los errores posológicos son comunes y consisten en la frecuencia errónea de administración o el uso de una dosis excesiva o subterapéutica. Pese a que los antibióticos son los fármacos más seguros y menos tóxicos utilizados en la práctica médica, una cantidad excesiva puede originar efectos adversos graves, como convulsiones (p. ej., penicilina), daño vestibular (p. ej., aminoglucósidos) e insuficiencia renal (p. ej., aminoglucósidos), en particular en los pacientes con alteraciones en la excreción o metabolismo del fármaco. El empleo de una dosis demasiado reducida puede ocasionar fracaso terapéutico y provocar la aparición de resistencia microbiana.

Uso exclusivo e incorrecto de la antibioticoterapia. Las infecciones complicadas por la formación de un absceso, la presencia de tejido necrótico o la presencia de un cuerpo extraño no suelen curarse únicamente con la administración de un antibiótico. En estos casos, es tan importante drenar, desbridar y eliminar el cuerpo extraño como el tipo de antibiótico que se elige. Por ejemplo, el paciente con neumonía y empiema no suele responder incluso a las grandes dosis de un antibiótico eficaz a menos que se drene el líquido pleural infectado. El paciente con bacteriemia por *S. aureus* por un dispositivo intravascular seguirá con fiebre y hemocultivos positivos con el riesgo de morir a menos que se extraiga el dispositivo. Como regla general, cuando existe una gran cantidad de pus, tejido necrótico o un cuerpo extraño, el tratamiento más eficaz es un antibiótico en dosis correctas combinado con la cirugía correspondiente.

Falta de información bacteriológica apropiada. En el paciente hospitalizado a menudo se administra tratamiento antimicrobiano en ausencia de un resultado microbiológico que lo sustente. Los cultivos y tinciones de Gram del material infectado son demasiado esporádicos y los resultados, cuando se obtienen, no se toman en cuenta para seleccionar y aplicar el tratamiento. *Una medida para encubrir la imprecisión diagnóstica es combinar con frecuencia varios antibióticos de amplio espectro*. Los fármacos se seleccionan más por hábito que por indicaciones específicas y las dosis utilizadas son de rutina, en lugar de individualizarse de acuerdo con la situación clínica, la información microbiológica y las consideraciones farmacológicas descritas en éste y los capítulos siguientes de la presente sección.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. The choice of antibacterial drugs. *Med. Lett. Drugs. Ther.*, **2001,** *43*:69–78.

Anónimo. Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *M.M.W.R.*, **2002a,** *51*:RR-16.

Anónimo. Guideline for the prevention of intravascular catheter-related infections. *M.M.W.R.*, **2002b,** *51*:RR-10.

Arthur, M., Courvalin, P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993,** *37*: 1563–1571.

Barclay, M.L., Kirkpatrick, C.M., Begg, E.J. Once daily aminoglycoside therapy: Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:89–98.

Barriere, S.L. Bacterial resistance to β-lactams, and its prevention with combination antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy*, **1992,** *12*:397–402.

Beaber, J.W., Hochhut, B., and Waldor, M.K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature*, **2004,** *427*:72–74.

Bertrand, T., Eady, N.A., and Jones, J.N., *et al*. Crystal structure of *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase. *J. Biol. Chem.*, **2004,** *1*:1.

Bratzler, D.W., Houck, P.M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *38*:1706–1715.

Bush, K. New β-lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *32*:1085–1089.

Carpenter, C.F., Chambers, H.F. Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *38*:994–1000.

Chopra, I., O'Neill, A.J., and Miller, K. The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria. *Drug Resist. Update*, **2003,** *6*:137–145.

Craig, W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *26*:1–10.

Dajani, A.S., Taubert, K.A., Wilson, W., *et al*. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA*, **1997,** *277*:1794–1801.

Davies, J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, **1994,** *264*:375–382.

de Kleijn, E.M., Vandenbroucke, J.P., van der Meer, J.W. Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine*, **1997,** *76*:392–400.

Fluit, A.C., Schmitz, F.J. Resistance integrons and super-integrons. *Clin. Microbiol. Infect.*, **2004,** *10*:272–288.

Goodman, M.F. Error-prone repair DNA polymerases in prokaryotes and eukaryotes. *Ann. Rev. Biochem.*, **2002,** *71*:17–50.

Gordon, M.A. Banda, H.T., *et al*. Non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: High mortality and frequent recrudescence. *AIDS*, **2002,** *16*:1633–1641.

Hilf, M., Yu, V.L., Sharp, J., *et al*. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am. J. Med.*, **1989,** *87*:540–546.

Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1997,** *40*:135–136.

Hooper, D.C. Fluoroquinolone resistance among gram-positive cocci. *Lancet Infect. Dis.*, **2002,** *2*:530–538.

Kaplan, J.E., Masur, H., and Holmes K.K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons: Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *M.M.W.R. Recomm. Rep.*, **2002,** *51*(RR-8):1–52.

Katayama, Y., Ito, T., and Hiramatsu, K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44*:1549–1555.

Konig, C., Simmen, H.P., Blaser, J. Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid—implications for bactericidal activity of antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1998,** *42*:227–232.

Leibovici, L., Paul, M., Poznanski, O., *et al*. Monotherapy versus β-lactam–aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: A prospective, observational study. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *41*:1127–1133.

Leid, J.G., Shirtliff, M.E., Costerton, J.W., and Stoodly, A.P. Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to *Staphylococcus aureus* biofilms. *Infect. Immun.*, **2002,** *70*:6339–6345.

Lewis, K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001,** *45*:999–1007.

Li, X.Z., Nikaido, H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*, **2004,** *64*:159–204.

Lim, D., Strynadka, N.C. Structural basis for the β-lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Struct. Biol.*, **2002,** *9*:870–876.

Mahillon, J., Chandler, M. Insertion sequences. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **1998,** *62*:725–774.

Murray, B.E. β-Lactamase-producing enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1992,** *36*:2355–2359.

Murray, B.E. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:710–721.

Naimi, T.S., LeDell, K.H., Como-Sabett, K., *et al*. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*, **2003,** *290*:2976–2984.

Nakajima, Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J. Infect. Chemother.*, **1999,** *5*:61–74.

Nosanchuk, J.D., Cleare, W., Franzot, S.P., Casadevall, A. Amphotericin B and fluconazole affect cellular charge, macrophage phagocytosis, and cellular morphology of *Cryptococcus neoformans* at subinhibitory concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:233–239.

Nyquist, A.C., Gonzales, R., Steiner, J.F., Sande, M.A. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*, **1998,** *279*:875–877.

Paul, M., Benuri-Stibiger, I., Soares-Weiser K., and Leibovici, L. β-Lactam monotherapy versus β-lactam–aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br. Med. J.*, **2004,** *328*:668.

Quagliarello, V.J., Scheld, W.M. Treatment of bacterial meningitis. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *336*:708–716.

Riska, P.F., Jacobs, W.R., Jr., *et al*. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2000,** *4*(2 suppl 1): S4–S10.

Rybak, M.J., Abate, B.J., Kang, S.L., *et al*. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:1549–1555.

Rybak, M.J., McGrath, B.J. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections: Guidelines for the clinician. *Drugs*, **1996,** *52*:390–405.

Smith, T.L., Pearson, M.L., Wilcox, K.R., *et al*. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide–Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *340*:493–501.

Spratt, B.G. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, **1994,** *264*:388–393.

Strom, B.L., Abrutyn, E., Berlin, J.A., *et al*. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: A population-based, case-control study. *Ann. Intern. Med.*, **1998,** *129*:761–769.

Täuber, M.G., Kunz, S., Zak, O., Sande, M.A. Influence of antibiotic dose, dosing interval and duration of therapy on outcome in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1989,** *33*:418–423.

Taylor, J.L., Zagari, M., Murphy, K., Freston, J.W. Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch. Intern. Med.*, **1997,** *157*:87–97.

van der Horst, C.M., Saag, M.S., Cloud, G.A., *et al*. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *337*:15–21.

Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M.C., *et al*. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: Worldwide emergence. *Emerg. Infect. Dis.*, **2003,** *9*:978–984.

Weigel, L.L., Clewell, D.B., Gill, S.K., *et al*. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, **2003,** *302*:1569–1571.

Wilson, W.R., Karchmer, A.W., Dajani, A.S., *et al*. Antimicrobial treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA*, **1995,** *274*:1706–1713.

Zimmerli, W., Widmer, A.F., Blatter, M., Frei, R., Ochsner, P.E. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized, controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*, **1998,** *279*:1537–1541.

CAPÍTULO 43

SULFONAMIDAS, TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL, QUINOLONAS Y FÁRMACOS CONTRA INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

William A. Petri, Jr.

SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas fueron los primeros quimioterapéuticos eficaces que se utilizaron por vía sistémica para prevenir y curar infecciones bacterianas en el ser humano. La enorme relevancia que revistió su descubrimiento para la medicina y la salud pública, y su aplicación muy extensa, se reflejaron rápidamente en una notable disminución de las cifras de morbilidad y mortalidad de infecciones tratables. El advenimiento de la *penicilina* y de los antibióticos disminuyó la utilización de las sulfonamidas y, en la actualidad, ocupan un sitio relativamente menor dentro del arsenal terapéutico del médico. Aun así, la introducción de la combinación de *trimetoprim* y *sulfametoxazol* a mediados del decenio de 1970 ha dado un nuevo realce al uso de las sulfonamidas en la profilaxia o tratamiento de infecciones microbianas específicas.

Antecedentes históricos. Las investigaciones realizadas en la I. G. Farbenindustrie originaron, en 1932, la patente del PRONTOSIL y de otros colorantes azo que contienen un grupo sulfonamida. Animado al enterarse de que los colorantes azo sintéticos habían sido investigados por su acción contra el estreptococo, Domagk experimentó con los nuevos compuestos y observó cierta protección en los ratones con infecciones estreptocócicas y de otro tipo que recibían PRONTOSIL. En 1933 Foerster publicó el primer estudio clínico; administró PRONTOSIL a un lactante de 10 meses de edad con septicemia estafilocócica y logró una curación impresionante. En otras regiones se prestó muy poca importancia a estos adelantos en la antibioticoterapia hasta que Colebrook y Kenny, así como Buttle *et al.*, publicaron resultados clínicos favorables con el uso de PRONTOSIL y su metabolito activo, sulfanilamida, en la fiebre puerperal y las meningocócicas. Estas dos publicaciones incitaron a la profesión médica a internarse en el nuevo campo de la antibioticoterapia y muy pronto abundaron los artículos clínicos y experimentales. Luego surgieron diuréticos, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, y el hipoglucemiante sulfonilurea, gracias a las observaciones realizadas con las sulfonamidas. En 1938 se otorgó a Domagk el Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento del valor terapéutico del PRONTOSIL.

Propiedades químicas. Es por las razones expuestas que el término *sulfonamida* se adoptó como nombre genérico de los derivados de la *para*-aminobenzenosulfonamida (sulfanilamida); las fórmulas estructurales de los principales miembros de dicha clase se incluyen en la figura 43-1. Muchos de ellos son relativamente insolubles en agua, pero sus sales sódicas son bastante solubles. Los requisitos estructurales mínimos para la acción antibacteriana se resumirían en la propia sulfanilamida. El grupo $-SO_2NH_2$ no es esencial en sí, pero la característica importante es que el azufre está ligado directamente al anillo bencénico. El grupo para-NH_2 (cuyo nitrógeno se llama hoy N4) es esencial y puede sustituirse sólo por radicales que se transformen *in vivo* en grupo amino libre. Las sustituciones en el grupo amida NH_2 (cuyo N se ha designado N1) originan efectos variables en la actividad antibacteriana de la molécula. No obstante, la sustitución del núcleo aromático heterocíclico en N1 genera compuestos extraordinariamente potentes.

Efectos en microorganismos

Las sulfonamidas poseen muy diversas actividades antimicrobianas contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, dado el constante aumento del número de cepas resistentes en los últimos años, la utilidad de los antimicrobianos se ha reducido. En términos generales, las sulfonamidas ejercen sólo un efecto bacteriostático, y los mecanismos de defensa celular y humoral del hospedador son esenciales para erradicar finalmente la infección.

Espectro antibacteriano. La resistencia a las sulfonamidas es cada vez más problemática. Los microorganismos que pueden ser susceptibles *in vitro* a ellas comprenden *Strepto-*

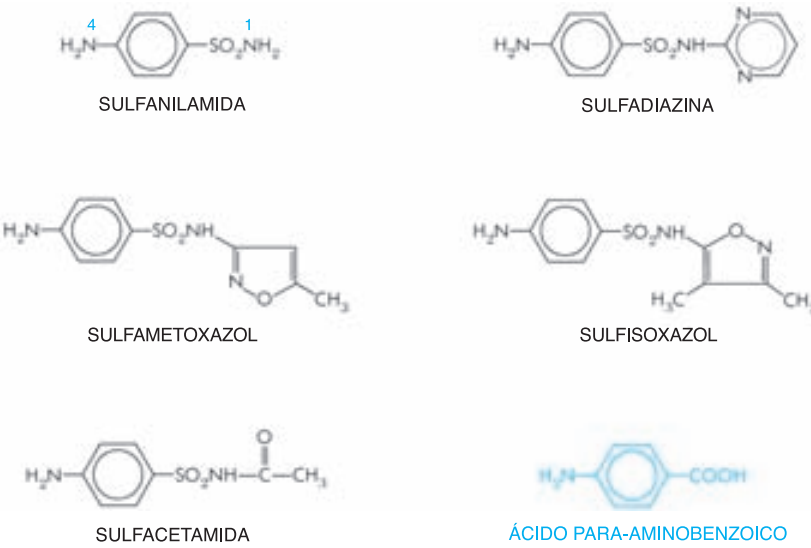


Figura 43-1. ***Fórmulas estructurales de algunas sulfonamidas y del ácido para-aminobenzoico.*** El N del grupo para-NH_2 ha sido designado N4, y el de la amida NH_2, N1.

coccus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Nocardia, Actinomyces, Calymmatobacterium granulomatis y *Chlamydia trachomatis.* Las concentraciones inhibidoras mínimas (*minimal inhibitory concentrations,* MIC) varían entre 0.1 µg/ml, en el caso de *C. trachomatis*, y 4 a 64 µg/ml en el de *Escherichia coli*. Las cifras plasmáticas máximas del fármaco alcanzables *in vivo* son de 100 a 200 µg/mililitro.

Durante muchos años, las sulfonamidas se utilizaron con buenos resultados para combatir infecciones meningocócicas, pero en la actualidad la mayor parte de las cepas de *Neisseria meningitidis* de los grupos serológicos B y C, aisladas en Estados Unidos, y las del grupo A, identificadas en otros países, son resistentes. Prevalece una situación similar con respecto a *Shigella.* Las cepas de *E. coli* aisladas de personas con infecciones de vías urinarias (adquiridas en la comunidad) suelen ser resistentes a las sulfonamidas, de manera que ya no constituyen los fármacos más indicados contra dichas infecciones.

Mecanismo de acción. Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido *para*-aminobenzoico (para-*aminobenzoic acid,* PABA) y, por tal razón, impiden que la bacteria utilice de manera normal el PABA en la síntesis de ácido fólico (ácido pteroilglutámico). De modo más específico, las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la sintetasa de dihidropteroato, la enzima bacteriana que incorpora PABA en el ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico (fig. 43-2). Los microorganismos sensibles sintetizan su propio ácido fólico; no son afectadas las bacterias que usan al ácido fólico preformado. La bacteriostasis inducida por las sulfonamidas es antagonizada en forma competitiva por PABA. Ellas no afectan las células de mamífero por este mecanismo porque necesitan ácido fólico preformado y no lo sintetizan; por tal razón, son similares a las bacterias no sensibles a sulfonamidas que utilizan ácido fólico preformado.

Sinergistas de sulfonamidas. Uno de los medicamentos más activos con efecto sinérgico al emplearlo con una sulfonamida es el trimetoprim (*véanse* Bushby y Hitchings, 1968). Se trata de un inhibidor competitivo potente y selectivo de la reductasa de dihidrofolato microbiana, la enzima que reduce el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Se necesita esta forma reducida de ácido fólico para reacciones de transferencia de un solo carbono. Por esa razón, la administración simultánea de una sulfonamida y de trimetoprim induce bloqueos seriados en la vía por la que los microorganismos sintetizan tetrahidrofolato a partir de moléculas precursoras (fig. 43-2). Se ha corroborado la hipótesis de que la combinación mencionada posee efectos antimicrobianos sinérgicos *in vitro* e *in vivo* (*véase* más adelante en el presente capítulo).

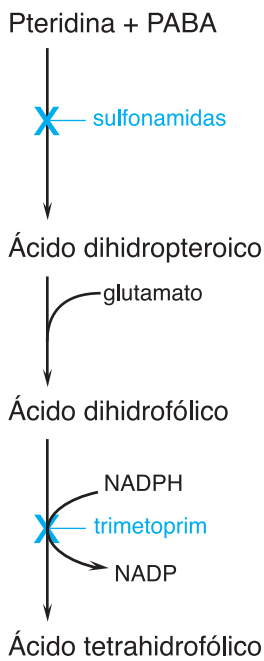


Figura 43-2. ***Etapas en el metabolismo de folato bloqueadas por sulfonamidas y trimetoprim.*** NADP, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina *(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate);* NADPH, forma reducida de NADP.

Resistencia bacteriana adquirida a las sulfonamidas. Se supone que esta resistencia se produce por mutación y selección aleatorias o por transferencia mediante plásmidos (*véase* cap. 42). Una vez que ha alcanzado su máximo, suele persistir y ser irreversible, particularmente cuando se produce *in vivo*. La resistencia adquirida a una sulfonamida casi nunca incluye resistencia cruzada a compuestos quimioterapéuticos de otras clases. La aparición *in vivo* de resistencia tiene escaso o nulo efecto en las características de virulencia o antigénicas de los microorganismos.

La resistencia a las sulfonamidas quizá resulte de la alteración de la constitución enzimática de una bacteria; tal modificación se caracteriza por: 1) menor afinidad hacia las sulfonamidas por parte de la sintasa de dihidropteroato; 2) decremento de la permeabilidad bacteriana o flujo de salida activo del fármaco; 3) una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial, o 4) mayor producción de un metabolito esencial o de un antagonista del compuesto. Por ejemplo, algunos estafilococos resistentes sintetizan 70 veces más PABA que las cepas originales sensibles. Sin embargo, la mayor producción del ácido mencionado no es un signo constante en las bacterias resistentes a sulfonamida, y las mutantes resistentes pueden poseer enzimas de la síntesis de folato que las sulfonamidas no inhiben con tanta facilidad. La resistencia mediada por plásmido se debe a sintasa de dihidropteroato farmacorresistente, codificada por plásmido.

Absorción, biotransformación y excreción

Salvo las sulfonamidas sintetizadas especialmente para ejercer efectos locales en el intestino (*véase* cap. 38), los fármacos de esta categoría se absorben en las vías gastrointestinales. Se sabe que se absorbe de 70 a 100% de la dosis oral y la sulfonamida se detecta en la orina 30 min luego de su consumo. En cuestión de 2 a 6 h, aparecen valores plasmáticos máximos según el tipo de fármaco. El intestino delgado es el órgano principal de absorción, pero parte del medicamento se absorbe en el estómago. Es variable y poco fiable la absorción en otros sitios como vagina, vías respiratorias o piel excoriada, pero una cantidad suficiente puede penetrar en el organismo hasta causar reacciones tóxicas en sujetos sensibles, o producir sensibilización.

Todas las sulfonamidas se ligan en grado variable a proteínas plasmáticas y, en particular, a la albúmina. La magnitud de la unión depende de la hidrofobia de un fármaco particular y de su pK_a; a pH fisiológico, los fármacos con pK_a alto muestran poca unión a proteínas y *viceversa*.

Las sulfonamidas se difunden por todos los tejidos corporales. La fracción difusible de sulfadiazina se distribuye de modo uniforme en el agua corporal total, en tanto que el *sulfisoxazol* queda confinado más bien al espacio extracelular. Las sulfonamidas se difunden fácilmente en líquidos pleural, peritoneal, sinovial, ocular y otros similares, en los que pueden alcanzar concentraciones de 50 a 80% de la que se mida simultáneamente en sangre. El contenido proteínico de los líquidos mencionados es pequeño y, por tal razón, el fármaco aparece en la forma activa no ligada.

Después de la administración sistémica de dosis adecuadas, la *sulfadiazina* y el sulfisoxazol alcanzan concentraciones en líquido cefalorraquídeo eficaces en las infecciones meníngeas. En estado de equilibrio estable, la concentración varía de 10 a 80% de la observada en sangre. No obstante, por la aparición de microorganismos resistentes a sulfonamidas, estos medicamentos se utilizan sólo en contadas ocasiones contra la meningitis.

Las sulfonamidas penetran fácilmente hacia la placenta y llegan a la circulación fetal; la concentración que logran en los tejidos del neonato es suficiente para ejercer sus efectos antibacterianos y tóxicos.

Las sulfonamidas presentan alteraciones metabólicas *in vivo*, en particular en el hígado. El principal derivado metabólico es la sulfonamida con acetilación en N4. Es inconveniente la acetilación que surge en diferente magnitud para cada medicamento porque los productos resultantes carecen de actividad antibacteriana, pero aun así no pierden las capacidades tóxicas de la sustancia original.

Las sulfonamidas se eliminan del organismo, en parte en la forma original sin cambios, y en parte en forma de productos metabólicos. La fracción de mayor magnitud se excreta por orina, y su periodo de semieliminación depende de la función renal. En la orina ácida, las antiguas sulfonamidas son insolubles y a veces se precipitan, de modo que producen depósitos cristalinos que causan obstrucción de vías urinarias (*véase* más adelante en el presente capítulo). Cantidades pequeñas de los fármacos se eliminan en heces, bilis, leche materna y otras secreciones.

Propiedades farmacológicas de sulfonamidas individuales

Las sulfonamidas se clasifican en cuatro grupos de acuerdo con las tasas de absorción y excreción: 1) compuestos que se absorben y se excretan pronto, como sulfisoxazol y sulfadiazina; 2) medicamentos que se absorben muy poco cuando se administran por vía oral y son activos en el interior del intestino, como la *sulfasalazina;* 3) sustancias utilizadas más bien localmente, como *sulfacetamida, mafenida* y *sulfadiazina argéntica,* y 4) agentes de acción prolongada, como *sulfadoxina* que se absorbe pronto, pero que se excreta lentamente (cuadro 43-1).

Sulfonamidas de absorción y excreción rápidas. *Sulfisoxazol.* El *sulfisoxazol* (GANTRISIN, otros) es una sulfonamida de absorción y excreción rápidas y con excelente actividad antibacteriana. Su alta solubilidad permite evitar gran parte de la toxicidad renal propia de las antiguas sulfonamidas, de modo que ha sido sustituida más bien por compuestos menos solubles.

El sulfisoxazol se liga ampliamente a proteínas plasmáticas. Después de ingerir una dosis de 2 a 4 g se alcanzan, en un plazo de 2 a 4 h, concentraciones plasmáticas máximas de 110 a 250 µg/m1. De 28 a 35% del sulfisoxazol en sangre y alrededor de 30% del que hay en orina aparecen en la forma acetilada. Cerca de 95% de una dosis se excreta por riñones en 24 h. Por tanto, las cantidades del medicamento en orina rebasan con creces las de la sangre y pueden ser bactericidas. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente un tercio de la presente en sangre.

El *acetilsulfisoxazol* es insípido, de manera que su presentación oral se utiliza frecuentemente en los niños. Este fármaco se combina con *etilsuccinato de eritromicina* (PEDIAZOLE, otros) en los niños con otitis media. La orina adquiere una coloración naranja rojiza por la presencia de fenazopiridina, colorante con esa tonalidad.

Cuadro 43-1
Clases de sulfonamidas

CLASE	SULFONAMIDA	SEMIVIDA PLASMÁTICA EN HORAS
De absorción y excreción rápidas	Sulfisoxazol	5-6
	Sulfametoxazol	11
	Sulfadiazina	10
De absorción escasa, pero activa en la luz intestinal	Sulfasalazina	—
De uso local	Sulfacetamida	—
	Sulfadiazina argéntica	—
De acción prolongada	Sulfadoxina	100-230

Menos de 0.1% de quienes reciben sulfisoxazol presentan reacciones tóxicas graves. Los efectos adversos resultan similares a los que siguen a la administración de otras sulfonamidas, según se explica más adelante. Por su solubilidad relativamente alta en orina, en comparación con la sulfadiazina, muy pocas veces origina hematuria o cristaluria (0.2 a 0.3%). No obstante, las personas que lo ingieren deben consumir una cantidad adecuada de agua. Al igual que todas las sulfonamidas que se absorben, ha de utilizarse con cautela en individuos con deterioro de la función renal. A semejanza de las demás sulfonamidas, el sulfisoxazol puede generar reacciones de hipersensibilidad, algunas fatales. Muchos clínicos lo prefieren sobre otras sulfonamidas cuando convienen la absorción y excreción rápidas.

Sulfametoxazol. Es un congénere muy afín del sulfisoxazol, pero son más lentas su absorción por intestino y su excreción por orina. Se administra por vía oral contra infecciones generalizadas y de vías urinarias. Es importante tener precauciones para evitar su cristaluria debido al gran porcentaje de su forma acetilada relativamente insoluble en orina. Las indicaciones clínicas para usarlo son iguales a las del sulfisoxazol y también se le distribuye en combinaciones en dosis fijas con trimetoprim (*véase* más adelante en el presente capítulo).

Sulfadiazina. Se absorbe rápidamente en las vías gastrointestinales después de su administración y alcanza concentraciones máximas en sangre a las 3 a 6 h de darse una sola dosis. Luego de ingerir una dosis de 3 g, las cifras plasmáticas máximas alcanzan 50 μg/ml. Casi 55% del producto se liga a proteínas plasmáticas en concentraciones de 100 μg/ml, en condiciones normales. Se alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo luego de 4 h de haber ingerido una sola dosis de 60 mg/kg de peso corporal.

La sulfadiazina se excreta con mucha facilidad a través de los riñones en sus variantes libre y acetilada, al principio con rapidez y después con lentitud, en un lapso de dos a tres días. Se detecta en la orina hasta 30 min después de haber sido ingerida. Quince a 40% de la sulfadiazina excretada se encuentra en la forma acetilada. Dicha variante del medicamento se excreta con mayor facilidad que la fracción libre, y la administración de alcalinos apremia la eliminación renal de una y otra formas al disminuir todavía más su resorción tubular.

En adultos y niños que reciben sulfadiazina, hay que tomar todas las precauciones para lograr la ingestión de líquidos adecuada para producir diuresis de 1 200 ml en adultos, y un volumen correspondiente en niños. De no lograr lo anterior, puede administrarse bicarbonato de sodio con objeto de aminorar el peligro de cristaluria.

Sulfonamidas poco absorbibles. La sulfasalazina (AZULFIDINE) casi no se absorbe en las vías gastrointestinales. Se usa en la terapéutica de colitis ulcerosa y enteritis regional, pero tienden a surgir recidivas en alrededor de 33% de los enfermos cuya respuesta inicial fue satisfactoria. Los *corticosteroides* son más eficaces para tratar ataques agudos, pero se prefiere aquélla para tratar cuadros leves o moderadamente intensos de colitis ulcerosa (*véase* cap. 38). También se utiliza como fármaco de primera elección en el tratamiento de casos relativamente leves de enteritis regional y colitis granulomatosa. Las bacterias intestinales desdoblan la sulfasalazina en *sulfapiridina*, la cual es una sulfonamida activa que se absorbe y se excreta con el tiempo por la orina y *5-aminosalicilato*, que alcanza concentraciones altas en heces. Este último compuesto es el fármaco eficaz en la enteropatía inflamatoria, en tanto que la sulfapiridina es la que causa gran parte de la toxicidad. Entre las reacciones tóxicas están la anemia de cuerpos de Heinz, la hemólisis aguda en sujetos con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato y agranulocitosis. Incluso en 20% de individuos que reciben la sulfasalazina, surgen náusea, fiebre, artralgias y erupciones; la desensibilización ha sido eficaz. La sulfasalazina puede causar una infecundidad reversible en varones, debido a cambios del número y morfología de los espermatozoides. No hay datos de que el compuesto altere la microflora intestinal de individuos con colitis ulcerosa.

Sulfonamidas para uso local. ***Sulfacetamida.*** Se trata de un derivado N1-acetil-sustituido de la *sulfanilamida*. Su solubilidad acuosa (1:140) es unas 90 veces mayor que la de la sulfadiazina. Las soluciones de la sal sódica del medicamento (ISOPTO-CETAMIDE, otros) se usan ampliamente en el tratamiento de infecciones de los ojos. La sulfonamida local para casi todos los fines no se administra por su ineficacia y gran peligro de sensibilización, pero la sulfacetamida tiene algunas ventajas. Las concentraciones acuosas muy grandes no irritan al ojo y son eficaces contra microorganismos sensibles. La solución al 30% de la sal sódica tiene pH de 7.4, en tanto que las soluciones de sales sódicas de otras sulfonamidas son altamente alcalinas. El fármaco penetra en líquidos y tejidos del ojo, donde alcanza concentraciones altas. Son infrecuentes las reacciones de sensibilidad a la sulfacetamida, pero es mejor no utilizarla en personas con hipersensibilidad a las sulfonamidas.

Sulfadiazina argéntica (SILVADENE, otros). Inhibe la proliferación *in vitro* de casi todas las bacterias y hongos patógenos, incluidas algunas especies resistentes a las sulfonamidas. Se utiliza en aplicación local para disminuir la colonización microbiana y la incidencia de infecciones de quemaduras. No debe utilizarse para tratar una infección profunda establecida. La plata es liberada con lentitud del preparado, en concentraciones que son selectivamente tóxicas para los microorganismos. Sin embargo, las bacterias pueden presentar resistencia a la sulfadiazina argéntica. Si bien se absorbe poca plata, la concentración de sulfadiazina en plasma alcanza valores terapéuticos si hay daño de una gran área de superficie. Son poco frecuentes las reacciones adversas e incluyen ardor, erupciones y prurito. Según muchas autoridades en la materia, la sulfadiazina argéntica constituye uno de los medicamentos más indicados para evitar la infección de quemaduras.

Mafenida. Esta sulfonamida (*α*-amino-*p*-tolueno-sulfonamida) se distribuye en forma de crema de *acetato de mafenida* (SULFAMYLON); es eficaz y se aplica localmente para evitar la colonización de quemaduras por una gran variedad de bacterias gramnegativas y grampositivas. Es mejor no utilizarla en el tratamiento de infecciones profundas establecidas. La infección añadida causada por *Candida* a veces constituye un problema. La crema se aplica una o dos veces al día en una capa de 1 a 2 mm sobre la piel quemada. Es importante, antes de cada nueva aplicación, limpiar la herida y eliminar detritos. El tratamiento se continúa hasta que sea posible colocar un injerto de piel. La mafenida se absorbe

pronto a nivel sistémico y se transforma en *para*-carboxibenzenosulfonamida. Los estudios de absorción en la superficie quemada señalan que en 2 a 4 h se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas. Entre los efectos adversos están dolor intenso en los sitios de aplicación, reacciones alérgicas y pérdida de líquido por evaporación desde la superficie quemada porque no se utilizan apósitos. El fármaco y su metabolito primario inhiben la anhidrasa carbónica y la orina se alcaliniza. Puede sobrevenir acidosis metabólica, con taquipnea e hiperventilación compensadoras; estos efectos restringen la utilidad de la mafenida.

Sulfonamidas de acción prolongada. La *sulfadoxina* (N1-[5,6-dimetoxi-4-pirimidinil] sulfanilamida) es una sulfonamida con semivida particularmente larga (siete a nueve días). Se utiliza en combinación con *pirimetamina* (500 mg de sulfadoxina más 25 mg de pirimetamina en la forma de FANSIDAR) en la profilaxia y tratamiento de paludismo por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a *mefloquina* (*véase* cap. 39). Ante las reacciones graves y a veces fatales que ocasiona, incluido síndrome de Stevens-Johnson, es necesario utilizarla en profilaxia sólo cuando es grande el peligro de paludismo resistente.

Tratamiento con sulfonamidas

El número de trastornos en que son útiles las sulfonamidas y en que constituyen los productos de primera elección ha disminuido netamente con la síntesis de antimicrobianos más eficaces y el incremento gradual de la resistencia de diversas especies bacterianas. Sin embargo, su empleo ha crecido desde que se introdujo en clínica la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol.

Infecciones de vías urinarias. Un porcentaje importante de las infecciones de vías urinarias en muchas partes del mundo es causado por microorganismos resistentes a las sulfonamidas, razón por la que no constituyen medicamentos de primera elección. Los compuestos preferentes son trimetoprim-sulfametoxazol, una quinolona, trimetoprim, *fosfomicina* o *ampicilina*. No obstante, puede utilizarse eficazmente el sulfisoxazol en zonas donde no es grande la prevalencia de patógenos resistentes, o cuando se sabe que el microorganismo causal es sensible a ellas. La dosis usual es de 2 a 4 g, seguida al principio por 1 a 2 g por vía oral, cuatro veces al día, durante cinco a 10 días. Las personas con pielonefritis aguda, fiebre alta y otras manifestaciones generales intensas están en riesgo de bacteriemia y choque. Por tanto, no deben recibir sulfonamidas.

Nocardiosis. Las sulfonamidas son útiles en la terapéutica de infecciones por especies de *Nocardia.* Se han señalado diversos casos de restablecimiento completo después de tratamiento correcto con un producto de esta índole. Se puede administrar sulfisoxazol o sulfadiazina en dosis de 6 a 8 g/día. Las concentraciones de fármacos en plasma deben ser de 80 a 160 µg/ml, y este plan posológico se continúa durante varios meses después de haber controlado todas las manifestaciones de la enfermedad. Se ha recomendado administrar una sulfonamida con un segundo antibiótico, en particular en casos avanzados; para tal fin se sugieren ampicilina, eritromicina o *estreptomicina*. La reacción o mejoría clínica y los resultados de los antibioticogramas son útiles para escoger el segundo fármaco. No obstante, cabe destacar que no existen datos clínicos que demuestren que la terapéutica combinada sea mejor que la sulfonamida sola. El trimetoprim-sulfametoxazol también ha sido eficaz; algunas autoridades en la materia lo consideran el medicamento más indicado en estos casos.

Toxoplasmosis. La combinación de *pirimetamina* y sulfadiazina es el tratamiento más conveniente contra la toxoplasmosis (Montoya y Remington, 2000) (*véase* cap. 40). La pirimetamina se administra en una dosis inicial de 75 mg, seguida de 25 mg/día por vía oral, con 1 g de sulfadiazina también oral, cada 6 h, y además 10 mg por vía oral de ácido folínico diario, por tres a seis semanas como mínimo. Todos los días los enfermos deben recibir por lo menos 2 L de líquidos orales para evitar cristaluria durante el tratamiento.

Uso de sulfonamidas para profilaxia. Las sulfonamidas poseen igual eficacia que la penicilina oral para evitar infecciones estreptocócicas y recidivas de fiebre reumática en sujetos sensibles. A pesar de su eficacia en la profilaxia a largo plazo de la fiebre reumática, su toxicidad y la posibilidad de infección por estreptococos farmacorresistentes las tornan menos convenientes que la penicilina para dicha finalidad. No obstante, deben utilizarse sin vacilaciones en individuos hipersensibles a ésta. Si surgen respuestas adversas, casi siempre lo hacen en las primeras ocho semanas de tratamiento; después, son infrecuentes las reacciones graves. Conviene hacer cuantificaciones leucocitarias una vez cada semana en las primeras ocho semanas.

Reacciones adversas de las sulfonamidas

Los efectos adversos después de administrar sulfonamidas son innumerables y variados; tienen una incidencia global cercana a 5%. Algunas formas de toxicidad tal vez dependan de diferencias personales en su metabolismo (Shear *et al.*, 1986).

Alteraciones de vías urinarias. El peligro de cristaluria fue relativamente grande con las antiguas sulfonamidas menos solubles, pero es muy pequeña la incidencia del problema con productos más solubles como el sulfisoxazol. Ha surgido cristaluria en individuos deshidratados con SIDA que reciben sulfadiazina contra encefalitis por *Toxoplasma.* El ingreso de líquidos debe asegurar un volumen diario de orina de 1 200 ml por lo menos (en adultos). En algunos casos conviene alcalinizar la orina si su volumen o su pH es extraordinariamente bajo (muy ácida), porque la solubilidad del sulfisoxazol aumenta sobremanera con incrementos mínimos de pH.

Trastornos del sistema hematopoyético. *Anemia hemolítica aguda.* No se ha dilucidado en detalle el mecanismo de la anemia hemolítica aguda que surge con las sulfonamidas. En algunos casos se ha pensado que se trata de un fenómeno de sensibilización y, en otros, la hemólisis se ha relacionado con una deficiente actividad de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. La anemia mencionada es infrecuente después de usar sulfadiazina (0.05%), si bien se desconoce su incidencia exacta después de usar sulfisoxazol.

Agranulocitosis. En alrededor de 0.1% de los pacientes que reciben sulfadiazina se observa agranulocitosis; puede aparecer después de consumir otras sulfonamidas. Es posible que se necesite el transcurso de semanas o meses después de interrumpir el uso de sulfonamida para que se normalice el número de granulocitos, pero casi todos los enfermos muestran recuperación espontánea con medidas de sostén.

Anemia aplásica. En muy raros casos, la administración de sulfonamidas concurre con supresión completa de la actividad de la médula ósea, con anemia, granulocitopenia y trombocitopenia profundas. Este fenómeno, que parece derivar del efecto mielotóxico directo, puede ser fatal. Sin embargo, en individuos con reserva limitada de la médula ósea (p. ej., con SIDA o que reciben quimioterapéuticos mielosupresores) es muy común la supresión reversible de la médula.

Reacciones de hipersensibilidad. La incidencia de otras reacciones de hipersensibilidad es muy variable. Entre las manifestaciones mucocutáneas atribuidas a sensibilización sulfonamídica están erup-

ciones morbiliforme, escarlatínica, urticariana, erisipeloide, penfigoide, purpúrica y petequial; eritemas nudoso y multiforme del tipo de Stevens-Johnson; síndrome de Behçet; dermatitis exfoliativa, y fotosensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad ocurren con mayor frecuencia después de la primera semana de tratamiento, pero a veces lo hacen más tempranamente en individuos con sensibilización previa. A menudo coexisten fiebre, malestar generalizado y prurito. La incidencia de efectos dérmicos adversos es de aproximadamente 2% con sulfisoxazol aunque enfermos de SIDA presentan una frecuencia mayor de erupciones con las sulfonamidas. Días después de administrar estos productos, puede surgir un síndrome similar a la enfermedad del suero. La fiebre medicamentosa es una manifestación adversa frecuente del tratamiento con sulfonamidas y la incidencia con sulfisoxazol es de casi 3 por ciento.

Menos de 0.1% de los enfermos padece necrosis focal o difusa del hígado por toxicidad directa del fármaco o sensibilización. Tres a cinco días después de iniciar la administración de la sulfonamida aparecen cefalalgia, náusea, vómito, fiebre, hepatomegalia, ictericia y datos de disyunción hepatocelular en los estudios de laboratorio, y el síndrome puede evolucionar a atrofia amarilla aguda y muerte.

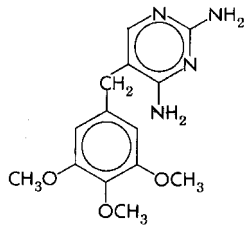
Reacciones diversas. Uno a dos por ciento de quienes reciben sulfonamidas padecen anorexia, náusea y vómito; dichas manifestaciones clínicas tal vez tengan su origen en trastornos del sistema nervioso central. La administración de sulfonamidas a neonatos, en particular a prematuros, puede hacer que se desplace la bilirrubina desde la albúmina plasmática. En neonatos, la bilirrubina libre se deposita en los ganglios basales y núcleos subtalámicos del encéfalo y ocasiona una encefalopatía llamada *kernícterus*. Es mejor no usar sulfonamidas en embarazadas cercanas al término de la gestación porque atraviesan la placenta y son secretadas a través de la leche.

Interacciones farmacológicas. Las interacciones más importantes de las sulfonamidas incluyen las causadas por anticoagulantes orales, hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas y anticonvulsivos, como la hidantoína. En cada caso potencian los efectos del otro fármaco por mecanismos que al parecer incluyen, predominantemente, la inhibición del metabolismo y tal vez el desplazamiento desde la albúmina. Se necesita ajustar las dosis si se administra una sulfonamida junto con los tres tipos de fármacos mencionados.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

La introducción del trimetoprim en combinación con el sulfametoxazol constituyó un adelanto importante en la obtención de antimicrobianos clínicamente eficaces y representó la aplicación práctica de una consideración teórica, es decir, si dos fármacos actúan en fases seriadas en la vía de una reacción enzimática obligada en bacterias (fig. 43-2), el resultado de la combinación sería el sinergismo (*véase* Hitchings, 1961). En muchos países, se conoce dicha combinación como *cotrimoxazol*. Además de la combinación con sulfametoxazol (BACTRIM, SEPTRA, otros), el trimetoprim solo también se distribuye en presentaciones (PROLOPRIM, otros).

Propiedades químicas. Antes, en el presente capítulo, se expusieron los datos del sulfametoxazol; su fórmula estructural se incluye en la figura 43-1. La historia del trimetoprim, una diaminopirimidina se presenta en el capítulo 39; su fórmula estructural es la siguiente:



TRIMETOPRIM

Espectro antibacteriano. El espectro antibacteriano del trimetoprim es semejante al del sulfametoxazol, aunque el primero tiene una potencia de 20 a 100 veces mayor que el segundo. Casi todos los microorganismos gramnegativos y grampositivos son sensibles al trimetoprim, pero puede surgir resistencia si se utiliza cada uno en forma independiente. *Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis* y enterococos suelen ser resistentes. Se advierte una variación notable en la sensibilidad de *Enterobacteriaceae* al trimetoprim en diversos sitios geográficos por la aparición amplia de resistencia mediada por plásmidos y transposones.

Eficacia antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol. *Chlamydia diphtheriae* y *N. meningitidis* son sensibles al trimetoprim-sulfametoxazol. Aunque casi todas las cepas de *S. pneumoniae* son sensibles, se ha dado un incremento inquietante en el número de casos de resistencia (*véase* más adelante en el presente capítulo). Se sabe que de 50 a 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, S. pyogenes*, el grupo *viridans* de estreptococos, *E. coli, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Proteus rettgeri*, especies de *Enterobacter, Salmonella, Shigella, Pseudomonas pseudomallei, Serratia* y especies de *Alcaligenes* son inhibidas por el fármaco. También muestran sensibilidad especies de *Klebsiella, Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica* y *Nocardia asteroides*. Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina a pesar de que también lo son al trimetoprim o al sulfametoxazol por separado, pueden ser sensibles a ambos en combinación. La interacción sinérgica entre los componentes del preparado se advierte incluso en caso de microorganismos resistentes a una sulfonamida o con resistencia a ella y resistencia moderada al trimetoprim. Sin embargo, se produce un grado máximo de sinergismo cuando los microorganismos son sensibles a ambos componentes. La actividad de trimetoprim-sulfametoxazol *in vitro* depende del medio en el cual se valora; por ejemplo, concentraciones bajas de timidina anulan casi por completo la actividad antibacteriana.

Mecanismo de acción. La actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol se debe a su acción en dos fases de la vía enzimática en la síntesis del ácido tetrahidrofólico. La sulfonamida inhibe la incorporación de PABA en el ácido fólico y el trimetoprim evita la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato (fig. 43-2). Esta última es la forma de folato esencial para las reacciones de transferencia de un solo carbono, por ejemplo, la síntesis de timidilato a partir de desoxiuridilato. La toxicidad selectiva contra los microorganismos se logra de dos maneras. Las células de mamífero utilizan folatos preformados que obtienen de alimentos pero no los sintetizan. Aún más, el trimetoprim es un bloqueador altamente selectivo de la reductasa de dihidrofolato de microorganismos inferiores, y se necesita 100 000 veces más fármaco para inhibir la reductasa humana respecto a la necesaria para inhibir la

bacteriana. La situación mencionada tiene vital importancia porque la función enzimática es crucial para todas las especies.

La interacción sinérgica entre la sulfonamida y el trimetoprim es predecible con base en sus mecanismos de acción respectivos. Se advierte una proporción óptima de las concentraciones de ambos, en cuanto a sinergismo, y es igual a la proporción de las concentraciones inhibidoras mínimas de cada uno por separado. Si bien la razón anterior varía según la bacteria, la más eficaz para el máximo número de microorganismos es de 20 partes de sulfametoxazol por una de trimetoprim. De este modo, la combinación se prepara para alcanzar una concentración *in vivo* de sulfametoxazol 20 veces mayor que la de trimetoprim. Son importantes las propiedades farmacocinéticas de la sulfonamida escogida para combinar con trimetoprim porque se busca una constancia relativa de las cifras de ambos compuestos en el cuerpo.

Resistencia bacteriana. La resistencia bacteriana al trimetoprim-sulfametoxazol es un problema que está aumentando pronto, aunque es menor en relación con uno u otro de los fármacos solos. La resistencia suele deberse a la adquisición de un plásmido que codifica una reductasa de dihidrofolato alterada. La aparición de resistencia es un problema para el tratamiento de muchas infecciones bacterianas. En una encuesta de niños con otitis media en Memphis, Tennessee, 29% de los aislados fueron resistentes a penicilina y 25% de éstos también lo fue a trimetoprim-sulfametoxazol (*Centers for Disease Control and Prevention*, 1994a). En otro estudio, cerca de 50% de los aislados de *Shigella sonnei* provenientes de los Países Bajos fue resistente (Voogd *et al.*, 1992). El surgimiento de *S. aureus* y *Enterobacteriaceae* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol es un problema especial en enfermos de SIDA que reciben el fármaco para profilaxia de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *Pneumocystis carinii*) (Martin *et al.*, 1999).

Absorción, distribución y excreción. Los perfiles farmacocinéticos del sulfametoxazol y del trimetoprim están estrechamente "relacionados" (aunque no de manera perfecta) para alcanzar una proporción constante de 20:1 en sus concentraciones en sangre y tejido. La proporción en sangre suele exceder de 20:1 y la que se halla en tejidos suele ser menor. Después de una sola dosis oral de la combinación, el trimetoprim se absorbe con mayor rapidez que el sulfametoxazol. La administración concomitante de ambos al parecer torna lenta la absorción del sulfametoxazol. Por lo común, en cuestión de 2 h se alcanzan cifras máximas de trimetoprim en sangre en casi todos los enfermos, en tanto que las de sulfametoxazol se logran unas 4 h después de una sola dosis oral. Las vidas son de alrededor de 11 y 10 h, respectivamente.

Cuando se administran 800 mg de sulfametoxazol con 160 mg de trimetoprim (la proporción habitual de 5:1) dos veces al día, las concentraciones máximas de ambos en plasma son de 40 y 2 μg/ml, que son las óptimas. Las cifras máximas resultan semejantes (46 y 3.4 μg/ml) después de goteo intravenoso de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim en un lapso de una hora.

El trimetoprim se distribuye y concentra rápidamente en tejidos y, en promedio, 40% queda ligado a proteínas plasmáticas en presencia de sulfametoxazol. El volumen de distribución del primero es casi nueve veces mayor que el del segundo. El fármaco penetra fácilmente en líquido cefalorraquídeo y esputo; en bilis también se identifican concentraciones grandes de cada componente. En promedio, 65% del sulfametoxazol está ligado a proteínas plasmáticas.

Alrededor de 60% del trimetoprim y 25 a 50% del sulfametoxazol administrados se excretan por la orina en cuestión de 24 h. Se ha observado que 66% de la sulfonamida no está conjugada. También se excretan metabolitos del trimetoprim. Las velocidades de excreción y las concentraciones de ambos compuestos en orina disminuyen en grado relevante en personas con uremia.

Aplicaciones terapéuticas. ***Infecciones de vías urinarias.*** El tratamiento de infecciones no complicadas de las vías urinarias inferiores a base de trimetoprim-sulfametoxazol suele ser muy eficaz contra bacterias sensibles. El preparado produce un mejor efecto terapéutico que uno u otro de sus componentes por separado cuando los microorganismos infectantes pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Una sola dosis (320 mg de trimetoprim y 1 600 mg de sulfametoxazol en adultos) ha sido eficaz en algunos casos de infecciones agudas no complicadas de vías urinarias, pero tal vez se necesita un mínimo de tres días de administración para lograr eficacia (Zinner y Mayer, 2000; Stamm y Hooton, 1993).

La combinación al parecer muestra eficacia especial en infecciones crónicas y recurrentes de vías urinarias. Quizá resulten eficaces dosis pequeñas (200 mg de sulfametoxazol y 40 mg de trimetoprim diariamente, o dos a cuatro veces dichas dosis, una o dos veces por semana) para disminuir el número de infecciones recurrentes en las vías urinarias en adultos. El efecto anterior tal vez dependa de concentraciones terapéuticas de trimetoprim en secreciones vaginales. Es posible eliminar a Enterobacteriaceae que rodean al orificio uretral o disminuir su número en grado extraordinario, y con ello aminorar la probabilidad de una reinfección ascendente. También se han observado niveles terapéuticos de trimetoprim en las secreciones prostáticas y la combinación con sulfametoxazol resulta eficaz para combatir la prostatitis bacteriana.

Infecciones bacterianas de vías respiratorias. El trimetoprim-sulfametoxazol resulta eficaz en exacerbaciones agudas de bronquitis crónica. La administración de 800 a 1 200 mg de sulfametoxazol en combinación con 160 a 240 mg de trimetoprim, dos veces al día, parece ser eficaz para disminuir fiebre, purulencia, volumen de esputo y flemas, así como la cuantificación bacteriana en éstos. El trimetoprim-sulfametoxazol *no debe* utilizarse para tratar la faringitis por estreptococos porque no los erradica, pero muestra eficacia contra la otitis media aguda en niños y contra la sinusitis aguda de maxilar superior en adultos, causadas por cepas sensibles de *H. influenzae* y *S. pneumoniae.*

Infecciones de tubo digestivo. La combinación que se señaló puede administrarse en lugar de la *fluoroquinolona* para combatir la shigelosis, dado que muchas cepas del agente causal son resistentes a la *ampicilina;* sin embargo, se ha vuelto cada vez más frecuente la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol. También es un fármaco de segunda elección (los medicamentos preferentes son *ceftriaxona* o una fluoroquinolona) contra la tifoidea, pero la resistencia se ha vuelto un problema creciente. En adultos, el trimetoprim-sulfametoxazol parece ser eficaz en dosis de 800 mg del segundo, y de 160 mg del primero cada 12 h, durante 15 días.

La combinación mencionada parece ser eficaz en el tratamiento de portadores de cepas sensibles de *Salmonella typhi* y otras especies de *Salmonella.* Un plan posológico propuesto consiste en 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim dos veces al día, durante tres meses; sin embargo, hay datos de su ineficacia. La vesiculopatía crónica puede acompañarse de una alta incidencia de imposibilidad de eliminar el estado de portador. La diarrea aguda por cepas sensibles de *E. coli* enteropatógena puede evitarse o tratarse con la combinación de los dos fármacos o el trimetoprim solo (Hill y Pearson, 1988). Sin embargo, la antibioticoterapia (con trimetoprim-sulfametoxazol o con *cefalosporina*) de la enfermedad diarreica debida a *E. coli* O157:H7 enterohemorrágica puede aumentar el riesgo de síndrome hemolítico-urémico,

quizá al incrementar la liberación de toxinas de Shiga por las bacterias (Wong *et al.*, 2000).

***Infección por* Pneumocystis jiroveci.** La combinación de dosis altas de los dos fármacos (trimetoprim, 15 mg/kg/día y sulfametoxazol, 100 mg/kg/día en tres o cuatro dosis) resulta eficaz contra la infección grave por el microorganismo mencionado en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Thomas y Limper, 2004). La combinación quizá sea equivalente a la *pentamidina* en el tratamiento de dicho cuadro. Desde el comienzo de la terapéutica contra *Pneumocystis,* hay que administrar glucocorticoides como fármaco coadyuvante en individuos con P_{O_2}, menor de 70 mmHg o un gradiente alveoloarterial mayor de 35 mmHg (Lane *et al.*, 1994). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos es grande con tales regímenes (Sattler y Remington, 1981; Lane *et al.*, 1994). Se ha utilizado con buenos resultados en individuos con SIDA y neumonía menos grave (P_{O_2} mayor de 60 mmHg) (Medina *et al.*, 1990) una dosis oral menor, como la combinación de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim, dos veces al día. La profilaxia con los dos fármacos a las dosis mencionadas, una vez al día o tres veces por semana, evita la neumonía causada por dicho microorganismo en los enfermos con el síndrome referido (Schneider *et al.*, 1992; Gallant *et al.*, 1994). Las reacciones adversas son menos frecuentes con dosis profilácticas menores de la combinación que se estudia. Los problemas más comunes son erupciones, fiebre, leucopenia y hepatitis.

Profilaxia en enfermos neutropénicos. Varios estudios han mostrado la eficacia de la terapéutica de dosis bajas a base de 150 mg/m^2 de superficie corporal de trimetoprim y 750 mg/m^2 de superficie corporal de sulfametoxazol en la profilaxia de la infección por *P. jiroveci* (*véase* Hughes *et al.*, 1977). Se observó además protección notable contra la sepsis por bacterias gramnegativas al usar la combinación (800 mg de sulfametoxazol más 160 mg de trimetoprim) dos veces al día, en individuos fuertemente neutropénicos. La aparición de bacterias resistentes puede limitar el uso de la mezcla como profiláctico en la proporción mencionada (Gualtieri *et al.*, 1983).

Infecciones diversas. Las nocardiosis han sido tratadas con buenos resultados mediante la combinación mencionada, pero se ha sabido de fracasos. Se considera que el tratamiento más indicado en la brucelosis es la combinación de *doxiciclina* y estreptomicina o *gentamicina,* pero trimetoprim-sulfametoxazol puede ser un sustitutivo eficaz de la combinación con doxiciclina. El trimetoprim-sulfametoxazol también se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de enfermedad de Whipple, infección por *Stenotrophomonas maltophilia,* y los parásitos intestinales *Cyclospora* e *Isospora.* La granulomatosis de Wegener puede mostrar respuesta, dependiendo de la etapa de la enfermedad. También se ha usado trimetoprim-sulfametoxazol contra cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina.

Efectos adversos. No hay datos de que la administración de trimetoprim-sulfametoxazol en las dosis recomendadas induzca deficiencia de folato en personas normales. No obstante, es relativamente pequeño el margen entre la toxicidad para las bacterias y la correspondiente a seres humanos cuando las células del paciente muestran deficiencia de folato. En tales casos, la combinación mencionada puede causar o desencadenar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. En el uso diario, la combinación parece ser poco tóxica. Cerca de 75% de los efectos adversos se manifiestan en la piel. Sin embargo, se ha señalado que trimetoprim-sulfametoxazol causa incluso tres veces más reacciones dermatológicas que el sulfisoxazol solo (5.9 en comparación con 1.7%) (Arndt y Jick, 1976). La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) son infrecuentes y afectan más bien a personas de edad avanzada. La náusea y el vómito son las reacciones gastrointestinales más frecuentes y la diarrea es infrecuente. La glositis y estomatitis son relativamente comunes. A veces surge ictericia leve y transitoria y al parecer posee las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. Las reacciones del sistema nervioso central (SNC) consisten en cefalalgia, depresión y alucinaciones que se sabe son producidas por sulfonamidas. Las reacciones hematológicas, además de las mencionadas, incluyen varios tipos de anemia (aplásica, hemolítica y macrocítica); trastornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein y sulfahemoglobinemia. Puede haber perturbación permanente de la función renal con el uso de trimetoprim-sulfametoxazol en personas con nefropatía, y en individuos con función renal normal se ha observado una disminución reversible en la depuración de creatinina.

Los enfermos de SIDA a menudo manifiestan hipersensibilidad al recibir trimetoprim-sulfametoxazol (Gordin *et al.*, 1984). Estas reacciones adversas comprenden exantema, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet e infiltrados pulmonares. Es posible continuar el tratamiento por medio de desensibilización por vía oral rápida (Gluckstein y Ruskin, 1995).

QUINOLONAS

La primera quinolona, el *ácido nalidíxico,* se obtuvo en forma de producto intermedio de la síntesis de la *cloroquina*. Se utiliza para el tratamiento de las infecciones urinarias desde hace varios años. La introducción de las 4-quinolonas fluoradas, como *ciprofloxacina* (CIPRO), *moxifloxacina* (AVELOX) y *gatifloxacina* (TEQUIN) constituye un avance terapéutico de particular importancia, puesto que estos fármacos poseen actividad antimicrobiana de amplio espectro y son eficaces por vía oral para el tratamiento de una gran variedad de infecciones (cuadro 43-2). Sus efectos secundarios son limitados y los microorganismos no crean resistencia pronto (*véase* Andriole, 1993; Hooper, 2000a). No obstante, la aparición de algunos efectos secundarios mortales motivó el retiro del mercado de la *temafloxacina* (anemia hemolítica inmunitaria), *trovafloxacina* (hepatotóxica), *grepafloxacina* (cardiotóxica) y *clinafloxacina* (fototóxica). Estos efectos adversos fueron tan escasos, que no se advirtieron en los primeros estudios clínicos y no se detectaron sino a través de una encuesta realizada después de la comercialización (Sheehan y Chew, 2003).

Química. En Estados Unidos se utilizan actualmente quinolonas que contienen un fragmento de ácido carboxílico en la posición 3 del anillo primario. Muchas de las fluoroquinolonas nuevas contienen además un sustitutivo fluorado en la posición 6 y un fragmento de piperazina en la posición 7 (cuadro 43-2).

Mecanismo de acción. Los antibióticos de tipo quinolona se dirigen hacia la girasa de DNA y la topoisomerasa IV bacterianas (Drlica y Zhao, 1997). Para muchas bacterias grampositivas (como *S. aureus*),

la topoisomerasa IV es la actividad primaria inhibida por las quinolonas. En cambio, para muchas bacterias gramnegativas (como *E. coli*) la girasa de DNA es el blanco primario de la quinolona (Hooper, 2000a; Alovero *et al.*, 2000). Las cadenas individuales de la doble hélice del DNA deben estar separadas para que haya réplica o transcripción del ácido ribonucleico. Sin embargo, todo lo que los separe ocasiona un "desenrollado" o un "superenrollado" positivo excesivo del DNA, ante el punto de separación. Para eliminar este obstáculo mecánico, la enzima bacteriana girasa de DNA es la encargada de la introducción continua de superespiras negativas en el DNA; se trata de una reacción que depende del trifosfato de adenosina (ATP) y requiere el corte de ambos cordones de DNA para que pase el segmento de éste a través del espacio así creado; una vez terminado el paso, se sellan de nuevo las espiras de los cordones.

La girasa de DNA de *E. coli* está compuesta de dos unidades A de 105 000 daltones y otras dos subunidades B de 95 000 daltones codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*, respectivamente. Las subunidades A que transportan la función "de recorte del cordón" de la girasa son el sitio de acción de las quinolonas (fig. 43-3). Los fármacos inhiben el superenrollamiento de DNA mediado por la girasa en concentraciones que guardan relación evidente con las necesarias para inhibir la proliferación bacteriana (0.1 a 10 μg/ml). Las mutaciones del gen que codifica el polipéptido de la subunidad A confiere resistencia a dichos medicamentos (Hooper, 2000a).

La topoisomerasa IV también está compuesta de cuatro subunidades codificadas por los genes *parC* y *parF* en *E. coli* (Drlica y Zhao, 1997; Hooper, 2000a). La topoisomerasa IV separa moléculas hijas de DNA entrelazadas (concatenadas) que son el producto de la replicación del DNA. Las células eucariónticas no contienen girasa de DNA. Sin embargo, contienen una topoisomerasa de DNA de tipo II, similar desde los puntos de vista conceptual y mecánico, que elimina superespiras positivas del DNA eucarióntico para evitar su enmarañamiento durante la replicación. Esta enzima constituye el objetivo de algunos antineoplásicos (*véase* cap. 51). Las quinolonas inhiben a la topoisomerasa de tipo II eucarionte exclusivamente a una concentración mucho mayor (100 a 1 000 μg/ml) (Mitscher y Ma, 2003).

Espectro antibacteriano. Las fluoroquinolonas son potentes bactericidas contra *E. coli* y diversas especies de *Salmonella, Shigella, Enterobacter, Campylobacter* y *Neisseria* (*véase* Eliopoulos y Eliopoulos, 1993). Las concentraciones inhibidoras mínimas de las fluoroquinolonas para 90% de estas cepas (MIC_{90}) suelen ser de menos de 0.2 μg/ml. La ciprofloxacina es más activa que la *norfloxacina* (NOROXIN) contra *P. aeruginosa;* los valores de MIC_{90} varían de 0.5 a 6 μg/ml. Las fluoroquinolonas también tienen buena actividad contra estafilococos, pero no contra cepas resistentes a meticilina (MIC_{90} = 0.1 a 2 μg/ml).

La actividad contra estreptococos se limita a un subgrupo de quinolonas, entre ellas *levofloxacina* (LEVAQUIN), *gatifloxacina* (TEQUIN) y *moxifloxacina* (AVELOX) (Hooper, 2000a; Eliopoulos y Eliopoulos, 1993). Las fluoroquinolonas inhiben varias bacterias intracelulares en las concentraciones que pueden alcanzarse en el plasma; comprenden especies de *Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, Brucella* y *Mycobacterium* (incluso *Mycobacterium tuberculosis*) (Leysen *et al.*, 1989; Alangaden y Lerner, 1997). La ciprofloxacina, ofloxacina (FLOXIN) y *pefloxacina* tienen valores de MIC_{90} de 0.5 a 3 μg/ml para *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium tuberculosis;* la ofloxacina y pefloxacina son activas en modelos de lepra en animales (Hooper, 2000a). Sin embargo, la experiencia clínica con estos microorganismos patógenos aún es limitada.

Varias quinolonas nuevas poseen actividad contra las bacterias anaerobias como *garenoxacina* y *gemifloxacina* (Medical Letter, 2000).

La resistencia a las quinolonas puede surgir durante el tratamiento, por medio de mutaciones de los genes cromosómicos bacterianos que codifican girasa de DNA o topoisomerasa IV, o por transporte activo del fármaco hacia afuera de la bacteria (Oethinger *et al.*, 2000). En las bacterias no se han identificado actividades que modifiquen a la quinolona o la inactiven (Gold y Moellering, 1996). La resistencia ha aumentado después de la introducción de las fluoroquinolonas, en particular en *Pseudomonas* y estafilococos (Pegues *et al.*, 1998; Peterson *et al.*, 1998). También se está observando resistencia creciente a fluoroquinolona en *Clostridium jejuni, Salmonella, Neisseria gonorrhoeae* y *Streptococcus pneumoniae* (Smith *et al.*, 1999; *Centers for Disease Control and Prevention,* 1994b; Thornsberry *et al.*, 1997; Mølbak *et al.*, 1999).

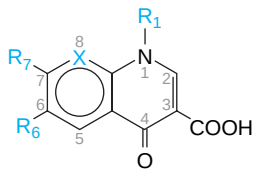
Como ya se mencionó en el capítulo 42, es importante conocer los patrones farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos para evitar la selección y diseminación de cepas resistentes; estos factores originaron la descripción de la concentración para prevenir mutaciones, que es la menor concentración del antibiótico que previene la selección de bacterias resistentes a partir de un inóculo con abundantes bacterias. Los lactámicos β son medicamentos sujetos al tiempo sin efectos importantes después de su administración, por lo que erradican a las bacterias cuando la concentración sérica de fármaco libre es mayor que las MIC de estos antibióticos contra los microorganismos patógenos durante más de 40 a 50% del intervalo de administración. Por lo contrario, las fluoroquinolonas están sujetas a la concentración, por lo que erradican a las bacterias cuando la proporción entre el área bajo la curva y la MIC en el suero es mayor de 25 a 30. Estas observaciones se utilizan hoy en día para valorar la participación de los medicamentos, crear nuevas fórmulas y evaluar la potencia de los antibióticos modernos.

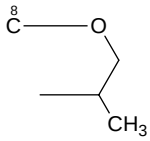
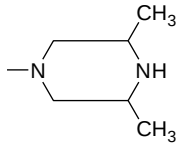
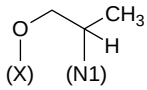
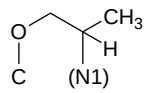
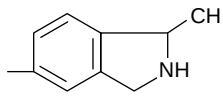
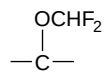
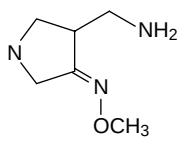
Absorción, biotransformación y excreción. Las quinolonas se absorben adecuadamente por vía oral y se distribuyen de manera amplia en los tejidos corporales. Una a tres horas después de aplicar una dosis oral de 400 mg, se detectan valores máximos desde 1.1 μg/ml para la *esparfloxacina* a 6.4 μg/ml para la *levofloxacina*. Se alcanzan concentraciones séricas relativamente bajas con la norfloxacina; en plasma limitan su utilidad en el tratamiento de infecciones de vías urinarias. Los alimentos después de ingerir los fármacos no aminoran la absorción, pero pueden prolongar el lapso que media hasta que se alcanzan las concentraciones máximas. La dosis en adultos es de 200 a 400 mg por vía oral cada 12 h en el caso de la ofloxacina, 400 mg cada 12 h en el de norfloxacina y pefloxacina y 250 a 750 mg cada 12 h en el de la ciprofloxacina. La biodisponibilidad de las fluoroquinolonas excede de 50% con todos los medicamentos; con algunos, rebasa 95%. La semivida plasmática varía desde 3 a 5 h con la norfloxacina y la ciprofloxacina, hasta 20 h con la esparfloxacina. El volumen de distribución de las quinolonas es grande y las concentraciones observadas en orina, riñón, pulmón y tejido prostático, heces, bilis y macrófagos y neutrófilos, son mayores que las observadas en suero. Las cifras de estos fármacos en líquido cefalorraquídeo, hueso y líquido prostático son menores que las presentes en plasma. Los valores de pefloxacina y ofloxacina en líquido de ascitis son similares a las cifras plasmáticas, y se han detectado ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina en la leche humana.

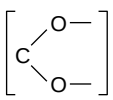
La mayor parte de las quinolonas se elimina principalmente a través del riñón, de manera que las dosis se ajustan en caso de insuficiencia renal. Dos excepciones son la pefloxacina y la moxifloxacina, que se metabolizan en el hígado y

Cuadro 43-2

Fórmulas estructurales de ciertas quinolonas y fluoroquinolonas



NOMBRE GENÉRICO	R_1	R_6	R_7	X
Ácido nalidíxico	$-C_2H_5$	—H	$-CH_3$	—N—
Cinoxacina *(N sustituye a C2)*	$-C_2H_5$	(Anillo de dioxolo fusionado)*		—CH—
Norfloxacina	$-C_2H_5$	—F	—N NH	—CH—
Ciprofloxacina		—F	—N NH	—CH—
Ofloxacina		—F	—N NH—CH_3	—CH—
Esparfloxacina (—NH_2 *en C5*)		—F		
Fleroxacina	$-CH_2-CH_2-F$	—F	—N NH—CH_3	
Pefloxacina	$-C_2H_5$	—F	—N NH—CH_3	—CH—
Levofloxacina		—F	—N NH—CH_3	
Garenoxacina		—H		
Gemifloxacina		—F		—N—

* 

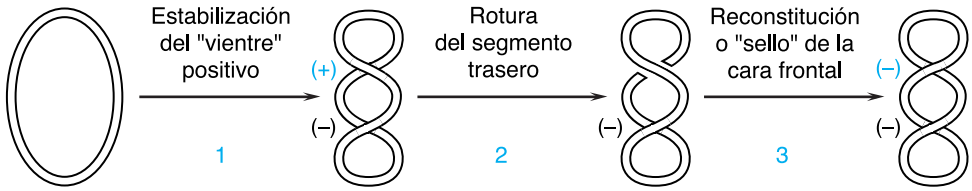


Figura 43-3. ***Modelo de la formación de superhélices de DNA negativas por la girasa de DNA.*** La enzima se une a dos segmentos de DNA (1) y así surge un "vientre" de una superhélice positiva (+). Hecho lo anterior, la enzima rompe los dos cordones de DNA y pasa el segmento anterior o frontal a través de la separación (2). Después de esto, sella dicho hueco (3) y así crea una superhélice negativa (−). Las quinolonas inhiben la actividad "ranurante" y sellante de la girasa y bloquean también la actividad descatenante de la topoisomerasa IV. (Con autorización de Cozzarelli, 1980.)

no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática. Ninguno de estos fármacos se elimina por completo por medio de diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Aplicaciones terapéuticas. ***Infecciones de vías urinarias.*** El ácido nalidíxico es útil sólo en infecciones de vías urinarias causadas por microorganismos sensibles. Las fluoroquinolonas son considerablemente más potentes y tienen un espectro de actividad antimicrobiana más amplio. En Estados Unidos se ha aprobado el empleo de norfloxacina sólo contra infecciones de vías urinarias. Los estudios clínicos comparativos indican que las fluoroquinolonas son más eficaces que el trimetoprim-sulfametoxazol en el tratamiento de las infecciones urinarias (Hooper y Wolfson, 1991; Warren *et al*., 1999).

Prostatitis. La norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina han sido eficaces en investigaciones sin sujetos testigo para tratar la prostatitis causada por bacterias sensibles. Las fluoroquinolonas administradas durante cuatro a seis semanas parecen ser eficaces en personas que no mejoran con trimetoprim-sulfametoxazol (Hooper y Wolfson, 1991).

Enfermedades de transmisión sexual. Las quinolonas están contraindicadas durante el embarazo. No poseen actividad contra *Treponema pallidum* pero sí son eficaces *in vitro* contra *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y *H. ducreyi*. En la uretritis o cervicitis por clamidia se puede utilizar un esquema de siete días a base de ofloxacina o esparfloxacina en lugar de siete días de doxiciclina o una sola dosis de azitromicina; las demás quinolonas no son tan eficaces. Asimismo, una sola dosis oral de alguna fluoroquinolona como ofloxacina o ciprofloxacina resulta eficaz contra las cepas sensibles de *N. gonorrhoeae*, pero la resistencia creciente a estos fármacos ha motivado que el fármaco de primera línea para tratar esta infección sea la ceftriaxona (Newman *et al*., 2004). La enfermedad inflamatoria pélvica se ha tratado satisfactoriamente a base de un esquema de 14 días de ofloxacina combinada con un antibiótico con actividad antianaerobia (clindamicina o metronidazol) (*Centers for Disease Control and Prevention*, 1998). El chancroide (infección por *H. ducreyi)* se trata con ciprofloxacina durante tres días.

Infecciones de tubo digestivo y abdomen. En el caso de la diarrea de los viajeros (originada a menudo por cepas de *E. coli* enterotoxígenas), la utilidad de las quinolonas es igual a la del trimetoprim-sulfametoxazol y disminuye la duración de la diarrea, en uno a tres días (DuPont y Ericsson, 1993). Norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina usadas durante cinco días han sido eficaces en la terapéutica de la shigelosis y, en muchos casos, ciclos más breves han sido igualmente útiles (Bennish *et al*., 1992). La norfloxacina es mejor que el trimetoprim-sulfametoxazol para disminuir la duración de la diarrea en el cólera (Bhattacharya *et al*., 1990). El tratamiento a base de ciprofloxacina y ofloxacina cura a casi todos los sujetos con fiebres entéricas causadas por *S. typhi* y también infecciones bacteriémicas no tifoídicas en enfermos de SIDA, y elimina el estado de portador fecal crónico. La shigelosis se trata con eficacia con ciprofloxacina o *azitromicina* (Khan *et al*., 1997). La capacidad de las quinolonas *in vitro* para inducir el gen *stx2* de la toxina de Shiga en *E. coli* sugiere que las quinolonas no deben utilizarse para *E. coli* productora de la toxina referida (Miedouge *et al*., 2000). La ciprofloxacina y la ofloxacina han sido menos eficaces para tratar episodios de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal de tipo ambulatorio, durante largo tiempo, quizá por su mayor MIC, en el caso de estafilococos coagulasa-negativos, que son causa común de la inflamación de la membrana peritoneal en estas situaciones.

Infecciones respiratorias. La limitación principal para utilizar quinolonas en el tratamiento de la neumonía y la bronquitis extrahospitalarias es su actividad reducida *in vitro* contra *S. pneumoniae* y las bacterias anaerobias. Sin embargo, muchas de las nuevas fluoroquinolonas (incluso gatifloxacina y moxifloxacina) tienen excelente actividad contra *S. pneumoniae.* La experiencia clínica con algunas de estas nuevas quinolonas muestra eficacia comparable a la de los antibióticos lactámicos β (Aubier *et al*., 1998; File *et al*., 1997). Las fluoroquinolonas poseen actividad *in vitro* contra el resto de los microorganismos patógenos más frecuentes de vías respiratorias, como son *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, S. aureus, M. pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila.* Una fluoroquinolona (ciprofloxacina o levofloxacina) o azitromicina es el mejor antibiótico para tratar la infección por *Legionella pneumophila* (Yu, 2000). Las fluoroquinolonas han sido muy eficaces para erradicar a *H. influenzae* y *M. catarrhalis* del esputo. Exacerbaciones de leves a moderadas de infecciones de vías respiratorias causadas por *P. aeruginosa* en individuos con fibrosis quística han mejorado con la administración oral de fluoroquinolonas. Nuevos datos clínicos indican una clara participación de las fluoroquinolonas más nuevas como monoterapia en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (Hooper, 2000a). Sin embargo, se avizora una disminución de la sensibilidad de *S. pneumoniae* a las fluoroquinolonas (Chen *et al*., 1999; Wortmann y Bennett, 1999).

Infecciones de huesos, articulaciones y tejidos blandos. La terapéutica de la osteomielitis crónica obliga a utilizar antimicrobianos durante largo tiempo (semanas a meses), con medicamentos que sean activos contra *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Las fluoroquinolonas, por su administración oral y por su espectro antibacteriano apropiado contra estas infecciones, quizá se utilicen correctamente en algunos casos (Gentry y Rodriguez-Gomez, 1991); las dosis recomendadas son de 500 mg cada 12 h o, en cuadros graves, 750 mg dos veces al día. Las infecciones de huesos y articulaciones obligan al tratamiento durante cuatro a seis semanas o más. La dosis debe disminuirse en personas con función renal fuertemente reducida. No debe administrarse ciprofloxacina a niños o embarazadas. Las cifras de curaciones clínicas han llegado a 75% en casos de osteomielitis crónica en que predominaron los bacilos gramnegativos (Hooper, 2000a). También ha habido casos de ineficacia por aparición de resistencia en cepas de *S. aureus, P. aeruginosa* y *Serratia marcescens.* En infecciones de los pies en diabéticos que suelen ser causadas por una combinación de bacterias que incluyen

bacilos gramnegativos, anaerobios, estreptococos y estafilococos, una elección razonable sería la combinación de fluoroquinolonas con un compuesto con actividad antianaeróbica. La ciprofloxacina como medicamento único fue eficaz en 50% de los casos de infecciones de los pies en diabéticos (Paterson *et al*., 1989).

Otras infecciones. La ciprofloxacina se utilizó ampliamente como profilaxia del carbunco y se ha demostrado que resulta eficaz en el tratamiento de la tularemia (Chocarro *et al*., 2000; Swartz, 2001). Asimismo, es posible utilizar quinolonas como parte de esquemas múltiples para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente e infecciones por micobacterias atípicas, así como contra infecciones por *M. avium* en los enfermos de SIDA (*véase* cap. 47). En los pacientes neutropénicos con cáncer y fiebre, la combinación de una quinolona y un *aminoglucósido* tiene efectos similares a los de un lactámico β y un aminoglucósido; las quinolonas son menos eficaces cuando se utilizan solas (Meunier *et al*, 1991.) Las quinolonas, si se usan como profilácticos en pacientes neutropénicos, han disminuido la incidencia de bacteriemias por bacilos gramnegativos (*GIMEMA Infection Program*, 1991). A últimas fechas se ha demostrado la eficacia de la combinación de ciprofloxacina con *amoxicilina-clavulanato* como método oral empírico para el control de la fiebre en pacientes de riesgo bajo con granulocitopenia consecutiva a quimioterapia contra cáncer (Kern *et al*., 1999; Freifeld *et al*., 1999).

Efectos adversos. Las quinolonas y fluoroquinolonas suelen tolerarse bien (Mandell, 2003). Las reacciones adversas más frecuentes afectan al tubo digestivo; 3 a 17% de los pacientes informan sobre todo náusea leve, vómito, o molestias abdominales (todas o alguna combinación). La diarrea y la colitis vinculada con antibióticos han sido raras. Se han observado efectos secundarios en el sistema nervioso central, en especial cefalalgia y mareos leves, en 0.9 a 11% de los pacientes. En raras ocasiones han surgido alucinaciones, delirio y convulsiones, predominantemente en personas que también reciben *teofilina* o un antiinflamatorio no esteroideo. La ciprofloxacina y pefloxacina inhiben el metabolismo de la teofilina y en ocasiones se eleva la concentración de metilxantina (Schwartz *et al*., 1988). Los antiinflamatorios no esteroideos acentúan el desplazamiento del ácido aminobutírico γ(*γ-aminobutyric acid*, GABA) de sus receptores por medio de las quinolonas (Halliwell *et al*., 1993). Otras veces aparecen eritemas, incluso reacciones de fotosensibilidad. En algunos casos se ha producido rotura del tendón de Aquiles o tendinitis. Algunos factores predisponentes son nefropatía, hemodiálisis y uso de esteroides (Mandell, 2003). Estos medicamentos causan artropatía en animales inmaduros de varias especies. En general, las quinolonas en los niños están contraindicadas por esta razón. No obstante, los niños con fibrosis quística que reciben ciprofloxacina, norfloxacina y ácido nalidíxico manifiestan muy pocos síntomas articulares reversibles (Burkhardt *et al*., 1997). Por consiguiente, en algunos casos los beneficios superan a los peligros.

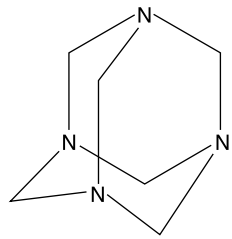
En casos raros se ha publicado leucopenia, eosinofilia y elevación leve de las transaminasas séricas. También se ha observado alargamiento del intervalo QT_c (intervalo QT corregido respecto a la frecuencia cardíaca) con la esparfloxacina y en menor grado con gatifloxacina y moxifloxacina. Quizá las quinolonas sólo deban utilizarse con cautela en los pacientes que toman antiarrítmicos de la clase III *(amiodarona)* y clase IA *(quinidina, procainamida)* (véase cap. 34).

ANTISÉPTICOS Y ANALGÉSICOS EN INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Los antisépticos para las vías urinarias inhiben la proliferación de muchas especies de bacterias; no se utilizan para tratar infecciones porque las dosis inocuas no producen concentraciones eficaces en plasma. Sin embargo, dado que estas sustancias se concentran en los túbulos renales, pueden administrarse por vía oral para combatir infecciones de vías urinarias. Aún más, las concentraciones antibacterianas eficaces llegan a la pelvis renal y la vejiga. Es posible proporcionar tales fármacos como terapéutica local debido a que sólo en los riñones y la vejiga se alcanzan valores terapéuticos apropiados, con las infrecuentes excepciones mencionadas (*véase* Hooper, 2000b).

Metenamina. La *metenamina* es un antiséptico urinario y profármaco cuya actividad se debe a su potencial para generar formaldehído.

Propiedades químicas. La metenamina es la hexametilenetetramina (hexametileneamina) y tiene la siguiente estructura:



METENAMINA

La sustancia se descompone en agua para generar formaldehído según la reacción siguiente:

$$NH_4(CH_2)_6 + 6H_2O + 4H^+ \rightarrow 4NH_4^+ + 6HCHO$$

A pH de 7.4, la metenamina prácticamente no se descompone; sin embargo, a pH de 6 hay formación de 6% de la cantidad teórica de formaldehído y si el pH es de 5, la cifra llega a 20%. Por tal razón, la acidificación de la orina estimula el efecto antibacteriano que depende del formaldehído. La reacción mencionada es lentísima y se necesitan unas 3 h para que alcance 90% de su acción (Strom y Jun, 1993).

Actividad antimicrobiana. Casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído libre en concentraciones aproximadas de 20 μg/ml. Los microorganismos urealíticos, como las especies de *Proteus*, tienden a alcalinizar la orina (aumentar el pH), de manera que inhiben la liberación de formaldehído. Los microbios no desarrollan resistencia a él.

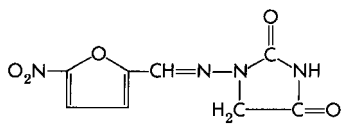
Farmacología y toxicidad. La metenamina se absorbe en administración oral, pero de 10 a 30% se descompone en el jugo gástrico, salvo que sea protegida por una cubierta entérica. El fármaco produce amoníaco, de modo que no está indicado su uso en la insuficiencia hepática. La excreción por la orina es casi cuantitativa. Si el pH de la orina es de 6 y el volumen urinario por día es de 1 000 a 1 500 ml, con una dosis diaria de 2 g se obtendrá una concentración de formaldehído de 18 a 60 μg/ml; dicha cifra excede la concentración inhibidora mínima de casi todos los patógenos de vías urinarias. Para acidificar la orina, es factible utilizar varios ácidos poco metabolizables. En la acidez, es decir, a pH bajo, sólo es bacteriostático, de manera que la acidificación tiene una doble función. Los ácidos más usados son el *mandélico* y el *hipúrico* (UREX, HIPREX).

Dosis mayores de 500 mg cuatro veces al día, incluso con comprimidos con cubierta entérica, causan a menudo molestias gastrointestinales. Se sabe de casos de micción dolorosa y frecuente, albuminuria, hematuria y erupciones cuando se proporcionan dosis de 4 a 8 g/día, por más de tres a cuatro semanas. Una vez que la orina se encuentre estéril, hay que disminuir las dosis grandes. La metenamina sistémica tiene poca toxicidad en las dosis habituales y, por ello, la insuficiencia renal no constituye una contraindicación para utilizarla sola, pero los ácidos que se administren conjuntamente pueden disminuir su acción. El mandelato de metenamina está contraindicado en la insuficiencia renal, ya que

puede haber cristaluria de la fracción del mandelato. La metenamina se combina con el sulfametizol y quizás con otras sulfonamidas en la orina; de ahí surge antagonismo mutuo.

Aplicaciones terapéuticas y estados. La metenamina no es un fármaco de primera elección para tratar infecciones agudas de las vías urinarias, pero es útil para el tratamiento supresor a largo plazo (Stamm y Hooton, 1993). Esta sustancia alcanza su mayor eficacia si el microorganismo causal es *E. coli*, pero por lo regular suprime a los gramnegativos comunes y a menudo *S. aureus* y *S. epidermidis. Enterobacter aerogenes* y *Proteus vulgaris* casi siempre son resistentes. Las bacterias urealíticas (predominantemente *Proteus)* dificultan el control del pH de la orina. El médico hará todos los esfuerzos para que éste sea menor de 5.5, es decir, que sea ácido.

Nitrofurantoína. La *nitrofurantoína* (FURADANTIN, MACROBID, otros) es un nitrofurano sintético que se utiliza para evitar y tratar infecciones de las vías urinarias. Su fórmula estructural es la siguiente:



NITROFURANTOÍNA

Actividad antimicrobiana. Las enzimas que reducen la nitrofurantoína parecen ser de máxima importancia para su activación. Se forman productos intermediarios fuertemente reactivos y son los que (supuestamente) explican la capacidad que posee la nitrofurantoína para lesionar al ácido desoxirribonucleico. Las bacterias reducen al fármaco con mayor rapidez que las células de mamíferos, lo cual se cree que explica su actividad antimicrobiana selectiva. Las bacterias sensibles a fármacos rara vez se vuelven resistentes durante la terapéutica. La nitrofurantoína es activa contra muchas cepas de *E. coli* y enterococos. Sin embargo, casi todas las especies de *Proteus* y *Pseudomonas* y muchas de *Enterobacter* y *Klebsiella* son resistentes. Este medicamento es bacteriostático contra casi todos los microorganismos sensibles, en concentraciones de 32 μg/ml o menos y es bactericida en concentraciones ≥100 μg/ml. La actividad antibacteriana es mayor en orina ácida.

Farmacología y toxicidad. La nitrofurantoína oral se absorbe en forma rápida y completa en las vías gastrointestinales. La variante macrocristalina se absorbe y excreta con mayor lentitud. No se alcanzan concentraciones antibacterianas después de las dosis orales recomendadas porque el medicamento se elimina pronto. La semivida plasmática es de 0.3 a 1 h, y en promedio 40% del producto se excreta por la orina sin modificaciones. La dosis promedio de nitrofurantoína genera una concentración en orina de 200 μg/ml, aproximadamente, y tal cantidad es soluble a pH mayor de 5, pero la orina no debe alcalinizarse porque disminuye la actividad del antimicrobiano. La velocidad de excreción guarda relación directa con la eliminación de creatinina, de manera que en individuos con función glomerular deficiente puede disminuir la eficacia del fármaco y aumentar la toxicidad sistémica. La nitrofurantoína da a la orina un color pardo.

Los efectos adversos más frecuentes son náusea, vómito y diarrea; el preparado macrocristalino es mejor tolerado. A veces se observan diversas reacciones de hipersensibilidad, como son escalofríos, fiebre, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (relacionada con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato [Gait, 1990]), ictericia colestática y daño hepatocelular. La hepatitis crónica activa es un efecto adverso infrecuente pero grave (Black *et al*., 1980; Tolman, 1980). La neumonía aguda con fiebre, escalofríos, tos, disnea, dolor retroesternal, infiltración de campos pulmonares y eosinofilia pueden surgir en cuestión de horas o días de haber emprendido el tratamiento, aunque este cuadro muestra involución horas después de interrumpir el uso del fármaco. A veces, también ocurren reacciones subagudas más insidiosas y, en individuos que emplean el medicamento por tiempo prolongado, llega a presentarse fibrosis pulmonar intersticial que al parecer se debe a la generación de radicales de oxígeno a causa del ciclo redox del medicamento en pulmón. Los ancianos son especialmente sensibles a la toxicidad de la nitrofurantoína en pulmones (*véase* Holmberg *et al*., 1980). La anemia megaloblástica es infrecuente. Se han observado diversos cuadros neurológicos de modo ocasional. Cefalalgia, vértigo, somnolencia, mialgias y nistagmo suelen ser fácilmente reversibles, pero se han señalado casos de polineuropatías graves con desmielinización y degeneración de nervios sensoriales y motores; el resultado comprende signos de desnervación y atrofia muscular. Hay mayor probabilidad de que surjan las neuropatías en personas con deficiente función renal y en quienes reciben el fármaco por mucho tiempo. Los metabolitos reactivos y tóxicos contribuyen a algunas reacciones adversas (Spielberg y Gordon, 1981).

La dosis de nitrofurantoína oral en adultos es de 50 a 100 mg cuatro veces al día, con los alimentos y a la hora de acostarse. Otro régimen diario sería 5 a 7 mg/kg de peso en cuatro fracciones (que no rebase 400 mg). A veces basta una sola dosis de 50 a 100 mg a la hora de acostarse para evitar recidivas. La dosis diaria para niños es de 5 a 7 mg/kg de peso, pero puede llegar a 1 mg/kg de peso en la terapéutica a largo plazo (Lohr *et al*., 1977). El ciclo terapéutico no debe exceder de 14 días y la repetición de los ciclos ha de estar separada por periodos sin uso del medicamento. No deben recibir nitrofurantoína las embarazadas, personas con deficiencia de la función renal (depuración de creatinina menor de 40 ml/min) y niños menores de un mes de edad.

La nitrofurantoína ha recibido aprobación únicamente para el tratamiento de infecciones de vías urinarias causadas por microorganismos con sensibilidad probada a ella. En la actualidad, la resistencia bacteriana a nitrofurantoína es más frecuente que la resistencia a las fluoroquinolonas y a trimetoprim-sulfametoxazol, lo que la hace un fármaco de segunda línea para la terapéutica de infecciones de las vías urinarias (Stamm y Hooton, 1993). La nitrofurantoína tampoco se recomienda para el tratamiento de pielonefritis o prostatitis; sin embargo, resulta eficaz para la profilaxia de infecciones recurrentes de las vías urinarias (Brumfitt y Hamilton-Miller, 1995).

Fenazopiridina. El *clorhidrato de fenazopiridina* (PYRIDIUM, otros) *no* es un antiséptico urinario; sin embargo, posee una acción analgésica en las vías urinarias y alivia síntomas de disuria, polaquiuria, ardor y urgencia para la micción. La dosis usual es de 200 mg, tres veces al día. Es un compuesto de colorantes azoicos y da a la orina un color naranja o rojo, de manera que resulta prudente avisarle al paciente. Hasta en 10% de los enfermos se presentan alteraciones en las vías gastrointestinales, que pueden evitarse si el fármaco se administra con los alimentos; la dosis excesiva ocasiona metahemoglobinemia. La fenazopiridina se comercializa desde 1925 y se vende tanto con receta como sin receta desde 1951. No obstante, la FDA, como parte de su programa de revisión de medicamentos que se venden sin receta (*over-the-counter*, OTC), está evaluando los productos que contienen menos de 200 mg de fenazopiridina para establecer si son analgésicos urinarios seguros y eficaces. El resultado de esta evaluación definirá la venta de este medicamento en Estados Unidos. Los productos que contienen 200 mg de fenazopiridina se venden únicamente con receta, pero su presencia en el mercado quizá también se modifique cuando la FDA tome su decisión final.

BIBLIOGRAFÍA

Alovero, F.L., Pan, X. S., Morris, J.E., Manzo, R.H., Fisher, L.M. Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in *Streptococcus pneumoniae* from topoisomerase IV to gyrase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44*:320–325.

Arndt, K.A., Jick, H. Rates of cutaneous reactions to drugs: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA*, **1976,** *235*:918–923.

Aubier, M., Verster, R., Reganney, C., Geslin, P., Vercken, J.B. Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Sparfloxacin European Study Group. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *26*:1312–1320.

Bennish, M.L., Salam, M.A., Khan, W.A., Khan, A.M. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy. A randomized, blinded trial. *Ann. Intern. Med.*, **1992,** *117*:727–734.

Bhattacharya, S.K., Bhattacharya, M.K., Dutta, P., *et al*. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of norfloxacin for cholera. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990,** *34*:939–940.

Black, M., Rabin, L., Schatz, N. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, **1980,** *92*:62–64.

Brumfitt, W., Hamilton-Miller, J.M. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection*, **1995,** *23*:98–102.

Burkhardt, J.E., Walterspeil, J.N., Schaad, U.B. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin. Infect. Dis.*, **1997,** *25*:1196–1204.

Bushby, S.R., Hitchings, G.H. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Br. J. Pharmacol.*, **1968,** *33*:72–90.

Centers for Disease Control and Prevention. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*-Kentucky and Tennessee, 1993. *M.M.W.R.*, **1994a,** *43*:23–26 and 31.

Centers for Disease Control and Prevention. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones—Ohio and Hawaii, 1992–1994. *M.M.W.R.*, **1994b,** *43*:325–327.

Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *M.M.W.R.*, **1998,** *47*:1–111.

Chen, D.K., McGeer, A., de Azavedo, J.C., Low, D.E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:233–239.

Chocarro, A., González, A., García, I. Treatment of tularemia with ciprofloxacin. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *31*:623.

Eliopoulos, G.M., Eliopoulos, C.T. Activity *in vitro* of the quinolones. En: *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2d ed. (Hooper, D.C., Wolfson, J.S., eds.) American Society for Microbiology, Washington, **1993,** pp. 161–193.

File, T.M., Jr., Segreti, J., Dunbar, L., *et al*. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *41*:1965–1972.

Freifeld, A., Marchigiani, D., Walsh, T., *et al*. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *New Engl. J. Med.*, 1999, *341*:305–311.

Gait, J.E. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *D.I.C.P.*, **1990,** *24*:1210–1213.

Gentry, L.O., Rodriguez-Gomez, G. Ofloxacin versus parenteral therapy for chronic osteomyelitis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1991,** *35*:538–541.

GIMEMA Infection Program. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Ann. Intern. Med.*, **1991,** *115*:7–12.

Gluckstein, D., Ruskin, J. Rapid oral desensitization to trimethoprim–sulfamethoxazole (TMP-SMZ): Use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously tolerant to TMP-SMZ. *Clin. Infect. Dis.*, **1995,** *20*:849–853.

Gordin, F.M., Simon, G.L., Wofsy, C.B., Mills, J. Adverse reactions to trimethoprim–sulfamethoxazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, **1984,** *100*:495–499.

Gualtieri, R.J., Donowitz, G.R., Kaiser, D.L., Hess, C.E., Sande, M.A. Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim–sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am. J. Med.*, **1983,** *74*:934–940.

Halliwell, R.F., Davey, P.G., Lambert, J.J. Antagonism of $GABA_A$ receptors by 4-quinolones. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1993,** *31*:457–462.

Hitchings, G.H. A biochemical approach to chemotherapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1961,** *23*:700–708.

Holmberg, L., Boman, G., Bottiger, L.E., *et al*. Adverse reactions to nitrofurantoin: Analysis of 921 reports. *Am. J. Med.*, **1980,** *69*:733–738.

Hughes, W.T., Kuhn, S., Chaudhary, S., *et al*. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *New Engl. J. Med.*, **1977,** *297*:1419–1426.

Kern, W.V., Cometta, A., De Bock, R., *et al*. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:312–318.

Khan, W.A., Seas, C., Dhar, U., Salam, M.A., Bennish, M.L. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *126*:697–703.

Leysen, D.C., Haemers, A., Pattyn, S.R. Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1989,** *33*:1–5.

Lohr, J.A., Nunley, D.H., Howards, S.S., Ford, R.F. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics*, **1977,** *59*:562–565.

Martin, J.N., Rose, D.A., Hadley, W.K., *et al*. Emergence of trimethoprim–sulfamethoxazole resistance in the AIDS era. *J. Infect. Dis.*, **1999,** *180*:1809–1818.

Medina, I., Mills, J., Leoung, G., *et al*. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in the acquired immune deficiency syndrome: A controlled trial of trimethoprim–sulfamethoxazole versus trimethoprim–dapsone. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *323*:776–782.

Meunier, F., Zinner, S.H., Gaya, H., *et al*. Prospective, randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumors. The European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1991,** *35*:873–878.

Miedouge, M., Hacini, J., Grimont, F., Watine, J. Shiga toxin–producing *Escherichia coli* urinary tract infection associated with hemolytic-uremic syndrome in an adult and possible adverse effect of ofloxacin therapy. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *30*:395–396.

Mølbak, K., Baggesen, D.L., Aarestrup, F.M., *et al*. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1420–1425.

Newman, L.M., Wang, S.A., Ohye, R.G., *et al*. The epidemiology of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Hawaii, 2001. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *38*:649–654.

Oethinger, M., Kern, W.V., Jellen-Ritter, A.S., McMurry, L.M., Levy, S.B. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* in the absence of the AcrAB efflux pump. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44*:10–13.

Peterson, L.R., Lissack, L.M., Canter, K., *et al*. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am. J. Med.*, **1989,** *86*:801–808.

Peterson, L.R., Postelnick, M., Pozdol, T.L., Reisberg, B., Noskin, G.A. Management of fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa:* Outcome of monitored use in a referral hospital. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **1998,** *10*:207–214.

Pegues, D.A., Colby, C., Hibberd, P.L., *et al*. The epidemiology of resistance to ofloxacin and oxacillin among clinical coagulase-negative staphylococcal isolates: Analysis of risk factors and strain types. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *26*:72–79.

Sattler, F.R., Remington, J.S. Intravenous trimethoprim–sulfamethoxazole therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am. J. Med.*, **1981,** *70*:1215–1221.

Schneider, M.M., Hoepelman, A.I., Eeftinck Schattenkerk, J.K., *et al.* A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim–sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:1836–1841.

Schwartz, J., Jauregui, L., Lettieri, J., Bachmann, K. Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988,** *32*:75–77.

Shear, N.H., Spielberg, S.P., Grant, D.M., Tang, B.K., Kalow, W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann. Intern. Med.*, **1986,** *105*:179–184.

Smith, K.E., Besser, J.M., Hedberg, C.W., *et al.* Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. Investigation team. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *340*:1525–1532.

Spielberg, S.P., Gordon, G.B. Nitrofurantoin cytotoxicity. *In vitro* assessment of risk based on glutathione metabolism. *J. Clin. Invest.*, **1981,** *67*:37–41.

Strom, J.G., Jr., Jun, H.W. Effect of urine pH and ascorbic acid on the rate of conversion of methenamine to formaldehyde. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1993,** *14*:61–69.

Swartz, M.N. Recognition and management of anthrax: An update. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *345*:1621–1626.

Thomas, C.F., Limpor, A.H. *Pneumocystis* pneumonia. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:2487–2498.

Thornsberry, C., Ogilvie, P., Kahn, J., Mauriz, Y. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996–1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **1997,** *29*:249–257.

Tolman, K.G. Nitrofurantoin and chronic active hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, **1980,** *92*:119–120.

Voogd, C.E., Schot, C.S., van Leeuwen, W.J., van Klingeren, B. Monitoring of antibiotic resistance in shigellae isolated in The Netherlands 1984–1989. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **1992,** *11*:164–167.

Weidner, W., Schiefer, H.G., Dalhoff, A. Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin: Results of a one-year follow-up study. *Am. J. Med.*, **1987,** *82*:280–283.

Wong, C.S., Jelacic, S., Habeeb, R.L., Watkins, S.L., Tarr, P.L. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:1930–1936.

Wortmann, G.W., Bennett, S.P. Fatal meningitis due to levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.*, **1999,** *29*:1599–1600.

Yu, V.L. *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease). En: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, New York, **2000,** pp. 2424–2435.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Alangaden, G.J., Lerner, S.A. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin. Infect. Dis.*, **1997,** *25*:1213–1221.

Andriole, V.T. The future of the quinolones. *Drugs*, **1993,** *45*(suppl 3):1–7.

Anonymous. Gatifloxacin and moxifloxacin: Two new fluoroquinolones. *Med. Lett. Drugs Ther.*, **2000,** *42*:15–17.

Cozzarelli, N.R. DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science*, **1980,** *207*:953–960.

Drlica, K., Zhao, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **1997,** *61*:377–392.

DuPont, H.L., Ericsson, C.D. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *328*:1821–1827.

Gallant, J.E., Moore, R.D., Chaisson, R.E. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120*:932–944.

Gold, H.S., Moellering, R.C., Jr. Antimicrobial-drug resistance. *New Engl. J. Med.*, **1996,** *335*:1445–1453.

Hill, D.R., Pearson, R.D. Health advice for international travel. *Ann. Intern. Med.*, **1988,** *108*:839–852.

Hooper, D.C. Quinolones. En: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, New York, **2000a,** pp. 404–423.

Hooper, D.C. Urinary tract agents: Nitrofurantoin and methenamine. En: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, New York, **2000b,** pp. 423–428.

Hooper, D.C., Wolfson, J.S. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *New Engl. J. Med.*, **1991,** *324*:384–394.

Lane, H.C., Laughon, B.E., Falloon, J., *et al.* N.I.H. conference: Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120*:945–955.

Mandell, L.A. Improved safety profile of newer fluoroquinolone. En: *Fluoroquinolone Antibiotics*. (Ronald, A.R., Low, D.E., eds.) Birkhauser, Basel, **2003,** pp. 73–86.

Mitscher, L.A., Ma, Z. Structure-activity relationships of quinolones. En: *Fluoroquinolone Antibiotics*. (Ronald, A.R., Low, D.E., eds.) Birkhauser, Basel, **2003,** pp. 11–48.

Montoya, J.G., Remington, J.S. *Toxoplasma gondii*. En: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, New York, **2000,** pp. 2858–2888.

Sheehan, G., Chew, N.S.Y. The history of quinolones. En: *Fluoroquinolone Antibiotics*. (Ronald, A.R., Low, D.E., eds.) Birkhauser, Basel, **2003,** pp. 1–10.

Stamm, W.E., Hooton, T.M. Management of urinary tract infection in adults. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *329*:1328–1334.

Warren, J.W., Abruytyn, E., Hebel, J.R., *et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, **1999,** *29*:745–758.

Zinner, S.H., Mayer, K.H. Sulfonamides and trimethoprim. En: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, New York, **2000,** pp. 394–404.

CAPÍTULO
44

PENICILINAS, CEFALOSPORINAS Y OTROS ANTIBIÓTICOS LACTÁMICOS β

William A. Petri, Jr.

Los antibióticos lactámicos β son medicamentos de gran utilidad que se prescriben a menudo, comparten una estructura común y el mismo mecanismo de acción, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana formada por peptidoglucanos. Esta clase comprende a las penicilinas G y V, que son altamente activas contra cocos grampositivos sensibles; penicilinas resistentes a la penicilinasa como nafcilina, que son muy activas contra *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasa; *ampicilina* y otros medicamentos de espectro mejorado contra gramnegativos, ante todo si se combinan con algún inhibidor de la lactamasa β, y penicilinas de amplio espectro con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, como piperacilina.

El grupo de los lactámicos β comprende además a las cefalosporinas, que se clasifican según su generación: las de primera generación tienen una actividad excelente contra grampositivos y moderada contra gramnegativos; las de segunda generación poseen una actividad un poco mejor contra gramnegativos y abarcan a algunos medicamentos con actividad contra anaerobios; las de tercera generación la tienen contra grampositivos y mucho mayor actividad contra Enterobacteriaceae y un subgrupo es activo contra *P. aeruginosa*, y las de cuarta generación poseen el espectro antimicrobiano de las de tercera generación, pero con mayor estabilidad contra la hidrólisis que inducen las lactamasas β cromosómicas.

Los inhibidores de la lactamasa β, como *clavulanato*, se utilizan para incrementar el espectro de las penicilinas contra los microorganismos productores de lactamasa β. Los carbapenémicos, como *imipenem* y *meropenem*, son los que poseen el mayor espectro antimicrobiano, mientras que el *aztreonam monobactam* tiene un espectro similar al de los *aminoglucósidos* contra los microorganismos gramnegativos.

La resistencia bacteriana a los antibióticos lactámicos β se ha elevado a un ritmo impresionante. Los mecanismos de resistencia comprenden no sólo la producción de lactamasas β que destruyen a los antibióticos, sino también la modificación o adquisición de proteínas nuevas fijadoras de penicilina y la reducción de la penetración o emisión (eflujo) activa del fármaco.

PENICILINAS

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibióticos de mayor importancia. Desde que pudo contarse con la primera han surgido otros antimicrobianos, pero sigue siendo uno de los más importantes y de mayor uso, y se siguen sintetizando nuevos derivados del núcleo penicilínico básico. Muchos de ellos ofrecen ventajas peculiares y, por tal razón, los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas.

Historia. Existen detalladas crónicas de la historia del descubrimiento y obtención de la penicilina. En 1928, mientras estudiaba una variante de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital en Londres, Alexander Fleming observó que un moho que contaminaba uno de sus cultivos producía lisis de las bacterias que estaban junto a él. El caldo en que crecía el moho mostraba inhibición extraordinaria de muchos microorganismos. El moho en cuestión pertenecía al género *Penicillium*, por lo que Fleming dio el nombre de *penicilina* a la sustancia antibacteriana.

Diez años después, la penicilina fue obtenida como compuesto terapéutico sistémico en una investigación concertada por un grupo de investigadores de la Oxford University, encabezados por Florey, Chain y Abraham. En mayo de 1940 se contaba ya con el material en bruto, y éste produjo efectos terapéuticos impresionantes cuando se administró por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas experimentales. A pesar de enormes obstáculos en su producción en el laboratorio, hacia 1941 se había acumulado la penicilina suficiente para realizar estudios terapéuticos en varios pacientes extraordinariamente graves por infecciones estafilocócicas y estreptocócicas resistentes a todos los demás tratamientos. En esta fase, la penicilina amorfa, "en bruto", tenía una pureza de apenas 10%, y se necesitaban casi 100 L del caldo en

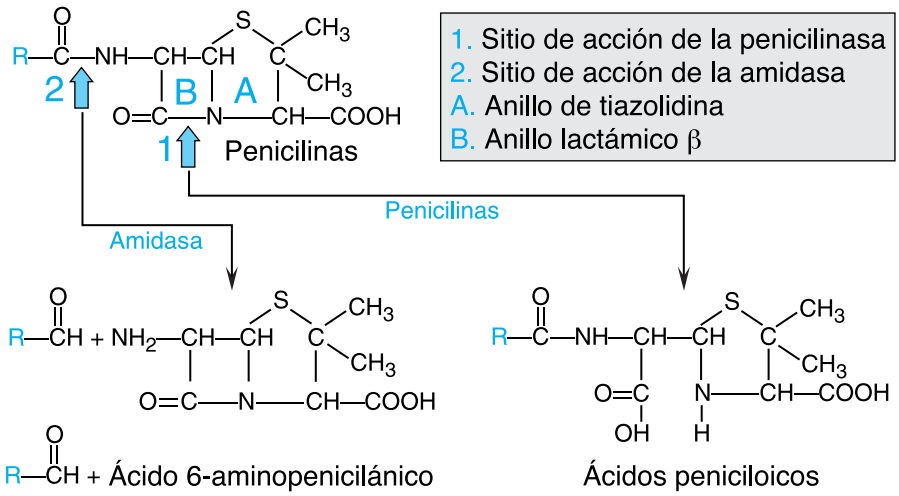


Figura 44-1. ***Estructura de las penicilinas y los productos de su hidrólisis enzimática.***

que el moho había proliferado para obtener suficiente antibiótico para tratar a un paciente durante 24 h. En realidad el grupo Oxford utilizaba los orinales para obtener cultivos en que proliferaba *P. notatum.* El caso número uno en el informe de 1941 de la Oxford University fue el de un policía que sufría una infección mixta grave por estafilococos y estreptococos. El sujeto recibió penicilina recuperada de la orina de otros pacientes a quienes se había administrado. Algún profesor de Oxford, con cierto sentido del humor, señaló que la penicilina era una sustancia extraordinaria que proliferaba en los orinales y silletas, y que se purificaba al pasarla por toda la fuerza policíaca de Oxford.

En Estados Unidos, pronto se inició un programa vasto de investigación. En 1942, se pudo contar con 122 millones de U de penicilina y los primeros estudios en el ser humano se realizaron en la Yale University y la Mayo Clinic con resultados extraordinarios. En la primavera de 1943, 200 pacientes la habían recibido. Los resultados fueron tan impresionantes que el jefe de los servicios de salud del ejército estadounidense autorizó un ensayo del antibiótico en un hospital militar. Poco después, todos los servicios médicos del ejército estadounidense adoptaron el antibiótico.

El método de fermentación profunda, para la biosíntesis de la penicilina, constituyó un adelanto importantísimo en su producción a gran escala. Al principio, todo lo que se producía en un mes eran unos cuantos cientos de millones de unidades; hacia 1950, la cantidad fabricada aumentó a más de 200 trillones de U (casi 150 toneladas). Mientras que cien mil unidades de la primera penicilina tenían entonces un precio de mercado de varios dólares, la misma dosis cuesta ahora sólo unos cuantos centavos de dólar.

Propiedades químicas. La estructura básica de las penicilinas, como se señala en la figura 44-1, incluye un anillo de tiazolidina (A) unido a otro anillo lactámico β (B) que está conectado con una cadena lateral (R). El propio núcleo de penicilina es el elemento estructural fundamental de actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda acción bacteriana importante. La cadena lateral (cuadro 44-1) es la que rige muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un tipo particular de penicilina. Se han producido penicilinas naturales con base en la composición química del medio de fermentación utilizado en el cultivo de *Penicillium*. La penicilina G (bencílica) es la que presenta mayor actividad antimicrobiana de todas y la única penicilina natural que se utiliza en clínica. En la penicilina G, la cadena lateral (*R* en la figura 44-1) es un sustituyente fenilmetilo (cuadro 44-1).

Penicilinas semisintéticas. El descubrimiento de que el ácido 6-aminopenicilánico podía obtenerse de cultivos de *P. chrysogenum*, de las que se eliminaban los precursores de cadena laterales, permitió obtener penicilina semisintética. Pueden agregarse cadenas laterales que modifican la sensibilidad de los compuestos resultantes, a enzimas inactivadoras (lactamasas β) y que cambian la actividad antibacteriana y las propiedades farmacológicas del producto. El ácido 6-aminopenicilánico hoy en día se produce en gran cantidad con el auxilio de una amidasa de *P. chrysogenum* (fig. 44-1); dicha enzima rompe la unión peptídica que une la cadena lateral de penicilina al ácido 6-aminopenicilánico. En el cuadro 44-1 se ilustra la gran variedad de cadenas laterales que se han adicionado al ácido 6-aminopenicilánico para producir las penicilinas que se utilizan hoy en día; además se resumen sus principales propiedades terapéuticas (p. ej., absorción después de su administración oral, resistencia a la penicilinasa y espectro antimicrobiano).

Escala cuantitativa de penicilina (unidades). La unidad internacional de penicilina es la actividad específica contenida en 0.6 μg de la sal sódica cristalina de penicilina G. En consecuencia, 1 mg de penicilina G sódica pura tiene 1 667 U; 1 mg de penicilina G potásica pura posee 1 595 U. Las dosis y potencia antibacteriana de las penicilinas semisintéticas se expresan en peso.

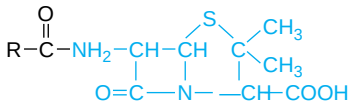
Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas. Los antibióticos lactámicos β destruyen bacterias sensibles. Aún no son completos los conocimientos sobre el mecanismo de dicha acción, pero innumerables investigadores han aportado datos que permiten conocer el fenómeno básico (*véase* Ghuysen, 1991; Bayles, 2000).

Las paredes de las bacterias son esenciales para su proliferación y desarrollo normales. El peptidoglucano es un componente heteropolimérico de la pared bacteriana que le da su estabilidad mecánica rígida, gracias a su estructura en forma de entramado, con innumerables entrecruzamientos (fig. 44-2). En microorganismos grampositivos, la pared tiene 50 a 100 moléculas de espesor, pero en las bacterias gramnegativas sólo es de una a dos moléculas (fig. 44-3). El peptidoglucano posee cadenas de glucano que son cordones lineales de dos aminoazúcares alternantes (*N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico) que están entrecruzadas por cadenas peptídicas.

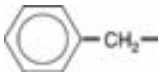
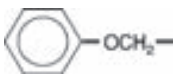
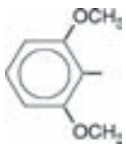
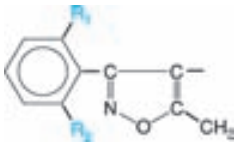
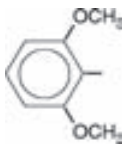
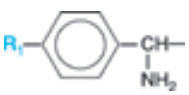
La biosíntesis del peptidoglucano incluye unas 30 enzimas bacterianas y puede considerarse en tres etapas. La primera, que es la formación de un precursor, ocurre en el citoplasma. El producto, que es un difosfato de uridina (*uridine diphosphate*, UDP)-acetilmuramil-pentapéptido,

Cuadro 44-1

Estructuras químicas y propiedades principales de diversas penicilinas



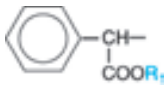
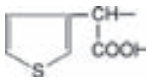
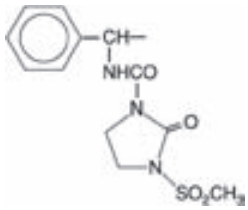
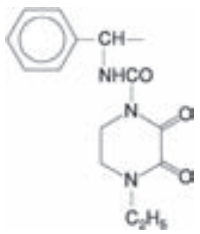
Las penicilinas son ácidos 6-aminopenicilánicos sustituidos

R	DENOMINACIÓN COMÚN	PROPIEDADES PRINCIPALES		
		Absorción por la vía oral	*Resistencia a la penicilinasa*	*Espectro antimicrobiano útil*
	Penicilina G	Variable (reducida)	No	Especies de *Streptococcus*,** enterococos,** *Listeria*, *Neisseria meningitidis*, varios anaerobios (no *Bacteroides fragilis*),*** espiroquetas, *Actinomyces*, especies de *Erysipelothrix*, *Pasteurella multocida*.***
	Penicilina V	Buena	No	
	Meticilina	Reducida (no se administra por vía oral)	Sí	
	Oxacilina ($R_1 = R_2 = H$) Cloxacilina (R_1 = Cl; R_2 = H) Dicloxacilina ($R_1 = R_2$ = Cl)	Buena	Sí	Indicado únicamente para cepas que no son resistentes a la meticilina de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Si se le compara con otras penicilinas, estas penicilinas resistentes a la penicilinasa carecen de actividad contra *Listeria monocytogenes* y especies de *Enterococcus*.
	Nafcilina	Variable	Sí	
	Ampicilina† ($R_1 = H$) Amoxicilina (R_1 = OH)	Buena Excelente	No	Amplía el espectro de la penicilina para comprender cepas sensibles de Enterobacteriaceae,*** *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae**** y *Helicobacter pylori*. Superior a la penicilina para el tratamiento de *Listeria monocytogenes* y enterococos sensibles. La amoxicilina es el lactámico β oral más activo contra *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina.

(Continúa)

Cuadro 44-1

Estructuras químicas y propiedades principales de diversas penicilinas (continuación)

R	DENOMINACIÓN COMÚN	PROPIEDADES PRINCIPALES		
		Absorción por la vía oral	*Resistencia a la penicilinasa*	*Espectro antimicrobiano útil*
	Carbenicilina (R_1 = H)	Reducida (no se administra por vía oral)		
	Indanilo de carbenicilina (R_1 = 5-indanol)	Buena	No	Menos activa que la ampicilina contra las especies de *Streptococcus, Enterococcus faecalis, Klebsiella* y *Listeria monocytogenes.* Su actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* es inferior a la de la mezlocilina y piperacilina.
	Ticarcilina	Reducida (no se administra por vía oral)	No	
	Mezlocilina	Reducida (no se administra por vía oral)	No	
	Piperacilina	Reducida (no se administra por vía oral)	No	Amplía el espectro de la ampicilina para incluir a *Pseudomonas aeruginosa*,‡ Enterobacteriaceae*** y especies de Bacteroides***

*Equivalente a R en la figura 45-1. **Múltiples cepas son resistentes gracias a la presencia de proteínas fijadoras de penicilina alterada. ***Múltiples cepas son resistentes gracias a la producción de lactamasa β. †Existen otros congéneres de la ampicilina; *véase* el texto. ‡Algunas cepas resistentes por la menor penetración o por una salida activa.

se acumula en las células cuando se inhiben las etapas ulteriores de la síntesis. La última reacción en la vía sintética del compuesto es la adición de un dipéptido, la D-alanil-D-alanina. La síntesis del dipéptido entraña la racemización previa de L-alanina y una condensación catalizada por la D-alanil-D-alanina sintetasa. La D-cicloserina, análogo estructural de la D-alanina, actúa como inhibidor competitivo de la racemasa y sintetasa (*véase* cap. 47).

En las reacciones de la segunda fase, se unen UDP-acetilmuramil-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina (con la liberación de nucleótidos de uridina) para formar un polímero largo.

La tercera etapa, que es la final, incluye la terminación de los enlaces cruzados (entramado), lo cual se logra por una reacción de transpeptidación fuera de la membrana celular. La propia transpeptidasa se liga y está en la membrana. El residuo de glicina terminal del puente de pentaglicina se une al cuarto residuo del pentapéptido (D-alanina) y libera al quinto (también D-alanina) (fig. 44-2). Es precisamente esta última etapa de la síntesis del peptidoglucano la que inhibe a los antibióticos lactámicos β y a glucopéptidos como la *vancomicina* (por un mecanismo diferente del de los lactámicos β; *véase* cap. 46). Los modelos estereoscópicos indican que la conformación de la penicilina es muy semejante a la de la D-alanil-D-alanina. La transpeptidasa probablemente es acilada por la penicilina, es decir, parece formarse la enzima peniciloil, con rotura de la ligadura —CO—N— del anillo lactámico β.

Un fenómeno importante es la inhibición de la transpeptidasa, descrito en párrafos anteriores, pero hay otros objetivos similares entre las acciones de penicilinas y cefalosporinas; en conjunto se han denominado *proteínas fijadoras de penicilina* (*penicillin-binding proteins*, PBP). Todas las bacterias poseen varias unidades de este tipo; por ejemplo, *S. aureus* tiene cuatro PBP, en tanto que *Escherichia coli* posee por lo menos siete. La afinidad de las PBP por diferentes antibióticos lactámicos β varía, aunque al final las interacciones se tornan covalentes. El mayor peso molecular de PBP de *E. coli* (PBP 1a y 1b) incluye las transpeptidasas que se encargan de la síntesis de peptidoglucanos. Otras PBP en esta misma bacteria incluyen las necesarias para conservar la

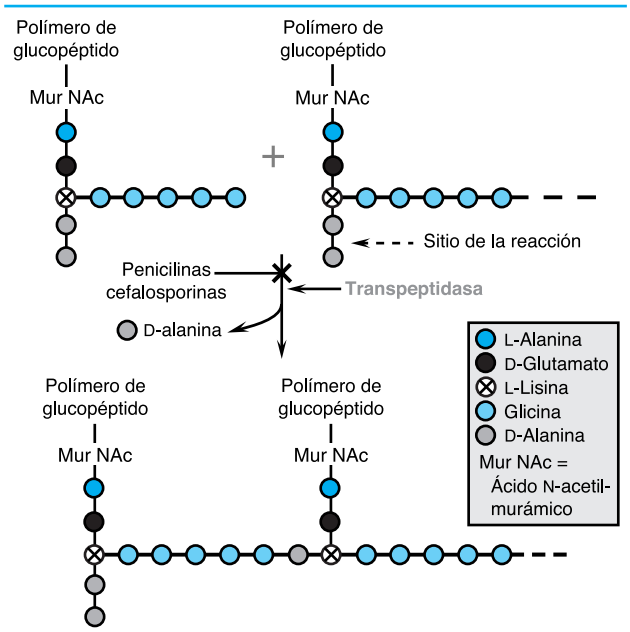


Figura 44-2. ***Efecto de los antibióticos lactámicos β en* Staphylococcus aureus.** La pared bacteriana consta de polímeros de glucopéptido enlazados por puentes entre las cadenas laterales de aminoácidos. En *S. aureus*, el puente es $(Gli)_5{}^{-D}$-Ala entre lisinas. El enlace cruzado es catalizado por una transpeptidasa, que es la enzima que inhiben las penicilinas y cefalosporinas.

forma bacilar del microorganismo y para la formación de tabiques en la fase divisoria. La inhibición de las transpeptidasas hace que se formen esferoplastos y surja la lisis rápida. Sin embargo, la inhibición de las actividades de otras PBP puede generar lisis más tardía (PBP 2) o la producción de formas filamentosas largas del microorganismo (PBP 3). La letalidad de la penicilina para bacterias parece comprender mecanismos tanto líticos como no líticos. La alteración del equilibrio entre unión de peptidoglucano mediado por PBP y actividad de hidrolasa de mureína, por la penicilina, culmina en autólisis. La destrucción no lítica por penicilina puede comprender proteínas parecidas a bolina en la membrana bacteriana que colapsan el potencial de membrana (Bayles, 2000).

Mecanismos de resistencia bacteriana a penicilinas y cefalosporinas.

Todas las bacterias (o casi todas) contienen las proteínas fijadoras de penicilina, pero los antibióticos lactámicos β no destruyen o ni siquiera inhiben a todas las bacterias, y operan diversos mecanismos de resistencia de los patógenos a tales medicamentos. El microorganismo puede mostrar resistencia intrínseca por diferencias estructurales en las PBP que son los objetivos o blanco de tales fármacos. Aún más, es posible que una cepa sensible adquiera resistencia del tipo mencionado por la generación de PBP de alto peso molecular, con menor afinidad por el antibiótico. Los antibióticos lactámicos β inhiben PBP diferentes en una sola bacteria, razón por la cual debe disminuir la afinidad de varias PBP por dichos antimicrobianos para que el microorganismo se vuelva resistente. Las PBP alteradas con menor afinidad por tales antibióticos se adquieren por recombinación homóloga entre los genes de PBP en diferentes especies bacterianas. Cuatro de las cinco PBP de alto peso molecular de *Streptococcus pneumoniae* altamente resistentes a penicilina muestran menor afinidad por los antibióticos lactámicos β, a causa de recombinación homóloga entre las cepas o especies (fig. 44-4). En cambio, las cepas con gran resistencia a las cefalosporinas de tercera generación contienen alteraciones sólo en dos de las cinco PBP de alto peso molecular, dado que las demás PBP tienen muy baja afinidad inherente por los fármacos de esa generación. La resistencia de *Streptococcus sanguis* a la penicilina y otros estreptococos *viridans* surgió a causa de la sustitución de sus PBP por otras provenientes de *S. pneumoniae* (Carratalá *et al.*, 1995). *S. aureus* resistente a meticilina lo ha sido por adquisición de PBP adi-

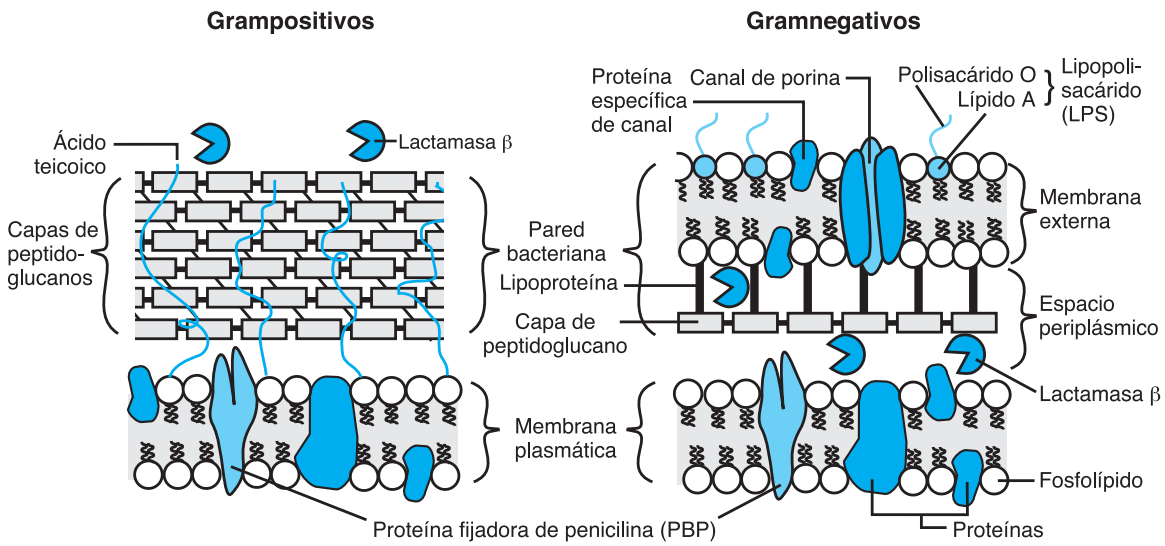


Figura 44-3. ***Comparación de la estructura y composición de las paredes de microorganismos grampositivos y gramnegativos.*** De Microbiology: An Introduction, 3nd ed. por Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke and Christine L. Case. Copyright© 1989, 1986, 1982 por The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc. Reimpreso con permiso de Pearson Education, Inc.

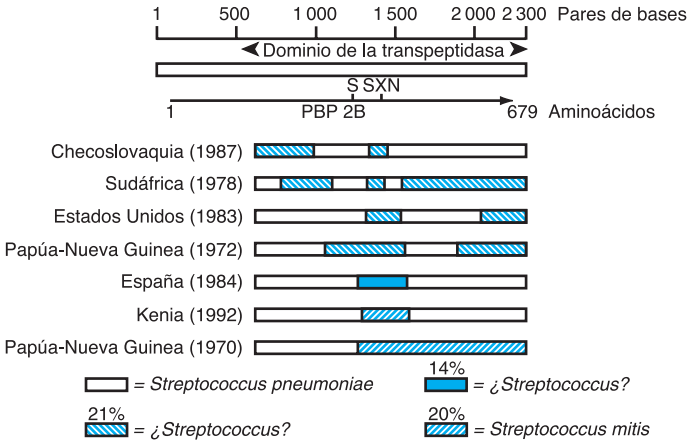


Figura 44-4. ***Mosaico de genes de proteínas fijadoras de penicilina (PBP) 2B en neumococos resistentes a la penicilina.*** El esquema incluye las regiones divergentes en los genes PBP 2B de siete neumococos resistentes obtenidos en diferentes países. Las regiones fueron introducidas de tres fuentes por lo menos y, de ellas, una parece ser *Streptococcus mitis*. Se incluye la divergencia de la secuencia en porcentaje aproximado de las regiones divergentes a partir de los genes PBP 2B de neumococos sensibles. (Con autorización de Spratt, 1994.)

cional de alto peso molecular (*a través de* un transposón de un microorganismo desconocido) con una bajísima afinidad por todos los antibióticos lactámicos β. También se encuentra el gen *(MecA)* que codifica esta PBP nueva en la resistencia de los estafilococos coagulasanegativos a la penicilina y es la que explica tal situación (Spratt, 1994).

Otros casos de resistencia bacteriana a los antibióticos lactámicos β son causados por la incapacidad del compuesto para penetrar en su sitio de acción (Jacoby, 1994) (fig. 44-5). En bacterias grampositivas, el polímero peptidoglucano está

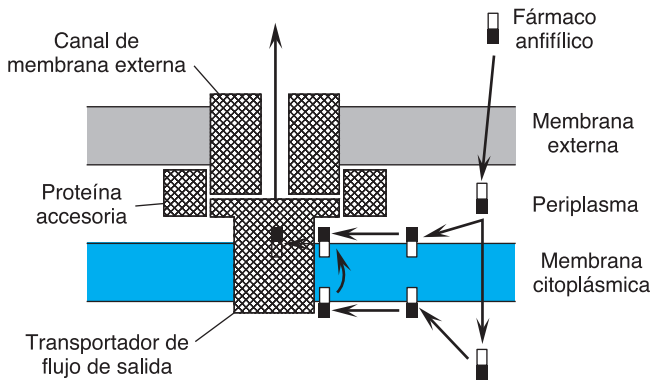


Figura 44-5. ***Bombas de flujo de salida de antibióticos de bacterias gramnegativas.*** Las bombas de flujo de salida de múltiples fármacos atraviesan las membranas tanto interna como externa de las bacterias gramnegativas. Las bombas están compuestas de un mínimo de tres proteínas y reciben energía de la fuerza motora de protones. La expresión aumentada de estas bombas es causa importante de resistencia a los antibióticos. (Con autorización de Nikaido, 1998.)

muy cerca de la superficie del microorganismo patógeno (fig. 44-3). Ciertas bacterias grampositivas poseen cápsulas de polisacáridos que se encuentran por fuera de la pared celular, pero estas estructuras no constituyen una barrera para la difusión de los lactámicos β; las pequeñas moléculas de antibiótico lactámico β penetran fácilmente hasta la capa externa de la membrana citoplásmica y las PBP, donde se llevan a cabo las últimas fases de la síntesis de peptidoglucano. La situación es diferente en el caso de las bacterias gramnegativas. Su estructura superficial es más compleja y la membrana interna (análoga a la membrana citoplásmica de las bacterias grampositivas) está cubierta por la membrana externa, lipopolisacáridos y la cápsula (fig. 44-3). La membrana externa actúa como una barrera impenetrable para algunos antibióticos (*véase* Nakae, 1986). No obstante, algunos antibióticos hidrófilos de bajo peso molecular difunden por los conductos o canales acuosos en la membrana externa, formados por proteínas llamadas *porinas*. Las penicilinas de más amplio espectro, como ampicilina y amoxicilina, y muchas de las cefalosporinas difunden a través de los poros en la membrana externa de *E. coli*, con mucho mayor rapidez que la penicilina G. El número y tamaño de los poros de la membrana externa varían con las bacterias gramnegativas. Un ejemplo extremo sería *P. aeruginosa* con una resistencia intrínseca a muy diversos antibióticos porque no posee las clásicas porinas de alta permeabilidad (Nikaido, 1994). Las bombas de flujo de salida activas sirven como otro mecanismo de resistencia, al eliminar al antibiótico de su sitio de acción antes que pueda actuar (Nikaido, 1998) (fig. 44-5). Se trata de un importante mecanismo de resistencia a lactámicos β en *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Neisseria gonorrhoeae.*

Las bacterias por medio de enzimas también destruyen los antibióticos lactámicos β. Las lactamasas β son capaces de inactivar a algunos antibióticos de esta categoría y pueden aparecer en grandes cantidades (figs. 44-1 y 44-3). Microorganismos diferentes elaboran diversas lactamasas β aunque muchas bacterias producen sólo una forma letal de enzima. Las especificidades de sustrato, propias de algunas de estas enzimas, son relativamente "estrechas" y a menudo se describen como penicilinasas o cefalosporinasas. Otras enzimas de "amplio espectro" muestran menor discriminación y pueden hidrolizar diversos antibióticos lactámicos β. Las lactamasas β se dividen en cuatro clases: de la A a la D. Las lactamasas β de la clase A comprenden las de amplio espectro (*extended-spectrum lactamases* β, ESBL) y degradan a las penicilinas, algunas cefalosporinas y en algunos casos a carbapenémicos. Las enzimas de las clases A y D son inhibidas por los inhibidores comerciales de la lactamasa β, como clavulanato y *tazobactam*. Las lactamasas β de la clase B son enzimas supeditadas a Zn^{2+} que destruyen a todos los antibióticos lactámicos β con excepción del aztreonam, mientras que las lactamasas β de la clase C son activas contra las cefalosporinas. Las de la clase D comprenden a las enzimas que degradan cloxacilina (Bush, 2001).

En general, las bacterias grampositivas producen y secretan gran cantidad de lactamasa β (fig. 44-3). Gran parte de

estas enzimas son penicilinasas. La información para la penicilinasa estafilocócica está codificada en un plásmido y éste puede ser transferido por bacteriófagos a otras bacterias. La enzima es inducible por sustratos y 1% del peso seco de la bacteria puede ser penicilinasa. En bacterias gramnegativas, las lactamasas β aparecen en cantidades relativamente pequeñas pero están situadas en el espacio periplásmico entre las membranas interna y externa de la bacteria (fig. 44-3). Las enzimas de la síntesis parietal se encuentran en la superficie externa de la membrana interna, razón por la que estas lactamasas β se hallan situadas estratégicamente para brindar protección máxima del microorganismo. Las lactamasas β de bacterias gramnegativas son codificadas en los cromosomas por plásmidos y pueden ser de tipo constitutivo o inducibles. Los plásmidos son transferidos entre una y otra bacterias por conjugación; las enzimas en cuestión hidrolizan a las penicilinas, cefalosporinas o a ambos fármacos (*véase* Davies, 1994). Sin embargo, existe una relación inconstante entre la sensibilidad de un antibiótico a la inactivación por lactamasa β y la capacidad del fármaco para destruir al microorganismo.

Otros factores que inciden en la actividad de los antibióticos lactámicos β. Los microorganismos que se adhieren a las prótesis (p. ej., catéteres, articulaciones artificiales, prótesis valvulares cardíacas) producen biocapas. Las bacterias presentes en estas biocapas producen polisacáridos extracelulares y, en parte por su crecimiento más lento, son mucho menos sensibles a la antibioticoterapia (Donlan, 2001). El número de bacterias (población bacteriana) y la duración de la infección influyen en la actividad de los antibióticos lactámicos β. Los fármacos pueden tener una potencia miles de veces mayor cuando se les somete a prueba contra números pequeños de bacterias, que cuando se les prueba contra una cifra importante en un cultivo denso. Intervienen muchos factores, entre ellos la concentración mayor de microorganismos relativamente resistentes, en una gran población de ellos; la cantidad de lactamasa β producida y la fase de crecimiento en el cultivo. No se sabe la importancia clínica de este efecto del inóculo. La intensidad y duración de la penicilinoterapia necesaria para eliminar o curar infecciones experimentales en animales aumenta con la duración de la infección. La razón primaria es que las bacterias ya no se multiplican con tanta rapidez como lo hicieron en la infección incipiente. Los antibióticos de esta categoría muestran mayor actividad contra bacterias en la fase logarítmica de proliferación y tienen poco efecto en los microorganismos patógenos en la fase estacionaria, momento en que no se necesita sintetizar componentes de la pared bacteriana.

La presencia de proteínas y otros constituyentes del pus, el pH bajo o la reducida presión de oxígeno no disminuyen en grado apreciable la capacidad de los antibióticos lactámicos β para destruir bacterias. Aun así, los patógenos que sobreviven en el interior de células viables del hospedador quedan protegidos de la acción de los antibióticos mencionados.

Clasificación de las penicilinas y resumen de sus propiedades farmacológicas

Es útil clasificar las penicilinas según su espectro de actividad antimicrobiana (cuadro 44-1) (*véase* Chambers, 2000).

1. La *penicilina G* y su congénere cercano, *penicilina V,* son fuertemente activas contra cepas sensibles de cocos grampositivos, pero son hidrolizadas fácilmente por la penicilinasa. Por tal razón, estos compuestos son ineficaces contra casi todas las cepas de *S. aureus.*
2. Las penicilinas resistentes a penicilinasa (*meticilina* [suspendida en Estados Unidos], *nafcilina, oxacilina, cloxacilina* [que ya no se expende en Estados Unidos] y *dicloxacilina*) generan efectos antimicrobianos menos potentes contra microorganismos sensibles a penicilina G, pero son eficaces contra *S. aureus* productor de penicilinasa y *S. epidermidis* no resistentes a meticilina.
3. *Ampicilina, amoxicilina* y otras constituyen un grupo de penicilinas cuya actividad antimicrobiana se ha "extendido" para abarcar microorganismos gramnegativos como *Haemophilus influenzae, E. coli* y *Proteus mirabilis.* Desafortunadamente, los fármacos de esta categoría y otros más que se señalan adelante son hidrolizados fácilmente por lactamasa β de "amplio espectro" que han surgido con frecuencia creciente en cepas clínicas de estas bacterias gramnegativas.
4. La actividad antimicrobiana de la *carbenicilina* (suspendida en Estados Unidos), su éster indanilo (*indanilcarbenicilina*) y la *ticarcilina* se extiende hasta abarcar a *Pseudomonas, Enterobacter* y especies de *Proteus*. Estos medicamentos son menos eficaces que la ampicilina contra los cocos grampositivos y *Listeria monocytogenes* y menos activos que la piperacilina contra *Pseudomonas*.
5. La *mezlocilina, azlocilina* (ambas suspendidas en Estados Unidos) y *piperacilina* tienen actividad antimicrobiana útil contra *Pseudomonas, Klebsiella* y algunos otros gramnegativos. La piperacilina retiene la excelente actividad de la ampicilina contra cocos grampositivos y *L. monocytogenes.*

Las propiedades farmacológicas de los productos individuales se exponen en detalle en los párrafos siguientes, pero conviene hacer algunas generalizaciones. Después de que se ingieren las penicilinas, se absorben y distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. Se alcanzan pronto concentraciones terapéuticas en tejidos y en secreciones como líquido sinovial, pleural y pericárdico, y bilis. Las penicilinas no penetran en los fagocitos vivos y su concentración en las secreciones prostáticas, tejido cerebral y líquido intraocular es reducida. Las concentraciones de estos compuestos en líquido cefalorraquídeo (LCR) son variables, pero menores de 1% de las observadas en plasma cuando las meninges son normales. Si hay inflamación, las cifras en el LCR pueden aumentar incluso 5% de su valor en suero. Las penicilinas son eliminadas con rapidez y, en particular, por filtración glomerular y secreción tubular renal, de modo que su semivida en el organismo es breve. Son típicos lapsos de 30 a 90 min en este sentido. Por tal razón, resultan grandes las concentraciones de dichos fármacos en la orina.

Penicilinas G y V

Actividad antimicrobiana. Los espectros antimicrobianos de las penicilinas G *(benzilpenicilina)* y V (derivado fe-

noximetílico) son muy semejantes en el caso de los aerobios grampositivos. Sin embargo, la penicilina G es cinco a 10 veces más activa contra especies de *Neisseria* sensibles a penicilinas y contra algunos anaerobios.

La penicilina G actúa contra muy diversas especies de cocos grampositivos y gramnegativos, aunque éstos han adquirido resistencia a muchas bacterias que eran sensibles. Casi todos los estreptococos (pero no los enterococos) son muy sensibles a ella; las concentraciones menores de 0.01 μg/ml son eficaces. Sin embargo, se están haciendo más frecuentes los estreptococos *viridans* (Carratalá *et al.,* 1995) y *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Durante 1997, 13.6% de los aislados de sitio estéril de *S. pneumoniae* mostraron resistencia de alto nivel a la penicilina (concentración inhibidora mínima [*minimal inhibitory concentration*, MIC] ≥2.0 μg/ml) y 11.4% de los aislados, de bajo nivel (MIC ≥0.12 μg/ml), para un total de 25% de los aislados (*Centers for Disease Control and Prevention,* 1999, 2002). Los neumococos resistentes a penicilina son especialmente frecuentes en poblaciones pediátricas, como los niños que acuden a guarderías. Muchos neumococos resistentes a penicilina también lo son a la cefalosporina de tercera generación.

A pesar de que muchas de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran muy sensibles a concentraciones similares de penicilina G cuando se utilizó por primera vez dicho compuesto en terapéutica, ahora más de 90% de las cepas de estafilococos aislados de individuos dentro o fuera de hospitales son resistentes a dicha penicilina. Casi todas las cepas de *Staphylococcus epidermidis* también son resistentes a la penicilina. Por desgracia, las de gonococos productores de penicilinasa altamente resistentes a la penicilina G se han vuelto muy extensas y difundidas. Con excepciones infrecuentes, los meningococos son muy sensibles a dicho fármaco.

La mayor parte de las cepas de *Corynebacterium diphtheriae* son sensibles a la penicilina G, pero algunas son altamente resistentes. La razón por la que no se utilizó penicilina para efectuar profilaxia en el contacto con carbunco es la presencia de lactamasa β codificada en los cromosomas de *Bacillus anthracis,* si bien la mayor parte de las cepas aisladas son sensibles. Casi todos los microorganismos anaerobios lo son en alto grado, incluso especies de *Clostridium*. Una excepción es *Bacteroides fragilis,* que es resistente a las penicilinas y cefalosporinas gracias a que expresa una cefalosporinasa de amplio espectro. Algunas cepas de *Prevotella melaninogenicus* también han adquirido este rasgo. La penicilina G inhibe la actividad de *Actinomyces israelii, Streptobacillus moniliformis, Pasteurella multocida* y *L. monocytogenes.* En general, las especies de *Leptospira* son moderadamente sensibles al fármaco. Uno de los microorganismos con extraordinaria sensibilidad es *Treponema pallidum.* También es sensible *Borrelia burgdorferi,* microorganismo que causa la enfermedad de Lyme. Ninguna de las penicilinas muestra eficacia contra amibas, plasmodios, rickettsias, hongos o virus.

Absorción. ***Administración oral de penicilina G.*** Cerca de 33% de una dosis oral de penicilina G se absorbe en vías gastrointestinales en circunstancias favorables. El jugo gástrico a pH de 2 destruye pronto al antibiótico. La disminución de la producción de jugo gástrico ácido por el envejecimiento explica la mejor absorción de penicilina G en el tubo digestivo de personas de edad avanzada. La absorción es rápida, y en 30 a 60 min se alcanzan las concentraciones máximas en sangre. La cifra máxima es de 0.5 U/ml (0.3 μg/ml) después de una dosis oral de 400 000 U (en promedio 250 mg) en un adulto. La ingestión de comida puede interferir en la absorción intestinal de todas las penicilinas, tal vez por adsorción del antibiótico en partículas de alimento. Por tal razón, conviene proporcionar la penicilina G oral por lo menos 30 min antes de un alimento o 2 h después. A pesar de la comodidad de este tipo de administración, la vía oral debe utilizarse sólo en infecciones en las que la experiencia clínica ha corroborado su eficacia.

Administración oral de penicilina V. La virtud de la penicilina V en comparación con la G está en su mayor estabilidad en el medio ácido estomacal y, por ello, su mejor absorción en las vías gastrointestinales. En términos de dosis orales equivalentes, la penicilina V (sal potásica; VEETIDS) genera concentraciones plasmáticas dos a cinco veces mayores que las que produce la penicilina G. La concentración máxima en sangre de un adulto después de la administración oral de una dosis de 500 mg es casi de 3 μg/ml. Una vez absorbida, la penicilina V se distribuye en el organismo y se excreta por los riñones en la misma forma que la penicilina G.

Administración parenteral de penicilina G. Después de aplicar una inyección intramuscular, en 15 a 30 min se alcanzan cifras máximas en plasma; tal cantidad disminuye pronto porque la semivida de este medicamento es de unos 30 minutos.

Se han estudiado medios de prolongar la vida del antibiótico en el organismo y con ello aminorar la frecuencia de inyecciones. El *probenecid* bloquea la secreción tubular de penicilina que ocurre en los riñones y rara vez se utiliza con ese fin (*véase* más adelante en el presente capítulo). Con mayor frecuencia se usan preparados de penicilina G de liberación prolongada. Los dos compuestos de esta índole de mayor uso son la *penicilina G procaínica* (WYCILLIN, otros) y la *penicilina G benzatínica* (BICILLIN L-A, PERMAPEN), en los que el antibiótico es liberado con lentitud desde la zona en que se inyectó y así producen valores persistentes aunque relativamente menores en sangre.

La suspensión de penicilina G procaínica es un preparado acuoso de la sal cristalina que tiene sólo 0.4% de solubilidad en agua. La procaína se combina con la penicilina en proporciones equimolares; por consiguiente, una dosis de 300 000 U contiene en promedio 120 mg de procaína. Si se administran dosis grandes del antibiótico (p. ej., 4.8 millones de U), la procaína puede alcanzar concentraciones tóxicas en plasma. Si se piensa que la persona es hipersensible a la procaína, debe inyectarse como prueba en plano intradérmico 0.1 ml de una solución de procaína al 1%. El efecto anestésico de la procaína explica en parte por qué las inyecciones de la penicilina G con ella prácticamente son indoloras.

Las 300 000 U de penicilina G procaínica inyectadas alcanzan su concentración máxima en plasma (0.9 μg/ml) en cuestión de 1 a 3 h; después de 24 h, el valor disminuye a 0.1 μg/ml y a las 48 h llega a 0.03 μg/ml. Una dosis mayor (600 000 U) produce cifras un poco más altas que persisten incluso cuatro a cinco días.

La suspensión de penicilina G benzatínica es la forma acuosa de la sal obtenida por combinación de 1 mol de una base de amonio y 2 mol de penicilina G para generar dipenicilina G *N,N′*-dibenziletilenediamina. Por sí sola, la sal posee una solubilidad de sólo 0.02% en agua. La persistencia duradera de la penicilina en sangre después de una dosis intramuscular idónea disminuye el costo, la necesidad de repetir inyecciones y el traumatismo local. El efecto anestésico local de la penicilina G benzatínica es similar al de la penicilina G procaínica.

La penicilina G benzatínica se absorbe con gran lentitud desde los sitios de depósito intramuscular y alcanza la máxima duración de antibiótico detectable en todas las formas de liberación lenta de penicilinas.

Por ejemplo, en adultos 1.2 millones de U por vía intramuscular producen una concentración plasmática de 0.09 μg/ml en el primer día; 0.02 μg/ml en el decimocuarto día y 0.002 μg/ml en el trigesimosegundo día después de la inyección. La duración promedio de actividad antimicrobiana demostrable en plasma es de unos 26 días.

Distribución. La penicilina G se distribuye extensamente en todo el cuerpo, pero hay grandes diferencias en las concentraciones alcanzadas en diversos líquidos y tejidos. Su volumen aparente de distribución es de unos 0.35 L/kg de peso. En promedio, 60% de la penicilina G en plasma se liga de manera reversible a la albúmina y aparecen cantidades importantes en hígado, bilis, riñones, semen, líquido sinovial, linfa e intestinos.

El probenecid disminuye de manera extraordinaria la secreción tubular de las penicilinas; pero no es el único factor que explica el incremento de las concentraciones plasmáticas de tales antibióticos después de su administración. El fármaco mencionado también genera un decremento notable en el volumen aparente de distribución de las penicilinas.

Líquido cefalorraquídeo. Cuando las meninges son normales, la penicilina no penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, si hay inflamación aguda de dichas membranas, el antibiótico penetra con mayor facilidad en ese líquido. Las concentraciones alcanzadas son variables e impredecibles, pero por lo común oscilan alrededor de 5% de la cifra en plasma, por lo que muestran eficacia terapéutica contra microorganismos sensibles.

La penicilina y otros ácidos orgánicos se excretan con rapidez desde el líquido cefalorraquídeo a la sangre por un proceso de transporte activo. El probenecid inhibe en forma competitiva al transporte y, por consiguiente, dicho líquido incrementa la concentración del antibiótico. En la uremia se acumulan otros ácidos orgánicos en LCR y establecen competencia con la penicilina en cuanto a su secreción; el fármaco a veces alcanza concentraciones tóxicas en el encéfalo y puede ocasionar convulsiones.

Excreción. En situaciones normales, la penicilina G se elimina pronto del organismo más bien por los riñones, pero en una pequeña fracción lo hace por bilis y otras vías. Se ha observado que 60 a 90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa se excreta por la orina en gran medida en los primeros 60 min después de inyectada. El resto se metaboliza en ácido peniciloico. La semivida de eliminación de la penicilina G es de unos 30 min en adultos normales. Cerca de 10% del fármaco se elimina por filtración glomerular y 90% por secreción tubular. La excreción por riñones se acerca al flujo plasmático renal total. La capacidad de secreción tubular máxima de la penicilina en el varón normal es de unos 3 millones de U/h (1.8 g).

Las cifras de depuración o eliminación son bastante menores en neonatos y lactantes, por el desarrollo incompleto de la función renal; en consecuencia, después de aplicar dosis proporcionales al área de superficie, la persistencia de la penicilina en sangre es varias veces más duradera en prematuros que en lactantes y niños. La semivida del antibiótico en sujetos menores de una semana de edad es de 3 h; a los 14 días de edad es de 1.4 h. Después de que es plena la función renal en niños de corta edad, la rapidez de excreción renal de la penicilina G es mucho mayor que en los adultos.

La anuria incrementa la semivida de la penicilina G de un valor normal de 0.5 a unas 10 h. Cuando disminuye la función renal, 7 a 10% del antibiótico puede ser inactivado cada hora por el hígado. Los individuos con supresión de la función renal que necesitan dosis muy altas de penicilina pueden tratarse adecuadamente con 3 millones de U de penicilina G acuosa seguidas de 1.5 millones de U cada 8 a 12 h. La dosis del fármaco debe reajustarse durante la diálisis y el periodo de recuperación progresiva de la función renal. Si coexisten insuficiencias renal y hepática, la semivida del medicamento se prolongará todavía más.

Aplicaciones terapéuticas. ***Infecciones por neumococos.*** La penicilina G sigue siendo el medicamento más indicado para tratar infecciones causadas por cepas sensibles de *Streptococcus pneumoniae.* Sin embargo, se han aislado con frecuencia creciente en algunos países, incluido Estados Unidos, cepas de neumococos resistentes a las dosis usuales de penicilina G (*véase Centers for Disease Control and Prevention*, 1999; Fiore *et al.*, 2000).

Neumonía neumocócica. El tratamiento de la neumonía neumocócica se debe realizar con alguna cefalosporina de tercera generación o administrando entre 20 y 24 millones de U/día de penicilina G a través de una solución intravenosa hasta que exista certeza o sea muy probable que la cepa aislada es sensible a la penicilina. Si lo es, la dosis de penicilina se reduce (Anonymous, 2004). En la terapéutica parenteral contra cepas sensibles de estos microorganismos, se prefiere emplear penicilinas G o G procaínica. Se han obtenido buenos resultados en esta enfermedad con la administración oral de 500 mg de penicilina V, cada 6 h, para combatir la neumonía originada por cepas sensibles a dicho antibiótico, pero no se recomienda como método inicial sistemático por la presencia de resistencia. El tratamiento ha de continuarse durante siete a 10 días, que incluyen tres a cinco días después de que la temperatura se normalizó.

Meningitis neumocócica. La meningitis de este tipo: debe tratarse con una combinación de vancomicina y una cefalosporina de tercera generación, mientras no se corrobore que el neumococo patógeno es sensible a la penicilina (John, 1994; Catalan *et al.*, 1994). La *dexametasona* administrada al mismo tiempo que los antibióticos mejoró el resultado (de Gans y van de Beek, 2002). Antes de que surgiera resistencia a la penicilina, el tratamiento con ella disminuía la tasa de mortalidad por dicha enfermedad de 100 a 25% en promedio. La terapéutica recomendada es de 20 a 24 millones de U/día de penicilina G, por goteo intravenoso constante o dividido en inyecciones intravenosas rápidas cada 2 a 3 h. El tratamiento dura casi siempre 14 días.

Infecciones estreptocócicas. *Faringitis estreptocócica (incluida la escarlatina).* Es el trastorno más común producido por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo hemolítico β del grupo A). No se han identificado cepas de dicho microorganismo resistentes a la penicilina (Tomasz, 1986). El método preferente consiste en la administración oral de 500 mg de penicilina V cada 6 h, durante 10 días. Se obtienen resultados igual de satisfactorios con la administración intramuscular de 600 000 U de penicilina G procaínica, una vez al día, por 10 días, o mediante inyección única de 1.2 millones de U de penicilina G benzatínica. Se prefiere la vía parenteral si hay dudas del cumplimiento de las indicaciones terapéuticas por parte del paciente. La administración de penicilina por laringitis estreptocócica aminora el peligro de que surja ulteriormente fiebre reumática aguda; sin embargo, algunos datos actuales sugieren que la incidencia de glomerulonefritis que se presenta después

de infecciones por estreptococos no disminuye en grado relevante con la administración de penicilina.

Choque tóxico estreptocócico y fascitis necrosante. Éstas son infecciones peligrosas causadas por la producción de una toxina y el mejor tratamiento es la administración de penicilina combinada con *clindamicina* (para reducir la síntesis de toxinas) (Bisno y Stephens, 1996).

Neumonía, artritis, meningitis y endocarditis por estreptococos. Los cuadros anteriores, que son bastante infrecuentes, deben tratarse con penicilina G cuando son producidos por *S. pyogenes;* se administran por vía intravenosa dosis diarias de 12 a 20 millones de U, durante dos a cuatro semanas. El tratamiento mencionado en la endocarditis ha de continuarse por cuatro semanas completas.

Infecciones causadas por otros estreptococos. Los estreptococos *viridans* constituyen la causa más común de endocarditis infecciosa. Se trata de microorganismos hemolíticos β, cuya identidad de grupo resulta imposible de esclarecer y que suelen ser cada vez más resistentes a la penicilina G (MIC mayor de 0.1 μg/ml). Los enterococos también pueden ser hemolíticos β, y otras cepas hemolíticas β quizá sean relativamente resistentes a la penicilina; por ello, es importante identificar las sensibilidades cuantitativas de dichos microbios a la penicilina G en sujetos con endocarditis. Los individuos con endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* sensibles a penicilina pueden tratarse de manera satisfactoria con 1.2 millones de U de penicilina G procaínica cuatro veces al día, durante dos semanas, o con dosis diarias de 12 a 20 millones de U de penicilina G intravenosa por dos semanas, ambos regímenes en combinación con 500 mg de *estreptomicina* por vía intramuscular cada 12 h, o *gentamicina* (1 mg/kg de peso cada 8 h). Algunos médicos prefieren un ciclo de cuatro semanas de tratamiento a base de penicilina G sola.

La endocarditis por enterococos es una de las pocas enfermedades que puede tratarse en forma óptima con dos antibióticos. El tratamiento recomendado para endocarditis enterocócica sensible a penicilina y a aminoglucósidos consta de 20 millones de U de penicilina G o 12 g de ampicilina/día, administrados por vía intravenosa en combinación con dosis bajas de gentamicina. La terapéutica casi siempre se continúa por seis semanas, pero algunos pacientes escogidos con enfermedad de corta duración (menos de tres meses) han sido tratados de manera satisfactoria en un lapso de cuatro semanas (Wilson *et al.*, 1984).

Infecciones por microorganismos anaerobios. Muchas de estas infecciones son causadas por mezclas de microorganismos. La mayor parte de ellos son sensibles a penicilina G. Una excepción sería el grupo *B. fragilis*, del cual 75% de las cepas puede ser resistente en grandes concentraciones. Las infecciones pulmonares y periodontales (con la excepción de *Prevotella melaninogenica* producida por lactamasa β) por lo común reaccionan bien a la penicilina G, aunque en un estudio multicéntrico se señaló que la clindamicina es más eficaz que la penicilina para combatir abscesos pulmonares (Levison *et al.*, 1983). Las infecciones leves o moderadas en tales cavidades pueden tratarse con medicamentos orales (penicilina G o V a razón de 400 000 U, cuatro veces al día). En el caso de infecciones más graves, la terapéutica debe incluir 12 a 20 millones de U de penicilina G por vía intravenosa. Los abscesos cerebrales también contienen varias especies de anaerobios y casi todas las autoridades prefieren tratarlos con dosis altas de penicilina G (20 millones de U/día), y además *metronidazol* o *cloranfenicol*. Algunos médicos agregan una cefalosporina de tercera generación para obtener actividad contra bacilos gramnegativos aerobios.

Infecciones por estafilococos. En su mayor parte, las infecciones por estafilococos son causadas por microorganismos que producen penicilinasa. La persona con una infección así que necesite tratamiento con un antibiótico, deberá recibir alguna de las penicilinas resistentes a la enzima, como la nafcilina o la oxacilina (Swartz, 2004).

Los llamados estafilococos resistentes a meticilina también lo son a penicilina G, a todas las penicilinas resistentes a la penicilinasa y a las cefalosporinas. En ocasiones surgen cepas que son sensibles *in vitro* a varias cefalosporinas, pero durante el tratamiento pueden aparecer poblaciones resistentes y tornar ineficaz la terapéutica (Chambers *et al.*, 1984). La vancomicina, el *linezolid*, la *quinupristina-dalfopristina* y la *daptomicina* son activas en las infecciones producidas por estas bacterias, aunque se ha observado menor sensibilidad a la vancomicina (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2004).

Infecciones por meningococos. La penicilina G sigue siendo el fármaco más indicado en enfermedades originadas por meningococos. Es importante que los pacientes reciban dosis intravenosas altas de penicilina, como se ha descrito en la meningitis neumocócica. En Inglaterra y España se ha informado la aparición de cepas de *N. meningitidis* resistentes a penicilina, pero son poco frecuentes en la actualidad. En 1997, 97% de los aislados de *N. meningitidis* analizados en Estados Unidos fue sensible a penicilina (Rosenstein *et al.*, 2000). Es necesario considerar la aparición de cepas resistentes a penicilina en sujetos con reacción lenta al tratamiento (Sprott *et al.*, 1988; Mendelman *et al.*, 1988). Es importante recordar que la penicilina G no elimina el estado de portador de meningococos y, por ello, resulta ineficaz como agente profiláctico.

Infecciones por gonococos. Los gonococos poco a poco se han vuelto más resistentes a la penicilina G, de manera que ya no es un medicamento de primera elección para atacarlos, salvo que sean sensibles en una región geográfica particular. La infección más común es la uretritis gonocócica no complicada y el tratamiento recomendado consiste en una sola inyección intramuscular de 250 mg de *ceftriaxona* (Sparling y Handsfield, 2000).

La artritis gonocócica, las infecciones gonocócicas diseminadas con lesiones cutáneas y la gonococemia, deben tratarse con 1 g de ceftriaxona diariamente por vía intramuscular o intravenosa, durante siete a 10 días. La oftalmía del neonato ha de tratarse con ceftriaxona, por siete a 10 días (25 a 50 mg/kg/día, por vía intramuscular o intravenosa).

Sífilis. La administración de penicilina G en sujetos con sífilis es muy eficaz. Las formas primaria, secundaria y latente con menos de un año de duración pueden tratarse con penicilina G procaínica (2.4 millones de U/día, por vía intramuscular) y además probenecid (1.0 g/día, por vía oral) durante 10 días o con una a tres dosis intramusculares semanalmente de 2.4 millones de U de penicilina G benzatínica (tres dosis en individuos con virus de la inmunodeficiencia humana). Las personas con sífilis latente tardía, neurosífilis o sífilis cardiovascular pueden recibir terapéutica a base de diversos regímenes. Las enfermedades mencionadas pueden ser fatales y es posible detener su evolución (aunque no revertirla); por ello, se recomienda el tratamiento intensivo a base de 20 000 000 U/día de penicilina G, por 10 días. No existen opciones comprobadas para el tratamiento de la sífilis en la embarazada, así que las personas alérgicas a la penicilina deben desensibilizarse de inmediato, para evitar un choque anafiláctico (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2002).

Los lactantes con sífilis congénita identificada al nacimiento o durante el periodo posnatal han de tratarse por un mínimo de 10 días con penicilina G acuosa en dosis de 50 000 U/kg/día en dos fracciones, o con penicilina G procaínica a razón de 50 000 U/kg de peso en una sola dosis diaria (Tramont, 2000).

La mayoría de los enfermos de sífilis secundaria (70 a 90%) presenta reacción de Jarisch-Herxheimer, que se observa también en personas con otras formas de sífilis. Horas después de la primera inyección de penicilina, tal vez aparezcan escalofríos, fiebre, cefalalgia, mialgias y artralgias. Las lesiones cutáneas de la sífilis pueden volverse más notables, edematosas y brillantes. Las manifestaciones suelen persistir durante unas horas y la erupción comienza a desaparecer en término de 48 h, la cual no reaparece al inyectar por segunda vez la penicilina, ni en la siguiente. Se piensa que dicha reacción proviene de la liberación de antígenos de espiroquetas con respuestas del hospedador a ellos. Con *ácido acetilsalicílico* se obtiene alivio sintomático y es importante no interrumpir la penicilinoterapia.

Actinomicosis. La penicilina G es el compuesto más indicado para tratar todas las formas de actinomicosis. Su dosis debe ser de 12 a 20 millones de U/día por vía intravenosa, durante seis semanas. Algunos médicos continúan la terapéutica por dos a tres meses con penicilina V (500 mg orales, cuatro veces al día). Para lograr la curación, en ocasiones se necesita el drenaje quirúrgico o la excisión de la zona afectada.

Difteria. No hay datos de que la penicilina u otros antibióticos modifiquen la incidencia de complicaciones o el pronóstico de la difteria; el único tratamiento eficaz es la antitoxina específica. Sin embargo, la penicilina G elimina el estado de portador. La administración parenteral de 2 a 3 millones de U/día en fracciones, durante 10 a 12 días, elimina los bacilos diftéricos de la faringe y de otros sitios, prácticamente en todos los casos. Se obtienen resultados comparables con una sola inyección diaria de penicilina G procaínica por el mismo periodo.

Carbunco. En el ser humano se han obtenido algunas cepas de *Bacillus anthracis* que son resistentes a la penicilina. Cuando se utiliza penicilina G, la dosis debe ser de 12 a 20 millones de U/día.

Infecciones por clostridios. La penicilina G es el compuesto más indicado en la gangrena gaseosa en dosis de 12 a 20 millones de U/día por vía parenteral. Resulta esencial el desbridamiento apropiado de las zonas infectadas. Los antimicrobianos quizá no tengan efecto alguno en el pronóstico definitivo del tétanos. Tal vez convengan el desbridamiento y la administración de inmunoglobulina tetánica humana. Sin embargo, se administra penicilina para erradicar las formas vegetativas de las bacterias que pueden persistir.

Infecciones por fusoespiroquetas. La gingivostomatitis, producida por la acción sinérgica de *Leptotrichia buccalis* y espiroquetas presentes en la boca, puede tratarse fácilmente con penicilina. En casos de "boca de trinchera" simple, para eliminar la enfermedad bastan 500 mg de penicilina V, cada 6 h por varios días.

Fiebre por mordedura de rata. Los dos microorganismos que causan esta infección son *Spirillum minor* en el Oriente, y *Streptobacillus moniliformis* en América y Europa, son sensibles a la penicilina G; que es el agente terapéutico más indicado. Muchos de los casos originados por el estreptobacilo se complican por bacteriemia y, en muchas situaciones, por infecciones metastáticas, en especial del tejido sinovial y el endocardio; por ello, la dosis debe ser grande; se han recomendado de 12 a 15 millones de U/día, por vía parenteral, durante tres a cuatro semanas.

***Infecciones por* Listeria.** Los medicamentos preferentes en el tratamiento de las infecciones por *L. monocytogenes* son la ampicilina (combinada con gentamicina en los pacientes inmunosuprimidos con meningitis) y la penicilina G. La dosis recomendada de ampicilina es de 1 a 2 g por vía intravenosa cada 4 h. La dosis recomendada de penicilina G es de 15 a 20 millones de U/día, por vía parenteral, por dos semanas como mínimo. Si el problema incluye endocarditis, la dosis es la misma pero el tratamiento no debe durar menos de cuatro semanas.

Enfermedad de Lyme. Una *tetraciclina* es el medicamento más indicado en la forma temprana de la enfermedad, pero la *amoxicilina* resulta eficaz y su dosis es de 500 mg tres veces al día, durante 21 días. La enfermedad grave se trata con una cefalosporina de tercera generación o con 20 000 000 U/día de penicilina G intravenosa durante 14 días.

Erisipeloide. El agente causal de la enfermedad, *Erysipelothrix rhusiopathiae,* es sensible a la penicilina. La infección no complicada involuciona adecuadamente con una sola inyección de 1.2 millones de U de penicilina G benzatínica. Si hay también endocarditis, se ha logrado eficacia con 12 a 20 millones de U/día de penicilina G; el tratamiento debe continuarse durante cuatro a seis semanas.

Pasteurella multocida. *Pasteurella multocida* infecta las heridas producidas por la mordedura de gatos o perros. Es sensible a la penicilina G y ampicilina y resistente a las penicilinas resistentes a la penicilinasa, y a las cefalosporinas de primera generación (Goldstein *et al.,* 1988). Cuando la infección causa meningitis se prefiere utilizar una cefalosporina de tercera generación puesto que las MIC son un poco menores que las de la penicilina.

Aplicaciones profilácticas de las penicilinas.

A poco de su descubrimiento se demostró la eficacia de la penicilina para erradicar microorganismos y, como es de esperar, surgieron esfuerzos por demostrar que también era eficaz para evitar infecciones en hospedadores sensibles. En consecuencia, el antibiótico se ha administrado en casi todas las situaciones en que hay algún riesgo de invasión bacteriana. Dado que la profilaxia se ha investigado en medios controlados, se sabe con certeza que la penicilina es muy eficaz en algunas situaciones, mientras que en otras es inútil y puede ser peligrosa, y en otras más su utilidad es cuestionable (*véase* cap. 42).

Infecciones por estreptococos. La administración de penicilina a personas expuestas a *Streptococcus pyogenes* brinda protección contra la infección. Es eficaz la administración oral de 200 000 U de penicilina G o V, dos veces al día, o una sola inyección de 1.2 millones de U de penicilina G benzatínica. Las indicaciones para este tipo de profilaxia incluyen brotes de enfermedad estreptocócica en poblaciones que viven en ámbitos cerrados, como serían internados o bases militares. Aquellos individuos con quemaduras extensas y profundas están en gran peligro de mostrar infecciones graves por *Streptococcus pyogenes;* varios días de profilaxia con "dosis bajas" son útiles para disminuir la incidencia de esta complicación.

Recurrencias de fiebre reumática. La administración vía oral de 200 000 U de penicilinas G o V cada 12 h produce una disminución notable de recidivas de fiebre reumática en personas sensibles. Ante las dificultades que genera la falta de cumplimiento de las indicaciones terapéuticas, es preferible la administración parenteral, ante todo en niños. La inyección intramuscular de 1.2 millones de U de penicilina G benzatínica una vez al mes produce resultados excelentes. En casos de hipersensibilidad a la penicilina, también es eficaz 1 g de *sulfisoxazol* o *sulfadiazina* dos veces al día en adultos; la dosis se disminuye a la mitad en niños que pesan menos de 27 kg. La profilaxia debe continuarse durante todo el año. No se ha dilucidado cuánto tiempo debe durar dicho tratamiento. Se ha sugerido continuar la profilaxia toda la vida porque en el quinto y sexto decenios se han detectado casos de fiebre reumática aguda. Sin embargo, no se ha definido la necesidad de que la profilaxia perdure tanto tiempo y tal vez sea innecesaria en algunos adultos jóvenes que, a juicio del médico, muestren poca posibilidad de presentar recidivas (Berrios *et al.,* 1993).

Sífilis. La profilaxia ante contacto sexual con una persona que padece sífilis comprende un ciclo terapéutico idéntico al propuesto para la sífilis primaria. A intervalos mensuales, es necesario efectuar una prueba serológica de sífilis en un lapso mínimo de cuatro meses.

Cirugía en sujetos con valvulopatías cardíacas. Se sabe que cerca de 25% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda aparecen después de extracciones dentales. La observación anterior y el hecho de que incluso 80% de las personas a quienes se han extraído piezas dentales muestran bacteriemia transitoria destacan la posible importancia de la quimioprofilaxia en zonas con cardiopatías valvulares congénitas o adquiridas de cualquier tipo, y que necesiten la aplicación de técnicas dentales. A veces, la invasión transitoria de la corriente sanguínea por bacterias surge después de métodos quirúrgicos, como amigdalectomía y procedimientos en vías genitourinarias y gastrointestinales y en el parto; por ello, estas situaciones también constituyen indicaciones para aplicar profilaxia en individuos con cardiopatía valvular. No se ha dilucidado si dicho tipo de quimioprofilaxia modifica realmente la incidencia de endocarditis bacteriana.

Se han planteado recomendaciones detalladas para adultos y niños con este tipo de valvulopatías (*véase* Dajani *et al.*, 1997; Durack, 2000).

Penicilinas resistentes a penicilinasa

Las penicilinas descritas en esta sección son resistentes a la hidrólisis por la penicilinasa de estafilococos. El uso apropiado debe limitarse al tratamiento de infecciones en que se sabe o se sospecha la intervención de estafilococos que elaboran la enzima y que constituyen la mayor parte de las cepas de dicho patógeno en clínica. Los fármacos de esta categoría son menos activos que la penicilina G contra otros microorganismos sensibles a estos medicamentos, entre los que figuran estafilococos no productores de penicilinasa.

Es posible que el lugar que ocupan las penicilinas resistentes a penicilinasa como el mejor recurso para combatir casi todas las enfermedades estafilocócicas esté cambiando con la incidencia creciente de aislados de los llamados microorganismos resistentes a meticilina. El término anterior, como se utiliza comúnmente, denota resistencia de dichas bacterias a todas las penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinasa. Las cepas adquiridas en el hospital suelen ser también resistentes a aminoglucósidos, tetraciclinas, *eritromicina* y clindamicina. En las infecciones mencionadas, se considera que la vancomicina es el compuesto más indicado. Algunos médicos utilizan una combinación de vancomicina y *rifampicina*, en particular en infecciones que pueden ser fatales y en las que participan cuerpos extraños. Las cepas extrahospitalarias que son resistentes a la meticilina tienden a ser menos resistentes a otros antibióticos, con excepción de los macrólidos (Okuma *et al.*, 2002). *S. aureus* resistente a meticilina contiene aun otras proteínas fijadoras de penicilina (PBP) de peso molecular alto, con poquísima afinidad por los antibióticos lactámicos β (Spratt, 1994). Se sabe que 40 a 60% de las cepas de *S. epidermidis* también han generado resistencia a las penicilinas resistentes a penicilinasa, por el mismo mecanismo. Como ocurre con *Staphylococcus aureus* refractario a meticilina, dichas cepas pueden parecer sensibles a las cefalosporinas en los métodos de medición en disco, pero casi siempre *hay* una población importante de microbios que son resistentes a las cefalosporinas y que aparece durante dicho tratamiento. La vancomicina también es el fármaco más indicado en infecciones graves causadas por *S. epidermidis* resistente a meticilina; si se utiliza un cuerpo extraño en el organismo, como una prótesis, se administra rifampicina de manera concomitante.

Isoxazolilpenicilinas: oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina.

Son tres penicilinas semisintéticas del mismo género que muestran semejanza farmacológica y, por tal razón, se les considera dentro de la misma categoría. Sus fórmulas estructurales se presentan en el cuadro 44-1. Todas son relativamente estables en un medio ácido y se absorben bien en administración oral; son muy resistentes a la degradación por penicilinasa. Estos fármacos no sustituyen a la penicilina G en el tratamiento de las enfermedades que son sensibles y tampoco son activos contra enterococo o *Listeria*. Aún más, dada la variabilidad en su absorción intestinal, la administración oral tampoco sustituye a la vía parenteral en el tratamiento de infecciones graves por estafilococos que necesitan una penicilina que no sea atacada por la penicilinasa.

Propiedades farmacológicas. Las isoxazolilpenicilinas son inhibidores potentes de la proliferación de casi todos los estafilococos productores de penicilinasa, lo cual es precisamente su aplicación clínica válida. La dicloxacilina es la más activa y casi todas las cepas de *S. aureus* son inhibidas por concentraciones de 0.05 a 0.8 μg/ml. Las cifras correspondientes a cloxacilina y oxacilina son de 0.1 a 3 y de 0.4 a 6 μg/ml, respectivamente. Sin embargo, las diferencias mencionadas tienen poca importancia en la práctica porque se ajustan de modo conveniente las dosis (*véase* más adelante en el presente capítulo). En general, los medicamentos mencionados son menos eficaces contra los microorganismos sensibles a la penicilina G y no son útiles contra bacterias gramnegativas.

Los compuestos se absorben en forma rápida aunque incompleta (30 a 80%) de las vías gastrointestinales. La absorción de los fármacos es más eficaz cuando se ingieren con el estómago vacío, y de preferencia cuando se toman 1 h antes o 2 h después de las comidas, a fin de asegurar una mayor absorción. En el transcurso de 1 h se alcanzan las concentraciones máximas en plasma, que van de 5 a 10 μg/ml después de la administración oral de 1 g de oxacilina. Luego de la administración de 1 g de cloxacilina se alcanzan valores un poco mayores, si bien la misma dosis oral de dicloxacilina genera cifras plasmáticas máximas de 15 μg/ml. Hay pocos datos de que estas diferencias tengan importancia clínica. Todos estos congéneres se ligan a la albúmina plasmática en forma importante (90 a 95%); ninguna fracción de los antibióticos es extraída de la circulación en grado importante por la hemodiálisis.

Las isoxazolilpenicilinas se excretan pronto por los riñones. En circunstancias normales se elimina por la orina cerca de 50% de estos fármacos en las 6 h que siguen a la administración oral de una dosis habitual. También hay una eliminación hepática importante por la bilis. Su semivida va de 30 a 60 min. En individuos con insuficiencia renal, no es necesario modificar los intervalos entre una y otra dosis de oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina. Las diferencias mencionadas en las concentraciones plasmáticas producidas por las isoxazolilpenicilinas dependen más bien de diferencias en la velocidad de excreción por la orina y el grado de resistencia a la degradación en el hígado.

Nafcilina. Es una penicilina semisintética muy resistente a la acción de la penicilinasa y ha sido eficaz contra infecciones por cepas de *S. aureus* productoras de dicha enzima. Su fórmula estructural se incluye en el cuadro 44-1.

Propiedades farmacológicas. La nafcilina es un poco más activa que la oxacilina contra *S. aureus* resistente a penicilina G (casi todas las cepas son inhibidas por concentraciones de 0.06 a 2 μg/ml). Contra otros microorganismos es quizá la penicilina antipenicilinasa más activa, pero no tiene la misma potencia que la penicilina G.

El medio ácido del contenido gástrico desactiva en grado variable a la nafcilina. Su absorción por la vía oral es irregular, sea que se administre con los alimentos o con el estómago vacío; por tanto, se deben utilizar preparados inyectables. La concentración plasmática máxima es de 8 μg/ ml, 60 min después de aplicar una dosis intramuscular de 1 g. En promedio 90% de la nafcilina se liga a proteínas plasmáticas. Las cifras máximas de este medicamento en la bilis son mucho mayores que las que aparecen en plasma. Las concentraciones del medicamento en el líquido cefalorraquídeo (LCR) parecen ser adecuadas para tratar la meningitis por estafilococos.

Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina y sus congéneres

Los medicamentos de está categoría poseen actividad antibacteriana similar y un espectro más amplio que los expuestos hasta este punto. Todos son destruidos por la lactamasa *β* (de bacterias grampositivas y gramnegativas).

Actividad antimicrobiana. La ampicilina y las aminopenicilinas similares son bactericidas contra grampositivos y gramnegativos. Los meningococos y *L. monocytogenes* son sensibles al fármaco. Muchas cepas de neumococos poseen grados variables de resistencia a la ampicilina. Conviene considerar resistentes a ampicilina-amoxicilina a las cepas penicilinorresistentes. *H. influenzae* y el grupo *viridans* de estreptococos muestran grados variables de resistencia. En términos de peso, los enterococos tienen el doble de la sensibilidad a la ampicilina, que a la penicilina G (la MIC de la ampicilina es de 1.5 μg/ml, en promedio). Casi todas las cepas de *N. gonorrhoeae, E. coli, P. mirabilis, Salmonella* y *Shigella* eran altamente sensibles cuando se utilizó por primera vez la ampicilina en el comienzo del decenio de 1960, pero ahora un porcentaje creciente de dichas especies es resistente. En la actualidad, no es sensible 30 a 50% de las cepas de *E. coli*, un número importante de *P. mirabilis* y prácticamente todas las especies de *Enterobacter.* Se han identificado con frecuencia creciente en diversas zonas del mundo cepas resistentes de *Salmonella* (mediadas por plásmido). Muchas de las cepas de *Shigella* ahora son resistentes. Casi todas las cepas de *Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Acinetobacter* y *Proteus* indolpositivo son resistentes a este grupo de penicilinas; dichos antibióticos son menos activos contra *B. fragilis* que la penicilina G. Sin embargo, la administración conjunta de un inhibidor de la lactamasa *β*, como ácido clavulánico o *sulbactam,* amplía sobremanera el espectro de actividad de estos fármacos (*véase* más adelante en el presente capítulo).

Ampicilina. La ampicilina es el medicamento prototípico de este grupo; su fórmula estructural se incluye en el cuadro 44-1.

Propiedades farmacológicas. La ampicilina (PRINCIPEN, otros) es estable en medio ácido y se absorbe adecuadamente por vía oral. Una dosis oral de 0.5 g produce concentraciones plasmáticas máximas de 3 μg/ml a las 2 h. La absorción es incompleta si antes de tomar el fármaco la persona consume alimentos. La inyección intramuscular de 0.5 a 1 g de ampicilina sódica genera concentraciones máximas en plasma de 7 o 10 μg/ml, respectivamente, a la hora; dicha cifra disminuye en forma exponencial y la semivida es de 80 min en promedio. La disminución grave de la función renal prolonga en grado extraordinario la persistencia de la ampicilina en plasma. La diálisis peritoneal no es eficaz para eliminarla de la sangre, pero la hemodiálisis expulsa en promedio 40% de las reservas corporales de ampicilina en unas 7 h. En presencia de disfunción renal se necesita ajustar la dosis del fármaco. La ampicilina aparece en la bilis, es sometida a la recirculación enterohepática y se la excreta en cantidades apreciables en las heces.

Amoxicilina. El fármaco en cuestión, que es una penicilina semisintética, sensible a la penicilinasa, guarda parentesco clínico y farmacológico cercano con la ampicilina (cuadro 44-1); es estable en ácido y ha sido formulado para administración oral. Su absorción por vía gastrointestinal es más rápida y completa que la de la ampicilina, lo cual constituye la principal diferencia entre uno y otro productos. El espectro antimicrobiano de la amoxicilina en el fondo es idéntico al de la ampicilina, con la excepción importante de que aquélla parece ser menos eficaz que la segunda contra la shigelosis.

Las concentraciones máximas de amoxicilina (AMOXIL, otros) en plasma son de 2 a 2.5 veces mayores que las de ampicilina después de administración oral de la misma dosis; los valores mencionados se alcanzan en un plazo de 2 h y son de unos 4 μg/ml cuando se administran 250 mg. Los alimentos no interfieren en la absorción del antibiótico. Es probable que por la mayor absorción de su congénere, la incidencia de diarrea con la amoxicilina sea menor que después de usar ampicilina. La incidencia de otros efectos adversos parece ser semejante. La semivida de la amoxicilina es similar a la de la ampicilina, pero las concentraciones orales eficaces de la primera son detectables en el plasma por un lapso dos veces mayor que en el caso de la segunda por su absorción más completa. Cerca de 20% de la amoxicilina se liga a proteínas plasmáticas, cifra semejante a la observada con la ampicilina. Gran parte de una dosis del antibiótico se excreta en la forma activa en orina. El probenecid retrasa la excreción del fármaco.

Indicaciones terapéuticas para el uso de las aminopenicilinas. ***Infecciones de las vías respiratorias superiores.*** La ampicilina y amoxicilina son activas contra *S. pyogenes* y muchas cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, las principales bacterias patógenas de las vías respiratorias superiores. Los fármacos son eficaces contra sinusitis, otitis media, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y epiglotitis causada por cepas sensibles de estos microorganismos. La amoxicilina es el más activo de los antibióticos lactámicos *β* contra *S. pneumoniae* tanto sensible como resistente a penicilina (Friedland y McCracken, 1994). Con base en la prevalencia creciente de resistencia neumocócica a la penicilina, se recomienda aumento de la dosis de amoxicilina por vía oral (desde 40 a 45 hasta 80 a 90 mg/kg/día) para el tratamiento empírico de otitis media aguda en niños (Dowell *et al.*, 1999). *H. influenzae* resistente a ampicilina puede ser un problema en muchos aspectos. La adición de un inhibidor de la lactamasa *β* (amoxicilina-clavulanato o ampicilina-sulbactam) extiende el espectro a *H. influenzae* y Enterobacteriaceae productores de lactamasa *β*. La faringitis bacteriana debiera tratarse con penicilina G o V, puesto que *S. pyogenes* es el patógeno principal.

Infecciones de las vías urinarias. Casi todas las infecciones urinarias no complicadas son causadas por Enterobacteriaceae y la especie más común es *E. coli;* la ampicilina suele ser un compuesto eficaz, aunque se ha vuelto cada vez más común la resistencia a ella. Las infecciones de vías urinarias por enterococos se tratan eficazmente con la sola ampicilina.

Meningitis. La meningitis bacteriana aguda en niños suele ser causada por *S. pneumoniae* o *N. meningitidis.* Dado

que 20 a 30% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a dicho antibiótico, la ampicilina no está indicada como fármaco único. Dicho antibiótico posee actividad excelente contra *L. monocytogenes*, una causa de meningitis en sujetos inmunodeficientes. Por tanto, un régimen racional para el tratamiento empírico de meningitis bacteriana sospechada es la combinación de ampicilina y vancomicina más una cefalosporina de tercera generación.

***Infecciones por* Salmonella.** Los cuadros que conllevan bacteriemia, enfermedades con focos metastáticos y síndrome de fiebre entérica (incluida la fiebre tifoidea) mejoran adecuadamente con los antibióticos. Algunos médicos consideran que los fármacos más indicados son una *fluoroquinolona* o la ceftriaxona, pero también son eficaces *trimetoprim-sulfametoxazol* o ampicilina en dosis altas (12 g/día en adultos). En algunas zonas geográficas es frecuente la resistencia a la ampicilina. Es posible erradicar satisfactoriamente el estado de portador tifoídico en personas sin vesiculopatía, a base de ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol o *ciprofloxacina*.

Penicilinas contra seudomonas: carboxipenicilinas y ureidopenicilinas

Las carboxipenicilinas, *carbenicilina* y *ticarcilina*, y sus congéneres cercanos son activos contra algunas cepas de *P. aeruginosa* y algunas especies de *Proteus* indolpositivas resistentes a la ampicilina y sus congéneres. Son ineficaces contra casi todas las especies de *S. aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella* y *L. monocytogenes. B. fragilis* es sensible a concentraciones altas de estas penicilinas, pero en realidad la penicilina G es más activa sobre bases equiponderales. Las ureidopenicilinas, *mezlocilina* y *piperacilina*, tienen actividad superior contra *P. aeruginosa* en comparación con la carbenicilina y ticarcilina. Además, son útiles para tratar infecciones por *Klebsiella*. Las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas son sensibles a la destrucción por lactamasa β.

Carbenicilina e indanilo de carbenicilina. *Carbenicilina.* El fármaco es un derivado del ácido 6-aminopenicilánico, sensible a penicilinasa. Su fórmula estructural se presenta en el cuadro 44-1. Fue la primera penicilina con actividad contra *P. aeruginosa* y algunas cepas de *Proteus*, resistentes a la ampicilina. La carbenicilina se comercializa en forma de sal disódica, así que contiene alrededor de 5 meq de Na^+ por gramo del fármaco, lo que significa la administración de más de 100 meq de Na^+ cuando el paciente recibe tratamiento por una infección por *P. aeruginosa*. La carbenicilina ha sido sustituida por ticarcilina o piperacilina (*véase* más adelante en el presente capítulo).

Los preparados de carbenicilina llegan a ocasionar efectos adversos además de los que surgen con el empleo de otras penicilinas (*véase* más adelante en este capítulo). La administración excesiva de sodio causa insuficiencia cardíaca congestiva. Puede surgir hipopotasiemia por la excreción obligada de potasio ante la gran cantidad de anión no resorbible (carbenicilina) que llega al túbulo renal distal. El fármaco interfiere en la función plaquetaria y puede haber hemorragia por la agregación anormal de trombocitos.

Indanilo de carbenicilina sódico (GEOCILLIN). Este congénere es el éster indanilo de la carbenicilina, el cual es estable en un medio ácido e idóneo para administración oral. Una vez absorbido se transforma pronto en carbenicilina por hidrólisis de la unión éster. Su espectro antimicrobiano corresponde al de la carbenicilina. Aunque la concentración de carbenicilina que se alcanza en suero no es suficiente para tratar una infección sistémica por *Pseudomonas*, la fracción activa se excreta rápidamente por la orina, donde logra concentraciones efectivas. Así, el empleo de este solo fármaco se destina a combatir infecciones de las vías urinarias causadas por especies de *Proteus* diferentes de *P. mirabilis* y por *P. aeruginosa.*

Ticarcilina (TICAR). Es una penicilina semisintética (cuadro 44-1) muy semejante a la carbenicilina, pero su actividad es dos a cuatro veces mayor contra *P. aeruginosa*. La ticarcilina es inferior a la piperacilina y mezlocilina para el tratamiento de infecciones graves causadas por *Pseudomonas.*

Mezlocilina. Es una ureidopenicilina más activa contra *Klebsiella* que la carbenicilina; su acción *in vitro* contra *Pseudomonas* es semejante a la de la ticarcilina. Es más activa que esta última contra *Enterococcus faecalis.* La *mezlocilina sódica* (MEZLIN) se ha suspendido en Estados Unidos.

Piperacilina. La piperacilina (PIPRACIL) extiende el espectro de la ampicilina para incluir casi todas las cepas de *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae (no productora de lactamasa β), muchas especies de *Bacteroides* y *E. faecalis.* En combinación con un inhibidor de la lactamasa β (*piperacilina-tazobactam*, ZOSYN) tiene el espectro antibacteriano más amplio de las penicilinas. Las propiedades farmacocinéticas recuerdan las de otras ureidopenicilinas. Se logran altas concentraciones en bilis.

Indicaciones terapéuticas. La piperacilina y fármacos relacionados son medicamentos importantes para tratar infecciones graves por bacterias gramnegativas. Los enfermos en cuestión a menudo tienen disminución de sus defensas inmunitarias y sus infecciones casi siempre las adquirieron en el hospital. Por consiguiente, el mayor uso de tales penicilinas se reserva para tratar bacteriemias, neumonías, infecciones después de quemaduras e infecciones de las vías urinarias por microorganismos resistentes a penicilina G y ampicilina; las bacterias que responden en particular incluyen *P. aeruginosa*, cepas de *Proteus* indolpositivas y especies de *Enterobacter.* Las infecciones por *Pseudomonas* son comunes en individuos neutropénicos, de manera que el tratamiento de infecciones bacterianas en este tipo de pacientes debe incluir un antibiótico lactámico β con actividad satisfactoria contra dichos microorganismos.

Reacciones adversas a las penicilinas

Reacciones de hipersensibilidad. Con mucho, las respuestas de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentes que surgen con las penicilinas y ellas quizá sean el punto de partida más frecuente de alergia a medicamentos. Las reacciones alérgicas complican 0.7 a 4% de los periodos de tratamiento. No hay datos convincentes de que una penicilina difiera del grupo de ellas respecto a su capacidad de producir reacciones alérgicas verdaderas. En orden aproximado de frecuencia decreciente, las manifestaciones de alergia a

las penicilinas incluyen erupción maculopapular, erupción urticariana, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia (Weiss y Adkinson, 2000). La incidencia global de dichas reacciones a las penicilinas varía de 0.7 a 10% en diferentes estudios.

Las reacciones de hipersensibilidad a veces aparecen con cualquier presentación de la penicilina, y la alergia a uno de los miembros de este grupo expone a la persona a un peligro mayor de reaccionar a otro. Por otra parte, la manifestación de un efecto adverso no necesariamente denota que reaparezcan en exposiciones o contactos ulteriores con el fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad pueden surgir en ausencia de un contacto previo del medicamento; quizá se originen por la exposición involuntaria a la penicilina en el entorno (p. ej., alimentos de origen animal con el antibiótico o por el hongo penicilinógeno). La eliminación del antibiótico casi siempre hace que desaparezcan a muy breve plazo las manifestaciones alérgicas, pero llegan a persistir una o dos semanas, o más, después de interrumpirlo. En algunos casos, la reacción es leve y desaparece aun cuando se continúe el uso de la penicilina; en otros, obliga a suspender inmediatamente el tratamiento con el antibiótico. En unos cuantos sujetos se necesita prohibir el empleo futuro de la penicilina por el peligro de muerte y hay que señalar tal precaución al enfermo. Cabe destacar que después de la administración oral de dosis minúsculas del antibiótico o cutirreacciones con cantidades pequeñísimas, han surgido crisis fatales de anafilaxia.

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de su reacción covalente con proteínas. El producto intermediario antigénico más importante de la penicilina es la fracción peniciloil (fracción determinante mayor [*major determinant moiety* (MDM]), que se forma al abrirse el anillo lactámico β. Un gran porcentaje de las reacciones gobernadas por IgE se debe a la MDM, pero por lo menos 25% de las reacciones son efecto de otros productos de la degradación y la gravedad de la reacción a los diversos componentes es similar. Los productos anteriores se forman *in vivo* y también están en las soluciones de penicilina preparadas. Los términos *determinantes mayor* y *menor* denotan la frecuencia con que los anticuerpos contra dichos haptenos parecen formarse, mas no describen la intensidad de la reacción potencial. De hecho, las reacciones anafilácticas a la penicilina suelen estar mediadas por anticuerpos IgE contra los determinantes menores.

Los anticuerpos contra penicilina se detectan en casi todos los pacientes que han recibido el fármaco y en muchos que nunca han estado expuestos voluntariamente a él. El tratamiento reciente con el antibiótico induce un mayor valor de anticuerpos con especificidad de determinante mayor, y propiedades dermosensibilizantes. La incidencia de reactores positivos cutáneos es tres a cuatro veces mayor en personas atópicas que en las que no lo son. Los estudios clínicos inmunitarios sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas son mediadas por anticuerpos dermosensibilizantes o de tipo IgE, por lo común de especificidad por determinantes menores. Las reacciones urticarianas aceleradas y tardías regularmente son mediadas por anticuerpos dermosensibilizantes con especificidad de determinante mayor. El síndrome de artralgia recurrente parece depender de la presencia de anticuerpos dermosensibilizantes, de especificidades por determinantes menores. Algunas reacciones maculopapulares y eritematosas pueden deberse a complejos antígeno-anticuerpo tóxicos de anticuerpos IgM específicos de determinante mayor. Las reacciones urticarianas aceleradas y tardías a la penicilina tonina a veces en forma espontánea por la aparición de anticuerpos bloqueadores.

Las erupciones cutáneas de todos los tipos pueden ser causadas por alergia a la penicilina. A veces surgen erupciones escarlatiniforme, morbiliforme, urticariana, vesicular y bulosa. Las lesiones purpúricas son poco comunes y casi siempre son consecuencia de vasculitis; en muy contadas ocasiones se observa púrpura trombocitopénica. Otra complicación infrecuente es la púrpura de Henoch-Schönlein con ataque renal. A veces se observa dermatitis por contacto en farmacéuticos, enfermeras y médicos que preparan soluciones de penicilina. Se sabe también de casos de reacciones farmacológicas fijas. Las respuestas más intensas que afectan piel son la dermatitis exfoliativa y el eritema multiforme exudativo de tipo eritematopapular o vesiculobuloso; ambas lesiones pueden ser muy intensas y de distribución atípica y constituyen el síndrome característico de Stevens-Johnson. La incidencia de erupciones cutáneas al parecer alcanza su máximo después del uso de ampicilina y es cercana a 9%; las erupciones surgen luego de administrar dicho antibiótico en casi todos los enfermos con mononucleosis infecciosa. Cuando se administran juntos *alopurinol* y ampicilina también aumenta la incidencia de erupciones. Las dermoerupciones inducidas por ampicilina en los pacientes mencionados pueden representar una reacción "tóxica" y no una alérgica verdadera. Las reacciones cutáneas positivas a los determinantes mayor y menor de la sensibilización por penicilina pueden no observarse. La erupción tal vez desaparezca incluso mientras persiste la administración de los antibióticos.

Las reacciones de hipersensibilidad más graves producidas por las penicilinas son angioedema y anafilaxia. El primero es un edema intenso de labios, cara, lengua y tejidos periorbitarios a menudo acompañado de sibilancias asmáticas y "pápulas gigantes" después de administración local, oral y sistémica de penicilinas de diversos tipos.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas inducidas por diversos preparados de penicilina constituyen el peligro inmediato de mayor importancia en relación con su empleo. Entre todos los fármacos, las penicilinas muy a menudo han ocasionado este tipo de efecto adverso. A cualquier edad surgen reacciones anafilactoides y, según se piensa, su incidencia es de 0.004 a 0.04% en individuos tratados con penicilinas (Kucers y Bennett, 1987). En promedio, 0.001% de sujetos tratados con dichos medicamentos fallece por anafilaxia. En Estados Unidos se ha calculado que se producen por lo menos 300 muertes cada año por esta complicación del tratamiento. En promedio, 70% estuvo en contacto con la

penicilina en fechas anteriores y de ese grupo, 33% reaccionó a ella en una ocasión previa. Muy a menudo ha surgido anafilaxia después de la inyección de penicilina aunque se le ha observado después de ingestión del fármaco e incluso ha aparecido por la instilación intradérmica de una cantidad minúscula con fines de prueba para detectar hipersensibilidad. La intensidad de los cuadros clínicos varía. El más impresionante es el de hipotensión repentina y profunda, con muerte rápida. En otros casos, los episodios anafilácticos han incluido broncoconstricción con asma intensa; dolor abdominal, náusea y vómito; debilidad extrema e hipotensión arterial o diarrea, y dermoerupciones purpúricas.

La enfermedad del suero varía desde un cuadro con febrícula, erupción y leucopenia, hasta artralgia o artritis intensa, púrpura, linfadenopatía, esplenomegalia, cambios psíquicos, anormalidades electrocardiográficas que sugieren miocarditis, edema generalizado, albuminuria y hematuria. Es mediada por anticuerpos de tipo IgG y suele aparecer después de continuar una semana o más la administración de penicilina; sin embargo, puede ser tardía y ocurrir una o dos semanas después de interrumpir el uso del antibiótico. La enfermedad del suero causada por penicilina persiste a veces una semana o más.

La vasculitis cutánea o de otros órganos puede depender de hipersensibilidad a la penicilina. La reacción de Coombs a menudo se vuelve positiva durante la administración duradera de una penicilina o una cefalosporina, pero la anemia hemolítica es infrecuente. Es probable que ocurra neutropenia reversible. No se sabe si es verdaderamente una reacción de hipersensibilidad y se ha observado con todas las penicilinas e incluso en 30% de los sujetos tratados con 8 a 12 g de nafcilina por más de 21 días. Se detiene la maduración de la médula ósea.

La fiebre puede ser el único signo de una reacción de hipersensibilidad a las penicilinas y alcanzar valores altos, ser constante, remitente o intermitente; a veces conlleva escalofríos. La reacción febril suele desaparecer en las 24 a 36 h que siguen a la administración del fármaco, pero puede persistir varios días.

La eosinofilia es concomitante ocasional de otras reacciones alérgicas a la penicilina. En ocasiones, puede ser la única anormalidad y los eosinófilos llegan a cifras de 10 a 20% o más del número total de leucocitos circulantes.

La nefritis intersticial puede ser generada por las penicilinas y se ha dicho que la causa es con mayor frecuencia la meticilina. Se ha observado hematuria, albuminuria, piuria, cilindros de células renales y de otro tipo en orina, incremento de la creatinina sérica e incluso oliguria. La biopsia muestra un infiltrado mononuclear con eosinofilia y daño tubular. En el espacio intersticial, se detecta IgG. La reacción mencionada suele ser reversible.

Tratamiento del paciente potencialmente alérgico a la penicilina. La evaluación anamnésica constituye la manera más práctica de evitar el empleo de penicilina en individuos expuestos al máximo riesgo de una reacción adversa. La mayoría de los pacientes que señalan el antecedente de alergia a la penicilina deben tratarse con un antibiótico diferente. Lamentablemente, no se cuenta con medios para confirmar un antecedente de alergia a la penicilina (Romano *et al.*, 2003). Las pruebas cutáneas para estudiar las respuestas inmediatas cuyo mediador es la IgE se complican por la ausencia de una mezcla comercial determinante menor. Las pruebas cutáneas en las que se utilizan determinantes mayores y menores de la penicilina para pronosticar una reacción alérgica a las penicilinas sintéticas resultan útiles, a condición de que existan los reactivos. En un estudio multicéntrico llamado NIAID se utilizaron determinantes mayores y menores para realizar pruebas cutáneas. De 726 pacientes con antecedente de alergia a la penicilina, en 566 las pruebas fueron negativas. De éstos, sólo siete (1.2%) padecieron alergia acelerada o inmediata a la penicilina donde quizá el mediador era la IgE al recibir penicilina (Sogn *et al.*, 1992). Las pruebas de radioalergoadsorbente (*radioallergosorbent tests*, RAST) en busca de determinantes IgE antipeniciloílo tienen las mismas limitaciones que las pruebas cutáneas (Weiss y Adkinson, 2000).

A veces se recomienda la *desensibilización* en alérgicos a la penicilina si la necesitan. El método consiste en administrar dosis crecientes del antibiótico con la intención de evitar una reacción grave, y se efectuará sólo en una instalación de cuidado intensivo. Ello puede ocasionar una descarga anafiláctica subclínica y la unión de todas las IgE antes de administrar dosis completas. Puede aplicarse en dosis de 1, 5, 10, 100 y 1 000 U vía intradérmica en el antebrazo a intervalos de 60 min entre una y otra dosis. De ser toleradas, se aplican 10 000 y 50 000 U por vía subcutánea. La desensibilización también se logra por la administración oral de penicilina. Cuando se alcanzan dosis completas, no debe interrumpirse para reanudarlo más tarde por el riesgo de que reaparezcan respuestas inmediatas (*véanse* Weiss y Adkinson, 2000 para más detalles). Es necesario observar de manera constante al paciente durante el procedimiento de desensibilización, quien tendrá colocado un catéter intravenoso; debe contarse con adrenalina, equipo de ventilación artificial y personal experto en su uso. Hay que destacar que este método puede ser peligroso y su eficacia no ha sido probada.

Los sujetos con infecciones que pueden causar la muerte, como endocarditis o meningitis, pueden seguir recibiendo penicilina a pesar de que surja alguna erupción maculopapular, si bien conviene dar preferencia en lo posible a otros compuestos antimicrobianos. A menudo, la erupción desaparece conforme se continúa la terapéutica; se ha pensado que esto puede depender de la aparición de anticuerpos bloqueadores de la clase IgG. La erupción se trata con *antihistamínicos* y *glucocorticoides* aunque no hay pruebas de que ambos sean eficaces. En ciertos casos, si se prosigue la administración de penicilina en esos pacientes, surge dermatitis exfoliativa, a veces con vasculitis.

Otras reacciones adversas. Las penicilinas tienen toxicidad directa mínima. Entre los efectos tóxicos que se han señalado están depresión de médula ósea, granulocitopenia y hepatitis. Esta última es infrecuente,

pero muy a menudo surge después de la administración de oxacilina y nafcilina. La administración de penicilina G, carbenicilina, piperacilina o ticarcilina se ha acompañado de un defecto de la hemostasia potencial importante que al parecer proviene de una deficiencia en la agregación plaquetaria; puede ser causada por interferencia en la unión de los medicamentos agregantes a los receptores plaquetarios (Fass *et al.*, 1987).

Entre las respuestas irritativas a la penicilina, algunas de las más frecuentes son dolor y reacciones inflamatorias estériles en los sitios de inyecciones intramusculares, que guardan relación con la concentración. Las transaminasas séricas y la deshidrogenasa láctica pueden aumentar a causa de daño local al músculo. En algunas personas que reciben penicilina por vía intravenosa, surgen flebitis o tromboflebitis: Muchos sujetos que ingieren diversos preparados penicilínicos sufren náusea con o sin vómito, y otros tienen diarrea de leve a intensa. Tales manifestaciones suelen depender de la dosis del fármaco.

Cuando se inyecta penicilina accidentalmente en el nervio ciático, hay dolor intenso y disfunción en la zona de distribución de dicho nervio y persiste por un lapso de semanas. La inyección intrarraquídea de penicilina G puede producir aracnoiditis o encefalopatía grave o fatal. Por tal razón, es mejor no administrar las penicilinas por vía intrarraquídea o intraventricular. La administración parenteral de grandes dosis de penicilina G (más de 20 millones de U/día o menos en caso de insuficiencia renal) puede producir letargo, confusión, espasmos, mioclonía multifocal o convulsiones epileptiformes circunscritas o generalizadas. Todas ellas suelen ocurrir cuando hay insuficiencia renal, lesiones circunscritas del sistema nervioso central (SNC) o hiponatriemia. Si la concentración de penicilina G en LCR rebasa 10 μg/ml, es frecuente que aparezca disfunción notable del sistema nervioso central. La inyección de 20 millones de U de penicilina G potásica que contienen 34 meq de potasio causa hiperpotasiemia grave o incluso fatal en personas con disfunción renal.

La inyección de penicilina G procaínica puede ocasionar una reacción inmediata que se caracteriza por mareos, acúfenos, cefalalgias, alucinaciones y a veces convulsiones. La reacción se da por la liberación rápida de concentraciones tóxicas de procaína. Se ha señalado que aparece en uno de cada 200 individuos que reciben 4.8 millones de U de penicilina G procaínica para tratar enfermedad venérea.

Reacciones no relacionadas con hipersensibilidad o toxicidad. Cualquiera que sea la vía por la cual se administra el fármaco (es más notable cuando se ingiere), la penicilina cambia la composición de la microflora al eliminar microorganismos sensibles. Ese fenómeno casi nunca tiene trascendencia clínica y poco después de interrumpir el uso del antibiótico se restablece la microflora normal. En algunas personas, debido a los cambios en la flora, se presentan infecciones agregadas. Después de administración de penicilinas orales, y con menor frecuencia las de tipo parenteral, se ha observado colitis seudomembranosa por proliferación excesiva y producción de una toxina por parte de *C. difficile.*

CEFALOSPORINAS

Historia y fuentes. En 1948, Brotzu aisló al microorganismo *Cephalosporium acremonium*, que fue la primera fuente de cefalosporinas del agua de mar cerca de una descarga de aguas negras en la costa de Cerdeña. Los filtrados "en bruto" del cultivo de dicho hongo inhibieron la proliferación *in vitro* de *S. aureus* y curaron infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en el ser humano. Los líquidos de cultivo en que proliferó el hongo de Cerdeña contuvieron tres antibióticos diferentes que fueron llamados *cefalosporinas P, N* y *C*. Después de aislar al núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico, y con adición de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con acción antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original.

Propiedades químicas. La cefalosporina C contiene una cadena lateral derivada del ácido D-aminoadípico α, condensado con un sistema de anillo lactámico β de dihidrotiazina (ácido 7-aminocefalosporánico). Los compuestos del ácido son relativamente estables en un medio ácido diluido y fuertemente resistentes a la penicilinasa, independientemente de la naturaleza de sus cadenas laterales y su afinidad por la enzima.

La cefalosporina C puede ser hidrolizada por ácido hasta generar el ácido 7-aminocefalosporánico. El compuesto mencionado ha sido modificado por la adición de cadenas laterales distintas para crear toda una familia de antibióticos cefalosporínicos. Al parecer, las modificaciones de la posición 7 del anillo lactámico β conllevan alteraciones en la actividad antibacteriana; y las sustituciones en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico conllevan cambios metabólicos y farmacocinéticos de las sustancias.

Las *cefamicinas* son semejantes a las cefalosporinas pero poseen un grupo metoxi en posición 7 del anillo lactámico β en el núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico. Las fórmulas estructurales de las cefalosporinas y cefamicinas representativas se incluyen en el cuadro 44-2.

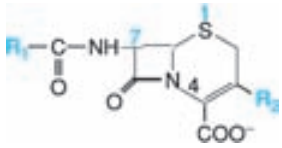
Mecanismo de acción. Las cefalosporinas y cefamicinas inhiben la síntesis de la pared bacteriana de manera semejante a como lo hace la penicilina. El mecanismo en cuestión se comentó antes en el presente capítulo.

Clasificación. La cantidad de cefalosporina exige algún sistema de clasificación. A pesar de que pueden clasificarse con base en su estructura química, características clinicofarmacológicas, resistencia a la lactamasa β o espectro antimicrobiano, es muy útil el sistema aceptado de clasificación por "generaciones" aunque un poco arbitrario (cuadro 44-3).

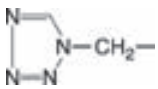
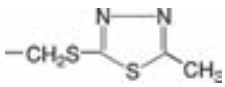
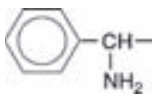
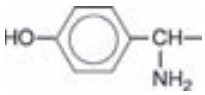
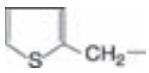
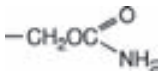
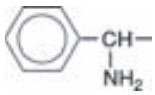
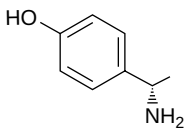
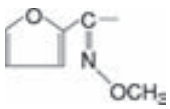
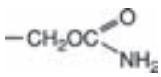
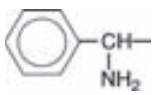
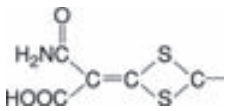
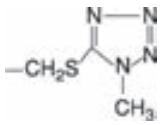
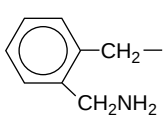
La *clasificación por generaciones* se basa en características generales de acción antimicrobiana (*véase* Karchmer, 2000). Las cefalosporinas de la *primera generación*, ejemplificadas por la *cefalotina* y la *cefazolina*, actúan satisfactoriamente contra bacterias grampositivos y relativamente moderada contra las gramnegativas. Casi todos los cocos grampositivos (con excepción de los enterococos, *S. aureus* resistente a meticilina y *S. epidermidis*) son sensibles. Muchos de los anaerobios de la cavidad bucal son sensibles, pero el grupo de *Bacteroides fragilis* es resistente. La actividad contra *Moraxella catarrhalis, E. coli, K. pneumoniae* y *P. mirabilis* es satisfactoria. Las cefalosporinas de *segunda generación* tienen acción un poco mayor contra gramnegativos, pero mucho menor que la de los compuestos de tercera generación. Un subgrupo de productos de segunda generación (*cefoxitina, cefotetán* y *cefmetazol*) también son activos contra el grupo de *B. fragilis.* Las cefalosporinas de *tercera generación* casi siempre son menos activas que los medicamentos de la primera generación contra cocos grampositivos, pero son mucho más activas contra Enterobacteriaceae que incluyan cepas productoras de lactamasa β. Un subgrupo de compuestos de tercera generación (*ceftazidima* y *cefoperazona*) también es activo contra *P. aeruginosa*, pero no lo es tanto como otros compuestos de la tercera generación contra cocos grampositivos. Las cefalosporinas de la *cuarta generación*, como la *cefepima*, presentan un espectro ampliado de actividad en comparación con las de la tercera generación y una mayor estabilidad a la hidrólisis por lactamasa β mediadas por plásmidos o cromosomas. Los medicamentos

Cuadro 44-2

Nombres, fórmulas estructurales, posología y presentación de ciertas cefalosporinas y otros compuestos



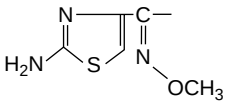
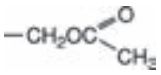
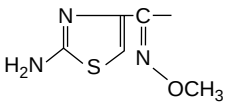
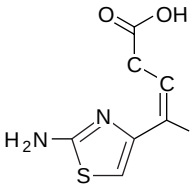
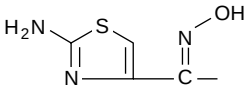
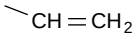
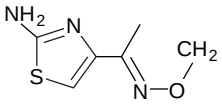
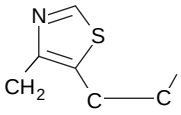
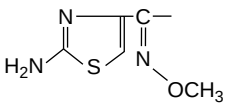
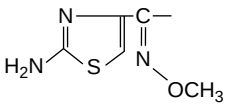
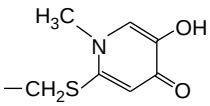
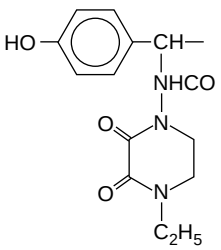
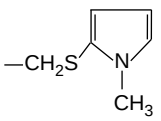
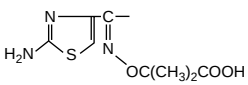
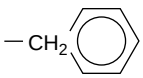
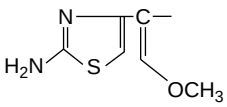
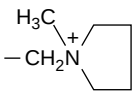
Núcleo cefímico

COMPUESTO (NOMBRE COMERCIAL)	R_1	R_2	PRESENTACIÓN,* POSOLOGÍA EN EL ADULTO CON UNA INFECCIÓN GRAVE Y SEMIVIDA $t_{\frac{1}{2}}$
Primera generación			
Cefazolina (ANCEF, KEFZOL, otros)			I: 1-1.5 g cada 6 h $t_{\frac{1}{2}}$ = cerca de 2 h
Cefalexina (KEFLEX, otros)		$-CH_3$	O: 1 g cada 6 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 0.9 h
Cefadroxilo (DURICEF)		$-CH_3$	O: 1 g cada 12 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.1 h
Segunda generación			
Cefoxitina† (MEFOXIN)			I: 2 g cada 4 h o 3 g cada 6 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 0.7 h
Cefaclor (CECLOR)		—Cl	O: 1 g cada 8 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 0.7 h
Cefprozilo (CEFZIL)		$CH=CH-CH_2$	O: 500 mg cada 12 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.3 h
Cefuroxima (ZINACEF) Cefuroxima, acetilo‡ (CEFTIN)			I: hasta 3 g cada 8 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.7 h T: 500 mg cada 12 h
Loracarbef¶ (LORABID)		—Cl	O: 200-400 mg cada 12 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.1 h
Cefotetán (CEFOTAN)			I: 2-3 g cada 12 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 3.3 h
Ceforanida (PRECEF)			I: 1 g cada 12 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 2.6 h

(Continúa)

Cuadro 44–2

Nombres, fórmulas estructurales, posología y presentación de ciertas cefalosporinas y otros compuestos (continuación)

COMPUESTO (NOMBRE COMERCIAL)	R_1	R_2	PRESENTACIÓN,* POSOLOGÍA EN EL ADULTO CON UNA INFECCIÓN GRAVE Y SEMIVIDA $t_{\frac{1}{2}}$
Tercera generación			
Cefotaxima (CLAFORAN)			I: 2 g cada 4-8 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.1 h
Cefpodoxima, proxetilo§ (VANTIN)		$-CH_2OCH_3$	O: 200-400 mg cada 12 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 2.2 h
Ceftibutén (CEDAX)		—H	O: 400 mg cada 24 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 2.4 h
Cefdinir (OMNICEF)			O: 300 mg cada 12 h o 600 mg cada 24 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.7 h
Cefditoren, pivoxilo (SPECTRACEF)			O: 400 mg cada 12 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.6 h
Ceftizoxima (CEFIZOX)		—H	I: 3-4 g cada 8 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.8 h
Ceftriaxona (ROCHEPHIN)			I: 2 g cada 12-24 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 8 h
Cefoperazona (CEFOBID)			I: 1.5-4 g cada 6-8 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 2.1 h
Ceftazidima (HORTAZ, otros)			I: 2 g cada 8 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 1.8 h
Cuarta generación			
Cefepima (MAXIPIME)			I: 2 g cada 8 h $t_{\frac{1}{2}}$ = 2 h

*T, tableta (comprimido); C, cápsula; O, suspensión oral; I, inyección; †Cefoxitina, cofamicina, tiene un grupo $-OCH_3$ en la posición 7 del núcleo cefem. ‡El acetilo de cefuroxima es el éster acetiloxietilo de la cefuroxima. ¶Loracarbef, carbacefem, posee un carbono en lugar de un azufre en la posición 1 del núcleo cefem. §El proxetilo de cefpodoxima tiene un grupo $-COOCH(CH_3)OCOOCH(CH_3)_2$ en la posición 4 del núcleo cefem.

Cuadro 44-3
Generaciones de cefalosporinas

EJEMPLOS	ESPECTRO UTIL[a]
Primera generación	
Cefazolina (ANCEF, ZOLICEF, otras)	Estreptococo,[b] *Staphylococcus aureus*[c]
Cefalexina, monohidrato (KEFTAB)	
Cefadroxilo (DURACEF)	
Cefradina (VELOSEF)	
Segunda generación	
Cefuroxima (ZINACEF)	*Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.* No es tan activo contra los microorganismos grampositivos como las de la primera generación
Cefuroxima, acetilo (CEFTIN)	
Cefprozilo (CEFZIL)	
Cefmetazol (ZEFAZONE)	Actividad menor que la de cefuroxima contra *S. aureus*, pero mayor contra *Bacteroides fragilis* y otras especies de *Bacteroides*
Loracarbef (LORABID)	
Tercera generación	
Cefotaxima (CLAFORAN)	Enterobacteriaceae,[d] *Pseudomonas aeruginosa*,[e] *Serratia; Neisseria gonorrhoeae;* su actividad contra *S. aureus, Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*[f] es similar a las de la primera generación. Su actividad contra especies de *Bacteroides* es menor que la de cefoxitina y cefotetán
Ceftriaxona (ROCEPHIN)	
Cefdinir (OMNICEF)	
Cefditoren, pivoxilo (SPECTRACEF)	
Ceftibutén (CEDAX)	
Cefpodoxima, proxetilo (VANTIN)	
Ceftizoxima (CEFIZOX)	
Cefoperazona (CEFOBID)	Activa contra *Pseudomonas*
Ceftazidima (FORTAZ, otros)	
Cuarta generación	
Cefepina (MAXIPINE)	Similar a las de tercera generación, pero más resistente a algunas lactamasas β

[a]Todas las cefalosporinas carecen de actividad contra enterococos, *Listeria monocytogenes*, especies de *Legionella*, *S. aureus* resistente a la meticilina, *Xanthomonas maltophilia* y especies de *Acinetobacter.* [b]Excepto las cepas que son resistentes a la penicilina. [c]Excepto las cepas que son resistentes a la meticilina. [d]En ocasiones surge resistencia inmediata a las cefalosporinas durante el tratamiento por desrepresión de las lactamasas β cromosómicas bacterianas, que destruyen a las cefalosporinas. [e]Sólo ceftazidima. [f]La ceftazidima carece de actividad importante contra los microorganismos grampositivos. La cefotaxima es más activa contra *S. aureus* y *S. pyogenes.*

de cuarta generación son de particular utilidad para el tratamiento empírico de las infecciones graves en los pacientes hospitalizados cuando una causa posible es la infección por microorganismos grampositivos, Enterobacteriaceae, y *Pseudomonas*. Es importante recordar que ninguna de las cefalosporinas posee actividad confiable contra las bacterias siguientes: *S. pneumoniae*, resistente a la penicilina, *S. aureus* resistente a meticilina, *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasanegativos resistentes a la meticilina, *Enterococcus, L. monocytogenes, Legionella pneumophila, L. micdadei, C. difficile, Xanthomonas maltophilia, Campylobacter jejuni* y especies de *Acinetobacter*.

Mecanismo de resistencia bacteriana a las cefalosporinas. La resistencia a estos fármacos depende de la incapacidad del antibiótico para llegar a los sitios de acción, y a alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), que son los objetivos de las cefalosporinas, al grado que haya menor afinidad por la unión con el antibiótico o por la presencia de enzimas bacterianas (lactamasa β) que hidrolizan el anillo lactámico β e inactivan a la cefalosporina. Las alteraciones en dos PBP (1A y 2X), al punto de que reduce la unión con las cefalosporinas, basta para volver al neumococo resistente a la tercera generación de cefalosporinas porque las otras tres PBP de alto peso molecular tienen inherentemente poca afinidad (Spratt, 1994).

El mecanismo más frecuente de resistencia a las cefalosporinas es su destrucción por la hidrólisis del anillo lactámico β. Muchos microorganismos grampositivos liberan cantidades relativamente grandes de lactamasa β en el entorno inmediato. A pesar de que las bacterias gramnegativas producen menor cantidad de tal enzima, la posición de ésta en su espacio periplásmico puede volverlos más eficaces para destruir a las cefalosporinas, en tanto difunden a sus sitios blanco en la membrana interna como ocurre con las penicilinas. Las cefalosporinas tienen sensibilidad variable a la lactamasa β. Por ejemplo, de los compuestos de la primera generación, la cefazolina es más sensible a hidrólisis por la enzima en cuestión generada por *S. aureus*, que la cefalotina (la cual ya no se expende). La cefoxitina, cefuroxima y tercera generación de cefalosporinas son más resistentes a la hidrólisis por parte de lactamasa β producidas por bacterias gramnegativas que los medicamentos de la primera generación. Las cefalosporinas de la tercera generación son sensibles a hidrólisis por lactamasa β inducibles codificadas por cromo-

somas (tipo I). La inducción de lactamasa β del tipo I mediante tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos aerobios (en particular especies de *Enterobacter, Citrobacter freundii, Morganella, Serratia, Providencia* y *P. aeruginosa*) con cefalosporinas de segunda o tercera generación, con imipenem o sin él, pueden hacer que surja resistencia a todos los miembros de la tercera generación de estos fármacos. Las cefalosporinas de la cuarta generación como la cefepima son inductores débiles de las lactamasas β de tipo I y menos sensibles a la hidrólisis por parte de tales enzimas, que los compuestos de la tercera generación. Estas lactamasas β tipo I no se detectan por medio de las pruebas habituales de laboratorio hasta que ocurre una mutación que convierte a su expresión en un mecanismo constitutivo.

Características generales de las cefalosporinas. La *cefalexina, cefradina, cefaclor, cefadroxilo, loracarbef, cefprozilo, proxetilo de cefpodoxima, ceftibutén* y *acetilo de cefuroxima* se absorben pronto tras la administración oral. Cefprozilo, *cefdinir*, ceftibutén y *cefditoren* también son eficaces por vía oral. Las demás cefalosporinas se administran por vía intramuscular o intravenosa.

Las cefalosporinas se excretan ante todo por el riñón; entonces hay que modificar sus dosis en personas con insuficiencia renal. El probenecid hace lenta la secreción tubular de casi todas ellas. La *cefpiramida* (no disponible en Estados Unidos) y cefoperazona son excepciones porque se excretan ante todo por la bilis. La *cefotaxima* se desacetila *in vivo*. El metabolito posee menos actividad antimicrobiana que el compuesto original y se excreta a través del riñón. Ninguna de las demás cefalosporinas sufre un metabolismo similar.

Algunas cefalosporinas penetran en el líquido cefalorraquídeo en concentración suficiente para ser útiles en el tratamiento de meningitis; incluyen cefotaxima, ceftriaxona y cefepima (*véase* "Aplicaciones terapéuticas" más adelante en este capítulo). Las cefalosporinas también cruzan la placenta; aparecen en altas concentraciones en los líquidos sinovial y pericárdico. La penetración en el humor acuoso del ojo es relativamente adecuada después de administración sistémica de los compuestos de la tercera generación, pero es poca la penetración en el humor vítreo. Hay algunos datos de que las concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones oculares por grampositivos y algunos gramnegativos se logran después de administración sistémica. Las concentraciones en la bilis suelen ser grandes y las máximas son las que se alcanzan después de proporcionar cefoperazona y cefpiramida.

Fármacos específicos

Cefalosporinas de primera generación. El espectro antibacteriano de la cefazolina es igual al de las demás cefalosporinas de primera generación, pero posee además actividad contra algunas especies de *Enterobacter*. Es bastante bien tolerada después de su administración intramuscular o intravenosa y su concentración en el plasma después de una inyección intramuscular de 1 g alcanza 64 μg/ml. Se excreta por filtración glomerular y se fija a las proteínas plasmáticas en gran medida (cerca de 85%). Es una de las cefalosporinas de primera generación que más se utiliza puesto que se puede administrar con menos frecuencia gracias a su semivida más prolongada.

La cefalexina se presenta para administración oral y tiene el mismo espectro antibacteriano que las demás cefalosporinas de primera generación; sin embargo, es un poco menos activa contra estafilococos productores de penicilinasa. La cefalexina oral ocasiona concentraciones máximas en plasma de 16 μg/ml después de una dosis de 0.5 g, y es adecuada para inhibir muchos grampositivos y gramnegativos. El antibiótico en cuestión no se metaboliza; por la orina se excreta 70 a 100 por ciento.

La cefradina tiene estructura similar a la cefalexina y su acción *in vitro* es casi idéntica. No se metaboliza y después de ser rápidamente absorbida en las vías gastrointestinales se excreta prácticamente sin cambios por la orina. Puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. Por la primera vía es difícil diferenciar entre la cefradina y la cefalexina; algunas autoridades piensan que es posible utilizar una u otra de manera indistinta. La cefradina se absorbe perfectamente, de modo que sus concentraciones plasmáticas son casi equivalentes después de administración oral o intramuscular.

El cefadroxilo es el análogo *para*-hidroxi de la cefalexina; sus concentraciones en plasma y orina son un poco mayores que las observadas con la cefalexina; puede administrarse por vía oral, una o dos veces al día, para tratar infecciones de las vías urinarias. Su actividad *in vitro* es semejante a la de la cefalexina.

Cefalosporinas de segunda generación. Las cefalosporinas de segunda generación tienen un espectro más amplio que las de primera generación y son activas contra especies de *Enterobacter*, de *Proteus* indolpositivo y de *Klebsiella.*

La cefoxitina es una cefamicina producida por *Streptomyces lactamdurans.* Es resistente a algunas lactamasas β producidas por ciertos bacilos gramnegativos (Barradell y Bryson, 1994). Este antibiótico es menos activo que las cefalosporinas de primera generación contra las bacterias grampositivas. La cefoxitina es más activa que otros medicamentos de la primera o segunda generación (excepto cefotetán) contra anaerobios y, en particular, *B. fragilis*. Después de aplicar 1 g por vía intramuscular, las concentraciones en plasma son de unos 22 μg/ml. La semivida es de unos 40 min. La utilidad precisa de la cefoxitina al parecer reside en el tratamiento de algunas infecciones por anaerobios o mixtas, es decir, de anaerobios y aerobios como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos pulmonares.

El cefaclor es un producto oral. Las concentraciones plasmáticas después de su ingestión son aproximadamente la mitad de las que se alcanzan después de una dosis oral equivalente de cefalexina. Sin embargo, es más activo contra *H. influenzae* y *M. catarrhalis* aunque algunas cepas de tales microorganismos productoras de lactamasa β pueden ser resistentes (Jorgensen *et al*., 1990).

El *loracarbef* es una carbacefina oral cuya actividad es similar a la del cefaclor y es más estable contra algunas lactamasas β (Jorgensen *et al*., 1990). La semivida sérica es de 1.1 horas.

La cefuroxima es similar al loracarbef, pero con una actividad más amplia contra gramnegativos contra *Citrobacter* y especies de *Enterobacter*. A diferencia de cefoxitina, cefmetazol y cefotetán, la cefuroxima carece de actividad contra *B. fragilis.* Su semivida es de 1.7 h y se puede administrar cada 8 h. Su concentración en el LCR es 10% de la del plasma y es eficaz (pero menos que la ceftriaxona) en el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae* (incluso cepas resistentes a la ampicilina), *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* (Schaad *et al.*, 1990).

El axetilo de cefuroxima es el éster 1-acetiloxietilo de la cefuroxima. Por la vía oral se absorbe 30 a 50%, que luego se hidroliza en la forma de cefuroxima. Las concentraciones resultantes en plasma son variables.

El cefotetán es una cefamicina que, a semejanza de la cefoxitina, posee acción satisfactoria contra *B. fragilis.* También es eficaz contra otras especies de *Bacteroides* y es un poco más activo que la cefoxitina contra aerobios gramnegativos. Después de aplicación intramuscular de

una dosis de 1 g, en promedio las concentraciones plasmáticas máximas del antibiótico son de 70 μg/ml. Su semivida es de 3.3 h (Phillips *et al.*, 1983; Wexler y Finegold, 1988). En sujetos desnutridos que reciben cefotetán debido al grupo metil-tetrazol-tiometilo (MTT) en la posición 3, se ha detectado hipoprotrombinemia con hemorragia, cuadro evitable si también se administra vitamina K.

El cefprozilo es un medicamento oral más activo que las cefalosporinas de la primera generación contra estreptococos sensibles a penicilina, *E. coli, P. mirabilis,* especies de *Klebsiella* y de *Citrobacter.* Su semivida sérica es de 1.2 a 1.4 h (Barriere, 1992).

Cefalosporinas de tercera generación. La cefotaxima es muy resistente a muchas de las lactamasas β bacterianas (pero no el espectro extendido) y posee acción satisfactoria contra muchas bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, su actividad contra *B. fragilis* es más débil que la de otros compuestos, como la clindamicina y el metronidazol (Neu *et al*., 1979). La cefotaxima tiene una semivida aproximada de 1 h y es importante administrarla cada 4 a 8 h en infecciones graves. Se metaboliza *in vivo* hasta dar desacetilcefotaxima, que es menos activa contra casi todos los microorganismos, respecto al compuesto original. Sin embargo, el metabolito actúa en forma sinérgica con la sustancia original contra algunos microbios. La cefotaxima se ha utilizado en forma eficaz en meningitis causada por *H. influenzae, S. pneumoniae* sensibles a penicilina y *N. meningitidis*.

La ceftizoxima tiene un espectro de actividad *in vitro* muy semejante al de la cefotaxima, salvo porque es un poco menos activa contra *S. pneumoniae* y más activa contra *B. fragilis* (Haas *et al*., 1995). Su semivida es poco mayor de 1.8 h, de modo que es posible administrarla cada 8 a 12 h en infecciones graves. El antibiótico en cuestión no se metaboliza, así que 90% se recupera en la orina (Neu *et al.*, 1982).

La ceftriaxona posee acción *in vitro* muy semejante a la de ceftizoxima y cefotaxima. Destaca por su semivida, de unas 8 h. La administración del fármaco una o dos veces al día ha sido eficaz en individuos con meningitis (Del Río *et al.*, 1983; Brogden y Ward, 1988), en tanto que la administración de una sola dosis diaria ha sido eficaz contra otras infecciones (Baumgartner y Glauser, 1983). En promedio, la mitad del fármaco se recupera de la orina y el resto al parecer se elimina por secreción biliar. Una sola dosis de ceftriaxona (125 a 250 mg) es eficaz en el tratamiento de la gonorrea uretral, cervicouterina, rectal o faríngea, incluida la enfermedad causada por microorganismos productores de penicilinasa.

El proxetilo de cefpodoxima es una cefalosporina de tercera generación, de administración oral, con actividad semejante a la de la cefalosporina de cuarta generación cefepima (*véase* más adelante en este capítulo) pero no es más activa contra especies de *Enterobacter* o *Pseudomonas*. Su semivida en el suero es de 2.2 horas.

El pivoxilo de cefditoren es un profármaco que es hidrolizado por esterasas durante su absorción hasta producir el fármaco activo, cefditoren. La semivida del cefditoren es de aproximadamente 1.6 h y se elimina sin cambios en la orina. Este medicamento es activo contra las cepas de *S. aureus* que son sensibles a la meticilina, las cepas de *S. pneumoniae* que son sensibles a la penicilina, *S. pyogenes, H. influenzae, H. parainfluenzae* y *Moraxella catarrhalis*. El pivoxilo de cefditoren está indicado únicamente en el tratamiento de la faringitis leve o moderada, amigdalitis, infecciones de la piel y estructuras cutáneas y exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

El ceftibutén es una cefalosporina con actividad por vía oral y una semivida de 2.4 h. Es menos activa contra los microorganismos grampositivos y gramnegativos que la cefixima y su actividad se limita a *S. pneumoniae* y *S. pyogenes, H. influenzae* y *M. catarrhalis*. El ceftibutén está indicado solamente en las exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, otitis media bacteriana aguda, faringitis y amigdalitis.

El cefdinir es eficaz por vía oral y tiene una semivida aproximada de 1.7 h; se elimina básicamente sin cambios a través de la orina. Su espectro de actividad es similar al de la cefixima. Es inactivo contra *Pseudomonas* y especies de *Enterobacter*.

***Cefalosporinas de la tercera generación con acción satisfactoria contra* Pseudomonas.** La ceftazidima tiene 25 a 50% de la acción, con base en el peso, que la cefotaxima contra microorganismos grampositivos. Su actividad contra Enterobacteriaceae es muy semejante, pero su característica importante y definitoria es la excelente actividad contra *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas. La ceftazidima tiene poca actividad contra *B. fragilis* (Hamilton-Miller y Brumfitt, 1981). Su semivida aproximada en plasma es de 1.5 h y el fármaco no se metaboliza. Se ha advertido que la ceftazidima es más activa *in vitro* contra *Pseudomonas* que la piperacilina (Edmond *et al.*, 1999; Sahm *et al.*, 1999).

Cefalosporinas de cuarta generación. La cefepima y *cefpiroma* son cefalosporinas de cuarta generación. La primera está disponible en el mercado estadounidense, pero no la segunda. La cefepima es estable a la hidrólisis de muchas de las lactamasas β identificadas y codificadas por plásmido (llamadas TEM-1, TEM-2 y SHV-1); induce débilmente las enzimas de tipo I codificadas por cromosomas y es más o menos resistente a ellas. Es inductor deficiente y relativamente resistente a la lactamasa β de tipo I codificada por cromosomas y a algunas lactamasas β de espectro extendido. De este modo, muestra acción contra muchas Enterobacteriaceae resistentes a otras cefalosporinas, por inducción de la lactamasa β de tipo I, pero sigue siendo sensible a muchas bacterias que expresan lactamasas β mediadas por plásmido y de espectro extendido (como TEM-3 y TEM-10). La cefepima tiene mayor actividad *in vitro* que la cefotaxima contra bacterias gramnegativas trofoespecíficas (*H. influenzae, Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*). En el caso de *P. aeruginosa*, la cefepima posee acción similar a la de la ceftazidima, aunque es menos activa que esta última contra otras especies de *Pseudomonas* y *X. maltophilia.* La cefepima posee mayor actividad que la ceftazidima y acción similar a la de la cefotaxima contra estreptococos y *S. aureus* sensibles a meticilina (Sanders, 1993). No es activa contra *S. aureus* resistente a meticilina, neumococos y enterococos resistentes a penicilina, *B. fragilis, L. monocytogenes,* complejo *Mycobacterium avium* o *M. tuberculosis.* El antibiótico se excreta casi por completo a través de los riñones y, en casos de insuficiencia renal, hay que hacer adaptaciones en las dosis. Posee excelente penetración en el LCR en modelos animales de meningitis. Con las dosis recomendadas para adultos de 2 g por vía intravenosa cada 12 h, las concentraciones séricas máximas en el ser humano van de 126 a 193 μg/ml. La semivida sérica es de dos horas.

Reacciones adversas. El efecto adverso más frecuente de las cefalosporinas es la hipersensibilidad; no existen datos de que una sola de ellas tenga mayor o menor propensión a causar esta manifestación. Las reacciones parecen ser idénticas a las generadas por las penicilinas y ello depende de la estructura lactámica β compartida por ambos grupos de antibióticos (Bennett *et al.*, 1983). Se observan reacciones inmediatas como anafilaxia, broncoespasmo y urticaria. Con mayor frecuencia, aparecen erupciones maculopapulares por lo regular después de varios días de administrar los fármacos que a veces conllevan fiebre y eosinofilia.

Dada la semejanza estructural de las penicilinas y las cefalosporinas, las personas que son alérgicas a una clase de medicamentos pueden presentar reacción cruzada con un miembro de otra clase. Los estudios inmunitarios han mostrado la reactividad mencionada incluso en 20% de sujetos

alérgicos a la penicilina, pero los estudios clínicos señalan una frecuencia mucho menor (en promedio, 1%) de esas reacciones. No se cuenta con cutirreacciones que predigan en forma fiable si un paciente manifestará una reacción alérgica a las cefalosporinas.

Los individuos con el antecedente de una respuesta leve o temporalmente lejana a la penicilina están al parecer en menor riesgo de presentar erupciones u otra reacción alérgica después de recibir una cefalosporina. Sin embargo, los enfermos que han tenido una reacción inmediata, grave y reciente a una penicilina deben recibir la cefalosporina con enorme cautela, si es que se les administra. Aparece a menudo una reacción de Coombs positiva en sujetos que reciben grandes dosis de una cefalosporina. La hemodiálisis casi nunca conlleva dicho fenómeno, aunque se han señalado algunos casos. Las cefalosporinas han producido casos infrecuentes de depresión de médula ósea caracterizada por granulocitopenia (Kammer, 1984).

Se ha afirmado que las cefalosporinas pueden ser compuestos nefrotóxicos aunque no tanto como los aminoglucósidos o las polimixinas. Después de administrar dosis de *cefaloridina* mayores de 4 g/día, se ha observado necrosis tubular renal; el medicamento mencionado ya no se distribuye en Estados Unidos. Otras cefalosporinas son mucho menos tóxicas y en dosis recomendadas rara vez muestran toxicidad renal notable cuando se utilizan solas. Dosis altas de cefalotina (que ya no se expende en Estados Unidos) han originado necrosis tubular renal en algunos casos, y las dosis usuales (8 a 12 g/día) han ocasionado nefrotoxicosis en personas con nefropatía preexistente. Hay datos apropiados de que la administración concomitante de cefalotina y gentamicina o *tobramicina* actúan de manera sinérgica para causar nefrotoxicosis (Wade *et al.*, 1978), situación especialmente notable en personas mayores de 60 años de edad. La diarrea suele surgir por la administración de cefalosporinas y puede ser más frecuente con el uso de cefoperazona, tal vez por su mayor excreción por la bilis. Se ha observado una intolerancia al alcohol (reacciones similares a las causadas por disulfiram) con cefalosporinas que contienen el grupo MTT, incluidos *cefamandol* (que ya no se expende en Estados Unidos), cefotetán, *moxalactam* y cefoperazona. Con varios antibióticos lactámicos β se ha informado hemorragia grave relacionada con hipoprotrombinemia debida al grupo MTT, trombocitopenia, disyunción plaquetaria, o ambas (Bank y Kammer, 1983; Sattler *et al.*, 1986).

Aplicaciones terapéuticas. Las cefalosporinas se utilizan ampliamente y son antibióticos de importancia terapéutica. Se ha observado la aparición de muy diversos tipos de bacterias resistentes a su actividad. Los estudios en el ser humano indican que las cefalosporinas son eficaces como medicamentos terapéuticos y profilácticos.

Las cefalosporinas de primera generación son excelentes contra infecciones de la piel y tejidos blandos por *S. aureus* y *S. pyogenes.* Una dosis única de cefazolina justamente antes de la intervención quirúrgica es la profilaxia que se prefiere para procedimientos en que los patógenos probables son la flora cutánea (Anonymous, 2004). Para intervención quirúrgica colorrectal en la cual se desea profilaxia contra anaerobios intestinales, se prefieren las de segunda generación, cefoxitina o cefotetán.

En general, las cefalosporinas de segunda generación han sido desplazadas por las de tercera generación. Su actividad contra *S. pneumoniae* resistente a la penicilina es menor que la de las cefalosporinas de tercera generación o la ampicilina, por lo cual no se deben utilizar como tratamiento empírico de la meningitis o neumonía. Se pueden aplicar en el tratamiento de las infecciones respiratorias, aunque su eficacia es inferior (que la de la amoxicilina oral) en el tratamiento de la neumonía y otitis media por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. Cuando quedan comprendidas bacterias gramnegativas facultativas y anaerobios, como en infecciones intraabdominales, enfermedad inflamatoria pélvica, e infección de pies en diabéticos, se ha mostrado que la cefoxitina y el cefotetán son eficaces.

Se ha considerado que las cefalosporinas de tercera generación, con aminoglucósidos o sin ellos, son los mejores fármacos para tratar infecciones graves por *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia, Serratia* y especies de *Haemophilus.* La ceftriaxona ahora es el mejor tratamiento para todas las formas de gonorrea y para formas graves de enfermedad de Lyme. Las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima o ceftriaxona se utilizan como tratamiento inicial de la meningitis en los adultos sin alteraciones inmunitarias y en los niños mayores de tres meses de edad (combinadas con vancomicina y ampicilina mientras se establece la causa de la infección) por su actividad antimicrobiana, su penetración en el LCR y el antecedente de éxitos clínicos. Son los medicamentos preferentes para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae, S. pneumoniae* sensible, *N. meningitidis* y bacterias entéricas gramnegativas. La cefotaxima ha fracasado en el tratamiento de la meningitis por *S. pneumoniae* resistente (Friedland y McCracken, 1994); en estos casos se debe añadir vancomicina (Quagliarello y Scheld, 1997). La ceftazidima más un aminoglucósido es el mejor tratamiento para meningitis por *Pseudomonas.* Sin embargo, las cefalosporinas de tercera generación carecen de actividad contra *L. monocytogenes* y neumococos resistentes a penicilina, que pueden causar meningitis. El espectro antimicrobiano de la cefotaxima y la ceftriaxona es excelente para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, es decir, la originada por neumococos (las concentraciones séricas alcanzables exceden las concentraciones inhibidoras mínimas para muchos de los aislados resistentes a penicilina, o para casi todos), *H. influenzae* o *S. aureus.*

Las cefalosporinas de cuarta generación están indicadas para el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales, donde se anticipa resistencia a antibióticos debida a lactamasa β de espectro extendido o lactamasa β inducidas por cromosomas. Por ejemplo, la cefepima tiene actividad superior contra aislados nosocomiales de especies de *Enterobacter,*

Citrobacter y *Serratia*, en comparación con la ceftazidima y la piperacilina (Jones *et al.*, 1998).

OTROS ANTIBIÓTICOS LACTÁMICOS β

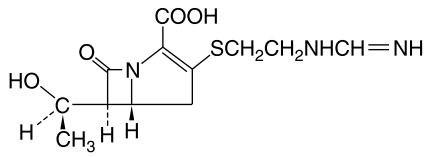
Se han obtenido compuestos terapéuticos con una estructura lactámica β que no son penicilinas ni cefalosporinas.

Carbapenémicos

Los carbapenémicos son lactámicos β que contienen un anillo lactámico β fusionado y un sistema de anillos de cinco miembros que difiere de las penicilinas en que están insaturados y contienen un átomo de carbono en lugar del de azufre. Poseen un espectro de actividad más amplio que casi todos los otros antibióticos lactámicos β.

Imipenem. El imipenem se distribuye en el comercio combinado con *cilastatina*, fármaco que inhibe la degradación de dicho antibiótico por acción de una dipeptidasa en los túbulos renales.

Fuente y propiedades químicas. El imipenem se obtiene de un compuesto que produce *Streptomyces cattleya*, la tienamicina. Ésta es inestable, pero el imipenem, un derivado *N*-formimidoil, es estable. La fórmula estructural imipenémica es:



IMIPENEM

Actividad antimicrobiana. El imipenem, a semejanza de otros antibióticos lactámicos β, se une a proteínas fijadoras de penicilina, entorpece la síntesis de la pared bacteriana y causa la muerte de microorganismos sensibles. Es muy resistente a la hidrólisis por parte de casi todas las lactamasas β.

El imipenem muestra un efecto excelente *in vitro* contra muy diversos microorganismos aerobios y anaerobios. Estreptococos (incluso *S. pneumoniae* resistente a penicilina), enterococos (excepto *E. faecium* y cepas resistentes a penicilina que no producen lactamasa β), estafilococos (incluidas las cepas que generan penicilinasa) y *Listeria* son sensibles. A pesar de que algunas cepas de estafilococos resistentes a meticilina son sensibles, muchas no lo son. Es excelente la actividad contra las Enterobacteriaceae, incluidos los microorganismos resistentes a cefalosporina, en virtud de la expresión de lactamasas β de espectro extendido, sean cromosómicas o plasmídicas. Inhibe muchas cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. *X. maltophilia* es resistente. Son muy sensibles los anaerobios, entre ellos *B. fragilis*.

Farmacocinética y reacciones adversas. El imipenem no se absorbe por vía oral. Es hidrolizado pronto por una dipeptidasa situada en el borde en cepillo de la porción proximal del túbulo renal. Las concentraciones del fármaco activo en orina fueron pequeñas, de modo que se sintetizó la cilastatina, un inhibidor de la deshidropeptidasa. Se hizo un preparado que contiene partes iguales de imipenem y cilastatina (PRIMAXIN).

Después de la administración intravenosa de 500 mg de imipenem (en la forma de PRIMAXIN), las concentraciones máximas en plasma son de 33 μg/ml, en promedio. Imipenem y cilastatina tienen una semivida aproximada de 1 h. Administrado con la cilastatina, cerca de 70% se recupera en la orina en la forma del fármaco activo. En sujetos con insuficiencia renal debe modificarse la dosis.

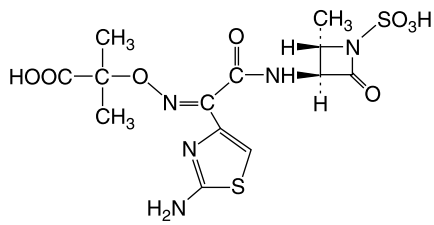
Las reacciones adversas más frecuentes son náusea y vómito (1 a 20%). Se han observado también convulsiones hasta en 1.5% de los pacientes, en particular cuando se usan dosis altas en individuos con lesiones de SNC y en quienes tienen insuficiencia renal. Las personas alérgicas a otros antibióticos lactámicos β pueden tener reacciones de hipersensibilidad al recibir imipenem.

Aplicaciones terapéuticas. La combinación de imipenem-cilastatina resulta muestra eficacia contra muy diversas infecciones, incluidas las urinarias y de la porción inferior de las vías respiratorias; intraabdominales y del aparato reproductor de la mujer, y en piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones. La combinación medicamentosa parece ser útil especialmente en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias por bacterias resistentes a cefalosporina, como *Citrobacter freundii* y especies de *Enterobacter*. Sería prudente utilizar imipenem para el tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes hospitalizados que han recibido en fecha reciente otros antibióticos lactámicos β, debido al riesgo aumentado de infección por bacterias resistentes a cefalosporina, penicilina, o a las dos. El imipenem no debe utilizarse como monoterapia para infecciones por *P. aeruginosa*, dado el riesgo de aparición de resistencia durante la terapéutica.

Meropenem. El *meropenem* (MERREM IV) es un derivado dimetilcarbamoílico pirolidinílico de la *tienamicina;* no necesita ser administrado con cilastatina porque no es sensible a la dipeptidasa renal. Su toxicidad es similar a la del imipenem, salvo porque tiene menos probabilidades de causar crisis convulsivas (0.5% de los pacientes tratados con meropenem, y 1.5% de los tratados con imipenem, presentaron crisis convulsivas). Su acción *in vitro* es semejante a la del imipenem y es activo contra algunas cepas de *P. aeruginosa* resistentes a éste, pero muestra menor actividad contra cocos grampositivos. La experiencia clínica con el meropenem demuestra equivalencia terapéutica con el imipenem.

Ertapenem. El *ertapenem* (INVAZ) difiere del imipenem y el meropenem en que tiene una semivida más larga que permite administrarlo una sola vez al día y que, además, tiene menor actividad contra *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*. Su espectro de actividad contra grampositivos, Enterobacteriaceae y anaerobios lo convierte en un fármaco atractivo para utilizarlo en las infecciones intraabdominales y pélvicas (Solomkin *et al.*, 2003).

Aztreonam. El *aztreonam* (AZACTAM) es un compuesto lactámico β monocíclico (monobactam) aislado de *Chromobacterium violaceum* (Sykes *et al.*, 1981). Su fórmula estructural es:



AZTREONAM

El aztreonam interactúa con proteínas fijadoras de penicilina, de los microorganismos sensibles, e induce la formación de estructuras bacterianas filamentosas largas. El compuesto es resistente a muchas de las lactamasas β elaboradas por varias de las bacterias gramnegativas.

La acción antimicrobiana del aztreonam difiere de la de otros antibióticos lactámicos β y se asemeja muy íntimamente a la de un aminoglucósido. El aztreonam posee actividad únicamente contra bacterias gramnegativas; carece de actividad contra bacterias grampositivas y microorganismos anaerobios. Sin embargo, es excelente su actividad contra Enterobacteriaceae como lo es contra *P. aeruginosa*. También es grandemente activo *in vitro* contra *H. influenzae* y gonococos.

El aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa y sus concentraciones máximas en plasma son de 50 µg/ml; en promedio, después de aplicar por vía intramuscular una dosis de 1 g. La semivida es de 1.7 h y gran parte del fármaco se recupera en estado original en la orina. La vida mencionada se prolonga unas 6 h en anéfricos.

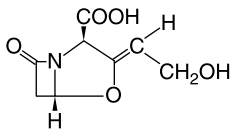
El aztreonam suele ser bien tolerado. Es interesante que las personas alérgicas a las penicilinas o a las cefalosporinas no reaccionan al aztreonam, con excepción de la ceftazidima.

La dosis habitual de aztreonam en las infecciones graves es de 2 g cada 6 a 8 h. Esta dosis se reduce en los pacientes con insuficiencia renal. Se le ha utilizado con éxito en el tratamiento de una gran variedad de infecciones. Una de sus características más notable es la reacción cruzada alérgica tan reducida con los lactámicos β, con la posible excepción de la ceftazidima (Perez Pimiento *et al.*, 1998), con la que posee una similitud estructural considerable. Por tanto, el aztreonam es de gran utilidad para el tratamiento de las infecciones por gramnegativos que normalmente se someterían a algún lactámico β si no fuera por el antecedente de una reacción alérgica previa.

INHIBIDORES DE LA LACTAMASA β

Algunas moléculas inactivan a las lactamasas β, impidiendo la destrucción de los antibióticos lactámicos β, sustratos para estas enzimas. Los inhibidores de la lactamasa β son más activos contra las lactamasas β codificadas en el plásmido (incluso las enzimas que hidrolizan a la ceftazidima y cefotaxima), pero son inactivas a la concentración clínica habitual contra las lactamasas β cromosómicas de tipo I inducidas en los bacilos gramnegativos (como *Enterobacter, Acinetobacter* y *Citrobacter*) por el tratamiento con cefalosporinas de segunda y tercera generaciones.

El *ácido clavulánico* es producido por *Streptomyces clavuligerus* y su fórmula estructural es:



ÁCIDO CLAVULÁNICO

Tiene muy poca actividad antimicrobiana intrínseca, pero es un inhibidor "suicida" (ligador irreversible) de lactamasas β producidas por muy diversos microorganismos grampositivos y gramnegativos. El ácido clavulánico se absorbe adecuadamente por vía oral, y también puede aplicarse por vía parenteral. Se le ha combinado con la amoxicilina en un preparado oral (AUGMENTIN) y con la ticarcilina en un preparado parenteral (TIMENTIN).

La combinación de amoxicilina y clavulanato resulta eficaz *in vitro* e *in vivo* contra cepas de estafilococos productoras de lactamasa β, *H. influenzae,* gonococos y *E. coli*. En tiempos recientes se ha mostrado que la amoxicilina-clavulanato más ciprofloxacina constituye un tratamiento eficaz por vía oral para pacientes febriles de bajo riesgo con neutropenia por quimioterapia contra cáncer (Freifeld *et al.*, 1999; Kern *et al.*, 1999). También muestra eficacia en la terapéutica de otitis media aguda en niños, sinusitis, heridas por mordedura de animal o de ser humano, celulitis, e infecciones de pies en diabéticos. La adición de clavulanato a la ticarcilina (TIMENTIN) extiende su espectro, de modo que semeja al imipenem para incluir bacilos gramnegativos aerobios, *S. aureus* y especies *de Bacteroides.* No hay aumento de la actividad contra especies de *Pseudomonas* (Bansal *et al*., 1985). La dosis debe ajustarse en quienes sufren insuficiencia renal. La combinación es de particular utilidad en infecciones nosocomiales mixtas y a menudo se utiliza con un aminoglucósido.

El sulbactam es otro inhibidor de lactamasa β de estructura semejante al ácido clavulánico. Puede ingerirse o aplicarse por vía parenteral con un antibiótico lactámico β. Se le distribuye para uso intravenoso o intramuscular combinado con ampicilina (UNASYN), y debe ajustarse para personas con función renal deficiente. La combinación mencionada posee actividad satisfactoria contra cocos grampositivos que incluyen cepas de *S. aureus* productoras de lactamasa β, aerobios gramnegativos (pero no *Pseudomonas*) y anaerobios; también se ha utilizado eficazmente para tratar infecciones intraabdominales y pélvicas mixtas.

El tazobactam es un inhibidor de la sulfona de lactamasa β del ácido penicilánico. En común con otros inhibidores disponibles, tiene poca acción contra las lactamasas β cromosómicas inducibles de Enterobacteriaceae, pero tiene actividad satisfactoria contra muchas de las lactamasas β de plásmido, en particular algunas de las de espectro extendido. Se ha combinado con piperacilina en la forma de un preparado parenteral (ZOSYN) (*véase* Bryson y Brogden, 1994).

La combinación de piperacilina y tazobactam no incrementa la acción de la primera contra *P. aeruginosa*, dado que la resistencia depende de lactamasa β cromosómica o de una menor permeabilidad de la misma en el espacio periplásmico. Dado que la dosis recomendada (3 g de piperacilina *más* 375 mg de tazobactam cada 4 a 8 h) es menor que la recomendada de piperacilina cuando se la usa contra infecciones graves (3 a 4 g cada 4 a 6 h), han surgido preocupaciones de que la combinación referida sea ineficaz en el tratamiento de algunas infecciones por *P. aeruginosa* que habrían mejorado con la piperacilina sola. La combinación de piperacilina y tazobactam debe tener espectro antimicrobiano equivalente al de ticarcilina y clavulanato.

BIBLIOGRAFÍA

Bansal, M.B., Chuah, S.K., Thadepalli, H. *In vitro* activity and *in vivo* evaluation of ticarcillin plus clavulanic acid against aerobic and anaerobic bacteria. *Am. J. Med*., **1985,** *79*:33–38.

Barriere, S.L., Mills, J. Ceforanide: Antibacterial activity, pharmacology, and clinical efficacy. *Pharmacotherapy,* **1982,** *2*:322–327.

Barriere, S.L. Pharmacology and pharmacokinetics of cefprozil. *Clin. Infect. Dis.*, **1992,** *14*(suppl. 2):S184–S188.

Baumgartner, J.D., Glauser, M.P. Single daily dose treatment of severe refractory infections with ceftriaxone: Cost savings and possible parenteral outpatient treatment. *Arch. Intern. Med.*, **1983,** *143*:1868–1873.

Bennett, S., Wise, R., Weston, D., Dent, J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983,** *23*:831–834.

Berrios, X., del Campo, E., Guzman, B., Bisno, A.L. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: A prospective study. *Ann. Intern. Med.*, **1993,** *118*:401–406.

Brogden, R.N., Ward, A. Ceftriaxone: A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs*, **1988,** *35*:604–645.

Carratalá, J., Alcaide, F., Fernandez-Sevilla, A., *et al*. Bacteremia due to *viridans* streptococci that are highly resistant to penicillin: Increase among neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*, **1995,** *20*:1169–1173.

Catalan, M.J., Fernandez, J.M., Vazquez, A., *et al*. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.*, **1994,** *18*:766–769.

Centers for Disease Control and Prevention. Geographic variation in penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*-Selected sites, United States, 1997. *M.M.W.R.*, **1999,** *48*:656–661.

Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child care center—Southwest Georgia, December 2000. *M.M.W.R.*, **2002,** *50*:1156–1158.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases guidelines. *M.M.W.R.*, **2002,** *51*:1–80.

Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-intermediate/resistant *Staphylococcus aureus*. *M.M.W.R.*, **2004,** *53*:322–323 and http://www.cdc.gov/ncidod/hip/vanco/VANCO.HTM.

Chambers, H.F., Hackbarth, C.J., Drake, T.A., Rusnak, M.G., Sande, M.A. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbits: Expression of resistance to beta-lactam antibiotics *in vivo* and *in vitro*. *J. Infect. Dis.*, **1984,** *149*:894–903.

Dajani, A.S., Taubert, K.A., Wilson, W., *et al*. Prevention of bacterial endocarditis. *JAMA*, **1997,** *277*:1794–1801.

deGans, J., van de Beek, D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *347*:1549–1556.

del Rio, M.A., Chrane, D., Shelton, S., McCracken, G.H., Jr., Nelson, J.D. Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children. *Lancet*, **1983,** *1*:1241–1244.

Dowell, S.F., Butler, J.C., Giebink, G.S., *et al*. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **1999,** *18*:1–9.

Edmond, M.B., Wallace, S.E., McClish, D.K., *et al*. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin. Infect. Dis.*, **1999,** *29*:239–244.

Fass, R.J., Copelan, E.A., Brandt, J.T., Moeschberger, M.L., Ashton, J.J. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J. Infect. Dis.*, **1987,** *155*:1242–1248.

Fiore, A.E., Moroney, J.F., Farley, M.M., *et al*. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *30*:71–77.

Freifeld, A., Marchigiani, D., Walsh, T., *et al*. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:305–311.

Friedland, I.R., McCracken, G.H., Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *331*:377–382.

Goldstein, E.J., Citron, D.M., Richwald, G.A. Lack of *in vitro* efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin, and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988,** *32*:213–215.

Haas, D.W., Stratton, C.W., Griffin, J.P., Weeks, L., Alls, S.C. Diminished activity of ceftizoxime in comparison to cefotaxime and ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.*, **1995,** *20*:671–676.

Hamilton-Miller, J.M., Brumfitt, W. Activity of ceftazidime (GR 20263) against nosocomially important pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1981,** *19*:1067–1069.

John, C.C. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: Case report and review. *Clin. Infect. Dis.*, **1994,** *18*:188–193.

Jones, R.N., Pfaller, M.A., Doern, G.V., Erwin, M.E., Hollis, R.J. Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad spectrum β-lactam drugs: A 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Cefepime Study Group. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **1998,** *30*:215–228.

Jorgensen, J.H., Doern, G.V., Maher, L.A., Howell, A.W., Redding, J.S. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990,** *34*:2075–2080.

Kern, W.V., Cometta, A., De Bock, R., *et al*. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:312–318.

Levison, M.E., Mangura, C.T., Lorber, B., *et al*. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann. Intern. Med.*, **1983,** *98*:466–471.

Mendelman, P.M., Campos, J., Chaffin, D.O., *et al*. Relative penicillin G resistance in *Neisseria meningitidis* and reduced affinity of penicillin binding protein 3. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988,** *32*:706–709.

Neu, H.C., Aswapokee, N., Aswapokee, P., Fu, K.P. HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1979,** *15*:273–281.

Neu, H.C., Turck, M., Phillips, I. Ceftizoxime, a broad-spectrum β-lactamase stable cephalosporin. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1982,** *10*(suppl. C): 1–355.

Nikaido, H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *27*(suppl. I):S32–S41.

Okuma, K., Iwakawa, K., Turnidge, J. D. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J. Clin. Microbiol.*, **2002,** *40*:4289–4294.

Perez Pimiento, A., Gomez Martinez, M., Minguez Mena, A., *et al*. Aztreonam and ceftazidime: Evidence of *in vivo* cross allergenicity. *Allergy*, **1998,** *53*:624–625.

Phillips, I., Wise, R., Leigh, D.A. Cefotetan: A new cephamycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1983,** *11*(suppl.):1–239.

Rosenstein, N.E., Stocker, S.A., Popovic, T., Tenover, F.C., Perkins, B.A. Antimicrobial resistance of *Neisseria meningitidis* in the United States, 1997. The Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *30*:212–213.

Sahm, D.F., Marsilio, M.K., Piazza, G. Antimicrobial resistance in key bloodstream bacterial isolates: Electronic surveillance with the Surveillance Network Database—USA. *Clin. Infect. Dis.*, **1999,** *29*:259–263.

Sanders, C.S. Cefepime: The next generation? *Clin. Infect. Dis.*, **1993,** *17*:369–379.

Sattler, F.R., Weitekamp, M.R., Ballard, J.O. Potential for bleeding with the new β-lactam antibiotics. *Ann. Intern. Med.*, **1986,** *105*:924–931.

Schaad, U.B., Suter, S., Gianella-Borradori, A., *et al*. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *322*:141–147.

Sogn, D.D., Evans, R., Shepherd, G.M., *et al*. Results of the NIAID collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch. Intern. Med.*, **1992,** *152*:1025–1032.

Solomkin, J.S., Yellin, A.E., Rutstein, O.D., *et al*. Ertapenem vs. piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann. Surg.*, **2003,** *237*:235–242.

Sprott, M.S., Kearns, A.M., Field, J.M. Penicillin-insensitive *Neisseria meningitidis*. *Lancet*, **1988,** *1*:1167.

Sykes, R.B., Cimarusti, C.M., Bonner, D.P., *et al*. Monocyclic β-lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature*, **1981,** *291*:489–491.

Tomasz, A. Penicillin-binding proteins and the antibacterial effectiveness of β-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.*, **1986,** *8*(suppl. 3):S260–S278.

Wade, J.C., Smith, C.R., Petty, B.G., *et al*. Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. *Lancet*, **1978,** *2*:604–606.

Wexler, H.M., Finegold, S.M. *In vitro* activity of cefotetan compared with that of other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988,** *32*:601–604.

Wilson, W.R., Wilkowske, C.J., Wright, A.J., Sande, M.A., Geraci, J.E. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann. Intern. Med.*, **1984,** *100*:816–823.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Anonymous. Antimicrobial prophylaxis for surgery: Treatment guidelines. *Med. Lett.*, **2004,** *2*:27–32.

Anonymous. Choice of antibacterial drugs: Treatment guidelines. *Med. Lett.*, **2004,** *2*:13–26.

Bank, N.U., Kammer, R.B. Hematologic complications associated with β-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.*, **1983,** *5*:S380–S398.

Barradell, L.B., Bryson, H.M. Cefepime: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, **1994,** *47*:471–505.

Bayles, K.W. The bactericidal action of penicillin: New clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol.*, **2000,** *8*:81274–81278.

Bisno, A.L., and Stevens, D.L. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *New Engl. J. Med.*, **1996,** *334*:240–245.

Bryson, H.M., Brogden, R.N. Piperacillin/tazobactam: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, **1994,** *47*:506–535.

Bush, K. New β-lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *32*:1085–1089.

Chambers, H.F. Penicillins. *In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 261–274.

Davies, J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, **1994,** *264*:375–382.

Donlan, R.M. Biofilm formation: A clinically relevant microbiologic process. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *33*:1387–1392.

Durack, D.T. Prophylaxis of infective endocarditis. *In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 917–925.

Ghuysen, J.M. Serine β-lactamases and penicillin-binding proteins. *Annu. Rev. Microbiol.*, **1991,** *45*:37–67.

Jacoby, G.A. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. *Clin. Infect. Dis.*, **1994,** *18*:951–957.

Kammer, R.B. Host effects of β-lactam antibiotics. *In: Contemporary Issues in Infectious Diseases*, Vol. 1: *New Dimensions in Antimicrobial Therapy*. (Root, R.K., Sande, M.A., eds.) Churchill Livingstone, New York, **1984,** pp. 101–119.

Karchmer, A.W. Cephalosporins. *In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 274–291.

Kucers, A., Bennett, N.M. *The Use of Antibiotics*: *A Comprehensive Review with Clinical Emphasis*. Lippincott, Philadelphia, **1987.**

Nakae, T. Outer-membrane permeability of bacteria. *Crit. Rev. Microbiol.*, **1986,** *13*:1–62.

Nikaido, H. Prevention of drug access to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux. *Science*, **1994,** *264*:382–388.

Quagliarello, V., and Scheld, W.M. Drug therapy: Treatment of bacterial meningitis. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *336*:708–716.

Romano, A., Mondino, C., Viola, M., Montuschi, P. Immediate allergic reactions to β-lactams: Diagnosis and therapy. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, **2003,** *16*:19–23.

Sparling, P.F. and Handsfield, H.H. *Neisseria gonorrhoeae*. *In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 2242–2258.

Spratt, B.G. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, **1994,** *264*:388–393.

Swartz, M.N. Cellulitis. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:904–912.

Tortora, G.J., Funke, B.R., Case, C.L. *Microbiology: An Introduction*, 3d ed. Benjamin/Cummings, New York, **1989,** p. 83.

Tramont, E.C. *Treponema pallidum* (syphilis). *In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 2474–2490.

Weiss, M.E., Adkinson, N.F., Jr. β-Lactam allergy. *In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 299–305.

CAPÍTULO 45

AMINOGLUCÓSIDOS

Henry E. Chambers

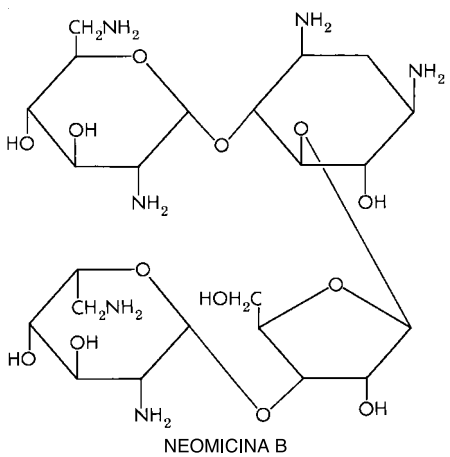
El grupo de los aminoglucósidos está formado por *gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina, estreptomicina* y *neomicina*. Estos medicamentos se utilizan principalmente para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias aerobias gramnegativas; la estreptomicina es un fármaco importante en el tratamiento de la tuberculosis. A diferencia de la mayor parte de los inhibidores de la síntesis microbiana de proteínas, que son bacteriostáticos, los aminoglucósidos son inhibidores bactericidas de la síntesis proteica. Las mutaciones que modifican las proteínas del ribosoma bacteriano, que es el objetivo de estos fármacos, confiere resistencia a su acción. No obstante, la resistencia se debe casi siempre a la adquisición de plásmidos o genes codificadores de transposones para las enzimas que metabolizan aminoglucósidos o por alteraciones en el transporte del medicamento hacia el interior de la célula. El resultado es la posibilidad de resistencia cruzada entre los miembros de la clase.

Estos agentes contienen aminoazúcares ligados a un anillo de aminociclitol por enlaces glucosídicos (fig. 45-1). Todos son policationes y su polaridad explica en parte las propiedades farmacocinéticas que comparten todos los miembros del grupo. Por ejemplo, ninguno se absorbe después de ingestión adecuada ni se detectan en líquido cefalorraquídeo (LCR) concentraciones adecuadas; todos se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. Si bien los aminoglucósidos se utilizan ampliamente, sus efectos secundarios reducen sus ventajas. Los miembros del grupo comparten el mismo espectro de efectos adversos, principalmente efectos tóxicos renales y del oído que alteran las funciones auditiva y vestibular del octavo par craneal.

Antecedentes históricos y origen. Los aminoglucósidos son productos naturales o derivados semisintéticos de los compuestos producidos por una gran variedad de actinomicetos del suelo. La estreptomicina se obtuvo por primera vez a partir de una cepa de *Streptomyces griseus*. La gentamicina y netilmicina son antibióticos de amplio espectro derivados de ciertas especies del actinomiceto *Micromonospora*. La diferente grafía, en inglés, en el nombre de éste *(-mycin)* y de los demás aminoglucósidos *(-micin)* es reflejo de su distinto origen. La tobramicina es uno de los componentes de un complejo de aminoglucósidos *(nebramicina)* producido por *S. tenebrarius* (Higgins y Kastner, 1967). Su actividad antimicrobiana y efectos adversos son similares a los de la gentamicina. A diferencia de los demás aminoglucósidos, la amikacina, derivado de la kanamicina, y la netilmicina, derivado de la *sisomicina*, son productos semisintéticos. Se han creado otros antibióticos aminoglucósidos (p. ej., *arbekacina, isepamicina,* sisomicina) que todavía no se han introducido en la práctica clínica en Estados Unidos porque existen otros menos tóxicos y potentes (p. ej., los lactámicos β de amplio espectro y las quinolonas).

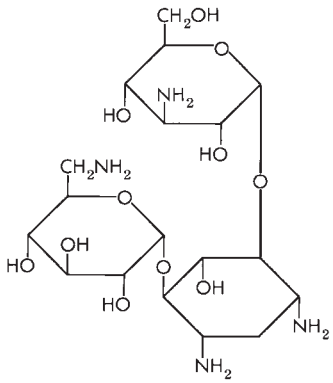
Propiedades químicas. Los aminoglucósidos consisten en dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa que, por lo común, está en una posición central (fig. 45-1). La hexosa o aminociclitol es una estreptidina (como en la estreptomicina) o una 2-desoxiestreptamina (todos los demás aminoglucósidos disponibles). Por esa razón, dichos compuestos son aminociclitoles aminoglucósidos, aunque por razones prácticas se prefiere llamarlos simplemente *aminoglucósidos.* Un compuesto relacionado, la *espectinomicina,* es un aminociclitol que no contiene aminoazúcares; sus propiedades se exponen en el capítulo 46.

Las familias de aminoglucósidos se diferencian por los aminoazúcares unidos al aminociclitol. En la familia de la neomicina, que incluye la *neomicina B* y la *paromomicina,* un aminoglucósido oral que se utiliza para tratar parasitosis intestinales, hay tres aminoazúcares unidos a la 2-desoxiestreptamina central. Las subfamilias de la kanamicina y gentamicina poseen sólo dos aminoazúcares de esa índole. La neomicina B posee la siguiente fórmula estructural:



NEOMICINA B

En la subfamilia de la *kanamicina*, que incluye las variantes *A* y *B*, la *amikacina* y la tobramicina, dos aminoazúcares están unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina; uno de ellos es una 3-aminohexosa (fig. 45-1). La fórmula estructural de la kanamicina A, componente principal del producto comercial es:

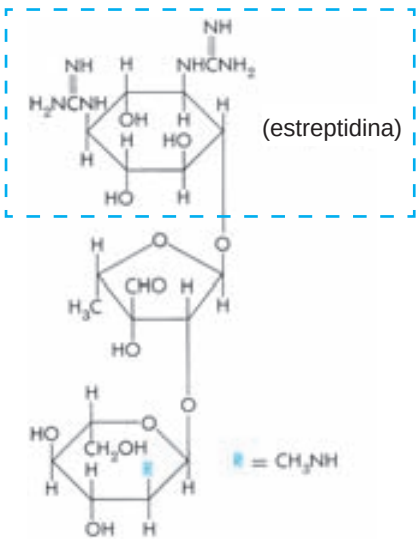


KANAMICINA A

La amikacina es un derivado semisintético preparado a partir de la kanamicina A por acilación del grupo 1-amino de la fracción 2-desoxiestreptamina con ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico.

La subfamilia de la gentamicina, que incluye las *gentamicinas* C_1, C_{1a} y C_2, sisomicina y netilmicina (derivado 1-*N*-etilo de sisomicina), contiene un 3-aminoazúcar diferente (garosamina). Las variaciones en la metilación del otro aminoazúcar generan componentes diferentes de la gentamicina (fig. 45-1); dichas modificaciones parecen tener poco efecto en la actividad biológica.

La estreptomicina difiere de los demás aminoglucósidos en que contiene estreptidina en vez de 2-desoxiestreptamina y en que la posición del aminociclitol no es central. La fórmula estructural de la estreptomicina es la siguiente:



ESTREPTOMICINA

Mecanismo de acción. Los antibióticos aminoglucósidos son bactericidas rápidos. La destrucción bacteriana depende de la concentración: cuanto más alta es, tanto mayor la rapidez con que destruye microorganismos. Un efecto posantibiótico, es decir, una actividad bactericida residual que persiste después de disminuir la concentración sérica a menos de la concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC), también es característica de los antibióticos aminoglucósidos, efecto cuya duración depende de la concentración. Las propiedades en cuestión quizá expliquen la eficacia de regímenes de una sola dosis al día de estos productos. Se han acumulado amplios conocimientos de su capacidad de bloquear la síntesis de proteínas y disminuir la fidelidad de la traducción de mRNA en el ribosoma (Shannon y Phillips, 1982). Se desconoce el mecanismo preciso del cual depende el efecto rápidamente mortal de los aminoglucósidos en las bacterias.

Los aminoglucósidos difunden por medio de canales acuosos formados por porinas, proteínas que se encuentran en la membrana externa de bacterias gramnegativas y penetran en el espacio periplásmico. El transporte ulterior de los aminoglucósidos por la membrana citoplásmica (interna) depende del transporte de electrones, en parte por la necesidad de que haya un potencial eléctrico de membrana (negativo interior) que impulse el paso de estos antibióticos al interior de la bacteria. Esta fase de transporte se denomina *fase 1 dependiente de energía* (*energy-dependent phase I*, EDP_1). Es cineticolimitante y pueden bloquearla cationes divalentes (como Ca^{2+} y Mg^{2+}) hiperosmolaridad, disminución en pH y condiciones anaerobias. Los dos últimos factores reducen la capacidad de la bacteria de conservar la fuerza impulsora necesaria para el transporte (potencial de membrana). Así pues, disminuye extraordinariamente la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos en el entorno anaerobio de un absceso, en orina ácida hiperosmolar y en otras condiciones que limitan la EDP_1. Una vez dentro de la célula, los aminoglucósidos se ligan a polisomas e interfieren en la síntesis proteínica al causar una "lectura errónea" y terminación prematura de la traducción de mRNA (fig. 45-2). Las proteínas aberrantes producidas pueden insertarse en la membrana bacteriana, con lo cual se altera su permeabilidad y se estimula el paso de más aminoglucósido (Busse *et al.*, 1992). Aunque no se conoce a fondo esta fase del transporte de los aminoglucósidos, llamada *fase II dependiente de energía* (*energy-dependent phase II*, EDP_2), se ha sugerido que en alguna forma está vinculada con la perturbación de la estructura de la membrana citoplásmica, quizá por proteínas aberrantes. Ese concepto es congruente con el avance observado del "derrame" o fuga de iones pequeños, seguida de moléculas de mayor tamaño y, al final, de proteínas desde la bacteria, antes de su muerte, inducida por el aminoglucósido. Esta alteración progresiva de la "cubierta" celular, así como otros procesos vitales, pueden explicar el efecto letal de los aminoglucósidos (Bryan, 1989).

El sitio de acción primaria de los aminoglucósidos en el interior de las células es la subunidad ribosómica 30S que consiste en 21 proteínas y una sola molécula de RNA de 16S. Por lo menos tres de estas proteínas y quizá el RNA ribosómico 16S contribuyen adecuadamente al

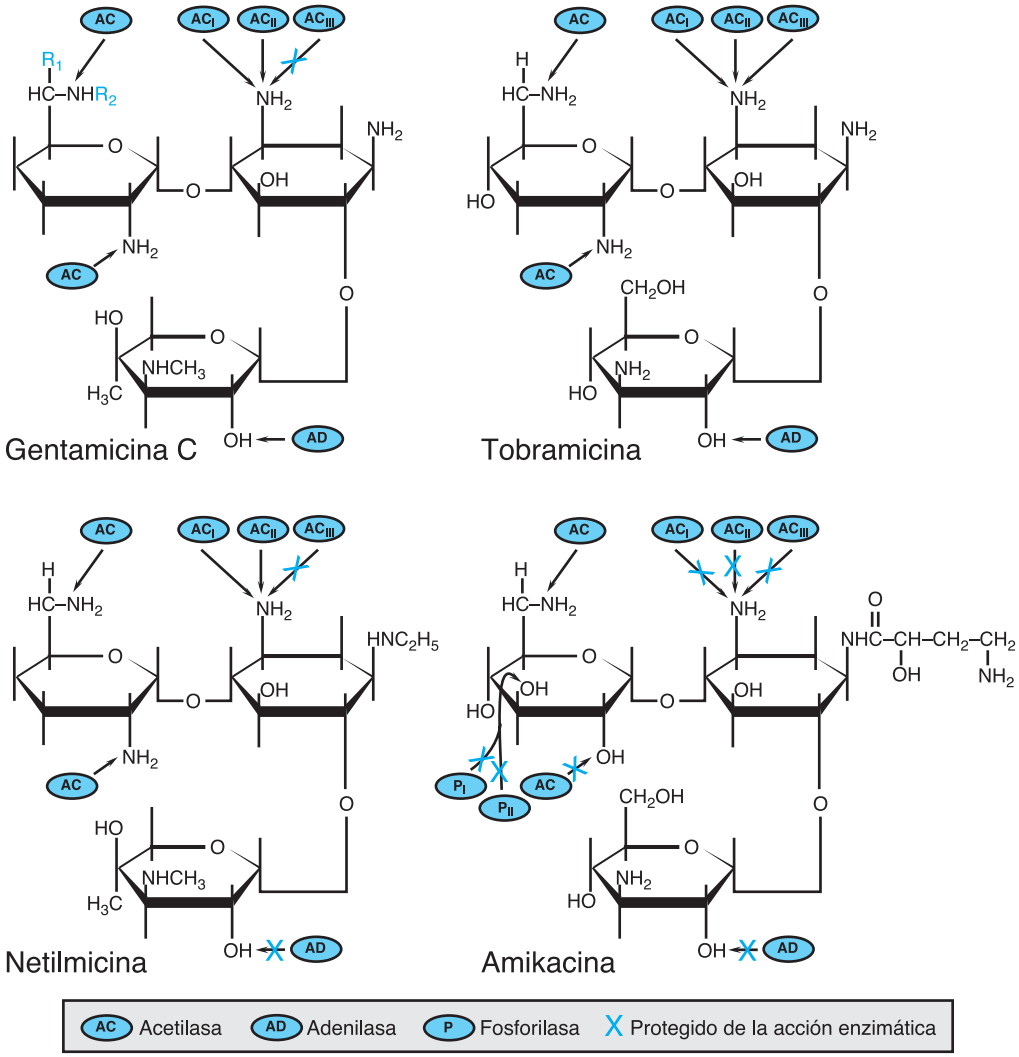


Figura 45-1. ***Sitios de actividad de varias enzimas mediados por plásmidos, capaces de inactivar aminoglucósidos.*** El símbolo "X" señala regiones de las moléculas protegidas de la enzima designada. En la gentamicina C_1, $R_1 = R_2 = CH_3$; en la gentamicina C_2, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$; en la gentamicina C_{1a}, $R_1 = R_2 = H$. P, fosforilasa (*phosphorylase*). (Modificado con autorización de Moellering, 1977.)

sitio de unión con estreptomicina; las alteraciones de estas moléculas afectan sobremanera la unión y acción ulterior de dicho antibiótico. Por ejemplo, la sustitución de la sola lisina por asparagina en la posición 42 de una proteína ribosómica (S_{12}) impide la unión del fármaco y el mutante que resulta es totalmente resistente a la estreptomicina. La sustitución de glutamina por lisina crea un mutante que en realidad necesita estreptomicina para sobrevivir. Los demás aminoglucósidos también se adhieren a la subunidad ribosómica 30S, pero al parecer también se fijan a varios sitios de la subunidad ribosómica 50S (Davis, 1988).

Los aminoglucósidos perturban el ciclo normal de la función ribosómica al interferir (por lo menos de modo parcial) el inicio de la síntesis proteínica, y así se acumulan complejos anormales de "inicio" o *monosomas de estreptomicina* (en la figura 45-2*B* se señalan esquemáticamente) (Luzzatto *et al.*, 1969). Los aminoglucósidos también provocan "lectura errónea" de la plantilla de mRNA, ya que con ello se incorporan aminoácidos "incorrectos" en las cadenas de polipéptido en crecimiento. Es variable la capacidad de ocasionar "lectura errónea" en los compuestos de esta categoría; dicha propiedad quizá depende de diferencias en su afinidad por proteínas ribosómicas específicas. Existe una correlación importante entre la actividad bactericida y la capacidad de inducir lecturas erróneas (Hummel y Böck, 1989), pero no se ha dilucidado que sea el mecanismo primario de la muerte bacteriana inducida por aminoglucósidos.

Resistencia microbiana a los aminoglucósidos. Las bacterias pueden ser resistentes a los aminoglucósidos porque no penetran al interior de la bacteria, por la escasa afinidad del compuesto por el ribosoma bacteriano, o porque el medicamento es inactivado por enzimas del microbio. En la práctica clínica la inactivación de fármaco es, con mucho, la explicación más importante de la resistencia adquirida de los microorganismos a los aminoglucósidos. Los genes que codifican a las enzimas que modifican a los aminoglucósidos se adquieren principalmente por conjugación y transfieren los plásmidos de resistencia (Davies, 1994) (*véase* cap. 42). Estas enzimas fosforilan, adenilan o acetilan grupos hidroxilo

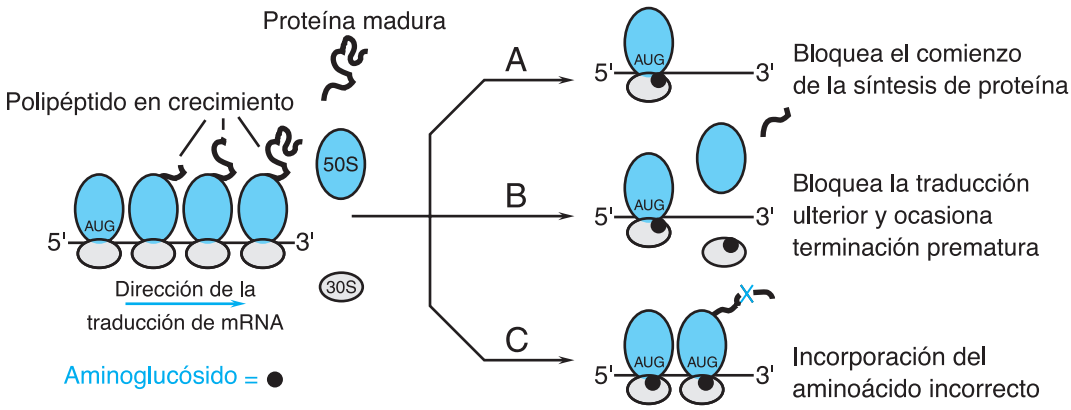


Figura 45-2. ***Efectos de los aminoglucósidos en la síntesis de proteína. A,*** El aminoglucósido (representado por círculos cerrados) se liga a la subunidad ribosómica 30S e interfiere en el comienzo de la síntesis proteínica al fijar el complejo ribosómico 30S-50S al codón de comienzo (AUG) de mRNA. Cuando los complejos 30S-50S "corriente abajo" completan la traducción del mRNA y su desprendimiento, se acumulan los complejos de inicio anormales, llamados monosomas de estreptomicina, y bloquean cualquier traducción ulterior del mensaje. El aminoglucósido que se liga a la subunidad 30S también ocasiona lectura errónea de mRNA, lo cual origina ***B,*** terminación prematura de la traducción, con separación del complejo ribosómico y producción de una proteína sintetizada en forma incompleta o ***C,*** incorporación de los aminoácidos "incorrectos" (señalados por la "X") que culmina en la producción de proteínas anormales o no funcionales.

a aminoespecíficos (fig. 45-1). La amikacina constituye un sustrato apropiado sólo para unas cuantas enzimas desactivadoras (fig. 45-1); así, las cepas que son resistentes a muchos otros fármacos tienden a ser sensibles a la amikacina. Los metabolitos de los aminoglucósidos compiten en ocasiones con el fármaco íntegro por el transporte a través de la membrana interna, pero no pueden fijarse de manera eficaz a los ribosomas interfiriendo con la síntesis de proteínas.

Un porcentaje importante de cepas clínicas de *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* es altamente resistente a cualquier aminoglucósido. Las infecciones causadas por cepas de enterococo resistentes a los aminoglucósidos son especialmente difíciles de erradicar porque se pierde la actividad bactericida sinérgica entre una *penicilina* o *vancomicina* y un aminoglucósido (Spera y Farber, 1992; Vemuri y Zervos, 1993) y porque estas cepas a menudo presentan resistencia cruzada a la vancomicina y la penicilina. La resistencia a la gentamicina indica resistencia cruzada a tobramicina, amikacina, kanamicina y netilmicina porque la enzima desactivadora es bifuncional y puede codificar todos estos aminoglucósidos (Murray, 1999). Debido a las diferencias de estructura química entre la estreptomicina y otros aminoglucósidos, esta enzima no modifica a la estreptomicina, que es inactivada por otra enzima. En consecuencia, hay cepas de enterococos resistentes a la gentamicina que son sensibles a la estreptomicina. Puede producirse resistencia natural a los aminoglucósidos por incapacidad del fármaco de penetrar la membrana citoplásmica (interna). La penetración del fármaco por la membrana externa de microorganismos gramnegativos hacia el espacio periplásmico puede ser lenta, pero este tipo de resistencia carece de trascendencia clínica. El transporte de los aminoglucósidos por la membrana citoplásmica es un proceso activo que depende del oxígeno. Por esa razón, las bacterias anaerobias estrictas son resistentes a estos fármacos, ya que carecen del sistema de transporte necesario. Del mismo modo, las bacterias facultativas se muestran resistentes cuando se cultivan en condiciones anaerobias (Mates *et al.*, 1983). La resistencia originada por mutaciones que alteran la estructura ribosómica es relativamente infrecuente. Las mutaciones de aminoácido (de sentido erróneo) en *Escherichia coli* que introducen un solo aminoácido en una proteína ribosómica crucial pueden impedir la unión de la estreptomicina. Las cepas de *E. coli* mencionadas son altamente resistentes a la estreptomicina, pero no tienen distribución extensa en la naturaleza. Asimismo, sólo 5% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* muestran la resistencia ribosómica señalada a la estreptomicina. Se ha calculado que en promedio 50% de las cepas resistentes a estreptomicina tiene resistencia de origen ribosómico (Eliopoulos *et al.*, 1984). La resistencia ribosómica suele ser específica de la estreptomicina, razón por la que estas cepas de enterococos suelen ser sensibles *in vitro* a una combinación de penicilina y gentamicina.

Actividad antibacteriana de los aminoglucósidos. La actividad antibacteriana de gentamicina, tobramicina, kanamicina, netilmicina y amikacina se orienta fundamentalmente contra bacilos gramnegativos aerobios. La kanamicina, a semejanza de la estreptomicina, tiene un espectro más limitado que otros aminoglucósidos y no debe utilizarse en particular para tratar infecciones por *Serratia* o *P. aeruginosa.* Los antibióticos en cuestión tienen poca utilidad contra microorganismos anaerobios o bacterias facultativas en medios anaerobios. Su efecto contra la mayor parte de las bacterias grampositivas es limitado y no se deben utilizar solos en estos casos. Combinados con algún fármaco activo contra la pared celular, como una penicilina o vancomicina, los amino-

Cuadro 45-1

Concentraciones inhibidoras mínimas características de aminoglucósidos que bloquean a 90% (MIC_{90}) de los microorganismos de varias especies de interés clínico

	CONCENTRACIÓN INHIBIDORA MÍNIMA (MIC_{90}) μg/ml				
ESPECIES	KANAMICINA	GENTAMICINA	NETILMICINA	TOBRAMICINA	AMIKACINA
Citrobacter freundii	8	0.5	0.25	0.5	1
Enterobacter, especies de	4	0.5	0.25	0.5	1
Escherichia coli	16	0.5	0.25	0.5	1
Klebsiella pneumoniae	32	0.5	0.25	1	1
Proteus mirabilis	8	4	4	0.5	2
Providencia stuartii	128	8	16	4	2
Pseudomonas aeruginosa	>128	8	32	4	2
Serratia, especies de	>64	4	16	16	8
Enterococcus faecalis	—	32	2	32	≥64
Staphylococcus aureus	2	0.5	0.25	0.25	16

FUENTE: Adaptado con autorización de Wiedemann y Atkinson, 1991. MIC, concentración inhibidora mínima.

glucósidos (se han estudiado principalmente estreptomicina y gentamicina) tienen un efecto bactericida sinérgico *in vitro* contra enterococo, estreptococo y estafilococo. No se ha comprobado en clínica la superioridad de las combinaciones de aminoglucósidos sobre los lactámicos β, con excepción de unas cuantas infecciones (*véase* más adelante en el presente capítulo)

La sensibilidad de los bacilos gramnegativos aerobios a los aminoglucósidos varía (cuadro 45-1). La tobramicina y gentamicina muestran actividad similar contra casi todos los bacilos gramnegativos, si bien la tobramicina suele ser más activa contra *P. aeruginosa* y contra algunas cepas de especies de *Proteus*. Casi todos los bacilos gramnegativos, resistentes a la gentamicina por enzimas inactivadoras mediadas por plásmidos, inactivan también a la tobramicina. La amikacina, y en algunos casos la netilmicina, retienen su actividad contra cepas resistentes a gentamicina porque son un sustrato deficiente para muchas de las enzimas que inactivan aminoglucósidos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, POSOLOGÍA Y ELIMINACIÓN DE AMINOGLUCÓSIDOS

Absorción. Los aminoglucósidos son cationes fuertemente polares, por lo cual tienen absorción muy escasa en las vías gastrointestinales. Con una frecuencia menor de 1% se absorbe después de la ingestión o de la aplicación rectal. Los fármacos no son inactivados en el intestino y se eliminan cuantiosamente en las heces. Sin embargo, la ingestión prolongada o la administración rectal pueden hacer que los aminoglucósidos se acumulen hasta alcanzar concentraciones tóxicas en personas con insuficiencia renal. La absorción de gentamicina en tubo digestivo aumenta en casos de enfermedad gástrica (p. ej., úlceras, enteropatía inflamatoria). La instilación de esos fármacos en cavidades corporales con superficies serosas puede estimular su absorción rápida y efectos tóxicos inesperados, como sería bloqueo neuromuscular. De igual manera, puede surgir intoxicación si se aplican en forma local los aminoglucósidos por periodos largos, en grandes heridas, quemaduras o úlceras cutáneas, en particular al haber insuficiencia renal.

Todos los aminoglucósidos se absorben pronto en los sitios de inyección intramuscular. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de 30 a 90 min y son semejantes a las observadas 30 min después de concluir el goteo intravenoso de una dosis igual en un lapso de 30 min. Estas concentraciones varían de 4 a 12 μg/ml después de una dosis de 1.5 a 2 mg/kg de gentamicina, tobramicina o netilmicina y de 20 a 35 μg/ml después de una dosis de 7.5 mg/ml de amikacina o kanamicina. En el paciente grave, en particular el que se encuentra en choque, la absorción se reduce en la aplicación intramuscular por la hipoperfusión.

Distribución. Por su naturaleza polar, los aminoglucósidos son excluidos en gran medida de casi todas las células del sistema nervioso central (SNC) y el ojo. Excepto la estreptomicina, apenas si se unen a la albúmina plasmática. Su volumen aparente de distribución es de 25% del peso corporal magro, cifra cercana a la del volumen de líquido extracelular.

Las concentraciones de aminoglucósidos en secreciones y tejidos son pequeñas. Se detectan cifras altas únicamente en la corteza renal, así como en la endolinfa y perilinfa del oído interno, lo cual puede contribuir a su nefrotoxicidad y ototoxicidad. Las concentraciones en bilis se acercan a 30% de las detectadas en plasma, a causa de secreción hepática activa, pero ésta constituye una vía pequeña de eliminación de tales fármacos. Es poca la penetración en las secreciones respiratorias (Levy, 1986). La difusión en los líquidos pleural y sinovial es relativamente lenta, pero después de administración repetida pueden alcanzarse concentraciones cercanas a las plasmáticas. La inflamación incrementa la penetración de los aminoglucósidos en cavidades peritoneal y pericárdica.

Las cifras de aminoglucósidos en líquido cefalorraquídeo (LCR) que se obtienen con su administración parenteral por lo regular son subterapéuticas. En animales de experimentación y seres humanos, las concentraciones en LCR son menores de 10% de las correspondientes al plasma cuando no hay inflamación; la cifra puede llegar a 25% en casos de meningitis (Strausbaugh *et al.*, 1977). Se ha recurrido a la administración intrarraquídea o intraventricular de aminoglucósidos para lograr valores terapéuticos, pero tal medida es innecesaria en casi todos los pacientes por el advenimiento de las cefalosporinas de tercera generación. La penetración de aminoglucósidos en líquidos del ojo es tan insignificante, que la terapéutica eficaz de la endoftalmitis bacteriana obliga a la inyección periocular e intraocular de los fármacos.

La administración de aminoglucósidos a mujeres a finales del embarazo hace que se acumulen los compuestos en plasma fetal y líquido amniótico. La estreptomicina causa sordera en hijos de mujeres que la recibieron durante el embarazo, al igual que la tobramicina. No se cuenta con datos suficientes respecto a los demás aminoglucósidos, de modo que se recomienda utilizarlos con cautela en el embarazo y sólo por indicaciones clínicas de gran importancia, al no contar con otras opciones idóneas.

Posología. Las dosis recomendadas de cada aminoglucósido en el tratamiento de ciertas infecciones se describen más adelante en el presente capítulo. Hoy en día se acostumbra administrar la dosis total diaria en forma de una sola inyección, si bien antiguamente se dividía en dos o tres dosis iguales. Estudios múltiples han demostrado que la administración de la dosis total una vez al día tiene menos efectos adversos y es tan eficaz como los esquemas de varias dosis (Buijk *et al.*, 2002; Charnas *et al.*, 1997; Gilbert *et al.*, 1998; Rybak *et al.*, 1999). La razón es quizá un efecto de umbral por la acumulación de fármaco en el oído interno o el riñón. Se acumula más medicamento con las concentraciones plasmáticas altas, en particular durante el periodo de valle o sima y durante los periodos prolongados de administración. Los aminoglucósidos se eliminan con mayor lentitud de estos órganos cuando la concentración plasmática es relativamente alta (fig. 45-3). Un régimen de una vez al día, a pesar de la concentración pico más alta, proporciona un periodo más prolongado durante el cual las cifras se encuentran por debajo del umbral de toxicidad en comparación con un régimen de dosis múltiples (12 h en contraposición con menos de 3 h en total en el ejemplo que se muestra en la figura), lo que explica su menor toxicidad. Por otro lado, la actividad bactericida de los aminoglucósidos guarda relación directa con la concentración alcanzada, porque dichos fármacos tienen efectos destructor de microorganismos y posantibiótico, dependientes de la concentración. Esta actividad aumentada a concentraciones más altas probablemente explica la eficacia equivalente del régimen de una vez al día en comparación con un régimen de dosis múltiples a pesar de los periodos relativamente prolongados durante los cuales las concentraciones plasmáticas son "subterapéuticas", es decir, por debajo de la concentración inhibidora mínima (MIC).

Muchos estudios en diversas situaciones clínicas en las que se emplean casi todos los aminoglucósidos de uso frecuente han demostrado que los regímenes de una vez al día son tan seguros o más que los de dosis múltiples e igual de eficaces (Ferriols-Lisart y Alos-Alminana, 1996; Bailey *et al.*, 1997; Charnas *et al.*, 1997; Freeman *et al.*, 1997; Deamer, 1998). El esquema consistente en una sola dosis diaria es más económico y más fácil de administrar. Es por estas razones que casi siempre se prefiere administrar los aminoglucósidos de esta forma; las excepciones son el embarazo, las infecciones neonatales y pediátricas (Rastogi *et al.*, 2002; Knoderer *et al.*, 2003) y el tratamiento combinado con dosis bajas de la endocarditis bacteriana, debido a que no existen pruebas suficientes de que su eficacia y seguridad sean comparables. El régimen de una vez al día debe evitarse también en pacientes con depuración de creatinina menor de 20 a 25 ml/min, porque tiende a producir acumulación. La administración menos frecuente (p. ej., cada 48 h) es más apropiada en estos individuos.

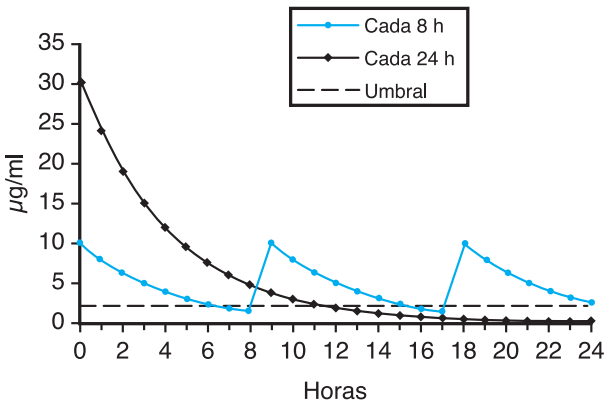


Figura 45-3. ***Concentraciones plasmáticas (µg/ml) después de administración de 5.1 mg/kg de gentamicina por vía intravenosa a un paciente hipotético, sea como dosis única (cada 24 h) o en tres fracciones (cada 8 h).*** El umbral de toxicidad se ha elegido para que corresponda a una concentración plasmática de 2 µg/ml, el máximo recomendado. El régimen de cada 24 h produce una concentración plasmática tres veces mayor, que aumenta la eficacia; de otro modo podría verse mermada ante concentraciones prolongadas inferiores a la MIC más tarde durante el intervalo de administración, en comparación con el régimen de cada 8 h. El esquema en el que se utiliza una sola dosis diaria ofrece un periodo de 12 h durante el cual la concentración plasmática desciende por debajo del umbral de los efectos adversos, llevando al mínimo los efectos indeseables que aparecerían con las concentraciones altas previas. Por lo contrario, el esquema en el que se administra una dosis cada 8 h ofrece un periodo muy breve durante el cual la concentración plasmática se encuentra por debajo del umbral tóxico.

Ya sea que se elija un régimen único o múltiple, la dosis debe ajustarse en los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 80 a 100 ml/min (cuadro 45-2) y además se debe vigilar su concentración plasmática. Los nomogramas son útiles para seleccionar la dosis inicial, pero las variaciones en la depuración de los aminoglucósidos son tales que no es posible confiar en ellos más que unos cuantos días (Bartal *et al.*, 2003). Si se anticipa que se dará tratamiento con un aminoglucósido durante más de tres a cuatro días, es necesario vigilar las concentraciones plasmáticas con el fin de evitar la acumulación del fármaco. Además, en general un aminoglucósido no debe utilizarse como monoterapia, salvo para infecciones de las vías urinarias, debido a penetración hística relativamente deficiente y mal resultado en comparación con regímenes combinados u otras clases de antibióticos (Leibovici *et al.*, 1997).

Para regímenes de dosificación de dos o tres veces al día, se cuantifican las concentraciones plasmáticas tanto mínimas como máximas. La muestra durante el punto más bajo se obtiene precisamente antes de una dosis, y la muestra durante el punto más alto, 60 min después de inyección intramuscular o de administración intravenosa lenta administrada en el transcurso de 30 min. La concentración máxima se utiliza para documentar que la dosis produce cifras terapéuticas que en general se acepta son de 4 a 10 µg/ml para la gentamicina, netilmicina y tobramicina, y de 15 a 30 µg/ml para la amikacina y la estreptomicina (Gilbert *et al.*, 1999). La concentración mínima se utiliza para evitar efectos tóxicos, ejerciendo vigilancia para detectar una probable acumulación del fármaco. Las concentraciones en el punto más bajo deben ser de menos

Cuadro 45-2

Algoritmo para la reducción de la dosis de aminoglucósidos con base en la depuración de creatinina calculada

DEPURACIÓN DE CREATININA, ml/min	% DE LA DOSIS DIARIA-MÁXIMA*	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
100	100	Cada 24 h
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	Cada 48 h
10	60	
<10	40	

*La dosis diaria máxima para adultos de amikacina, kanamicina y estreptomicina es de 15 mg/kg; para gentamicina y tobramicina, de 5.5 mg/kg, y para netilmicina, de 6.5 mg/kilogramo.

de 1 a 2 µg/ml para la gentamicina, netilmicina y tobramicina, y de 5 a 10 µg/ml para la amikacina y la estreptomicina.

La vigilancia de las concentraciones plasmáticas de aminoglucósido también tiene importancia cuando se utiliza un régimen de administración de una vez al día, aunque las concentraciones máximas no se cuantifican de manera sistemática (éstas serán tres a cuatro veces más altas que el máximo que se alcanza con un régimen de administración diaria múltiple). Pueden utilizarse varios métodos para establecer que el fármaco se está depurando y no se está acumulando. El método más simple consiste en obtener una muestra durante el punto más bajo 24 h después de la administración, y ajustar la dosis para alcanzar la concentración plasmática recomendada, por ejemplo, por debajo de 1 a 2 µg/ml en el caso de la gentamicina o la tobramicina. Este método probablemente sea el menos deseable. Una concentración mínima indetectable refleja que la dosis es insuficiente en los pacientes que eliminan pronto el fármaco y pasan periodos prolongados (quizá más de la mitad del intervalo entre dosis) con una concentración subterapéutica. En cambio, una concentración durante el punto más bajo a las 24 h, establecida como objetivo, de 1 a 2 µg/ml, en realidad aumentaría la exposición a aminoglucósido en comparación con un régimen de dosis múltiples diarias (Barclay *et al.,* 1999). Esto rechaza el objetivo de proporcionar un periodo de reposo farmacológico con concentraciones de 0 a 1 µg/ml entre las 18 a 24 h que siguen a la administración. Un segundo método se fundamenta en nomogramas para establecer como objetivo una gama de concentración en una mezcla obtenida en etapas más tempranas durante el intervalo de administración; por ejemplo, si la concentración plasmática a partir de una muestra obtenida 8 h después de una dosis de gentamicina es de 1.5 a 6 µg/ml, la concentración a las 18 h será de <1 µg/ml (Chambers *et al.,* 1998). También se ha utilizado un límite establecido como objetivo, de 1 a 1.5 µg/ml para la gentamicina a las 18 h para pacientes con depuración de creatinina de 50 ml/min o mayor, y de 1 a 2.5 µg/ml para depuraciones por debajo de 50 ml/min (Gilbert *et al.,* 1998). Este método tiende a ser engañoso, en especial cuando existe alguna situación que modifica la eliminación del aminoglucósido (Bartal *et al.,* 2003; Toschlog *et al.,* 2003). El método más exacto para vigilar las concentraciones plasmáticas para ajuste de la dosis consiste en medir la concentración en dos muestras de plasma obtenidas con una diferencia de varias horas (p. ej., a las 2 y 12 h después de una dosis). La depuración puede calcularse entonces, y ajustar la dosis para alcanzar el límite deseado establecido como objetivo.

Eliminación. Los aminoglucósidos se excretan casi por completo mediante filtración glomerular y se alcanzan concentraciones de 50 a 200 µg/ml en la orina. Una fracción grande de la dosis parenteral se excreta intacta en las primeras 24 h; la mayor parte de ella aparece en las primeras 12 h. La semivida de los aminoglucósidos del plasma son semejantes y varían de 2 a 3 h en individuos con función renal normal. Su nefrodepuración es de casi dos tercios de la cifra de depuración de creatinina; dicha observación sugiere moderada resorción tubular de los fármacos.

Después de administrar una sola dosis de un aminoglucósido, la desaparición desde el plasma excede en 10 a 20% de la excreción renal; sin embargo, después de uno o dos días de tratamiento, prácticamente el total de las dosis ulteriores termina por recuperarse de la orina. Este "retraso" podría manifestar saturación de los sitios de unión en los tejidos. La eliminación del compuesto a partir de dichos sitios dura mucho más que la que se produce desde el plasma; la semivida del aminoglucósido ligado a tejidos se calcula en 30 a 700 h (Schentag y Jusko, 1977). Por tal razón, en la orina se detectan cantidades pequeñas de los aminoglucósidos 10 a 20 días después de terminar su administración. Los fármacos unidos al tejido renal muestran actividad antibacteriana y protegen a animales de experimentación contra infecciones bacterianas del riñón, incluso cuando no se les detecta en plasma (Bergeron *et al.,* 1982).

La concentración de aminoglucósido en plasma producida por la dosis inicial depende únicamente de su volumen de distribución. Su eliminación depende casi por completo del riñón y, por ello, existe una relación lineal entre la cifra de creatinina en plasma y la semivida de todos los aminoglucósidos en personas con moderada deficiencia de la función renal. En anéfricos, la semivida varía, es 20 a 40 veces mayor que la de personas normales. *Dado que la incidencia de nefrotoxicosis y otoxicosis depende de la concentración con que se acumule un aminoglucósido, es de máxima importancia disminuir la dosis de sostén de éste en individuos con función renal deficiente.* La magnitud de la dosis individual, el intervalo entre una y otra de ellas, o ambos factores pueden alterarse. No hay datos concluyentes del mejor procedimiento, e incluso se han cuestionado los márgenes terapéuticos aceptados en la actualidad (McCormack y Jewesson, 1992). Las concentraciones plasmáticas más constantes se alcanzan cuando la dosis inicial se calcula en miligramos por kilogramo de peso corporal, y dado que los aminoglucósidos se distribuyen mínimamente en tejido graso, habrá que utilizar el peso corporal magro o esperado. En el Apéndice II se incluyen métodos para calcular las dosis.

Hay dificultades netas para utilizar cualesquiera de estos métodos en individuos graves con fluctuaciones rápidas de la función renal (Lesar *et al.,* 1982). Además, aun cuando se consideren factores conocidos, las concentraciones de aminoglucósidos que se acumulan en el plasma después de una dosis determinada varían sobremanera en cada paciente. Si se amplía el volumen extracelular, el de distribución aumenta y disminuyen las concentraciones. Por razones desconocidas, aumenta la depuración y se aminora la semivida de los aminoglucósidos en sujetos con fibrosis quística; en personas con leucemia, aumenta el volumen de distribución (Rosenthal *et al.,* 1977; Spyker *et al.,* 1978). Los anémicos con un hematócrito menor de 25% muestran una concentración plasmática mayor que la prevista, tal vez por la disminución del número de sitios de unión en los eritrocitos.

La medición de la concentración de fármacos en plasma es una pauta esencial para la administración apropiada de los aminoglucósidos. En individuos con infecciones generalizadas que pueden ser fatales, hay que medir varias veces por semana las concentraciones del aminoglucósido (con mayor frecuencia si la función renal es fluctuante) y debe cuantificarse siempre 24 a 48 h después de cambiar las dosis.

Los aminoglucósidos son eliminados del organismo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Cerca de 50% de la dosis administrada se excreta en 12 h en la hemodiálisis, la cual se ha utilizado para corregir la

sobredosis. Por regla general, con una dosis que equivalga a la mitad de la inicial, administrada después de cada hemodiálisis, la concentración plasmática debe conservarse dentro de los límites previstos; sin embargo, diversas variables determinan que ese método de cálculo produzca, en el mejor de los casos, tan sólo una aproximación del valor de la dosis. La hemofiltración arteriovenosa continua (*continuous arteriovenous hemofiltration,* CAVH) y la hemofiltración venovenosa continua (*continuous venovenous hemofiltration,* CVVH) darán por resultado depuraciones de aminoglucósido casi equivalentes a 15 y 15 a 30 ml/min de depuración de creatinina, respectivamente, dependiendo de la tasa de flujo. La cantidad de aminoglucósido eliminada puede reemplazarse al administrar cada día 15 a 30% de la dosis diaria máxima (cuadro 45-2). Tiene enorme importancia en estas situaciones la medición frecuente de las cifras plasmáticas de esta familia de fármacos.

La diálisis peritoneal es menos eficaz que la hemodiálisis para eliminar los aminoglucósidos. Las velocidades de excreción son de 5 a 10 ml/min con respecto a los medicamentos de esta categoría, pero son muy variables. Si la persona que necesita diálisis sufre peritonitis bacteriana, quizá no se alcance en el líquido peritoneal una concentración terapéutica del aminoglucósido, porque la razón entre la cifra plasmática y la que se observa en líquido peritoneal puede ser de 10:1 (Smithivas *et al.,* 1971). Por esa razón se recomienda agregar el antibiótico a la solución de diálisis para alcanzar concentraciones iguales a las deseadas en plasma. Para administración intermitente por medio de líquido de diálisis peritoneal, se agregan 2 mg/kg de amikacina a la bolsa una vez al día. La dosis correspondiente para gentamicina, netilmicina o tobramicina es de 0.6 mg/kg. Para administración continua, la dosis de amikacina es de 12 mg/L (dosis de saturación de 25 mg/L en la primera bolsa), y la dosis de gentamicina, netilmicina o tobramicina es de 4 mg/L, en cada bolsa (dosis de saturación de 8 mg/L). Esto debe ir precedido de la administración de una dosis de saturación, por vía parenteral o en el líquido para diálisis.

La excreción de los aminoglucósidos es similar en adultos y niños mayores de seis meses de edad, pero la semivida es mucho mayor en el recién nacido: de 8 a 11 h durante la primera semana de vida del recién nacido que pesa menos de 2 kg y de unas 5 h en los que pesan más de 2 kg (Yow, 1977). De ahí la importancia de vigilar la concentración de los aminoglucósidos en los neonatos (Philips *et al*., 1982).

Los aminoglucósidos son inactivados por varias penicilinas *in vitro* (Konishi *et al.,* 1983) y en personas con insuficiencia renal en fase terminal (Blair *et al.,* 1982), de manera que se dificultan aún más las recomendaciones posológicas. Al parecer, la amikacina es la menos afectada por la interacción comentada.

EFECTOS ADVERSOS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Todos los aminoglucósidos tienen la capacidad de producir toxicidad reversible e irreversible de tipo vestibular, coclear y renal; estos efectos adversos complican el empleo de tales compuestos y dificultan en grado sumo su administración precisa.

Ototoxicidad. Después de administrar cualesquiera de los aminoglucósidos, puede haber disfunción vestibular y auditiva. Estudios en animales y en seres humanos han corroborado la acumulación progresiva de estos fármacos en la perilinfa y endolinfa del oído interno. La acumulación surge ante todo cuando son altas sus concentraciones en plasma. Es lenta la difusión retrógrada hacia el flujo de sangre; la semivida de los aminoglucósidos son cinco a seis veces mayores en los líquidos del oído que en plasma. La difusión retrógrada depende de la concentración y se ve facilitada cuando la cantidad del medicamento en plasma llega a un mínimo. Es más probable que ocurra otoxicosis en individuos con cifras siempre altas del medicamento en plasma. Sin embargo, se ha señalado que incluso una sola dosis de tobramicina produce leve disyunción temporal del caracol durante periodos en que alcanza su máximo la concentración en plasma (Wilson y Ramsden, 1977). Los efectos ototóxicos se han vinculado con mutaciones en un gen de RNA ribosómico mitocondrial, lo que indica que en este efecto secundario influye la predisposición genética (Bates, 2003). Quizá también participan el estrés oxidativo y la activación de *ras* (Battaglia *et al.,* 2003). La otoxicosis, que en gran medida es reversible, resulta de destrucción progresiva de las neuronas sensoriales vestibulares o cocleares, que son muy sensibles a daño por aminoglucósidos (Brummett, 1983). Estudios en cobayos expuestos a grandes dosis de gentamicina indicaron degeneración de las células ciliadas sensoriales de tipo I en la porción central de la cresta ampollar (órgano vestibular) y fusión de cilios sensoriales individuales en cilios gigantes (Wersäll *et al.,* 1973). Investigaciones semejantes con gentamicina y tobramicina también muestran la pérdida de las células ciliadas en el caracol del órgano de Corti (Theopold, 1977). Al aumentar la dosis y prolongar la exposición, el daño evoluciona desde la base del caracol en que se procesan los sonidos de alta frecuencia hasta la punta, sitio que es necesario para la percepción de frecuencias bajas. Los cambios histológicos mencionados guardan relación con la capacidad del caracol para generar un potencial de acción por reacción al sonido, pero no se conocen en detalle los mecanismos bioquímicos de la ototoxicidad. Se ha demostrado, en casos de otoxicosis experimental, que los cambios incipientes inducidos por aminoglucósidos son reversibles por acción del calcio. Sin embargo, una vez que se pierden las neuronas sensoriales, no hay regeneración; en consecuencia, ocurre degeneración retrógrada del nervio auditivo y la sordera es irreversible. Se ha sugerido que los aminoglucósidos interfieren en el sistema de transporte activo que resulta esencial para la conservación del equilibrio fónico de la endolinfa (Neu y Bendush, 1976); ello podría alterar las concentraciones normales de iones en los líquidos laberínticos con disminución de la actividad eléctrica y de la conducción nerviosa. Al final, los cambios de electrólitos o tal vez los propios fármacos lesionan de modo irreversible a las neuronas ciliadas. El grado de disfunción permanente guarda relación con el número de neuronas ciliadas sensoriales destruidas o alteradas, y se piensa que depende de la exposición sostenida al fármaco. Es interesante señalar que no se ha demostrado que varios factores potencialmente predisponentes de otoxicosis, como la dosis total, la duración del efecto del aminoglucósido, la edad avanzada, la bacteriemia, las hepatopatías y las nefropatías en realidad lo sean (de Jager y van Altena, 2002). Los esquemas repetidos de aminoglucósidos, al ocasionar cada uno una mayor pérdida de células, podrían ser la causa de la sordera. Fármacos como el *ácido*

etacrínico y la *furosemida* potencian los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos en animales (Brummett, 1983); los datos que adscriben tales efectos a la furosemida son menos convincentes en el ser humano (Moore *et al.*, 1984a). La hipoacusia es también más probable en individuos con deficiencias auditivas ya establecidas antes del contacto con estos fármacos. Todos los aminoglucósidos afectan las funciones coclear y vestibular, pero resulta evidente que hay alguna toxicidad "preferente". La estreptomicina y la gentamicina originan más bien efectos vestibulares, en tanto que amikacina, kanamicina y neomicina afectan más bien la función del nervio auditivo; la tobramicina afecta por igual a ambas funciones. La incidencia de otoxicosis es muy difícil de valorar. Los datos de audiometría sugieren que puede llegar a 25% (Moore *et al.*, 1984a; de Jager y van Altena, 2002). La incidencia relativa parece ser igual con tobramicina, gentamicina y amikacina. Los estudios iniciales en animales de laboratorio y seres humanos sugirieron que la netilmicina es menos tóxica que otros aminoglucósidos (Lerner *et al.*, 1983); sin embargo, la incidencia de tal complicación por dicho antibiótico no es insignificante, ya que se sabe que en un estudio clínico esas complicaciones surgieron en 10% de los enfermos.

La incidencia de efectos tóxicos vestibulares es particularmente grande en personas que reciben estreptomicina, y se sabe que cerca de 20% de pacientes con endocarditis enterocócica que reciben 500 mg dos veces al día durante cuatro semanas terminan por mostrar lesión vestibular irreversible de trascendencia clínica (Wilson *et al.*, 1984). Además, incluso 75% de enfermos que recibieron 2 g de estreptomicina por más de 60 días presentaron signos de nistagmo o desequilibrio postural.

Los primeros síntomas son reversibles, de manera que se recomienda investigar meticulosamente una otoxicosis en los pacientes que reciben una dosis alta o un régimen prolongado de aminoglucósidos; no obstante, en ocasiones la sordera se manifiesta varias semanas después de interrumpir el tratamiento.

Síntomas clínicos de toxicidad coclear. El primer síntoma de toxicidad suele ser tinnitus (acúfenos) de tono agudo. Si no se interrumpe el uso del fármaco, después de unos cuantos días puede haber deficiencia de la audición. Los acúfenos a veces persisten de algunos días a dos semanas luego de interrumpir el tratamiento. En primer lugar, se pierde la percepción del sonido en el espectro de alta frecuencia (fuera del margen de conversación); de ahí que la persona afectada no siempre se percata de dicho deterioro, el cual no se detectará si no se realiza un examen audiométrico cuidadoso. Si la sordera avanza, habrá menor percepción de sonidos en las frecuencias más bajas y se dificultará la conversación.

Síntomas clínicos de toxicidad vestibular. Uno o dos días antes de que comience la disfunción laberíntica, puede haber cefalalgia moderadamente intensa, que puede ir seguida de una fase aguda que se caracteriza por náusea, vómito y dificultad para conservar el equilibrio, cuadro que persiste una a dos semanas. El vértigo en posición erecta, la imposibilidad de percibir cuándo termina un movimiento ("desviación psíquica") y la dificultad para sentarse o estar de pie sin ayudas visuales son síntomas notables. Otras manifestaciones importantes son el "arrastrar" los ojos al final de un movimiento, de modo que es difícil enfocar la vista y leer, así como una prueba positiva de Romberg y, en raras ocasiones, movimiento pendular del tronco y nistagmo espontáneo. La etapa aguda termina en forma repentina, y luego ocurren manifestaciones congruentes con laberintitis crónica, en la que la persona está asintomática en el decúbito, pero manifiesta dificultad cuando intenta caminar o hacer movimientos repentinos; el signo más destacado es la ataxia. La fase crónica persiste unos dos meses y poco a poco es rebasada por la etapa compensatoria, en la que los síntomas son latentes y aparecen sólo cuando el sujeto cierra los párpados. La adaptación a la deficiencia de la función laberíntica se logra por medio de apoyos visuales y sensación propioceptiva profunda para precisar movimiento y posición. Dicha adaptación es más adecuada en el joven que en el anciano, pero quizá sea insuficiente para permitir el alto grado de coordinación necesario en muchas actividades especiales. Se necesita a veces el transcurso de 12 a 18 meses para que el sujeto se restablezca de esta fase, y muchos individuos presentan moderada lesión residual permanente. No existe un tratamiento específico de la deficiencia vestibular, pero la interrupción temprana del uso del fármaco permite a veces la recuperación antes de que surja daño irreversible de las neuronas ciliadas.

Nefrotoxicidad. Se sabe que 8 a 26% de individuos que reciben un aminoglucósido por más de varios días mostrarán trastorno renal leve, casi siempre reversible (Smith *et al.*, 1980). La toxicidad resulta de acumulación y de retención del aminoglucósido en las células de los túbulos proximales (Aronoff *et al*., 1983; Lietman y Smith, 1983). El daño inicial en este sitio se manifiesta por la excreción de enzimas en el borde en cepillo del túbulo renal (Patel *et al.*, 1975). Después de varios días surge un defecto en la capacidad de concentración del riñón, así como proteinuria leve y también cilindros hialinos y granulosos. La filtración glomerular disminuye después de unos días más (Schentag *et al.*, 1979). Se ha dicho que la fase no oligúrica de la insuficiencia renal puede derivar de los efectos que ejercen los aminoglucósidos en la porción distal de la nefrona con menor sensibilidad del epitelio de los conductos colectores a la hormona antidiurética endógena (Appel, 1982). En raras ocasiones surge una intensa necrosis tubular aguda, pero el dato importante más frecuente es el aumento leve de la creatinina plasmática (5 a 20 μg/ml; 40 a 175 μM); y en muy contadas ocasiones ocurren hipopotasiemia, hipocalciemia e hipofosfatiemia. La insuficiencia de la función renal casi siempre es reversible porque las células de los túbulos proximales poseen capacidad de regeneración.

Algunas variables parecen influir en la nefrotoxicosis por aminoglucósidos. La toxicidad guarda relación con la cantidad total del fármaco administrado y, por consecuencia, tal fenómeno muy probablemente surja con ciclos terapéuticos más largos. La venoclisis continua es más nefrotóxica en perros y ratas que la aplicación intermitente (Powell *et al.*, 1983); las concentraciones constantemente altas del fármaco en plasma superiores al nivel crítico, que se manifiesta por incremento de las cifras séricas mínimas, guardan relación con la toxicidad en el ser humano (Keating *et al.*, 1979).

El potencial nefrotóxico varía según el aminoglucósido de que se trate. En animales de experimentación, la toxicidad relativa guarda relación con la concentración del fármaco que se halla en la corteza renal. La neomicina, que muestra concentración en máximo grado, es fuertemente nefrotóxica en el ser humano y no debe administrarse por vía sistémica. La estreptomicina no se concentra en la corteza renal, de modo que es la menos nefrotóxica. Gran parte de la controversia ha girado alrededor

de las toxicidades relativas de gentamicina y tobramicina. La gentamicina se concentra en el riñón en mayor grado que la tobramicina, pero varias investigaciones clínicas con sujetos testigo han generado diversas cifras y estimaciones de su nefrotoxicosis relativa (Smith *et al.*, 1980; Fong *et al.*, 1981; Keys *et al.*, 1981). En caso de que en el ser humano existan diferencias entre la toxicidad renal de uno y otro aminoglucósidos, parecen ser mínimas. No son concluyentes los resultados de estudios comparativos de amikacina, sisomicina y netilmicina. Otros fármacos, como *anfotericina B, vancomicina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, cisplatino* y *ciclosporina* potencian los efectos nefrotóxicos de los aminoglucósidos (Wood *et al.*, 1986). La furosemida intensifica la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos en ratas si hay agotamiento concomitante de líquidos (Mitchell *et al.*, 1977). Los estudios clínicos no han aportado datos concluyentes de que la furosemida agrave la nefrotoxicosis (Smith y Lietman, 1983); sin embargo, se ha afirmado que en el cuadro en cuestión intervienen el agotamiento de volumen y la pérdida de potasio.

Entre los factores de riesgo de aparición de nefrotoxicosis por aminoglucósidos se han señalado senectud, hepatopatía y choque séptico, si bien los datos no son convincentes (Moore *et al.*, 1984b). No obstante, cabe destacar que la función renal en ancianos se ha sobrestimado cuando se evalúa con base en la concentración de creatinina en plasma, y se producirá sobredosis si dicha cifra se utiliza como única guía en esta población de pacientes (Baciewicz *et al.*, 2003).

Los aminoglucósidos alteran siempre la estructura y función de las células de la porción proximal de túbulos renales, pero tales efectos suelen ser reversibles. El resultado más importante de dicha toxicidad es quizá la menor excreción del fármaco, lo cual a su vez podría predisponer a otoxicosis. Es útil medir de manera seriada las concentraciones plasmáticas de estos productos, en particular durante su uso duradero, con dosis altas, o cuando concurren ambos factores. Sin embargo, nunca se ha comprobado que los efectos tóxicos puedan evitarse impidiendo las concentraciones máxima o mínima excesivas de aminoglucósidos. De hecho, la experiencia con regímenes de una sola dosis diaria sugiere netamente que los picos máximos (es decir, 25 μg/ml o más) no incrementan la toxicidad.

No se conocen en detalle los fenómenos bioquímicos que culminan en daño de células de los túbulos y disfunción glomerular, pero quizás incluyan perturbaciones de la estructura de las membranas celulares. Los aminoglucósidos inhiben a fosfolipasas, esfingomielinasas y trifosfatasas de adenosina (*adenosine triphosphatases*, ATPasas) y también alteran la función de mitocondrias y ribosomas (Queener *et al.*, 1983; Humes *et al.*, 1984). Dada la capacidad de los aminoglucósidos catiónicos para interactuar con fosfolípidos aniónicos, los fármacos en cuestión pueden impedir la generación de autacoides derivados de la membrana y segundos mensajeros intracelulares, como prostaglandinas, inositolfosfato y diacilglicerol. Las anormalidades del metabolismo de prostaglandinas explicarían la relación entre daño tubular y disminución de la filtración glomerular. Otros investigadores han observado cambios morfológicos en células del endotelio glomerular (un número menor de fenestraciones endoteliales) en animales que recibieron aminoglucósidos (Luft y Evan, 1980) y decremento en el coeficiente de ultrafiltración del capilar glomerular inducido por tales fármacos (Baylis *et al.*, 1977).

Se ha demostrado que el calcio bloquea la captación y unión de los aminoglucósidos a la membrana luminal del "borde en cepillo" renal *in vitro*, y que la adición de calcio de los alimentos atempera la nefrotoxicosis experimental (Bennett *et al.*, 1982). Al final, los aminoglucósidos son internalizados por pinocitosis. Desde el punto de vista morfológico, hay pruebas netas de su acumulación en los liposomas, un mecanismo por el cual son atrapados (concentrados hasta llegar a 50 veces la concentración correspondiente al plasma) (Aronoff *et al.*, 1983) y preparados para excreción en la orina en la forma de estructuras fosfolipídicas multilaminares, llamadas *cuerpos mieloides* (Swan, 1997).

Bloqueo neuromuscular. Se ha atribuido a los aminoglucósidos una reacción tóxica infrecuente que incluye bloqueo neuromuscular agudo y apnea. El orden decreciente de capacidad para producir bloqueo es: neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina y tobramicina. En el ser humano casi siempre surge bloqueo neuromuscular después de la instilación intrapleural o intraperitoneal de grandes dosis de aminoglucósidos; sin embargo, tal reacción puede aparecer después de la administración intravenosa, intramuscular e incluso oral de dichos compuestos. Casi todos los episodios coincidieron con la administración de anestésicos u otros medicamentos de bloqueo neuromuscular. Las personas con miastenia grave son particularmente sensibles al bloqueo neuromuscular mediante aminoglucósidos (*véase* cap. 8).

Los aminoglucósidos son capaces de inhibir la liberación presináptica de acetilcolina, en tanto que también aminoran la sensibilidad postsináptica a dicho transmisor (Sokoll y Gergis, 1981). El calcio rebasa el efecto del aminoglucósido en la unión neuromuscular, de modo que el tratamiento preferente de este trastorno es la administración intravenosa de una sal de calcio (Singh *et al.*, 1978). Se han utilizado con resultados variables inhibidores de esterasa de colina *(edrofonio, neostigmina)*.

Otros efectos en el sistema nervioso. La administración de estreptomicina origina disfunción del nervio óptico con escotomas que se manifiesta en forma de una gran mancha óptica. Entre las reacciones tóxicas a estreptomicina menos comunes está la neuritis periférica; esto puede depender de la inyección accidental de un nervio en el curso de la terapéutica parenteral o de toxicidad que afectó nervios en un sitio remoto al de la administración del antibiótico. Después de utilizar el medicamento, surgen parestesias que con gran frecuencia son peribucales pero pueden aparecer en otras zonas de la cara o incluso en las manos y, por lo común, se manifiestan 30 a 60 min después de la inyección del medicamento; a veces persisten varias horas.

Otros efectos adversos. En términos generales, los aminoglucósidos poseen escaso potencial alergénico y son infrecuentes la anafilaxia y las erupciones. Se han señalado reacciones ocasionales de hipersensibilidad, como erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico. Los aminoglucósidos mediante administración parenteral no ocasionan colitis seudomembranosa, tal vez porque no alteran la flora anaerobia normal. Otras reacciones que se han atribuido a fármacos determinados se exponen más adelante en el presente capítulo.

ESTREPTOMICINA

La estreptomicina se utiliza para el tratamiento de ciertas infecciones esporádicas, casi siempre combinada con otros antimicrobianos. Suele ser menos activa que otros miembros de la clase utilizada contra los bacilos aerobios gramnegativos, así que ya casi no se utiliza. Se administra mediante la inyección intramuscular profunda o por vía intravenosa. Las inyecciones intramusculares a menudo generan dolor; aparecen masas calientes e hipersensibles en el sitio de inyección. La dosis de estreptomicina es de 15 mg/kg/día para pacientes con depuración de creatinina de más de 80 ml/min. Típicamente se administra como una dosis diaria única de 1 000 mg o 500 mg dos veces al día, lo que culmina en concentraciones séricas máximas de 50 a 60 y 15 a 30 μg/ml, y concentraciones mínimas menores de 1 y 5 a 10 μg/ml, respectivamente. La dosis diaria total debe reducirse en proporción directa con la reducción de la depuración de creatinina cuando esta última es mayor de 30 ml/min (cuadro 45-2).

Aplicaciones terapéuticas. ***Endocarditis bacteriana.*** La estreptomicina y la penicilina producen un efecto bactericida sinérgico *in vitro* y en modelos animales de infección contra cepas de enterococos, estreptococos del grupo D y los estreptococos orales del grupo *viridans.* A veces, en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica está indicada la administración de penicilina G y estreptomicina combinadas (Wilson *et al.*, 1995). La combinación de penicilina G, que sola es únicamente bacteriostática contra el enterococo, y estreptomicina, resulta eficaz contra la endocarditis enterocócica. Sin embargo, rara vez se utiliza con esta indicación, gracias a la gentamicina, cuyos efectos nefrotóxicos son reversibles y ya ha sustituido a la eritromicina casi por completo. Debe utilizarse gentamicina también cuando la cepa de enterococo sea resistente a la estreptomicina (MIC >2 mg/ml). Asimismo, debe utilizarse estreptomicina en lugar de gentamicina cuando la cepa sea resistente a esta última y se haya demostrado que es sensible a la primera, lo que puede suceder porque las enzimas que desactivan a estos dos aminoglucósidos son distintas.

Tularemia. La estreptomicina (o gentamicina) es el medicamento preferente en el tratamiento de la tularemia (Ellis *et al.*, 2002). La mayor parte de los casos responden a la administración de 1 g/día (15 a 25 mg/kg) de estreptomicina dividido en varias dosis durante siete a 10 días. También son eficaces las fluoroquinolonas y tetraciclinas, pero el índice de fracasos es mayor con estas últimas.

Peste. La estreptomicina es eficaz en el tratamiento de cualquier tipo de peste. La dosis recomendada es de 2 g/día, dividida en dos dosis durante siete a 10 días. Es probable que la gentamicina ofrezca la misma eficacia (Boulanger *et al.*, 2004).

Tuberculosis. En el tratamiento de esta enfermedad la estreptomicina debe utilizarse siempre en combinación con uno o dos compuestos antifímicos, más aquellos a los que sea sensible la cepa patógena. La dosis para pacientes con función renal normal es de 15 mg/kg/día en una sola inyección intramuscular durante dos a tres meses, después de lo cual continúa dándose dos a tres veces por semana.

GENTAMICINA

La gentamicina es un compuesto importante para tratar muchas infecciones graves por bacilos gramnegativos. Es el aminoglucósido de primera elección por su bajo costo y actividad fiable contra casi todos los aerobios gramnegativos, excepto los más resistentes. Existen preparados a base de gentamicina para administración parenteral, oftálmica y tópica.

Aplicaciones terapéuticas de la gentamicina y otros aminoglucósidos. Es posible utilizar indistintamente gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina en el tratamiento de casi todas las infecciones siguientes y, por tanto, serán analizadas en un solo apartado. En lo que toca a todas las indicaciones, la gentamicina es el compuesto preferente, por la larga experiencia en su empleo y su costo relativamente bajo. Estos aminoglucósidos son eficaces en una gran variedad de infecciones, pero sus efectos adversos limitan su aplicación a las infecciones más graves y aquéllas en las que un medicamento menos tóxico esté contraindicado o sea menos eficaz.

La administración intramuscular o intravenosa típica del *sulfato de gentamicina* (GARAMYCIN) en los adultos consiste en una dosis de carga de 2 mg/kg, seguida de 3 a 5 mg/kg/día, aplicando un tercio cada 8 h cuando se utiliza un esquema de varias dosis diarias. La dosis única diaria de 5 a 7 mg/kg se administra en el transcurso de 30 a 60 min en los pacientes con función renal normal (y por debajo de este límite cuando existen alteraciones renales). A veces es necesario utilizar el límite superior de esta dosis para lograr una concentración terapéutica en pacientes quemados o traumatizados, en aquellos con choque séptico y en los individuos con eliminación rápida o un volumen de distribución mayor de lo normal. Para los recién nacidos y lactantes existen varios esquemas posológicos: 3 mg/kg una vez al día para los recién nacidos de pretérmino menores de 35 semanas de gestación (Rastogi *et al.*, 2002; Hansen *et al.*, 2003); 4 mg/kg una vez al día para los recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación; 5 mg/kg/día divididos en dos dosis para los neonatos con infecciones graves, y entre 2 y 2.5 mg/kg cada 8 h para los niños de hasta dos años de edad. La concentración plasmática máxima varía de 4 a 10 μg/ml (posología: 1.7 mg/kg cada 8 h) y de 16 a 24 μg/ml (posología: 5.1 mg/kg una vez al día). Se debe subrayar que con las dosis recomendadas de gentamicina no siempre se obtiene la concentración deseada. Se recomienda medir periódicamente la concentración plasmática de aminoglucósidos, en especial en los pacientes graves, para confirmar que se encuentra dentro de los límites deseados (para mayores detalles, *véanse* las secciones sobre posología antes en este capítulo). Aunque no se ha establecido con precisión la concentración plasmática tóxica, la concentración mínima continua mayor de 2 μg/ml origina efectos adversos (Raveh *et al.*, 2002).

Los aminoglucósidos se combinan frecuentemente con alguna penicilina o cefalosporina para el tratamiento de las infecciones graves por gramnegativos (corroborada o sospechosa), en especial por *P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Serratia* y otras especies que son resistentes a antibióticos menos tóxicos, como infecciones urinarias, bacteriemia, quemaduras infectadas, osteomielitis, neumonía, peritonitis y otitis. Con pocas excepciones (p. ej., endocarditis enterocócica) (Le y Bayer, 2003), no se ha comprobado la superioridad del tratamiento combinado con un aminoglucósido. Puesto que tienen efectos adversos a largo plazo, los aminoglucósidos no deben utilizarse durante más de unos cuantos días, a menos que se considere indispensable para un mejor resultado. Los aminoglucósidos no deben mezclarse en la misma solución con penicilinas, porque éstas los inactivan (Konishi *et al.*, 1983). Existen incompatibilidades similares *in vitro*, aunque en distintos grados, entre la gentamicina y la *heparina, anfotericina B* y las diversas cefalosporinas.

Infecciones urinarias. Los aminoglucósidos no suelen estar indicados en las infecciones urinarias no complicadas, aunque una sola inyección intramuscular de gentamicina (5 mg/kg) es eficaz en más de 90% de las infecciones urinarias no complicadas (Varese *et al.*, 1980). No obstante, las cepas de *E. coli* han adquirido resistencia a los lactámicos *β, trimetoprim-sulfametoxazol* y *fluoroquinolonas*, de manera que quizá se utilicen más los aminoglucósidos. En los pacientes graves con pielonefritis, un aminoglucósido solo o combinado con un antibiótico lactámico *β* ofrece una cobertura inicial amplia y eficaz. Una vez que se aísla el microorganismo causal y se conoce su sensibilidad antimicrobiana el aminoglucósido se suspende en caso de sensibilidad a otro antibiótico menos tóxico.

Neumonía. Los microorganismos causales de la neumonía hospitalaria casi siempre son sensibles a los antibióticos lactámicos *β*, ma-

crólidos o una fluoroquinolona y no suele ser necesario recurrir a los aminoglucósidos. El tratamiento con un aminoglucósido aislado suele ser ineficaz; es difícil alcanzar la concentración terapéutica por la penetración reducida del fármaco en el tejido inflamado y la presencia de una tensión reducida de oxígeno y un pH ácido, los que interfieren con la actividad antibacteriana de este antibiótico. Los aminoglucósidos carecen de eficacia en el tratamiento de la neumonía por anaerobios o *S. pneumoniae,* que son causa frecuente de neumonía hospitalaria. No se les debe considerar como antibióticos eficaces contra los cocos aerobios grampositivos (como *S. aureus* o estreptococo), que suelen ser la causa de la neumonía supurativa y los abscesos pulmonares. Por tanto, la gentamicina (y demás aminoglucósidos) no se utilizan como único fármaco en el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria o como tratamiento inicial de la neumonía hospitalaria (Kunin, 1977).

En el tratamiento empírico de la neumonía hospitalaria causada probablemente por algún aerobio gramnegativo multirresistente, se puede administrar un aminoglucósido combinado con un antibiótico lactámico β. Sin embargo, a condición de que el fármaco concomitante sea activo contra el microorganismo causal, la adición de un aminoglucósido no proporciona mayores beneficios. Una excepción es la neumonía por *P. aeruginosa,* en la que se recomienda un tratamiento combinado para evitar el surgimiento de resistencia.

Meningitis. La disponibilidad de las cefalosporinas de tercera generación, en particular *cefotaxima* y *ceftriaxona,* ha disminuido la necesidad de utilizar aminoglucósidos en casi todos los casos, excepto para infecciones causadas por gramnegativos que son resistentes a antibióticos lactámicos β (p. ej., especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*). Cuando es necesario utilizar un aminoglucósido en un adulto, se administran 5 mg intratecales directos de gentamicina sin conservadores (o su equivalente de otro aminoglucósido) (Barnes *et al.*, 2003).

Peritonitis por diálisis peritoneal. Los pacientes que presentan peritonitis ocasionada por diálisis peritoneal pueden tratarse diluyendo un aminoglucósido en el líquido de diálisis hasta lograr una concentración de 4 a 8 mg/L de gentamicina, netilmicina o tobramicina, o bien de 6 a 12 mg/L de amikacina. No es necesario administrar el medicamento por vía intramuscular o intravenosa, porque el suero y el líquido peritoneal se equilibran rápidamente.

Endocarditis bacteriana. En ciertas circunstancias se recomienda administrar una dosis "sinérgica" o reducida de gentamicina (3 mg/kg/día, dividida en tres dosis) combinada con una penicilina o vancomicina. Se ha demostrado que la combinación de penicilina y gentamicina es eficaz como esquema breve (p. ej., dos semanas) en la endocarditis estreptocócica. En los casos de endocarditis enterocócica se recomienda administrar simultáneamente penicilina y gentamicina durante cuatro a seis semanas por el índice tan alto de recidivas con la penicilina sola. No obstante, en un grupo de casos estudiados en Suecia se observó que el índice de curación no se modifica acortando el tratamiento con aminoglucósidos hasta un promedio de 15 días (Olaison y Schadewitz, 2002). En algunos casos de endocarditis tricuspídea estafilocócica en farmacodependientes que utilizan drogas intravenosas se han obtenido buenos resultados con un esquema de dos semanas a base de gentamicina o tobramicina y *nafcilina* (Chambers *et al.*, 1988), aunque todavía no se demuestra la necesidad de incluir al aminoglucósido (Le y Bayer, 2003).

Los aminoglucósidos carecen de utilidad clínica comprobada en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica mitral o aórtica. En vista de sus efectos adversos y utilidad clínica limitada, los aminoglucósidos han sido abandonados como tratamiento de primera línea de la endocarditis.

Sepsis. Antiguamente se acostumbraba incluir un aminoglucósido en un esquema terapéutico utilizado en el paciente febril con granulocitopenia y contra las infecciones por *P. aeruginosa*. Sin embargo, en varios estudios en que se utilizaron antibióticos lactámicos β potentes (p. ej., carbapenems y cefalosporinas antiseudomonas) no se observaron beneficios al añadir un aminoglucósido al esquema. La mayoría de las autoridades recomienda el tratamiento combinado de las infecciones no urinarias por *P. aeruginosa,* ante todo neumonía con bacteriemia. En caso de intranquilidad por un posible microorganismo multirresistente que es sensible únicamente a un aminoglucósido, resulta razonable añadir este tipo de antibiótico. La evidencia de que los aminoglucósidos son útiles contra otras infecciones por gramnegativos es insuficiente. Para evitar los efectos adversos, los aminoglucósidos deben administrarse brevemente siempre que existan otras opciones.

Aplicación tópica. La gentamicina se absorbe lentamente cuando se aplica en forma de pomada y un poco más rápidamente en forma de crema. Cuando se aplica en un área grande de superficie corporal desnuda, por ejemplo, un paciente quemado, la concentración plasmática alcanza hasta 4 µg/ml y entre 2 y 5% del fármaco utilizado aparece en la orina.

Efectos adversos. Al igual que los demás aminoglucósidos, los efectos secundarios más importantes y graves de la gentamicina son la nefrotoxicosis y la otoxicosis irreversibles. Rara vez se administra por vía intratecal o intraventricular, porque origina inflamación local, con riesgo de radiculitis y otras complicaciones.

TOBRAMICINA

La actividad antimicrobiana, las propiedades farmacocinéticas y el perfil de toxicidad de la tobramicina (NEBCIN) son muy semejantes a los de la gentamicina. Puede aplicarse por vía intramuscular o intravenosa. Sus dosis y concentraciones séricas son idénticas a las de la gentamicina. La tobramicina (TOBREX) también se distribuye en forma de pomadas y soluciones oftálmicas.

Aplicaciones terapéuticas. Las indicaciones para utilizar tobramicina son las mismas que para la gentamicina. Su actividad superior contra *P. aeruginosa* la convierte en el aminoglucósido preferente para el tratamiento de las infecciones graves por este microorganismo. Se debe combinar con algún antibiótico lactámico β. A diferencia de la gentamicina, la tobramicina es poco activa, combinada con penicilina, contra varias cepas de enterococo. La mayor parte de las cepas de *E. faecium* son altamente resistentes. La tobramicina no es eficaz contra las micobacterias.

Efectos adversos. La tobramicina, a semejanza de otros aminoglucósidos, es nefrotóxica y ototóxica. Los estudios en animales de experimentación sugieren que dicho fármaco puede ser menos tóxico para las neuronas ciliadas de los órganos terminales coclear *y* vestibular, y que causa menor daño nefrotubular que la gentamicina, pero los datos clínicos no son tan convincentes.

AMIKACINA

El espectro de actividad antimicrobiana de la amikacina (AMIKIN) es el más amplio de todo el grupo y, por su peculiar resistencia a las enzimas que inactivan aminoglucósidos, es de particular utilidad en hospitales donde prevalecen microorganismos resistentes a gentamicina y tobramicina. La

posología y propiedades farmacocinéticas de la amikacina son semejantes a las de la kanamicina.

La dosis diaria recomendada de amikacina es de 15 mg/kg/día en una sola aplicación o dividida en dos o tres partes iguales, que se debe reducir en los pacientes con insuficiencia renal. El fármaco se absorbe al poco tiempo de su aplicación intramuscular, y luego de inyectar 7.5 mg/kg las concentraciones máximas en plasma se acercan a 20 µg/ml. El goteo intravenoso de la misma dosis en un lapso de 30 min produce una concentración máxima en plasma cercana a 40 µg/ml al finalizar la venoclisis; la cifra disminuye a 20 µg/ml unos 30 min más tarde. La concentración 12 h después de una dosis de 7.5 mg/kg típicamente es de 5 a 10 µg/ml. Una dosis de 15 mg/kg una vez al día produce concentraciones máximas de 50 a 60 µg/ml, y un punto más bajo de <1 µg/mililitro.

Aplicaciones terapéuticas. La amikacina se ha vuelto el compuesto preferente en el tratamiento inicial de infecciones nosocomiales graves por bacilos gramnegativos, en hospitales en que la resistencia a gentamicina y tobramicina se ha vuelto un problema importante. La amikacina es activa contra muchos de los bacilos gramnegativos aerobios de origen comunitario y nosocomial, los cuales incluyen casi todas las cepas de *Serratia, Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa.* El fármaco es activo contra casi todas las cepas de *Klebsiella, Enterobacter* y *E. coli* que son resistentes a gentamicina y tobramicina. En cepas de *Acinetobacter, Providencia* y *Flavobacter* y otras de *Pseudomonas* diferentes de *P. aeruginosa,* se advierte la máxima resistencia a dicho antibiótico. Todos los anteriores son patógenos poco comunes. A semejanza de la tobramicina, la amikacina es menos activa que la gentamicina contra enterococos y no debe utilizarse. No genera efectos contra la mayor parte de las bacterias anaerobias grampositivas. Resulta eficaz contra *M. tuberculosis* (99% de las cepas fue inhibida por 4 µg/ml), incluidas cepas resistentes a estreptomicina y algunas micobacterias atípicas; se ha utilizado en el tratamiento de infecciones generalizadas por micobacterias atípicas en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Efectos adversos. La amikacina, a semejanza de otros aminoglucósidos, causa otoxicosis y nefrotoxicosis. Como se expuso antes en el presente capítulo, los déficit auditivos son los que surgen con mayor frecuencia.

NETILMICINA

La netilmicina (NETROMYCIN) es el último aminoglucósido que se ha distribuido en el mercado. Es semejante a la gentamicina y a la tobramicina en sus propiedades farmacocinéticas y posología. Su actividad es amplia contra bacilos gramnegativos aerobios. A semejanza de la amikacina, no es metabolizada por la mayor parte de las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos y puede tener acción contra bacterias que son resistentes a la gentamicina.

La dosis recomendada de dicho antibiótico en infecciones complicadas de las vías urinarias en adultos es de 1.5 a 2 mg/kg cada 12 h. En otras infecciones generalizadas graves, se utiliza una dosis diaria total de 4 a 7 mg/kg en una sola dosis o en dos o tres fracciones. Los niños deben recibir 3 a 7 mg/kg/día en dos o tres dosis; los neonatos recibirán 3.5 a 5 mg/kg/día en una sola dosis (Gosden *et al.,* 2001). La distribución y eliminación de netilmicina, gentamicina y tobramicina son muy semejantes. El goteo intravenoso de netilmicina de 2 mg/kg en un lapso de 60 min produce una concentración plasmática máxima de 11 µg/ml, aproximadamente (Luft *et al.,* 1978). La semivida es de 2 a 2.5 h en adultos y se prolonga en la insuficiencia renal.

Aplicaciones terapéuticas. La netilmicina es un antibiótico útil en el tratamiento de infecciones graves por Enterobacteriaceae y otros bacilos gramnegativos aerobios sensibles. Resulta eficaz contra algunos patógenos resistentes a gentamicina, excepto los enterococos (Panwalker *et al*., 1978).

Efectos adversos. A semejanza de otros aminoglucósidos, la netilmicina también puede producir otoxicosis y nefrotoxicosis. Investigaciones en animales sugieren que este fármaco puede ser menos tóxico (Luft *et al*., 1976), pero tal situación no ha sido corroborada en el ser humano (Tange *et al.,* 1995).

KANAMICINA

El empleo de este antibiótico ha disminuido extraordinariamente porque su espectro de actividad es escaso o limitado en comparación con otros aminoglucósidos, porque figura entre los más tóxicos.

El *sulfato de kanamicina* (KANTREX) se distribuye en presentaciones inyectable y oral. La dosis parenteral para adultos es de 15 mg/kg/día (dos a cuatro fracciones iguales y espaciadas) con un máximo de 1.5 g/día. Los niños pueden recibir incluso 15 mg/kg/día.

Aplicaciones terapéuticas. La kanamicina es casi obsoleta y tiene ya pocas indicaciones; se ha utilizado para tratar la tuberculosis en combinación con otros fármacos eficaces. No ofrece ventajas terapéuticas sobre la estreptomicina ni la amikacina y quizá sea incluso más tóxica; cualesquiera de éstas debe utilizarse en su lugar, según la sensibilidad de la cepa aislada.

Aplicaciones terapéuticas. La kanamicina se puede administrar por vía oral como tratamiento coadyuvante en casos de encefalopatía hepática. La dosis es de 4 a 6 g/día durante 36 a 72 h; se han utilizado hasta 12 g/día, divididos en varias dosis.

Efectos adversos. La kanamicina es ototóxica y nefrotóxica. Al igual que la neomicina (*véase* más adelante en el presente capítulo), su administración oral conlleva malabsorción y sobreinfección. Los efectos adversos de los aminoglucósidos orales se describen en el apartado "Neomicina", a continuación.

NEOMICINA

La neomicina es un antibiótico de amplio espectro. Los microorganismos sensibles suelen ser inhibidos por concentraciones de 5 a 10 µg/ml o menores. Entre las especies de gramnegativos muy sensibles a neomicina están *E. coli, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*. Entre los microorganismos grampositivos inhibidos por

ella destacan *S. aureus* y *E. faecalis*. También *M. tuberculosis* es sensible a las neomicina. Algunas cepas de *P. aeruginosa* le son resistentes.

El *sulfato de neomicina* se administra por vía tópica u oral. Tanto la neomicina como la *polimixina B* se han utilizado para irrigar la vejiga. Con este fin, 1 ml de un preparado (NEOSPORIN G.U. IRRIGANT) que contiene 40 mg de neomicina y 200 000 U/ml de polimixina B se diluyen en 1 L de solución de cloruro de sodio al 0.9%, con la que se irriga continuamente la vejiga por medio de un sistema de sondas. La finalidad es impedir la bacteriuria y bacteriemia que acompañan a las sondas a permanencia. Por lo general la vejiga se irriga a velocidad de 1 L cada 24 horas.

En la actualidad, se cuenta con neomicina en muchas marcas de cremas, pomadas y otros productos, sola y combinada con polimixina, *bacitracina*, otros antibióticos y diversos corticosteroides. No hay pruebas de que dichos preparados locales abrevien el lapso necesario para la cicatrización o que los productos que incluyan un esteroide sean más eficaces.

Aplicaciones terapéuticas. La neomicina se ha utilizado ampliamente en aplicación local en diversas infecciones de piel y mucosas causadas por microorganismos sensibles a ella; entre ellas, infecciones en quemaduras, heridas, úlceras y dermatosis. Sin embargo, dicho tratamiento no erradica las bacterias de las lesiones.

La neomicina administrada por vía oral (casi siempre combinada con eritromicina base) se utiliza principalmente para "preparar" al intestino para cirugía. Para el tratamiento de la encefalopatía hepática, se administra una dosis diaria de 4 a 12 g (dividida en varias dosis) por vía oral, a condición de que la función renal sea normal. Una complicación de la insuficiencia hepática es la insuficiencia renal y la neomicina es nefrotóxica, de manera que rara vez se utiliza por esta indicación. La *lactulosa* es mucho menos tóxica y es el fármaco preferente (*véase* cap. 37).

Absorción y excreción. La neomicina apenas si se absorbe de las vías gastrointestinales y se excreta por los riñones, como ocurre con los otros aminoglucósidos. Una dosis de 3 g por vía oral produce una concentración plasmática máxima de sólo 1 a 4 µg/ml; 10 g por vía oral diariamente como dosis total durante tres días generan una concentración sanguínea menor que la que ocasiona toxicosis generalizada si la función renal es normal. Las personas con insuficiencia renal pueden acumular el fármaco. En promedio, 97% de una dosis oral de neomicina no es absorbida y se elimina en su forma original en las heces.

Efectos adversos. Después de su aplicación local, en 6 a 8% de los enfermos hay reacciones de hipersensibilidad, en particular erupciones cutáneas. Las personas sensibles al medicamento pueden mostrar reacciones cruzadas cuando entran en contacto con otros aminoglucósidos. Los principales efectos adversos de la neomicina son daño renal y sordera, por lo que ya no se comercializa su presentación parenteral. La toxicidad también ha ocurrido en sujetos con función normal renal después de aplicación local o lavado de heridas con una solución de neomicina al 0.5%. Se sabe de casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria después de lavado de heridas o cavidades serosas.

Los efectos adversos más importantes después de la administración oral de neomicina son malabsorción intestinal e infecciones añadidas. Las personas que ingieren 4 a 6 g/día del fármaco presentan a veces un síndrome similar al del esprue que incluye diarrea, esteatorrea y azotorrea. Se observa a veces proliferación excesiva de levaduras en el intestino; en muchos casos no conlleva diarrea o de otros síntomas.

RESUMEN CLÍNICO

La participación de los aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones bacterianas ha disminuido de manera constante, en vista del surgimiento de otras opciones farmacológicas. Los aminoglucósidos son antibióticos de espectro reducido cuya actividad se limita principalmente a los aerobios gramnegativos. Si se les compara con otros antibióticos, los aminoglucósidos son de los más tóxicos, ante todo si se administran durante un tiempo prolongado; es necesario vigilar su concentración sanguínea para evitar su acumulación. Estos medicamentos constituyen el tratamiento de primera línea en unas cuantas infecciones específicas que casi siempre son de mero interés histórico, como peste, tularemia y tuberculosis. Tanto la gentamicina como la amikacina se pueden utilizar como refuerzo en el tratamiento de las infecciones hospitalarias causadas por gramnegativos multirresistentes como *Pseudomonas* o *Acinetobacter*. Además, la gentamicina es útil en el tratamiento de las infecciones urinarias graves por microorganismos entéricos que han adquirido resistencia contra las sulfas, penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Si bien se recomienda combinar la gentamicina con vancomicina o algún lactámico β para reforzar su efecto bactericida (es decir, sinergismo), no se ha comprobado la utilidad clínica de esta combinación en la mayor parte de las infecciones. Casi siempre existen otras opciones más eficaces y menos tóxicas, de manera que los aminoglucósidos se utilizan poco y se reservan para ciertas indicaciones, como ya se describió. Cuando es necesario administrar un aminoglucósido, el periodo de tratamiento debe ser breve para evitar efectos adversos y es importante vigilar la concentración sérica.

BIBLIOGRAFÍA

Appel, G.B. Aminoglycoside nephrotoxicity: Physiologic studies of the sites of nephron damage. En: *The Aminoglycosides: Microbiology, Clinical Use, and Toxicity.* (Whelton, A., Neu, H.C., eds.) Marcel Dekker, New York, **1982,** pp. 269–282.

Aronoff, G.R., Pottratz, S.T., Brier, M.E., *et al*. Aminoglycoside accumulation kinetics in rat renal parenchyma. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983,** *23*:74–78.

Baciewicz, A.M., Sokos, D.R., Cowan, R.I. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly. *Ann. Pharmacother.*, **2003,** *37*:182–186.

Bailey, T.C., Little, J.R., Littenberg, B., Reichley, R.M., Dunagan, W.C. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.*, **1997,** *24*:786–795.

Barclay, M.L., Kirkpatrick, C.M., Begg, E.J. Once-daily aminoglycoside therapy: Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:89–98.

Barnes, B.J., Wiederhold, N.P., Micek, S.T., Polish, L.B., Ritchie, D.J. *Enterobacter cloacae* ventriculitis successfully treated with cefepime and gentamicin: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy,* **2003,** *23*:537–542.

Bartal, C., Danon, A., Schlaeffer, F., *et al*. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: A controlled trial. *Am. J. Med.*, **2003,** *114*:194–198.

Bates, D.E. Aminoglycoside ototoxicity. *Drugs Today (Barc.)*, **2003,** *39*:277–285.

Battaglia, A., Pak, K., Brors, D., *et al*. Involvement of *ras* activation in toxic hair cell damage of the mammalian cochlea. *Neuroscience*, **2003,** *122*:1025–1035.

Baylis, C., Rennke, H.R., Brenner, B.M. Mechanisms of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int.*, **1977,** *12*:344–353.

Bennett, W.M., Elliott, W.C., Houghton, D.C., *et al*. Reduction of experimental gentamicin nephrotoxicity in rats by dietary calcium loading. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1982,** *22*:508–512.

Bergeron, M.G., Bastille, A., Lessard, C., Gagnon, P.M. Significance of intrarenal concentrations of gentamicin for the outcome of experimental pyelonephritis in rats. *J. Infect. Dis.*, **1982,** *146*:91–96.

Blair, D.C., Duggan, D.O., Schroeder, E.T. Inactivation of amikacin and gentamicin by carbenicillin in patients with end-stage renal failure. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1982,** *22*:376–379.

Boulanger, L.L., Ettestad, P., Fogarty, J.D., *et al*. Gentamicin and tetracyclines for the treatment of human plague: Review of 75 cases in new Mexico, 1985–1999. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *38*:663–669.

Brummett, R.E. Animal models of aminoglycoside antibiotic ototoxicity. *Rev. Infect. Dis.*, **1983,** *5*(suppl. 2):S294–S303.

Buijk, S.E., Mouton, J.W., Gyssens, I.C., Verbrugh, H.A., Bruining, H.A. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med.*, **2002,** *28*:936–942.

Busse, H.J., Wöstmann, C., Bakker, E.P. The bactericidal action of streptomycin: membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. *J. Gen. Microbiol.*, **1992,** *138*:551–561.

Chambers, H.F., Miller, R.T., Newman, M.D. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: Two-week combination study. *Ann. Intern. Med.*, **1988,** *109*:619–624.

Charnas, R., Luthi, A.R., Ruch, W. Once-daily ceftriaxone plus amikacin vs. three-times-daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. Writing Committee for the International Collaboration on Antimicrobial Treatment of Febrile Neutropenia in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **1997,** *16*:346–353.

de Jager, P., van Altena, R. Hearing loss and nephrotoxicity in longterm aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2002,** *6*:622–627.

Deamer, R.L. Single daily dosing of aminoglycosides. *Am. Fam. Phys.*, **1998,** *58*:1747–1750.

Eliopoulos, G.M., Farber, B.F., Murray, B.E., Wennersten, C., Moellering, R.C., Jr. Ribosomal resistance of clinical enterococcal to streptomycin isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1984,** *25*:398–399.

Ellis, J., Oyston, P.C., Green, M., Titball, R.W. Tularemia. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2002,** *15*:631–646.

Ferriols-Lisart, R., Alos-Alminana, M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: A meta-analysis. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **1996,** *53*:1141–1150.

Fong, I.W., Fenton, R.S., Bird, R. Comparative toxicity of gentamicin versus tobramycin: A randomized, prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1981,** *7*:81–88.

Freeman, C.D., Nicolau, D.P., Belliveau, P.P., Nightingale, C.H. Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1997,** *39*:677–686.

Gilbert, D.N., Lee, B.L., Dworkin, R.J., *et al*. A randomized comparison of the safety and efficacy of once-daily gentamicin or thrice-daily gentamicin in combination with ticarcillin–clavulanate. *Am. J. Med.*, **1998,** *105*:182–191.

Gosden, P.E., Bedford, K.A., Dixon, J.J., *et al*. Pharmacokinetics of once-a-day netilmicin (4.5 mg/kg) in neonates. *J. Chemother.*, **2001,** *13*:270–276.

Hansen, A., Forbes, P., Arnold, A., O'Rourke, E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: Proposal for a simple regimen that achieves target levels. *J. Perinatol.*, **2003,** *23*:635–639.

Higgins, C.E., Kastner, R.E. Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex: II. Description of *Streptomyces tenebrarius*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1967,** *7*:324–331.

Humes, H.D., Sastrasinh, M., Weinberg, J.M. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin–renal membrane binding interactions, and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J. Clin. Invest.*, **1984,** *73*:134–147.

Hummel, H., Böck, A. Ribosomal changes resulting in antimicrobial resistance. En: *Microbial Resistance to Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 91. (Bryan, L.E., ed.) Springer-Verlag Berlin, **1989,** pp. 193–226.

Keating, M.J., Bodey, G.P., Valdivieso, M., Rodriguez, V. A randomized comparative trial of three aminoglycosides—comparison of continuous infusions of gentamicin, amikacin, and sisomicin combined with carbenicillin in the treatment of infections in neutropenic patients with malignancies. *Medicine*, **1979,** *58*:159–170.

Keys, T.F., Kurtz, S.B., Jones, J.D., Muller, S.M. Renal toxicity during therapy with gentamicin or tobramycin. *Mayo Clin. Proc.*, **1981,** *56*:556–559.

Knoderer, C.A., Everett, J.A., Buss, W.F. Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy*, **2003,** *23*:44–56.

Konishi, H., Goto, M., Nakamoto, Y., *et al*. Tobramycin inactivation by carbenicillin, ticarcillin, and piperacillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983,** *23*:653–657.

Kunin, C.M. Blunder drug for pneumonia (letter). *New Engl. J. Med.*, **1977,** *297*:113–114.

Le, T., Bayer, A.S. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.*, **2003,** *36*:615–621.

Leibovici, L., Paul, M., Poznanski, O., *et al*. Monotherapy *versus* β-lactam–aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: A prospective, observational study. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *41*:1127–1133.

Lerner, A.M., Reyes, M.P., Cone, L.A., *et al*. Randomized, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. *Lancet*, **1983,** *1*:1123–1126.

Lesar, T.S., Rotschafer, J.C., Strand, L.M., *et al*. Gentamicin dosing errors with four commonly used nomograms. *JAMA*, **1982,** *248*:1190–1193.

Levy, J. Antibiotic activity in sputum. *J. Pediatr.*, **1986,** *108*:841–846.

Lietman, P.S., Smith, C.R. Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. *J. Infect. Dis.*, **1983,** *5*(suppl. 2):S284–S292.

Luft, F.C., Brannon, D.R., Stropes, L.L., *et al*. Pharmacokinetics of netilmicin in patients with renal impairment and in patients on dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1978,** *14*:403–407.

Luft, F.C., Evan, A.P. Comparative effects of tobramycin and gentamicin on glomerular ultrastructure. *J. Infect. Dis.*, **1980,** *142*:910–914.

Luft, F.C., Yum, M.N., Kleit, S.A. Comparative nephrotoxicities of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1976,** *10*:845–849.

Luzzatto, L., Apirion, D., Schlessinger, D. Polyribosome depletion and blockage of the ribosome cycle by streptomycin in *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.*, **1969,** *42*:315–335.

Mates, S.M., Patel, L., Kaback, H.R., Miller, M.H. Membrane potential in anaerobically growing *Staphylococcus aureus* and its relationship to gentamicin uptake. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983,** *23*:526–530.

McCormack, J.P., Jewesson, P.J. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.*, **1992,** *14*:320–339.

Mitchell, C.J., Bullock, S., Ross, B.D. Renal handling of gentamicin and other antibiotics by the isolated perfused rat kidney: Mechanism of nephrotoxicity. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1977,** *3*:593–600.

Moore, R.D., Smith, C.R., Lietman, P.S. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J. Infect. Dis.*, **1984a,** *149*:23–30.

Moore, R.D., Smith, C.R., Lipsky, J.J., *et al.* Risk factors for nephrotoxicity in patients with aminoglycosides. *Ann. Intern. Med.*, **1984b,** *100*:352–357.

Murry, K.R., McKinnon, P.S., Mitrzyk, B., Rybak, M.J. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy*, **1999,** *19*:1252–1260.

Olaison, L., Schadewitz, K., Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: Can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin. Infect. Dis.*, **2002,** *34*:159–166.

Panwalker, A.P., Malow, J.B., Zimelis, V.M., Jackson, G.G. Netilmicin: Clinical efficacy, tolerance, and toxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1978,** *13*:170–176.

Patel, V., Luft, F.C., Yum, M.N., *et al.* Enzymuria in gentamicin induced kidney damage. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1975,** *7*:364–369.

Philips, J.B., III, Satterwhite, C., Dworsky, M.E., Cassady, G. Recommended amikacin doses in newborns often produce excessive serum levels. *Pediatr. Pharmacol. (New York)*, **1982,** *2*:121–125.

Powell, S.H., Thompson, W.L., Luthe, M.A., *et al.* Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J. Infect. Dis.*, **1983,** *147*:918–932.

Queener, S.F., Luft, F.C., Hamel, F.G. Effect of gentamicin treatment on adenylate cyclase and Na^+,K^+-ATPase activities in renal tissues of rats. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983,** *24*:815–818.

Rastogi, A., Agarwal, G., Pyati, S., Pildes, R.S. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **2002,** *21*:234–240.

Raveh, D., Kopyt, M., Hite, Y., *et al.* Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *Q. J. Med.*, **2002,** *95*:291–297.

Rosenthal, A., Button, L.N., Khaw, K.T. Blood volume changes in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, **1977,** *59*:588–594.

Rybak, M.J., Abate, B.J., Kang, S.L., *et al.* Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:1549–1555.

Schentag, J.J., Gengo, F.M., Plaut, M.E., *et al.* Urinary casts as an indicator of renal tubular damage in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1979,** *16*:468–474.

Schentag, J.J., Jusko, W.J. Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1977,** *22*:364–370.

Singh, Y.N., Harvey, A.L., Marshall, I.G. Antibiotic-induced paralysis of the mouse phrenic nerve—hemidiaphragm preparation and reversibility by calcium and by neostigmine. *Anesthesiology*, **1978,** *48*:418–424.

Smith, C.R., Lietman, P.S. Effect of furosemide on aminoglycoside induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983,** *23*:133–137.

Smith, C.R., Lipsky, J.J., Laskin, O.L., *et al.* Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *New Engl. J. Med.*, **1980,** *302*:1106–1109.

Smithivas, T., Hyams, P.J., Matalon, R., *et al.* The use of gentamicin in peritoneal dialysis: I. Pharmacologic results. *J. Infect. Dis.*, **1971,** *124*(suppl.):77–83.

Spera, R.V., Jr., Farber, B.F. Multiply-resistant *Enterococcus faecium:* The nosocomial pathogen of the 1990s. *JAMA*, **1992,** *268*:2563–2564.

Spyker, D.A., Sande, M.A., Mandell, G.L. Tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis and leukemia. En: *Eighteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* American Society for Microbiology, Washington, **1978,** p. 345.

Strausbaugh, L.J., Mandaleris, C.D., Sande, M.A. Comparison of four aminoglycoside antibiotics in the therapy of experimental *E. coli* meningitis. *J. Lab. Clin. Med.*, **1977,** *89*:692–701.

Tange, R.A., Dreschler, W.A., Prins, J.M., *et al.* Ototoxicity and nephrotoxicity of gentamicin vs. netilmicin in patients with serious infections: A randomized clinical trial. *Clin. Otolaryngol.*, **1995,** *20*:118–1123.

Theopold, H.M. Comparative surface studies of ototoxic effects of various aminoglycoside antibiotics on the organ of Corti in the guinea pig: A scanning electron microscopic study. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, **1977,** *84*:57–64.

Varese, L.A., Graziolo, F., Viretto, A., Antoniola, P. Single-dose (bolus) therapy with gentamicin in management of urinary tract infection. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, **1980,** *1*:104–105.

Vemuri, R.K., Zervos, M.J. Enterococcal infections: The increasing threat of nosocomial spread and drug resistance. *Postgrad. Med J.*, **1993,** *93*:121–124, 127–128.

Wersäll, J., Bjorkroth, B., Flock, A., Lundquist, P.G. Experiments on the ototoxic effects of antibiotics. *Adv. Otorhinolaryngol.*, **1973,** *20*:14–41.

Wiedemann, B., Atkinson, B.A. Susceptibility to antibiotics: Species incidence and trends. En: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3d ed. (Lorian, V., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, **1991,** pp. 962–1208.

Wilson, P., Ramsden, R.T. Immediate effects of tobramycin on human cochlea and correlation with serum tobramycin levels. *Br. Med. J.*, **1977,** *1*:259–261.

Wilson, W.R., Karchmer, A.W., Dajani, A.S., *et al.* Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA*, **1995,** *274*:1706–1713.

Wilson, W.R., Wilkowske, C.J., Wright, A.J., Sande, M.A., Geraci, J.E. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann. Intern. Med.*, **1984,** *100*:816–823.

Wood, C.A., Kohlhepp, S.J., Kohnen, P.W., *et al.* Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1986,** *30*:20–24.

Yow, M.D. An overview of pediatric experience with amikacin. *Am. J. Med.*, **1977,** *62*:954–958.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Bryan, L.E. Cytoplasmic membrane transport and antimicrobial resistance. En: *Microbial Resistance to Drugs: Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 91. (Bryan, L.E., ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1989,** pp. 35–57.

Chambers, H.F., Hadley, W.K., Jawetz, E. Aminoglycosides and spectinomycin. In, *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th ed. (Katzung, B.G., ed.) Appleton & Lange, Stamford, CT, **1998,** pp. 752–760.

Davies, J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, **1994,** *264*:375–382.

Davis, B.B. The lethal action of aminoglycosides. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1988,** *22*:1–3.

Gilbert, D.N., Moellering, R.C., Jr., Sande, M.A. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 1999*, 29th ed. Antimicrobial Therapy, Inc., Hyde Park, VT, **1999.**

Moellering, R.C., Jr. Microbiological considerations in the use of tobramycin and related aminoglycosidic aminocyclitol antibiotics. *Med. J. Aust.*, **1977,** *2*(suppl):4–8.

Murray, B.E. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *J. Infect. Dis.*, **1991,** *163*:1184–1194.

Neu, H.C., Bendush, C.L. Ototoxicity of tobramycin: A clinical overview. *J. Infect. Dis.*, **1976,** *134*:S206–S218.

Shannon, K., Phillips, I. Mechanisms of resistance to aminoglycosides in clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1982,** *9*:91–102.

Sokoll, M.D., Gergis, S.D. Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology*, **1981,** *55*:148–159.

Swan, S.K. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Semin. Nephrol.*, **1997,** *17*:27–33.

Toschlog, E.A., Blount, K.P., Rotondo, M.F., *et al*. Clinical predictors of subtherapeutic aminoglycoside levels in trauma patients undergoing once-daily dosing. *J. Trauma*, **2003,** *55*:255–260; discussion 260–262.

CAPÍTULO 46

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNA Y OTROS ANTIBACTERIANOS

Henry E. Chambers

Los antibióticos que se describen en este capítulo son: 1) inhibidores bacteriostáticos de la síntesis proteínica dirigidos a los ribosomas, como *tetraciclinas, cloranfenicol,* macrólidos, cetólidos, *clindamicina, quinupristina-dalfopristina, linezólido* y *espectinomicina;* 2) glucopéptidos (*vancomicina* y *teicoplanina*) y lipopéptidos *(daptomicina),* y 3) diversos compuestos con mecanismos de acción diferentes e indicaciones limitadas: *bacitracina, polimixina* y *mupirocina*.

TETRACICLINAS

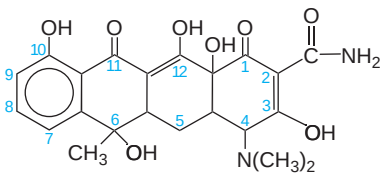
Antecedentes. La *clortetraciclina,* el prototipo de esta clase, se introdujo en 1948, pero ya no se comercializa en Estados Unidos. Su actividad contra *Rickettsia,* bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobios, anaerobios y *Chlamydia,* les valió a las tetraciclinas la denominación de antibióticos "de amplio espectro". Su semejanza es tal que permite describirlas en conjunto.

Origen y química. La *oxitetraciclina* es un producto natural elaborado por *Streptomyces rimosus.* La tetraciclina es un derivado semisintético de la clortetraciclina. La *demeclociclina* es el producto de una cepa mutante de *Strep. aureofaciens* y la *metaciclina* (no disponible en Estados Unidos), *doxiciclina* y *minociclina* son derivados semisintéticos. Las tetraciclinas son congéneres de la naftacenecarboxamida policíclica. Sus fórmulas estructurales se muestran en el cuadro 46-1.

Efectos en los microorganismos patógenos. Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos con actividad contra una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias. Son también eficaces contra algunos microorganismos resistentes a antimicrobianos activos contra la pared bacteriana como *Rickettsia, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae,* especies de *Chlamydia* y *Legionella, Ureaplasma,* algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium.* No tiene actividad contra hongos. En Estados Unidos se cuenta con demeclociclina, tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina y doxiciclina para administración sistémica. La clortetraciclina y la oxitetraciclina se utilizan en preparados oftálmicos y ya no se distribuye la metaciclina. En otros países se cuenta con derivados diferentes. La minociclina y la doxiciclina, los fármacos más lipófilos, suelen ser los más activos por peso, seguidos por la tetraciclina. La resistencia de una cepa de bacterias a cualquier miembro de la clase por lo general da por resultado resistencia cruzada a otras tetraciclinas. Las cepas bacterianas con una concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration,* MIC) de tetraciclina de 4 μg/ml o menos, se consideran sensibles, con excepción de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae,* cuyo límite de sensibilidad (que se define como el límite superior de la concentración a la que las bacterias todavía se consideran sensibles a determinado fármaco) es ≤2 μg/ml, y *Neisseria gonorrhoeae,* con un límite ≤0.25 μg/mililitro.

Sensibilidades bacterianas. Desde el punto de vista intrínseco, las tetraciclinas son más activas contra los microorganismos grampositivos y gramnegativos pero con frecuencia originan resistencia. La prevalencia de las cepas resistentes varía según la región. Por ejemplo, en Estados Unidos son resistentes a la tetraciclina aproximadamente 10% de las cepas de *Streptococcus pneumoniae,* en comparación con 40% en la región asiática del Pacífico (Hoban *et al.,* 2001). La sensibilidad de estafilococos, enterococos y estreptococos hemolíticos es variable: *Bacillus anthracis* y *Listeria monocytogenes* son sensibles, *H. influenzae* suele ser sensible, pero muchas enterobacteriáceas han adquirido resistencia. Si bien cualquier cepa de *Pseudomonas aeruginosa* es resistente, son sensibles 90% de las cepas de *Burkholderia pseudomallei* (causa de la melioidosis). Asimismo, son sensibles también la mayor parte de

Cuadro 46-1
Fórmulas estructurales de las tetraciclinas



TETRACICLINA

CONGÉNERE	SUSTITUTIVO(S)	POSICIÓN(ES)
Clortetraciclina	–Cl	7
Oxitetraciclina	–OH,–H	5
Demeclociclina	–OH,–H;–Cl	6; 7
Metaciclina	–OH,–H; CH_2	5; 6
Doxiciclina	–OH,–H;–CH_3, –H	5; 6
Minociclina	–H,–H;–$N(CH_3)_2$	6; 7

las cepas de *Brucella*. Las tetraciclinas siguen siendo útiles contra las infecciones causadas por *Haemophilus ducreyi* (chancroide), especies de *Brucella, Vibrio cholerae* y *V. vulnificus* e inhiben el crecimiento de *Legionella pneumophila, Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, Yersinia pestis, Yersinia enterocolitica, Francisella tularensis* y *Pasteurella multocida*. Las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* ya no son tan sensibles a la tetraciclina, por lo que ya no se recomiendan en el tratamiento de las infecciones gonocócicas. Las tetraciclinas son activas contra muy diversos microorganismos anaerobios y facultativos. El límite MIC para las bacterias anaerobias sensibles es de 8 μg/ml. Diversos anaerobios (p. ej., especies de *Bacteroides, Propionibacterium, Peptococcus*) son sensibles a la doxiciclina, pero existen otros antibióticos (p. ej., cloranfenicol, clindamicina, *metronidazol* y algunos lactámicos *β*) con mejor actividad. La tetraciclina es activa contra *Actinomyces* y constituye el fármaco preferente en el tratamiento de la actinomicosis.

Rickettsias. Todas las tetraciclinas son muy eficaces contra las rickettsias que causan la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, los tifos murino, epidémico y de los matorrales, la rickettsiosis pustulosa y la fiebre *Q (Coxiella burnetii).*

Microorganismos diversos. Las tetraciclinas son activas contra muchas espiroquetas, incluidas *Borrelia recurrentis, B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum* (sífilis) y *Treponema pertenue.* Las tetraciclinas son activas contra *Chlamydia* y *Mycoplasma*. También son sensibles algunas cepas no tuberculosas de micobacterias (p. ej., *M. marinum*).

Efectos en la flora intestinal. Muchas de las tetraciclinas se absorben de manera incompleta en el aparato digestivo y su alta concentración en esta región transforma en grado importante la flora enteral. Asimismo, los coliformes anaerobios y aerobios sensibles y las bacterias grampositivas productoras de esporas se suprimen en forma acentuada durante los esquemas prolongados a base de tetraciclinas. Al disminuir el número de coliformes en heces surge proliferación excesiva de microorganismos resistentes a la tetraciclina y, sobre todo, levaduras (especies de *Candida*), enterococos, *Proteus* y *Pseudomonas.* La tetraciclina produce a veces colitis seudomembranosa, causada por la toxina de *Clostridium difficile.*

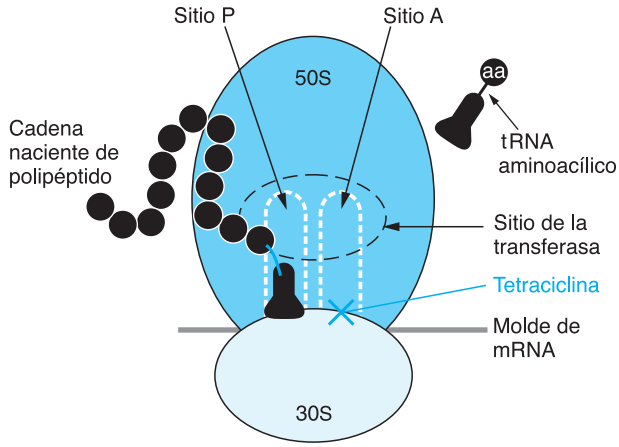


Figura 46-1. Inhibición de la síntesis proteínica bacteriana por parte de las tetraciclinas. El RNA mensajero (*messenger RNA,* mRNA) se une a la subunidad 30S del RNA ribosómico bacteriano. El sitio P (peptidil) de la subunidad 50S del RNA ribosómico contiene la cadena de polipéptidos "recién formada"; en circunstancias normales, el tRNA aminoacílico cargado con el siguiente aminoácido (aa) por agregar a la cadena se desplaza al sitio aceptor (A) con la presencia de un par de bases complementarias entre la secuencia del anticodón de tRNA y la secuencia de codón de mRNA. Las *tetraciclinas* inhiben la síntesis mencionada al unirse a la subunidad 30S, que bloquea la unión de tRNA al sitio A.

Mecanismo de acción. Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas de la bacteria al ligarse al ribosoma bacteriano 30S e impedir la llegada del tRNA aminoacílico al sitio aceptor (A) en el complejo mRNA-ribosoma (fig. 46-1). Entran en las bacterias gramnegativas por difusión pasiva a través de los canales hidrófilos formados por porinas, proteínas de la membrana externa del patógeno y transporte activo por un sistema que depende de energía y que "bombea" todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica. Para que estos fármacos penetren en las bacterias grampositivas se necesita energía metabólica, pero es un fenómeno que aún no se conoce bien.

Resistencia a las tetraciclinas. La resistencia básicamente es gobernada por plásmidos y suele ser inducible. Los tres principales mecanismos de resistencia son: 1) una menor acumulación de tetraciclina por efecto de la menor penetración de antibiótico o la adquisición de una vía de salida dependiente de energía; 2) producción de una proteína de protección ribosómica que desplaza a la tetraciclina de su objetivo, "protección" que también puede ocurrir por mutación, y 3) desactivación enzimática de las tetraciclinas. La resistencia cruzada, o su ausencia, entre las tetraciclinas depende del mecanismo que opera. Por ejemplo, las cepas de *S. aureus* que son resistentes a las tetraciclinas por un mecanismo de salida gobernado por *tetK* son sensibles a la minociclina. La resistencia por un mecanismo de protección ribosómica *(tetM)* origina resistencia cruzada a doxiciclina

y minociclina porque el objetivo protegido es el mismo para cualquier tetraciclina.

Las glicilciclinas son análogos sintéticos de las tetraciclinas cuyo compuesto más promisorio es el derivado *9-tert*-butil-glicliamida de la minociclina, *tigeciclina*. Las glicilciclinas presentan la actividad antibacteriana típica de las primeras tetraciclinas y, además, poseen actividad contra un grupo de microorganismos resistentes a las tetraciclinas que contienen genes que originan mecanismos de emisión o protección ribosómica. Además, al parecer las glicilciclinas también son activas contra otros microorganismos resistentes como *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a la meticilina, *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y enterococo resistente a la vancomicina.

Absorción, distribución y excreción. ***Absorción.*** Muchas de las tetraciclinas no se absorben por completo en las vías gastrointestinales y el porcentaje de absorción después de una dosis oral (con el estómago vacío) es mínimo en el caso de la clortetraciclina (30%); intermedio en el de oxitetraciclina, demeclociclina y tetraciclina (60 a 80%) y grande en el de la doxiciclina (95%) y la minociclina (100%). Conforme aumenta la dosis, se incrementa el porcentaje no absorbido del fármaco. Gran parte de la absorción se lleva a cabo en el estómago, el duodeno y el yeyuno, y es mayor en estado de ayuno. La absorción de las tetraciclinas disminuye por la ingestión concomitante de lácteos; geles de hidróxido de aluminio; sales de calcio, magnesio, hierro o zinc; y subsalicilato de bismuto. Por consiguiente, la leche, los productos lácteos, los antiácidos, el Pepto-Bismol y el hierro y zinc contenido en los suplementos alimenticios interfieren con la absorción de las tetraciclinas. Al parecer su absorción reducida se debe a la quelación de cationes bivalentes y trivalentes.

La absorción variable de las tetraciclinas orales determina que la concentración plasmática sea muy variable en las diferentes personas. Oxitetraciclina y tetraciclina se absorben de modo incompleto. Después de ingerir una sola dosis, la concentración plasmática máxima se logra en 2 a 4 h. La semivida de ambas es del orden de 6 a 12 h y a menudo se administran dos a cuatro veces al día. La administración de 250 mg cada 6 h produce cifras plasmáticas máximas de 2 a 2.5 μg/ml. El aumento de la dosis por arriba de 1 g cada 6 h no genera concentraciones plasmáticas bastante mayores. La demeclociclina por lo común se administra en dosis diarias menores que sus congéneres mencionados; a pesar de no tener absorción completa, su semivida es de unas 16 h, de este modo llegan a persistir 24 a 48 h cifras plasmáticas eficaces.

La oxiciclina y la minociclina por vía oral se absorben bastante bien (de 90 a 100%) y su semivida es de 16 a 18 h; por tanto, pueden administrarse con menos frecuencia y en menor cantidad que tetraciclina, oxitetraciclina o demeclociclina. Después de una dosis oral de 200 mg de doxiciclina, se alcanza una concentración plasmática máxima de 3 μg/ml a las 2 h, que permanece por arriba de 1 μg/ml durante 8 a 12 h. La concentración plasmática es similar ya sea que la doxiciclina se administre por vía oral o parenteral. Los alimentos, incluso los productos lácteos no interfieren con la absorción de la doxiciclina o la minociclina.

Distribución. Las tetraciclinas se distribuyen en forma amplia en todo el cuerpo, en tejidos y secreciones, incluidos orina y líquido prostático; estos fármacos se acumulan en células reticuloendoteliales de hígado, bazo y médula ósea, y en huesos, dentina y esmalte de dientes que aún no brotan (*véase* más adelante en el presente capítulo).

La inflamación de las meninges no es un requisito para que pasen tetraciclinas al líquido cefalorraquídeo (LCR). Tiene excelente penetración en otros líquidos corporales y tejidos. Las cifras en el líquido sinovial y la mucosa del seno maxilar superior son similares a las del plasma. Las tetraciclinas cruzan la placenta y llegan a la circulación fetal y al líquido amniótico. Las concentraciones de tetraciclina en plasma del cordón umbilical son de 60%, y en el líquido amniótico 20% de las cifras que haya en la circulación de la gestante. En la leche materna, también aparecen cantidades relativamente grandes de dichos fármacos.

Excreción. Con excepción de la doxiciclina, el mecanismo principal de eliminación de la mayor parte de las tetraciclinas es el riñón, si bien también se concentran en el hígado y se excretan en la bilis. Después de su excreción biliar, se resorben parcialmente *a través de* la circulación enterohepática. Estos fármacos se eliminan *a través del* intestino incluso cuando se administran por vía parenteral. Una excepción es la minociclina, que se metaboliza ampliamente en el hígado. Por otro lado, se excreta una cantidad muy parecida de tetraciclina (es decir, entre 20 y 60%) en la orina durante las 24 h que siguen a su administración oral o intravenosa. De 10 a 35% de una dosis de oxitetraciclina se excreta en forma activa en la orina, donde se detecta en cuestión de 30 min, hasta alcanzar una concentración máxima unas 5 h después de su administración. La rapidez de depuración renal de la demeclociclina es menor de 50% de la correspondiente a la tetraciclina. La disminución de la función hepática o la obstrucción del colédoco reduce la excreción de estos compuestos por la bilis, con lo cual su semivida es más larga y sus concentraciones en plasma, mayores. Por la circulación enterohepática, las tetraciclinas pueden estar en el organismo mucho tiempo después de que dejaron de utilizarse.

La minociclina es identificable en orina y heces en cantidades bastante menores, en comparación con las de las demás tetraciclinas y parece metabolizarse en grado considerable. Es poca la eliminación de minociclina por los riñones. El fármaco persiste en el organismo después de cesar su administración, lo cual puede deberse a que se retiene en los tejidos grasos. La semivida de la minociclina no se prolonga en individuos con insuficiencia hepática.

La doxiciclina en las dosis recomendadas no se acumula profusamente en los pacientes con insuficiencia renal, de manera que constituye una de las tetraciclinas más seguras en los pacientes con trastornos renales. Este fármaco se excreta en las heces. Cuando se administra simultáneamente con barbitúricos, fenilhidantoína, rifampicina u otros inductores de las enzimas microsómicas hepáticas, su semivida se acorta en grado considerable.

Vías de administración y dosis. Las tetraciclinas se distribuyen en muy diversas formas para administración oral, parenteral y local. Como se comentó, en Estados Unidos se expenden únicamente tetraciclina, oxitetraciclina (TERRAMYCIN, otros), demeclociclina (DECLOMYCIN); minociclina (MINOCIN, otros) y doxiciclina (VIBRAMYCIN, otros).

Vía oral. La dosis oral de tetraciclinas varía de 1 a 2 g/día en los adultos. En los niños mayores de ocho años esta dosis es de 25 a 50 mg/kg por día, administrada cada 6 a 12 h. La dosis recomendada de demeclociclina es de 150 mg cada 6 h o 300 mg cada 12 h en adultos, y de 6 a 12 mg/kg cada 6 a 12 h en niños mayores de ocho años. Este antibiótico se utiliza rara vez, por el peligro de reacciones de fotosensibilidad y diabetes insípida nefrógena (*véase* "Efectos indeseables", más adelante). La dosis de doxiciclina en los adultos es de 100 mg cada 12 h el primer día y luego 100 mg cada 24 h, o cada 12 h cuando la infección es grave; en los niños mayores de ocho años la dosis es de 4 a 5 mg/kg/día cada 12 h el primer día y luego de 2 a 2.5 mg/kg cada 12 o 24 h. La dosis inicial de minociclina en los adultos es de 200 mg, seguida de 100 mg cada 12 h; en los niños es de 4 mg/kg, seguida al principio de 2 mg/kg cada 12 horas.

Las molestias gastrointestinales, náusea y vómito disminuyen si las tetraciclinas se administran con los alimentos. Como ya se mencionó, los productos lácteos, los antiácidos que contienen calcio, aluminio, zinc, magnesio o sílice; las vitaminas con hierro, el sucralfato (que contiene aluminio) y subsalicilato de bismuto interfieren con la absorción de las tetraciclinas y es necesario evitarlos (*véase* cap. 36). Asimismo, la colestiramina y el colestipol se fijan a las tetraciclinas orales e interfieren con su absorción. En general, las tetraciclinas deben administrarse 2 h antes o 2 h después de los alimentos y los demás fármacos que interfieren con su absorción.

Administración parenteral. La doxiciclina es la tetraciclina parenteral preferida en Estados Unidos y está indicada en las enfermedades graves, en pacientes inestables que no pueden tomar medicamentos por vía oral o cuando el fármaco oral origina náusea y vómito. Las tetraciclinas no deben administrarse por vía intramuscular, porque originan irritación local y su absorción es muy reducida.

La dosis intravenosa habitual de doxiciclina es de 200 mg en una o dos infusiones el primer día y 100 mg cada 12 o 24 h los días subsecuentes. En los niños que pesan menos de 45 kg, la dosis es de 4.4 mg/kg el primer día, después de lo cual se reduce a la mitad. La dosis total de tetraciclina intravenosa (ya no se comercializa en Estados Unidos) en las infecciones más agudas es de 1 g (o 2 g en las infecciones graves) dividido en dosis iguales y administrado cada 6 a 12 h. No debe sobrepasarse esta dosis, por sus posibles efectos adversos en algunos pacientes (*véase* "Efectos indeseables", más adelante en este capítulo). El pH reducido de la tetraciclina, mas no de la doxiciclina ni la minociclina, invariablemente origina flebitis si se administra en una vena periférica. La dosis intravenosa de minociclina en adultos es de 200 mg, seguida de 100 mg cada 12 h. En los niños mayores de ocho años se administra una dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg cada 12 h. Cada 100 mg de minociclina deben diluirse en 500 a 1 000 ml de líquido compatible para administrarla lentamente durante 6 h; esta acción reduce los efectos adversos.

Aplicación local. Con excepción de su uso ocular, no se recomienda aplicar tetraciclinas por vía tópica. Su empleo en el tratamiento oftálmico se describe en el capítulo 63. Las microesferas de minociclina de liberación lenta para administración subgingival se utilizan en la odontología como coadyuvante en la eliminación del sarro y la endodoncia, con el fin de reducir el tamaño de la bolsa en los pacientes con periodontitis del adulto.

Aplicaciones terapéuticas. Las tetraciclinas se han utilizado ampliamente como tratamiento de diversas infecciones y como aditivo en los alimentos de los animales para facilitar su crecimiento. Estas aplicaciones han incrementado la resistencia bacteriana a las tetraciclinas, pero siguen siendo útiles en las infecciones producidas por rickettsias, micoplasmas y clamidias. También es útil en las infecciones respiratorias, por su cobertura contra microorganismos atípicos y porque los microorganismos patógenos de las vías respiratorias son cada vez más resistentes a otros tipos de medicamentos.

Rickettsiosis. Las tetraciclinas son eficaces en rickettsiosis como la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, tifo epidémico (enfermedad de Brill), tifo murino, fiebre fluvial del Japón, rickettsiosis exantemática y fiebre Q. El paciente por lo general empieza a mostrar signos de mejoría clínica en las primeras 24 h de haberse iniciado el tratamiento. La doxiciclina es el fármaco preferente para el tratamiento de la fiebre moteada de las Montañas Rocosas sospechosa o comprobada en adultos y niños, incluso en los que son menores de nueve años de edad, en quienes el peligro de las manchas dentales permanentes es superado por la gravedad de esta infección potencialmente mortal (Masters *et al.*, 2003).

***Infecciones por* Mycoplasma.** *Mycoplasma pneumoniae* es sensible a las tetraciclinas. La utilización de tetraciclina o eritromicina en la neumonía hace que duren menos la fiebre, la tos, el malestar general, la fatiga, los estertores pulmonares y los cambios radiográficos de los pulmones. *Mycoplasma* puede persistir en el esputo después de interrumpir el tratamiento a pesar de la involución rápida de la infección activa.

Chlamydia. *Linfogranuloma venéreo.* La doxiciclina (100 mg cada 12 h durante 21 días) constituye el tratamiento preferente de esta infección. El tamaño de los bubones disminuye en los primeros cuatro días y los cuerpos de inclusión y elementales desaparecen por completo de los ganglios linfáticos en una semana. También disminuyen considerablemente el dolor y la secreción rectal y la hemorragia de la proctitis linfogranulomatosa. En caso de recidiva, el tratamiento se reanuda en dosis completa y se prolonga durante más tiempo.

La neumonía, bronquitis o sinusitis causadas por *Chlamydia pneumoniae* involucionan con tetraciclina. Las tetraciclinas también son útiles en casos de psitacosis. La farmacoterapia durante 10 a 14 días suele ser adecuada.

Tracoma. La doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 14 días) o la tetraciclina (250 mg cuatro veces al día durante 14 días) resulta eficaz para tratar esta infección. Sin embargo, dicha enfermedad es importante en etapas tempranas de la niñez; por tanto, las tetraciclinas suelen estar contraindicadas (*véase* más adelante en este capítulo "Efectos indeseables"). Se prefiere la *azitromicina* (*véase* la sección sobre macrólidos), que es eficaz en dosis única.

Uretritis inespecífica. La uretritis inespecífica a menudo es causada por *Chlamydia trachomatis*. La doxiciclina, en dosis de 100 mg cada 12 h durante siete días, es eficaz, pero por lo general se prefiere recurrir a la azitromicina, por la facilidad de administrarla en forma de una dosis única de 1 gramo.

Enfermedades de transmisión sexual. El surgimiento de resistencia ha impedido recomendar el uso de la doxiciclina en las infecciones gonocócicas. Cuando no se ha excluido infección concomitante por *C. trachomatis*, debe administrarse doxiciclina o azitromicina, además de algún medicamento eficaz contra la uretritis gonocócica (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2002).

C. trachomatis suele ser un microorganismo patógeno coexistente en enfermedad inflamatoria pélvica aguda que incluye endometritis, salpingitis, parametritis, peritonitis o todos estos trastornos juntos. Se recomienda proporcionar 100 mg de doxiciclina por vía intravenosa dos veces al día durante 48 h, como mínimo, después de obtener mejoría clínica sustancial, seguida de administración oral de la misma dosis, hasta completar un ciclo de 14 días. La doxiciclina por lo común se combina con *cefoxitina* o *cefotetán* (*véase* cap. 44) para obtener un espectro completo contra microorganismos que pudieran ser resistentes a la doxiciclina (anaerobios, aerobios facultativos).

La epididimitis aguda es causada por infección con *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* en varones menores de 35 años de edad. Los regímenes eficaces incluyen una sola inyección de ceftriaxona (250 mg) más doxiciclina, 100 mg orales dos veces al día, durante 10 días. También hay que incluir en el tratamiento a los compañeros sexuales de personas con cualesquiera de los cuadros mencionados.

Las mujeres ingrávidas alérgicas a la tetraciclina y que presentan sífilis primaria, secundaria o latente pueden tratarse con un régimen de tetraciclinas, como serían 100 mg orales de doxiciclina, dos veces al día, durante dos semanas. Las tetraciclinas no deben utilizarse para tratamiento de neurosífilis.

Carbunco. Para prevenir o tratar el carbunco se administran 100 mg de doxiciclina cada 12 h (2.2 mg/kg cada 12 h para los niños que pesan menos de 45 kg). Se debe combinar con algún otro fármaco cuando la infección se adquirió por inhalación o se ubica en el aparato digestivo. Se recomienda prolongar el tratamiento durante 60 días en caso de exposición por un ataque bioterrorista.

Infecciones por bacilos. *Brucelosis.* Las tetraciclinas combinadas con rifampicina o estreptomicina son eficaces en las infecciones agudas o crónicas por *Brucella melitensis*, *Brucella suis* y *Brucella abortus*. Los esquemas más utilizados son 200 mg/día de doxiciclina combinados con 600 a 900 mg/día de rifampicina durante seis semanas o la dosis habitual de doxiciclina, combinada con 1 g/día de estreptomicina por vía intramuscular. Las recidivas casi siempre responden a un segundo esquema terapéutico.

Tularemia. Es preferible proporcionar estreptomicina, pero las tetraciclinas también son eficaces en este trastorno (Ellis *et al.*, 2002). Responden adecuadamente los tipos ulceroglandular y tifoídico de la enfermedad.

Cólera. La doxiciclina (300 mg en dosis única) resulta eficaz para reducir el volumen de las heces y erradicar *Vibrio cholerae* de las heces en el transcurso de 48 h. Hay que destacar que los antimicrobianos no son sustitutivos de la reposición de líquidos y electrólitos en dicha enfermedad. Además, algunas cepas de *Vibrio cholerae* son resistentes a las tetraciclinas.

Otras infecciones bacilares. La administración de tetraciclinas no siempre logra eficacia en infecciones causadas por *Shigella*, *Salmonella* u otras Enterobacteriaceae, dada la alta prevalencia de cepas farmacorresistentes en muchas zonas. La resistencia limita la utilidad de las tetraciclinas en la llamada diarrea del turista.

Cocosis. El surgimiento de resistencia motivó que las tetraciclinas cayeran en desuso como tratamiento de las infecciones por estafilococos, estreptococos o meningococos. No obstante, las cepas extrahospitalarias de *S. aureus* resistente a la meticilina suelen ser sensibles a tetraciclina, doxiciclina o minociclina, que parecen ser eficaces para el tratamiento de las infecciones no complicadas de piel cutáneas y de tejidos blandos. Alrededor de 85% de las cepas de *S. pneumoniae* es sensible a tetraciclinas. La doxiciclina persiste como un fármaco eficaz para el tratamiento empírico de neumonía adquirida en la comunidad (Bartlett *et al.*, 1998).

Infecciones de las vías urinarias. Las tetraciclinas ya no se recomiendan para el tratamiento sistemático de infecciones de las vías urinarias, porque muchos microorganismos entéricos, incluso *E. coli*, que causan estas infecciones, son resistentes.

Otras infecciones. La actinomicosis, a pesar de que reacciona muy satisfactoriamente a la *penicilina G*, puede tratarse con buenos resultados con una tetraciclina. Se ha sugerido la minociclina como alternativa en el tratamiento de la nocardiosis, pero debe utilizarse con una sulfonamida. La frambesia y la fiebre recidivante mejoran de manera adecuada con tetraciclinas. Se sabe que son útiles en el tratamiento agudo y profiláctico de la leptospirosis (especies de *Leptospira*). También reaccionan a la tetraciclina especies de *Borrelia*, incluidas *B. recurrentis* (fiebre recidivante) y *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme). Las tetraciclinas se han utilizado para combatir micobacterias atípicas si son sensibles, incluida *Mycobacterium marinum*.

Acné. Las tetraciclinas se han utilizado para tratar el acné. Pueden inhibir las propionibacterias que se hallan en los folículos sebáceos y que metabolizan los lípidos, hasta transformarlos en ácidos grasos libres irritantes. Al parecer,

las dosis relativamente reducidas de tetraciclinas que se utilizan contra el acné (p. ej., 250 mg cada 12 h) tienen efectos adversos mínimos.

Efectos indeseables. ***Efectos adversos.*** *Aparato digestivo.* Las tetraciclinas pueden causar irritación digestiva, casi siempre cuando se administran por vía oral. Se caracteriza por ardor y dolor epigástrico, molestias abdominales, náusea, vómito y diarrea. La tolerancia aumenta al administrar el medicamento con los alimentos, pero no debe ingerirse con productos lácteos o antiácidos. Se han publicado casos de esofagitis, úlceras esofágicas y pancreatitis por tetraciclinas. *Una complicación peligrosa es la colitis seudomembranosa, causada por la sobreproliferación de* Clostridium difficile (*véase* más adelante en el presente capítulo).

Fotosensibilidad. Demeclociclina, doxiciclina y en menor grado otros derivados, pueden producir reacciones cutáneas leves o graves de fotosensibilidad en personas tratadas que se exponen a la luz solar. Llegan a presentarse onicólisis e hiperpigmentación de las uñas, a veces con fotosensibilidad concurrente.

Toxicidad hepática. Oxitetraciclina y tetraciclina son los medicamentos menos hepatotóxicos de este grupo. Casi todos los casos de toxicosis hepática surgen en personas que reciben 2 g o más del fármaco al día por vía parenteral; sin embargo, dicho efecto también puede aparecer después de ingerir grandes cantidades. Las embarazadas son particularmente sensibles a daño hepático grave inducido por tetraciclina.

Toxicidad renal. Las tetraciclinas pueden agravar la uremia en individuos con nefropatías, al bloquear la síntesis de proteínas y desencadenar un efecto catabólico. Según algunas publicaciones, la doxiciclina tiene menos efectos adversos en el riñón que las otras tetraciclinas. En personas que reciben demeclociclina se ha observado diabetes insípida nefrógena y dicho fenómeno se ha explotado para tratar la secreción crónica inapropiada de vasopresina (*véase* cap. 29).

En personas que ingieren tetraciclina "caduca" y degradada se ha observado síndrome de Fanconi, caracterizado por náusea, vómito, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria. Esto es consecuencia del efecto tóxico del fármaco en los túbulos renales proximales.

Efectos en los dientes. Los niños que reciben a largo o corto plazo tetraciclina pueden mostrar manchas pardas en los dientes. Cuanto mayor sea la dosis del antibiótico en relación con el peso corporal, tanto más intensa será la mancha del esmalte. La duración del tratamiento parece tener menos importancia que la dosis total del antibiótico administrado. El riesgo de este efecto adverso es máximo cuando se administra tetraciclina a neonatos y pequeños antes de la primera dentición. Sin embargo, puede haber hiperpigmentación en los dientes permanentes si la tetraciclina se usa entre los dos meses y cinco años de edad, lapso en el que dichas piezas se calcifican. El depósito del fármaco en los dientes y huesos tal vez se deba a su propiedad quelante y la formación de complejos de tetraciclina y ortofosfato cálcico.

La administración de tetraciclina en embarazadas puede manchar los dientes del hijo. El periodo de máximo peligro para los dientes va de la mitad del embarazo a cuatro a seis meses del periodo posnatal en lo que toca a los dientes anteriores temporales, y de unos cuantos meses a cinco años de edad en los anteriores permanentes, periodos en que se forma la corona de dichas piezas. Sin embargo, los niños incluso de ocho años de edad también pueden ser sensibles a esta complicación de la administración de tetraciclina.

Efectos diversos. Las tetraciclinas se depositan en el esqueleto durante la gestación y a lo largo de la niñez, de manera que existe la posibilidad de que depriman el crecimiento óseo en los lactantes prematuros. Este fenómeno es reversible, a condición de que el periodo de contacto con el fármaco haya sido breve.

Su administración intravenosa casi siempre genera tromboflebitis. Este efecto es terapéutico en los pacientes con derrame pleural maligno, en cuyo caso el medicamento se aplica en el espacio pleural, en un procedimiento llamado pleurodesis.

El tratamiento prolongado con tetraciclinas puede originar leucocitosis, linfocitosis atípica, granulación tóxica de los granulocitos y púrpura trombocitopénica.

Las tetraciclinas pueden causar hipertensión intracraneal y abombamiento de las fontanelas (seudotumor cerebral) en lactantes de corta edad, incluso en dosis terapéuticas usuales. Salvo la hipertensión, el líquido cefalorraquídeo es normal. Al interrumpir el tratamiento, la presión intracraneal se normaliza. Esta complicación ocurre en contadas ocasiones en personas de mayor edad.

Los individuos que reciben minociclina pueden mostrar toxicidad vestibular, que se manifiesta por mareos, ataxia, náusea y vómito. El cuadro surge poco después de la primera dosis y a menudo desaparece tras 24 a 48 h de interrumpir su administración. El uso prolongado de minociclina pigmenta en ocasiones la piel, originando una coloración marrón. En la actualidad se está estudiando como inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz (Villareal *et al*., 2003), acción que no tiene relación con sus efectos en la síntesis proteínica bacteriana.

Reacciones de hipersensibilidad. Después de utilizar cualesquiera de las tetraciclinas, surgen reacciones cutáneas que incluyen erupciones morbiliformes, urticaria, erupciones medicamentosas fijas y dermatitis exfoliativa generalizada, aunque son cuadros infrecuentes. Entre las respuestas alérgicas más intensas están angioedema y anafilaxia; pueden surgir reacciones anafilactoides incluso después de la administración oral de estos compuestos. Otras reacciones de hipersensibilidad son ardor ocular, queilosis, glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal y vulvar y vaginitis. Todavía no se conoce la causa exacta de estas reacciones, pero en ocasiones persisten semanas o meses después de interrumpir el tratamiento. Otras veces las tetraciclinas originan fiebre variable y eosinofilia. También se han observado casos de asma. Es común encontrar sensibilidad cruzada entre las diversas tetraciclinas.

Efectos biológicos diferentes a los alérgicos o tóxicos. A semejanza de todos los antimicrobianos, las tetraciclinas administradas por vía oral o parenteral pueden hacer que aparezcan infecciones agregadas, causadas por cepas de bacterias o levaduras resistentes a ellas. Se han observado infecciones en vagina, boca e incluso generalizadas por levaduras y hongos. La incidencia de estos problemas parece ser mucho mayor con las tetraciclinas que con las penicilinas.

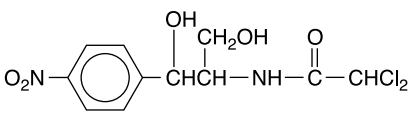
La colitis seudomembranosa por proliferación excesiva de *C. difficile*, productor de toxinas, se caracteriza por diarrea intensa, fiebre y heces que contienen restos de mucosa y un gran número de neutrófilos. La toxina ataca las células de la mucosa y ocasiona ulceraciones superficiales que se advierten en sigmoidoscopia. La interrupción del fármaco y la administración oral de metronidazol juntas, cura la enfermedad.

Para disminuir la incidencia de efectos tóxicos, hay que observar las precauciones siguientes con el uso de las tetraciclinas. No deben administrarse a embarazadas ni utilizarse para tratar infecciones comunes en menores de ocho años de edad, y hay que descartar todos los abastos de estos antibióticos no usados. Debe informarse a los pacientes acerca de estas precauciones.

CLORANFENICOL

Antecedentes históricos y origen. El cloranfenicol, antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae*, fue introducido en la práctica médica en 1948. Una vez que empezó a utilizarse ampliamente se observó que podía originar discrasias sanguíneas graves y en ocasiones fatales. Es por esta razón que en la actualidad se reserva para el tratamiento de infecciones peligrosas (p. ej., meningitis, rickettsiosis) en los pacientes que no pueden recibir otra opción ya sea por resistencia o por alergia (Wareham y Wilson, 2002).

Propiedades químicas. El cloranfenicol posee la forma estructural siguiente:



CLORANFENICOL

Es un compuesto peculiar de los antibióticos naturales, contiene una fracción nitrobencénica y es un derivado del ácido dicloroacético. La forma biológicamente activa es la levorrotatoria.

Mecanismo de acción. El cloranfenicol inhibe la síntesis proteínica en bacterias y en menor grado en células eucariónticas. Penetra fácilmente en las bacterias, tal vez por difusión facilitada, y actúa más bien al unirse de manera reversible a la subunidad ribosómica 50S (cerca del sitio de acción de los antibióticos macrólidos y la clindamicina, con los cuales establece inhibición competitiva). De este modo, no altera la unión de tRNA al sitio de reconocimiento de codón en la subunidad ribosómica 30S, pero el cloranfenicol parece evitar la unión del extremo con el aminoácido, del tRNA aminoacílico al sitio aceptor en la subunidad ribosómica 50S. De esta manera no se produce la interacción entre la peptidiltransferasa y su aminoácido que actúa como sustrato, y tampoco se forma el enlace peptídico (fig. 46-2).

El cloranfenicol bloquea también la síntesis proteínica de mitocondrias en células de mamíferos; tal vez porque los ribosomas mitocondriales son similares a los bacterianos (ambos poseen 70S) en mayor grado que los ribosomas citoplásmicos de 80S de las células de mamíferos. La peptidiltransferasa de los ribosomas mitocondriales, pero no la de los citoplásmicos, es sensible a la acción inhibidora del cloranfenicol. Al parecer, son particularmente sensibles a este fármaco las células eritropoyéticas de mamíferos.

Acciones antimicrobianas. El cloranfenicol posee un espectro muy amplio de actividad antimicrobiana. Se considera que las cepas son sensibles si muestran inhibición con concentraciones de 8 μg/ml o menos, excepto *N. gonorrhoeae, Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae* que poseen menores "cifras límites" de MIC. El cloranfenicol más bien es bacteriostático, aunque puede ser bactericida en algunas especies, como *H. influenzae, N. meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae.* Más de 95% de las cepas de las siguientes bacterias gramnegativas son inhibidas *in vitro* por 8.0 μg/ml o menos de cloranfenicol: *H. influenzae, N. meningitidis, N. gonorrhoeae,* especies de *Brucella* y *Bordetella pertussis.* Asimismo, dicha concentración del fármaco inhibe a casi todas las bacterias anaerobias, incluidos cocos grampositivos y especies de *Clostridium* y bacilos gramnegativos como *B. fragilis.* Algunos cocos grampositivos aerobios, como *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) y *Streptococcus pneumoniae,* son sensibles a 8 μg/ml. Las cepas de *S. aureus* tienden a ser menos sensibles, con una MIC de más de 8 μg/ml. El cloranfenicol es activo contra *Mycoplasma, Chlamydia* y *Rickettsia.*

Las enterobacterias tienen sensibilidad variable al cloranfenicol. Casi todas las cepas de *E. coli* (75% o más) y de *Klebsiella pneumoniae* son sensibles. Las cepas de *Proteus mirabilis* y de especies de *Proteus* indolpositivas son sensibles. *P. aeruginosa* es resistente a incluso concentraciones muy altas de cloranfenicol. Las cepas de *V. cholerae* han permanecido en gran parte sensibles al cloranfenicol. Son abundantes las cepas de *Shigella* y *Salmonella* resistentes a múltiples fármacos, incluso cloranfenicol. Despierta especial preocupación la prevalencia creciente de cepas de *Salmonella* serotipo *typhi* resistentes a múltiples fármacos, en particular las adquiridas fuera de Estados Unidos.

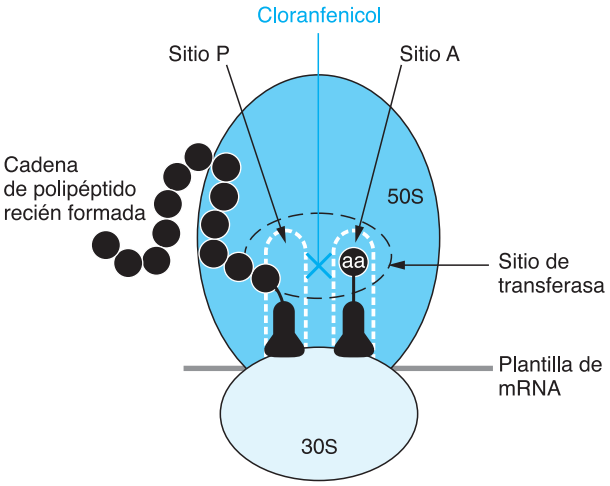


Figura 46-2. ***Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por parte del cloranfenicol.*** El cloranfenicol se une a la subunidad ribosómica 50S en el sitio de la peptidiltransferasa e inhibe la reacción de transpeptidación. Se liga a la subunidad ribosómica mencionada cerca del sitio de acción de la clindamicina y de los antibióticos macrólidos. Una y otra interfieren en la unión del cloranfenicol y también hay interferencia mutua de acciones si se administran de modo simultáneo. *Véase* la figura 46-1 para obtener información adicional.

Resistencia al cloranfenicol. La resistencia al cloranfenicol por lo general se produce por una acetiltransferasa codificada por un plásmido que desactiva al fármaco. También es causada por permeabilidad reducida y por mutación ribosómica. Los derivados acetilados del cloranfenicol no se fijan a los ribosomas bacterianos.

Absorción, distribución, biotransformación y excreción. El cloranfenicol (CHLOROMYCETIN) se absorbe rápidamente en el aparato gastrointestinal y alcanza cifras máximas, de 10 a 13 μg/ml, en las primeras 2 a 3 h de haberse administrado una dosis de 1 g. El preparado para uso parenteral es el succinato de sodio, profármaco inactivo, hidrosoluble. Después de aplicación intravenosa o intramuscular se alcanzan concentraciones similares del succinato en plasma. Las esterasas hidrolizan al succinato de cloranfenicol *in vivo*. A continuación, los riñones eliminan rápidamente al succinato de cloranfenicol del plasma; este fenómeno reduce la biodisponibilidad global del fármaco, porque hasta 30% de la dosis se excreta antes de la hidrólisis. Por tanto, la función renal deficiente en el neonato y otras situaciones que conllevan insuficiencia renal elevan la concentración plasmática del succinato de cloranfenicol. También se ha observado una actividad reducida de la esterasa en el plasma de los neonatos y lactantes, lo que prolonga el tiempo que tarda el cloranfenicol en alcanzar su concentración máxima (hasta 4 h) y extiende el tiempo necesario para que el succinato de cloranfenicol sea eliminado por vía renal.

El cloranfenicol se distribuye ampliamente en los líquidos corporales y alcanza pronto su concentración terapéutica en el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde es aproximadamente 60% de la concentración plasmática (límites de 45 a 99%) en presencia o ausencia de meningitis. En ocasiones este medicamento se acumula en el encéfalo. Además, se encuentra cloranfenicol en la bilis, leche y líquido placentario. También aparece en el humor acuoso después de su inyección subconjuntival.

Otra vía importante de eliminación es el metabolismo hepático hasta formar un glucurónido inactivo. Este metabolito y el cloranfenicol mismo se excretan en la orina después de su filtración y secreción. En los pacientes con cirrosis u otras alteraciones hepáticas, la eliminación metabólica del cloranfenicol se reduce, de manera que es importante ajustar la dosis en estos casos. La semivida del cloranfenicol es directamente proporcional a la concentración plasmática de bilirrubina. Cerca de 50% del cloranfenicol se encuentra unido a las proteínas plasmáticas y esta unión disminuye en los pacientes con cirrosis y en los neonatos. Su semivida no se modifica demasiado con la insuficiencia renal o la hemodiálisis, por lo que no es necesario hacer ajustes. No obstante, si la dosis de cloranfenicol se ha reducido por cirrosis, su eliminación por la hemodiálisis es considerable. Este efecto se reduce si el medicamento se administra al final de la hemodiálisis. Las variaciones en el metabolismo y farmacocinética del cloranfenicol en neonatos, lactantes y niños obliga a vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Aplicaciones terapéuticas. *Es importante utilizar el cloranfenicol solamente en infecciones en que sus beneficios excedan los riesgos de sus probables efectos tóxicos. Si se cuenta con otros antimicrobianos igualmente eficaces y menos tóxicos, deben utilizarse* (Wareham y Wilson, 2002).

Fiebre tifoidea. Los medicamentos preferentes para el tratamiento de la fiebre tifoidea son las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, por sus escasos efectos adversos y porque muchas cepas de *Salmonella typhi* son resistentes al cloranfenicol (Parry, 2003).

La dosis de cloranfenicol en el adulto con fiebre tifoidea es de 1 g cada 6 h durante cuatro semanas. También se ha utilizado la vía intravenosa, pero la respuesta es mucho más rápida con la administración oral. Si la cepa aislada primaria es sensible, las recidivas responderán a un nuevo esquema de tratamiento.

Meningitis bacteriana. Las cefalosporinas de tercera generación han sustituido al cloranfenicol en el tratamiento de la meningitis bacteriana (Quagliarello y Scheld, 1997). El cloranfenicol sigue siendo una opción en el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae, N. meningitidis* y *S. pneumoniae* en los pacientes con alergia a los antibióticos lactámicos β en los países subdesarrollados (Fuller *et al.*, 2003). La dosis diaria total en los niños debe ser de 50 a 75 mg/kg de peso corporal, divididos en cuatro dosis iguales por vía intravenosa cada 6 h durante dos semanas. Los resultados del cloranfenicol en la meningitis neumocócica a veces son poco satisfactorios porque algunas cepas se inhiben pero no se aniquilan. Además, las cepas resistentes a la penicilina a menudo también son resistentes al cloranfenicol (Hoban *et al.*, 2001). En los casos raros en los que debe utilizarse cloranfenicol para tratar la meningitis neumocócica, la punción lumbar debe repetirse dos o tres días después de iniciado el tratamiento, para lograr una respuesta adecuada. En ocasiones es necesario administrar una dosis más alta de cloranfenicol (100 mg/kg/día).

Infecciones por anaerobios. El cloranfenicol es bastante eficaz contra casi todas las bacterias anaerobias, incluso especies de *Bacteroides.* También lo es como terapéutica de infecciones intraabdominales graves o abscesos cerebrales causados por anaerobios. No obstante, se cuenta con muchas alternativas igual de eficaces y menos tóxicas; es entonces cuando el cloranfenicol rara vez está indicado.

Rickettsiosis. Los compuestos preferentes para el tratamiento de las rickettsiosis son las tetraciclinas. Sin embargo, en personas sensibilizadas a ellas, en quienes hay disminución de la función renal, en embarazadas, en niños menores de ocho años de edad y en algunos pacientes que necesitan terapéutica parenteral por la gravedad de su enfermedad, el cloranfenicol es el medicamento más indicado. La fiebre moteada de las Montañas Rocosas, el tifo epidémico, el murino, la exacerbación de fiebre fluvial del Japón y la fiebre Q responden bastante bien al cloranfenicol. En el adulto se recomienda administrar una dosis de 50 mg/kg/día en cualquier rickettsiosis. La dosis diaria de cloranfenicol en niños con estas enfermedades es de 75 mg/kg dividida en varias dosis, que se administran cada 6 a 8 h. Cuando se utiliza palmitato de cloranfenicol (no se comercializa en Estados Unidos), la dosis diaria y de mantenimiento puede ser de hasta 100 mg/kg, que se administra con los mismos intervalos. El tratamiento se prolonga hasta que el estado general mejora y el paciente permanece afebril durante 24 a 48 horas.

Brucelosis. El cloranfenicol no es tan eficaz como las tetraciclinas en el tratamiento de la brucelosis. Cuando una tetraciclina está contraindicada se recomienda administrar entre 750 a 1 000 mg de cloranfenicol por vía oral cada 6 h. Las recidivas casi siempre responden a un nuevo esquema.

Efectos adversos. El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas de la membrana mitocondrial interna, que son sintetizadas en la mitocondria tal vez al bloquear la peptidiltransferasa ribosómica; incluye las subunidades de la oxidasa de citocromo *c*, de la reductasa de ubicuinona-citocromo *c* y la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) transportadora de protones, fundamentales para el metabolismo aerobio. Gran parte de la toxicidad observada del cloranfenicol se relaciona con esos efectos.

Reacciones de hipersensibilidad. Aunque son relativamente infrecuentes, ocurren erupciones cutáneas maculares o vesiculosas en casos de hipersensibilidad al cloranfenicol. La fiebre puede surgir en forma simultánea o como única manifestación. El angioedema es una complicación infrecuente. Se han observado reacciones de Jarisch-Herxheimer poco después de emprender el uso de cloranfenicol en casos de sífilis, brucelosis y fiebre tifoidea.

Toxicidad hematológica. El principal efecto adverso del cloranfenicol se manifiesta en la médula ósea. En ella, el fármaco afecta al sistema hematopoyético en dos formas, por una acción tóxica dependiente de la dosis que se manifiesta por anemia, leucopenia o trombocitopenia y por una respuesta idiosincrásica que se manifiesta por anemia aplásica y en muchos casos culmina en pancitopenia fatal. El cuadro tóxico al parecer surge con mayor frecuencia en individuos que reciben el fármaco por largo tiempo y, sobre todo, los que están expuestos a él en varias ocasiones. La aparición de pancitopenia en gemelos idénticos sugiere una predisposición genética. Es pequeña la incidencia de la reacción, es decir, de un caso en unos 30 000 o más ciclos de tratamiento, pero la tasa de mortalidad es grande si la aplasia en médula ósea es completa, y hay un peligro todavía mayor de leucemia aguda en personas que se recuperan. La anemia aplásica explica alrededor de 70% de los casos de discrasias sanguíneas originadas por cloranfenicol. La anemia hipoplásica, la agranulocitosis, la trombocitopenia y la inhibición de la médula ósea conforman los restantes. Todavía no se conoce el mecanismo bioquímico exacto, pero se supone que las bacterias intestinales convierten al grupo nitro en un producto intermedio tóxico.

El peligro de anemia aplásica no es contraindicación para utilizar el cloranfenicol en situaciones en que éste puede salvar la vida. Sin embargo, el fármaco nunca debe utilizarse en situaciones indefinidas o en enfermedades que pueden tratarse de manera fácil, inocua y eficaz con otros antimicrobianos.

Quizá la supresión eritroide reversible que es directamente proporcional a la dosis refleja la acción inhibidora del cloranfenicol en la síntesis mitocondrial de proteínas en los precursores eritroides, que a su vez perjudica la incorporación del hierro en el grupo hemo. Otras veces aparece leucopenia y trombocitopenia. La supresión de la médula ósea aparece cuando la concentración plasmática es de 25 μg/ml o más y se observa cuando se utilizan grandes dosis de cloranfenicol, un tratamiento prolongado o ambos. La supresión de la médula ósea, que es directamente proporcional a la dosis, a veces evoluciona hasta aplasia fatal si el tratamiento no se interrumpe, pero la mayor parte de los casos de aplasia medular aparece repentinamente sin supresión progresiva previa. Algunos pacientes que desarrollaron hipoplasia crónica de la médula ósea después de haber recibido tratamiento con cloranfenicol padecen leucemia mieloblástica aguda.

La administración de cloranfenicol cuando hay una hepatopatía a menudo ocasiona depresión de la eritropoyesis. En promedio, 33% de los enfermos de insuficiencia renal grave muestra la misma reacción.

Efectos tóxicos e irritantes. Después de la administración oral de cloranfenicol pueden surgir náusea, vómito, sabor desagradable e irritación perineal. Entre los efectos infrecuentes producidos por dicho antibiótico están visión borrosa y parestesias digitales. Los tejidos con un gran consumo de oxígeno son especialmente sensibles a los efectos del cloranfenicol en el sistema enzimático mitocondrial; se han publicado algunos casos de encefalopatía y miocardiopatía.

Los neonatos, en especial los prematuros, enferman gravemente del llamado *síndrome del niño gris* cuando se les administra una dosis alta de cloranfenicol. Este síndrome comienza entre dos y nueve días (promedio cuatro días) después de iniciado el tratamiento. En las primeras 24 h se caracteriza por vómito, rechazo a la succión, respiración irregular y rápida, distensión abdominal, periodos de cianosis y evacuaciones semilíquidas y de color verde. El cuadro es muy grave al final del primer día, y en las siguientes 24 h los niños se tornan flácidos, su color es gris ceniciento y presentan hipotermia. En adultos que recibieron accidentalmente cantidades excesivas de cloranfenicol, se ha señalado un síndrome semejante al "gris". En 40% de los enfermos se produce la muerte de los pacientes en el transcurso de dos días luego de los síntomas iniciales. Entre quienes se recuperan, por lo regular no quedan secuelas.

En el neonato, los efectos adversos del cloranfenicol parecen responder a dos mecanismos: 1) una deficiencia congénita de glucuroniltransferasa, enzima hepática que metaboliza al cloranfenicol en las primeras tres a cuatro semanas de vida, y 2) la excreción renal deficiente de cloranfenicol no conjugado. Al principio del síndrome clínico, la concentración plasmática de cloranfenicol suele ser mayor de 100 μg/ml, aunque en algunos casos es de 75 μg/ml. En los niños de dos semanas o menos de edad, la dosis diaria de cloranfenicol no debe exceder los 25 mg/kg de peso; después de esta edad, los lactantes de término pueden recibir hasta 50 mg/kg/día. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos cuando se administra hasta 1 g del antibiótico cada 2 h a la madre durante el trabajo de parto.

La eliminación del cloranfenicol sanguíneo por medio de diálisis peritoneal es mínima, por lo que se ha recurrido a la exsanguinotransfusión y la hemoperfusión con carbón como tratamiento de la sobredosis de cloranfenicol en los lactantes.

Interacciones medicamentosas. El cloranfenicol inhibe a las enzimas del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) microsómico en hígado, y con ello prolonga la semivida de medicamentos que son metabolizados por dicho sistema. Tales fármacos incluyen *warfarina, dicumarol, fenilhidantoína, clorpropamida,* inhibidores de proteasa antirretrovíricas, *rifabutina* y *tolbutamida*. La falta de identificación de esos efectos puede ocasionar efectos tóxicos graves y la muerte.

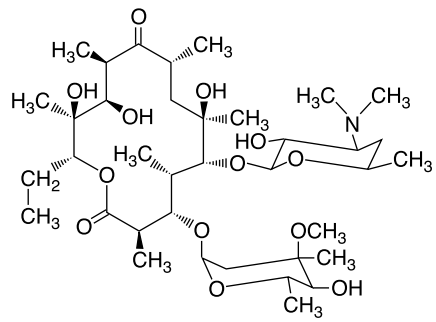
Por otro lado, existen otros medicamentos que alteran la eliminación del cloranfenicol. La administración simultánea de *fenobarbital* o *rifampicina*, que induce a CYP, acorta la

semivida del antibiótico y puede originar una concentración subterapéutica.

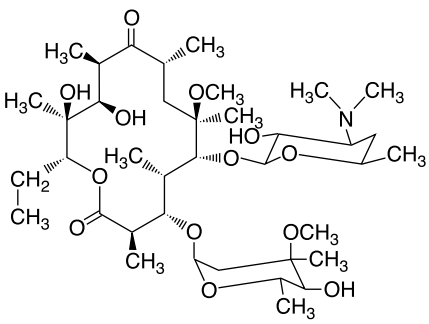
MACRÓLIDOS (ERITROMICINA, CLARITROMICINA Y AZITROMICINA)

Historia y fuentes. La *eritromicina* fue descubierta en 1952 por McGuire *et al.*, en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus.* La *claritromicina* y la azitromicina son nuevos derivados semisintéticos de la eritromicina.

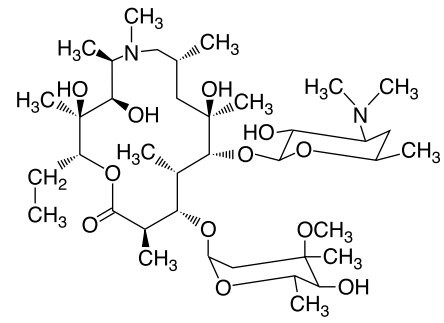
Propiedades químicas. Los antibióticos macrólidos llevan dicho nombre porque contienen un anillo de lactona multilátero (anillo de 14 miembros para eritromicina y claritromicina, y de 15 miembros para azitromicina), al cual están unidos uno o más desoxiazúcares. La claritromicina difiere de la eritromicina únicamente en la metilación del grupo hidroxilo en posición 6, y la azitromicina se diferencia por la adición de un átomo de nitrógeno sustituido por metilo en el anillo de lactona. Estas modificaciones estructurales mejoran la estabilidad en medio ácido y la penetración hística y amplían el espectro de acción. Las fórmulas estructurales de los macrólidos son:



ERITROMICINA



CLARITROMICINA



AZITROMICINA

Actividad antibacteriana. Por lo general la eritromicina es bacteriostática, pero a veces es bactericida cuando su concentración es alta y el microorganismo es muy sensible. Este antibiótico es más activo *in vitro* contra los cocos y bacilos aerobios grampositivos. Las cepas sensibles de *S. pyogenes, S. pneumoniae* y estreptococo viridans tienen una MIC que varía de 0.015 a 1 μg/ml. Es común la resistencia a los macrólidos entre los estreptococos. Los mecanismos que originan resistencia a la eritromicina afectan a todos los macrólidos, así que la resistencia cruzada entre ellos es completa. La prevalencia de resistencia a los macrólidos entre las cepas aisladas de estreptococo del grupo A, que puede ser de hasta 40%, es directamente proporcional al consumo del macrólido en la población. La resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos casi siempre coexiste con resistencia a la penicilina. Solo 5% de las cepas sensibles a la penicilina son resistentes a los macrólidos, mientras que 50% o más de las resistentes a la penicilina lo son también a los macrólidos. El estafilococo no siempre es sensible a la eritromicina. Las cepas de *S. aureus* que son resistentes a los macrólidos a veces tienen también reacción cruzada con la clindamicina y la estreptogramina B (quinupristina). Asimismo, los bacilos grampositivos son sensibles a la eritromicina; las MIC típicas son de 1 μg/ml para *Clostridium perfringens,* de 0.2 a 3 μg/ml para *Corynebacterium diphtheriae* y de 0.25 a 4 μg/ml para *Listeria monocytogenes.*

La eritromicina no actúa contra la mayor parte de bacilos gramnegativos entéricos aerobios. Sin embargo, posee moderada acción *in vitro* contra otros gramnegativos, como *H. influenzae* (MIC, 1 a 32 μg/ml) y *N. meningitidis* (MIC, 0.4 a 1.6 μg/ml), así como buena actividad contra casi todas las cepas de *N. gonorrhoeae* (MIC, 0.12 a 2 μg/ml). Se observa también acción antibacteriana útil contra *Pasteurella multocida,* especies de *Borrelia* y *Bordetella pertussis.* Es común la resistencia de *B. fragilis* (su MIC varía de 2 a 32 μg/ml). Los macrólidos suelen ser activos contra *Campylobacter jejuni* (MIC, 0.5 a 4 μg/ml). Dicho antibiótico resulta eficaz también contra *M. pneumoniae* (MIC, 0.004 a 0.02 μg/ml) y contra *Legionella pneumophila* (MIC, 0.01 a 2 μg/ml). Casi todas las cepas de *C. trachomatis* son bloqueadas por 0.06 a 2 μg/ml de eritromicina. *In vitro,* algunas de las micobacterias atípicas, incluida *M. scrofulaceum,* son sensibles a dicho antibiótico; es variable la sensibilidad de *M. kansasii* y *M. avium-intracellulare*. *M. fortuitum* es resistente. Los macrólidos no poseen acción alguna en virus, levaduras ni hongos.

La claritromicina es más potente contra cepas de estreptococos y estafilococos sensibles a la eritromicina, pero tiene sólo pequeña actividad contra *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae.* Posee acción satisfactoria contra *M. catarrhalis*, especies de *Chlamydia, L. pneumophila, B. burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae* y *H. pylori.*

La azitromicina suele ser menos activa que la eritromicina contra los microorganismos grampositivos y es ligeramente más activa que eritromicina y claritromicina contra *H. influenzae* y especies de *Campylobacter.* La azitromicina es muy activa contra *M. catarrhalis, P. multocida,* especies de *Chlamydia, M. pneumoniae, L. pneumophila, B. burgdorferi,* especies de *Fusobacterium* y *N. gonorrhoeae.*

En general, se considera que los microorganismos son sensibles a estos dos medicamentos nuevos en concentraciones inhibidoras mínimas (límites de MIC) ≤2 μg/ml. Una excepción es *H. influenzae* con MIC en límites ≤8 y ≤4 μg/ml, en relación con claritromicina y azitromicina, respectivamente.

Los dos antibióticos recién mencionados poseen mayor actividad contra *Mycobacterium avium-intracellulare* y también contra algunos protozoarios (p. ej., *Toxoplasma gondii, Cryptosporidium* y especies de *Plasmodium*). La claritromicina tiene actividad adecuada contra *Mycobacterium leprae.*

Mecanismo de acción. Los macrólidos son bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al unirse de manera reversible a las subunidades ribosómicas 50S de los micro-

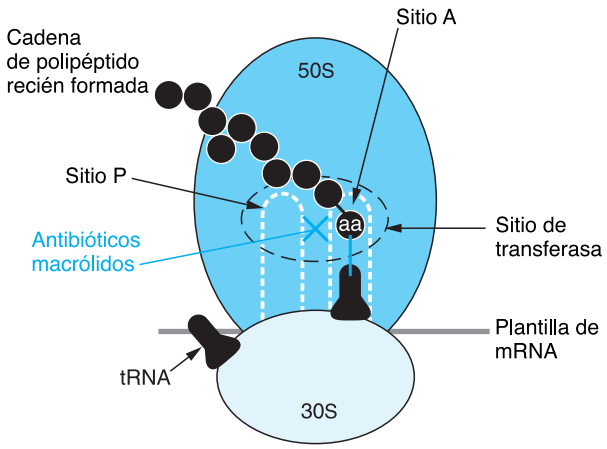


Figura 46-3. ***Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por los antibióticos macrólidos, eritromicina, claritromicina y azitromicina.*** Los antibióticos macrólidos son bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteína al ligarse de modo reversible a las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles. La eritromicina bloquea la fase de translocación, y con ello la cadena de péptido recién formada, que temporalmente está en el sitio A de la reacción de transferasa, no se desplaza a P, o sitio donador. Otra posibilidad es que los macrólidos pueden unirse y generar un cambio conformacional que termina la síntesis de proteína al interferir de modo indirecto en la transpeptidación y translocación. *Véase* la figura 46-1 para obtener información adicional.

organismos sensibles (fig. 46-3) en el sitio en el que se fija el cloranfenicol o muy cerca de éste (fig. 46-2). La eritromicina no inhibe la formación de puentes peptídicos, sino que inhibe el paso de la translocación en el que una molécula nueva de peptidilo tRNA se desplaza del sitio aceptor del ribosoma al sitio donador de peptidilo. Las bacterias grampositivas acumulan unas 100 veces más eritromicina que los microorganismos gramnegativos. Los patógenos son mucho más permeables a la forma no ionizada del fármaco, lo cual explica la mayor acción antimicrobiana que se observa a pH alcalino.

La resistencia a los macrólidos casi siempre es producto de uno de cuatro mecanismos: 1) emisión del fármaco por medio de un mecanismo de bomba activa (codificado por *mrsA, mefA* o *mefE* en estafilococo, estreptococo del grupo A o *S. pneumoniae*, respectivamente; 2) protección ribosómica por la producción inducible o constitutiva de metilasas, gobernada por la expresión de *ermA, ermB* y *ermC*, que modifican el objetivo ribosómico y reducen el enlace del fármaco; 3) hidrólisis del macrólido por medio de las esterasas producidas por Enterobacteriaceae (Lina *et al.*, 1999; Nakajima, 1999), y 4) mutaciones cromosómicas que alteran a una proteína 50S ribosómica (encontrada en *B. subtilis*, especies de *Campylobacter*, micobacteria y cocos grampositivos).

El fenotipo MLS_B (macrólido-lincosamida-estreptogramina *[streptogramin]* B) es conferido por los genes *erm*, que codifican a las metilasas que modifican el enlace del macrólido en el ribosoma. Porque los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas de tipo B comparten el mismo sitio de fijación ribosómica, la expresión constitutiva de *erm* confiere resistencia cruzada a las tres clases de fármacos. Cuando ésta es producto de la expresión inducible de *erm*, existe resistencia a los macrólidos, que inducen a *erm* pero no a las lincosamidas ni a la estreptogramina B, que no son inductores. Aun puede haber resistencia cruzada si los componentes mutantes son seleccionados por el contacto con lincosamidas o estreptogramina B. La resistencia gobernada por emisión a los macrólidos no siempre origina resistencia cruzada a las lincosamidas o la estreptogramina B porque éstos son diferentes desde el punto de vista estructural a los macrólidos y no son sustratos de la bomba de macrólidos.

Absorción, distribución y excreción.

Absorción. La eritromicina base se absorbe de manera parcial pero suficiente en la parte superior del intestino delgado. Es desactivada por el ácido gástrico, de manera que se administra en forma de comprimidos con capa entérica, cápsulas con gránulos con capa entérica que se disuelven en el duodeno o en forma de éster. Los alimentos, que aumentan la acidez gástrica, retrasan la absorción.

La concentración sérica máxima es de 0.3 a 0.5 μg/ml y se alcanza 4 h después de administrar 250 mg de la base por vía oral y de 0.3 a 1.9 μg/ml después de administrar una sola dosis de 500 mg. Los ésteres de eritromicina base (p. ej., estearato, estolato y etilsuccinato) han mejorado la estabilidad en el ácido y su absorción se modifica menos con los alimentos. Una sola dosis de 250 mg de estolato de eritromicina por vía oral origina una concentración sérica máxima de cerca de 1.5 μg/ml después de 2 h y una dosis de 500 mg produce una concentración máxima de 4 μg/ml. Las concentraciones séricas máximas de etilsuccinato de eritromicina son de 1.5 μg/ml (0.5 μg/ml de base) y se alcanzan entre 1 y 2 h después de administrar una dosis de 500 mg. Esta concentración máxima comprende tanto al éster inactivo como a la base libre y esta última corresponde a 20 a 35% del total. Por tanto, la concentración de eritromicina base con actividad microbiológica en el suero es similar con los distintos preparados.

Se logran concentraciones altas de eritromicina después de la administración intravenosa; las cifras son aproximadamente de 10 μg/ml, 1 h después de aplicar en la vena 500 a 1 000 mg de lactobionato de eritromicina.

La claritromicina oral se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, pero su biodisponibilidad disminuye de 50 a 55% por el metabolismo rápido de "primer paso". Se alcanzan cifras máximas a las 2 h de administrar el fármaco. La claritromicina se administra con o sin alimentos, pero la presentación de liberación prolongada, en dosis de 1 g/día, se debe administrar con los alimentos para mejorar su biodisponibilidad. La concentración máxima constante en el plasma es de 2 a 3 μg/ml y se alcanza 2 h después de administrar 500 mg cada 12 h o entre 2 y 4 h después de administrar dos comprimidos de 500 mg de liberación prolongada al día.

La azitromicina administrada por vía oral se absorbe con rapidez y se distribuye de manera amplia en todo el cuerpo excepto en el líquido cefalorraquídeo. La administración concomitante de antiácidos a base de hidróxido de aluminio y magnesio reduce las cifras máximas del fármaco sérico aunque no su biodisponibilidad global; sin embargo, no debe administrarse con los alimentos. La concentración plasmática máxima después de una dosis inicial de 500 mg es de 0.4 μg/ml, aproximadamente. Si después de la dosis inicial, se administran 250 mg una

vez al día, durante cuatro días, la concentración máxima de equilibrio estable es de 0.24 μg/ml. La azitromicina también existe en una presentación para administración intravenosa. Se alcanzan concentraciones plasmáticas de 3 a 4 μg/ml al final de una administración de 500 mg de azitromicina por vía intravenosa lenta durante una hora.

Distribución. La eritromicina se difunde fácilmente en líquidos intracelulares y puede lograrse actividad antibacteriana en casi todos los sitios, excepto cerebro y líquido cefalorraquídeo; penetra en el líquido prostático, donde alcanza concentraciones de 40% de las correspondientes al plasma. Las cantidades en el exudado del oído medio llegan sólo a 50% de las cifras en suero y de este modo pueden ser demasiado pequeñas para el tratamiento de la otitis media causada por *H. influenzae.* La unión a proteínas es de 70 a 80% en el caso de la eritromicina base, e incluso mayor, es decir, 96%, con el estolato. La eritromicina atraviesa la barrera placentaria y sus concentraciones en plasma fetal son 5 a 20% de las correspondientes a la circulación de la gestante. Las cifras en la leche materna son la mitad de las del suero.

La claritromicina y su metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, se distribuyen ampliamente y alcanzan una concentración intracelular bastante alta en todo el organismo. Su concentración en los tejidos suele ser mayor que su concentración sérica. En el líquido del oído medio la concentración es 50% mayor que la sérica simultánea de la claritromicina y del metabolito activo. La unión de proteínas a la claritromicina varía de 40 a 70% y depende de la concentración.

Las propiedades farmacocinéticas peculiares de la azitromicina incluyen distribución hística amplia y grandes concentraciones del fármaco en el interior de las células (incluidos fagocitos), motivan que sus cifras sean mucho mayores en tejidos o en secreciones que las simultáneas en suero. Los fibroblastos de los tejidos actúan como depósito natural del fármaco *in vivo.* Su fijación proteínica es de 50% a una concentración plasmática reducida y es inversamente proporcional a una mayor concentración.

Eliminación. Sólo 2 a 5% de la eritromicina oral se excreta en la forma activa en orina; la cifra anterior es de 12 a 15% después de goteo intravenoso. El antibiótico se concentra en hígado y se excreta en su forma activa en bilis, líquido que puede contener incluso 250 μg/ml cuando las concentraciones plasmáticas son muy grandes. La semivida plasmática de la eritromicina es de 1.6 h, en promedio. Algunos informes sugieren una mayor semivida en individuos con anuria, pero no se recomienda la disminución sistemática de la dosis en personas con insuficiencia renal. El fármaco no se elimina en cantidades importantes por diálisis peritoneal o hemodiálisis habitual.

La claritromicina se elimina por mecanismos renales y extrarrenales. Se metaboliza en el hígado hasta generar varios metabolitos, de los que el más importante es 14-hidroxiactivo. Las vías metabólicas primarias son la de *N*-desmetilación oxidativa y la hidroxilación en la posición 14. La semivida de la claritromicina y de la 14-hidroxiclaritromicina es de 3 a 7 h, y de 5 a 9 h, respectivamente. El metabolismo es saturable, por lo que la farmacocinética no es directamente proporcional a la dosis; después de administrar una dosis mayor se observa una semivida más prolongada. La cantidad de claritromicina intacta que se excreta por la orina varía de 20 a 40% según las dosis administradas y la presentación (comprimido en comparación con suspensión oral). En la orina, se excreta 10 a 15% adicionales de la dosis en la forma de 14-hidroxiclaritromicina. La farmacocinética de la claritromicina se altera en individuos con disfunción hepática o renal, pero no se necesita ajustar las dosis salvo que la persona tenga grave disfunción renal (depuración de creatinina menor de 30 ml/min).

La azitromicina pasa por una fase de metabolismo hepático moderado hasta generar metabolitos inactivos, pero la excreción por la bilis constituye el mecanismo principal de eliminación. Únicamente 12% del medicamento se excreta intacto en la orina. La semivida de 40 a 68 h es prolongada por la unión y el secuestro extensos en los tejidos.

Aplicaciones terapéuticas. Dependiendo de la naturaleza y gravedad de la infección, la dosis oral habitual de eritromicina (*eritromicina base;* E-MYCIN y otras) en el adulto es de 1 a 2 g/día, dividida en varias dosis iguales casi siempre cada 6 h. Se han publicado casos de buena tolerancia con dosis diarias de eritromicina de hasta 8 g por vía oral durante tres meses. En lo posible, se debe evitar consumir alimentos con la eritromicina base o las fórmulas de estearato, lo que no es necesario con el *estolato de eritromicina* o el *etilsuccinato de eritromicina* (E.E.S., otras). La dosis oral de eritromicina en los niños es de 30 a 50 mg/kg/día, dividido en cuatro porciones; esta dosis se duplica en los casos más graves. No se recomienda su administración intramuscular, por el dolor que causa durante la inyección. Su administración intravenosa se reserva para el tratamiento de las infecciones más graves, como legionelosis. La dosis habitual es de 0.5 a 1 g cada 6 h; se ha utilizado 1 g de gluceptato de eritromicina intravenoso cada 6 h hasta durante cuatro semanas sin observar efectos adversos fuera de tromboflebitis en el sitio de la inyección. También existe *lactobionato de eritromicina* (ERYTHROCIN LACTOBIONATE-I.V.) para su inyección intravenosa.

Claritromicina (BIAXIN FILMTABS, BIAXIN XL FILMTABS y BIAXIN gránulos, para suspensión), por lo común se administra en la forma de un régimen de dos dosis diarias; 250 mg dos veces al día, en niños mayores de 12 años de edad y adultos con infección leve o moderada. Están indicadas dosis mayores, 500 mg dos veces al día, en infecciones más graves como neumonía o cuando el cuadro es causado por microorganismos más resistentes como *H. influenzae.* En estudios clínicos, niños menores de 12 años de edad han recibido 7.5 mg/kg de peso dos veces al día. La presentación de liberación extendida, de 500 mg, se administra como dos comprimidos una vez al día. La claritromicina (500 mg) también se comercializa combinada con *lansoprazol* (30 mg) y *amoxicilina* (1 g) en una sola dosis (PREVPAC) que se administra cada 12 h durante 14 días para erradicar a *H. pylori* y reducir el peligro concomitante de que recurra una úlcera duodenal (*véase* cap. 36).

La azitromicina (ZITHROMAX comprimidos, suspensión oral y polvo para inyección por vía intravenosa) debe administrarse 1 h antes o 2 h después de las comidas, cuando se administra por vía oral. Para la terapéutica ambulatoria de neumonía adquirida en la comunidad, faringitis o infecciones de la piel y de estructuras cutáneas, se administra una dosis de saturación de 500 mg el primer día, después se administran 250 mg/día durante los días dos a cinco. El tratamiento de infección por *M. avium-intracellulare* en enfermos de SIDA, o la profilaxia de la misma, exige dosis más altas: 500 mg/día en combinación con uno o más fármacos para tratamiento, o 1 200 mg una vez a la semana para prevención primaria (Kovacs y Masur, 2000). La azitromicina es útil en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual, ante todo durante el embarazo cuando están contraindicadas las tetraciclinas. El tratamiento de la uretritis no gonocócica ni complicada supuestamente por *C. trachomatis* consta de 1 g de dosis de azitromicina. Esta posología también es eficaz en el chancroide. La azitromicina (1 g a la semana por tres semanas) constituye otra opción en el tratamiento del granuloma inguinal o el linfogranuloma venéreo.

En niños, la dosis recomendada de suspensión de administracion oral en la otitis media aguda y la neumonía es de 10 mg/kg el primer día (máximo, 500 mg) y 5 mg/kg (máximo, 250 mg/día) en los días 2 a 5. La dosis para amigdalitis o faringitis es de 12 mg/kg/día, hasta 500 mg en total, durante cinco días.

***Infecciones por* Mycoplasma pneumoniae.** Los medicamentos preferentes en las infecciones por micoplasma son un macrólido o una tetraciclina. La eritromicina reduce la duración de la fiebre causada por *M. pneumoniae* y abrevia el tiempo en que se normalizan las radiografías de tórax.

Legionelosis. La eritromicina se considera como el medicamento preferente en el tratamiento de la neumonía por *L. pneumophila, L. micdadei* y otras especies de *Legionella.* Por su excelente actividad *in vitro,* concentración superior en los tejidos, facilidad de administrarla una sola vez al día y mayor tolerancia que la eritromicina, la azitromicina (o alguna fluoroquinolona) ha sustituido a la eritromicina como fármaco de primera línea en el tratamiento de la legionelosis (Garey y Amsden, 1999). La dosis recomendada es de 500 mg/día por vía intravenosa u oral durante 10 a 14 días.

***Infecciones por* Chlamydia.** Los macrólidos constituyen un tratamiento eficaz contra las infecciones por clamidia. En los pacientes con infecciones no complicadas uretrales, endocervicales, rectales o del epidídimo se recomienda administrar una sola dosis de 1 g de azitromicina porque es más fácil que el paciente siga el tratamiento. Durante el embarazo se recomienda utilizar eritromicina base, 500 mg cada 6 h durante siete días, como terapéutica de primera línea en las infecciones urogenitales por clamidia. Otra opción es una sola dosis de 1 g de azitromicina por vía oral. En la neumonía por clamidia durante la lactancia y la oftalmía purulenta del recién nacido se prefiere recurrir a la eritromicina base (50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis, durante 10 a 14 días). La azitromicina, 1 g por semana durante tres semanas, es eficaz en los casos de linfogranuloma venéreo.

La neumonía por *Chlamydia pneumoniae* responde a los macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclinas en las dosis utilizadas para la neumonía extrahospitalaria. Sin embargo, no existen estudios comparativos que definan qué medicamento es el más eficaz. Tampoco se ha definido la duración ideal del tratamiento. En la práctica, rara vez se establece un diagnóstico causal específico y la duración del tratamiento, por lo general de siete a 10 días, depende de la respuesta clínica.

Difteria. La administración de 250 mg cada 6 h durante siete días de eritromicina es muy eficaz en las infecciones agudas o para erradicar el estado de portador. También otros macrólidos resultan útiles; no obstante, la experiencia clínica con los demás es insuficiente, por lo cual no están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos para su aplicación en estos casos. La presencia de un antibiótico no altera la evolución de la infección aguda ni el peligro de que surjan complicaciones. En los casos de infección aguda está indicado administrar antitoxina.

Tos ferina. La eritromicina es el fármaco preferente en el tratamiento de la infección por *B. pertussis* y como profilaxia para los familiares y contactos cercanos del enfermo. Un régimen de siete días de duración con estolato de eritromicina (40 mg/kg/día, máximo 1 g/día) es tan eficaz como los regímenes de tratamiento con eritromicina de 14 días de duración tradicionalmente recomendados (Halperin *et al.*, 1997). La claritromicina y la azitromicina también son eficaces (Bace *et al.*, 1999). Si se administra en el comienzo de la evolución de la tos ferina, la eritromicina puede acortar la duración del cuadro clínico. El fármaco ejerce poca influencia en la enfermedad una vez que se alcanzó la etapa paroxística, si bien puede eliminar los microorganismos de la nasofaringe. Es importante obtener material nasofaríngeo para cultivo en toda persona con tos ferina que no mejore con eritromicina porque se han señalado casos de resistencia al antibiótico.

Infecciones por estreptococos. La laringitis, escarlatina, erisipelas, así como celulitis por *S. pyogenes* y neumonía por *S. pneumoniae* muestran respuesta a los macrólidos. Son alternativas útiles para tratar personas con alergia grave a la penicilina. Lamentablemente, se encuentran cada vez más cepas resistentes a macrólidos. Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina tienen muchas probabilidades de ser también resistentes a macrólidos.

Infecciones estafilocócicas. La eritromicina ha sido un fármaco alternativo para la terapéutica de infecciones relativamente menores causadas por *S. aureus* sensible o resistente a penicilina. Sin embargo, muchas cepas de *S. aureus,* incluso aislados adquiridos en la comunidad, son resistentes a los macrólidos, de modo que ya no puede confiarse en estos fármacos a menos que se haya documentado sensibilidad *in vitro*.

***Infecciones por* Campylobacter.** La administración oral de 250 a 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante siete días apremia la erradicación de *Campylobacter jejuni* de las heces, en el tratamiento de la gastroenteritis causada por él, y aminora la duración de los síntomas. La disponibilidad de fluoroquinolonas, que son muy activas contra especies de *Campylobacter* y otros microorganismos patógenos entéricos, ha suprimido en gran parte la necesidad de eritromicina para esta enfermedad en adultos. La eritromicina aún es útil para la terapéutica de gastroenteritis por *Campylobacter* en niños.

***Infección por* Helicobacter pylori.** La claritromicina, 500 mg, con omeprazol, 20 mg, y amoxicilina, 1 g, administrados cada uno dos veces al día durante 10 a 14 días, es un tratamiento eficaz para enfermedad ulcerosa péptica causada por *H. pylori* (Peterson *et al.*, 2000). Se han estudiado otros regímenes, algunos eficaces como tratamiento durante siete días. Los regímenes más eficaces por lo general comprenden tres fármacos, uno de los cuales regularmente es la claritromicina (*véase* cap. 36).

Tétanos. La administración oral de 500 mg de eritromicina cada 6 h durante 10 días puede erradicar a *Clostridium tetani* en personas con tétanos, y que son alérgicas a la penicilina. Sin embargo, los aspectos fundamentales del tratamiento son el desbridamiento, el apoyo fisiológico, el uso de antitoxina tetánica y el control farmacológico del opistótonos.

Sífilis. La eritromicina se ha utilizado para el tratamiento de la sífilis temprana en alérgicos a la penicilina, pero ya no se recomienda. Las

tetraciclinas son la alternativa recomendada en pacientes con alergia a la penicilina. Durante el embarazo se recomienda desensibilizar a las pacientes a la penicilina.

Infecciones por micobacterias. La claritromicina o la azitromicina se recomiendan como tratamiento de primera línea para la profilaxia y terapéutica de infección diseminada causada por *M. avium-intracellulare* en enfermos de SIDA, y de enfermedad pulmonar en pacientes no infectados por VIH (Kovacs y Masur, 2000). La azitromicina (1 200 mg una vez a la semana) o la claritromicina (500 mg dos veces al día) se recomiendan para prevención primaria en pacientes con SIDA que muestran menos de 50 células CD4/μl. No debe utilizarse monoterapia para la terapéutica de enfermedad activa ni para prevención secundaria en personas con SIDA. Un esquema combinado eficaz es la claritromicina (500 mg cada 12 h) con etambutol (15 mg/kg/día) con o sin rifabutina. La azitromicina (500 mg una vez al día) puede utilizarse en lugar de la claritromicina, pero esta última parece ser un poco más eficaz (Ward *et al.*, 1998). La claritromicina también se ha utilizado con minociclina para el tratamiento de infección por *Mycobacterium leprae* en lepra lepromatosa.

Otras infecciones. La claritromicina y la azitromicina se han utilizado en el tratamiento de encefalitis por toxoplasmosis y de diarrea debida a *Cryptosporidium* en personas con SIDA. Se carece de estudios clínicos rigurosos que demuestren eficacia de los macrólidos para estas infecciones.

Aplicaciones profilácticas. La penicilina es el fármaco preferente para la profilaxia de la fiebre reumática recurrente. En las personas alérgicas a la penicilina la alternativa es la eritromicina.

La eritromicina se ha recomendado como una alternativa para la penicilina en pacientes alérgicos para prevenir endocarditis bacteriana después de procedimientos odontológicos o en las vías respiratorias. La clindamicina ha reemplazado a la eritromicina para uso en pacientes alérgicos a la penicilina. También puede utilizarse la claritromicina o la azitromicina como una dosis única de 500 mg (Dajani *et al.*, 1997).

Efectos adversos. Sólo en raras ocasiones surgen efectos adversos graves por la eritromicina y entre las reacciones alérgicas observadas están fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas, solas o combinadas; las manifestaciones mencionadas desaparecen poco después de interrumpir el tratamiento. La hepatitis colestásica es el efecto adverso más notable; es causada más bien por el estolato de eritromicina y sólo en infrecuentes ocasiones, por el etilsuccinato o el estearato. La enfermedad comienza entre el décimo y el vigésimo días del tratamiento y se caracteriza al principio por náusea, vómito y cólicos abdominales. El dolor suele parecerse al de la colecistitis aguda y a veces se ha efectuado cirugía innecesaria. Los síntomas son seguidos poco después por ictericia que en ocasiones conlleva fiebre, leucocitosis, eosinofilia y mayor acción de las transaminasas en plasma. La biopsia de hígado señala colestasis, infiltración periporta por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, y a veces necrosis de los hepatocitos vecinos. Todas las manifestaciones suelen desaparecer luego de días de interrumpir la farmacoterapia y casi nunca se prolongan. El síndrome puede constituir una reacción de hipersensibilidad al éster de estolato.

La administración oral de eritromicina y, sobre todo, dosis grandes, suele acompañarse de molestias epigástricas que llegan a ser muy intensas. La administración intravenosa de eritromicina puede causar síntomas similares, como cólicos abdominales, náusea, vómito y diarrea. La eritromicina puede estimular la motilidad gastrointestinal al actuar sobre receptores de motilina. Gracias a esta propiedad, la eritromicina se utiliza en el posoperatorio para fomentar el peristaltismo; se le ha explotado para apresurar el vaciamiento gástrico en los pacientes con gastroparesia (*véase* cap. 37). Los síntomas gastrointestinales dependen de la dosis y surgen con mayor frecuencia en niños y en adultos jóvenes; pueden ser disminuidos al prolongar el lapso de venoclisis a 1 h o con el tratamiento previo a base de glucopirrolato (Bowler *et al.*, 1992). El goteo intravenoso en dosis de 1 g, aun cuando se disuelve en gran volumen de solución, suele ocasionar tromboflebitis y ésta puede llevarse al mínimo al hacer que la velocidad de goteo sea lenta.

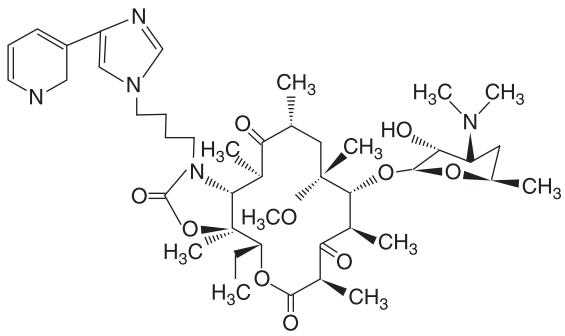
Se ha señalado que la eritromicina causa arritmias, incluida la prolongación del intervalo QT con taquicardia ventricular. Casi todos los pacientes con tal problema tenían una cardiopatía de base, o las arritmias aparecían con la farmacoterapia por combinación que incluía eritromicina (p. ej., *cisaprida* o *terfenadina* y eritromicina) (*véase* cap. 34).

La deficiencia auditiva transitoria (hipoacusia) es una complicación posible del tratamiento con eritromicina y se ha observado después de administrar por vía intravenosa grandes dosis del gluceptato o del lactobionato (4 g/día) o de ingerir altas dosis del estolato.

Interacciones medicamentosas. Tanto la eritromicina como la claritromicina inhiben a CYP3A4 y poseen interacciones farmacológicas considerables (Periti *et al.*, 1992). La eritromicina potencia los efectos de la *carbamazepina*, corticosteroides, *ciclosporina*, *digoxina*, alcaloides de ergotamina, *teofilina*, *triazolam*, *valproato* y warfarina, quizá al interferir con el metabolismo de estos fármacos gobernado por la CYP (*véase* cap. 3). La claritromicina es muy similar desde el punto de vista estructural a la eritromicina y tiene un perfil parecido de interacciones farmacológicas. La azitromicina, que difiere de la eritromicina y la claritromicina por su estructura en forma de anillo de lactona de 15 miembros, y la *diritromicina*, que tiene un anillo de lactona de 14 miembros de acción más prolongada análogo al de la eritromicina, carecen de estas interacciones farmacológicas. No obstante, se debe tener precaución cuando se utiliza azitromicina combinada con otros fármacos que interactúan con la eritromicina.

CETÓLIDOS (TELITROMICINA)

Origen y química. Los cetólidos son derivados semisintéticos de la eritromicina (Ackermann y Rodloff, 2003) y el único miembro del grupo de uso aprobado hasta ahora es la *telitromicina* (KETEK). La telitromicina difiere de la eritromicina en que un grupo 3-ceto sustituye a la α-L-cladinosa del anillo de macrólido de 14 miembros y además existe un carbamato sustituido en C11 y C12. Estas modificaciones determinan que los cetólidos sean menos sensibles a los mecanismos gobernados por la metilasa *(erm)* y por emisión (*mef* o *msr*) de resistencia. Por consiguiente, los cetólidos son activos contra un grupo de cepas grampositivas resistentes a los macrólidos. La fórmula estructural de la telitromicina es:



TELITROMICINA

Actividad antibacteriana. Los cetólidos y los macrólidos poseen propiedades antibacterianas muy semejantes. La telitromicina es activa contra estafilococo, estreptococo, *S. pneumoniae*, especies de *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, micoplasma, clamidia y *Legionella*. Es un poco más activa por peso que la eritromicina. Los límites de la MIC para la telitromicina son de ≤0.25 μg/ml para *S. aureus*, ≤1 μg/ml para *S. pneumoniae* y ≤4 μg/ml para *H. influenzae.*

Mecanismo de acción y resistencia. Los cetólidos y macrólidos tienen el mismo objetivo ribosómico. La diferencia principal entre ambos es que las modificaciones estructurales de los cetólidos neutralizan los mecanismos habituales de resistencia que restan eficacia a los macrólidos (Nilius y Ma, 2002). La introducción de la función 3-ceto convierte a un macrólido inductor de metilasa en un cetólido no inductor. Este fragmento, además, impide la emisión del fármaco, quizá al generar un sustrato menos deseable. La sustitución de carbamato en C11 y C12 aumenta la fijación del objetivo ribosómico, aun cuando exista mutilación de este sitio al introducir otra interacción del cetólido con el ribosoma. Por tanto, las cepas productoras de metilasa inducible y constitutiva de *S. pneumoniae* son sensibles a la telitromicina. Sin embargo, las cepas de *S. aureus* y *S. pyogenes* productoras de metilasa constitutiva son resistentes a la telitromicina gracias a que la fuerza de la interacción entre el cetólido y el sitio fijador ribosómico metilado es insuficiente para superar la resistencia. Es posible seleccionar productores de metilasa constitutiva a partir de las cepas con fenotipo *erm* inducible.

Absorción, distribución y excreción. La telitromicina se comercializa en forma de comprimidos de 400 mg que se administran por vía oral. No existe presentación parenteral. Este medicamento es bastante bien absorbido con una biodisponibilidad aproximada de 60%. Su concentración sérica máxima, que es de 2 μg/ml después de una sola dosis oral de 800 mg, se alcanza en los primeros 30 min a 4 h. Su semivida es de 9.8 h, de manera que se puede administrar una sola vez al día. Las proteínas séricas, en particular la albúmina, fijan entre 60 y 70% del medicamento. Penetra bastante bien en la mayor parte de los tejidos, que excede la concentración plasmática de dos a 10 veces más. La telitromicina se concentra en los macrófagos y leucocitos, donde la concentración de 40 μg/ml (500 veces mayor que la concentración plasmática simultánea) se mantiene durante 24 h después de administrar la dosis. Este fármaco se elimina principalmente por metabolismo hepático, 50% por metabolismo de CYP3A4 y 50% por metabolismo independiente de CYP. No es necesario ajustar la dosis cuando existe insuficiencia hepática o insuficiencia renal leve o moderada. Aún no se establece la dosis para los pacientes con una depuración de creatinina menor de 30 ml/min, aunque quizá conviene reducirla (Shi *et al.*, 2004).

Aplicaciones terapéuticas. En vista de su espectro de actividad y de que su eficacia es muy similar a la de otros fármacos, la telitromicina ha sido aprobada para el tratamiento de las infecciones respiratorias, incluso la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (esquema de cinco días), sinusitis bacteriana aguda (esquema de cinco días) y neumonía extrahospitalaria (esquema de siete a 10 días). Aunque no está indicada para el tratamiento de la neumonía o bacteriemia graves, casi 90% de los pacientes con bacteriemia neumocócica logró curación clínica después del tratamiento con este fármaco. En los estudios previos a la comercialización de la telitromicina de neumonía extrahospitalaria por diversas cepas multirresistentes de *S. pneumoniae* (resistentes a penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas o trimetoprim-sulfametoxazol), más de 90% de los pacientes obtuvo la curación.

Efectos adversos. La telitromicina suele ser bastante bien tolerada. Sus efectos secundarios más frecuentes son náusea, vómito y diarrea y tienen una frecuencia de 3 a 10% de los esquemas terapéuticos. En 1% de los casos aparecen alteraciones visuales por acomodación lenta, en particular visión borrosa, dificultad para enfocar y diplopía. También se han publicado algunos casos de disfunción hepática reversible con elevación de las transaminasas o hepatitis. Asimismo se han producido algunos casos de colitis seudomembranosa. La telitromicina no se recomienda como tratamiento habitual en los pacientes con miastenia grave porque se han publicado casos en que la enfermedad empeora al administrar este fármaco.

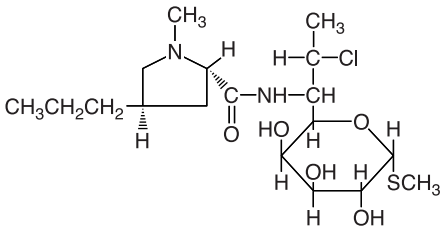
La telitromicina induce en ocasiones prolongación importante del QTc y aumenta el riesgo de arritmias ventriculares en los pacientes predispuestos (*véase* cap. 34). No debe utilizarse en pacientes con síndrome de QT largo, hipopotasiemia o hipomagnesiemia no corregidas, bradicardia grave o en los que toman ciertos antiarrítmicos (p. ej., *quinidina, procainamida, amiodarona*) u otros medicamentos que alargan el QTc (p. ej., cisaprida, *pimozide*).

La telitromicina posee varias interacciones farmacológicas importantes semejantes a las de la eritromicina. Es tanto sustrato como inhibidor potente de CYP3A4. Su administración concomitante con rifampicina, que es un inductor potente de la CYP, reduce 80% la concentración sérica telitromicina. Los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., *itraconazol*) aumentan

la concentración sérica máxima de telitromicina. Además, aumenta la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4 (p. ej., pimozida, cisaprida, *midazolam*, estatinas, ciclosporina, fenilhidantoína). Asimismo, la telitromicina aumenta la concentración sérica máxima de *metoprolol* y digoxina.

CLINDAMICINA

Propiedades químicas. La clindamicina es un derivado del ácido *trans*-L-4-*n*-propilhigrínico, un aminoácido que está unido a un derivado de una octosa que contiene azufre. Es un congénere de la *lincomicina* y su fórmula estructural es la siguiente:



CLINDAMICINA

Mecanismo de acción. La clindamicina se liga exclusivamente a la subunidad 50S de ribosomas bacterianos y suprime la síntesis proteínica. Clindamicina, eritromicina y cloranfenicol no guardan semejanza estructural, pero todos actúan en ese sitio muy cercanos entre sí (figs. 46-2 y 46-3), y la unión de uno de los tres a dicho ribosoma puede inhibir la interacción de los demás. No hay datos clínicos que apoyen la administración conjunta de los tres antibióticos. La resistencia a macrólidos debida a metilación ribosómica por enzimas codificadas por *erm* también puede producir resistencia a la clindamicina. No obstante, dado que esta última no es un inductor de la metilasa, sólo hay resistencia cruzada si la enzima se produce de manera constitutiva. La clindamicina no es un sustrato para bombas de flujo de salida de macrólidos, y las cepas resistentes a macrólidos mediante este mecanismo son sensibles a la clindamicina. Las alteraciones del metabolismo originan en ocasiones resistencia a la clindamicina (Bozdogan *et al.*, 1999).

Actividad antibacteriana. Las cepas bacterianas son sensibles a la clindamicina en concentraciones inhibidoras mínimas de ≤0.5 μg/ml. En general, la clindamicina es similar a la eritromicina en su actividad *in vitro* contra cepas susceptibles de neumococos, *S. pyogenes* y estreptococos *viridans*. Noventa por ciento o más de las cepas de estreptococos, incluso algunas resistentes a macrólidos, aún es sensible a la clindamicina con MIC de menos de 0.5 μg/ml (Doern *et al.*, 1998). Las cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina suelen ser sensibles a la clindamicina, pero las de *S. aureus* resistentes a meticilina y los estafilococos coagulasanegativos suelen mostrar resistencia.

La clindamicina es más activa que la eritromicina o la claritromicina contra bacterias anaerobias y, sobre todo, *B. fragilis;* algunas cepas son inhibidas por menos de 0.1 μg/ml, y la mayor parte son bloqueadas por 2 μg/ml. Las concentraciones inhibidoras mínimas de otros anaerobios son: *Bacteroides melaninogenicus*, 0.1 a 1 μg/ml; *Fusobacterium* menor de 0.5 μg/ml (no obstante que todas las cepas de *Fusobacterium varium* son resistentes); *Peptostreptococcus* menor de 0.1 a 0.5 μg/ml; *Peptococcus*, 1 a 100 μg/ml (10% de las cepas son resistentes), y *C. perfringens*, menor de 0.1 a 8 μg/ml. De 10 a 20% de especies de clostridios diferentes de *C. perfringens* son resistentes. Se observa resistencia creciente a la clindamicina en especies de *Bacteroides* (Hedberg y Nord, 2003). Las cepas de *Actinomyces israelii* y *Nocardia asteroides* son sensibles. Básicamente todos los bacilos aerobios gramnegativos tienen resistencia.

En cuanto a los microorganismos atípicos y parásitos, *M. pneumoniae* es resistente y especies de *Chlamydia* tienen una sensibilidad variable aunque no se ha establecido la importancia clínica de este fenómeno. Las combinaciones de clindamicina con *primaquina* y clindamicina con *pirimetamina* constituyen esquemas de segunda línea para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y encefalitis por *T. gondii*, respectivamente. Se ha utilizado para el tratamiento de la babesiosis.

Absorción, distribución y excreción. ***Absorción.*** La clindamicina oral se absorbe casi por completo, y antes de 1 h de haber consumido 150 mg se alcanzan cifras plasmáticas máximas de 2 a 3 μg/ml. La presencia de alimento en el estómago no disminuye mayormente la absorción. La semivida del antibiótico es de unas 2.9 h, de modo que si se administra a intervalos de 6 h cabe prever una acumulación pequeña del fármaco.

El palmitato de clindamicina, un preparado oral para niños, es un profármaco inactivo, pero el éster se hidroliza rápidamente *in vivo*. Su rapidez y magnitud de absorción son semejantes a los de la clindamicina. Después de varias dosis orales a intervalos de 6 h, en niños, se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de 2 a 4 μg/ml con la administración de 8 a 16 μg/kg de peso.

El éster de fosfato de la clindamicina que se administra por vía parenteral también se hidroliza rápidamente *in vivo* hasta formar el compuesto original activo. Después de inyección intramuscular no se obtienen cifras máximas en plasma antes de 3 h en adultos, y de 1 h en niños; las cifras en cuestión son de 6 μg/ml después de una inyección de 300 mg, y de 9 μg/ml después de una dosis de 600 mg en adultos.

Distribución. La clindamicina se distribuye ampliamente en muchos líquidos y tejidos corporales incluidos los huesos, pero no se alcanzan concentraciones notables en el líquido cefalorraquídeo a pesar de estar inflamadas las meninges. Es posible alcanzar concentraciones que bastan para tratar toxoplasmosis cerebral (Gatti *et al.*, 1998). El fármaco cruza fácilmente la barrera placentaria. Se sabe que 90% o más de clindamicina se liga a proteínas plasmáticas. Este medica-

mento se acumula en polimorfonucleares y macrófagos alveolares y también en los abscesos.

Excreción. Sólo alrededor de 10% de la clindamicina administrada se excreta intacta por la orina; en heces se hallan cantidades pequeñas. Sin embargo, su actividad antimicrobiana persiste en los excrementos durante cinco días o más después de interrumpir la aplicación parenteral; la proliferación de microorganismos sensibles a clindamicina en el contenido del colon puede continuar suprimida incluso durante dos semanas.

La clindamicina es inactivada por metabolismo hasta la formación de *N*-demetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina que se excretan por orina y bilis. Se observa acumulación del antibiótico en individuos con insuficiencia hepática grave, en cuyo caso es necesario ajustar la dosis.

Aplicaciones terapéuticas. La dosis de clindamicina por vía oral (*clorhidrato de clindamicina;* CLEOCIN) para adultos es de 150 a 300 mg cada 6 h; en infecciones graves, de 300 a 600 mg con la misma periodicidad. Los niños deben recibir 8 a 12 mg/kg/día de *clorhidrato de palmitato de clindamicina* (CLEOCIN PEDIATRIC) divididos en tres o cuatro partes (algunos médicos recomiendan 10 a 30 mg/kg/día en seis porciones) o en infecciones graves (13 a 25 mg/kg/día). Sin embargo, los niños que pesan 10 kg o menos deben recibir media cucharadita cafetera de clorhidrato de palmitato de clindamicina (37.5 mg) tres veces al día como dosis mínima.

En infecciones graves por cocos grampositivos aerobios y anaerobios más sensibles (que casi nunca incluyen *B. fragilis*, *Peptococcus*, ni especies de *Clostridium* diferentes de *C. perfringens*) se recomienda la administración intravenosa o intramuscular de 600 a 1 200 mg/día en dos a cuatro porciones iguales para adultos. El *fosfato de clindamicina* (CLEOCIN PHOSPHATE) se distribuye en presentaciones intramuscular o intravenosa. En caso de infecciones más graves y, en particular, aquellas en que se corrobora o sospecha la presencia de *B. fragilis*, *Peptococcus* o especies de *Clostridium* diferentes de *C. perfringens*, como medicamento se ha sugerido la administración parenteral de 1 200 a 2 400 mg/día de clindamicina. Se han administrado incluso 4 800 mg por vía intravenosa en adultos, en dosis diarias. Los niños deben recibir 10 a 40 mg/kg/día en tres a cuatro porciones; en infecciones graves, se recomienda una dosis mínima diaria de 300 mg independientemente del peso corporal.

Diversas infecciones por cocos grampositivos mejorarán con la clindamicina, *pero la alta incidencia de diarrea y la aparición de colitis obligan a limitar su empleo sólo a infecciones en que es netamente superior que otros compuestos*. La clindamicina es en especial útil para combatir infecciones por anaerobios y, sobre todo, las causadas por *B. fragilis.* La clindamicina no ha sido siempre útil en el tratamiento de abscesos cerebrales bacterianos, porque la penetración hacia el LCR es deficiente; se prefiere metronidazol en combinación con penicilina o una cefalosporina de tercera generación.

En un estudio clínico se encontró que la clindamicina (600 mg intravenosos cada 8 h) es mejor que la penicilina (1 millón de U intravenosas cada 4 h; Levison *et al.*, 1983), de manera que la clindamicina ha sustituido a la penicilina como fármaco preferente en el tratamiento de los abscesos pulmonares y las infecciones de pulmón y espacio pleural por anaerobios.

Se ha demostrado que la clindamicina (600 a 1 200 mg por vía intravenosa cada 6 h) en combinación con pirimetamina (una dosis de saturación de 200 mg, seguida de 75 mg por vía oral cada día) y *leucovorín* (ácido folínico, 10 mg/día), es eficaz para el tratamiento agudo de encefalitis causada por *T. gondii* en personas con SIDA. Se ha demostrado que la clindamicina (600 mg por vía intravenosa cada 8 h, o 300 a 450 mg por vía oral cada 6 h para enfermedad menos grave) en combinación con primaquina (15 mg de la base una vez al día), es útil para la terapéutica de casos leves a moderados de neumonía por *P. jiroveci* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

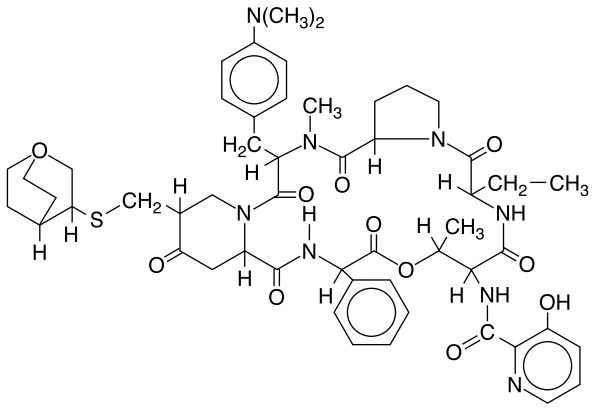
La clindamicina también se presenta en forma de solución, gel o loción tópica (CLEOCIN, otros), así como crema vaginal (CLEOCIN). Es eficaz por vía tópica (u oral) contra acné vulgar y vaginosis bacteriana.

Efectos adversos. La incidencia publicada de diarrea mediante la administración de clindamicina varía de 2 a 20%. Cierta proporción de pacientes (que se ha situado entre 0.01 y 10%) ha presentado colitis seudomembranosa por una toxina de *C. difficile;* dicha colitis se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, fiebre, y moco y sangre en heces. En la exploración proctoscópica se advierten placas blancas o amarillentas en la mucosa del colon. *Este síndrome puede ser fatal.* Por lo común, se cura al interrumpir el uso del fármaco, junto con la administración de metronidazol por vía oral o intravenosa, pero se sabe de recidivas. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo, como los opioides, pueden prolongar y empeorar este cuadro.

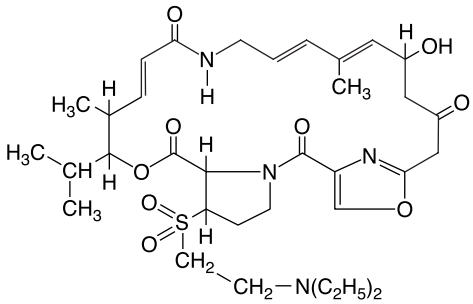
En 10% de los enfermos tratados con clindamicina (aproximadamente), pueden surgir erupciones cutáneas, y a veces son más comunes en individuos con infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Otras reacciones poco habituales incluyen eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson), incremento reversible de la aminotransferasa de aspartato y de la aminotransferasa de alanina, granulocitopenia, trombocitopenia y reacciones anafilácticas. Después de la administración intravenosa del fármaco puede haber tromboflebitis local. La clindamicina inhibe la función neuromuscular y puede potenciar el efecto de algún compuesto de bloqueo neuromuscular que se administra en forma simultánea.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Quinupristina-dalfopristina (SYNERCID) es una combinación de una estreptogramina B quinupristina, con una estreptogramina A, dalfopristina, en una proporción 30:70. Estos compuestos son derivados semisintéticos de pristinamicinas naturales, producidas por *Streptomyces pristinaespiralis.* La *pristinamicina* ha estado disponible en presentación oral en Francia durante más de 30 años para el tratamiento de infecciones estafilocócicas. La quinupristina y la dalfopristina son derivados más solubles de la pristinamicina IA y de la pristinamicina IIA, respectivamente; por tanto, son útiles para administración intravenosa. Sus estructuras químicas son:



QUINUPRISTINA



DALFOPRISTINA

Actividad antibacteriana. La combinación quinupristina-dalfopristina es activa contra cocos grampositivos, incluso *S. pneumoniae*, cepas hemolíticas β y hemolíticas α de estreptococos, *E. faecium* (pero no *E. faecalis*), y estafilococos, tanto positivas como negativas a coagulasa. La combinación es en gran parte inactiva contra gramnegativos, aunque *Moraxella catarrhalis* y especies de *Neisseria* son sensibles. También es activa contra microorganismos que producen neumonía atípica, *M. pneumoniae*, especies de *Legionella* y *Chlamydia pneumoniae*. La combinación es bactericida contra estreptococos y muchas cepas de estafilococos, pero bacteriostática contra *E. faecium*. Las MIC contra cepas de estreptococos, incluso de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina y resistentes a ella, son de 0.25 a 1 µg/ml. Las MIC típicamente son de <1 µg/ml para cepas de estafilococos tanto sensibles como resistentes a meticilina, y para cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina. Las MIC para *E. faecium* son de 1 µg/ml o menos para cepas tanto sensibles como resistentes a vancomicina, pero para *E. faecalis* son de 8 µg/ml o más altas.

Mecanismo de acción. La quinupristina y la dalfopristina son inhibidores de la síntesis de proteína que se unen a la subunidad ribosómica 50S. La primera se une al mismo sitio que los macrólidos, y tiene efecto similar, con inhibición de la elongación de polipéptidos y terminación temprana de la síntesis de proteínas. La segunda se une a un sitio cercano, lo que da por resultado un cambio de conformación en el ribosoma 50S; ello aumenta de manera sinérgica la unión de quinupristina en su sitio blanco. La dalfopristina interfiere de manera directa con la formación de cadenas de polipéptidos. El efecto neto, en muchas especies de bacterias, de la unión cooperativa y sinérgica de estas dos moléculas al ribosoma, es actividad bactericida.

La resistencia a la quinupristina está mediada por los determinantes de resistencia MLS tipo B (p. ej., *ermA* y *ermC* en estafilococos, y *ermB* en enterococos), que codifican una metilasa ribosómica que evita la unión del fármaco a su blanco; o *vgb* o *vgbB*, codificadoras de lactonasas que inactivan a las estreptograminas tipo B (Allignet *et al.*, 1998; Bozdogan y Leclercq, 1999). La resistencia a la dalfopristina está mediada por *vat*, *vatB*, *vatC*, *vatD* y *satA*, que codifican acetiltransferasas que inactivan a las estreptograminas tipo A (Allignet *et al*., 1998; Allignet y El Solh, 1999; Soltani *et al*., 2000), o genes estafilocócicos *vga* y *vgaB*, que codifican proteínas de flujo de salida de unión a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) que bombean compuestos de tipo A hacia afuera de la célula (Allignet *et al.*, 1998; Bozdogan y Leclercq, 1999). Estos determinantes de resistencia se encuentran situados en plásmidos que pueden ser transferibles por medio de movilización conjugativa (Allignet *et al.*, 1998). La resistencia a la quinupristina-dalfopristina siempre se relaciona con un gen que codifica resistencia para estreptograminas tipo A. También puede haber genes que codifican resistencia a estreptograminas de tipo B, pero, solos, son insuficientes para producir resistencia. Sin embargo, los genes *erm* que codifican metilasa pueden hacer a la combinación bacteriostática en lugar de bactericida, lo que hace que sea ineficaz en ciertas infecciones en que la curación exige actividad bactericida, como la endocarditis.

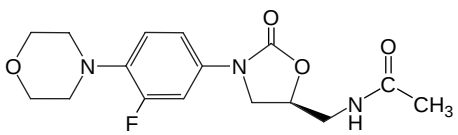
Absorción, distribución y excreción. La combinación quinupristina-dalfopristina sólo se administra por vía intravenosa lenta durante por lo menos 1 h. Es incompatible con solución salina y heparina, y debe disolverse en glucosa al 5% en agua. Las concentraciones séricas máximas de estado estable en voluntarios varones sanos son cercanas a 3 µg/ml de quinupristina y 7 µg/ml de dalfopristina, con una dosis de 7.5 mg/kg administrada cada 8 h. La semivida es de 0.85 h para la quinupristina, y de 0.7 h para la dalfopristina. El volumen de distribución es de 0.87 L/kg para la quinupristina y de 0.71 L/kg para la dalfopristina. El metabolismo hepático mediante conjugación es el principal medio de depuración para ambos compuestos; 80% de una dosis administrada se elimina por excreción biliar. La eliminación renal del compuesto activo explica la mayor parte de la restante. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La diálisis o la hemodiálisis no altera de manera importante la farmacocinética. El área bajo la curva de concentración de componente activo y sus metabolitos está aumentada hacia 180% para la quinupristina y 50% para la dalfopristina en sujetos con insuficiencia hepática. No se recomienda ajustar la dosis, a menos que el paciente sea incapaz de tolerar el fármaco, en cuyo caso la frecuencia de administración debe extenderse de 8 a 12 horas.

Aplicaciones terapéuticas. La combinación quinupristina-dalfopristina está aprobada en Estados Unidos para la terapéutica de infecciones causadas por cepas de *E. faecium* resistentes a la vancomicina, e infecciones de la piel y de estructuras cutáneas, complicadas, causadas por cepas de *S. aureus* o *S. pyogenes* sensibles a meticilina (Nichols *et al.*, 1999). En Europa también está aprobada para el tratamiento de neumonía intranosocomial y de infecciones causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (Fagon *et al.*, 2000). En estudios sin asignación aleatoria y sin grupo testigo, las tasas de curación clínica y microbiológica para diversas infecciones causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina fueron cercanas a 70% con quinupristina-dalfopristina a una dosis de 7.5 mg/kg cada 8 a 12 h (Moellering *et al.*, 1999). La quinupristina-dalfopristina debe reservarse para tratamiento de infecciones graves causadas por grampositivos resistentes a múltiples fármacos, como *E. faecium* resistente a vancomicina.

Efectos adversos. Los efectos secundarios más frecuentes son fenómenos relacionados con la administración intravenosa lenta, como dolor y flebitis en el sitio de administración, así como artralgias y mialgias. La flebitis y el dolor pueden reducirse por medio de administración del fármaco a través de un catéter venoso central. Las artralgias y mialgias, que tienen más probabilidades de ser un problema en pacientes con insuficiencia hepática y quizá se deban a la acumulación de metabolitos, se tratan al reducir la frecuencia de administración a cada 12 h. La quinupristina-dalfopristina inhibe a CYP3A4. La administración concomitante de otros sustratos de CYP3A4 (*véase* cap. 3) con quinupristina-dalfopristina eleva la presión arterial y tiene efectos adversos considerables. Algunos ejemplos son los antihistamínicos (p. ej., *azelastina* y *clemastina*); algunos anticonvulsivos (p. ej., *fosfenilhidantoína* y *felbamato*), macrólidos; algunas fluoroquinolonas (p. ej., *moxifloxacina* y *cetoconazol*); algunos antipalúdicos (como *cloroquina, mefloquina* y *quinina*); algunos antidepresivos (p. ej., *fluoxetina, imipramina, venlafaxina*); algunos antipsicóticos (p. ej., *haloperidol, risperidona* y *quetiapina*); *tacrolimús* y *doxepina*. Cuando se utilizan medicamentos cuya ventana terapéutica tóxica es reducida o fármacos que alargan el intervalo QTc, se debe tener especial cuidado y vigilancia.

LINEZOLID

El linezolid (ZYVOX) es un antibiótico sintético de la clase de la oxazolidinona (Clemett y Markham, 2000; Diekema y Jones, 2000; Hamel *et al.*, 2000). Su estructura química es la siguiente:



LINEZOLID

Actividad antibacteriana. El linezolid es activo contra grampositivos, entre ellos estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios y bastones como especies de *Corynebacterium* y *Listeria monocytogenes*. Tiene poca actividad contra casi todas las bacterias aerobias o anaerobias gramnegativas. Es bacteriostático contra enterococos y estafilococos, y bactericida contra estreptococos. Las MIC son de ≤2 μg/ml contra cepas de *E. faecium, E. faecalis, S. pyogenes, S. pneumoniae* y cepas *viridans* de estreptococos. Las MIC son de ≤4 μg/ml para cepas de *S. aureus* y estafilococos negativos a coagulasa. *Mycobacterium tuberculosis* muestra sensibilidad moderada con MIC de 2 μg/ml. Debido a su mecanismo de acción singular, el linezolid es activo contra cepas resistentes a muchos otros fármacos, incluso cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, de estafilococos resistentes a meticilina y con sensibilidad intermedia a la vancomicina, y cepas de enterococos resistentes a esta última.

Mecanismo de acción. El linezolid inhibe la síntesis de proteínas al unirse al sitio P de la subunidad ribosómica 50S e impidiendo la formación del complejo mayor fMet-tRNA ribosómico que inicia la síntesis de proteínas. Como ya se mencionó, no existe resistencia cruzada con otras clases de fármacos. La resistencia en el enterococo y estafilococo se debe a mutaciones puntuales del rRNA 23S (Wilson *et al.*, 2003). Las bacterias poseen copias múltiples de los genes rRNA 23S, de manera que para que haya resistencia se necesitan mutaciones en dos o más copias.

Absorción, distribución y excreción. El linezolid se absorbe bien luego de administrarse por vía oral. Puede administrarse independientemente de los alimentos. Con una disponibilidad por vía oral que se aproxima a 100%, la posología de los preparados oral e intravenoso es la misma. Las concentraciones séricas máximas promedian 12 a 14 μg/ml 1 a 2 h después de una dosis única de 600 mg en adultos, y alrededor de 20 μg/ml a condición estable con administración cada 12 h. La semivida es de aproximadamente 4 a 6 h. El linezolid está unido a proteínas 30%, y se distribuye ampliamente hacia tejidos bien regados, con un volumen de distribución de 0.6 a 0.7 L/kilogramo.

El linezolid es degradado por oxidación no enzimática hasta formar ácido aminoetoxiacético e hidroxietil glicina. Cerca de 80% de la dosis de linezolid aparece en la orina, 30% en forma de compuesto activo y 50% como los dos productos primarios de oxidación. Diez por ciento de las dosis administradas aparece como productos de oxidación en las heces. La concentración sérica y la semivida del compuesto original no se modifican en grado considerable en los casos de insuficiencia renal, pero en la insuficiencia renal se acumulan los productos de la oxidación y la semivida aumenta en 50 a 100%. No se conoce la importancia clínica de este fenómeno y en la actualidad no se recomienda ajustar la dosis en los casos de insuficiencia renal. Tanto el linezolid como sus productos de degradación se eliminan por diálisis, de manera que se debe administrar después de la hemodiálisis.

En una publicación se observó una concentración terapéutica sostenida de linezolid en el líquido de la diálisis peritoneal al administrar 600 mg orales de linezolid cada 12 horas (DePestel *et al.*, 2003).

Aplicaciones terapéuticas. El linezolid está aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina; neumonía intranosocomial causada por cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina y resistentes a esta última; neumonía adquirida en la comunidad causada por cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina; infecciones cutáneas y de la estructura de la piel complicadas, causadas por estreptococos y por cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina y resistentes a esta última, e infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel no complicadas (Clemett y Markham, 2000). En estudios no comparativos, el linezolid (600 mg dos veces al día) ha generado tasas de curación clínica y microbiológica dentro del límite de 85 a 90% en el tratamiento de diversas infecciones (de tejidos blandos, de las vías urinarias y bacteriemia) causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina. Una dosis de 200 mg dos veces al día fue menos eficaz, con una tasa de curación clínica cercana a 75%, y una de curación microbiológica de sólo 59%. Por tanto, se debe administrar una dosis de 600 mg cada 12 h para tratar las infecciones por enterococos. El esquema de 400 mg cada 12 h se reserva únicamente para el tratamiento de las infecciones cutáneas no complicadas.

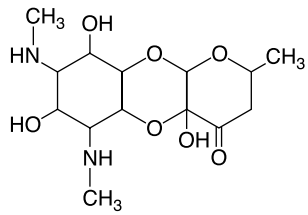
En estudios aleatorios y comparativos, el índice de curación con linezolid (casi 60%) fue similar al de la vancomicina en los casos de neumonía hospitalaria por *S. aureus* resistente o sensible a la meticilina (Rubinstein *et al.*, 2001; Wunderink *et al.*, 2003a). En un análisis posterior se observó que el linezolid quizá es mejor que la vancomicina en los casos de neumonía hospitalaria por *S. aureus* resistente a la meticilina, pero este dato debe confirmarse en un estudio aleatorio prospectivo (Wunderink *et al.*, 2003b). Asimismo, se observó que la eficacia del linezolid es semejante a la de la oxacilina o vancomicina en las infecciones cutáneas y la mayor parte de los casos con demostración microbiológica son causados por *S. aureus.* Pocos pacientes con bacteriemia por *S. aureus* han recibido tratamiento, pero al parecer el linezolid es tan eficaz como la vancomicina para las cepas resistentes a la meticilina. Asimismo, el linezolid es una opción eficaz en los pacientes con infecciones por *S. aureus* resistentes a la meticilina que no responden al tratamiento con vancomicina o cuyas cepas aisladas poseen una sensibilidad reducida a la vancomicina (Howden *et al.*, 2004). El linezolid es bacteriostático para los estafilococos y estreptococos. Probablemente no se debe utilizar cuando existe sospecha de endocarditis.

El linezolid debe reservarse como opción para el tratamiento de las infecciones causadas por alguna cepa multirresistente. No se debe aplicar cuando es probable que otro fármaco sea eficaz (p. ej., neumonía hospitalaria, aunque tiene una indicación). El uso indiscriminado y el sobreuso apremiarán la selección de cepas resistentes y la pérdida de este medicamento tan útil en la actualidad.

Efectos adversos. Al parecer este medicamento es bastante bien tolerado y sus efectos secundarios casi siempre son mínimos (p. ej., molestias digestivas, cefalalgia, eritema). No obstante, se han publicado algunos casos de mielosupresión, con anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia. En 2.4% de los pacientes que reciben linezolid se ha observado trombocitopenia o una reducción considerable de la cuenta plaquetaria, que es directamente proporcional a la duración del tratamiento. En los pacientes con riesgo hemorrágico, trombocitopenia preexistente o trastornos intrínsecos o adquiridos de la función plaquetaria (incluso los que pueden ser producidos por otros medicamentos concomitantes) en los pacientes que reciben esquemas terapéuticos con duración mayor de dos semanas es importante vigilar la cuenta plaquetaria. El linezolid es un inhibidor débil e inespecífico de la monoaminooxidasa. Los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con algún medicamento adrenérgico o serotoninérgico o que consumen más de 100 mg/día de tiramina experimentan en ocasiones palpitaciones, cefalalgia o crisis hipertensiva. También se han publicado casos de neuropatía periférica y óptica, que parece ser reversible al suspender el medicamento. El linezolid no es sustrato ni inhibidor del citocromo P450.

ESPECTINOMICINA

Fuente y propiedades químicas. La *espectinomicina* es un antibiótico producido por *Streptomyces spectabilis.* Se trata de un aminociclitol cuya fórmula estructural es:



ESPECTINOMICINA

Actividad y mecanismo antibacteriano. La espectinomicina es activa contra diversas especies de bacterias gramnegativas, pero es inferior a otros fármacos a los que son sensibles dichos microorganismos. *Su único uso terapéutico es contra la gonorrea causada por cepas resistentes a fármacos de primera elección o ante alguna contraindicación para su empleo.*

La espectinomicina inhibe en forma selectiva la síntesis proteínica en bacterias gramnegativas. Se liga a la subunidad ribosómica 30S y actúa en ella. Su acción posee semejanza a la de los aminoglucósidos; sin embargo, la espectinomicina no es bactericida ni causa "lectura equivocada" del RNA mensajero. La resistencia bacteriana es gobernada por mutaciones en el RNA ribosómico 16S o por la modificación del fármaco a través de la adenililtransferasa (Clark *et al.*, 1999).

Absorción, distribución y excreción. La espectinomicina se absorbe rápidamente después de inyección intramuscular. Una sola dosis de 2 g produce cifras plasmáticas máximas de 100 μg/ml a la hora. Ocho horas después de la inyección, la concentración es de 15 μg/ml. El fármaco no se liga en grado importante a proteínas plasmáticas y toda la dosis administrada se recupera en la orina en término de 48 horas.

Aplicaciones terapéuticas. Los *Centers for Disease Control and Prevention* recomiendan *ceftriaxona, cefixima, ciprofloxacina, ofloxacina* o *levofloxacina* para el tratamiento de infección gonocócica no complicada (*Centers for Disease Control and Prevention,* 2002). Sin embargo, se recomienda a la espectinomicina como una alternativa para pacientes que no toleran los antibióticos lactámicos β y las quinolonas o que son alérgicos a ellos. La espectinomicina también resulta eficaz durante el embarazo en mujeres que no toleran los lactámicos β y en quienes pueden estar contraindicadas las quinolonas. La dosis indicada para varones y mujeres es una sola inyección intramuscular profunda de 2 g. Una de

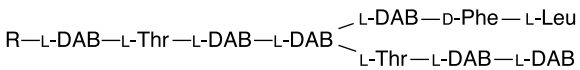
las desventajas de dicho régimen es que la espectinomicina no tiene efecto en la sífilis en incubación o establecida, ni es activa contra especies de *Chlamydia*. También es menos eficaz para infecciones faríngeas y deben obtenerse cultivos de vigilancia para documentar la curación.

Efectos adversos. La espectinomicina en una sola inyección intramuscular produce pocos efectos adversos importantes. Después de dosis únicas se han observado urticaria, escalofríos, fiebre y mareo, náusea e insomnio. La inyección puede ser dolorosa.

POLIMIXINA B Y COLISTINA

Dada su extraordinaria nefrotoxicidad por vía parenteral, en la actualidad rara vez se utilizan. En tal caso se administran por vía tópica.

Origen y química. Las polimixinas, descubiertas en 1947, son un grupo de antibióticos muy similares entre sí, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa*. La *colistina* es producida por *Bacillus (Aerobacillus) colistinus*. Estos fármacos son detergentes catiónicos formados por péptidos relativamente simples y básicos con una masa molecular aproximada de 1 000 daltones. La fórmula estructural de la polimixina B, que es una mezcla de polimixinas B_1 y B_2, es:



Polimixina B_1: R = (+) metiloctanoílo
Polimixina B_2: R = 6-metilheptanoílo
DAB = ácido α,γ-diaminobutírico

La colistina (polimixina E) tiene una estructura semejante; se comercializa en forma de sulfato de colistina para su administración oral y como colistimetato de sodio para su administración parenteral (que no se recomienda).

Actividad antibacteriana y mecanismo de acción. Las acciones antimicrobianas de polimixina B y colistina son semejantes y se limitan a bacterias gramnegativas, incluidas *Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Salmonella, Pasteurella, Bordetella* y *Shigella* que suelen ser sensibles a concentraciones de 0.05 a 2.0 μg/ml. Casi todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* muestran inhibición con menos de 8 μg/ml *in vitro*. Especies de *Proteus* son intrínsecamente resistentes.

Las polimixinas son medicamentos anfipáticos tensoactivos. Interactúan potentemente con fosfolípidos y penetran en la estructura de membranas de bacterias; terminan por romperlas. La permeabilidad de la membrana bacteriana cambia inmediatamente al contacto con el fármaco. La sensibilidad a la polimixina B depende del contenido fosfolipídico del complejo membrana-pared bacteriana. La pared celular de algunas bacterias resistentes puede impedir la penetración del fármaco en la membrana.

La unión de polimixina B a la porción de lípido de A de endotoxina (el lipopolisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas) inactiva a dicha molécula. La polimixina B atenúa las consecuencias fisiopatológicas de la liberación de endotoxina en varios sistemas experimentales. No se ha definido la utilidad clínica de la polimixina B para dicha indicación.

Absorción, distribución y excreción. La polimixina B y la colistina no se absorben cuando se administran por vía oral y se absorben muy poco a partir de las mucosas y las superficies de las quemaduras grandes. Se eliminan por vía renal y en los pacientes con problemas renales es necesario modificar la dosis.

Aplicaciones terapéuticas. El sulfato de polimixina B se utiliza por vía oftálmica, ótica y tópica combinado con diversos compuestos. La colistina se comercializa en forma de gotas óticas. Todavía se expenden preparados parenterales, pero no suelen recomendarse y rara vez se usan. No obstante, la colistina es útil como esquema de salvamento en el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes como *Stenotrophomonas maltophilia*, especies de *Acinetobacter* o *P. aeruginosa*, cuando se han agotado las demás opciones (Linden *et al.*, 2003; San Gabriel *et al.*, 2004).

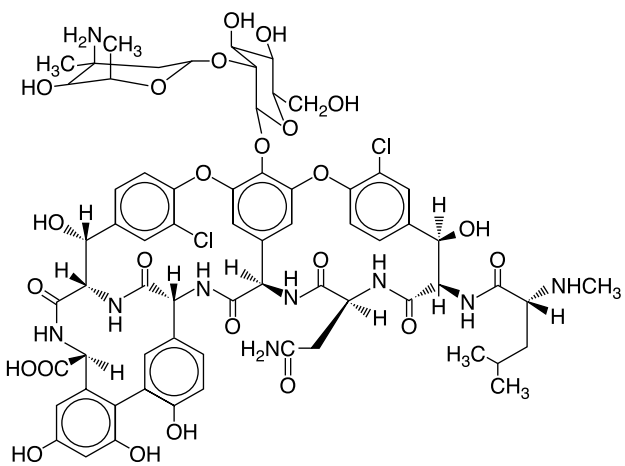
Las infecciones de piel, mucosas, ojos y oído por microorganismos sensibles a polimixina B, mejoran con la aplicación local del antibiótico en solución o pomada. La otitis externa causada a menudo por *Pseudomonas* puede ser curada por la aplicación local del fármaco. *Pseudomonas aeruginosa* es una causa frecuente de infección de úlceras corneales; la aplicación local o la inyección subconjuntival de polimixina B suele lograr curación.

Efectos adversos. La polimixina B aplicada a la piel o a las mucosas intactas o excoriadas no produce reacciones sistémicas porque en esos sitios prácticamente no se absorbe. Es poco común la hipersensibilización con la aplicación por vía tópica. Las polimixinas interfieren con la neurotransmisión en la unión neuromuscular, produciendo debilidad muscular y apnea. Otras reacciones neurológicas son parestesias, vértigo y dificultades del habla (lenguaje cercenado). Las polimixinas son nefrotóxicas y siempre que sea posible se debe evitar administrarlas con aminoglucósidos.

VANCOMICINA

Antecedentes históricos y origen. La vancomicina es un glucopéptido producido por *Streptococcus orientalis*. En Europa existe la *teicoplanina*, también un glucopéptido (Biavasco *et al.*, 1997).

Propiedades químicas. La vancomicina es un glucopéptido tricíclico complejo e infrecuente, con una masa molecular aproximada de 1 500 daltones. Su fórmula estructural es:



VANCOMICINA

Actividad antibacteriana. La vancomicina es activa fundamentalmente contra bacterias grampositivas. Se considera que las cepas son sensibles a una MIC ≤4 μg/ml. *S. aureus*

y *S. epidermidis*, incluso cepas resistentes a la meticilina, suelen inhibirse con cifras de 1 a 4 μg/ml. *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y estreptococo *viridans* son muy sensibles a la vancomicina. Especies de *Bacillus*, incluso *B. anthracis*, se inhiben con 2 μg/ml o menos. Especies de *Corynebacterium* (difteroides) se inhiben con menos de 0.04 a 3.1 μg/ml de vancomicina; la mayor parte de las especies de *Actinomyces*, con 5 a 10 μg/ml y especies de *Clostridium*, con 0.39 a 6 μg/ml. Básicamente cualquier especie de bacilo gramnegativo y micobacteria es resistente a la vancomicina.

Mecanismos de acción y resistencia. La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles al unirse con las terminaciones D-alanil-D-alanina de alta afinidad de las unidades precursoras parietales (fig. 46-4). El fármaco posee efecto bactericida en microorganismos en fase de división.

Antiguamente las cepas de enterococo eran sensibles a la vancomicina. No obstante, han surgido cepas resistentes, principalmente *Enterococcus faecium*, como microorganismos patógenos en los hospitales de Estados Unidos. Los factores que determinan la resistencia a la vancomicina en *E. faecium* y *E. faecalis* se ubican en el transposón que forma parte de un plásmido de conjugación, con lo que facilita su transferencia entre los enterococos y, posiblemente, hacia otras bacterias grampositivas. Estas cepas son resistentes a diversos antibióticos como *estreptomicina*, *gentamicina* y *ampicilina*, por lo que estos fármacos quedan eliminados como opciones terapéuticas. Uno de los elementos más preocupantes es la resistencia a la estreptomicina y gentamicina, porque la combinación de un aminoglucósido con un inhibidor de la síntesis de la pared celular constituye el único esquema bactericida confiable para el tratamiento de la endocarditis enterocócica.

La resistencia de los enterococos a la vancomicina depende de alteración del blanco D-alanil-D-alanina hacia D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina (Arias *et al.*, 2000), que se une poco a la vancomicina, porque falta un sitio crítico para enlace de hidrógeno. Para que ocurra esta alteración del blanco se requieren varias enzimas de la agrupación de genes *van*.

Se han descrito varios fenotipos de resistencia a la vancomicina. El fenotipo *Van A* confiere resistencia a teicoplanina y vancomicina en *E. faecium* y *E. faecalis*. El fenotipo *Van B* tiende a mostrar un nivel menor de resistencia y se ha identificado también en los dos microorganismos mencionados. El rasgo es inducible por la vancomicina, pero no por la teicoplanina y, en consecuencia, muchas cepas siguen siendo sensibles a esta última. El fenotipo *Van C* es el menos importante en clínica y, aunque no se ha definido con exactitud, confiere resistencia únicamente a la vancomicina, es de tipo constitutivo y no se encuentra en especie alguna de enterococos, excepto *E. faecalis* y *E. faecium*. También se han identificado agrupaciones de genes *Van D* y *Van E*, y quizá se identificarán otras.

S. aureus y el estafilococo coagulasanegativo expresan en ocasiones una sensibilidad reducida o "intermedia" a la vancomicina (MIC, de 8 a 16 μg/ml) (Hiramatsu *et al.*, 1997; Smith *et al.*, 1999; Garrett *et al.*, 1999) o bien una gran resistencia (MIC ≥32 μg/ml; *Centers for Disease Control and Prevention*, 2004). La resistencia intermedia se acompaña (y en ocasiones es precedida) de un fenotipo heterogéneo donde una pequeña proporción de las células de la población (1 en 10^5 a 1 en 10^6) crece en presencia de una concentración de vancomicina mayor de 4 μg/ml. Todavía no se conoce bien la base genética y bioquímica del fenotipo intermedio. Las cepas intermedias producen una pared celular anormalmente gruesa y la resistencia quizá se debe a objetivos falsos para la vancomicina. Participan varios elementos genéticos y mutaciones múltiples y muchos de los genes que han sido implicados codifican enzimas de la vía biosintética de la pared celular (Sieradzki y Tomasz, 1999; Sieradzki *et al.*, 1999).

La primera cepa de *S. aureus* altamente resistente a la vancomicina (MIC ≥32 μg/ml) se aisló por primera vez en junio de 2002 (Weigel *et al.*, 2003). Esta cepa, al igual que otras que han sido aisladas posteriormente, albergan un plásmido de conjugación en el que se integró el transposón *Van A*, Tn1546, por efecto de una transferencia genética horizontal entre especies proveniente de *E. faecalis* a una cepa resistente a la meticilina de *S. aureus*.

Las infecciones producidas por cepas intermedias no responden a la vancomicina en la clínica ni en los modelos animales (Climo *et al.*, 1999; Moore *et al.*, 2003). Los esquemas terapéuticos previos y la concentración reducida de vancomicina predisponen a los pacientes a padecer una infección ya que fracasa el tratamiento ante una cepa con sensibilidad intermedia a la vancomicina. Estas cepas son resistentes a la meticilina y a muchos otros antibióticos; su aparición es inquietante, porque hasta hace poco tiempo la vancomicina era el único antibiótico al que siempre era sensible el estafilococo.

Absorción, distribución y excreción. En administración oral la vancomicina se absorbe en baja proporción. En la terapéutica parenteral, el fármaco debe administrarse por vía intravenosa y nunca por vía intramuscular. Una sola dosis intravenosa de 1 g en adultos produce concentraciones plasmáticas de 15 a 30 μg/ml 1 h después de un lapso de 1 o 2 h de tener venoclisis. El fármaco tiene una semivida plasmática de casi 6 h. En promedio, 30% de la vancomicina se liga a proteínas plasmáticas. El fármaco aparece en diversos líquidos corporales, incluidos líquido cefalorraquídeo, cuando las meninges están inflamadas (7 a 30%); bilis y líquidos pleural, pericárdico, sinovial y ascítico. Cerca de 90% de una dosis inyectada se excreta por filtración glomerular. El fármaco se acumula cuando empeora la función renal, en tales circunstancias, habrá que hacer ajustes posológicos. Con los nuevos métodos de alto flujo de hemodiálisis es posible eliminar pronto el fármaco del plasma.

Aplicaciones terapéuticas. El clorhidrato de vancomicina (VANCOCIN, otros) se distribuye comercialmente para uso *intravenoso* en la forma de polvo estéril para solución. Se debe diluir y administrar por vía intravenosa lenta en un lapso mínimo de 60 min, para evitar lesiones adversas por la venoclisis (*véase* más adelante en este capítulo). La dosis habitual de vancomicina en los adultos es de 30 mg/kg/día cada 8 a 12 h. Con esta dosis se obtiene la concentración sérica constante promedio de 15 μg/ml. El "límite terapéutico" de este medicamento es controversial. Se recomienda una concentración sérica mínima de 5 a 15 μg/ml, entre 10 a 20 μg/ml en las infecciones más graves como endocarditis o meningitis. A veces es necesario aplicar una dosis mayor de 30 mg/kg/día para lograr esta concentración mínima y algunos autores su-

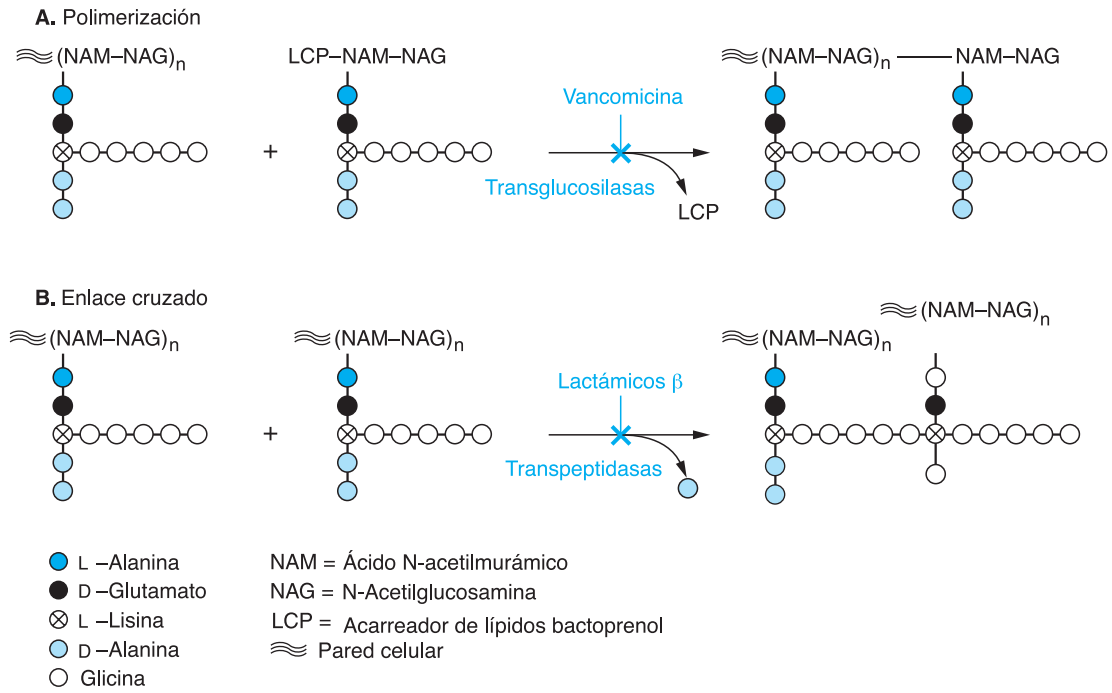


Figura 46-4. ***Inhibidor de la síntesis de la pared celular bacteriana.*** La vancomicina inhibe la polimerización o reacción de la transglucosilasa (***A***) fijándose a la terminal D-alanil-D-alanina del precursor de la pared celular adherido a su portador lípido y bloquea la unión con el polímero glucopeptídico (representado por el subíndice n). Estos polímeros $(NAM\text{-}NAG)_n$ peptidoglucano se ubican dentro de la pared celular. La resistencia de tipo Van A se debe a la expresión de enzimas que modifican al precursor de la pared celular al sustituir al D-lactato terminal por D-alanina, reduciendo 1 000 veces la afinidad fijadora de la vancomicina. Los antibióticos lactámicos β inhiben las reacciones cruzadas o la reacción de la transpeptidasa (***B***) que une a las cadenas de polímero glucopeptídico formando un puente cruzado con el péptido original (las cinco glicinas de este ejemplo) de una cadena, desplazando a la D-alanina terminal de una cadena adyacente. NAM, ácido N-acetilmurámico *(N-acetylmuramic acid);* LCP, acarreador de lípidos bactoprenol *(lipid carrier bactoprenol).*

gieren aplicar hasta 60 mg/kg/día en los casos de meningitis (Quagliarello y Scheld, 1997). *La concentración "máxima", que se debe vigilar en forma sistemática, debe permanecer por debajo de 60 µg/ml para evitar la otoxicosis, a condición de que la fase de distribución del fármaco sea prolongada.*

En niños, se aplican los siguientes planes posológicos: en neonatos en la primera semana de vida, 15 mg/kg al principio, seguidos de 10 mg/kg cada 12 h; para lactantes de ocho a 30 días de edad, 15 mg/kg seguidos de 10 mg/kg cada 8 h; en lactantes mayores y niños, 10 mg/kg de peso cada 6 horas.

Se necesita cambiar la dosis en personas con función renal deficiente. Este medicamento se ha utilizado con gran eficacia en los pacientes con una función renal nula y pacientes sometidos a diálisis administrando 1 g (aproximadamente 15 mg/kg) cada cinco a siete días. La manera como la vancomicina es dializada a través de las diversas membranas es variable, así que se recomienda vigilar la concentración sanguínea para decidir la frecuencia con que se debe administrar el fármaco para lograr la concentración terapéutica deseada.

La vancomicina puede administrarse por vía oral a personas con colitis seudomembranosa, aunque se prefiere metronidazol. La dosis para adultos es de 125 a 250 mg cada 6 h; la dosis diaria total para niños es de 40 mg/kg de peso en tres o cuatro porciones. Para este fin, se cuenta con *clorhidrato de vancomicina para solución oral* en la forma de cápsulas.

La vancomicina debe utilizarse sólo para combatir infecciones graves; es de particular utilidad en las causadas por estafilococos resistentes a meticilinas (incluidas neumonía, empiema, endocarditis, osteomielitis y abscesos de tejidos blandos) y en infecciones estafilocócicas graves en pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas. Sin embargo, su acción bactericida es menos rápida que la de cualesquiera de los lactámicos β antiestafilocócicos, como *nafcilina* y *cefazolina;* por esta causa muestra menor eficacia clínica (Levine *et al.*, 1991). El tratamiento con vancomicina es eficaz y cómodo si hay una infección estafilocócica diseminada u otra localizada en una derivación en un individuo con nefropatía irreversible, a quien se efectúa hemodiálisis o diálisis peritoneal como método de sostén, porque el fármaco puede administrarse una vez a la semana o en el líquido de diálisis. En algunos casos de infecciones del sistema nervioso central causadas por microorganismos sensibles que no reaccionan a la sola terapéutica intravenosa, se ha recurrido a la administración intraventricular de vancomicina (por una derivación o un reservorio).

La vancomicina constituye una alternativa eficaz en el tratamiento de endocarditis por estreptococos *viridans* en sujetos alérgicos a la penicilina. En combinación con un aminoglucósido puede utilizarse para endocarditis enterocócica en pacientes con alergia grave a la penicilina. Es eficaz también para tratar infecciones producidas por especies de

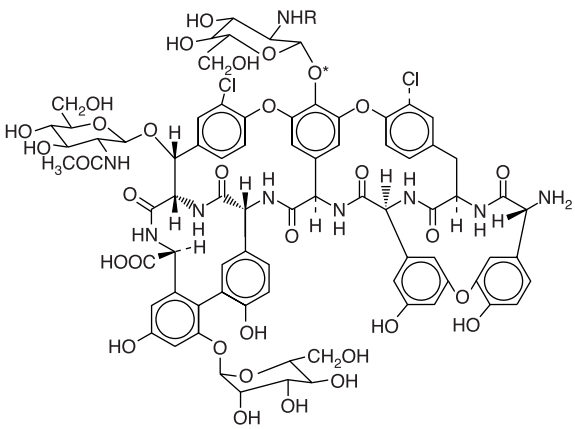
Corynebacterium; se ha vuelto un antibiótico importante en el tratamiento de infecciones neumocócicas resistentes a penicilina, confirmadas o sospechadas (Friedland y McCracken, 1994).

Efectos adversos. Entre las reacciones de hipersensibilidad producidas por la vancomicina están las máculas cutáneas y la anafilaxia. Son relativamente infrecuentes la flebitis y el dolor en el sitio de inyección intravenosa. Se observan a veces escalofríos, erupciones y fiebres. El goteo intravenoso rápido puede ocasionar diversos síntomas, como reacciones eritematosas o urticarianas, hiperemia facial, taquicardia e hipotensión. La hiperemia y el rubor extraordinarios que surgen a veces reciben el nombre de síndrome de "cuello rojo" u "hombre rojo". No se trata de una reacción alérgica, sino de un efecto adverso directo de la vancomicina en las células cebadas, que provoca la liberación de histamina.

La disfunción auditiva, que es frecuente aunque no permanente, podría aparecer después del uso del fármaco. La ototoxicidad depende de cifras excesivamente grandes en plasma (60 a 100 μg/ml). La nefrotoxicosis, antes muy frecuente quizá por concentraciones menos puras del fármaco, se ha vuelto un efecto adverso raro con el uso de dosis apropiadas, a juzgar por la función renal y las mediciones de la concentración del antibiótico en sangre. Sin embargo, hay que tener gran cuidado cuando se administran juntos otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos, como los aminoglucósidos o en sujetos con función renal deficiente.

TEICOPLANINA

Fuentes y propiedades químicas. La teicoplanina es un antibiótico glucopeptídico producido por *Actinoplanes teichomyetius.* Hoy en día, es una mezcla de seis compuestos muy similares; uno de ellos posee un hidrógeno terminal en el oxígeno, indicado por un asterisco; cinco compuestos poseen un sustitutivo R en cada ácido decanoico [*n*-, 8-metilo-, 9-metilo, *(Z)*-4-] o un ácido nonanoico (8-metilo). Aunque la FDA no ha aprobado su uso en Estados Unidos, se consigue en Europa. Su estructura química, mecanismo y espectro de acción, y vía de eliminación (más bien renal) son similares a los de la vancomicina. Su estructura es la siguiente:



TEICOPLANINA

Mecanismos de acción y resistencia. La teicoplanina, al igual que la vancomicina, inhibe la síntesis de la pared celular al fijarse con gran afinidad a la terminal D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared (fig. 46-4) y es activa únicamente contra bacterias grampositivas. Tiene una acción bactericida fiable contra cepas sensibles, excepto los enterococos. Es activa contra estafilococos sensibles y resistentes a la meticilina, que de manera característica muestran una concentración inhibidora mínima menor de 4 μg/ml. Las concentraciones inhibidoras mínimas correspondientes a *Listeria monocytogenes,* especies de *Corynebacterium,* y de *Clostridium* y cocos grampositivos anaerobios son de 0.25 a 2 μg/ml. Cifras que varían de 0.01 a 1 μg/ml inhiben enterococos viridans y no viridans, *S. pneumoniae* y enterococos. Algunas cepas de estafilococos positivos y negativos a la coagulasa, así como enterococos y otros microorganismos que son intrínsecamente resistentes a vancomicina (p. ej., especies de *Lactobacillus* y *Leuconostoc*), son refractarios a la teicoplanina.

No se han dilucidado los mecanismos de resistencia a este antibiótico en cepas de estafilococos, pero pueden surgir durante un ciclo terapéutico en una cepa que era sensible. El fenotipo *Van A* de enterococos resistentes a vancomicina también es el que gobierna la resistencia a la teicoplanina. El mecanismo es el mismo que para la vancomicina: la alteración de puntos "`blancos" en la pared celular, como el glucopéptido que no se liga. Cepas de enterococos con resistencia de tipo *Van B* suelen ser sensibles a la teicoplanina porque al parecer no induce las enzimas que causan la alteración de la pared celular. Las cepas de enterococos *Van C* que, en términos generales, no son patógenas para el ser humano, sí son sensibles a la teicoplanina.

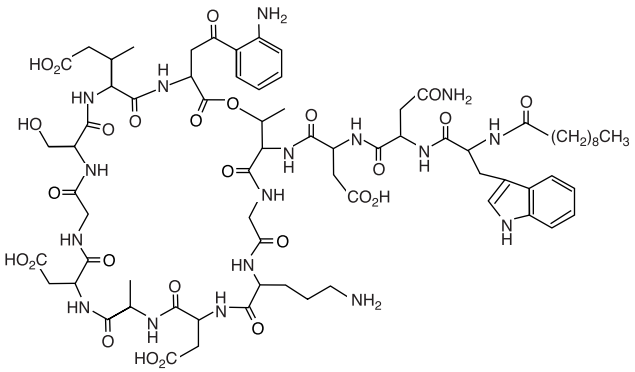
Absorción, distribución y excreción. Las diferencias primarias entre la vancomicina y la teicoplanina estriban en que esta última se administra inocuamente por inhibición intramuscular; se liga de manera ávida a las proteínas plasmáticas (90 a 95%) y su semivida en plasma es extraordinariamente larga (de hasta 100 h en individuos con normofunción renal). La dosis de teicoplanina en adultos es de 6 a 30 mg/kg/día y cantidades mayores se reservan para tratar infecciones estafilocócicas graves. Es posible usar una sola dosis al día para tratar casi todas las infecciones, gracias a la semivida sérica prolongada. Al igual que con la vancomicina, hay que ajustar las dosis de teicoplanina en personas con insuficiencia renal. En individuos anéfricos funcionales, ha sido adecuada la administración una vez por semana, pero hay que medir en forma seriada las cifras plasmáticas del fármaco para saber si se conserva el margen terapéutico (p. ej., concentraciones mínimas de 15 a 20 μg/ml).

Aplicaciones terapéuticas. La teicoplanina se ha utilizado para tratar diversas infecciones como osteomielitis y endocarditis causadas por estafilococos, estreptococos y enterococos resistentes o sensibles a la meticilina. Se ha observado que la teicoplanina tiene eficacia semejante a la vancomicina, excepto por la deficiencia terapéutica debida a dosis bajas utilizadas para combatir infecciones graves como la endocarditis. La teicoplanina no es tan eficaz como las penicilinas antiestafilocócicas para tratar bacteriemia y endocarditis causadas por *S. aureus* sensible a meticilina, y las cifras de curación con la teicoplanina han sido de 60 a 70%, en comparación con las de 85 a 90% para las penicilinas. La eficacia de teicoplanina contra *S. aureus* puede mejorar si se agrega un aminoglucósido (p. ej., 1 mg/kg de peso de gentamicina cada 8 h en personas con función renal normal), para obtener un efecto sinérgico. Las cepas de estafilococos son uniformemente sensibles a la teicoplanina. También ha sido eficaz en un régimen de una sola dosis diaria en individuos con osteomielitis estreptocócica o endocarditis. Es uno de los antibióticos más activos contra los enterococos. La propia experiencia acumulada indica que resulta eficaz aunque sólo bacteriostática en infecciones enterocócicas graves. Debe combinarse con la gentamicina para lograr un efecto bactericida en el tratamiento de la endocarditis por enterococos.

Efectos indeseables. El principal efecto adverso señalado con el uso de teicoplanina es la erupción cutánea, que es más común si se administran dosis grandes. También se han hallado reacciones de hipersensibilidad, fiebre medicamentosa y neutropenia. A veces ha surgido otoxicosis.

DAPTOMICINA

Origen y química. La daptomicina (CUBICIN) es un antibiótico lipopéptido cíclico derivado de *Streptomyces roseosporus.* Fue descubierto hace más de 20 años, pero su perfeccionamiento clínico se reanudó como respuesta a la necesidad creciente de tener antibióticos bactericidas eficaces contra las bacterias grampositivas resistentes a la vancomicina (Carpenter y Chambers, 2004). Su fórmula estructural es:



DAPTOMICINA

Actividad antibacteriana. La daptomicina es un antibiótico bactericida que es activo de manera selectiva contra bacterias aerobias, facultativas y anaerobias grampositivas (Jevitt *et al.*, 2003; Streit *et al.*, 2004). El límite de MIC para estafilococo y estreptococo es ≤1 μg/ml; para enterococo es de ≤4 μg/ml. Casi 90% de las cepas de estafilococos y estreptococos es inhibida a una concentración de 0.25 a 0.5 μg/ml. Las cifras correspondientes a *E. faecalis* y *E. faecium* son de 0.5 a 1 y de 2 a 4 μg/ml, respectivamente. En ocasiones la daptomicina es activa contra las cepas resistentes a la vancomicina, si bien las MIC tienden a ser mayores para estos microorganismos que para sus contrapartes sensibles a la vancomicina. Las MIC de especies de *Corynebacterium, Peptostreptococcus,* propionibacteria y *Clostridium perfringens* son ≤0.5 a 1 μg/ml (Goldstein *et al.*, 2004). Especies de *Actinomyces* son inhibidas con concentraciones de 4 a 32 μg/ml. La actividad *in vitro* de la daptomicina depende del Ca^{2+} y es necesario realizar pruebas de MIC en los medios que contienen 50 mg/L de calcio.

Mecanismos de acción y resistencia. La daptomicina se adhiere a las membranas bacterianas provocando despolarización, pérdida del potencial de membrana y muerte celular. Su actividad bactericida es directamente proporcional a la concentración. A causa de su peculiar mecanismo de acción, no tiene reacciones cruzadas con otros tipos de antibióticos y tampoco se conocen los mecanismos de resistencia. Se observaron dos casos (uno por *S. aureus* y otro por *E. faecalis*) entre más de 1 000 pacientes tratados en quienes surgió resistencia durante el tratamiento. El estafilococo con menor sensibilidad a la vancomicina tiene una mayor MIC a la daptomicina que las cepas sensibles (Jevitt *et al.*, 2003).

Absorción, destino y excreción. La daptomicina se absorbe muy poco por vía oral y únicamente se debe administrar por vía intravenosa. No se administra por vía intramuscular por sus efectos adversos directos en el músculo. La concentración sérica máxima constante después de la administración intravenosa de 4 mg/kg en voluntarios sanos es de cerca de 58 μg/ml. La daptomicina presenta una farmacocinética lineal en dosis de hasta 8 mg/kg. Se fija de manera reversible a la albúmina; esta fijación es de 92%. Su semivida sérica es de 8 a 9 h en las personas sanas, lo que permite administrarla una sola vez al día. Cerca de 80% de la dosis administrada se recupera en la orina; una pequeña cantidad se excreta en las heces. Cuando la depuración de la creatinina es menor de 30 ml/min es necesario ajustar la dosis; esto se logra administrando la dosis recomendada cada 48 h. En los pacientes sometidos a hemodiálisis la dosis se administra inmediatamente después del procedimiento.

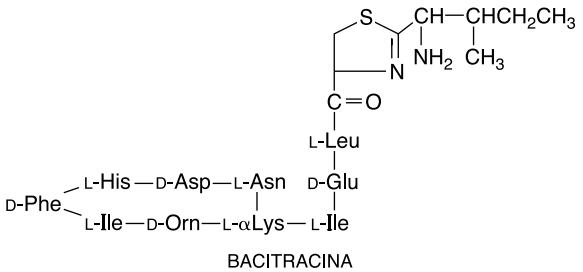
La daptomicina no inhibe ni induce a las CYP y no tiene interacciones importantes con otros fármacos. No obstante, se recomienda tener precaución cuando se administra al mismo tiempo que un aminoglucósido o una estatina, por la posibilidad de nefrotoxicosis y miopatía, respectivamente.

Aplicaciones terapéuticas. La daptomicina está indicada para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y estructuras cutáneas por cepas tanto sensibles como resistentes a la meticilina de *S. aureus,* estreptococo hemolítico y *E. faecalis* sensible a la vancomicina (Carpenter y Chambers, 2004). Su eficacia es similar a la de la vancomicina. No se ha comprobado su eficacia en infecciones más graves, como endocarditis o bacteriemia complicada, pero se están realizando varios estudios clínicos. La daptomicina resultó ser inferior a otros fármacos en el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria y no indica en estos casos.

Efectos indeseables. En los perros que reciben daptomicina en dosis mayor de 10 mg/kg aparece lesión del músculo estriado. A una dosis más grande puede haber efectos neuropáticos periféricos con degeneración axonal. En el ser humano a veces se eleva la cinasa de creatinina, que no obliga a suspender el medicamento a menos que se observen datos de una miopatía inexplicable. En los estudios clínicos de fases 1 y 2 algunos pacientes mostraron datos de una posible neuropatía, lo que ya no se observó durante la fase 3.

BACITRACINA

Fuentes y propiedades químicas. La bacitracina es un antibiótico producido por la cepa Tracy-I de *Bacillus subtilis.* Las bacitracinas son un grupo de antibióticos polipeptídicos; se han hallado componentes múltiples en más productos comerciales. El componente principal es la bacitracina A y su probable fórmula estructural es la siguiente:



BACITRACINA

Una unidad del antibiótico equivale a 26 μg del estándar de USP (*United States Pharmacopeia*).

Mecanismo de acción; actividad antibacteriana. La bacitracina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Diversos cocos y bacilos grampositivos, *Neisseria, H. influenzae* y *Treponema pallidum* son sen-

sibles a 0.1 U/ml o menos de bacitracina. *Actinomyces* y *Fusobacterium* son inhibidas por cifras de 0.5 a 5 U/ml. Son resistentes a la bacitracina Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, especies de *Candida* y *Nocardia*.

Usos terapéuticos. Anteriormente se aplicaba por vía parenteral; su uso actual se restringe a la aplicación tópica.

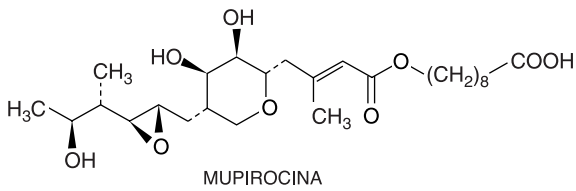
La bacitracina se distribuye en pomadas oftálmicas y dermatológicas; también puede conseguirse en polvo para preparar soluciones locales. Las pomadas se aplican directamente en la superficie afectada una o más veces al día. A los diversos preparados locales de bacitracina disponibles en el mercado se les ha agregado *neomicina* o polimixina. Aparte de los tres antibióticos, algunas contienen además hidrocortisona.

La bacitracina local, sola o combinada con otros antimicrobianos, no tiene utilidad probada en el tratamiento de furunculosis como piodermia, ántrax, impétigo y abscesos superficiales y profundos. En el caso de infecciones abiertas, como eccema y úlceras dérmicas infectadas, la aplicación local del antibiótico pudiera tener alguna utilidad para erradicar bacterias sensibles. A diferencia de varios otros antibióticos de aplicación tópica, la bacitracina rara vez causa hipersensibilidad. La conjuntivitis supurada y las úlceras corneales infectadas mejoran adecuadamente con el empleo de bacitracina local, si son causadas por bacterias sensibles. Se ha utilizado con resultados limitados o medianos para erradicar el estado de portador nasal de estafilococos. El antibiótico oral se utiliza también con algún provecho en el tratamiento de diarrea por antibióticos causada por *C. difficile.* Los neurocirujanos utilizan bacitracina para irrigar las meninges en el transoperatorio en lugar de la vancomicina. No tiene efectos adversos directos en las neuronas.

Efectos indeseables. El empleo parenteral de la bacitracina ocasiona nefrotoxicosis grave. También la aplicación local genera a veces reacciones de hipersensibilidad, aunque son infrecuentes.

MUPIROCINA

Origen y química. La mupirocina (BACTROBAN) deriva de un producto de la fermentación de *Pseudomonas fluorescens.* Se aplica únicamente por vía tópica y su fórmula estructural es:



MUPIROCINA

Actividad antibacteriana. La mupirocina es activa contra múltiples bacterias grampositivas y algunas gramnegativas. Tiene buena actividad con la concentración inhibidora mínima (MIC) ≤1 μg/ml contra *Streptococcus pyogenes* y cepas tanto sensibles como resistentes a la meticilina de *S. aureus.* Es bactericida a la concentración que se alcanza con la aplicación tópica.

Mecanismo de acción y resistencia. La mupirocina inhibe la síntesis bacteriana de proteínas al fijarse de manera reversible e inhibir a la sintetasa de isoleucilo de RNA de transferencia. No tiene resistencia cruzada con otros tipos de antibióticos. Tiene cierta resistencia leve, sin importancia clínica, por mutaciones del gen hospedador que codifica la sintetasa de isoleucilo de RNA de transferencia o una copia cromosómica suplementaria de un gen que codifica una sintetasa modificada de isoleucilo de RNA de transferencia (Ramsey *et al.*, 1996; Udo *et al.*, 2001). La resistencia pronunciada (MIC >1 mg/ml) es gobernada por un plásmido o copia cromosómica de *mupA,* que codifica una sintetasa "puente" que se fija muy poco a la mupirocina (Udo *et al.*, 2001).

Absorción, destino y excreción. Su absorción generalizada a través de la piel íntegra o las lesiones de la piel es mínima. La mupirocina que se absorbe se metaboliza rápidamente hasta formar ácido mónico inactivo.

Aplicaciones terapéuticas. La mupirocina se comercializa en forma de crema al 2% y pomada al 2% para empleo dermatológico y como pomada al 2% para aplicación intranasal. Los preparados dermatológicos están indicados para el tratamiento de las lesiones cutáneas traumáticas y el impétigo con infección secundaria por *S. aureus* o *S. pyogenes*.

La pomada nasal se utiliza para erradicar a *S. aureus* en el portador nasal. La mupirocina es muy eficaz para erradicar a *S. aureus* en los portadores (Laupland y Conly, 2003). Con frecuencia la colonización por *S. aureus* precede a la infección, de manera que el hecho de erradicar al portador por medio de una aplicación intranasal de mupirocina probablemente reduzca el riesgo de una infección posterior. No obstante, en dos estudios clínicos no fue posible demostrar que la profilaxia con mupirocina redujera las infecciones hospitalarias por *S. aureus* (Kalmeijer *et al*., 2002; Wertheim *et al.*, 2004).

En otro gran estudio se encontró que los portadores nasales de *S. aureus* padecen menos infecciones hospitalarias por *S. aureus* de cualquier sitio, pero no se encontró una reducción en las infecciones del sitio quirúrgico por *S. aureus*, que era el criterio de valoración del estudio (Perl *et al.*, 2002). La evidencia acumulada indica que los pacientes que se benefician de la profilaxia con mupirocina son aquellos con colonización nasal por *S. aureus* comprobada y factores de riesgo de padecer alguna infección a distancia o antecedente de infecciones cutáneas o de los tejidos blandos. La población hospitalizada general y los individuos que carecen de factores de riesgo específicos para padecer una infección por *S. aureus* probablemente no se beneficiarán de la profilaxia con mupirocina.

Efectos indeseables. La mupirocina causa en ocasiones irritación y sensibilidad en el sitio de la aplicación. Es importante evitar el contacto con los ojos porque provoca lagrimeo, ardor e irritación que tarda varios días en desaparecer. Las reacciones generalizadas a la mupirocina son muy raras. El polietilenglicol que contiene la pomada a veces se absorbe en la piel dañada y, para evitar su acumulación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave es importante evitar su aplicación en áreas extensas.

RESUMEN CLÍNICO

La doxiciclina, que es el miembro más importante de las tetraciclinas, es un antibiótico de amplio espectro que se utiliza en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual, infecciones por rickettsias, peste, brucelosis, tularemia e infecciones por espiroquetas. El surgimiento de resistencia a otros tipos de antibióticos entre las bacterias patógenas más comunes ha incrementado la utilidad de la doxiciclina para las infecciones respiratorias, gracias a su actividad contra *S. pneumoniae*, especies de *Haemophilus*, y los microorganismos que causan la neumonía atípica; y para las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por cepas extrahospitalarias de *S. aureus* resistente a la meticilina, para el que también es muy activa la minociclina.

Los macrólidos y cetólidos son de gran utilidad para el tratamiento de las infecciones respiratorias porque son activos contra los microorganismos más comunes de la neumonía extrahospitalaria como *S. pneumoniae*, especies de *Haemophilus*, de *Chlamydia*, micoplasma y *Legionella*. Suelen ser bastante bien tolerados, biodisponibles por vía oral y, con excepción de la eritromicina, eficaces en un esquema de una o dos dosis al día. Todos, con excepción de la azitromicina, tienen interacciones farmacológicas importantes porque inhiben a las CYP hepáticas.

En Estados Unidos y Europa rara vez se utiliza el cloranfenicol porque puede tener efectos adversos irreversibles en la médula ósea y porque existen fármacos menos tóxicos. No obstante, sigue siendo un antibiótico de gran importancia en los países subdesarrollados, por su costo reducido y su gran eficacia contra una gran variedad de infecciones.

La espectinomicina está indicada únicamente para tratar la infección gonocócica cuando no es posible utilizar algún antibiótico lactámico β o una fluoroquinolona. La clindamicina tiene actividad excelente contra los cocos grampositivos, pero se utiliza principalmente en el tratamiento de las infecciones por anaerobios. La vancomicina, daptomicina, quinupristina-dalfopristina y linezolid están indicados para el tratamiento de las infecciones por grampositivos resistentes a otros fármacos, como neumococos resistentes a la penicilina y estafilococos resistente a la meticilina. La quinupristina-dalfopristina y el linezolid están indicados en el tratamiento de las infecciones por *E. faecium* resistente a la vancomicina. Estos fármacos, con la daptomicina, también poseen actividad contra las cepas de *S. aureus* insensibles a la vancomicina, aunque todavía no hay suficientes resultados que demuestren su eficacia clínica.

Las polimixinas, bacitracina y mupirocina son útiles para el tratamiento tópico de las infecciones cutáneas leves. La colistina (polimixina E) se puede administrar por vía parenteral y es activa contra las bacterias gramnegativas resistentes a otros fármacos, como *Pseudomonas, Stenotrophomonas* y *Acinetobacter;* sin embargo, sus efectos adversos lo convierten en un medicamento de último recurso. La mupirocina es eficaz para erradicar la colonización nasal por *S. aureus*.

BIBLIOGRAFÍA

Ackermann, G., Rodloff, A.C. Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647)—the first ketolide. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2003,** *51:*497–511.

Allignet, J., El Solh, N. Comparative analysis of staphylococcal plasmids carrying three streptogramin-resistance genes: vat-vgb-vga. *Plasmid*, **1999,** *42:*134–138.

Allignet, J., Liassine, N., el Solh, N. Characterization of a staphylococcal plasmid related to pUB110 and carrying two novel genes, vatC and vgbB, encoding resistance to streptogramins A and B and similar antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998,** *42:*1794–1798.

Arias, C.A., Courvalin, P., Reynolds, P.E. van C cluster of vancomycin-resistant *Enterococcus gallinarum* BM4174. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44:*1660–1666.

Bace, A., Zrnic, T., Begovac, J., *et al*. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **1999,** *18:*296–298.

Bartlett, J.G., Breiman, R.F., Mandell, L.A., File, T.M. Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *26:*811–838.

Biavasco, F., Vignaroli, C., Lupidi, R., *et al*. In vitro antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *41:*2165–2172.

Bowler, W.A., Hostettler, C., Samuelson, D., *et al*. Gastrointestinal side effects of intravenous erythromycin: incidence and reduction with prolonged infusion time and glycopyrrolate pretreatment. *Am. J. Med.*, **1992,** *92:*249–253.

Bozdogan, B., Leclercq, R. Effects of genes encoding resistance to streptogramins A and B on the activity of quinupristin-dalfopristin against *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43:*2720–2725.

Bozdogan, B., Berrezouga, L., Kuo, M.S., *et al*. A new resistance gene, linB, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43:*925–929.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm. Rpt.*, **2002**, *51*(RR6):1–78.

Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **2004,** *53:*322–323.

Clark, N.C., Olsvik, O., Swenson, J.M., *et al*. Detection of a streptomycin/spectinomycin adenylyltransferase gene (aadA) in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43:*157–160.

Climo, M.W., Patron, R.L., Archer, G.L. Combinations of vancomycin and β-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43:*1747–1753.

Dajani, A.S., Taubert, K.A., Wilson, W., *et al*. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clin. Infect. Dis.*, **1997,** *25:*1448–1458.

DePestel, D.D., Peloquin, C.A., Carver, P.L. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy*, **2003,** *23:*1322–1326.

Doern, G.V., Pfaller, M.A., Kugler, K., *et al*. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *27:*764–770.

Fagon, J., Patrick, H., Haas, D.W., *et al*. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2000,** *161:*753–762.

Friedland, I.R., McCracken, G.H. Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *331:*377–382.

Fuller, D.G., Duke, T. Shann, F., and Curtis, N. Antibiotic treatment for bacterial meningitis in children in developing countries. *Ann. Trop. Paediatr.*, **2003,** *23:*233–253.

Garey, K.W., Amsden, G.W. Intravenous azithromycin. *Ann. Pharmacother.*, **1999,** *33:*218–228.

Garrett, D.O., Jochimsen, E., Murfitt, K., *et al*. The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **1999,** *20:*167–170.

Gatti, G., Malena, M., Casazza, R., *et al*. Penetration of clindamycin and its metabolite *N*-demethylclindamycin into cerebrospinal fluid following intravenous infusion of clindamycin phosphate in patients with AIDS. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998,** *42:*3014–3017.

Goldstein, E.J., Citron, D.M., Mernam, C.V. *et al*. *In vitro* activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic grampositive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004,** *48:*2149–2152.

Halperin, S.A., Bortolussi, R., Langley, J.M., *et al*. Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infections. *Pediatrics*, **1997,** *100:*65–71.

Hedberg, M., Nord, C.E. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, **2003,** *9:*475–488.

Hiramatsu, K., Aritaka, N., Hanaki, H., *et al*. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet*, **1997,** *350:*1670–1673.

Hoban, D.J., Doern, G.V., Fluit, A.C. *et al*. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *32:*S81–S93.

Howden, B.P., Ward, P.B., Charles, P.G. *et al*. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** 38:521–528.

Jevitt, L.A., Smith, A.J., Williams, P.P. *et al*. *In vitro* activities of Daptomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against a challenge panel of Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb. Drug Resist.*, **2003,** *9:*389–393.

Kalmeijer, M.D., Coertjens, H., van Nieuwland-Bollen, P.M. *et al*. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin. Infect. Dis.*, **2002,** *35:*353–358.

Kovacs, J.A., Masur, H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, **2000,** *342:*1416–1429.

Laupland, K.B., Conly, J.M. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin. Infect. Dis.*, **2003,** *37:*933–938.

Levine, D.P., Fromm, B.S., Reddy, B.R. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann. Intern. Med.*, **1991,** *115:*674–680.

Levison, M.E., Mangura, C.T., Lorber, B., *et al*. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann. Intern. Med.*, **1983,** *98:*466–471.

Lina, G., Quaglia, A., Reverdy, M.E. *et al*. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43:*1062–1066.

Linden, P.K., Kusne, S., *et al*. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.*, **2003,** *37:*154–160.

Masters, E.J., Olson, G.S., Weiner, S.J. and Puddock C.D. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch. Intern. Med.*, **2003,** *163:*769–774.

Moellering, R.C., Linden, P.K., Reinhardt, J., *et al*. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1999,** *44:*251–261.

Moore, M.R., Perdreau-Remington, F., *et al*. Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003,** *47:*1262–1266.

Nakajima, Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J. Infect. Chemother.*, **1999,** *5:*61–74.

Nichols, R.L., Graham, D.R., Barriere, S.L., *et al*. Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. Synercid Skin and Skin Structure Infection Group. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1999,** *44:*263–273.

Nilius, A.M., Ma, Z. Ketolides: the future of the macrolides? *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2002,** *2:*493–500.

Parry, C.M. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica*. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2003,** *16:*467–472.

Periti, P., Mazzei, T., Mini, E., Novelli, A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin. Pharmacokinet.*, **1992,** *23:*106–131.

Perl, T.M., Cullen, J.J., Wenzel, R.P. *et al*. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*1871–1877.

Peterson, W.L., Fendrick, A.M., Cave, D.R., *et al*. *Helicobacter pylori*–related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch. Intern. Med.*, **2000,** *160:*1285–1291.

Quagliarello, V.J., Scheld, W.M. Treatment of bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *336:*708–716.

Ramsey, M.A., Bradley, S.F., Kauffman, C.A., and Morton, T.M. Identification of chromosomal location of mupA gene, encoding low-level mupirocin resistance in staphylococcal isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996,** *40:*2820–2823.

Rubinstein, E., Cammarata, S., Oliphant, T., and Wunderink, R.G. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *32:*402–412.

San Gabriel, P., Zhou, J., Tabibi, S., *et al*. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004,** *48:*168–171.

Shi, J., Montay, G., Chapel, S., *et al*. Pharmacokinetics and safety of the ketolide telithromycin in patients with renal impairment. *J. Clin. Pharmacol.*, **2004,** *44:*234–244.

Sieradzki, K., Tomasz, A. Gradual alterations in cell wall structure and metabolism in vancomycin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.*, **1999,** *181:*7566–7570.

Sieradzki, K., Wu, S.W., Tomasz, A. Inactivation of the methicillin resistance gene mecA in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb. Drug Resist.*, **1999,** *5*:253–237.

Smith, T.L., Pearson, M.L., Wilcox, K.R., *et al*. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *340:*493–501.

Soltani, M., Beighton, D., Philpott-Howard, J., Woodford, N. Mechanisms of resistance to quinupristin-dalfopristin among isolates of *Enterococcus faecium* from animals, raw meat, and hospital patients in Western Europe. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44:*433–436.

Streit, J.M., Jones, R.N., and Sader, H.S. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2004,** *53:*669–674.

Udo, E.E., Jacob, L.E., and Mathew, B. Genetic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing high- and low-level mupirocin resistance. *J. Med. Microbiol.*, **2001,** *50:*909–915.

Villareal, F.J., Griffin, M., Owens, J., *et al*. Early short-term treatment with doxycycline modulates post-infarction left ventricular remodeling. *Circulation*, **2003,** *108:*1487–1492.

Ward, T.T., Rimland, D., Kauffman, C., *et al*. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *27:*1278–1285.

Weigel, L.M., Clewell, D.B., Gill, S.R., *et al*. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, **2003,** *302:*1569–1571.

Wertheim, H.F., Vos, M.C., Ott, A., *et al*. Mupirocin prophylaxis against nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in nonsurgical patients: a randomized study. *Ann. Intern. Med.*, **2004,** *140:*419–425.

Wilson, P., Andrews J.A., Charlesworth, R., *et al*. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus. J. Antimicrob. Chemother.*, **2003,** *51:*186–188.

Wunderink, R.G., Cammarata, S.K., Oliphant, T.H., and Kollet, M.H. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin. Ther.*, **2003a,** *25:*980–992.

Wunderink, R.G., Rello, J., *et al*., Linezolid *vs.* vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*, **2003b,** *124:*1789–1797.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Carpenter, C.F., Chambers, H.F. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *38:*994–1000.

Clemett, D., Markham, A. Linezolid. *Drugs*, **2000,** *59:*815–827; discussion, 828.

Diekema, D.I., Jones, R.N. Oxazolidinones: a review. *Drugs*, **2000,** *59:*7–16.

Ellis, J., Oyston, P.C., Green, M., and Titball, K.W. Tularemia. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2002,** *15:*631–646.

Hamel, J.C., Stapert, D., Moerman, J.K., Ford, C.W. Linezolid, critical characteristics. *Infection*, **2000,** *28:*60–64.

Wareham, D.W., Wilson, P. Chloramphenicol in the 21st century. *Hosp. Med.*, **2002,** *63:*157–161.

CAPÍTULO 47

ANTIBIOTICOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS, LA ENFERMEDAD CAUSADA POR EL COMPLEJO *MYCOBACTERIUM AVIUM* Y LA LEPRA

William A. Petri, Jr.

Las micobacterias son los agentes causales de la tuberculosis, la micobacteriosis por el complejo de *Mycobacterium avium* (Mycobacterium avium *complex*, MAC) y la lepra. La tuberculosis sigue siendo la causa principal de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo. Las micobacterias poseen diversas características que confieren cronicidad a estas enfermedades, por lo que requieren un tratamiento prolongado. Las micobacterias crecen con lentitud y en ocasiones permanecen latentes en el hospedador durante un periodo muy largo, por lo que son relativamente resistentes a los efectos de los antibióticos. Muchos antibióticos no penetran a través de las paredes celulares de las micobacterias y una porción de la micobacteria reside en ocasiones dentro de los macrófagos, incorporando otra barrera de permeabilidad que deben atravesar los fármacos. Las micobacterias son ágiles para desarrollar resistencia contra un solo fármaco, de manera que para lograr un tratamiento eficaz es necesario administrar un esquema prolongado (meses o años) de varios medicamentos. Es importante tomar en cuenta la aceptación por parte del paciente, los efectos adversos de los fármacos y las interacciones farmacológicas, ante todo en los pacientes que reciben tratamiento simultáneo por VIH y tuberculosis o bacteriosis por MAC. En el capítulo se hace una revisión general de los antifímicos de primera y segunda elecciones y se exponen estrategias terapéuticas contra el aumento de la resistencia de los microorganismos a los medicamentos de uso actual. Se comentan la profilaxia y el tratamiento de infección por *M. avium* en coinfección por VIH. Además, se describen las formas de lepra clínicamente reconocidas y las combinaciones medicamentosas utilizadas en su contra.

Los elementos básicos para el tratamiento de las micobacteriosis son administrar por lo menos dos fármacos a los que es sensible el microorganismo y prolongar el tratamiento el tiempo suficiente para evitar las recidivas (Leibert y Rom, 2004).

Los medicamentos para tratar la tuberculosis se dividen en dos grandes categorías (cuadro 47-1). Los compuestos de "primera elección" combinan el máximo nivel de eficacia con un grado aceptable de toxicidad; incluyen *isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina* y *pirazinamida*. La mayor parte de los tuberculosos pueden ser tratados satisfactoriamente con ellos. Es posible obtener excelentes resultados en pacientes no resistentes a fármacos con un ciclo de seis meses de tratamiento; en los primeros dos meses se utilizan isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida para seguir con isoniazida y rifampicina en los cuatro meses siguientes. La administración de rifampicina en combinación con isoniazida durante nueve meses también es una terapéutica eficaz contra todas las formas de enfermedad causadas por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles a ambos medicamentos (Bass *et al.*, 1994). Por la aparición de resistencia, a veces se necesita recurrir a fármacos de "segunda elección" adicionales, al grado de que la terapéutica puede iniciarse con cinco a seis productos. Esta categoría de medicamentos comprende *moxifloxacina* o *gatifloxacina, etionamida, ácido aminosalicílico, cicloserina, amikacina, kanamicina, capreomicina* y *linezolid* (Iseman, 1993). En pacientes con infección por VIH que están recibiendo inhibidores de proteasa, o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, las interacciones farmacológicas con las rifamicinas (rifampicina, *rifapentina, rifabutina*) despiertan importante preocupación. La terapéutica observada de manera directa mejora el resultado de los regímenes de tratamiento de la tuberculosis (Havlir y Barnes, 1999).

La isoniazida es ineficaz en el tratamiento de la lepra o de la infección por el complejo *M. avium.* La lepra lepromatosa (multibacilar) se trata con *dapsona, clofazimina* y rifampicina durante un mínimo de dos años, en tanto que la forma tuberculoide (oligobacilar) se trata con dapsona y rifampicina durante seis meses.

Cuadro 47-1
Medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, complejo de Mycobacterium avium *y lepra*

ESPECIE DE MICOBACTERIA	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	OTROS FÁRMACOS
M. tuberculosis	Isoniazida + rifampicina* + pirazinamida + etambutol o estreptomicina	Moxifloxacina o gatifloxacina; cicloserina; capreomicina; kanamicina; amikacina; etionamida; clofazimina; ácido aminosalicílico
M. avium, complejo de	Claritromicina o azitromicina + etambutol con o sin rifabutina	Rifabutina; rifampicina; etionamida; cicloserina; moxifloxacina o gatifloxacina
M. kansasii	Isoniazida + rifampicina* + etambutol	Trimetoprim-sulfametoxazol; etionamida; cicloserina; claritromicina; amikacina; estreptomicina; moxifloxacina o gatifloxacina
M. fortuitum, complejo de	Amikacina + doxiciclina	Cefoxitina; rifampicina; una sulfonamida; moxifloxacina o gatifloxacina; claritromicina; trimetoprim-sulfametoxazol; imipenem
M. marinum	Rifampicina + etambutol	Trimetoprim-sulfametoxazol; claritromicina; minociclina; doxiciclina
M. leprae	Dapsona + rifampicina ± clofazimina	Minociclina; moxifloxacina o gatifloxacina; claritromicina; etionamida

*En pacientes con VIH, la sustitución de rifabutina por rifampicina reduce al mínimo las interacciones farmacológicas con los inhibidores de la proteasa de VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos.

Los compuestos antimicrobianos activos contra el complejo *M. avium* incluyen rifabutina, *claritromicina, azitromicina,* estreptomicina y las fluoroquinolonas. La claritromicina y la azitromicina son más eficaces que la rifabutina para la profilaxia de infección por complejo *M. avium* en enfermos de SIDA. La claritromicina o azitromicina, en combinación con el etambutol (para evitar la aparición de resistencia) constituyen un tratamiento eficaz en infecciones por el complejo *M. avium* en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana.

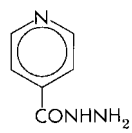
I. Antituberculosos

ISONIAZIDA

La isoniazida (hidrazida del ácido isonicotínico; NYDRAZID, otros) constituye el fármaco primario en la quimioterapia antifímica y todos los enfermos con el cuadro causado por cepas del bacilo tuberculoso sensible a isoniazida deben recibirla si la toleran.

Historia. La isoniazida fue descubierta en forma casi accidental. En 1945, Chorine indicó que la nicotinamida poseía acción tuberculostática. El estudio de los compuestos similares a dicho producto indicó que muchos derivados piridínicos poseían dicha actividad, entre ellos los congéneres del ácido isonicotínico. Se sabía que las tiosemicarbazonas inhiben la proliferación de *M. tuberculosis*, de modo que se sintetizó y estudió la tiosemicarbazona del aldehído isonicotínico. El material original de la síntesis fue el éster metílico del ácido isonicotínico y el primer producto intermediario, la isonicotinilhidrazida de ese ácido (isoniazida).

Propiedades químicas. La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico; su fórmula estructural es:



ISONIAZIDA

El derivado isopropílico de la isoniazida, la iproniazida (1-isonicotinil-2-isopropilhidrazida), también bloquea la multiplicación del bacilo tuberculoso. El compuesto mencionado, un inhibidor potente de la monoaminooxidasa, es demasiado tóxico para uso humano. No obstante, su estudio permitió conocer la utilidad de los inhibidores de la monoaminooxidasa para tratar la depresión (*véase* cap. 17).

Actividad antibacteriana. La isoniazida es bacteriostática de los bacilos "en etapa de reposo", pero es bactericida si están en fase de división

rápida. La concentración tuberculostática mínima es de 0.025 a 0.05 µg/ml. Las bacterias prosiguen una o dos divisiones antes de interrumpir su multiplicación. El fármaco muestra selectividad extraordinaria por las micobacterias y se necesitan concentraciones mayores de 500 µg/ml para inhibir la proliferación de otros microorganismos.

La isoniazida es sumamente eficaz para tratar la tuberculosis experimental en animales y mucho mejor que la estreptomicina. A diferencia de ésta, aquélla penetra en las células fácilmente y tiene la misma eficacia contra los bacilos intracelulares en fase de crecimiento, que contra los que se multiplican en medios de cultivo.

Entre las diversas micobacterias no tuberculosas (atípicas), sólo *M. kansasii* suele ser sensible a la isoniazida. Sin embargo, es importante probar *in vitro* su sensibilidad, porque pueden ser muy grandes las concentraciones inhibidoras necesarias.

Resistencia bacteriana. Cuando se cultiva el bacilo de tuberculosis *in vitro* en un medio con concentraciones crecientes de isoniazida, fácilmente surgen mutantes resistentes a pesar de que el medicamento se encuentre en cifras extraordinarias. Sin embargo, no hay informes de resistencia cruzada entre la isoniazida y otros medicamentos antifímicos (excepto etionamida que guarda relación estructural con la isoniazida). El mecanismo más frecuente de resistencia a la isoniazida consiste en mutaciones de la catalasa-peroxidasa *(katg)* que disminuyen su actividad, lo que impide la conversión del profármaco isoniazida en su metabolito activo (Blanchard, 1996). Otro mecanismo de resistencia se refiere a una mutación de sentido erróneo dentro de los genes *inhA* y *KasA* micobacteriano comprendido en la biosíntesis de ácido micólico (Banerjee *et al.*, 1994). Las mutaciones de la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (*nicotinamide adenine dinucleotide*, NADH) *(ndh)* también confieren resistencia a la isoniazida (Miesel *et al.*, 1998). Resulta interesante observar en los modelos animales que las cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la isoniazida son menos virulentas (Zhang, 2004).

Al igual que con los demás fármacos descritos, el tratamiento con isoniazida sola facilita la selección de bacterias resistentes a este fármaco, con ulterior surgimiento de cepas resistentes *in vivo*. A veces, a las primeras semanas de iniciado el tratamiento se halla el cambio de microorganismos originalmente sensibles a otros insensibles; sin embargo, varía mucho con el paciente la fecha de aparición de tal fenómeno. En promedio, uno de cada 10^6 bacilos de tuberculosis mostrará resistencia genética a la isoniazida; dado que las cavidades tuberculosas pueden tener 10^7 a 10^9 micobacterias, no es de extrañar que la administración de la isoniazida sola ocasione la aparición de estas bacterias resistentes. Hasta fecha reciente, la incidencia de resistencia primaria al fármaco en Estados Unidos había sido muy estable, a valores de 2 a 5% de cepas de *Mycobacterium tuberculosis.* En la actualidad, se calcula que 8% de las cepas muestran resistencia, cifra que pudiera ser mucho mayor en algunas poblaciones, como las de inmigrantes asiáticos e hispanoamericanos a Estados Unidos, y en grandes zonas urbanas y comunidades costeras o fronterizas (*Centers for Disease Control and Prevention*, 1999; Iseman, 1993).

Mecanismo de acción. La isoniazida es un profármaco; la catalasa micobacteriana peroxidasa convierte a la isoniazida en su metabolito activo. Una acción importante de la isoniazida consiste en inhibir la biosíntesis de ácidos micólicos, que son lípidos largos y ramificados que se encuentran unidos a un polisacárido único, el arabinogalactano, para formar parte de la pared celular micobacteriana. El mecanismo de acción de la isoniazida es complejo y la cartografía de la resistencia se ha ubicado en las mutaciones de por lo menos cinco genes (*katG* [que codifica a la catalasa-peroxidasa, que a su vez activa al profármaco isoniazida], *inhA, ahpC, kasA* y *ndh*) (*véase* antes en el presente capítulo). La mayor parte de la evidencia señala que *inhA* constituye el principal objetivo farmacológico. De hecho, la isoniazida activada por la catalasa-peroxidasa, mas no el profármaco, se une al producto genético de *inhA* llamado reductasa de enoil-ACP de la sintetasa II de ácidos grasos, que convierte a los ácidos grasos insaturados Δ^2 en ácidos grasos saturados en la vía biosintética del ácido micólico (Vilcheze *et al.*, 2000). Los ácidos micólicos son exclusivos de las micobacterias, lo que explica el grado de selectividad de la actividad antimicrobiana de la isoniazida. Las mutaciones del gen *katG* que originan una peroxidasa inactiva determinan gran resistencia a la isoniazida, puesto que la catalasa no puede activar al profármaco (Blanchard, 1996). La isoniazida también inhibe a la peroxidasa micobacteriana (que es la enzima que activa a la isoniazida), lo que aumenta la probabilidad de dañar a las micobacterias con oxígeno reactivo y H_2O_2. El contacto con isoniazida provoca pérdida de la resistencia al ácido y reducción en la cantidad de lípidos extraíbles con metanol en los microorganismos.

Absorción, distribución y excreción. Después de administración oral o aplicación parenteral, la isoniazida se absorbe fácilmente. Los antiácidos con aluminio pueden interferir en su absorción. Una a 2 h después de ingerir la dosis habitual, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 3 a 5 µg/mililitro.

La isoniazida se difunde fácilmente en todos los líquidos y células corporales y es detectable en cantidades importantes en líquidos pleural y ascítico; las cifras en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con las meninges inflamadas son semejantes a las del plasma (Holdiness, 1985). El fármaco penetra adecuadamente en el material caseoso. La concentración del medicamento suele ser mayor en plasma y músculo, que en el tejido infectado, pero este último lo retiene por largo tiempo en cantidades mucho mayores que las necesarias para su acción bacteriostática.

Se sabe que 75 a 95% de una dosis de isoniazida se excreta en la orina en un lapso de 24 h, en su mayor parte en forma de metabolitos. Los principales productos de excreción en el ser humano provienen de la acetilación enzimática (acetilisoniazida) y la hidrólisis por el mismo mecanismo (ácido isonicotínico). Cantidades pequeñas de un ácido isonicotínico se conjugan (quizá isonicotinilglicina), con una o más hidrazonas de isonicotinilo; también en la orina se identifican huellas de *N*-metilisoniazida.

La distribución de los desactivadores lentos y rápidos del fármaco es bimodal, gracias a las diferencias en la concentración y la actividad de esta *N*-acetiltransferasa polimórfica de arilamina tipo 2 (N-*acetyltransferase type 2*, NAT2) (fig. 47-1). La actividad de la enzima NAT2 traducida a partir de los alelos variantes disminuye sobre todo por una estabilidad reducida o una menor Vmáx. Se han identificado por lo menos 36 alelos NAT2, si bien muchos carecen de trascendencia clínica (Kinzig-Schippers *et al.*, 2005). Como carácter auto-

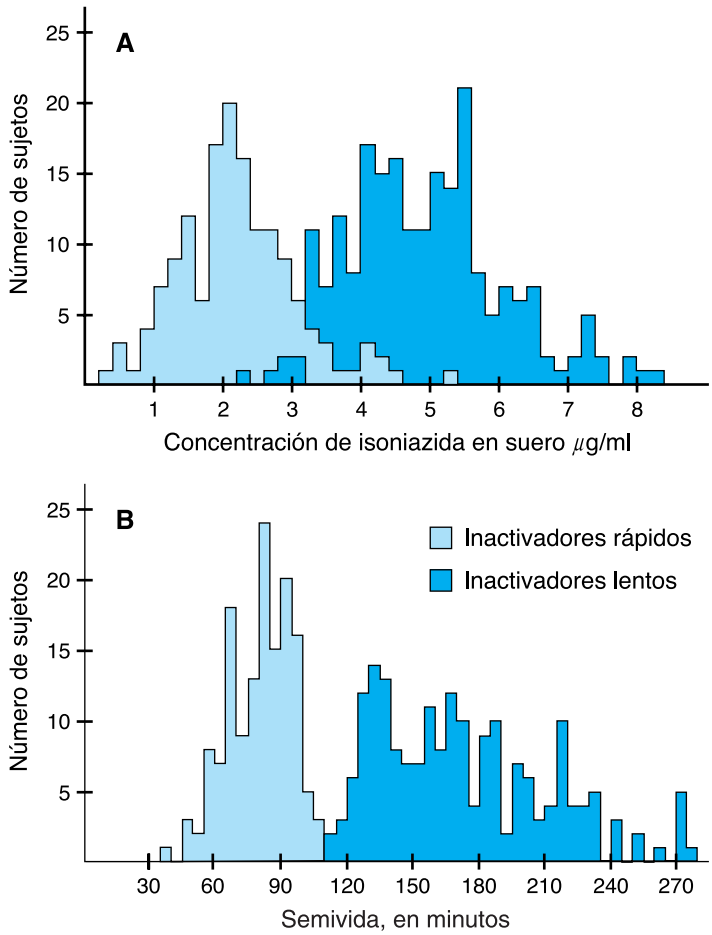


Figura 47-1. ***Distribución bimodal de las concentraciones plasmáticas de isoniazida y semividas en un gran grupo de pacientes finlandeses.*** Se aplicaron inyecciones intravenosas de isoniazida en dosis de 5 mg/kg en más de 300 pacientes, y las cifras del fármaco en plasma se midieron en momentos diversos después de la inyección. ***A,*** Distribución de las concentraciones plasmáticas de isoniazida 180 min después de la inyección; los histogramas en *azul claro* representan inactivadores rápidos; los de color *azul oscuro* son inactivadores lentos. ***B,*** Distribución de las semividas plasmáticas de la isoniazida correspondientes a pacientes de cada grupo (con autorización de Tiitinen, 1969).

sómico recesivo, únicamente los individuos con dos alelos variantes tienden a padecer una capacidad de acetilación deficiente (Meisel, 2002). La velocidad de acetilación modifica sobremanera las concentraciones del fármaco que se alcanzan en el plasma y su semivida en la circulación. La insuficiencia hepática prolonga la semivida de este medicamento.

La frecuencia de cada fenotipo de acetilación depende de la raza, pero no es influida por el sexo o la edad. La acetilación rápida se observa en esquimales y japoneses, y la lenta constituye el fenotipo predominante en casi todos los habitantes de la península escandinava, judíos e individuos de raza blanca del norte de África. La incidencia de "acetiladores lentos" en los diversos tipos raciales de Estados Unidos es casi de 50%. La gran actividad de la acetiltransferasa (acetilación rápida) se hereda por un rasgo autosómico dominante, razón por la cual los "acetiladores rápidos" de la isoniazida son heterocigotos u homocigotos. La concentración promedio de la isoniazida activa en la circulación de los acetiladores rápidos es de 30 a 50% respecto de la que aparece en individuos con acetilación lenta del fármaco. En la población general, la semivida de la isoniazida varía de menos de 1 a más de 4 h (fig. 47-1). La semivida en los acetiladores rápidos es de unos 70 min, en tanto que en los lentos de manera característica es de 2 a 5 h. Sin embargo, dado que la isoniazida es relativamente atóxica puede administrarse una dosis suficiente a los acetiladores rápidos para lograr un efecto terapéutico igual al observado en los acetiladores lentos. Se recomienda reducir la dosis en acetiladores lentos con insuficiencia hepática. La eliminación de la isoniazida depende sólo en grado pequeño del estado de la función renal, pero las personas que inactivan con lentitud dicho fármaco pueden acumularlo hasta presentar cifras tóxicas si hay deficiencia en la función renal.

Aplicaciones terapéuticas. La isoniazida sigue siendo el fármaco más importante en todo el mundo para tratar todos los tipos de tuberculosis. Sus efectos tóxicos pueden llevarse al mínimo con la administración profiláctica de *piridoxina* y con la vigilancia cuidadosa del paciente. Es importante utilizarlo junto con otro fármaco para tratar infecciones activas, aunque se le utiliza solo en profilaxia.

La isoniazida puede administrarse por vías oral y parenteral. La dosis diaria utilizada con mayor frecuencia por la primera vía es de

5 mg/kg de isoniazida hasta un máximo de 300 mg; las dosis oral e intramuscular son idénticas. El fármaco también se administra en una sola dosis diaria oral, pero puede proporcionarse en dos fracciones. A veces, en enfermos muy graves, se utilizan dosis de 10 a 20 mg/kg hasta un máximo de 600 mg, pero no hay pruebas de que tal régimen sea más eficaz. Los niños deben recibir 10 a 20 mg/kg/día (máximo, 300 mg). La isoniazida puede utilizarse como terapéutica intermitente contra la tuberculosis. Después de un mínimo de dos meses de suministro diario, en casos de tuberculosis por cepas sensibles de *M. tuberculosis*, en un plan terapéutico que incluya isoniazida, rifampicina y pirazinamida, el individuo puede recibir 15 mg/kg de isoniazida oral dos veces por semana, y agregar 10 mg/kg de rifampicina hasta 600 mg por dosis durante cuatro meses.

Se debe administrar piridoxina, vitamina B_6 (10 a 50 mg/día) simultáneamente con la isoniazida para reducir el riesgo de neuropatía periférica y los efectos adversos en el sistema nervioso central (*véase* más adelante en este capítulo) en los pacientes desnutridos y en los que tienen predisposición a padecer neuropatía (p. ej., ancianos, embarazadas, individuos con VIH, diabéticos, alcohólicos y urémicos) (Snider, 1980).

Efectos adversos. Se ha calculado que la incidencia de reacciones adversas a la isoniazida es de 5.4%, en más de 2 000 individuos que la recibieron; las más notables fueron erupciones (2%), fiebre (1.2%), ictericia (0.6%) y neuritis periférica (0.2%). La hipersensibilidad a la isoniazida puede ocasionar fiebre, diversas erupciones cutáneas, hepatitis y erupciones morbiliforme, maculopapular, purpúrica y urticariana. Entre otras reacciones hematológicas posibles están agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y anemia. Durante el tratamiento, a veces se observa vasculitis por anticuerpos antinucleares, pero desaparece cuando se interrumpe el uso del medicamento. También se le han atribuido a la isoniazida síntomas artríticos (dorsalgia; afección de articulaciones interfalángicas proximales en ambos lados; artralgia en rodillas, codos y muñecas y el síndrome de "hombro-mano").

Si la piridoxina no se administra acompañada, la neuritis periférica (con mayor frecuencia parestesias de pies y manos) puede ser la reacción más frecuente a la isoniazida; se observa en 2% de individuos que reciben 5 mg/kg del fármaco, diariamente. Dosis mayores pueden ocasionar neuritis periférica en 10 a 20% de los pacientes. La neuropatía es más frecuente en acetiladores lentos y en diabéticos, en personas desnutridas o anémicas. La administración profiláctica de piridoxina impide que surja no sólo la neuritis periférica, sino otros trastornos del sistema nervioso en casi todos los casos, aun cuando el tratamiento dura dos años.

La isoniazida puede desencadenar convulsiones en personas con cuadros convulsivos y, en raras ocasiones, en individuos que no los han mostrado. Se sabe de casos de neuritis y atrofia óptica durante la administración del fármaco. Otras manifestaciones de la neurotoxicidad del fármaco son contracciones musculares, mareos, ataxia, parestesias, estupor y encefalopatía tóxica que puede ser fatal. Durante el consumo del medicamento, a veces se observan anormalidades psíquicas; entre ellas están euforia, disminución transitoria de la memoria, separación de ideas y la realidad, pérdida del autocontrol y psicosis floridas.

La isoniazida inhibe la parahidroxilación de la *fenilhidantoína* y en cerca de 27% de los pacientes que reciben los dos medicamentos surgen signos y síntomas de toxicidad y, sobre todo, en los acetiladores lentos (Miller *et al.*, 1979). Es importante medir en forma seriada las concentraciones de fenilhidantoína en plasma y ajustarlas si es necesario. Conviene no cambiar la dosis de la isoniazida.

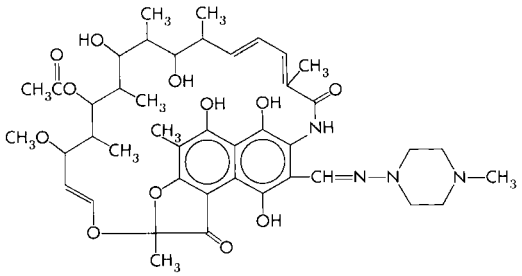
Desde hace algún tiempo, se sabía que la ictericia era un efecto adverso de la exposición a la isoniazida, pero antes de 1970 pudo descubrirse que en algunos individuos que la recibían surgía lesión hepática grave que culminaba en la muerte (Garibaldi *et al.*, 1972). Estudios adicionales en adultos y niños han confirmado esta observación; el proceso patológico característico es la necrosis "en puente" y multilobulillar. La continuación del uso del fármaco después de que han surgido los síntomas de disfunción hepática ha tendido a agravar la intensidad del daño. Se desconocen los mecanismos que explican tales manifestaciones tóxicas, aunque la acetilhidrazina, que es el metabolito de la isoniazida, ocasiona lesión hepática en adultos. Por tanto, sería de esperar que los acetiladores rápidos de la isoniazida tendieran más a presentar hepatotoxicosis que los acetiladores lentos. Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado. Se ha destacado la contribución de la hepatitis de origen alcohólico, pero los portadores crónicos del virus de la hepatitis B toleran la isoniazida (McGlynn *et al.*, 1986). La edad constituye el factor más importante entre los riesgos de hepatopatía inducida por isoniazida. La lesión hepática es infrecuente en personas menores de 20 años de edad, y la complicación se observó en 0.3% de sujetos de 20 a 34 años de edad, y la incidencia aumenta a 1.2 a 2.3% en personas de 35 a 49 años de edad, y mayores de 50, respectivamente (Bass *et al.*, 1994; Comstock, 1983). Hasta 12% de quienes reciben isoniazida tiene actividades plasmáticas altas de las transaminasas de aspartato y de alanina (Bailey *et al.*, 1974). Los individuos que reciben el fármaco deben ser valorados con gran cuidado a intervalos mensuales en busca de síntomas de hepatitis (anorexia, malestar general, fatiga, náusea e ictericia), y se les recomendará interrumpir el uso del medicamento en caso de aparecer los síntomas mencionados. Algunos médicos prefieren medir la actividad sérica de la aminotransferasa de aspartato a intervalos mensuales en los individuos con riesgo alto (de siete a 35 años de edad, consumo de alcohol abundante, antecedente de hepatopatía, etc.) (Byrd *et al.*, 1979) y recomiendan suspender el tratamiento si ésta se eleva más de cinco veces. La mayor parte de los casos de hepatitis aparece entre cuatro y ocho semanas después de iniciado el tratamiento. La isoniazida se administra con precaución en los individuos con hepatopatía preexistente.

Entre las reacciones que acompañan al tratamiento con isoniazida están boca seca, molestia epigástrica, methemoglobinemia, acúfenos y retención urinaria. En los individuos con predisposición a la anemia por deficiencia de piridoxina, la administración de isoniazida origina una anemia severa, pero el tratamiento con grandes dosis de vitamina B_6 normaliza la situación. También se ha señalado un síndrome similar al del lupus eritematoso generalizado, farmacoinducido. La sobredosis de isoniazida en intentos de suicidio puede ocasionar náusea, vómito, mareo, habla cercenada y alucinaciones visuales, seguidos de coma, convulsiones, acidosis metabólica e hiperglucemia. En dicha situación, la piridoxina es un antídoto y debe administrarse en una dosis que equivalga a la cantidad de isoniazida oral.

RIFAMPICINA Y OTRAS RIFAMICINAS

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) son un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos con estructuras semejantes producidas por *Amycolatopsis mediterranei* (Farr, 2000); la rifampicina (RIFADIN; RIMACTANE) es un derivado semisintético de uno de ellos, la rifamicina B. Las rifamicinas se aislaron por primera vez en los Laboratorios de Investigación Lepetit, a partir de cultivos derivados de un bosque de pinos cerca de Niza, Francia (Vernon, 2004).

Propiedades químicas. La rifampicina es soluble en solventes orgánicos y en agua a pH ácido. Su estructura es la siguiente:



RIFAMPICINA

Actividad antibacteriana. La rifampicina bloquea la proliferación de casi todas las bacterias grampositivas y también otras gramnegativas, como *Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus* indolpositivo e indolnegativo y *Klebsiella.* El fármaco es muy activo contra *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasanegativos. También es muy activo contra *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae;* las concentraciones inhibidoras mínimas varían de 0.1 a 0.8 μg/ml. La rifampicina inhibe la multiplicación de especies de *Legionella* en cultivo celular y modelos animales.

Cantidades de 0.005 a 0.2 μg/ml de rifampicina bloquean la proliferación de *M. tuberculosis in vitro*. Entre las micobacterias no tuberculosas, la inhibición de *Mycobacterium kansasii* se produce con valores de 0.25 a 1 μg/ml. La mayor parte de las cepas de *Mycobacterium scrofulaceum, M. intracellulare* y *M. avium* son suprimidas por concentraciones de 4 μg/ml, pero algunas cepas son resistentes a 16 μg/ml. *Mycobacterium fortuitum* es altamente resistente a la rifampicina. Este antibiótico incrementa la actividad *in vitro* de estreptomicina e isoniazida, pero no la de etambutol, contra *M. tuberculosis.*

Resistencia bacteriana. Los microorganismos, incluidas las micobacterias, pueden presentar resistencia a la rifampicina a muy breve plazo *in vitro* como un proceso monofásico, y uno de cada 10^7 a 10^8 bacilos de la tuberculosis es resistente al fármaco. La resistencia microbiana a la rifampicina es consecuencia de una alteración en el objetivo de este medicamento, la polimerasa de RNA dependiente de DNA, donde la resistencia casi siempre se produce por mutaciones entre los codones 507 y 533 del gen *rpoB* de la polimerasa (Blanchard, 1996). Por tanto, este antibiótico no debe utilizarse solo en la quimioterapia de la tuberculosis. Cuando ha sido utilizada para erradicar el estado de portador meningocócico, los casos de ineficacia se han debido a la aparición de bacterias farmacorresistentes, incluso después de dos días de tratamiento. Algunos mutantes bacterianos resistentes a rifampicina muestran menor virulencia. Se han señalado casos de tuberculosis por micobacterias resistentes a rifampicina en individuos que no recibieron quimioterapia previa, pero es una situación muy infrecuente (casi siempre menos de 1%; Cauthen *et al.*, 1988).

Mecanismo de acción. La rifampicina inhibe a la polimerasa de RNA dependiente de DNA de la micobacteria y otros microorganismos, para formar un complejo enzima-fármaco estable que suprime el comienzo de la formación de la cadena (pero no su elongación) en la síntesis de RNA. De manera más específica, el sitio de acción de la rifampicina es la subunidad β de este complejo enzimático, aunque ella se liga sólo a la holoenzima. La polimerasa de RNA nuclear de diversas células eucariónticas no se liga a la rifampicina; de esta manera no hay alteración de la síntesis de RNA en células eucariónticas. Las concentraciones altas de los antibióticos como la rifamicina también inhiben a las polimerasas de RNA dependientes del DNA de virus y las transcriptasas inversas. La rifampicina es bactericida en microorganismos intracelulares y extracelulares.

Absorción, distribución y excreción. La rifampicina alcanza cifras máximas en plasma entre 2 y 4 h después de administración oral; después de administrar 600 mg del medicamento, la cantidad se acerca a 7 μg/ml, pero hay enorme variabilidad. El ácido aminosalicílico retrasa la absorción de la rifampicina, por lo que ésta no alcanza una concentración plasmática suficiente. Cuando se utilizan simultáneamente, se deben administrar por lo menos con una diferencia de 8 a 12 horas.

Después de su absorción en el aparato digestivo, la rifampicina se elimina pronto a través de la bilis y comienza su circulación enterohepática. Durante este lapso, el medicamento se desacetila progresivamente, de manera que después de 6 h casi todo el antibiótico de la bilis ya se encuentra en forma desacetilada, que conserva casi toda su actividad antibacteriana. La absorción intestinal disminuye con la desacetilación (y los alimentos), de manera que el metabolismo facilita la eliminación del fármaco. La semivida de la rifampicina varía de 1.5 a 5 h y aumenta con la disfunción hepática; es menor en los pacientes que reciben simultáneamente isoniazida y la desactivan lentamente. La semivida de la rifampicina disminuye alrededor de 40% durante los primeros 14 días de tratamiento por la inducción de enzimas hepáticas microsómicas que aceleran su desacetilación. Hasta 30% de una dosis se excreta en la orina y entre 60 y 65% aparece en las heces; menos de la mitad corresponde al fármaco inalterado. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

La rifampicina se distribuye por todo el organismo y aparece en cifras eficaces en muchos órganos y líquidos corporales, incluido el LCR. Ello se ejemplifica quizá mejor por el hecho de que puede dar un color rojo naranja a orina, heces, saliva, esputo, lágrimas y sudor; los pacientes deben ser informados con anticipación (podrán los lectores encontrar diversos aspectos del metabolismo de la rifampicina en Furesz, 1970; Farr, 2000).

Aplicaciones terapéuticas. La rifampicina oral se comercializa sola y combinada en dosis fijas con isoniazida (150 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina; RIFAMATE) o con isoniazida y pirazinamida (50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida; RIFATER). También existe una presentación parenteral, para emplearse cuando no es factible la vía oral. *Los dos medicamentos son los antifímicos más eficaces con que se cuenta hoy en día.*

La dosis de rifampicina para tratar la tuberculosis en adultos es de 600 mg una vez al día, 1 h antes de la comida o 2 h después de

ésta. Los niños deben recibir 10 mg/kg, del mismo modo. Las dosis de 15 mg/kg o mayores conllevan incremento de la hepatotoxicidad en menores (*Centers for Disease Control*, 1980). La rifampicina, igual que la isoniazida, nunca debe utilizarse sola contra dicha enfermedad por la rapidez con que las micobacterias adquieren resistencia. A pesar de la larga lista de efectos adversos de la rifampicina, su incidencia es pequeña y rara vez es necesario interrumpir el tratamiento.

Más adelante se detalla el empleo de la rifampicina en la quimioterapia de la tuberculosis. También está indicada en la profilaxia de la enfermedad meningocócica y de la meningitis por *H. influenzae.* Para evitar la enfermedad por meningococos, los adultos pueden recibir 600 mg dos veces al día, durante dos días o 600 mg una vez al día durante cuatro días; los niños deben recibir 10 a 15 mg/kg hasta una dosis máxima de 600 miligramos.

Efectos adversos. En términos generales, la rifampicina es tolerada de manera satisfactoria. En las dosis habituales, menos de 4% de los tuberculosos tiene reacciones adversas notables; las más comunes son erupciones (0.8%), fiebre (0.5%) y náusea y vómito (1.5%) (Grosset y Leventis, 1983). Rara vez se han observado hepatitis y muertes por insuficiencia hepática en pacientes que recibieron otros hepatotóxicos además de rifampicina y que tuvieron enfermedad hepática preexistente. Pocas veces se presenta hepatitis por rifampicina en sujetos con función hepática normal; de modo similar, la combinación de isoniazida y rifampicina es inocua en tales enfermos (Gangadharam, 1986). Sin embargo, las hepatopatías crónicas, el alcoholismo y la senectud incrementan la incidencia de problemas hepáticos graves cuando se administra la rifampicina sola o con isoniazida.

No debe proporcionarse rifampicina ni de manera intermitente (menos de dos veces por semana) ni en dosis diarias de ≥1 200 mg, porque estos esquemas suelen acompañarse de efectos adversos. En 20% de los pacientes sometidos a ellos surge un síndrome de tipo gripal, con fiebre, escalofríos y mialgias; también puede incluir eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y choque.

La rifampicina es un inductor potente de citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4, de tal manera que su administración reduce la semivida de diversos compuestos, incluso inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de proteasa de VIH, *digitoxina, digoxina, quinidina, diisopiramida, mexiletina, tocainida, cetoconazol, propranolol, metoprolol, clofibrato, verapamilo, metadona, ciclosporina,* corticosteroides, anticoagulantes orales, *teofilina*, barbitúricos, anticonceptivos orales, *halotano, fluconazol* y sulfonilureas (Farr, 2000).

La rifabutina (*véase* más adelante en este capítulo) tiene menos efectos en el metabolismo de muchos de los inhibidores de la proteasa de VIH. La interacción entre la rifampicina y los anticoagulantes orales del tipo de la *coumarina* reduce la eficacia de estos fármacos. Este efecto aparece entre cinco y ocho días después de iniciar la administración de rifampicina y persiste cinco a siete días después de interrumpirla (*véase* cap. 54). La rifampicina incita el catabolismo de varios esteroides, por lo que reduce la eficacia de los anticonceptivos orales y en ocasiones induce insuficiencia suprarrenal en los pacientes con una reserva adrenocortical marginal (*véase* cap. 59). Además aumenta el metabolismo de la metadona y otros narcóticos, por lo que se ha publicado que desencadena síndromes de abstinencia y reduce su eficacia en la regulación del dolor, a menos que se aumente la dosis. Asimismo, la rifampicina reduce en ocasiones la excreción biliar del medio de contraste que se utiliza para observar la vesícula biliar (Baciewicz *et al.*, 1987).

Los trastornos de las vías gastrointestinales ocasionados por la rifampicina (molestias epigástricas, náusea, vómito, cólicos abdominales, diarrea), a veces han obligado a interrumpir su empleo. También se han señalado algunos síntomas propios del sistema nervioso central, como fatiga, somnolencia, cefalalgia, mareos, ataxia, confusión, incapacidad de concentración, insensibilidad generalizada, dolor en las extremidades y debilidad muscular. Entre las reacciones de hipersensibilidad están fiebre, prurito, urticaria, diversos tipos de erupciones cutáneas, eosinofilia y adolorimiento de la boca y lengua. En infrecuentes ocasiones se han detectado hemólisis, hemoglobinuria, hematuria, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda; son reacciones de hipersensibilidad. Durante la administración de rifampicina, se ha sabido de casos de trombocitopenia, leucopenia transitoria y anemia. Se desconoce su posible teratogenicidad y se sabe que cruza la placenta, por lo que es mejor no usarla durante el embarazo.

Graber *et al.* (1973) observaron expulsión por orina de las cadenas ligeras de inmunoglobulina (kappa, lambda o ambas) en cerca de 85% de pacientes tuberculosos tratados con rifampicina. Ninguno de ellos mostró síntomas ni patrones electroforéticos compatibles con mieloma. Sin embargo, se ha relacionado la insuficiencia renal con proteinuria de cadenas ligeras (Warrington *et al.*, 1977).

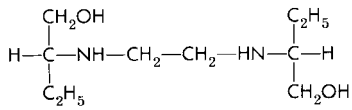
La rifampicina resulta eficaz en la quimioprofilaxia de la enfermedad meningocócica y meningitis por *H. influenzae* en quienes han estado en contacto con sujetos infectados. Combinada con un antibiótico lactámico β o la vancomicina, es útil para combatir determinados casos de endocarditis estafilocócica (en válvulas cardíacas naturales y protéticas) u osteomielitis, en particular la causada por estafilococos "tolerantes" a la penicilina. La rifampicina puede estar indicada en el tratamiento de infecciones en sujetos con actividad bactericida deficiente de los leucocitos y para erradicar el estado de portador nasal de estafilococos en personas con furunculosis crónica.

La rifabutina (MYCOBUTIN) es un derivado de la rifampicina que se utiliza en pacientes con VIH y tuberculosis que reciben simultáneamente inhibidores de la proteasa, pues la rifabutina es un inductor menos potente de CYP. Su mecanismo de acción es igual al de la rifampicina y se describe en mayor detalle en la sección sobre fármacos contra el complejo de *Mycobacterium avium*. Algunos de los efectos secundarios más singulares de la rifabutina son polimialgia, seudoictericia y uveítis anterior (Vernon, 2004). Cerca de 25% de las cepas clínicas de *M. tuberculosis* son sensibles a la rifabutina, así que también puede utilizarse en la tuberculosis multirresistente.

La rifapentina (PRIFTIN) tiene una semivida más larga que rifampicina y rifabutina, lo que permite administrarla semanalmente. En comparación con rifabutina y rifampicina, su acción es intermedia en cuanto a inducir CYP (Vernon, 2004). Cuando se utilizó en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con VIH surgió resistencia a la rifampicina; es por eso que en estos casos se prefiere la rifabutina (Vernon, 2004).

ETAMBUTOL

Propiedades químicas. El etambutol es un compuesto hidrosoluble y termoestable. Su fórmula estructural es:



ETAMBUTOL

Actividad antibacteriana, mecanismo de acción y resistencia. Prácticamente todas las cepas de *M. tuberculosis* y *M. kansasii,* y también otras del complejo *M. avium* son sensibles al etambutol (Pablos-Méndez *et al.*, 1998). La sensibilidad de otros microorganismos no tuberculosos es variable. El etambutol no tiene efecto alguno en otras bacterias. Suprime la proliferación de casi todos los bacilos de tuberculosis resistentes a isoniazida y a estreptomicina. La resistencia al etambutol surge con gran lentitud *in vitro*.

Las micobacterias captan al etambutol con enorme rapidez cuando se agrega a cultivos que están en fase de crecimiento exponencial. Sin embargo, no hay inhibición relevante de la proliferación antes de unas 24 h. El etambutol bloquea transferasas de arabinosil comprendidas en la biosíntesis de la pared celular. La resistencia bacteriana se da *in vivo* por cambios de aminoácido único en el gen *embA* cuando se administra etambutol en ausencia de otro medicamento eficaz (Belanger *et al.*, 1996).

Absorción, distribución y excreción. Se sabe que 75 a 80% de una dosis oral de etambutol se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones en plasma alcanzan su máximo en el ser humano 2 a 4 h posteriores a administración oral y son proporcionales a la dosis. Una sola dosis de 25 mg/kg produce una concentración plasmática de 2 a 5 μg/ml luego de 2 a 4 h. La semivida del medicamento es de 3 a 4 h. En un lapso de 24 h, 75% de una dosis oral de etambutol se excreta sin modificaciones por la orina; incluso 15% se elimina en la forma de dos metabolitos que son un derivado aldehídico y otro de tipo ácido dicarboxílico. La eliminación renal del etambutol es de 7 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ aproximadamente, de modo que es fácil advertir que el fármaco se excreta por secreción tubular además de la filtración glomerular.

Aplicaciones terapéuticas. El etambutol (*clorhidrato de etambutol;* MYAMBUTOL) se ha utilizado con resultados notables, junto con isoniazida, en el tratamiento de diversas formas de tuberculosis. Dada la menor incidencia de efectos tóxicos y una mayor aceptación por parte de los pacientes, ha sustituido esencialmente al ácido aminosalicílico.

Para administración oral se distribuye en comprimidos que contienen el isómero D. La dosis habitual para adultos es de 15 mg/kg una vez al día. Algunos médicos prefieren iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg/kg/día en los primeros 60 días, que luego se reduce a 15 mg/kg/día, particularmente en personas que antes han recibido el fármaco. El etambutol se acumula en individuos con disminución de la función renal y se necesitan ajustes de la dosis.

No se recomienda utilizar etambutol en niños menores de cinco años, en parte por la dificultad para valorar en forma seriada su agudeza visual (*véase* más adelante en este capítulo). Los niños de seis a 12 años deben recibir 10 a 15 mg/kg/día.

Más adelante se describe el empleo del etambutol en la quimioterapia de la tuberculosis.

Efectos adversos. El efecto adverso más importante es la neuritis óptica, en la cual disminuye la agudeza visual y se pierde la capacidad de diferenciar entre rojo y verde. Esta reacción, cuya incidencia es proporcional a la dosis de etambutol, se observa en 15% de individuos que reciben 50 mg/kg/día, en 5% de los sujetos que reciben 25 mg/kg/día, y en menos de 1% de los que reciben dosis diarias de 15 mg/kg (la dosis recomendada para tratar la tuberculosis). La intensidad de la dificultad visual depende de la duración del tratamiento después de que se manifiesta por primera vez el problema mencionado y puede ser unilateral o bilateral. Por tanto, se recomienda medir en forma seriada la agudeza visual y la discriminación del rojo y verde antes de emprender el tratamiento y luego de manera periódica. El sujeto muestra recuperación de su función cuando se interrumpe el uso del etambutol; el tiempo necesario para lograrla está en función del grado de deficiencia visual.

El etambutol produce muy pocas reacciones adversas. Menos de 2% de casi 2 000 individuos que recibieron la dosis de 15 mg/kg mostró reacciones adversas; 0.8% disminución de la agudeza visual; 0.5% una erupción, y 0.3% fiebre medicamentosa. Otros efectos adversos observados han sido prurito, artralgias, molestias gastrointestinales, dolor abdominal, malestar generalizado, cefalalgias, mareos, confusión psíquica, desorientación y posibles alucinaciones. Pocas veces surgen insensibilidad y hormigueo de los dedos, por neuritis periférica. También son infrecuentes la anafilaxia y leucopenia.

La administración de etambutol eleva la concentración de ácido úrico en sangre en cerca de 50% de los pacientes, porque disminuye la excreción renal de ese ácido. El efecto puede detectarse incluso 24 h después de administrar una sola dosis, o hasta 90 días después de comenzar el tratamiento. Este efecto adverso puede ser intensificado por la isoniazida y piridoxina (Postlethwaite *et al.*, 1972).

ESTREPTOMICINA

En el capítulo 45 se expuso la farmacología de la estreptomicina, incluidos sus efectos adversos y sus usos en infecciones distintas a la tuberculosis. En este apartado se incluyen sólo algunas características del medicamento en relación con su actividad antibacteriana y efectos terapéuticos, en el tratamiento de enfermedades por micobacterias.

Historia. La estreptomicina fue el primer fármaco clínicamente eficaz de que se dispuso para combatir la tuberculosis. En el comienzo se administraba a grandes dosis, pero los problemas de toxicidad y la aparición de resistencia de microorganismos limitaron gravemente su uso. Ante esta situación, hubo que administrar el antibiótico en cantidades menores, pero la estreptomicina sola no constituyó el medicamento ideal para tratar todas las formas de la enfermedad. Sin embargo, la identificación de otros compuestos cuya administración simultánea redujo la tasa de resistencia medicamentosa de los microorganismos, permitió a los médicos tratar con eficacia la tuberculosis con estrepto-

micina. En la actualidad, es el último antibiótico de "primera elección" en la lista de los antituberculosos.

Actividad antibacteriana. *In vitro*, la estreptomicina es bactericida contra el bacilo de la tuberculosis. Cifras incluso de 0.4 μg/ml pueden inhibir su proliferación. La mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis* son sensibles a 10 μg/ml. *M. kansasii* suele ser sensible, pero otras micobacterias no tuberculosas lo son tan sólo en ocasiones.

La actividad de la estreptomicina *in vivo* es esencialmente supresora. Cuando se administra a animales de experimentación antes de inocularles el bacilo de la tuberculosis, no evita la enfermedad. La infección evoluciona hasta que reaccionan los mecanismos inmunitarios de los animales. Los microorganismos viables en abscesos y ganglios linfáticos regionales refuerzan el concepto de que la estreptomicina *in vivo* tiene el efecto de suprimir y no de erradicar el bacilo de la tuberculosis. Esta propiedad del fármaco pudiera relacionarse con la observación de que no penetra fácilmente en las células vivas, de manera que no destruye los microbios intracelulares.

Resistencia bacteriana. Poblaciones importantes de todas las cepas de bacilos de tuberculosis incluyen diversas células notablemente resistentes a la estreptomicina a causa de mutación. Sin embargo, sólo en 2 a 3% de las cepas de *M. tuberculosis* se halla resistencia primaria al antibiótico. La resistencia de los bacilos tuberculosos se produce *in vivo* e *in vitro*. En términos generales, cuanto más tiempo prosiga la administración del producto, tanto mayor es la incidencia de resistencia a él. Cuando se utilizó la estreptomicina sola, incluso 80% de los pacientes tuvo bacilos tuberculosos insensibles después de cuatro meses de tratamiento, y muchos de estos microorganismos no fueron inhibidos por concentraciones incluso de 1 mg/ml del fármaco.

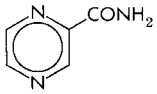
Aplicaciones terapéuticas. Se ha podido contar con otros compuestos eficaces; por ello ha disminuido en forma notable el empleo de la estreptomicina para combatir la tuberculosis pulmonar. Muchos clínicos prefieren usar cuatro medicamentos, y de ellos uno puede ser estreptomicina contra las formas más graves de tuberculosis, como la enfermedad diseminada o la meningitis.

En caso de tuberculosis, los adultos deben recibir 15 mg/kg/día de estreptomicina en fracciones, cada 12 h, sin exceder de 1 g/día. Los niños deben recibir 20 a 40 mg/kg/día, en fracciones, cada 12 a 24 h sin rebasar 1 g/día. El tratamiento casi siempre se interrumpe después de dos a tres meses, o antes si los cultivos se tornan negativos.

Efectos adversos. Los efectos adversos del uso de la estreptomicina se exponen en detalle en el capítulo 45. En un grupo de 515 tuberculosos tratados con dicho aminoglucósido, 8.2% mostró reacciones adversas que en 50% de los casos afectaron a las funciones auditiva y vestibular del VIII par. Otros problemas relativamente frecuentes fueron erupciones (en 2%) y fiebre (en 1.4%).

PIRAZINAMIDA

Propiedades químicas. La pirazinamida es el análogo sintético pirazínico de la nicotinamida y posee la fórmula estructural siguiente:



PIRAZINAMIDA

Actividad antibacteriana. La pirazinamida muestra actividad bactericida *in vitro* sólo en un medio levemente ácido. La actividad a pH ácido es ideal, porque *M. tuberculosis* reside en un fagosoma ácido dentro del macrófago (Jacobs, 2000). Los bacilos tuberculosos dentro de monocitos *in vitro* quedan inhibidos o muertos por el fármaco a una concentración de 12.5 μg/ml. Pronto aparece resistencia si se utiliza la pirazinamida sola. Su blanco es, parece ser, el gen que codifica la sintasa de ácidos grasos I micobacteriana comprendido en la biosíntesis del ácido micólico (Zimhony *et al.*, 2000).

Absorción, distribución y excreción. La pirazinamida se absorbe satisfactoriamente en las vías gastrointestinales y se distribuye en todo el cuerpo. La administración oral de 500 mg produce concentraciones plasmáticas de 9 a 12 μg/ml a las 2 h, y de 7 μg/ml a las 8 h. La semivida plasmática es de 9 a 10 h en pacientes con función renal normal. El fármaco se excreta primordialmente por filtración glomerular renal. La pirazinamida se distribuye ampliamente (incluso en el sistema nervioso central [SNC], los pulmones y el hígado) después de administración oral. Su penetración al líquido cefalorraquídeo (LCR) es excelente. La pirazinamida se hidroliza hasta generar ácido pirazinoico, que es hidroxilado a ácido 5-hidroxipirazinoico, el principal producto de excreción.

Aplicaciones terapéuticas. La pirazinamida se ha vuelto un componente importante de la terapéutica antifímica a base de varios fármacos y por lapsos breves (seis meses) (British Thoracic Association, 1982; Bass *et al.*, 1994). El producto se presenta en comprimidos orales; la dosis diaria para adultos es de 15 a 30 mg/kg por vía oral en una sola dosis. La cantidad máxima por administrar es de 2 g/día, sea cual sea el peso. Los niños deben recibir 15 a 30 mg/kg/día; las dosis diarias no deben exceder 2 g. La pirazinamida también ha sido segura y eficaz cuando se administra dos o tres veces por semana (a dosificaciones aumentadas).

Efectos adversos. El efecto adverso más frecuente y grave de la pirazinamida es el daño hepático. Después de ingerir diariamente una dosis de 40 a 50 mg/kg, en cerca de 15% de los pacientes surgen signos y síntomas de hepatopatía, con ictericia en 2 a 3% de ellos y muerte por necrosis hepática en casos infrecuentes. Algunas de las anormalidades más tempranas producidas por la pirazinamida son incrementos de los valores plasmáticos de las enzimas aminotransferasas de alanina y de aspartato. Los regímenes utilizados hoy (15 a 30 mg/kg/día) son más inocuos. Antes de administrar pirazinamida a cualquier paciente, se deben realizar estudios de la función hepática y repetirlos a intervalos frecuentes durante todo el tratamiento. Si se halla algún signo de daño hepático notable, hay que interrumpir el uso del fármaco. No debe utilizarse pirazinamida en personas con disfunción hepática de cualquier magnitud, salvo que sea absolutamente indispensable.

El fármaco inhibe la excreción de ácido úrico, con lo que se produce hiperuricemia en casi todos los enfermos y se ha sabido de episodios agudos de gota. Otros efectos adversos que se han observado con este medicamento son artralgias, anorexia, náusea y vómito, disuria, malestar general y fiebre. En tanto algunas organizaciones internacionales recomiendan el uso de pirazinamida durante el embarazo, no sucede así en Estados Unidos, debido a datos de teratogenicidad (Bass *et al.*, 1994).

QUINOLONAS

Las fluoroquinolonas, que se describen en el capítulo 43, son muy activas contra *M. tuberculosis* y otras micobacterias, además de ser componentes importantes de los esquemas terapéuticos de la tuberculosis multirresistente (Drlica *et al.*, 2004) (cuadro 47-1). Las C-8-metoxi-fluoroquinolonas, como la gatifloxacina (TEQUIN) y la moxifloxacina (AVELOX), son las más activas y, por tanto, las que menos tienden a generar resistencia a las quinolonas. Desafortunadamente, cuando surge resistencia a una fluoroquinolona en las micobacterias, ésta es de tipo cruzado y abarca a toda esta clase de antibióticos. Por consiguiente, las fluoroquinolonas más activas deben emplearse únicamente combinadas con otros antimicobacterianos, para evitar la resistencia (Ginsberg *et al.*, 2003).

LINEZOLID

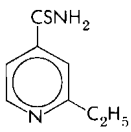
El linezolid (ZYVOX), que se describe en el capítulo 46, es altamente activo *in vitro* contra *M. tuberculosis* y otras micobacterias (Wallace *et al.*, 2001; Alcala *et al.*, 2003). En la actualidad la experiencia clínica con este fármaco es muy limitada.

INTERFERÓN γ

El *interferón* γ (IFN-γ) (ACTIMMUNE) activa a los macrófagos para que aniquilen a *M. tuberculosis*. La administración de IFN-γ en aerosol a los pacientes con tuberculosis multirresistente facilita la distribución pulmonar del fármaco y aumenta el estímulo inmunitario local (Condos *et al.*, 2004). El IFN-γ se describe más adelante en el capítulo 52.

ETIONAMIDA

Propiedades químicas. La síntesis y el estudio de algunos congéneres de la tioisonicotinamida indicaron que un derivado α-etilo-etionamida (TRECATOR-SC) es mucho más eficaz que el compuesto original. Éste posee la siguiente fórmula estructural:



ETIONAMIDA

Actividad antibacteriana, resistencia. La multiplicación de *M. tuberculosis* se suprime cuando la concentración de etionamida es de 0.6 a 2.5 µg/ml. No obstante, cuando la etionamida se utiliza como fármaco único suele pronto surgir resistencia *in vivo* e *in vitro*, que comprende cierta resistencia cruzada a la isoniazida. La concentración de 10 µg/ml o menos inhibe aproximadamente a 75% de las micobacterias fotocromógenas; las escotocromógenas son más resistentes. La etionamida es muy eficaz en el tratamiento de la tuberculosis experimental en los animales, aunque su actividad varía considerablemente según el modelo animal estudiado.

Mecanismo de acción. Al igual que la isoniazida, la etionamida es también un profármaco inactivo que se activa por medio de un sistema reductor micobacteriano. La EtaA, monooxigenasa que contiene FAD y es específica para NADPH (forma reducida de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADP]), convierte a la etionamida en un sulfóxido y, de esta manera, en una 2-etil-4-aminopiridina (Vannelli *et al.*, 2002). Si bien estos productos no son tóxicos para las micobacterias, se piensa que un elemento intermedio transitorio muy relacionado es el antibiótico activo. La etionamida inhibe el crecimiento micobacteriano al inhibir la actividad del producto del gen *inhA*, enoil-ACP reductasa de la sintetasa II de ácidos grasos (Larsen *et al.*, 2002). Constituye la enzima que también inhibe la isoniazida activa. Aunque los mecanismos exactos de inhibición varían, los resultados son los mismos: inhibición de la biosíntesis de ácido micólico y, por tanto, una síntesis de deficiencia de la pared celular. Los conocimientos más recientes sobre los mecanismos de activación y acción de las tioamidas (Fraaije *et al.*, 2004) quizá produzcan otros fármacos nuevos para el tratamiento de las micobacteriosis.

Absorción, distribución y excreción. La administración oral de 1 g de etionamida produce en el plasma concentraciones máximas de 20 µg/ml en unas 3 h; la concentración a las 9 h es de 3 µg/ml. La semivida del medicamento es de unas 2 h. Cerca de 50% de los pacientes no tolera una sola dosis mayor de 500 mg porque hay alteraciones gastrointestinales. La etionamida se distribuye en forma rápida y amplia, y son aproximadamente iguales las cifras en sangre y en diversos órganos. En el líquido cefalorraquídeo, se hallan concentraciones notables. Dicho medicamento, a semejanza del ácido aminosalicílico, bloquea la acetilación de la isoniazida *in vitro*. Menos de 1% de la etionamida se excreta en forma activa en la orina.

Aplicaciones terapéuticas. *La etionamida es un medicamento secundario que se usa con otros fármacos sólo cuando son ineficaces o están contraindicados los compuestos primarios.*

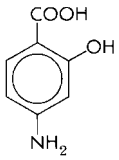
La etionamida se administra únicamente por vía oral. La dosis inicial en adultos es de 250 mg dos veces al día; se hacen incrementos de 125 mg/día cada cinco días, hasta llegar a una dosis de 15 a 20 mg/kg/día. La dosis máxima diaria es de 1 g. El fármaco se ingiere mejor con las comidas en fracciones, a fin de llevar al mínimo la irritación gástrica. Los niños deben recibir 15 a 20 mg/kg/día en dos fracciones que no rebasen 1 g/día.

Efectos adversos. Las reacciones más comunes a la etionamida son anorexia, náusea y vómito, irritación gástrica y diversos síntomas neurológicos. A menudo conllevan hipotensión postural pronunciada, depresión, somnolencia y astenia. Otras reacciones del sistema nervioso central son alteraciones olfatorias, visión borrosa, diplopía, mareo, parestesias, cefalalgia, desasosiego y temblores. La piridoxina (vitamina B_6) alivia los síntomas neurológicos, por lo que se recomienda su administración simultánea. También se han observado eritemas cutáneos alérgicos, púrpura, estomatitis, ginecomastia, impotencia, menorragia, acné y alopecia. Algunos pacientes refieren sabor metálico. En 5% de

los casos conlleva hepatitis, aunque los signos y síntomas de hepatotoxicosis desaparecen al interrumpir el tratamiento. Es importante realizar pruebas de la función hepática a intervalos regulares en todo paciente que recibe etionamida.

ÁCIDO AMINOSALICÍLICO

Propiedades químicas. La fórmula estructural del ácido aminosalicílico (ácido *p*-aminosalicílico [PAS]) es la siguiente:



ÁCIDO AMINOSALICÍLICO

Actividad antibacteriana. El ácido aminosalicílico es bacteriostático. *In vitro*, casi todas las cepas de *M. tuberculosis* son sensibles a una concentración de 1 µg/ml. La actividad antimicrobiana de este producto es muy específica y ataca únicamente a *M. tuberculosis* y no a otros microorganismos. El fármaco no inhibe a la mayor parte de las demás micobacterias no tuberculosas. El ácido aminosalicílico solo casi no es útil como antifímico en el ser humano.

Resistencia bacteriana. Es posible producir *in vitro* cepas de bacilos de tuberculosis insensibles a cientos de veces la concentración bacteriostática usual del ácido aminosalicílico. En individuos que reciben el ácido mencionado también aparecen cepas resistentes de bacilos de tuberculosis, aunque con mucho mayor lentitud que con la estreptomicina.

Mecanismo de acción. El ácido aminosalicílico es un análogo estructural del ácido *para*-aminobenzoico y al parecer su mecanismo de acción es muy similar al de las sulfonamidas (*véase* cap. 43). Sin embargo, las sulfonamidas carecen de eficacia contra *M. tuberculosis* y el ácido aminosalicílico es inactivo contra las bacterias que son sensibles a las sulfonamidas. Esta sensibilidad diferencial supuestamente refleja varias diferencias en las enzimas encargadas de la biosíntesis del folato en los diversos microorganismos.

Absorción, distribución y excreción. El ácido aminosalicílico se absorbe fácilmente en las vías gastrointestinales. Con una dosis oral de 4 g del ácido libre, se obtienen cifras máximas de unos 75 µg/ml de plasma en un lapso de 1.5 a 2 h. La sal sódica se absorbe incluso con mayor rapidez. El fármaco se distribuye en toda el agua corporal total y alcanza altas concentraciones en líquido pleural y tejido caseoso, pero su concentración en LCR es reducida. La semivida del ácido aminosalicílico es de aproximadamente 1 h y de 4 a 5 h después de una dosis habitual, las cifras plasmáticas son insignificantes. Más de 80% del producto se excreta por la orina y más de la mitad está en la forma del compuesto acetilado. La fracción mayor del resto la compone el ácido libre. La excreción del ácido aminosalicílico se retarda notablemente cuando hay disfunción renal y no se recomienda utilizarlo en los pacientes con tal problema. El probenecid disminuye la excreción de este compuesto por los riñones.

Aplicaciones terapéuticas. El ácido aminosalicílico (PASER) es un medicamento "de segunda elección". Ha disminuido enormemente su importancia en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y otras formas de la enfermedad, desde que se cuenta con fármacos más activos y mejor tolerados como la rifampicina y el etambutol (*véase* más adelante en el presente capítulo "Antibioticoterapia de la tuberculosis").

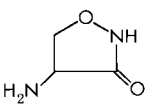
El ácido aminosalicílico se toma en una dosis oral diaria de 10 a 12 g. Irrita al estómago, de modo que es mejor administrarlo después de los alimentos y dividir la dosis en dos o cuatro fracciones iguales. Los niños deben recibir 150 a 300 mg/kg/día en tres o cuatro fracciones.

Efectos adversos. La frecuencia de efectos adversos al utilizar ácido aminosalicílico es de aproximadamente 10 a 30%. Los más comunes son los trastornos digestivos (anorexia, náusea, dolor epigástrico, dolor abdominal y diarrea), que suelen obligar al paciente a abandonar el tratamiento. Los pacientes con úlceras pépticas toleran poco este fármaco. En 5 a 10% de los enfermos surgen reacciones de hipersensibilidad al ácido en cuestión. Puede aparecer en forma repentina fiebre alta en "agujas" intermitentes, o aparece de manera gradual y es de poca intensidad (febrícula). Al mismo tiempo, el sujeto puede tener malestar generalizado, artralgias o dolor faríngeo. Es probable que ocurran, como fenómeno aislado, erupciones cutáneas de diversos tipos o acompañen a la fiebre. Entre las anormalidades hematológicas observadas están leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, linfocitosis, un síndrome de mononucleosis atípica y trombocitopenia. En algunos casos se observa anemia hemolítica aguda.

CICLOSERINA

La cicloserina (SEROMYCIN) es un antibiótico de amplio espectro producido por *Streptococcus orchidaceus.* Se aisló originalmente en el caldo de fermentación en 1955 y más tarde fue sintetizado. En la actualidad se utiliza junto con otros tuberculostáticos en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar cuando son ineficaces los compuestos primarios (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomicina).

Propiedades químicas. La cicloserina es la D-4-amino-3-isoxazolidona y su estructura química es la siguiente:



CICLOSERINA

El fármaco es estable en solución alcalina, pero se destruye pronto si se expone a pH neutro o ácido.

Actividad antibacteriana. La cicloserina bloquea a *M. tuberculosis* en concentraciones de 5 a 20 µg/ml *in vitro*. No se halla resistencia cruzada entre ella y otros tuberculostáticos. El antibiótico en cuestión resulta eficaz en infecciones experimentales causadas por otros microorganismos, pero los estudios *in vitro* indican que no suprime la proliferación de ellos en cultivos efectuados en medios habituales como los que contienen D-alanina. Este aminoácido bloquea la actividad antibacteriana de la cicloserina.

Mecanismo de acción. Cicloserina y D-alanina son análogos estructurales y la cicloserina inhibe las reacciones en que interviene D-alanina en la síntesis de la pared bacteriana (*véase* cap. 44). El empleo de los medios sin D-alanina indica que el antibiótico bloquea la proliferación *in vitro* de enterococos, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, especies de *Nocardia* y *Chlamydia.*

Absorción, distribución y excreción. En administración oral, se absorbe rápidamente 70 a 90% de la cicloserina y se alcanzan cifras máximas de ella en plasma 3 o 4 h después de una sola dosis, y están en límites de 20 a 35 μg/ml en niños que reciben 20 mg/kg; después de 12 h se hallan únicamente pequeñas cantidades. La cicloserina se distribuye en todos los líquidos y tejidos corporales. No hay interferencia de la barrera hematoencefálica al paso del fármaco y las concentraciones en LCR en todos los pacientes son casi las mismas que las plasmáticas. Cerca de la mitad de la dosis parenteral de cicloserina se excreta sin modificaciones en la orina durante las primeras 12 h; un total de 65% se recupera en la forma activa en un lapso de 72 h. Una cantidad ínfima del antibiótico se metaboliza. El fármaco se acumula a veces hasta alcanzar cifras tóxicas en individuos con insuficiencia renal y sólo puede extraerse de la circulación por medio de diálisis.

Aplicaciones terapéuticas. La cicloserina debe utilizarse sólo si se necesita tratar de nuevo a una persona o si las micobacterias son resistentes a otros fármacos. Si se emplea para combatir la tuberculosis, debe usarse con otros medicamentos eficaces. Se distribuye en presentación oral, y la dosis usual para adultos es de 250 a 500 mg dos veces al día.

Efectos adversos. Las reacciones a la cicloserina suelen localizarse más bien en el sistema nervioso central y tienden a aparecer en las primeras dos semanas de su administración, para luego desaparecer cuando se interrumpe el uso del producto. Entre las manifestaciones del sistema nervioso central están somnolencia, cefalalgia, temblor, disartria, vértigo, confusión, nerviosismo, irritabilidad, estados psicóticos con propensión al suicidio, reacciones paranoides, reacciones catatónicas y depresivas, contracciones, clono del pie, hiperreflexia, perturbaciones visuales, paresias y convulsiones tonicoclónicas o crisis de ausencia. Las dosis grandes de cicloserina o la ingestión de alcohol etílico incrementan el riesgo de que surjan convulsiones. La cicloserina está contraindicada en los individuos con antecedente de epilepsia y se debe utilizar con cautela en las personas con antecedente de depresión, ya que un peligro potencial es el suicidio.

OTROS FÁRMACOS

Los compuestos dentro de este grupo muestran similitudes en diversos aspectos. Todos son fármacos de "segunda elección" y se utilizan sólo para tratar cuadros causados por *M. tuberculosis* resistentes o por micobacterias no tuberculosas. Es importante aplicarlos por vía parenteral; todos tienen farmacocinética y toxicidad similares. *Los medicamentos de esta categoría pueden ser tóxicos y nefrotóxicos, razón por la que no deben utilizarse en forma simultánea dos miembros del grupo ni combinarlos con estreptomicina*. La estreptomicina, aminoglucósido cuyas características se expusieron en el capítulo 45, inhibe la proliferación de *M. tuberculosis in vitro* a una concentración de 10 μg/ml o menor.

La amikacina también es un aminoglucósido (*véase* cap. 45); es extraordinariamente activa contra varias especies de micobacterias y participa en el tratamiento de cuadros causados por micobacterias no tuberculosas (Brown y Wallace, 2000).

La capreomicina (CAPASTAT) es un péptido cíclico antimicobacteriano elaborado por *Streptococcus capreolus.* Posee cuatro componentes activos que son las capreomicinas IA, IB, IIA y IIB. La sustancia utilizada clínicamente contiene ante todo IA y IB. Si se administra sola, desarrolla resistencia bacteriana; los microorganismos presentarán resistencia cruzada a la kanamicina y la *neomicina*. Se utiliza sólo con otros antituberculosos apropiados para combatir la tuberculosis pulmonar cuando el sujeto no tolera los bactericidas o los microorganismos causales se han vuelto resistentes.

La capreomicina debe administrarse por vía intramuscular. La dosis diaria recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día o incluso 1 g durante 60 a 120 días, seguida de 1 g, dos a tres veces por semana. Las reacciones que surgen con el uso de capreomicina incluyen hipoacusia, acúfenos, proteinuria transitoria, cilindruria y retención de nitrógenos. Es infrecuente la insuficiencia renal grave. La eosinofilia es común. Se han observado leucocitosis, leucopenia, erupciones y fiebre. Las inyecciones de fármaco pueden ser dolorosas.

ANTIBIOTICOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

La disponibilidad de medicamentos eficaces ha modificado en grado tal al tratamiento de la tuberculosis, que casi todos los enfermos son tratados en condiciones ambulatorias, a menudo después de que se hizo el diagnóstico y el tratamiento iniciales en un hospital general. No se necesita en absoluto reposo por largo tiempo, incluso es inútil para apresurar la recuperación. El médico puede vigilar a los pacientes a intervalos frecuentes para seguir el curso de su enfermedad y su tratamiento. Siempre hay que notificar el caso al departamento de sanidad local. También hay que investigar los contactos en relación con la posibilidad de enfermedad y la adecuación de medidas profilácticas a base de isoniazida.

La mayor parte de los casos de tuberculosis no tratable en Estados Unidos se debía a microorganismos sensibles a isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. *Para evitar la aparición de resistencia a dichos compuestos, la cual suele surgir durante la terapéutica, el tratamiento debe incluir por lo menos dos fármacos a los que sean sensibles las bacterias.* En adultos y en niños con tuberculosis sensible a fármacos se prefiere el programa habitual de seis meses a base de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, seguido de isoniazida y rifampicina durante cuatro meses más. Es igualmente eficaz la combinación de isoniazida y rifampicina durante nueve meses para tuberculosis sensible a fármacos. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), ante la frecuencia creciente de resistencia a los medicamentos, han recomendado que la terapéutica inicial incluya cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomicina) y se esperen los resultados de sensibilidad. El tratamiento observado de manera directa es el método más eficaz para

lograr tasas de consumación del tratamiento cercanas a 90% (Chaulk y Kazandjian, 1998).

Las interacciones farmacológicas suscitan especial preocupación en pacientes que reciben tratamiento antirretrovírico muy activo. Las rifamicinas aceleran el metabolismo de los inhibidores de proteasa y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. De todas las rifamicinas, la rifabutina tiene el menor efecto en las concentraciones plasmáticas de *indinavir* y *nelfinavir,* lo que la convierte en el agente de elección actual en este contexto.

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden beneficiarse de los regímenes de tratamiento más prolongados (nueve a 12 meses) (Havlir y Barnes, 1999). El tratamiento debe iniciarse con un régimen de por lo menos cuatro fármacos, que consista en isoniazida, rifabutina, pirazinamida y etambutol o estreptomicina. En pacientes con alta probabilidad de infección por cepas resistentes a múltiples fármacos, puede ser apropiado un régimen inicial con cinco o seis fármacos (Lane *et al.*, 1994; Gallant *et al.*, 1994). El tratamiento debe continuarse durante un mínimo de seis meses después de haberse obtenido tres cultivos con resultados negativos. Si resulta imposible utilizar isoniazida o rifampicina, la terapéutica ha de continuarse durante por lo menos 18 meses (12 meses después que los resultados de los cultivos se tornen negativos). Es necesario emprender quimioprofilaxia (*véase* más adelante en este capítulo) si un individuo con infección por VIH tiene resultados positivos en la prueba de tuberculina (endurecimiento $\geq$5 mm), o un antecedente de una prueba cutánea de tuberculina con resultados positivos que no se ha tratado con quimioprofilaxia, o contacto estrecho reciente con un tuberculoso posiblemente infeccioso. La isoniazida no reduce la incidencia de tuberculosis en pacientes anérgicos con infección por VIH, de modo que se ha abandonado la antigua recomendación de administrar quimioprofilaxia a esos pacientes (Gordin *et al.*, 1997).

Tratamiento de tipos específicos de tuberculosis. El tratamiento de la tuberculosis pulmonar farmacosensible no complicada consiste en isoniazida (5 mg/kg, hasta 300 mg al día), rifampicina (10 mg/kg, hasta 600 mg al día), pirazinamida (15 a 30 mg/kg al día o un máximo de 2 g al día) y un cuarto agente. Este último puede ser etambutol (dosis usual para adultos: 15 mg/kg una vez al día) o estreptomicina (1 g al día). La estreptomicina se reduce a 1 g dos veces a la semana después de dos meses. Algunos clínicos prefieren instituir el tratamiento con etambutol con una dosis de 25 mg/kg una vez al día durante los primeros 60 días, que luego se reduce a 15 mg/kg al día, ante todo en quienes ya antes han recibido tratamiento. En la mayoría de los adultos debe incluirse también piridoxina, 15 a 50 mg al día, para evitar las reacciones adversas a la isonizida (Snider, 1980). Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomicina se administran durante dos meses; la administración de isoniazida y rifampicina se prosigue durante otros cuatro meses. Se da a los niños tratamiento similar, con las dosis siguientes: isoniazida, 10 mg/kg al día (máximo, 300 mg), rifampicina, 10 a 20 mg/kg al día (máximo, 600 mg), pirazinamida, 15 a 30 mg/kg al día (máximo, 2 g); Bass *et al.*, 1994). El régimen múltiple de isoniazida, rifampicina y etambutol se considera seguro durante el embarazo.

La mejoría clínica se nota fácilmente en la mayoría de los sujetos con tuberculosis pulmonar si el tratamiento es apropiado. La eficacia por lo común se manifiesta luego de las primeras dos semanas de terapéutica y se identifica por disminución de la fiebre y tos, aumento de peso y mejoría en la sensación de bienestar. También se encuentra mejoría radiográfica progresiva. Más de 90% de tuberculosos que reciben tratamiento óptimo mostrarán negatividad en los cultivos después de tres a seis meses, según la gravedad de la enfermedad. Los cultivos que siguen siendo positivos después de seis meses a menudo presentan microorganismos resistentes, y para entonces habrá que considerar la conveniencia de recurrir a otro programa terapéutico.

La ineficacia de la quimioterapia puede deberse a: 1) tratamiento irregular o deficiente (que ocasiona la presencia de micobacterias persistentes o resistentes) causado por el incumplimiento de órdenes terapéuticas en el transcurso del régimen prolongado; 2) empleo de un solo fármaco, cuya interrupción se debe a su toxicidad o a la hipersensibilidad; 3) un régimen inicial deficiente, o 4) resistencia primaria del microorganismo.

Problemas en la quimioterapia. ***Resistencia bacteriana a fármacos.*** Uno de los mayores problemas en la farmacoterapia de la tuberculosis es la resistencia bacteriana. Su causa principal es el incumplimiento de las órdenes terapéuticas por parte del paciente. A fin de prevenir el incumplimiento, y el ulterior desarrollo de tuberculosis resistente a los medicamentos, se recomienda instituir, en la mayor parte de los casos, el tratamiento bajo observación directa, en el que un profesional de salud observa al paciente tomar el medicamento con una frecuencia de dos a cinco veces a la semana (Barnes y Barrows, 1993; Chaulk y Kazandjian, 1998).

Si se sospecha resistencia, pero se desconoce la sensibilidad de los microorganismos, como ocurre en individuos que han recibido varios ciclos de tratamiento, la terapéutica debe instituirse con cinco a seis fármacos que incluyan dos o tres que el paciente no haya recibido en programas anteriores. El protocolo en estos casos debe incluir isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina y etionamida. Algunos médicos incluyen isoniazida en el régimen terapéutico, aun cuando los microorganismos sean resistentes a ella, porque hay datos indicadores de que la enfermedad por micobacterias resistentes a isoniazida "no evoluciona" durante tal medida. Otros prefieren no usar la isoniazida, para aminorar la posibilidad de efectos tóxicos. La terapéutica en estos casos debe continuarse por un mínimo de 24 meses.

Micobacterias no tuberculosas (atípicas). En diversas lesiones en el ser humano (excepto el complejo *M. avium* que se expondrá más adelante en este capítulo), se han identificado las micobacterias mencionadas (Brown y Wallace, 2000). Suelen ser resistentes a muchos de los medicamentos de mayor uso, de modo que es importante conocer su sensibilidad *in vitro* y escoger, con base en los datos de esta técnica, los fármacos más indicados (cuadro 47-1). En algunos casos, se necesita la extirpación quirúrgica del tejido infectado, seguida del tratamiento prolongado con los compuestos eficaces.

M. kansasii produce un cuadro similar al de *M. tuberculosis,* pero que suele ser menos intenso. Los microorganismos tal vez sean resistentes a isoniazida. Se han obtenido buenos resultados con isoniazida, rifampicina y etambutol (Lane *et al.*, 1994). *M. marinum* causa lesiones cutáneas. Quizá es eficaz una combinación de rifampicina y etambutol; la *minociclina* (Loria, 1976) o la tetraciclina son activas *in vitro* y algunos médicos las utilizan (Izumi *et al.*, 1977). *M. scrofulaceum* ocasiona linfadenitis cervical rara. En estos casos, la extirpación quirúrgica al parecer sigue siendo el método más indicado (Lincoln y Gilbert, 1972). Los componentes del complejo de *M. fortuitum* (incluido *Mycobacterium chelonae*) suelen ser saprófitos, pero pueden causar neumopatía crónica e infecciones de piel y tejidos blandos. Los microorganismos son fuertemente resistentes a casi todos los medicamentos, pero amikacina, *cefoxitina* y tetraciclinas son activas *in vitro* (Sanders *et al.*, 1977; Sanders, 1982).

Quimioprofilaxia de la tuberculosis. En la tuberculosis, la quimioprofilaxia consiste en tratar la infección latente para evitar que se convierta en infección activa. La infección latente se diagnostica por la presencia de una reacción tardía de hipersensibilidad al derivado proteínico purificado (*purified protein derivative,* PPD) de la tuberculosis, que se inyecta por vía transdérmica ("prueba de la tuberculina"). Existen varios métodos de quimioprofilaxia en la tuberculosis. El procedimiento clásico, que consiste en administrar isoniazida durante 12 meses, reduce 75% el riesgo de tuberculosis activa (de una frecuencia de 14.3 a 3.6% a lo largo de cinco años). Sin embargo, los resultados de la administración de isoniazida sola durante seis meses fueron muy similares, con una reducción de 65% del riesgo, además de una menor frecuencia de hepatitis por este medicamento (International Union Against Tuberculosis, 1982). En la actualidad, los CDC recomiendan administrar isoniazida durante seis a nueve meses o rifampicina durante cuatro meses, cuando no es posible utilizar la primera (*Centers for Disease Control,* 2001). Se ha demostrado que un esquema de dos meses de administración diaria de rifampicina y pirazinamida es tan eficaz como uno de 12 meses de isoniazida en individuos con VIH (Halsey *et al.,* 1998). No obstante, los efectos hepatotóxicos tan pronunciados, que causaron la muerte a cinco de los 10 000 individuos sin VIH, han determinado que el esquema de rifampicina y pirazinamida se utilice solamente en casos excepcionales (p. ej., conversión de PPD después de contacto con *M. tuberculosis* resistente a la isoniazida) y vigilando la función hepática durante el tratamiento (*Centers for Disease Control,* 2001; Liebert y Rom, 2004).

El tratamiento profiláctico permite evitar la tuberculosis activa en ciertos casos (Haas, 2000). Existen cuatro categorías de pacientes en quienes se debe considerar la posibilidad de administrar tratamiento profiláctico: los que tienen contacto con la tuberculosis pero no manifiestan signos de infección; los que tienen infección (prueba positiva a la tuberculina: induración >5 mm [pacientes con VIH u otro tipo de inmunosupresión y contactos recientes de los pacientes tuberculosos]); los que tienen una prueba positiva a la tuberculina con infección (induración >10 mm con 5 U de PPD [individuos sin inmunosupresión pero con factores de riesgo de padecer tuberculosis]) y sin enfermedad aparente; y los que tienen antecedentes de tuberculosis pero con enfermedad actual "inactiva" (*Centers for Disease Control,* 2001; Bass *et al.,* 1994; Wilkinson *et al.,* 1998; Gordin *et al.,* 1997; Gallant *et al.,* 1994). El principal riesgo de la quimioprofilaxia es la hepatitis por isoniazida, que es mucho menos frecuente (de hasta 1/100 000 en el caso de la hepatitis grave) (Nolan *et al.,* 1999) gracias a los métodos modernos para vigilar la posibilidad de daño hepático por isoniazida. Este tipo de profilaxia con vigilancia reduce el riesgo de efectos adversos incluso en pacientes mayores de 35 años de edad (Salpeter *et al.,* 1997; *Centers for Disease Control,* 2001).

Quienes hayan tenido contacto con el hogar o estado en íntima relación con tuberculosos que muestren negatividad en las pruebas de tuberculina, deben recibir durante un mínimo de seis meses isoniazida después del contacto, cualquiera que sea su edad. Esta medida reviste especial importancia en niños. Si la cutirreacción a tuberculina se vuelve positiva, habrá que continuar el tratamiento durante 12 meses.

Las personas con tuberculosis "inactiva" antigua que no recibieron quimioterapia adecuada son elegibles para tratamiento con isoniazida durante un año (Comstock, 1983). Quienes se inyectan drogas, los infectados por VIH o aquellos con positividad en una prueba cutánea, tienen una probabilidad de 8% por año de presentar tuberculosis activa (Selwyn *et al.,* 1989). La profilaxia con isoniazida en infectados por VIH tiene la misma eficacia que en los inmunocompetentes (Wilkinson *et al.,* 1998). Los CDC en Estados Unidos recomiendan continuar la profilaxia con isoniazida durante 12 meses. Las personas con infección por VIH que tienen contacto con tuberculosis multirresistente se deben someter a un esquema de profilaxia con rifampicina y pirazinamida (vigilando los efectos hepatotóxicos; *Centers for Disease Control,* 2001) o dosis altas de etambutol y pirazinamida, con o sin una fluoroquinolona (Gallant *et al.,* 1994).

La profilaxia con isoniazida está contraindicada en los pacientes con problemas hepáticos agudos o que han tenido alguna reacción a este medicamento. En ellos se utiliza rifampicina durante cuatro meses (*Centers for Disease Control,* 2001). En la embarazada, la profilaxia se pospone hasta después del parto. Para profilaxia, casi siempre se administra isoniazida a los adultos en dosis diaria de 300 mg. En los niños se administran 10 mg/kg hasta un máximo diario de 300 mg. En las personas propensas a la neuropatía por isoniazida se utiliza piridoxina (*véase* antes en el presente capítulo).

II. Fármacos contra el complejo *Mycobacterium avium*

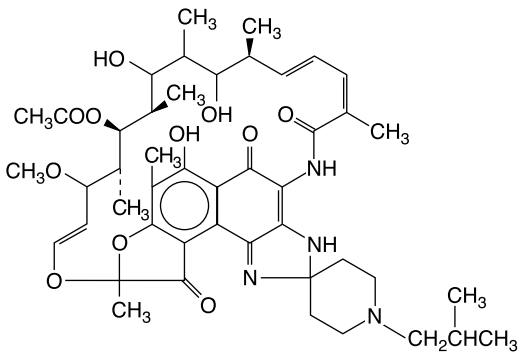
Antes del advenimiento de la terapéutica antirretrovírica de alta actividad ([*highly active antiretroviral therapy,* HAART], *véase* cap. 50) y del uso de regímenes profilácticos, ocurría infección diseminada por bacterias del complejo *M. avium* (MAC) en 15 a 40% de los pacientes con infección por VIH. Las infecciones por MAC se han reducido mucho ahora (Benson, 1997 y 1998). Las personas con la infección mencionada suelen estar en fases avanzadas de la enfermedad por el virus de inmunodeficiencia y sus cuantificaciones de linfocitos T CD4 son menores de 100 células/μl; muestran fiebre, sudores nocturnos, reducción de peso y anemia en la fecha del diagnóstico. En personas sin VIH, la infección por MAC casi siempre se limita a los pulmones, y su cuadro inicial incluye tos crónica productiva y en la radiografía de tórax se hallan signos de enfermedad limitada, difusa, cavitaria o con estas características (Havlir y Ellner, 2000). Los antimicobacterianos habituales tienen poca actividad contra MAC, pero se cuenta con nuevos antimicrobianos con activi-

dad contra dicho patógeno. Los medicamentos en cuestión se utilizan en la prevención y el tratamiento de MAC en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

RIFABUTINA

La rifabutina es un derivado de la rifamicina S. Comparte su mecanismo de acción con la rifampicina (inhibición de la polimerasa de RNA micobacteriana), pero es más activa *in vitro* y en la tuberculosis murina experimental que la rifampicina.

Propiedades químicas. La rifabutina es útil en solventes orgánicos y a bajas concentraciones en agua (0.19 mg/ml). Tiene la estructura siguiente:



RIFABUTINA

Actividad antibacteriana. La rifabutina posee mayor actividad contra MAC que la rifampicina. Es activa *in vitro* contra MAC aislados en infectados por VIH (en quienes la mayor parte de las infecciones por MAC son causadas por *M. avium*) y no infectados (en quienes cerca de 40% de las infecciones por MAC son causadas por *M. intracellulare*). La rifabutina bloquea la proliferación de casi todas las cepas de MAC en concentraciones que varían de 0.25 a 1 µg/ml. También inhibe la proliferación de casi todas las cepas de *M. tuberculosis* a cifras de 0.125 µg/ml o menores.

Resistencia bacteriana. La resistencia cruzada entre rifampicina y rifabutina es muy frecuente en el caso de *M. tuberculosis*, si bien se han identificado varias cepas que son resistentes a la rifampicina pero sensibles a la rifabutina. De 225 cepas de *M. avium* que eran resistentes a 10 µg/ml de rifampicina, 80% eran sensibles a 1 µg/ml de rifabutina (Heifets *et al.*, 1985).

Absorción, distribución, metabolismo y excreción. Después de la administración oral de 300 mg de rifabutina, se observa una concentración plasmática máxima de 0.4 µg/ml en un lapso de 2 a 3 h. El fármaco se metaboliza por las CYP hepáticas y se elimina por un mecanismo bifásico con una semivida terminal (promedio) de 45 h (márgenes de 16 a 96 h). La rifabutina es un producto lipófilo, de modo que sus concentraciones son mucho mayores en tejidos (cinco a 10 veces) que en plasma. El antibiótico en cuestión una vez absorbido en las vías gastrointestinales, se elimina por orina y bilis. No se necesita ajustar las dosis en individuos con deficiencia de la función renal. La rifabutina es un inductor más débil de las CYP hepáticas que la rifampicina.

Aplicaciones terapéuticas. La rifabutina resulta eficaz para evitar la infección por MAC en infectados por VIH. Con una sola dosis de 300 mg/día, la rifabutina disminuyó la frecuencia de bacteriemia por MAC (2%) (Nightingale *et al.*, 1993). Sin embargo, la azitromicina o la claritromicina son más eficaces y tienen menos probabilidades de interactuar con fármacos HAART. La rifabutina también suele sustituirse por rifampicina en el tratamiento de tuberculosis en pacientes con infección por VIH, porque tiene una interacción menos profunda con CYP dependiente de indinavir y el nelfinavir (Haas, 2000). La rifabutina también se combina con claritromicina y etambutol para el tratamiento de enfermedad por MAC (Shafran *et al.*, 1996).

Efectos adversos. En términos generales, las personas con infección por VIH toleran adecuadamente la rifabutina; entre las razones principales para interrumpir su uso están erupciones (4%), intolerancia gastrointestinal (3%) y neutropenia (2%) (Nightingale *et al.*, 1993). En general, ocurrió neutropenia en 25% de los pacientes con infección grave por VIH que recibieron rifabutina. En pacientes que han recibido el fármaco en dosis mayores de 450 mg/día en combinación con claritromicina o fluconazol, se ha observado uveítis y artralgia. Hay que recomendar a los enfermos que interrumpan el uso del medicamento si aparecen síntomas de la vista (dolor o visión borrosa). A semejanza de la rifampicina, el fármaco genera un color bronceado-anaranjado a piel, orina, heces, saliva, lágrimas y lentes de contacto. En raras ocasiones han surgido, en individuos que reciben dicho antibiótico, trombocitopenia, un síndrome de tipo gripal, hemólisis, miositis, dolor retroesternal y hepatitis.

La rifabutina, pese a ser un inductor menos potente de las CYP que la rifampicina, induce a las enzimas hepáticas microsómicas y reduce la semivida de varios compuestos como *zidovudina*, *prednisona*, digoxina, quinidina, cetoconazol, propranolol, fenilhidantoína, sulfonilureas y *warfarina*. Su efecto en la concentración sérica del indinavir y nelfinavir es menor que el de la rifampicina.

MACRÓLIDOS

Los macrólidos claritromicina y azitromicina son medicamentos de gran utilidad para el tratamiento del MAC y otras micobacteriosis. La claritromicina altera el metabolismo de múltiples fármacos que son metabolizados en el sistema del citocromo P450, originando una serie de interacciones farmacológicas potenciales. En el capítulo 46 se describe la farmacología de los macrólidos. Aquí se mencionan únicamente en relación con su aplicación en el tratamiento de las infecciones por complejo de *Mycobacterium avium*.

Actividad antibacteriana. La claritromicina tiene una actividad cuatro veces mayor que la azitromicina contra bacterias del MAC *in vitro;* es activa contra casi todas las micobacterias no tuberculosas, con excepción de *M. simiae* en concentraciones ≤4 μg/ml. La menor potencia de la azitromicina puede ser compensada *in vivo* por su mayor penetración intracelular: los valores hísticos por lo común exceden en un factor de 100 los plasmáticos.

Resistencia bacteriana. El empleo de la claritromicina o la azitromicina solas para combatir la infección por MAC conlleva resistencia después de uso duradero. Por ello es mejor no utilizarlas solas contra infecciones por complejo *M. avium.*

Aplicaciones terapéuticas. La claritromicina (500 mg dos veces al día) o la azitromicina (500 mg/día) se combinan con etambutol y rifabutina (opcional) en el tratamiento de infecciones por MAC (Shafran *et al.,* 1996). El tratamiento debe continuarse durante toda la vida en la persona infectada por VIH (U.S. Public Health Service, 1999). La posibilidad de que la azitromicina altere a los fármacos metabolizados por CYP3A4 es mínima.

Efectos adversos. Se han observado a veces acúfenos, mareo e hipoacusia reversible con las dosis altas utilizadas para combatir las infecciones por complejo *M. avium.*

QUINOLONAS

Las quinolonas (p. ej., *ciprofloxacina, levofloxacina,* moxifloxacina y gatifloxacina) se describen en el capítulo 43. Estos fármacos inhiben a las bacterias del MAC *in vitro* (a una concentración ≤100 μg/ml). La concentración inhibidora mínima para *M. fortuitum* y *M. kansasii* es ≤3 μg/ml para estas quinolonas, pero *M. chelonae* casi siempre es resistente. El tratamiento antimicrobiano de la infección por *M. fortuitum* únicamente a base de ciprofloxacina conlleva resistencia. La ciprofloxacina, en dosis de 750 mg cada 12 h o 500 mg cada 8 h se utiliza como parte de un esquema cuádruple (con claritromicina, rifabutina y amikacina) como tratamiento de refuerzo en los pacientes con VIH cuyos síntomas mejoran (Havlir y Ellner, 2000). La tuberculosis multirresistente también se ha tratado con ofloxacina, 300 u 800 mg/día, combinada con otros medicamentos de segunda línea. La moxifloxacina y gatifloxacina son más activas *in vitro* que las fluoroquinolonas más antiguas y seguramente son útiles en la clínica.

AMIKACINA

En el capítulo 45 se expone en detalle la actividad antibacteriana y las características farmacológicas de la amikacina. Puede intervenir como tercer o cuarto medicamento en un régimen con múltiples fármacos para combatir el MAC. Casi todas las cepas de MAC son inhibidas *in vitro* por 8 a 32 μg/ml de amikacina.

QUIMIOTERAPIA EN INFECCIONES POR EL COMPLEJO *MYCOBACTERIUM AVIUM*

El pesimismo inicial en el tratamiento de la infección por MAC ha disminuido al contarse ahora con la claritromicina y la azitromicina. Ambas poseen actividad excelente contra muchas cepas del MAC, e incluso el empleo de un solo fármaco ha mostrado respuestas clínicas satisfactorias (disminución o eliminación de la bacteriemia, resolución de la fiebre y los sudores nocturnos). Sin embargo, el uso de un solo compuesto se ha acompañado de aparición de cepas resistentes. En la actualidad, casi todos los clínicos tratan infecciones por MAC con claritromicina y azitromicina, a las que agregan etambutol (Haas, 2000; Shafran *et al.,* 1996). En algunas situaciones y sin beneficios claros, se han agregado al régimen anterior rifabutina, clofazimina, una quinolona o estos dos últimos productos. Son frecuentes las interacciones medicamentosas y las reacciones adversas con regímenes que incluyen múltiples compuestos; tal situación obligó a interrumpir la administración del medicamento en 46% de individuos en un estudio (Kemper *et al.,* 1992). Hay que esperar en los primeros dos meses de tratamiento mejoría clínica, e incluso puede haber esterilización de los cultivos de sangre al término de 90 días de la terapéutica. El tratamiento de la infección por MAC en sujetos infectados por VIH debe continuar durante toda la vida, si con ello se obtiene mejoría clínica y microbiológica (U.S. Public Health Service, 1999). La isoniazida y la pirazinamida no tienen utilidad en el tratamiento de la infección por microorganismos del complejo *Mycobacterium avium.*

Es importante considerar decididamente la profilaxia con claritromicina o azitromicina en infecciones por MAC en infectados por VIH con un número de linfocitos CD4 menor de 50 células/μl. La claritromicina y la azitromicina son productos bien tolerados y eficaces para disminuir la incidencia de infección por MAC en dicha población. Con el advenimiento del HAART, sería una decisión razonable suspender la profilaxia en un paciente que muestre respuesta a tratamiento contra VIH con un recuento sostenido de linfocitos T $CD4^+$ de más de 100 células/μl, y supresión sostenida del RNA plasmático de VIH (U.S. Public Health Service, 1999).

III. FÁRMACOS PARA TRATAR LA LEPRA

En gran parte gracias a la iniciativa universal de la Organización Mundial de la Salud para eliminar la lepra (enfermedad de Hansen) como problema de salud pública hacia el año 2005, entre 1985 y 2003 el número de los pacientes leprosos en el mundo descendió cerca de 90%, hasta llegar a unos 534 000. La piedra angular de la estrategia de eliminación global de la OMS es ofrecer a todo paciente leproso del mundo una quimioterapia gratuita con fármacos múltiples, dapsona, rifampicina y clofazimina (cuadro 47-1). El éxito que ha tenido la estrategia es palpable; hacia fines del año 2003, todos excepto 10 de los 22 países considerados endémicos de lepra en 1985, habían logrado eliminarla (lo que se define como un índice de prevalencia menor de un caso por cada 10 000 habitantes) (Organización Mundial de la Salud, 2004).

La OMS publicó la historia del tratamiento múltiple contra la lepra (Sansarricq, 2000).

SULFONAS

Las sulfonas, como clase, son derivados de 4,4′-diaminodifenilsulfona (dapsona); tienen en común algunas propiedades farmacológicas. En el presente apartado estos fármacos se analizan en general como una clase, y sólo se exponen por separado la dapsona y la *sulfoxona*.

Historia. Las sulfonas atrajeron interés originalmente por su relación química con las sulfonamidas. En el decenio de 1940 se advirtió que eran eficaces para suprimir infecciones experimentales por bacilos de tuberculosis y la lepra de la rata; después se obtuvieron buenos resultados en estudios de lepra en seres humanos. En la actualidad, las sulfonas siguen siendo los fármacos más importantes para combatir la lepra.

Propiedades químicas. Todas las sulfonas de utilidad clínica son derivados de la dapsona. A pesar del estudio y la obtención de muchísimas sulfonas, la dapsona sigue siendo el fármaco de mayor eficacia clínica.

Actividad antibacteriana, mecanismo de acción y resistencia. *Mycobacterium leprae* no crece en medios artificiales, de manera que no es posible aplicar los métodos convencionales para definir su sensibilidad *in vitro* a fármacos posiblemente útiles. Es la razón por la que los medicamentos se prueban mediante análisis *in vivo*, en los cojincillos de las patas de rata. La dapsona es bacteriostática pero no bactericida para *M. leprae* y se calcula que la sensibilidad a este fármaco es de 1 a 10 μg/ml para los microorganismos que se obtienen de pacientes que no han recibido tratamiento (Levy y Peters, 1976). En ocasiones *M. leprae* adquiere resistencia contra el fármaco durante el tratamiento.

El mecanismo de acción de las sulfonas es el mismo que el de las sulfonamidas: son inhibidores competitivos de la sintetasa de dihidropteroato e impiden la utilización bacteriana normal de ácido *para*-aminobenzoico. Ambas poseen la misma gama de actividad antibacteriana y el ácido *para*-aminobenzoico es antagonista de las dos.

Las cepas de *M. leprae* resistentes a dapsona reciben el nombre de *secundarias* si aparecen durante el tratamiento. La resistencia de este tipo casi siempre se observa en casos lepromatosos (multibacilar) que se tratan con un solo fármaco. La incidencia llega a 19% (WHO Expert Committee on Leprosy, 1998). En 2.5 a 40% de los pacientes se ha detectado resistencia primaria de parcial a completa (que se observaba en sujetos que no habían sido tratados), según la región geográfica en que habitan (*Centers for Disease Control*, 1982), aunque algunos expertos cuestionan la importancia clínica de la resistencia primaria (Gelber *et al.*, 1990; Gelber y Rea, 2000).

Aplicaciones terapéuticas. La dapsona se distribuye en presentación oral. Se han recomendado varios planes posológicos (Gelber y Rea, 2000). En adultos ha dado buenos resultados un esquema de 100 mg/día. El tratamiento por lo común se comienza con dosis menores que se van incrementando en el transcurso de uno o dos meses hasta llegar a las recomendadas. Hay que continuar el tratamiento durante un mínimo de tres años, y a veces se necesita prolongarlo toda la vida.

Efectos adversos. Las reacciones inducidas por algunas sulfonas son muy semejantes. El efecto adverso más común es la hemólisis de grado variable; surge en casi todas las personas tratadas con 200 a 300 mg/día de dapsona. No causan hemólisis dosis de 100 mg o menos en sujetos sanos normales, ni de 50 mg o menos en personas sanas con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. La metahemoglobinemia también es común y a veces se hallan cuerpos de Heinz. La deficiencia genética en la reductasa de metahemoglobina dependiente de NADH pudo ocasionar metahemoglobinemia intensa después de administrar dapsona. Durante el uso de las sulfonas casi siempre se encuentra acortamiento de la vida del eritrocito, un efecto que se atribuye a su actividad oxidante, la cual depende de la dosis. Sin embargo, la anemia hemolítica es infrecuente, salvo que la persona también tenga un trastorno eritrocitario o de la médula ósea. La hemólisis puede ser tan intensa que acabe por generar manifestaciones de hipoxia.

Después de la administración oral de sulfonas puede haber anorexia, náusea y vómito. Se han señalado casos aislados de cefalalgia, nerviosismo, insomnio, visión borrosa, parestesia, neuropatía periférica reversible (la cual se atribuye a degeneración axónica), fiebre medicamentosa, hematuria, prurito, psicosis y diversas erupciones cutáneas (Rapoport y Guss, 1972). En ocasiones, se halla un síndrome similar a la mononucleosis infecciosa, que puede ser mortal. Las sulfonas llegan a inducir una exacerbación de la lepra lepromatosa por un proceso que parece ser análogo al de la reacción de Jarisch-Herxheimer. Este "síndrome de las sulfonas" puede aparecer cinco a seis semanas después de comenzar el tratamiento en personas malnutridas. Sus principales manifestaciones son fiebre, malestar, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis hepática, linfadenopatía, metahemoglobinemia y anemia.

Las sulfonas pueden emplearse inocuamente durante muchos años en las dosis adecuadas para obtener buenos resultados en la lepra si se siguen las precauciones apropiadas. El tratamiento debe iniciarse con una dosis pequeña, la cual se aumenta luego poco a poco. Los enfermos han de estar bajo supervisión constante y duradera por medio de estudios de laboratorio y revisión clínica. Las reacciones inducidas por las sulfonas, en particular las que dependen de exacerbación de la lepra, pueden ser intensísimas y obligar a interrumpir el tratamiento, así como a emprender medidas específicas para aminorar el riesgo para la vida.

Absorción, distribución y excreción. La dapsona se absorbe en forma rápida y casi completa en las vías gastrointestinales. Por vía oral las sulfonas disustituidas, como la sulfoxona, se absorben de modo incompleto y se excretan en grandes cantidades por las heces. Después de 2 a 8 h de administrar dapsona, se detectan cifras máximas en plasma; la semivida es de 20 a 30 h. Veinticuatro horas después de la administración oral de 100 mg, las concentraciones plasmáticas varían de 0.4 a 1.2 μg/ml, y una dosis de 100 mg/día de dapsona produce un promedio de 2 μg de dapsona "libre" por gramo de sangre o tejido hepático. Cerca de 70% del fármaco está ligado a proteínas plasmáticas. Las cifras en plasma después del consumo de dosis habituales de sulfoxona sódica son de 10 a 15 μg/ml, cifras que disminuyen con relativa rapidez; sin embargo, a las 8 h todavía subsisten cantidades apreciables.

Las sulfonas se distribuyen en el agua corporal total y están presentes en casi todos los tejidos. Tienden a ser retenidas en la piel y el músculo y particularmente en hígado y riñones; en dichos órganos, se detectan huellas de los fármacos incluso tres semanas después de interrumpir su consumo. Son retenidas en la circulación por largo tiempo por resorción intestinal desde la bilis; por esa razón es conveniente interrumpir de manera periódica el tratamiento. La dapsona se acetila en el hígado a una tasa determinada por mecanismos genéticos; interviene la misma enzima que lleva a cabo la acetilación de la isoniazida. La administración diaria de 50 a 100 mg genera valores plasmáticos que rebasan las concentraciones inhibidoras mínimas usuales, incluso en sujetos acetiladores rápidos, en quienes la semivida de la dapsona en suero es más breve de lo normal.

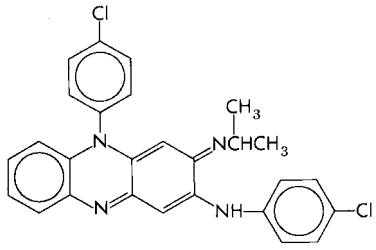
Entre 70 y 80% de una dosis de dapsona se excreta por la orina. En ésta el fármaco se encuentra en la forma de un mono-*N*-glucurónido lábil al ácido y un mono-*N*-sulfamato, además de una cifra no precisada de metabolitos no identificados. El *probenecid* disminuye en grado relevante la excreción por la orina de los metabolitos de dapsona acidolábiles; los de la dapsona libre lo hacen en menor proporción (Goodwin y Sparell, 1969).

RIFAMPICINA

Las características de este fármaco se expusieron en párrafos anteriores al analizar su uso contra la tuberculosis. El medicamento es prontamente bactericida contra *M. leprae* y su concentración inhibidora mínima es menor de 1 μg/ml. La infectividad de los pacientes se revierte pronto mediante un régimen que incluya rifampicina. Dada la prevalencia de resistencia a la dapsona, el WHO Expert Committee on Leprosy (1998) recomienda seguir un régimen de múltiples fármacos que incluya rifampicina.

CLOFAZIMINA

La clofazimina (LAMPRENE) es un colorante de fenazina con la fórmula estructural siguiente:



CLOFAZIMINA

Se desconoce todavía la base bioquímica de las acciones antimicrobianas de la clofazimina. Al parecer, este medicamento se liga preferentemente al DNA micobacteriano rico en GC (Morrison y Marley, 1976), además de aumentar la actividad de la fosfolipasa A_2 micobacteriana e inhibir el transporte microbiano de K^+ (Steel *et al.*, 1999). Posee acción bactericida débil contra *M. intracellulare.* También tiene un efecto antiinflamatorio y evita eritema nodular leproso. En la actualidad, se recomienda administrar clofazimina como componente de una terapéutica a base de múltiples fármacos contra la lepra (*véase* más adelante en el presente capítulo). También es útil para tratar úlceras cutáneas crónicas (úlcera de Buruli) producidas por *M. ulcerans*.

La clofazimina se absorbe tras la administración oral y al parecer se acumula en los tejidos. Se ha utilizado este fármaco con buenos resultados en la lepra de seres humanos, en los que se han identificado bacilos resistentes a dapsona. Sin embargo, a diferencia de los microorganismos sensibles a este último medicamento, en que inmediatamente después de administrado el fármaco hay destrucción microbiana, las cepas resistentes a dapsona no muestran un efecto apreciable antes de 50 días de comenzar la administración de clofazimina. La dosis diaria de ésta es de unos 100 mg. Las personas que la reciben pueden mostrar manchas rojizas de la piel, muy visibles en individuos de piel clara. Se ha descrito enteritis eosinofílica por reacción adversa al fármaco.

FÁRMACOS DIVERSOS

Se ha demostrado que la *talidomida* es eficaz para el tratamiento del eritema nodular leproso (Okafor, 2003). Posee acciones inmunomoduladoras e inhibe al factor de necrosis tumoral α (*véase* cap. 52) pero aún se desconoce su mecanismo de acción contra la lepra. Se han utilizado dosis de 100 a 300 mg/día con buenos resultados. *En vista de sus efectos terapéuticos tan pronunciados, únicamente los médicos y pacientes inscritos en el Sistema para la Educación sobre la Talidomida y la Seguridad en su Receta* (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety, *STEPS*) *pueden prescribirla y adquirirla*. El programa está encaminado a lograr una política de cero tolerancia en relación al contacto con la talidomida durante el embarazo.

Antes, en el presente capítulo, se expuso lo referente a la etionamida como medicamento antituberculoso. Puede utilizarse como sustitutivo de la clofazimina, en dosis de 250 a 375 mg orales diariamente. Entre los nuevos compuestos promisorios, después de estudios en animales y de los que se tiene poca experiencia en pacientes, están minociclina, claritromicina, *pefloxacina* (fluoroquinolona en investigación en Estados Unidos) y *ofloxacina* (Gelber y Rea, 2000).

ANTIBIOTICOTERAPIA DE LA LEPRA

Se conocen cinco tipos clínicos de lepra. En un extremo del espectro está la *lepra tuberculoide*, caracterizada por máculas cutáneas con centros claros y bordes perfectamente definidos, las cuales son casi siempre insensibles. Rara vez se identifica *M. leprae* en frotis de las lesiones quiescentes, pero pueden surgir durante la actividad. No se ha demostrado la presencia de células de Virchow. Se encuentran focos no caseosos con células gigantes de la variedad Langhans. Las respuestas inmunitarias mediadas por células son normales; invariablemente es positiva la prueba con lepromina (inyección intradérmica de una suspensión de tejido con bacilos inactivados por calor). La enfermedad se caracteriza por remisiones duraderas y reactivaciones periódicas.

En el otro extremo del espectro está la forma *lepromatosa* ampliamente diseminada de la enfermedad. Quienes la sufren muestran notable deterioro de la inmunidad mediada por células y suelen ser anérgicos; en la prueba de lepromina no se halla reacción alguna. La enfermedad lepromatosa se caracteriza por infiltración difusa o mal delimitada en la piel, que puede engrosarse, ser brillosa y arrugada; puede haber zonas de menor sensibilidad. En los frotis, se demuestra la presencia de *M. leprae* y también de granulomas que contienen histiocitos llenos de bacterias (células de Virchow). Al evolucionar la enfermedad, se afectan grandes troncos nerviosos; hay anestesia, atrofia de piel y de músculos, absorción de huesos pequeños, úlceras y amputaciones espontáneas. Se identifican tres formas intermedias de la enfermedad: las formas marginales del padecimiento tuberculoide o lepromatoso y un cuadro de las mismas características (Gelber y Rea, 2000).

Las personas con lepra tuberculoide pueden mostrar "reacciones inversas" que son manifestaciones de hipersensibilidad tardía a los antígenos de *M. leprae.* Pueden observarse úlceras cutáneas y déficit en la función de nervios periféricos. El tratamiento temprano con corticosteroides o clofazimina resulta eficaz.

Las reacciones en la forma lepromatosa de la enfermedad (eritema nodular leproso) se caracterizan por la aparición de nódulos intracutáneos dolorosos sobresalientes, síntomas generales intensos y fiebre alta. El cuadro anterior pueden desencadenarlo varios trastornos, pero a menudo guarda relación con el tratamiento. Se ha pensado que es una reacción de tipo Arthus, por liberación de antígenos microbianos en individuos que tienen cantidades extraordinariamente grandes de bacilos. El tratamiento con clofazimina o talidomida resulta eficaz.

El pronóstico de los leprosos se ha modificado de manera extraordinaria gracias a la quimioterapia correcta, métodos quirúrgicos que permiten restaurar la función y reparar el desfiguramiento, y cambios extraordinarios en la actitud del público hacia los individuos con dicha infección. Poco a poco ha cambiado el estigma social que se imponía a los leprosos por una actitud que considera a la enfermedad como un cuadro causado por una bacteria. Los sujetos con este trastorno pueden clasificarse como "infectantes" o "no infectantes" con base en el tipo, duración de la enfermedad y efectos del tratamiento. Sobre tal base, ni siquiera los pacientes "infectantes" necesitan ser hospitalizados, a condición de que se haga supervisión y terapéutica médica apropiadas, el entorno hogareño cumpla con algunas condiciones específicas y el funcionario de salud local intervenga en el destino del paciente.

Cuando es eficaz, el tratamiento permite que las úlceras y las lesiones de la mucosa curen en un lapso de meses. Los nódulos cutáneos reaccionan con mayor lentitud y se necesita el transcurso de años para erradicar las bacterias de mucosas, piel y nervios. El grado de pigmentación o despigmentación residual, atrofia y cicatrices depende de la magnitud del ataque inicial. Las lesiones oculares graves muestran poca mejoría con las sulfonas. Si se emprende el tratamiento antes de que se manifieste la oculopatía, es posible prevenirla. La queratoconjuntivitis y las úlceras de córnea pueden ser consecuencia del ataque a los nervios.

La Organización Mundial de la Salud recomienda usar múltiples fármacos en el tratamiento de todos los leprosos (WHO Expert Committee on Leprosy, 1998). Las razones para usar las combinaciones incluyen disminución de resistencia; necesidad de terapéutica adecuada cuando ya existe resistencia primaria, y acortamiento del tratamiento. Las recomendaciones posológicas en programas de control toman en consideración diversas limitaciones prácticas. En el caso de individuos con grandes poblaciones de bacterias (formas multibacilares) que incluyen las enfermedades lepromatosa, la forma lepromatosa marginal y la enfermedad marginal, se sugiere: dapsona, 100 mg/día; más clofazimina, 50 mg/día (sin supervisión); más rifampicina, 600 mg y clofazimina (300 mg) una vez al mes bajo supervisión durante uno a cinco años. Algunos prefieren tratar la lepra lepromatosa con dapsona (100 mg) y rifampicina (450 a 600 mg) diaria (Gelber y Rea, 2000). Todos los fármacos son orales. La duración mínima de tratamiento es de dos años y debe continuarse hasta que no se detecten bacilos acidorresistentes en las lesiones.

Las personas con una población bacteriana pequeña (enfermedad oligobacilar), incluidas las que portan las formas tuberculoide, tuberculoide "marginal" y enfermedad indeterminada, han de recibir 100 mg/día de dapsona y, además, 600 mg de rifampicina una vez al mes (bajo supervisión), durante seis meses. La recidiva se trata mediante repetición del régimen. Un estudio clínico reciente sugiere que el tratamiento con múltiples fármacos en dosis única con rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) y minociclina (100 mg) puede ser igual de eficaz (Single Lesion Multicentre Trial Group, 1997). En Estados Unidos, son recomendables los programas terapéuticos más duraderos (Gelber y Rea, 2000).

RESUMEN CLÍNICO

La terapéutica combinada es casi siempre el método ideal en las micobacteriosis para lograr la erradicación efectiva y evitar el surgimiento de resistencia. Los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis son isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina y pirazinamida. El empleo de inmunomoduladores del tipo del interferón γ para incrementar la aniquilación de las bacterias intracelulares a través de los macrófagos constituye un método terapéutico muy interesante. Los antimicrobianos que ofrecen excelente actividad contra el complejo de *Mycobacterium avium* son la rifabutina, la claritromicina, la azitromicina y las fluoroquinolonas. No obstante, los esquemas con fármacos múltiples conllevan interacciones farmacológicas y efectos adversos, de manera que es importante vigilar al paciente. Gracias a la antibioticoterapia múltiple consistente en dapsona, rifampicina y clofazimina, se han logrado adelantos considerables en la eliminación de la lepra. También la talidomida posee actividad en los pacientes con lepra.

BIBLIOGRAFÍA

Alcala, L., Ruiz-Serrano, M.J., Perez-Fernandez Turegano, C., *et al*. *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003,** *47:*416–417.

Baciewicz, A.M., Self, T.H., Bekemeyer, W.B. Update on rifampin drug interactions. *Arch. Intern. Med.*, **1987,** *147*:565–568.

Bailey, W.C., Weill, H., DeRouen, T.A., *et al*. The effect of isoniazid on transaminase levels. *Ann. Intern. Med.*, **1974,** *81:*200–202.

Banerjee, A., Dubnau, E., Quemard, A., *et al*. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, **1994,** *263:*227–230.

Belanger, A.E., Besra, G.S., Ford, M.E., *et al*. The *embAB* genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is a target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996,** *93:*11919–11924.

Benson, C.A. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: implications of recent chemical trials on prophylaxis and treatment. *AIDS Clin. Rev.*, **1997–98,** 271–287.

British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the twenty-four months after the end of chemotherapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1982,** *126:*460–462.

Byrd, R.B., Horn, B.R., Solomon, D.A., Griggs, G.W. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1,000 patients. *JAMA*, **1979,** *241:*1239–1241.

Cauthen, G.M., Kilburn, J.O., Kelly, G.D., Good, R.C. Resistance to antituberculosis drugs in patients with and without prior treatment: survey of 31 state and large city laboratories, 1982–1986. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1988,** *137*(suppl):260.

Centers for Disease Control and Prevention. Adverse drug reactions among children treated for tuberculosis. *M.M.W.R. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **1980,** *29:*589–591.

Centers for Disease Control and Prevention. Increase in prevalence of leprosy caused by dapsone-resistant *Mycobacterium leprae*. *M.M.W.R. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **1982,** *30:*637–638.

Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *M.M.W.R. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **1999,** *48:*1–13.

Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic/CDC recommendations-United States, 2001. *M.M.W.R. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **2001,** *50:*733-735.

Chaulk, C.P., Kazandjian, V.A. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA*, **1998,** *279:*943–948.

Comstock, G.W. New data on preventive treatment with isoniazid. *Ann. Intern. Med.*, **1983,** *98:*663–665.

Condos, R., Hull, F.P., Schluger, N.W., *et al*. Regional deposition of aerosolized interferon-gamma in pulmonary tuberculosis. *Chest*, **2004,** *125:*2416–2155.

Fraaije, M.W., Kamerbeek, N.M., Hesde Kemp, A.J., *et al*. The Prodrug Activator EtaA from *M. tuberculosis* is a Baeyer-Villiger monooxygenase. *J. Biol. Chem.*, **2004,** *279:*3354–3360.

Furesz, S. Chemical and biological properties of rifampicin. *Antibiot. Chemother.*, **1970,** *16:*316–351.

Gangadharam, P.R. Isoniazid, rifampin, and hepatotoxicity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1986,** *133:*963–965.

Garibaldi, R.A., Drusin, R.E., Ferebee, S.H., Gregg, M.B. Isoniazid associated hepatitis. Report of an outbreak. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1972,** *106:*357–365.

Gelber, R.H., Rea, T.H., Murray, L.P., *et al*. Primary dapsone-resistant Hansen's disease in California. Experience with over 100 *Mycobacterium leprae* isolates. *Arch. Dermatol.*, **1990,** *126:*1584–1586.

Goodwin, C.S., Sparell, G. Inhibition of dapsone excretion by probenecid. *Lancet*, **1969,** *2:*884–885.

Gordin, F.M., Matts, J.P., Miller, C., *et al*. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at risk for tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*315–320.

Graber, C.D., Jebaily, J., Galphin, R.L., Doering, E. Light chain proteinuria and humoral immunocompetence in tuberculous patients treated with rifampin. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1973,** *107:*713–717.

Grosset, J., Leventis, S. Adverse effects of rifampin. *Rev. Infect. Dis.*, **1983,** *5:*S440–S446.

Halsey, N.A., Coberly, J.S., Desormeaux, J., *et al*. Randomized controlled trial of isoniazid *versus* rifampin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*, **1998,** *351:*786–792.

Heifets, L.B., Iseman, M.D., Lindholm-Levy, P.J., Kanes, W. Determination of ansamycin MICs for *Mycobacterium avium* complex in liquid medium by radiometric and conventional methods. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1985,** *28:*570–575.

Holdiness, M.R. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of antituberculosis antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10:*532–534.

International Union Against Tuberculosis (IUAT). Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years follow-up in the IUAT trial. *Bull. World Health Organ.*, **1982,** *60:*555–564.

Izumi, A.K., Hanke, C.W., Higaki, M. *Mycobacterium marinum* infections treated with tetracycline. *Arch. Dermatol.*, **1977,** *113:*1067–1068.

Kemper, C.A., Meng, T.C., Nussbaum, J., *et al*. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen: rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin. The California Collaborative Treatment Group. *Ann. Intern. Med.*, **1992,** *116:*466–472.

Kinzig-Schippers, M., Tomalik-Scharte, D., Jetter, A., et al. Should we use *N*-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005,** *49*:1733–1738.

Larsen, M.H., Vilcheze, C., Kremer, L., *et al*. Overexpression of inhA, but not kasA, confers resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium smegmatis, M. bovis* BCG and *M. tuberculosis*. *Mol Microbiol.*, **2002,** *46:*453–466.

Levy, L., Peters, J.H. Susceptibility of *Mycobacterium leprae* to dapsone as a determinant of patient response to acedapsone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1976,** *9:*102–112.

Lincoln, E.M., Gilberg, L.A. Disease in children due to mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1972,** *105:*683–714.

Loria, P.R. Minocycline hydrochloride treatment for atypical acid-fast infection. *Arch. Dermatol.*, **1976,** *112:*517–519.

McGlynn, K.A., Lustabader, E.D., Sharrar, R.G., Murphy, E.C., London, W.T. Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1986,** *134:*666–668.

Meisel, P. Arylamine *N*-acetyltransferases and drug response. *Pharmacogenomics*, **2002,** *3*:349–366.

Miesel, L., Weisbrod, T., Marcinkeviciene, J.A., *et al*. NADH dehydrogenase defects confer resistance to isoniazid and conditional lethality in *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol.*, **1998,** *180:*2459–2467.

Miller, R.R., Porter, J., Greenblatt, D.J. Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Chest*, **1979,** *75*:356–358.

Morrison, N.E., Marley, G.M. Clofazimine binding studies with deoxyribonucleic acid. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, **1976,** *44:*475–481.

Nightingale, S.D., Cameron, D.W., Gordin, F.M., *et al*. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N. Engl. J. Med.*, **1993,** *329:*828–833.

Nolan, C.M., Goldberg, S.V., and Buskin, S.E. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA*, **1999,** *281:*1014–1018.

Okafor, M.C. Thalidomide for erythema nodosum leprosum and other applications. *Pharmacotherapy*, **2003,** *23:*481–493.

Pablos-Méndez, A., Raviglione, M.C., Laszlo, A., *et al*. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *338:*1641–1649.

Postlethwaite, A.E., Bartel, A.G., Kelley, W.N. Hyperuricemia due to ethambutol. *N. Engl. J. Med.*, **1972,** *286:*761–762.

Rapoport, A.M., Guss, S.B. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Arch. Neurol.*, **1972,** *27:*184–186.

Salpeter, S.R., Sanders, G.D., Salpeter, E.E., Owens, D.K. Monitored isoniazid prophylaxis for low risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *127:*1051–1061.

Sanders, W.E., Jr., Hartwig, E.C., Schneider, N.J., Cacciatore, R., Valdez, H. Susceptibility of organisms in the *Mycobacterium fortuitum* complex to antituberculous and other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1977,** *12:*295–297.

Sanders, W.E., Jr. Lung infection caused by rapidly growing mycobacteria. *J. Respir. Dis.*, **1982,** *3:*30–38.

Sansarricq, H. Multidrug against leprosy: development and implementation over the past 25 years. World Health Organization, Geneva, **2004.** Available at www.who.int/lep./

Selwyn, P.A., Hortel, D., Lewis, V.A., *et al*. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, **1989,** *320:*545–555.

Shafran, S.D., Singer, J., Zarowny, D.P., *et al*. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin *versus* rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *335:*377–383.

Single Lesion Multicentre Trial Group. Efficacy of single-dose multidrug therapy for the treatment of single-lesion paucibacillary leprosy. *Lepr. Rev.*, **1997,** *68:*341–349.

Snider, D.E., Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*, **1980,** *61:*191–196.

Steel, H.C., Matlola, N.M., Anderson, R. Inhibition of potassium transport and growth of mycobacteria exposed to clofazimine and B669 is associated with a calcium-independent increase in microbial phospholipase A_2 activity. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1999,** *44:*209-216.

Tiitinen, H. Isoniazid and ethionamide serum levels and inactivation in Finnish subjects. *Scand. J. Resp. Dis.*, **1969,** *50:*110–124.

U.S. Public Health Service. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *M.M.W.R. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **1999,** *48:*1–59, 61–66.

Vannelli, T.A., Dykman, A., Ortiz de Montellano, P.R. The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase. *J Biol Chem.*, **2002,** *277:*12824–12829.

Vilcheze, C., Morbidoni, H.R., Weisbrod, T.R., *et al*. Inactivation of the *inhA*-encoded fatty acid synthase II (FASII) enoyl-acyl carrier protein reductase induces accumulation of the FASI end products and cell lysis of *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol.*, **2000,** *182:*4059–4067.

Wallace, R.J., Brown-Elliott, B.A., Ward, S.C., *et al*. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001,** *43:*764–767.

Warrington, R.J., Hogg, G.R., Paraskevas, F., Tse, K.S. Insidious rifampin-associated renal failure with light-chain proteinuria. *Arch. Intern. Med.*, **1977,** *137:*927–930.

Wilkinson, D., Squire, S.B., Garner, P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomized placebo controlled trials. *Br. Med. J.*, **1998,** *317:*625–629.

World Health Organization Expert Committee on Leprosy. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, **1998,** *874:*1–43.

World Health Organization. Leprosy Elimination Project Status Report 2003 (Draft). World Health Organization, Geneva, **2004.** Available at: www.who.int/lep/.

Zimhony, O., Cox, J.S., Welch, J.T., Vilcheze, C., Jacobs, W.R., Jr. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Med.*, **2000,** *6:*1043–1047.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

American Thoracic Society and Centers for Disease Control. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2000,** *161:*5221–5247.

Barnes, P.F., Barrows, S.A. Tuberculosis in the 1990s. *Ann. Intern. Med.*, **1993,** *119:*400–410.

Bass, J.B., Jr., Farer, L.S., Hopewell, P.C., *et al*. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infections in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **1994,** *149:*1359–1374.

Blanchard, J.S. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Annu. Rev. Biochem.*, **1996,** *65:*215–239.

Brown, B.A., Wallace, R.J., Jr. Infections due to nontuberculous mycobacteria. En: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 2630–2636.

Drlicka, K., Lu, T., Malik, M., Zhoa, X. Fluoroquinolones as antituberculosis agents. En: *Tuberculosis,* 2nd ed. (Rom, W.N., Gray, S.M., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2004,** pp. 791–807.

Farr, B.F. Rifamycins. En: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed. (Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 348–361.

Gallant, J.E., Moore, R.D., Chaisson, R.E. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120:*932–944.

Gelber, R.H., Rea, T.E. *Mycobacterium leprae* (leprosy, Hansen's disease). En: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed. (Mandell, G.L., Dolin, R., Bennett, J.E., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 2608–2616.

Ginsberg, A.S., Grosset, J.H., Bishai, W.R. Fluoroquinolones, tuberculosis and resistance. *Lancet Infect. Dis.*, **2003,** *3:*432–442.

Haas, D.W. *Mycobacterium tuberculosis*. En: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed. (Mandell, G.L., Dolin, R., Bennett, J.E., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 2576–2607.

Havlir, D.V., Barnes, P.F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *340:*367–373.

Havlir, D.V., Ellner, J.J. *Mycobacterium avium* complex. En: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed. (Mandell, C.L., Dolin, R., Bennett, J.E., eds.) Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000,** pp. 2616–2630.

Iseman, M.D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, **1993,** *329:*784–791. [Published erratum in *N. Engl. J. Med.*, **1993,** *329:*1435 (error in Table 4).]

Jacobs, W.R., Jr. *Mycobacterium tuberculosis:* a once genetically intractable organism. En: *Molecular Genetics of Mycobacteria*. (Hatfall, G.F., Jacobs, W.R., Jr., eds.) ASM Press, Washington, D.C., **2000.**

Lane, H.C., Laughon, B.E., Falloon, J., *et al*. Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120:*945–955.

Leibert, W., Rom, W.N. Principles of tuberculosis management. En: *Tuberculosis,* 2nd ed. (Rom, W.N., Gray, S.M., eds.) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, **2004,** pp. 713–728.

Vernon, A.A. Rifamycin antibiotics, with a focus on newer agents. En: *Tuberculosis*, 2nd ed. (Rom, W.N., Gray, S.M., eds.) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, **2004,** pp. 759–771.

Zhang, Y. Isoniazid. En: *Tuberculosis*, 2nd ed. (Rom, W.N., Gray, S.M., eds.) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, **2004,** pp. 739–758.

CAPÍTULO
48

ANTIMICÓTICOS

John E. Bennett

Los antimicóticos se describen dentro de dos categorías principales, sistémicos y tópicos, aunque esta distinción es bastante arbitraria. El imidazol, el triazol y derivados poliénicos se utilizan tanto por vía sistémica como tópica y muchas micosis superficiales también pueden tratarse por vía sistémica o tópica.

Pneumocystis jiroveci causa una neumonía peligrosa en el paciente con inmunosupresión, pero es un hongo, no un protozoario y su tratamiento se describe en otro capítulo porque los fármacos utilizados son básicamente antibacterianos o antiprotozoicos en lugar de antimicóticos.

En los últimos años el número de antimicóticos ha crecido notablemente (cuadro 48-1). Los azoles han dominado tanto el desarrollo de los antimicóticos como su aplicación clínica. Si bien la era de la producción de azoles nuevos está terminando, el uso de estos compuestos sigue siendo muy extenso gracias a su espectro tan amplio, biodisponibilidad por vía oral y efectos adversos reducidos.

Otro aspecto importante de la producción de antimicóticos son los preparados oleosos de *anfotericina B.* Si se les compara con los preparados originales a base de desoxicolato (anfotericina B convencional [*conventional amphotericin B,* C-AMB]), las fórmulas oleosas tienen efectos tóxicos renales muy reducidos y causan menos fiebres, así como escalofríos. Todavía no se sabe si la fórmula lipídica es más efectiva en cualquier micosis que la C-AMB en dosis completa.

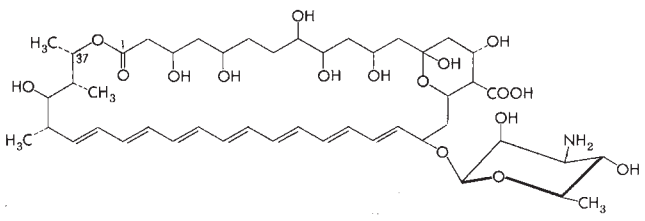
La clase más reciente de antimicóticos es la de las equinocandinas; desde hace 20 años se sabe tienen actividad contra *Candida*. Sin embargo, su espectro limitado, la ausencia de una fórmula oral y la dificultad para sintetizar congéneres solubles han inhibido su desarrollo.

Se han publicado varios estudios preclínicos promisorios acerca de las micomicinas, que inhiben la síntesis de quitina, y de las sordarinas, productos naturales que inhiben el crecimiento de los hongos al bloquear al factor 2 de alargamiento (Herreros *et al.*, 1998). No se está efectuando ningún estudio clínico con estos fármacos. En la actualidad, los programas para la producción de antimicóticos de las principales compañías farmacéuticas son muy limitados o nulos, lo cual no vaticina un buen futuro.

ANTIMICÓTICOS DE ACCIÓN SISTÉMICA

Anfotericina B

Propiedades químicas. La anfotericina B es miembro de una familia de casi 200 antibióticos macrólidos poliénicos. Los fármacos estudiados hasta la fecha comparten la característica de poseer cuatro a siete dobles ligaduras conjugadas; un éster cíclico interno; poca hidrosolubilidad; toxicidad notable con la administración parenteral y mecanismo común de acción antimicótica. La anfotericina B (*véase* abajo su estructura) es un macrólido heptaénico que contiene siete dobles ligaduras conjugadas en la posición *trans* y es 3-amino-3,6-dideoximanosa (micosamina) unida al anillo principal por un enlace glucosídico. El comportamiento anfotérico, del cual ha tomado su nombre este fármaco, depende de la presencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y otro amino primario en el de micosamina; uno y otro grupos confieren hidrosolubilidad en extremos de pH. Por medio de cristalografía de rayos X, se ha mostrado que la molécula es rígida, cilíndrica y los grupos hidroxilo hidrófilos del anillo de macrólido forman una "cara" contraria a la porción poliénica lipófila.



ANFOTERICINA B

Cuadro 48-1
Tratamiento de las micosis

MICOSIS PROFUNDAS	FÁRMACOS	MICOSIS SUPERFICIALES	FÁRMACOS
Aspergilosis invasora		***Candidosis***	
Inmunodeprimidos	Voriconazol, anfotericina B	*Vulvovaginal*	*Tópicos*
			Butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, terconazol, tioconazol
No inmunodeprimidos	Voriconazol, anfotericina B, itraconazol		*Orales*
			Fluconazol
Blastomicosis		*Bucofaríngea*	*Tópicos*
De rápido avance o del SNC	Anfotericina B		Clotrimazol, nistatina
Insidiosa y fuera del SNC	Itraconazol		*Orales (sistémicos)*
Candidosis			Fluconazol, itraconazol
Invasora o esofágica	Anfotericina B, fluconazol, caspofungina	*Cutánea*	*Tópicos*
			Anfotericina B, clotrimazol, ciclopirox, econazol, cetoconazol, miconazol, nistatina
Coccidioidomicosis		***Dermatofitos***	*Tópicos*
De rápido avance	Anfotericina B		Butenafina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, haloprogina, cetoconazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, tolnaftato, undecilenato
Insidiosa	Itraconazol, fluconazol		
Meníngea	Fluconazol, anfotericina B intratecal		*Sistémicos*
			Griseofulvina, itraconazol, terbinafina
Criptococosis			
Sin SIDA y al principio del SIDA	Anfotericina B, flucitosina		
Mantenimiento en el SIDA	Fluconazol		
Histoplasmosis			
Pulmonar crónica	Itraconazol		
Diseminada			
De rápido avance o del SNC	Anfotericina B		
Insidiosa fuera del SNC	Itraconazol		
Mantenimiento en el SIDA	Itraconazol		
Mucormicosis	Anfotericina B		
Pseudallescheriasis	Voriconazol, itraconazol		
Esporotricosis			
Cutánea	Itraconazol		
Extracutánea	Anfotericina B, itraconazol		

Presentaciones y fórmulas de fármacos. La anfotericina B es insoluble en agua, pero se le ha preparado para venoclisis al unirla a complejos de desoxicolato, una sal biliar. El complejo se distribuye en la forma de un polvo liofilizado (FUNGIZONE) que contiene 50 mg de anfotericina B, 41 mg de desoxicolato y, como amortiguador, una cantidad pequeña de fosfato sódico. El complejo de anfotericina B-desoxicolato (C-AMB) forma un coloide en agua y sus partículas tienen un diámetro mucho menor de 0.4 μm. Los filtros del equipo de venoclisis que separan partículas mayores de 0.22 μm de diámetro eliminarán cantidades importantes del fármaco. La adición de electrólitos a la solución de venoclisis causa agregación del coloide.

La naturaleza anfipática de la anfotericina B ha permitido crear preparados oleosos para administración intravenosa. En Estados Unidos se comercializan tres preparados de este tipo a base de anfotericina B. Dispersión coloidal de anfotericina B ([*amphotericin B colloidal dispersion*, ABCD], AMPHOTEC, AMPHOCIL) que contiene una cantidad equimolar de anfotericina B y sulfato de colesterilo. Al igual que la C-AMB, la ABCD forma una solución coloidal cuando se dispersa en solución acuosa. En solución acuosa, las partículas de ABCD adquieren forma de disco; miden 115 nm de ancho por 4 nm de espesor. La ABCD alcanza una concentración sanguínea muy inferior a la de C-AMB en ratones y seres humanos. En ratones es posible obtener en el hígado entre 41 y 80% de las 14 dosis diarias. En un estudio aleatorio doblemente ciego de pacientes con fiebre neutropénica en que se comparó la administración diaria de ABCD (4 mg/kg) con C-AMB (0.8 mg/kg), se observaron escalofríos e hipoxia con mucho mayor frecuencia con la ABCD (79.8 y 12%, respectivamente) que con C-AMB (65.4 y 2.9%), lo que obligó a retirar del estudio a 4.6% de los pacientes que recibían

ABCD, comparado con sólo 0.9% de los que recibieron C-AMB (White *et al.*, 1998). La hipoxia fue un dato concurrente de las reacciones febriles más intensas. En otro estudio aleatorio doblemente ciego de ABCD (6 mg/kg) y C-AMB (1 a 1.5 mg/kg) en pacientes con aspergilosis invasora, el límite de confianza de 95% sobre la diferencia en la eficacia de ambos fármacos se encontró dentro de 20% (Bowden *et al.*, 2002). La ABCD resultó ser menos nefrotóxica que C-AMB (49 contra 15%) pero provocó más fiebre (27 contra 16%) y escalofríos (53 frente a 30%). Se sugiere administrar la dosis recomendada de ABCD a lo largo de 3 a 4 h, después de administrar algún medicamento para reducir las reacciones febriles, en particular antes de las primeras infusiones. El uso de ABCD está aprobado únicamente para pacientes con aspergilosis invasora que no responden a la C-AMB o no la toleran.

También existe una presentación de anfotericina B consistente en una vesícula pequeña unilaminar (AMBISOME). La anfotericina B (50 mg) se combina con 350 mg de lípido en una proporción molar aproximada de 10%. El lípido contiene lecitina de soya hidrogenada (fosfatidilcolina), colesterol y distearoilfosfatidilglicerol en una proporción molar 10:5:4. Este medicamento se comercializa en forma de polvo liofilizado, que se reconstituye con agua estéril y se inyecta. Una vez que la dispersión es completa, el tamaño de la partícula es de unos 80 nm. La concentración sanguínea después de su administración intravenosa es muy similar a la que se obtiene con C-AMB y, puesto que AMBISOME puede administrarse en una dosis mayor, se puede obtener una concentración sanguínea superior a la de la C-AMB. La acumulación de anfotericina B en el hígado y bazo es mayor con AMBISOME que con C-AMB. En un grupo de 23 pacientes que recibieron 3 mg/kg/día durante un promedio de 27 días, la elevación promedio de la creatinina sérica fue de 34% y los efectos nefrotóxicos obligaron a reducir la dosis en un solo paciente (Coker *et al.*, 1993). Las reacciones adversas comprenden nefrotoxicosis, hipopotasiemia y reacciones a la solución como fiebre, escalofríos, hipoxia, hipotensión e hipertensión, pero rara vez provocaron la suspensión del fármaco. En algunos pacientes surge dolor de espalda, abdomen o tórax por la solución intravenosa, casi siempre después de las primeras dosis. Asimismo, se han publicado algunos casos de anafilaxia. La mayor parte de la información con que se cuenta sobre la eficacia de AMBISOME proviene de estudios abiertos que dificultan las comparaciones. Los estudios clínicos ciegos y aleatorios de C-AMB y AMBISOME como tratamiento empírico o profilaxia en los pacientes neutropénicos febriles han encontrado resultados similares o equivalentes, pero estos estudios no proporcionan información sobre su eficacia en las infecciones establecidas. Todavía no se realizan estudios comparativos de AMBISOME con la C-AMB para la histoplasmosis diseminada o la meningitis criptococócica en los enfermos de SIDA, utilizando cualesquiera de estos fármacos en un esquema breve, seguido de un tratamiento prolongado con algún azol. AMBISOME está autorizado para el tratamiento empírico de la fiebre en el hospedador neutropénico que no responde al antibacteriano correspondiente, así como terapéutica de salvamento en aspergilosis, criptococosis y candidosis. La dosis intravenosa diaria para el tratamiento empírico es de 3 mg/kg; para el tratamiento de las micosis es de 3 a 5 mg/kg. Este fármaco también es eficaz en la leishmaniosis visceral, en dosis de 3 a 4 mg/kg/día. Se administra en glucosa en agua al 5% y la dosis inicial se aplica a lo largo de 2 h. Si se tolera, la duración se acorta a 1 h. Se han utilizado dosis de 7.5 a 10 mg/kg en algunos pacientes, pero la frecuencia de hiperazoemia e hipopotasiemia es mayor.

La tercera presentación lipídica es el complejo lípido de anfotericina B ([*amphotericin B lipid complex*, ABLC], ABELCET). Este preparado de dimiristoilfosfatidilcolina y dimiristoilfosfatidilglicerol en una mezcla de 7:3, con cerca de 35 mol de anfotericina B, forma hojas en forma de cinta cuyo tamaño varía de 1.6 a 11 μm. Las concentraciones sanguíneas de anfotericina B son mucho más bajas con ABLC que con la misma dosis de C-AMB. En estudios abiertos, no comparativos, el ABLC ha mostrado eficacia en diversas micosis, con la posible excepción de la meningitis criptococócica (Sharkey *et al.*, 1996). El ABLC se administra como 5 mg/kg en glucosa al 5% en agua, administrados una vez al día en el transcurso de 2 h. El fármaco está aprobado para tratamiento de salvamento en micosis profundas.

El costo de los preparados oleosos de anfotericina B es entre 20 y 50 veces mayor que el de C-AMB, lo cual eleva de manera enorme su rentabilidad. En una revisión sistemática de la bibliografía se concluyó que los tres preparados oleosos en conjunto reducen 58% el riesgo de que la creatinina sérica del paciente se duplique durante el tratamiento (Barrett *et al.*, 2003). En los pacientes con un riesgo alto de experimentar nefrotoxicosis, el ABLC es más nefrotóxico que AMBISOME (Wingard *et al.*, 2000). En algunos pacientes, la carga aditiva nefrotóxica de la anfotericina B desencadena una insuficiencia renal avanzada, con la consecuente morbilidad y carga económica. Las reacciones por la solución intravenosa no siempre disminuyen utilizando los preparados oleosos. La ABCD origina más reacciones en solución intravenosa que C-AMB. Supuestamente, AMBISOME origina menos reacciones en solución intravenosa que el ABLC durante la primera dosis (Wingard *et al.*, 2000), pero la diferencia depende de la administración de una premedicación y varía considerablemente entre individuos. Estas reacciones disminuyen con las infusiones intravenosas subsecuentes.

Actividad antimicótica. La anfotericina B ha mostrado utilidad clínica contra especies de *Candida, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii, Coccidioides immitis, Paracoccidioides braziliensis,* especies de *Aspergillus, Penicillium marneffei* y los agentes de mucormicosis.

La anfotericina B tiene poca actividad contra los protozoarios *Leishmania braziliensis* y *Naegleria fowleri.* Carece de actividad antibacteriana.

Mecanismo de acción. La actividad antimicótica de la anfotericina B depende básicamente de su fijación a un fragmento esterol, principalmente ergosterol presente en la membrana de los hongos sensibles. Gracias a su interacción con estos esteroles, los poliénicos forman poros o canales que aumentan la permeabilidad de la membrana, permitiendo la salida de una gran variedad de moléculas pequeñas (fig. 48-1).

Resistencia micótica. Han aparecido algunas cepas de *Candida lusitaniae* que son relativamente resistentes a la anfotericina B. *Aspergillus terreus* es más resistente a la anfotericina B que las demás especies de *Aspergillus,* aunque el factor que más determina el resultado de la aspergilosis invasora es la respuesta inmunitaria del hospedador (Steinbach *et al.*, 2004). Las cepas mutantes *in vitro* con resistencia a la nistatina o anfotericina B sustituyen al ergosterol con ciertos esteroles precursores. Sin embargo, es muy raro que surja resistencia a la anfotericina B durante el tratamiento, por lo que no se sabe si estas cepas mutantes con deficiencia de ergosterol sigan siendo lo bastante patógenas como para sobrevivir en los tejidos profundos.

Absorción, distribución y excreción. Es insignificante la absorción de presentaciones de anfotericina B en las vías gastrointestinales. Las soluciones diarias y repetidas de venoclisis de C-AMB, 0.5 mg/kg, en adultos generan concentraciones plasmáticas aproximadas de 1 a 1.5 μg/ml al final de la venoclisis, cifra que disminuye aproximadamente a 0.5 a 1 μg/ml unas 24 h después. El fármaco es separado de su complejo con el desoxicolato en la corriente sanguínea, y la anfotericina B que persiste en el plasma está ligada en más de 90% a las proteínas, en particular, lipoproteína β. Entre 2 y 5% de cada dosis aparece en la orina si el individuo

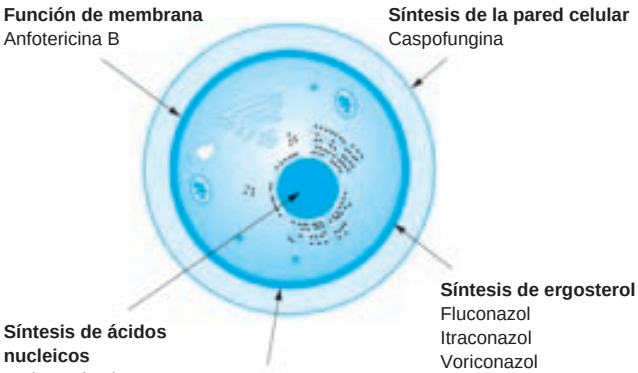


Figura 48-1. ***Mecanismo de acción de la anfotericina, imidazoles, triazoles y alilaminas en los hongos.*** La anfotericina B y otros polienos, como la nistatina, se fijan al ergosterol en las membranas celulares de los hongos y aumentan su permeabilidad. Los imidazoles y triazoles, como itraconazol y fluconazol, inhiben a la desmetilasa de 14-α-esterol, impiden la síntesis de ergosterol y originan la acumulación de 14-α-metilesteroles. Las alilaminas, como naftifina y terbinafina, inhiben a la epoxidasa de escualeno e impiden la síntesis de ergosterol. Las equinocandinas, como la caspofungina, inhiben la formación de glucanos en la pared celular de los hongos.

recibe diariamente el fármaco. La eliminación del medicamento al parecer no cambia en individuos anéfricos ni en los sometidos a hemodiálisis. Las enfermedades de hígado o vías biliares no ejercen efecto conocido en el metabolismo de la anfotericina en el ser humano. Por lo menos 33% de una dosis inyectada se recupera sin modificaciones mediante extracción metanólica de tejidos, como se hace en necropsia; las concentraciones mayores se identifican en hígado y bazo, y hay cantidades menores en riñones y pulmones. Las cifras de anfotericina B (C-AMB) en líquidos inflamatorios de pleura, peritoneo, membrana sinovial y en humor acuoso constituyen cerca de 66% de las concentraciones mínimas en plasma. Poca anfotericina B penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en el humor vítreo y en el líquido amniótico normal. Por su unión extensa en los tejidos, se advierte una fase terminal de eliminación con una semivida aproximada de 15 días.

Aplicaciones terapéuticas. La dosis terapéutica usual de C-AMB es de 0.5 a 0.6 mg/kg que se administra en solución glucosada al 5% en un lapso de 4 h. La esofagitis por *Candida* en adultos mejora con 0.15 a 0.2 mg/kg/día. La mucormicosis de evolución rápida o las aspergilosis invasoras son tratadas con dosis de 1 a 1.2 mg/kg/día, hasta detener su evolución. Quizá sea más cómodo administrar en días alternos dosis dobles, pero son igualmente tóxicas, de modo que rara vez están indicadas.

En sujetos con meningitis por *Coccidioides* se necesita el goteo intrarraquídeo del fármaco; se inyecta en el LCR de la región lumbar, en la cisterna bulbocerebelosa o magna o en el ventrículo cerebral lateral. Sea cual sea el sitio de inyección, el tratamiento se inicia con dosis de 0.05 a 0.1 mg con incrementos de tres veces por semana hasta llegar a 0.5 mg, según lo permita la tolerancia. Después de ello, la terapéutica se continúa siguiendo un plan de dos veces por semana. La fiebre y cefalalgia son reacciones comunes y pueden disminuir con administración intrarraquídea de 10 a 15 mg de hidrocortisona. Las inyecciones intraraquídeas conllevan problemas menos frecuentes, pero más graves y la naturaleza de cada uno depende del sitio escogido para la inyección. Las inyecciones locales de anfotericina B en una articulación o en el líquido de diálisis peritoneal suelen ocasionar irritación y dolor. La inyección intraocular se ha utilizado con buenos resultados, en la endoftalmitis micótica, después de vitrectomía de *pars plana.*

La administración intravenosa de anfotericina B es el tratamiento preferente para la mucormicosis y se utiliza como tratamiento inicial de la meningitis criptococócica, la histoplasmosis grave o de rápido avance, la blastomicosis, coccidioidomicosis y peniciliosis marneffei, así como en los pacientes que no responden al tratamiento con azoles en caso de aspergilosis invasora, esporotricosis extracutánea, fusariosis, alternariosis y tricosporonosis. También se administra anfotericina B (C-AMB o AMBISOME) a ciertos pacientes con neutropenia profunda con fiebre que no responde a los antibióticos de amplio espectro durante cinco a siete días. La anfotericina B se administra una vez a la semana y se ha utilizado para prevenir recidivas en enfermos de SIDA que han recibido tratamiento satisfactorio contra criptococosis o histoplasmosis.

En la cistitis por *Candida* resulta eficaz el lavado vesical con anfotericina B en dosis de 50 µg/ml de agua estéril. La recidiva es frecuente si la sonda se deja en la vejiga o hay bastante orina residual después de la micción. La inhalación de la anfotericina B no ha producido buenos resultados en el tratamiento de las micosis pulmonares. La anfotericina B local es eficaz sólo en la candidosis cutánea (*véase* más adelante en este capítulo).

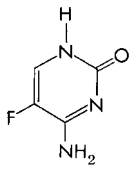
Efectos adversos. La principal reacción aguda a la anfotericina B intravenosa comprende fiebre y escalofríos. A veces se observan taquipnea y estridor respiratorio o hipotensión leve, pero rara vez ocurren broncoespasmo o anafilaxia reales. El individuo con cardiopatías o neumopatías persistentes puede tolerar el mayor metabolismo de la reacción deficiente y presentar hipoxia o hipotensión. La reacción cesa de manera espontánea en un lapso de 30 a 45 min, pero la meperidina puede acortarla. La administración previa de paracetamol oral o el empleo de hemisuccinato de hidrocortisona por vía intravenosa a razón de 0.7 mg/kg, al comenzar la venoclisis, reduce las respuestas. Las reacciones febriles desaparecen con nuevas venoclisis. Lactantes, niños y pacientes que reciben dosis terapéuticas de corticosteroides muestran menor propensión a sufrirlas.

En 80% de individuos que reciben anfotericina B por micosis profunda (Carlson y Condon, 1994), se advierte hiperazoemia. La toxicidad depende de la dosis y es transitoria y aumenta por la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o ciclosporina. Incluso durante la administración de un esquema breve de C-AMB aparecen cambios histológicos permanentes en los túbulos renales, pero es raro que un adulto con una función renal normal antes del tratamiento sufra deterioro renal permanente, a menos que la dosis acumulada sea mayor de 3 a 4 g. También se observa acidosis tubular renal, y pérdida renal de potasio y magnesio durante el tratamiento, durante varias semanas después. Se necesita potasio complementario en 33% de los individuos que reciben anfotericina por tiempo prolongado. La causa principal de nefrotoxicosis en ratas tratadas con el antibiótico en cuestión es el incremento de la resistencia vascular intrarrenal. En personas y animales de experimentación, la saturación inicial con cloruro de sodio ha disminuido la nefrotoxicidad, incluso en ausencia de privación hídrica o salina. La administración en 1 L de solución salina por vía intravenosa, el mismo día en que se administra C-AMB, ha sido recomendada para adultos que toleran la carga de sodio y que no han recibido dicha cantidad en las soluciones intravenosas. La hiperazoemia es mucho menos frecuente con los preparados oleosos de anfotericina y no se recomienda administrar una dosis de carga en solución salina.

La anemia hipocrómica normocítica es común con C-AMB; el hematócrito disminuyó en promedio a 27% en un estudio. El mecanismo probable es la menor producción de eritropoyetina. Las personas con disminución de esta hormona en plasma mejoran si se les administra eritropoyetina recombinante. La anemia muestra reacción lenta después del tratamiento. Entre los efectos adversos frecuentes están cefalalgia, náusea, vómito, malestar general, reducción de peso y flebitis en sitios de venoclisis periférica. Es raro observar trombocitopenia o leucopenia leve. Ninguna de las fórmulas de anfotericina B tiene efectos hepatotóxicos constantes. Se ha observado aracnoiditis como complicación de la inyección de C-AMB en el líquido cefalorraquídeo.

Flucitosina

Propiedades químicas. La *flucitosina* es una pirimidina fluorada que guarda relación con el *fluorouracilo* y la *floxuridina*. Es una 5-fluorocitosina cuya fórmula es la siguiente:



FLUCITOSINA

Actividad antimicótica. La flucitosina posee actividad útil en el ser humano contra *Cryptococcus neoformans*, especies de *Candida* y los agentes causales de la cromoblastomicosis. En esas especies, la medición de la sensibilidad *in vitro* ha dependido sobremanera del método utilizado, y los estudios de sensibilidad realizados en muestras aisladas obtenidas antes del tratamiento han generado datos que no han tenido correlación con los resultados clínicos.

Mecanismo de acción. Los hongos sensibles pueden desaminar a la flucitosina para convertirla en 5-fluorouracilo, antimetabolito potente que se utiliza en la quimioterapia contra el cáncer (fig. 48-2) (*véase* cap. 51). Al principio el fluorouracilo se metaboliza en la forma de monofosfato de 5-fluorouracilo-ribosa (*5-fluorouracil-ribose monophosphate*, 5-FUMP) por medio de la fosforribosiltransferasa de uracilo ([*uracil phosphoribosyl transferase*, UPRTasa], llamada también pirofosforilasa de monofosfato de uridina). Al igual que en las células de mamífero, el 5-FUMP se incorpora en el RNA (*a través de* la síntesis de trifosfato de 5-fluorouridina) o se metaboliza para formar 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (*5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-monophosphate*, 5-FdUMP), inhibidor potente de la sintetasa de timidilato. El resultado final de esta última reacción es la deficiencia en la síntesis del DNA. La acción selectiva de la flucitosina se debe a la ausencia o a la concentración reducida de desaminasa de citocina en las células de mamífero, que impide el metabolismo para formar fluorouracilo.

Resistencia de hongos. La resistencia al fármaco que surge durante su administración (secundaria) es causa importante de ineficacia terapéutica cuando se utiliza sola la flucitosina en criptococosis y candidosis. En la cromoblastomicosis, la reaparición de las lesiones después de mejoría inicial ha llevado a suponer que surge resistencia secundaria. En cepas de *Cryptococcus* y *Candida*, esta última se ha acompañado de un cambio en la concentración inhibidora mínima, de menos de 2.5 a más de 360 μg/ml. El mecanismo de dicha resistencia puede ser la pérdida de la permeasa necesaria para transporte de citocina, o la menor actividad de

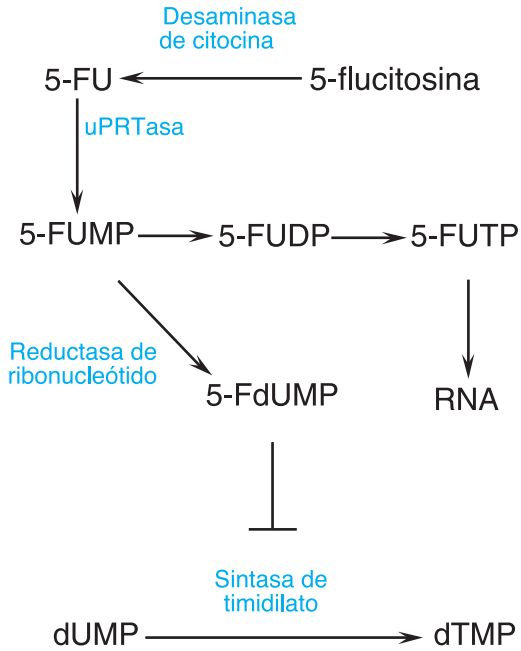


Figura 48-2. ***Acción de la flucitosina en los hongos.*** La 5-flucitosina es transportada al interior del hongo, donde es desaminada hasta dar 5-fluorouracilo (5-FU). Luego este último se transforma en monofosfato de 5-fluorouracilo-ribosa (5-FUMP) para seguir la transformación hasta trifosfato de 5-fluorouridina (*5-fluorouridine triphosphate*, 5-FUTP) e incorporarse en el RNA o convertirse por acción de la reductasa de ribonucleótido en 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (5-FdUMP) que es un inhibidor potente de la sintetasa de timidilato. 5-FUDP, 5′-difosfato de 5-fluorouridina (*5-fluorouridine-5′-diphosphate);* dUMP, 5′-monofosfato de desoxiuridina *(deoxyuridine-5′-monophosphate);* dTMP, 5′-monofosfato de desoxiuridina *(deoxyuridine-5′-monophosphate).*

la UPRTasa o de desaminasa de citocina (fig. 48-2). En *Candida albicans*, la sustitución de timina por citocina en el nucleótido 301 del gen que codifica a la UPRTasa *(FUR1)* provoca un cambio de cisteína por arginina, con lo que se incrementa la resistencia a la flucitosina (Dodgson *et al.*, 2004). La resistencia a la flucitosina aumenta aún más si mutan ambos alelos *FUR1* en el hongo diploide. Esta mutación específica se ha observado exclusivamente en un grupo de cepas aisladas llamadas "Clade 1" y no se conoce su importancia clínica.

Absorción, distribución y excreción. La flucitosina se absorbe en forma completa y rápida en las vías gastrointestinales; se distribuye ampliamente en el cuerpo, y su volumen de distribución es similar al del agua corporal total. El fármaco apenas si se liga a las proteínas plasmáticas. La concentración plasmática máxima en individuos con función renal normal es de 70 a 80 μg/ml, que se logra 1 o 2 h después de administrar una dosis de 37.5 mg/kg. Cerca de 80% de una dosis particular se excreta sin modificaciones por la orina y las concentraciones en dicho líquido varían de 200 a 500 μg/ml. La semivida del fármaco es de 3 a 6 h en sujetos normales, pero en caso de insuficiencia renal puede prolongarse a 200 h. La depuración de flucitosina equivale aproximadamente a la de creatinina. Por su excreción renal obligada, es necesario modificar la dosis en los pacientes con función renal deficiente y medir la concentración plasmática del fármaco en forma periódica. La concentración máxima debe variar de 50 a 100 μg/ml. La flucitosina se elimina

por hemodiálisis y los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento deben recibir una dosis única de 37.5 mg/kg después de la diálisis; este medicamento también se elimina por diálisis peritoneal.

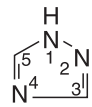
La flucitosina aparece en el LCR en concentración de 65 a 90% de la que aparece simultáneamente en plasma. Se sabe también que el fármaco penetra en el humor acuoso.

Aplicaciones terapéuticas. La flucitosina (ANCOBON) se administra por vía oral a razón de 100 mg/kg/día cada 6 h. Esta dosis se ajusta cuando la función renal es deficiente. La flucitosina se utiliza principalmente combinada con anfotericina B. En los enfermos de SIDA no se han observado efectos adversos aditivos al combinar flucitosina con 0.7 mg/kg de anfotericina B durante las primeras dos semanas de tratamiento de la meningitis criptococócica. La cuenta de colonias del líquido cefalorraquídeo (LCR) disminuyó con mayor rapidez con el tratamiento combinado, pero no se observaron cambios en la mortalidad o morbilidad (van der Horst *et al.*, 1997; Brouwer *et al.*, 2004). También se recomienda utilizar un esquema oral a base de flucitosina y *fluconazol* como el tratamiento de los enfermos de SIDA y criptococosis, pero esta combinación tiene efectos adversos considerables en el aparato digestivo sin que se haya demostrado que la flucitosina añada beneficios al esquema (Larsen *et al.*, 1994). En la meningitis criptococócica del paciente sin SIDA, la participación de la flucitosina es todavía más controvertida. La adición de flucitosina a las seis semanas o más de tratamiento con C-AMB tiene el riesgo de provocar supresión de la médula ósea o colitis cuando la dosis no se ajusta de inmediato en cuanto aparece hiperazoemia inducida por la anfotericina B. En la actualidad es común que los pacientes VIH negativos con meningitis criptococócica comiencen con C-AMB o AMBISOME más flucitosina y cambien a fluconazol una vez que mejoran (Pappas *et al.*, 2001). Se necesita un estudio prospectivo de este esquema en los pacientes seronegativos, en quienes el objetivo es curar y no únicamente suprimir los síntomas.

Efectos adversos. La flucitosina puede deprimir la función de la médula ósea y propiciar leucopenia y trombocitopenia; los pacientes muestran mayor predisposición a la complicación mencionada si tienen un cuadro hematológico anormal oculto; si reciben radiación o fármacos que dañan la médula ósea, o si presentan el antecedente de haber sido tratados con ellos. También se observan otros efectos adversos como erupciones, náusea, vómito, diarrea y enterocolitis intensa. En alrededor de 5% de los sujetos aumentan los valores plasmáticos de enzimas hepáticas, pero dicho efecto desaparece una vez que termina el tratamiento. La toxicidad es más habitual en individuos con SIDA o hiperazoemia (incluidos quienes reciben también anfotericina B) y cuando las concentraciones del fármaco en plasma rebasan los 100 μg/ml. La toxicidad puede ser consecuencia de la conversión de flucitosina en 5-fluorouracilo por parte de la flora microbiana en las vías intestinales del hospedador.

Imidazoles y triazoles

Los antimicóticos azólicos incluyen dos clases generales, que son los imidazoles y los triazoles. Comparten el mismo espectro y mecanismo de acción contra los hongos. Los triazoles sistémicos se metabolizan con mayor lentitud y tienen menor efecto en la síntesis de esteroles en el ser humano, que los imidazoles. Dadas esas ventajas, están en fase de síntesis y estudio nuevos congéneres predominantemente triazoles. De los medicamentos que hoy se comercializan en Estados Unidos, *clotrimazol*, *miconazol*, *cetoconazol*, *econazol*, *butoconazol*, *oxiconazol*, *sertaconazol* y *sulconazol* son imidazoles; *terconazol*, *itraconazol*, fluconazol, *voriconazol* y *posaconazol* (experimental) son triazoles. El empleo local de los antimicóticos azólicos se describe en la segunda sección del presente capítulo. La estructura del triazol es la siguiente:



TRIAZOL

Actividad antimicótica. Como grupo, los azoles tienen gran utilidad clínica contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, especies de *Coccidioides*, *Paracoccidioides brasiliensis* y dermatófitos. La sensibilidad de especies de *Aspergillus*, *Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii)*, *Fusarium* y *Sporothrix schenckii* es intermedia. *Candida krusei* y los agentes causales de mucormicosis son resistentes. Por tanto, estos medicamentos carecen de actividad antibacteriana o antiparasitaria, con la posible excepción de los efectos antiprotozoicos contra *Leishmania major* y el azol experimental, posaconazol, que posee cierta actividad *in vitro* contra la mucormicosis.

Mecanismo de acción. En la concentración que se logra con la administración sistémica, el efecto principal de los imidazoles y triazoles en los hongos es inhibir a la desmetilasa de 14-α-esterol, enzima del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) microsómico (fig. 48-1). De ese modo, imidazoles y triazoles entorpecen la biosíntesis de ergosterol en la membrana citoplásmica y permiten la acumulación de los 14-α-metilesteroles. Estos metilesteroles alteran la disposición estrecha (empacamiento) de las cadenas acilo de fosfolípidos y, con ello, alteran las funciones de algunos sistemas enzimáticos de la membrana, como trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) y enzimas del sistema del transporte electrónico; inhiben así la proliferación de los hongos.

Algunos azoles, como el clotrimazol, incrementan directamente la permeabilidad de la membrana citoplásmica del hongo, pero las concentraciones necesarias para ese fin quizá se obtengan sólo con uso local.

Ha surgido resistencia a los azoles de manera gradual durante tratamiento prolongado y ha fracasado clínicamente en pacientes con infección por VIH muy avanzada y candidosis bucofaríngea o esofágica. El mecanismo primario de resistencia en *C. albicans* es la acumulación de mutaciones en *ERG11*, el gen que codifica la desmetilasa de 14-α-esterol. Estas mutaciones parecen proteger al hemo en la bolsa de enzima contra unión al azol, pero permiten el acceso del sustrato natural para la enzima, lanosterol. Se confiere resistencia cruzada a todos los azoles. El aumento del flujo de salida de azol por medio tanto de casete enla-

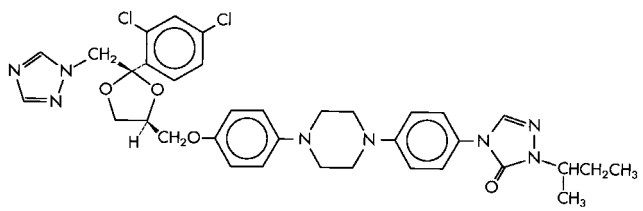
zador de ATP (*ATP-binding cassette,* ABC) como de transportadores de la superfamilia facilitadora mayor, puede sumarse a la resistencia al fluconazol en *C. albicans* y *C. glabrata.* Una mayor producción de desmetilasa de 14-α-esterol es otra causa posible de resistencia. También la mutación del gen de la reductasa de C5,6-esterol, *ERG3,* acentúa la resistencia a los azoles en algunas especies.

Cetoconazol

Para administración oral, el cetoconazol ha sido reemplazado por el itraconazol en el tratamiento de todas las micosis, salvo cuando su menor costo supera las ventajas de éste. El itraconazol carece de la hepatotoxicidad y la supresión de corticosteroides que caracterizan al cetoconazol, en tanto retiene casi todas las propiedades farmacológicas de este último y extiende el espectro antimicótico. En ocasiones se utiliza cetoconazol para inhibir la producción excesiva de glucocorticoides en los pacientes con síndrome de Cushing (*véase* cap. 59).

Itraconazol

Este triazol sintético es una mezcla racémica equimolar de cuatro diaestereoisómeros (dos pares enantioméricos), cada uno de los cuales posee tres centros quirales. La fórmula estructural guarda relación estrecha con el imidazol cetoconazol, como se muestra a continuación:



ITRACONAZOL

Absorción, distribución y excreción. El itraconazol (SPORANOX) se comercializa en forma de cápsula y en dos presentaciones en solución, una para administración oral y otra para administración intravenosa. En cápsulas se absorbe mejor en el estado posprandial, pero la solución oral se absorbe mejor en el estado de ayuno, circunstancias en que proporciona concentraciones plasmáticas máximas mayores de 150% de las que se obtienen con la cápsula. Tanto la solución oral como la intravenosa están solubilizadas en una proporción de peso de 40:1 de hidroxipropil-β-ciclodextrina, de modo que la administración de 200 mg de itraconazol proporciona 8 g de este excipiente. El itraconazol se metaboliza en el hígado. Es tanto un sustrato para CYP3A4 como un inhibidor potente de éste. El itraconazol se encuentra en el plasma con una concentración aproximadamente igual de un metabolito que tiene actividad biológica, el hidroxiitraconazol. Las biovaloraciones pueden informar hasta 3.3 veces más itraconazol en plasma que los métodos físicos, como cromatografía de líquidos de alta presión, dependiendo de la sensibilidad del microorganismo bajo biovaloración al hidroxiitraconazol. Más de 99% del fármaco original y su metabolito se fija a las proteínas plasmáticas. Ninguno aparece en la orina o el LCR. La semivida del itraconazol en estado estable es de 30 a 40 h. La concentración constante de itraconazol no se alcanza hasta cuatro días de iniciado el tratamiento y la de hidroxiitraconazol tarda siete días; por tanto, se recomienda administrar una dosis de carga al comenzar el tratamiento de una micosis profunda. Los problemas hepáticos graves elevan la concentración plasmática de itraconazol, pero ni la hiperazoemia ni la hemodiálisis repercuten en este medicamento. Entre 80 y 90% de la hidroxipropil-β-ciclodextrina intravenosa se excreta en la orina y el compuesto se acumula en presencia de hiperazoemia. En los pacientes con una depuración de creatinina menor de 30 ml/min está contraindicado administrar itraconazol por vía intravenosa, por el riesgo de intoxicación por hidroxipropil-β-ciclodextrina. El itraconazol no es carcinógeno, pero en las ratas es teratógeno y está contraindicado para el tratamiento de las onicomicosis durante el embarazo o cuando una mujer contempla la posibilidad de embarazarse (categoría C).

Interacciones farmacológicas. En el cuadro 48-2 se enumeran las interacciones conocidas del itraconazol con otros fármacos, pero la lista sigue creciendo. Muchas de las interacciones producen efectos adversos pronunciados a causa de la medicación concomitante, induciendo arritmias cardíacas fatales cuando se utiliza con *quinidina* o *cisaprida* (que sólo se obtiene bajo un programa muy limitado en Estados Unidos). Otras interacciones reducen la concentración de itraconazol por debajo de su nivel terapéutico.

Aplicaciones terapéuticas. El itraconazol en forma de cápsula es el fármaco preferente en pacientes con infecciones insidiosas o no meníngeas por *B. dermatitidis, H. capsulatum, P. brasiliensis* y *C. immitis.* Esta presentación también es útil en el tratamiento de la aspergilosis invasora insidiosa fuera del sistema nervioso central (SNC), ante todo una vez que se ha estabilizado la infección con anfotericina B. La presentación intravenosa ya ha sido aprobada para aplicarse durante las primeras dos semanas del tratamiento de la blastomicosis, histoplasmosis y aspergilosis insidiosa y para el tratamiento empírico de los pacientes febriles neutropénicos que no responden a los antibióticos y probablemente padecen una infección micótica. Asimismo, la vía intravenosa es la más conveniente para los pacientes que no toleran la presentación oral o no absorben el itraconazol a causa de una producción reducida de ácido gástrico. Casi 50% de los pacientes con onicomicosis subungueal distal responde al itraconazol (Evans y Sigurgeirsson, 1999). El itraconazol es una opción razonable para el tratamiento de la seudoalesqueriosis, infección que no responde al tratamiento con anfotericina B, así como la esporotricosis cutánea y extracutánea, tiña corporal y tiña versicolor extensa, pero su aplicación en estos casos no ha sido aprobada. En los pacientes infectados por VIH e histoplasmosis diseminada o infección por *Penicillium marneffei,* la frecuencia de recidivas disminuye si se les administra un tratamiento prolongado de "mantenimiento" a base de itraconazol. Todavía no se sabe si en los pacientes que responden al tratamiento antirretrovírico de alta actividad (*highly active antiretroviral therapy,* HAART) es posible reducir el tratamiento permanente contra *P. marneffei* e histoplasmosis diseminada (*véase* cap. 50). El itraconazol no se recomienda como fármaco de mantenimiento contra la meningitis criptococócica en el paciente con VIH, por la frecuencia tan alta de re-

Cuadro 48-2
Interacciones entre itraconazol y otros fármacos

AUMENTA LA CONCENTRACIÓN DEL OTRO FÁRMACO	DISMINUYE LA CONCENTRACIÓN DE ITRACONAZOL
Alfentanilo	Fármacos que reducen la acidez gástrica
Alprazolam	H_2, bloqueadores de los receptores de
Amprenavir	Protones, bloqueadores de la bomba de
Atorvastatina	Simultáneos, antiácidos (incluso el amortiguador didanosina)
Buspirona	Carbamazepina
Busulfán	Fenitoína
Cerivastatina	Fenobarbital
Ciclofosfamida	Isoniazida
Ciclosporina	Nevirapina
Cisaprida	Rifampicina, rifabutina
Delavirdina	San Juan, hierba de
Diazepam	
Digoxina	AUMENTA LA CONCENTRACIÓN DE ITRACONAZOL
Dihidropiridina, bloqueadores de los canales del calcio del tipo de la	
Docetaxel	Amprenavir
Felodipina	Claritromicina
Fenitoína	Indinavir
Haloperidol	Lopinavir
Indinavir	Ritonavir
Loratidina	Toronja, jugo de
Lovastatina	
Metilprednisolona	
Midazolam	
Nisoldipina	
Pimozida	
Quinidina	
Ritonavir	
Saquinavir	
Sildenafilo	
Simvastatina	
Sirolimús	
Sulfonilureas (glibenclamida, otras)	
Tacrolimús	
Terfenadina	
Triazolam	
Trimetrexato	
Verapamilo	
Vinca, alcaloides de (vincristina, vinblastina)	
Warfarina	

cidivas. En los pacientes sin VIH pero con aspergilosis broncopulmonar alérgica se ha utilizado una terapéutica prolongada para reducir la dosis de glucocorticoides y las crisis de broncoespasmo agudo (Salez *et al.*, 1999).

La solución de itraconazol es eficaz y está aprobada para usarse en la candidosis bucofaríngea y esofágica. La solución oral tiene más efectos adversos en el aparato digestivo que los comprimidos de fluconazol, de manera que por lo general se reserva para los pacientes que no responden al fluconazol y que tampoco están recibiendo inhibidores de la proteasa u otros medicamentos que contraindiquen el uso de itraconazol. Las cápsulas y la solución oral de itraconazol no son bioequivalentes y no deben utilizarse en forma indistinta.

Efectos adversos. Algunos efectos adversos del tratamiento con itraconazol resultan de las interacciones con otros fármacos (cuadro 48-2). Aunque rara vez, los efectos hepatotóxicos pronunciados han originado insuficiencia hepática y la muerte. En caso de síntomas hepatotóxicos, se debe interrumpir la medicación y evaluar la función hepática. El itraconazol origina un efecto inotrópico que es directamente proporcional a la dosis y que puede producir insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes con una función ventricular deficiente. En ausencia de otros fármacos, las cápsulas de itraconazol son bastante bien toleradas en dosis de 200 mg/día. En algunos casos, las molestias digestivas impiden utilizar 400 mg/día; en un grupo de pacientes que recibieron entre 50 y 400 mg/día, 10% manifestaron náusea y vómito, 9% hipertrigliceridemia, 6% hipopotasiemia, 5% elevación de la aminotransferasa sérica, 2% eritema y 39% por lo menos un efecto secundario. Ocasionalmente el fármaco se suspende por la presencia de un eritema, pero casi todos los efectos adversos se solucionan reduciendo la dosis. En los pacientes que reciben 600 mg o más diariamente y en algunos que han recibido un tratamiento prolongado con anfotericina B se llega a observar hipopotasiemia profunda. La administración de 300 mg cada 12 h origina otros efectos secundarios, como insuficiencia suprarrenal, edema de las extremidades inferiores, hipertensión y, por lo menos en un caso, rabdomiólisis. No se recomienda administrar más de 400 mg/día por periodos prolongados.

El itraconazol intravenoso tiene todos los efectos adversos de las cápsulas, pero suele ser bastante bien tolerado, con la excepción de una flebitis química. Se necesita una vía intravenosa exclusiva para esta aplicación y no se recomienda administrar el fármaco en menos de 1 h. No se han publicado efectos adversos con una concentración plasmática alta de hidroxipropil-β-ciclodextrina en los pacientes azotémicos, pero mientras no se obtengan los resultados de más estudios, estará contraindicada la presentación intravenosa en los pacientes con una depuración de creatinina menor de 30 ml/minuto.

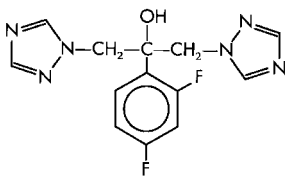
La solución oral de itraconazol se tolera bien, pero conlleva todos los efectos adversos propios de su presentación en cápsulas. En algunos casos se ha observado anafilaxia, exantema grave o síndrome de Stevens-Johnson. Algunos pacientes se quejan del mal sabor y suele haber efectos secundarios gastrointestinales, aunque el apego a las indicaciones por lo general no queda alterado. La diarrea, los cólicos, la anorexia y la náusea son más frecuentes que con las cápsulas.

Posología. En el tratamiento de las micosis profundas se administra una dosis de carga de 200 mg de itraconazol cada 8 h durante los primeros tres días. El régimen de mantenimiento consiste en la administración de dos cápsulas de 100 mg cada 12 h con los alimentos. Supuestamente estas dosis divididas aumentan el área bajo curva (*area under the curve*, AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo, aunque su semivida aproximada es de 30 h. En los pacientes con VIH e histoplasmosis diseminada la dosis de mantenimiento es de 200 mg/día. En las onicomicosis se uti-

lizan 200 mg/día durante 12 semanas, o bien, 200 mg cada 12 h durante una semana de cada mes, la llamada terapéutica pulsada (Evans y Sigurgeirsson, 1999). La retención del fármaco activo en la queratina ungueal permite el tratamiento intermitente. Algunos expertos prefieren el tratamiento diario para las infecciones más refractarias, pero el costo se duplica en relación con la terapéutica pulsada. No obstante, la *terbinafina* (250 mg) una vez al día es un poco mejor que la terapéutica pulsada con itraconazol (*véase* más adelante en este capítulo). Se administra una dosis de carga de itraconazol en forma de solución intravenosa de 200 mg en el transcurso de 1 h y cada 12 h durante dos días, seguidas de 200 mg/día durante 12 días. La solución oral de itraconazol se toma en ayunas en dosis de 100 mg (10 ml) una vez al día y se hace un buche vigoroso antes de deglutirlo, para mejorar los efectos tópicos. Los pacientes con candidosis bucofaríngea o esofágica reciben 100 mg de solución cada 12 h durante dos a cuatro semanas.

Fluconazol

El fluconazol es un bistriazol fluorado; tiene la siguiente estructura:



FLUCONAZOL

Absorción, distribución y excreción. El fluconazol oral se absorbe casi por completo en las vías gastrointestinales y las concentraciones en plasma son esencialmente las mismas después de su administración oral o intravenosa; la presencia de alimentos o la acidez gástrica no modifican su biodisponibilidad. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 4 a 8 μg/ml después de dosis repetidas de 100 mg. La excreción renal representa más de 90% de la eliminación y la semivida es de 25 a 30 h. Penetra fácilmente en líquidos corporales, incluidos esputo y saliva. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son de 50 a 90% de los valores simultáneos en plasma. El intervalo entre una y otras dosis debe aumentar de 24 a 48 h si la depuración de creatinina es de 21 a 40 ml/min, y a 72 h si es de 10 a 20 ml/min. Después de cada sesión de hemodiálisis, hay que administrar una dosis de 100 a 200 mg. En promedio 11 a 12% del fármaco en plasma está ligado a proteínas.

Interacciones farmacológicas. El fluconazol es un inhibidor de CYP3A4 y CYP2C9. Además eleva considerablemente la concentración plasmática de *amprenavir,* cisaprida, *ciclosporina, fenitoína,* sulfonilureas (*glipizida, tolbutamida,* otras), *tacrolimús, teofilina, telitromicina* y *warfarina*. Los sujetos que reciben más de 400 mg/día o los hiperazoémicos que han mostrado incremento en los valores hemáticos de fluconazol pueden sufrir interacciones medicamentosas no observadas antes. La rifampicina disminuye 25% en promedio el AUC del fluconazol, una cantidad que por lo común no sería importante. Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica no aminoran en grado significativo los valores plasmáticos de fluconazol.

Aplicaciones terapéuticas. ***Candidosis.*** El fluconazol, 200 mg el primer día, y después 100 mg/día durante por lo menos dos semanas, resulta eficaz en la candidosis bucofaríngea. La candidosis esofágica reacciona con 100 a 200 mg/día, y es la misma que se ha utilizado para disminuir la candidiuria en individuos de alto riesgo. Una sola dosis de 150 mg es eficaz en la candidosis vaginal. Una dosis de 400 mg/día reduce la incidencia de candidosis profunda en sujetos que han recibido un trasplante de médula ósea alogénica y es útil para tratar la candidemia de individuos sin inmunosupresión. No se ha comprobado la eficacia del fluconazol en el tratamiento de la candidosis profunda en los pacientes con neutropenia grave. En los individuos que no han recibido profilaxia con fluconazol, este medicamento es útil como tratamiento empírico de la neutropenia febril cuando el paciente no responde a los antibióticos ni está en riesgo de padecer una infección micótica. Con base en la resistencia *in vitro,* no es probable que *Candida krusei* responda al fluconazol ni a otros azoles.

Criptococosis. Durante las primeras ocho semanas de tratamiento de la meningitis criptococócica en los enfermos de SIDA, una vez estabilizado el estado del paciente con anfotericina B intravenosa se administran 400 mg/día de fluconazol. Después de estas ocho semanas la dosis se reduce a 200 mg/día, esquema que se extiende por tiempo indefinido. Cuando el paciente responde a HAART, su cuenta de CD4 es mayor de 100 a 200 células/μl por un mínimo de seis meses y se encuentra asintomático de la meningitis criptococócica, la dosis de mantenimiento se reduce, a condición de que permanezca la respuesta de CD4. El cultivo negativo del LCR lumbar y la ausencia de antígeno criptococócico asegura que la infección se encuentra inactiva. En los enfermos de SIDA y meningitis criptococócica que se encuentran alerta y orientados y tienen signos de un pronóstico favorable, puede administrarse 400 mg/día como tratamiento inicial. También se recomienda utilizar 400 mg/día de fluconazol como régimen de mantenimiento en los pacientes sin SIDA con meningitis criptococócica que respondieron al tratamiento inicial de C-AMB o AMBISONE y para los pacientes con criptococosis pulmonar (Saag *et al.*, 2000).

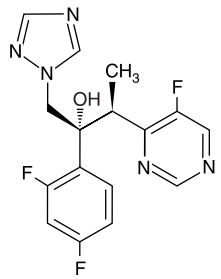
Otras micosis. El fluconazol es el fármaco más conveniente para tratar la meningitis por coccidioides, dada la morbilidad mucho menor que la observada después de utilizar anfotericina B intrarraquídea. En otras formas de coccidioidomicosis, es muy semejante el fluconazol al itraconazol. El primero es activo en histoplasmosis, blastomicosis, esporotricosis y tiñas, pero la respuesta es menor que con dosis equivalentes de itraconazol. El fluconazol no es eficaz para evitar o tratar la aspergilosis; como ocurre con otros compuestos azólicos, no actúa contra la mucormicosis.

Efectos adversos. Cuando se utilizan dosis superiores a 200 mg/día a veces surgen náusea y vómito. De hecho, los pacientes que reciben 800 mg/día por lo general necesitan antieméticos en administración parenteral. Otros efectos secundarios en los pacientes que reciben este medicamento durante más de siete días, no obstante la dosis, son los siguientes: náusea, 3.7%; cefalalgia, 1.9%; eritema cutáneo, 1.8%; vómito, 1.7%; dolor abdominal, 1.7%; diarrea, 1.5%. En algunos casos aparece alopecia reversible con una dosis de 400 mg/día. También se han publicado casos de muerte por insuficiencia hepática o síndrome de Stevens-Johnson. El fluconazol es teratógeno en los roedores y se le ha vinculado con malformaciones esqueléticas y cardíacas en tres hijos de mujeres que tomaban dosis altas durante el embarazo. Por tanto, este fármaco debe evitarse durante el embarazo (categoría C).

Dosis. El fluconazol (DIFLUCAN, otros) se expende en Estados Unidos en comprimidos de 50, 100, 150 y 200 mg para administración oral, polvo para suspensión oral que proporciona 10 y 40 mg/ml, y soluciones intravenosas que contienen 2 mg/ml en solución salina y en solución glucosada. La dosis va de 50 a 800 mg una vez al día, y ésta es idéntica por vía oral e intravenosa. Los niños son tratados con 3 a 6 mg/kg/día.

Voriconazol

El voriconazol (VFEND; UK-109,495) es un triazol con estructura similar a la del fluconazol pero con mayor actividad *in vitro*, un espectro más extendido y deficiente solubilidad en agua (riesgo durante el embarazo, categoría C). Su estructura se muestra a continuación:



VORICONAZOL

Absorción, distribución y excreción. Su biodisponibilidad oral es 96% y su fijación a las proteínas es de 56% (Jeu *et al.*, 2003). Su absorción no necesita del ácido gástrico. Su volumen de distribución es alto (4.6 L/kg) y el fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos. Se metaboliza por medio de CYP hepáticas, en especial CYP2C19 y en menor grado CYP2C9. La participación de CYP3A4 es de menor importancia. Menos de 2% del fármaco original se recupera en la orina, aunque 80% de los metabolitos inactivos se secretan en ésta. No siempre es necesario ajustar la dosis oral en casos de hiperazoemia o hemodiálisis. La concentración plasmática máxima después de una dosis oral de 200 mg cada 12 h es de unos 3 μg/ml. En un paciente con meningitis micótica se encontró una concentración de 1 a 3 μg/ml en el líquido cefalorraquídeo.

La semivida de eliminación plasmática es de 6 h. El metabolismo del voriconazol no es lineal, de manera que una dosis alta provoca una exposición al fármaco que es mayor que la lineal. Ciertos polimorfismos genéticos en CYP2C19 generan diferencias hasta cuatro veces mayores en la exposición al fármaco; entre 15 y 20% de los asiáticos son homocigotos y la metabolizan de manera deficiente, comparado con 2% de los estadounidenses de origen caucásico y africano. Los pacientes mayores de 65 años de edad tienen una AUC plasmática 86% mayor que los de 18 a 45 años. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada tienen un AUC promedio equivalente a 223% de testigos de igual edad y peso. Los pacientes con cirrosis deben recibir la misma dosis de carga de voriconazol, pero la mitad de la dosis de mantenimiento. No existe información suficiente para guiar la posología en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

La presentación intravenosa de voriconazol contiene β-ciclodextrina de éter sulfobutílico (*sulfobutyl ether β-cyclodextrin*, SBECD). Cuando se administra voriconazol por vía intravenosa, el riñón excreta la totalidad del SBECD. Cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min, se acumula abundante SBECD. No se conocen los efectos adversos del SBECD cuando la concentración plasmática es alta, de manera que se prefiere utilizar voriconazol oral en los pacientes con hiperazoemia.

Interacciones farmacológicas. El voriconazol es metabolizado por CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4, a las cuales inhibe. Su afinidad es mayor por CYP2C19, seguida en orden de frecuencia por CYP2C9 y CYP3A4. El metabolito principal del voriconazol, N-óxido de voriconazol, también inhibe la actividad metabólica de CYP2C9, CYP3A4 y en menor grado de CYP2C19. Los inhibidores o inductores de estas tres enzimas elevan o reducen la concentración plasmática de voriconazol, respectivamente. Además, el voriconazol y su principal metabolito elevan la concentración plasmática de otros fármacos que son metabolizados por estas enzimas.

Está contraindicada su administración simultánea con *rifampicina*, *rifabutina* o *ritonavir*, porque éstas aceleran el metabolismo del voriconazol. El *efavirenz* y quizá otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) aumentan sobremanera el metabolismo del voriconazol y reducen la tasa metabólica de los NNRTI. Si se administra con fenitoína, la dosis de voriconazol se debe duplicar. Los fármacos que se acumulan en los pacientes que reciben voriconazol son la ciclosporina, tacrolimús, fenitoína, rifabutina, warfarina y sirolimús. El AUC del sirolimús aumenta 11 veces cuando se administra simultáneamente con voriconazol, así que está contraindicado. La dosis de *omeprazol* se debe reducir a la mitad cuando se administran 40 mg o más al día. Hasta tener más experiencia con el voriconazol, se recomienda mantener al paciente en observación, en busca de interacciones farmacológicas con otros azoles (cuadro 48-2).

Aplicaciones terapéuticas. En un estudio clínico aleatorizado y de diseño abierto, se observó que el voriconazol es más eficaz que la C-AMB como tratamiento primario de la aspergilosis invasora (Herbrecht *et al.*, 2002). Asimismo, en un análisis secundario también se observó una mayor supervivencia en la rama de voriconazol. En otro estudio abierto y aleatorizado se compararon el voriconazol y AMBISOME en el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos cuya fiebre no respondió a tratamiento antibacteriano durante más de 96 h. El intervalo de confianza de 95% en este estudio clínico dio margen a la posibilidad de que el voriconazol fuera 10% menos eficaz que AMBISOME, de manera que la FDA no aprobó el empleo de voriconazol en esta aplicación (Walsh *et al.*, 2002). No obstante, en un segundo análisis, se produjeron menos recidivas con el voriconazol (1.9%) que con AMBISOME (5%). Ya se ha aprobado el empleo de voriconazol en la candidosis esofágica gracias a un estudio comparativo doblemente ciego y aleatorizado con el fluconazol (Ally *et al.*, 2001). También se utiliza como terapéutica de salvamento en los pacientes con infecciones por *Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum)* y *Fusarium*.

Efectos adversos. El voriconazol es teratógeno en animales y está contraindicado en el embarazo (categoría D). Aunque suele ser bastante bien tolerado, se han publicado casos de hepatotoxicosis y es importante vigilar la función hepática. El voriconazol, como otros azoles, provoca alargamiento del intervalo QTc, que adquiere mayor importancia en los pacientes con otros factores de riesgo de presentar *taquicardia helicoidal*. Es importante advertir a los pacientes sobre la posibilidad de algún efecto visual. Casi 30% de ellos advierte ciertos cambios visuales transitorios que empiezan una media hora después de la administración y se prolongan media hora más. Las más comunes son visión borrosa, alteraciones en la percepción del color y fotofobia. Por tanto, deben evitar las actividades que requieren una visión clara. No tiene secuelas. Rara vez surgen alucinaciones visuales transitorias o confusión. Algunos pacientes que reciben su primera solución intravenosa manifiestan reacciones anafilactoides, con desmayos, náusea, rubor, febrícula y eritema. En ellos, es importante suspender la solución. Se ha publicado eritema en 5.8% de los pacientes.

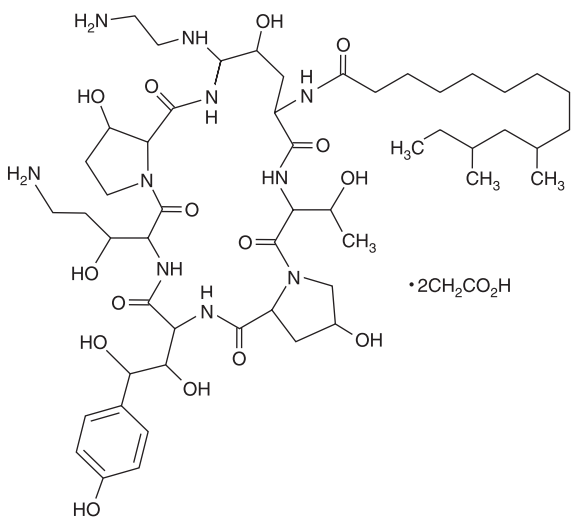
Posología. La presentación de voriconazol para solución intravenosa es de 200 mg con 3.2 g de SBECD. El tratamiento casi siempre comienza con una solución intravenosa de 6 mg/kg cada 12 h en dos dosis, seguida de 4

mg/kg cada 12 h. Se debe aplicar a velocidad de 3 mg/kg/h, no en forma de bolo. Una vez que el paciente mejora, se pasa a la vía oral, con dosis de 200 mg cada 12 h. Cuando el paciente no responde se administran 300 mg cada 12 h. Las presentaciones de voriconazol son comprimidos de 50 a 200 mg o suspensión que da 40 mg/ml una vez hidratada. Los comprimidos, pero no la suspensión, contienen lactosa. Los alimentos grasosos reducen la biodisponibilidad del voriconazol, por lo que el fármaco se debe administrar ya sea 1 h antes o 1 h después de las comidas.

Equinocandinas

Al estudiar los productos naturales de la fermentación de los hongos en 1970 se descubrió que las *equinocandinas* poseen actividad contra *Candida* y que su actividad biológica está encaminada contra la formación de β(1,3) D-glucanos en la pared celular (Wiederhold y Lewis, 2003). Al seleccionar diversas equinocandinas y llevar a cabo ciertas modificaciones químicas, se descubrió al principio la *cilofungina*. Los estudios clínicos se suspendieron por los efectos adversos del fármaco soluble. Sin embargo, la investigación ulterior dio como fruto un fármaco aprobado para su aplicación clínica, la *caspofungina* y dos compuestos que hoy en día se están elaborando: *anidulafungina* y *micafungina*. El mecanismo de acción de todos es el mismo, pero sus propiedades farmacológicas difieren. Los hongos más sensibles son especies de *Candida* y de *Aspergillus*. Es posible conferir resistencia *in vitro* a *C. albicans* mediante mutación en uno de los genes que codifican la sintetasa de β(1,3) D-glucano. Las cepas clínicas resistentes al azol de *C. albicans* siguen siendo sensibles a las equinocandinas.

Acetato de caspofungina. El acetato de caspofungina (cancidas, MK-0991) es un lipopéptido semisintético e hidrosoluble que se sintetiza a partir del producto de la fermentación de *Glarea lozoyensis* (Keating y Figgit, 2003; Johnson y Perfect, 2003). Más adelante se muestra la estructura química de la caspofungina. Su producto de fermentación se denomina neumocandina B_0 por su actividad contra los quistes de *Pneumocystis jiroveci*. En las levaduras sensibles, la caspofungina produce lisis. En *Aspergillus*, las puntas de las hifas se tornan bulbosas y se rompen, pero las hifas siguen creciendo lo suficiente como para impedir la aplicación de los criterios habituales de inhibición del crecimiento para estimar la concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC). No se sabe si otros criterios de valoración se correlacionan con la actividad *in vivo*, por lo que no se debe confiar en la actividad *in vitro* de la caspofungina contra los hongos. Los modelos en animales muestran que tiene actividad bastante promisoria contra las especies de *Aspergillus* y varias especies de *Candida*. Estos modelos no demuestran actividad contra *Cryptococcus neoformans* o *Histoplasma capsulatum*.



CASPOFUNGINA

Absorción, distribución y excreción. La caspofungina no se absorbe en el aparato digestivo. Después de su inyección intravenosa, se elimina del torrente sanguíneo con una semivida de 9 a 11 h. Su catabolismo se lleva a cabo principalmente por hidrólisis y *N*-acetilación y los metabolitos se excretan en la orina y heces. La insuficiencia hepática leve y moderada aumenta el AUC 55 y 76%, respectivamente. Cerca de 97% del fármaco sérico se encuentra unido a la albúmina. En la orina la cantidad de fármaco bioactivo es insignificante desde el punto de vista clínico y no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal o hemodiálisis.

Interacciones farmacológicas. La única interacción potencialmente importante es un incremento de 35% del AUC de la caspofungina con la ciclosporina. Algunos pacientes también desarrollaron elevación de las aminotransferasas séricas, pero no se sabe si la causa fue el incremento moderado del AUC de la caspofungina. La administración repetitiva de caspofungina (100 mg/día) ha sido bastante bien tolerada.

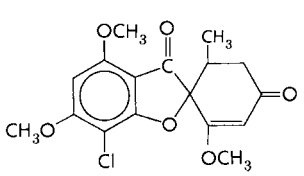
Aplicaciones terapéuticas. Se ha aprobado el uso de caspofungina en los pacientes con aspergilosis invasora que no responden o no toleran otros medicamentos, como la anfotericina B o el voriconazol. Esta aprobación se basó en un estudio clínico no comparativo de 63 pacientes. También está aprobada en la candidosis esofágica basada en estudios clínicos aleatorizados en los que no se observó que fuera inferior al fluconazol y C-AMB (Villanueva *et al.*, 2001). No se ha publicado su eficacia cuando fracasa el fluconazol, pero puede preverse, puesto que no existe resistencia cruzada. En un estudio clínico ciego y aleatorizado de la caspofungina en candidosis invasora profunda no se encontró que fuera inferior a la C-AMB, por lo que se ha aprobado para esta indicación (Mora-Duarte *et al.*, 2002). La mayoría de los pacientes en este estudio multicéntrico no se encontraban neutropénicos y padecían candidemia adquirida a través de un catéter. Muy pocos pacientes sufrían infección por *C. glabrata* como para juzgar su actividad contra esta especie. Su eficacia es similar a la del fluconazol en la misma población de pacientes. También se ha autorizado su uso en el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre persistente y sospecha de micosis.

Efectos adversos. La caspofungina se tolera bastante bien, con excepción de una flebitis en el sitio de la infusión. También se han señalado efectos similares a los de la histamina en la administración intravenosa rápida. Otros síntomas equivalen a los que se observan en los pacientes que reciben fluconazol en el mismo brazo.

Posología. La caspofungina se administra por vía intravenosa una vez al día durante 1 h. En la candidemia y la terapéutica de salvamento de la aspergilosis, la dosis inicial es de 70 mg, seguida de 50 mg/día. Esta dosis puede elevarse hasta 70 mg/día en los pacientes que no responden. En la candidosis esofágica la dosis es de 50 mg/día.

Griseofulvina

Propiedades químicas. La fórmula estructural de la *griseofulvina* es la siguiente:



GRISEOFULVINA

La griseofulvina es una sustancia prácticamente insoluble en agua.

Actividad antimicótica. Es fungistática *in vitro* contra varias especies de los dermatofitos *Microsporum, Epidermophyton* y *Trichophyton.* No tiene efecto alguno en bacterias u otros hongos.

Resistencia. No es infrecuente que las lesiones tiñosas no mejoren, pero los patógenos aislados en estos pacientes casi siempre siguen siendo sensibles *in vitro* a la griseofulvina.

Mecanismo de acción. Una manifestación morfológica prominente de la acción de la griseofulvina es la producción de células multinucleadas conforme el fármaco inhibe la mitosis del hongo. En las células de mamífero tratadas con concentraciones altas, la griseofulvina provoca desorganización del huso mitótico al interactuar con los microtúbulos polimerizados. Si bien los efectos del fármaco son similares a los de la *colquicina* y los alcaloides de la vinca, sus sitios de unión en la proteína microtubular son distintos. Además de fijarse a la tubulina, la griseofulvina también se une a una proteína asociada al microtúbulo.

Absorción, distribución y excreción. Después de ingerir una dosis de 0.5 g de griseofulvina, se alcanzan concentraciones máximas en plasma, de 1 μg/ml aproximadamente, en cuestión de 4 h. Los valores hemáticos son muy variables. Algunas investigaciones han demostrado mayor absorción si el fármaco se toma con alimentos grasos. La velocidad de disolución y de desagregación limita la biodisponibilidad de la griseofulvina, pero se utilizan polvos con partículas microscópicas y ultramicroscópicas (FULVICIN U/F y GRIS-PEG, respectivamente). Se ha dicho que la biodisponibilidad del preparado ultramicrocristalino es 50% mayor que la del polvo micronizado habitual, aunque no siempre tal aseveración es válida. La griseofulvina tiene una semivida plasmática de un día, en promedio, y es posible detectar en orina, en un lapso de cinco días, la mitad de la dosis oral en forma de metabolitos. El metabolito primario es la 6-metilgriseofulvina. Los barbitúricos disminuyen la absorción de esta sustancia en el tubo digestivo.

El fármaco se deposita en las células precursoras de queratina. El antibiótico que aparece en ellas, cuando se diferencian, se les une estrechamente y persiste en la queratina, de manera que ésta se torna resistente a la invasión por los hongos. Entonces, el pelo o las uñas de formación reciente son los primeros en quedar libres de la enfermedad. Conforme se elimina la queratina con los hongos, ésta es sustituida por tejido normal. La griseofulvina es detectable en el estrato córneo de la piel en un lapso de 4 a 8 h de haber sido ingerida. En la transferencia del medicamento al estrato mencionado, intervienen de manera importante la pérdida por sudor y líquidos transepidérmicos. Sólo una fracción pequeñísima del medicamento se encuentra en líquidos y tejidos corporales.

Aplicaciones terapéuticas. Las micosis de piel, cabello y uñas por *Microsporum, Trichophyton* y *Epidermophyton* se reducen con la griseofulvina. Con este medicamento se tratan fácilmente las infecciones del cabello (tiña del cabello), causada por *Microsporum canis, Microsporum audouinii, Trichophyton schoenleinii* y *Trichophyton verrucosum;* la "tiña" de la piel lisa; las tiñas crural y corporal por *M. canis, Trichophyton rubrum, T. verrucosum* y *Epidermophyton floccosum* y la de las manos (*T. rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*) y de la barba (especies de *Trichophyton*). La griseofulvina también es muy eficaz en la epidermofitosis de piel y uñas cuya forma vesicular más bien depende de *T. mentagrophytes* y del tipo hiperqueratósico de *T. rubrum.* Sin embargo, se prefiere la aplicación local (*véase* más adelante en este capítulo). Las infecciones por *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* pueden necesitar dosis mayores de las habituales. Las dosis muy altas del fármaco son carcinógenas y teratógenas en animales de laboratorio, razón por la cual no deben utilizarse para tratar infecciones menores que mejoran con la aplicación local del medicamento.

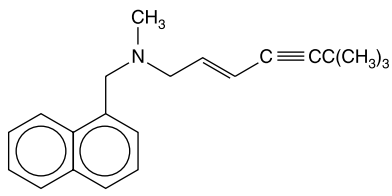
Dosis. La dosis diaria recomendada de griseofulvina es de 5 a 15 mg/kg en niños y de 500 mg a 1 g en adultos. Cabe administrar dosis diarias de 1.5 a 2 g por lapsos breves, en infecciones intensas o extensas. Se obtienen buenos resultados cuando la dosis diaria se fracciona y se administra a intervalos de 6 h, aunque el fármaco a menudo se administra dos veces al día. El tratamiento debe continuarse hasta que el tejido infectado haya sido sustituido por cabello, piel o uñas normales, lo cual obliga a esperar un mes en el caso de la tiña de piel (cuero) cabelluda y cabello; seis a nueve meses en el de las uñas de las manos, y por lo menos un año en el de las uñas de los pies. Se prefieren el itraconazol o la terbinafina para tratar la onicomicosis. La griseofulvina es ineficaz para tratar micosis subcutáneas o profundas.

Efectos adversos. Es muy pequeña la cifra de reacciones graves con el uso de griseofulvina. Uno de los efectos leves es la cefalalgia, aunque a veces es intensa y por lo regular desaparece a pesar de continuar el tratamiento. La incidencia de tal molestia puede llegar a 15%. Otras manifestaciones del sistema nervioso son neuritis periférica, letargo, confusión psíquica, disminución del rendimiento en tareas habituales, fatiga, síncope, vértigo, visión borrosa, edema macular transitorio e intensificación de los efectos del alcohol. Entre los efectos adversos en las vías digestivas están náusea, vómito, diarrea, pirosis, flatulencia, xerostomía y estomatitis de los ángulos de la boca. También se han observado casos de hepatotoxicosis. Los efectos hematológicos incluyen leucopenia, neutropenia, basofilia puntiforme y monocitosis que a menudo desaparecen a pesar de perseverar en el tratamiento. Es importante hacer estudios hematológicos por lo menos una vez por semana en el primer mes de tratamiento, o por mayor tiempo. Entre los efectos renales frecuentes están albuminuria y cilindruria, sin signos de insuficiencia renal. Entre las reacciones en la piel se hallan urticaria (criourticaria y termourticaria), fotosensibilidad, liquen plano, eritema, erupciones similares al eritema multiforme y erupciones vesicular y morbiliforme. Durante el consumo de griseofulvina, casi nunca surgen síndromes similares a la enfermedad del suero, ni angioedema intenso. En niños se han observado efectos estrogeniformes. También se ha detectado, cuando se utiliza el fármaco por largo tiempo, un incremento moderado aunque inconstante de las protoporfirinas en heces.

La griseofulvina induce la actividad de CYP hepáticas y con ello acelera el metabolismo de la warfarina; en algunos pacientes se necesita efectuar ajustes de la dosis del anticoagulante mencionado. La griseofulvina puede aminorar la eficacia de algunos anticonceptivos orales, tal vez por un mecanismo similar.

Terbinafina

Es una alilamina sintética, similar desde el punto de vista estructural al fármaco que se administran por vía tópica, *naftifina*. A continuación se muestra su fórmula estructural:



TERBINAFINA

La terbinafina se absorbe bien, pero la biodisponibilidad disminuye cerca de 40% a causa de metabolismo de primer paso en el hígado. Más de 99% del fármaco está unido a proteínas en el plasma. El medicamento se acumula en la piel, las uñas y la grasa. La semivida inicial es de unas 12 h, pero se extiende hasta 200 a 400 h en estado estable. El fármaco puede encontrarse en el plasma durante cuatro a ocho semanas

después de tratamiento prolongado. La terbinafina no se recomienda en pacientes con hiperazoemia o insuficiencia hepática notoria, porque las concentraciones plasmáticas de terbinafina están aumentadas hacia cantidades impredecibles. La rifampina disminuye las concentraciones plasmáticas de terbinafina y la cimetidina las aumenta. El fármaco se tolera bien, con una incidencia baja de molestias gastrointestinales, cefalalgia o exantema. Rara vez ocurren hepatotoxicosis, neutropenia grave, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Este fármaco está contraindicado en el embarazo (categoría B). Se recomienda posponer el tratamiento con terbinafina por vía sistémica en la onicomicosis hasta que termine el embarazo. Probablemente su mecanismo de acción es inhibir a la epoxidasa de escualeno micótica, bloqueando la biosíntesis de ergosterol.

La terbinafina (LAMISIL), administrada como un comprimido de 250 mg/día, es por lo menos tan eficaz para onicomicosis como 200 mg/día de itraconazol, y un poco más eficaz que el tratamiento intermitente con este último (*véase* antes en este capítulo) (Evans, 1999). La duración de la terapéutica varía según la uña que se esté tratando, pero típicamente es de tres meses. Aunque no está aprobada para este uso, la terbinafina (250 mg/día) también es eficaz contra la tiña en otras partes del cuerpo. No se cuenta con una presentación pediátrica, de modo que hay poca experiencia con el fármaco en la tiña de la cabeza, por lo general una enfermedad de niños. El uso de terbinafina por vía tópica se comenta en la sección que sigue.

Antimicóticos locales

El tratamiento local es útil en muchas micosis superficiales, es decir, las que se hallan limitadas al estrato córneo y la mucosa plana estratificada (escamosa); las enfermedades en cuestión incluyen dermatofitosis (tiñas); candidosis, tiña versicolor, piedra, tiña negra y queratitis micótica. La aplicación local de los antimicóticos casi nunca brinda buenos resultados en las micosis de las uñas (onicomicosis) y del cabello (tiña capitis), y no genera utilidad alguna para combatir las micosis subcutáneas, como la esporotricosis y la cromoblastomicosis. La eficacia de los compuestos de aplicación local en las micosis superficiales depende no sólo del tipo de lesión y el mecanismo de acción del fármaco, sino también de la viscosidad, el carácter hidrófobo y la acidez del preparado medicamentoso. Sea cual sea la fórmula, suele ser pequeña la penetración de los productos de aplicación local en lesiones hiperqueratósicas. A veces un complemento eficaz es eliminar la queratina gruesa infectada, lo cual sería el mecanismo de acción principal de la pomada de Whitfield (*véase* más adelante en este capítulo).

Se cuenta con innumerables medicamentos de aplicación local para tratar las micosis superficiales; muchos de los antiguos preparados como *violeta de genciana*, *carbolfucsina*, *acrisorcina*, *triacetina*, *azufre*, *yodo* y *aminacrina* rara vez están indicados y no se expondrán en este texto. Entre los compuestos de aplicación local que se analizarán, el preparado preferente para aplicación cutánea es la crema o la solución. Las pomadas son de difícil manejo y demasiado ocluyentes para lesiones intertriginosas maceradas o con grietas. El empleo de polvos o talcos aplicados mediante recipientes con tapa con criba o aerosoles se limita más bien a los pies y lesiones húmedas de la ingle y otras zonas intertriginosas.

Los medicamentos sistémicos que se utilizan para tratar las micosis superficiales se exponen antes en este capítulo; algunos de ellos también se administran en forma local; su empleo se describirá en este apartado y en el capítulo 62.

Imidazoles y triazoles de aplicación local

Como se expuso en párrafos anteriores, los fármacos de esta clase, que son muy similares, son antimicóticos sintéticos que se utilizan de manera local y por vía sistémica. Entre las indicaciones para su uso local están dermatofitosis, tiña versicolor y candidosis mucocutánea. La resistencia a los imidazoles o triazoles es muy infrecuente en los hongos que producen tiña. La selección de uno de estos fármacos para administración tópica debe basarse en su costo y disponibilidad, puesto que los procedimientos *in vitro* para medir la sensibilidad de los hongos no constituyen un elemento que anticipe las respuestas clínicas.

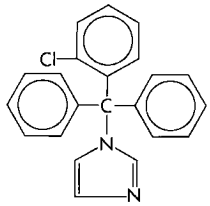
Aplicación cutánea. Los preparados para uso cutáneo, que se describen más adelante, son eficaces en sujetos con tiñas del cuerpo, de los pies y la ingle, la versicolor y la candidosis cutánea; deben aplicarse dos veces al día, durante tres a seis semanas. A pesar de la moderada actividad *in vitro* contra las bacterias, este efecto no es clínicamente útil. La presentación para uso cutáneo no es idónea para aplicar en la boca, vagina u ojos.

Aplicación vaginal. Las cremas, supositorios y comprimidos vaginales para la candidosis se aplican una vez al día durante uno a siete días, de preferencia al acostarse para mejorar su retención. Ninguna es útil en la tricomonosis, no obstante su actividad reducida *in vitro*. Muchas cremas vaginales se administran en fracciones de 5 g. También se cuenta con preparados de dosis bajas y dosis altas de tres presentaciones vaginales: comprimidos de clotrimazol, óvulos de miconazol y crema de terconazol. Se recomienda un tratamiento breve con las dosis más altas de cada uno. Dichos preparados se administran durante tres a siete días. Se absorbe en promedio 3 a 10% de la dosis aplicada en la vagina. Algunos imidazoles son embriotóxicos en roedores, pero no se ha atribuido efecto adverso alguno en el feto humano con la administración vaginal de imidazoles o triazoles. El efecto secundario más frecuente es la sensación ardorosa o pruriginosa en la vagina. El varón puede sentir irritación leve del pene después del coito con una mujer que ha utilizado dichos preparados. Se supone que existe alergenicidad cruzada entre estos compuestos debido a sus semejanzas estructurales.

Uso oral. El empleo de un trocisco de clotrimazol se considera como tratamiento local apropiado. La única indicación para usar este trocisco de 10 mg es la candidosis bucofaríngea. La actividad antimicótica depende del todo de la concentración local del fármaco y no existe efecto sistémico.

Clotrimazol

El clotrimazol tiene la estructura siguiente:



CLOTRIMAZOL

La absorción del clotrimazol es menor de 0.5% después de aplicarlo en la piel intacta; en la vagina es de 3 a 10%. Incluso tres días después de la administración vaginal, persiste en concentraciones fungicidas. La pequeña cantidad que se absorbe es metabolizada en hígado y excretada en la bilis. En adultos, al principio una dosis oral diaria de 200 mg genera cifras plasmáticas de 0.2 a 0.35 µg/ml, seguidas de una declinación progresiva.

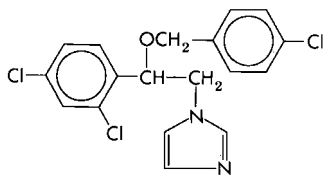
En una pequeña fracción de los pacientes que reciben clotrimazol en la piel, puede surgir sensación punzante, eritema, edema, vesículas, descamación, prurito y urticaria. Si el producto se aplica en la vagina, cerca de 1.6% de las mujeres que lo reciben manifestará ardor leve y, alguna vez, cólicos en la mitad inferior del vientre, incremento moderado de la frecuencia de micción o una erupción cutánea. A veces, la pareja sexual experimenta irritación del pene o la uretra. Por vía oral, el clotrimazol origina irritación gastrointestinal. En personas que consumen los trociscos, la incidencia del efecto adverso es de 5%, aproximadamente.

Aplicaciones terapéuticas. El clotrimazol se presenta en formas de crema, loción y solución (LOTRIMIN, MYCELEX, otros), crema vaginal al 1 o 2%, o comprimidos vaginales de 100, 200 o 500 mg (GYNE-LOTRIMIN; MYCELEX-G, otros) y trociscos de 10 mg (MYCELEX, otros). En la piel, las aplicaciones se hacen dos veces al día. En la vagina, los regímenes habituales consisten en la colocación de un comprimido de 100 mg una vez al día a la hora de acostarse, durante siete días; un comprimido de 200 mg/día durante tres días; un comprimido de 500 mg insertado sólo una vez, o 5 g de crema una vez al día durante tres días (crema al 2%) o siete días (crema al 1%). En mujeres ingrávidas cabe utilizar una vez al día un comprimido de 200 mg, por tres días. Los trociscos deben disolverse lentamente en la boca cinco veces al día, durante 14 días.

Según algunos datos, el clotrimazol cura las dermatofitosis en 60 a 100% de los casos. Las tasas de curación de candidosis cutánea son del 80 al 100%. En la candidosis vulvovaginal, dicha tasa casi siempre es mayor de 80% cuando se utiliza el régimen de siete días. Se logran efectos semejantes con un régimen de 200 mg una vez al día, durante tres días y también un régimen de una sola dosis (500 mg). Las recidivas son frecuentes después de todos los regímenes. La tasa de curación con trociscos disueltos en la boca en la candidosis oral y faríngea puede llegar al 100% en el hospedador inmunocompetente.

Econazol

El econazol, que es el derivado descloro de miconazol, posee la estructura siguiente:



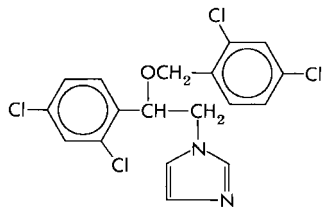
ECONAZOL

El econazol penetra fácilmente al estrato córneo y aparece en concentraciones eficaces hasta la capa media de la dermis. Sin embargo, en sangre se absorbe menos de 1% de la dosis aplicada. Cerca de 3% de las personas que lo reciben muestra eritema local, ardor, sensación punzante o pruriginosa.

El nitrato de econazol (SPECTAZOLE, otros) se distribuye en la forma de crema hidromiscible (1%) y se aplica dos veces al día.

Miconazol

El miconazol es un congénere químico muy cercano del econazol; tiene la siguiente estructura:



MICONAZOL

El miconazol penetra fácilmente en el estrato córneo de la piel y persiste en ese sitio durante más de cuatro días después de aplicado. En la sangre, se absorbe menos de 1%. En la vagina, la absorción no rebasa 1.3 por ciento.

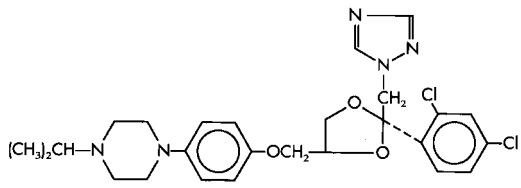
Entre los efectos adversos de la aplicación local en vagina están ardor, prurito o irritación en 7% de las mujeres y pocas veces cólicos (0.2%), cefalalgia, ronchas o erupciones cutáneas. Después de aplicación en la piel, rara vez surgen irritación, ardor y maceración. El uso de miconazol se considera inocuo durante el embarazo, si bien algunos autores piensan que es mejor no aplicarlo en la vagina durante el primer trimestre de la gestación.

Aplicaciones terapéuticas. El nitrato de miconazol se comercializa en forma de pomada, crema, solución, aerosol o polvo (MICATIN, MONISTAT-DERM, otros). Para evitar la maceración en las zonas intertriginosas debe aplicarse únicamente la loción. La crema vaginal es de 2 y 4% y los supositorios son de 100, 200 o 1 200 mg (MONISTAT 7, MONISTAT 3, otros); éstos se introducen profundamente en la vagina al acostarse durante siete, tres o un día, respectivamente.

En la terapéutica de las tiñas de pies, ingle y la forma versicolor, la tasa de curación puede ser mayor de 90%. En el tratamiento de la candidosis vulvovaginal, dicha tasa micológica al final de un mes se halla entre 80 y 95%. Basta a veces una sola aplicación para aliviar el prurito. También involucionan algunas infecciones vaginales causadas por *Candida glabrata.*

Terconazol y butoconazol

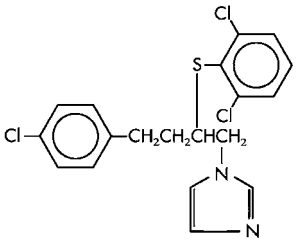
El terconazol (TERAZOL, otros) es un triazol ketálico que guarda semejanza estructural con el cetoconazol. Tiene la siguiente estructura:



TERCONAZOL

El mecanismo de acción es semejante al de los imidazoles. El óvulo vaginal de 80 mg se coloca diariamente a la hora de acostarse durante tres días, en tanto que la crema vaginal al 0.4% se aplica durante siete días y la crema al 0.8% durante tres días. La eficacia clínica y la aceptación de ambos preparados entre las pacientes son por lo menos iguales que las del clotrimazol en pacientes con candidosis vaginal.

El butoconazol es un imidazol muy similar al clotrimazol, con la fórmula estructural siguiente:



BUTOCONAZOL

El nitrato de butoconazol (MYCELEX 3, otros) se comercializa en forma de crema vaginal al 2%; se aplica al acostarse en mujeres ingrávidas. La respuesta durante el embarazo es más lenta, así que se recomienda un esquema de seis días (durante el segundo y tercer trimestres).

Tioconazol

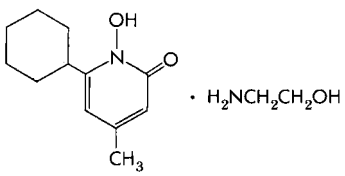
El *tioconazol* (VAGISTAT 1) es un imidazol que se distribuye para tratar la vulvovaginitis por *Candida.* A la hora de acostarse, la mujer se aplica una sola dosis de 4.6 g de la pomada que contiene 300 mg del fármaco.

Oxiconazol, sulconazol y sertaconazol

Estos derivados del imidazol se utilizan para el tratamiento tópico de las infecciones causadas por los dermatofitos patógenos más comunes. El nitrato de oxiconazol (OXISTAT) se comercializa en forma de crema y loción; el nitrato de sulconazol (EXELDERM) se comercializa en forma de solución y crema. El sertaconazol (ERTACZO) es una crema al 2% que se comercializa para la tiña del pie.

Ciclopiroxolamina

La *ciclopiroxolamina* (LOPROX) posee actividad antimicótica de amplio espectro. La estructura química es la siguiente:



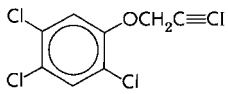
CICLOPIROXOLAMINA

Es un producto fungicida contra *C. albicans, E. floccosum, M. canis, T. mentagrophytes* y *T. rubrum.* También inhibe la proliferación de *Malassezia furfur.* Después de aplicarlo en la piel, penetra por la epidermis hasta llegar a la dermis, pero incluso debajo de apósitos oclusivos se absorbe menos de 1.5% en la circulación general. Como su semivida es de 1.7 h, no hay acumulación sistémica. El fármaco penetra en folículos pilosos y glándulas sebáceas. A veces causa hipersensibilidad. Se le distribuye en la forma de crema y loción al 0.77% para tratar candidosis cutánea y contra las tiñas del cuerpo, crural, de los pies y versicolor. Las tasas de curación de las dermatomicosis e infecciones por especies de *Candida*, según algunos datos, ha variado de 81 a 94%. No se ha detectado toxicidad local.

El ciclopirox también se comercializa en forma de gel al 0.77% y un champú al 1% para el tratamiento de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo, así como una solución tópica al 8% (PENLAC NAIL LACQUER) para el tratamiento de la onicomicosis.

Haloprogina

Es un éter fenólico halogenado, con la estructura siguiente:



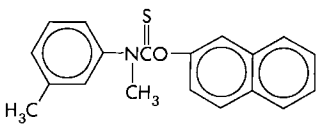
HALOPROGINA

El fármaco tiene acción fungicida contra especies de *Epidermophyton, Pityrosporum, Microsporum, Trichophyton* y *Candida.* Durante el tratamiento con el fármaco, a veces se observan irritación, prurito, sensación ardorosa, vesiculación, mayor maceración y "sensibilización" (o exacerbación de la lesión), en particular si el sujeto utiliza zapatos totalmente cerrados. La haloprogina se absorbe poco por la piel y en el organismo se transforma en triclorofenol. Es pequeña la toxicidad sistémica de la aplicación local.

La haloprogina (HALOTEX) en crema o solución se aplica dos veces al día durante dos a cuatro semanas. Se utiliza más bien contra la tiña de los pies, y ofrece una tasa de curación cercana a 80%; de este modo, su eficacia es casi igual a la del *tolnaftato* (*véase* más adelante en este capítulo). También se utiliza en las tiñas crural, corporal, de la mano y la versicolor. La haloprogina ya no se expende en Estados Unidos.

Tolnaftato

El tolnaftato es un tiocarbamato con la estructura siguiente:



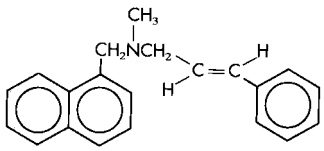
TOLNAFTATO

Es eficaz para el tratamiento de casi todas las micosis cutáneas causadas por *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, E. floccosum, M. canis, M. audouinii, Microsporum gypseum* y *M. furfur,* pero es ineficaz contra *Candida.* En la tiña de los pies, la tasa de curación se acerca a 80%, en comparación con 95% correspondiente al miconazol. No se han registrado reacciones tóxicas o alérgicas al tolnaftato.

El tolnaftato (AFTATE, TINACTIN, otros) se distribuye en concentraciones al 1% en crema, gel, talco, polvo para aerosol y solución local, o en líquido para aerosol de aplicación local. Los preparados se aplican dos veces al día regionalmente. El prurito por lo común cede en un lapso de 24 a 72 h. Luego de siete a 21 días suele ser muy completa la involución de las lesiones interdigitales causadas por hongos sensibles.

Naftifina

La naftifina es una alilamina con la estructura siguiente:



NAFTIFINA

Este compuesto constituye una clase alilamínica de medicamentos sintéticos que inhiben la escualeno-2,3-epoxidasa y, con ello, también

la biosíntesis de ergosterol por el hongo. El fármaco posee actividad fungicida de amplio espectro *in vitro*. El clorhidrato de naftifina se distribuye (NAFTIN) en forma de crema o gel al 1%, que es eficaz para el tratamiento local de las tiñas crural y corporal; se recomienda aplicarlo dos veces al día. El fármaco se tolera adecuadamente si bien en 3% de los sujetos tratados se ha observado irritación local. También se ha indicado que surge a veces dermatitis por contacto alérgica. La naftifina también puede ser eficaz en la candidosis cutánea y la tiña versicolor, aunque en Estados Unidos no se han aprobado tales indicaciones.

Terbinafina

La crema o aerosol de terbinafina al 1% se aplica dos veces al día y es eficaz en las tiñas corporal, crural y de los pies; es menos activa contra especies de *Candida* y *Malassezia furfur,* pero la crema también puede utilizarse en candidosis cutánea y tiña versicolor. En estudios en Europa, al parecer la terbinafina oral pudo combatir la dermatofitosis y algunos casos de onicomicosis. Ya se comentó el uso de la terbinafina por vía sistémica.

Butenafina

El *clorhidrato de butenafina* (MENTAX) es un derivado benzilamínico con un mecanismo de acción similar al de la terbinafina y la naftifina. Su espectro de actividad antimicótica, y sus usos, también son similares a los de las alilaminas.

Poliénicos antimicóticos

Nistatina. Su nombre tiene relación con el sitio de su descubrimiento: el Health Laboratory del estado de New York *(New York State Health Laboratory, nystatin);* es un macrólido tetraénico producido por *Streptomyces noursei.* Estructuralmente es semejante a la anfotericina B y posee el mismo mecanismo de acción. No se absorbe en las vías gastrointestinales, piel o vagina. Una presentación liposómica (NYOTRAN) se encuentra en estudios clínicos para candidemia.

La nistatina (MYCOSTATIN, NILSTAT, otros) es útil únicamente en la candidosis y con ese fin se expende en preparados para aplicación cutánea, vaginal o para ingestión. Las infecciones de uñas y lesiones cutáneas hiperqueratinizadas o con costras no mejoran. Entre los preparados de aplicación local están pomadas, cremas y polvos, todos los cuales contienen 100 000 U/g. En las lesiones húmedas se prefieren los polvos o talcos y se aplican dos o tres veces al día. Las cremas o las pomadas se utilizan dos veces al día. También se cuenta con combinaciones de nistatina con antibacterianos o corticosteroides. Son muy infrecuentes las reacciones alérgicas al producto.

Los comprimidos vaginales, que contienen 100 000 U del medicamento, se colocan una vez al día durante dos semanas. A pesar de que son bien tolerados, los imidazoles o los triazoles son compuestos más eficaces contra la candidosis vaginal.

La suspensión oral que contiene nistatina se administra cuatro veces al día en dosis de 100 000 U/ml. Los prematuros y neonatos de muy bajo peso deben recibir 1 ml de dicho preparado; los lactantes, 2 ml, y los niños o los adultos, 4 a 6 ml/dosis. A los niños de mayor edad y a los adultos se les pedirá que "recorran" el fármaco en el interior de la boca para después deglutirlo. Si no se orienta a los pacientes, pueden expectorar el líquido amargo y éste no llega a la mucosa infectada de la retrofaringe y del esófago. La suspensión de nistatina suele ser eficaz en la candidosis oral del individuo inmunocompetente. Salvo su sabor amargo y a veces problemas ocasionales como náusea, los efectos adversos son infrecuentes. Existen trociscos de 200 000 U (pastillas de micostatina) para el tratamiento de la candidosis oral y también se vende en forma de comprimidos orales de 500 000 U para el tratamiento de la candidosis del aparato digestivo fuera del esófago.

Anfotericina B. La anfotericina B tópica (FUNGIZONE) también se ha administrado en la candidosis cutánea y mucocutánea. Se distribuye en el comercio como loción, crema y pomada; dichos preparados contienen 3% de anfotericina B y se aplican en la lesión, dos a cuatro veces al día. Ya se comentó el uso de anfotericina B en administración sistémica.

Antimicóticos diversos

Ácido undecilénico. El ácido en cuestión es el ácido 10-undecenoico, un compuesto no saturado de 11 carbonos. Es un líquido amarillo, de un olor rancio característico. Su acción es fundamentalmente fungistática, aunque puede observarse actividad fungicida por exposición duradera a altas concentraciones del medicamento. Es activo contra muy diversos hongos, entre ellos los causantes de la epidermofitosis. El ácido undecilénico (DESENEX, otros), se distribuye en presentaciones de espuma, pomada, crema, polvo o talco, polvo en aerosol, jabón y líquido. El *undecilenato de zinc* se expende en combinación con otros ingredientes. El zinc posee acción astringente y mejora la supresión de la inflamación. La pomada compuesta de ácido undecilénico contiene el ácido en cuestión (5% en promedio) y el undecilenato de zinc (en promedio 20%). También se expende *undecilenato cálcico* (CALDESENE, CRUEX) en forma de talco o polvo.

Los preparados de ácido undecilénico se utilizan para tratar diversas dermatomicosis, en particular la tiña de los pies. Pueden aplicarse en la piel concentraciones del ácido de hasta 10%, así como del ácido y la sal en la pomada compuesta. Los preparados se elaboran de manera que no irriten los tejidos; la sensibilización a ellos es infrecuente. Como beneficio indudable, retarda la proliferación de los hongos en la tiña de los pies, pero la infección suele persistir a pesar del tratamiento intensivo con preparados del ácido y la sal de zinc. En el mejor de los casos, la tasa de "curación" clínica se acerca a 50% y es mucho menor que la obtenida con imidazoles, haloprogina o tolnaftato. La eficacia de tal medicamento en la terapéutica de la tiña de cabello es insignificante; ya no se usa con ese fin. Los preparados de ácido undecilénico también han sido aprobados para el tratamiento del eritema del pañal, la tiña crural y otros trastornos dermatológicos menores.

Ácidos benzoico y salicílico. Se denomina *pomada de Whitfield* la que contiene estos dos ácidos y que combina la acción fungistática del benzoico con la queratolítica del salicílico. La proporción entre ácidos benzoico y salicílico es de 2:1 (casi siempre 6 a 3%). Se le utiliza más bien en el tratamiento de la tiña de los pies. El ácido benzoico es sólo fungistático, de modo que la infección se erradica sólo después que se ha desprendido el estrato córneo infectado y se necesita continuar semanas a meses con la aplicación del medicamento. El ácido salicílico acelera la descamación. La pomada también se utiliza a veces para tratar la tiña del cabello. En el sitio de aplicación, puede haber irritación leve.

BIBLIOGRAFÍA

Ally, R., Schürmann, D., Kreisel, W., *et al*., for the Esophageal Candidosis Study Group. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *33:*1447–1454.

Barrett, J.P., Vardulaki, K.A., Conlon, C., *et al*., for the Amphotericin B Systematic Review Study Group. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin. Ther.*, **2003,** *25:*1295–1320.

Bowden, R., Chandrasekar, P., White, M.H., *et al*. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.*, **2002,** *35:*359–366.

Brouwer, A.E., Rajanuwong, A., Chierakul, W., *et al*. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet*, **2004,** *363:*1764–1767.

Carlson, M.A, Condon, R.E. Nephrotoxicity of amphotericin B. *J. Am. Coll. Surg.*, **1994,** *179:*361–381.

Coker, R.J., Viviani, M., Gazzard, B.G., *et al*. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS. *AIDS*, **1993,** *7:*829–835.

Dodgson, A.R., Dodgson, K.J., Pujol, C., Pfaller, M.A, Soll, D.R. Clade-specific flucytosine resistance is due to a single nucleotide change in the *FUR1* gene of *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004,** *48:*2223–2227.

Evans, E.G, Sigurgeirsson, B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *B.M.J.*, **1999,** *318:*1031–1035.

Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F., *et al*. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med*., **2002,** *347:*408–415.

Herreros, E., Martinez, C.M., Almela, M.J., *et al*. Sordarins: *in vitro* activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii*, and filamentous fungi. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998,** *42:*2863–2869.

van der Horst, C.M., Saag, M.S., Cloud, G.A., *et al*. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*15–21.

Jeu, L., Piacenti, F.J., Lyakhovetskiy, A.G, Fung, H.B. Voriconazole. *Clin. Ther.*, **2003,** *25:*1321–1381.

Johnson, M.D, Perfect, J.R. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin. Pharmacother.*, **2003,** *4:*807–823.

Keating, G, Figgitt, D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidosis, invasive candidosis and invasive aspergillosis. *Drugs.*, **2003,** *63:*2235–2263.

Larsen, R.A., Bozzette, S.A., Jones, B.E., *et al*. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, **1994,** *19:*741–745.

Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C., *et al*. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidosis. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *347:*2020–2029.

Pappas, P.G., Perfect, J.R., Cloud, G.A., *et al*. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *33:*690–699.

Saag, M.S., Graybill, R.J., Larsen, R.A., *et al*. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *30:*710–718.

Salez, F., Brichet, A., Desurmont, S., *et al*. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*, **1999,** *116:*1665–1668.

Sharkey, P.K., Graybill, J.R., Johnson, E.S., *et al*. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, **1996,** *22:*315–321.

Steinbach, W.J., Perfect, J.R., Schell, W.A., Walsh, T.J, Benjamin, D.K., Jr. *In vitro* analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004,** *48:*3217–3225.

Villanueva, A., Arathoon, E.G., Gotuzzo, E., *et al*. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin. Infect. Dis.*, **2001,** *33:*1529–1535.

Walsh, T.J., Pappas, P., Winston, D.J., *et al*., for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*225–234.

White, M.H., Bowden, R.A., Sandler, E.S., *et al*. Randomized, double blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion *vs*. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin. Infect. Dis.*, **1998,** *27:*296–302.

Wiederhold, N.P, Lewis, R.E. The echinocandin antifungals: an overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy. *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2003,** *12:*1313–1333.

Wingard, J.R, White, M.H., Anaissie, E., *et al*. A randomized, double blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *31:*1155–1163.

CAPÍTULO 49

ANTIVÍRICOS (NO RETROVÍRICOS)

Frederick G. Hayden

Los virus son parásitos intracelulares obligados que constan de DNA o RNA de cadena única o doble, confinado dentro de una capa proteínica llamada *cápside*. Algunos poseen además una cubierta de lípidos que, al igual que la cápside, contiene en ocasiones glucoproteínas antigénicas. En su mayor parte, los virus contienen o codifican enzimas que son esenciales para su multiplicación dentro de la célula hospedadora, de cuya maquinaria metabólica se apropian. El descubrimiento de nuevos inhibidores antivíricos se debe casi siempre a que aumentan los conocimientos de los procesos moleculares de la multiplicación vírica. En el cuadro 49-1 se enumeran las fases de la multiplicación vírica y las clases de antivíricos que actúan en cada una. Los antivíricos eficaces inhiben ciertos sucesos de la multiplicación vírica, o bien, inhiben de manera preferente la síntesis de ácidos nucleicos o proteínas regida por el virus y no por el hospedador. No obstante, existen moléculas de la célula hospedadora que también son indispensables para la multiplicación vírica, de manera que brindan otro objetivo para diseñar tratamientos modernos de corto plazo. En este capítulo se explica la actividad antivírica, la farmacología y las aplicaciones clínicas de ciertos antivíricos contra las infecciones causadas por los virus en general, pero no por el virus de la inmunodeficiencia humana, al cual se dedica el capítulo siguiente.

La figura 49-1 es un esquema del ciclo de replicación de los virus de DNA *(A)* y de los de RNA *(B)*. Entre los virus de DNA (y las enfermedades que causan) destacan los poxvirus (viruela), los virus herpéticos o herpesvirus (varicela, herpes zoster, herpes oral y genital), adenovirus (conjuntivitis, faringitis), hepadnavirus [hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV)] y papilomavirus (papilomas o verrugas). De modo característico, los virus de DNA penetran en el núcleo de la célula hospedadora, donde el ácido nucleico en cuestión es transcrito en el RNA mensajero (mRNA) por acción de la polimerasa del mRNA de la célula hospedadora; el mRNA es traducido en la forma usual por las células hospedadoras, en proteínas específicas del virus. Una excepción de la estrategia anterior sería la de los poxvirus, que tienen su propia polimerasa de RNA y, en consecuencia, muestran replicación en el citoplasma de la célula hospedadora.

En el caso de los virus de RNA, la estrategia de replicación en la célula hospedadora depende de enzimas del virión (toda la partícula vírica infectante) para sintetizar su mRNA o de que el RNA vírico sirva como su propio mRNA. El mRNA es "traducido" en varias proteínas víricas que incluyen la polimerasa de RNA, que dirige la síntesis de una mayor cantidad del mRNA vírico (fig. 49-1*B*). La mayor parte de los virus de RNA completan su multiplicación en el citoplasma, pero existen algunos, como el de la influenza, que se transcriben en el núcleo de la célula hospedadora. Algunos ejemplos de virus de RNA (y las enfermedades que causan) son el de la rubéola (sarampión alemán), rabdovirus (rabia), picornavirus (poliomielitis, meningitis, resfriado, hepatitis A), arenavirus (meningitis, fiebre de Lassa), flavivirus (meningoencefalitis del Nilo occidental, fiebre amarilla, hepatitis C), ortomixovirus (influenza), paramixovirus (sarampión, parotiditis) y coronavirus (resfriados, síndrome respiratorio agudo grave [*severe acute respiratory syndrome,* SARS]).

Un grupo de virus de RNA que merece atención especial son los retrovirus, que causan trastornos como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (*véase* cap. 50) y las leucemias de células T (virus linfotrópico T humano I [*human T-cell lymphotropic virus I,* HTLV-1]). En los retrovirus, la partícula contiene una transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*) con suficiente actividad para hacer una copia de DNA de la plantilla del RNA vírico. La copia de DNA es integrada al genoma del hospedador, en cuyo punto se denomina *provirus* y es transcrito en RNA y mRNA genómicos para traducirse en las proteínas víricas. La polimerasa de los hepadnavirus posee actividad de transcriptasa inversa y algunos antirretrovíricos de nucleósidos a menudo inhiben al virus de la hepatitis B.

La experiencia obtenida con los antivíricos ofrece una perspectiva general, con una serie de consecuencias prácticas:

1. Aunque varios compuestos presentan actividad antivírica *in vitro*, la mayor parte modifica alguna función de la célula hospedadora y desencadena efectos adversos inaceptables para el ser humano.

Cuadro 49-1

Fases de la replicación vírica y posibles objetivos de acción de los compuestos antivíricos

FASE DE REPLICACIÓN	CLASES DE INHIBIDORES SELECTIVOS
Penetración en la célula	
Adherencia	Cebos de receptores solubles (trampa); anticuerpos contra receptores;
Penetración	inhibidores de proteínas de fusión
Pérdida de la cubierta	Bloqueadores de conductos iónicos; estabilizadores de la cápside
Liberación del genoma vírico	
Transcripción del genoma vírico*	Inhibidores de la polimerasa de DNA vírico; de la polimerasa de RNA,
Transcripción del mRNA vírico	de la transcriptasa inversa, helicasa, primasa o integrasa
Replicación del genoma vírico	
Traducción de proteínas víricas	Interferones, oligonucleótidos antisentido, ribozimas
Proteínas reguladoras (tempranas)	Inhibidores de las proteínas reguladoras
Proteínas estructurales (tardías)	
Modificaciones después de traducción	
Desdoblamiento proteolítico	Inhibidores de proteasa
Miristoilación, glucosilación	
Ensamblado de componentes del virión	Interferones, inhibidores de proteínas de ensamblado
Liberación	Inhibidores de neuraminidasa, anticuerpos antivíricos, linfocitos
"Eclosión", lisis celular	citotóxicos

*Depende de la estrategia de replicación específica de virus, pero se necesita una enzima específica para una parte del proceso.

2. Los fármacos eficaces poseen un espectro reducido de actividad antivírica y su objetivo es una proteína vírica específica, casi siempre una enzima que participa en la síntesis de ácidos nucleicos víricos (polimerasa o transcriptasa) o en la transformación de las proteínas víricas (proteasa).
3. Para producir resistencia a los antivíricos casi siempre bastan los cambios de un solo nucleótido que originan sustituciones de aminoácidos críticos. De hecho, la selección de una variedad resistente indica que el fármaco posee un mecanismo específico de acción antivírica.
4. Los fármacos actuales inhiben la multiplicación activa, de manera que el virus puede multiplicarse de nuevo una vez que se suspende el medicamento. Es por esta razón que las respuestas inmunitarias eficientes del hospedador constituyen elementos indispensables para la recuperación de una infección. Los fracasos terapéuticos con los antivíricos cuando el virus es sensible por lo general ocurren en pacientes con gran inmunodepresión o cuando surgen variantes resistentes.
5. La mayor parte de los virus resistentes proviene de pacientes inmunodeprimidos o aquellos con infecciones crónicas (p. ej. HBV) con una carga vírica importante que han recibido esquemas múltiples o prolongados de antivíricos. (Una excepción es el virus de la influenza A.)
6. Los medicamentos habituales no eliminan al virus latente o que no está en fase de replicación, si bien algunos se han usado eficazmente en la supresión a largo plazo de la reactivación de la enfermedad.
7. La eficacia clínica depende de obtener concentraciones inhibidoras en el sitio de la infección casi siempre dentro de células infectadas; por ejemplo, es importante que los análogos de los nucleósidos sean captados y fosforilados en el interior de la célula para que sean activos; en consecuencia, las concentraciones de enzimas fundamentales o sustratos "competitivos" influyen en los efectos antivíricos en células de diferentes tipos y estados metabólicos.
8. No hay estandarización de los métodos para medir la sensibilidad *in vitro* a compuestos antivíricos y los resultados dependen del sistema de cuantificación, el tipo celular, el inóculo vírico y el laboratorio, excepto virus seleccionados (p. ej., virus del herpes simple). Por todo lo señalado, de casi todos los antivíricos no se han definido relaciones claras entre concentraciones medicamentosas activas *in vitro*, las que se logran en sangre u otros líquidos corporales, y la respuesta clínica.

Pese a los inconvenientes clínicos implícitos en estos principios generales, existen varios fármacos antivíricos y esquemas terapéuticos que son eficaces. Se describen sus propiedades farmacológicas más adelante.

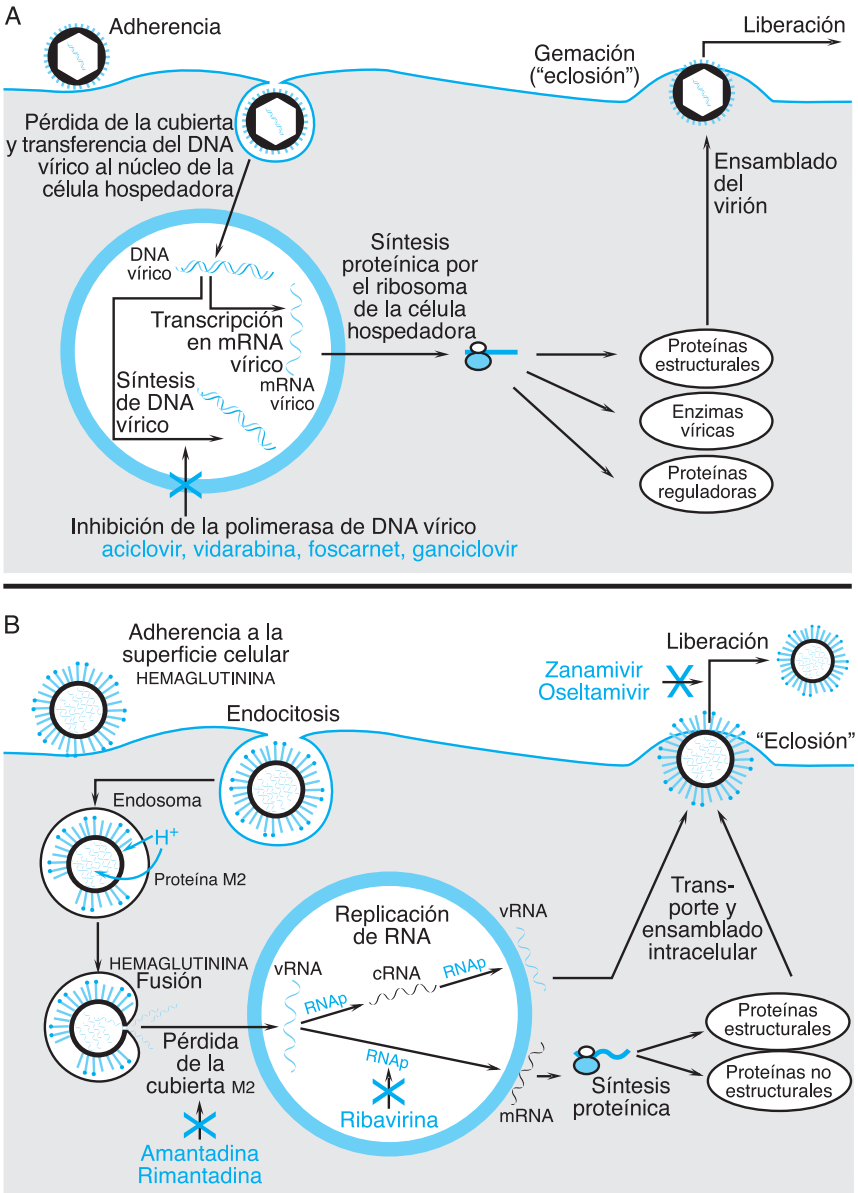


Figura 49-1. ***Ciclos de replicación de los virus de ácidos desoxirribonucleico (A) y ribonucleico (B).*** Se señalan los ciclos de replicación del virus herpético (***A***) y de influenza por virus *A* (***B***) como ejemplos de virus codificados por DNA y por RNA, respectivamente. También se indican los sitios de acción de los medicamentos antivíricos. Claves: mRNA, RNA mensajero; cDNA, DNA complementario; vRNA, RNA vírico; RNAp, polimerasa de RNA; cRNA, RNA complementario. La *X* sobre una flecha indica el bloqueo de la proliferación vírica. ***A,*** Ciclos de replicación del virus del herpes simple, ejemplo de virus de DNA y sitios probables de acción de los compuestos antivíricos. La replicación de dicha partícula es un proceso regulado de múltiples fases. Después de la infección, algunos de los llamados genes tempranos-intermedios son transcritos y codifican proteínas que regulan su propia síntesis y que se encargan de la síntesis de los llamados tempranos, que intervienen en la replicación del genoma, como son timidincinasas, polimerasas de DNA y otras más. Después de la replicación del DNA, la mayor parte de estos genes de virus herpéticos (llamados *tardíos*) se expresan y codifican proteínas que son incorporadas en los viriones hijos o que intervienen en su ensamblado. ***B,*** Ciclos de replicación de virus de la influenza, ejemplo de virus de RNA y supuestos sitios en que actúan los medicamentos antivíricos. La célula de mamífero que se ilustra es una célula epitelial de vías respiratorias. La proteína M2 del virus de la influenza permite la penetración de iones de hidrógeno en el interior del virión, lo cual a su vez hace que se disocien los segmentos de RNP y sean liberados en el citoplasma (pérdida de la envoltura). La síntesis de mRNA del virus de la influenza necesita un cebador proveniente del mRNA celular y que es utilizado por el complejo RNAp vírico. El inhibidor de neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir bloquea específicamente la liberación de los virus hijos. Las proteínas de los virus se indican en MAYÚSCULAS pequeñas.

Cuadro 49-2
Nomenclatura de los antivíricos

NOMBRE GENÉRICO	OTROS NOMBRES	NOMBRE COMERCIAL (ESTADOS UNIDOS)	PRESENTACIÓN DISPONIBLE
Fármacos contra herpes			
Aciclovir	ACV, aciclоguanosina	ZOVIRAX	IV, O, T, oftál*
Cidofovir	HPMPC, CDV	VISTIDE	IV
Famciclovir	FCV	FAMVIR	O
Foscarnet	PFA, fosfonoformato	FOSCAVIR	IV, O*
Fomivirsen	ISIS 2922	VITRAVENE	Intravítrea
Ganciclovir	GCV, DHPG	CYTOVENE	IV, O, intravítrea
Idoxuridina	IDUR	HERPES, STOXIL, DENDRID	Oftál
Penciclovir	PCV	DENAVIR	T, IV*
Trifluridina	TFT, trifluorotimidina	VIROPTIC	Oftál
Valaciclovir		VALTREX	O
Valganciclovir		VALCYTE	O
Fármacos contra influenza			
Amantadina		SYMMETREL	O
Oseltamivir	GS4104	TAMIFLU	O
Rimantadina		FLUMADINE	O
Zanamivir	GG167	RELENZA	Inhalada
Fármacos contra hepatitis			
Dipivoxilo de adefovir	Bis-pom-PMEA	HEPSERA	O
Entecavir	BMS-200475	BARACLUDE	O
Interferón α		INTRON A, ROFERON A, INFERGEN, ALFERON N, WELLFERON*	Inyectada
Lamivudina	3TC	EPIVIR	O
Pegilado, interferón α		PEGASYS, PEG-INTRON	SC
Otros antivíricos			
Ribavirina		VIRAZOLE, REBETOL, COPEGUS	O, inhalada, IV*
Imiquimod		ALDARA	Tópica

*Aún no autorizada la venta en Estados Unidos. ABREVIATURAS: IV, vía intravenosa; O, vía oral; T, vía tópica; oftál, vía oftálmica.

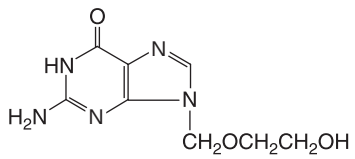
FÁRMACOS CONTRA VIRUS HERPÉTICOS

La infección por el virus del herpes simple de tipo 1 (*herpes simplex virus type 1*, HSV-1) ocasiona típicamente enfermedades en boca, cara, piel, esófago o cerebro. El virus del herpes simple de tipo 2 (HSV-2) suele causar infecciones en genitales, recto, piel, manos o meninges. Ambos causan infecciones graves en los neonatos. La infección por HSV puede ser primaria en un hospedador sin tratamiento antivírico previo, no primaria en un hospedador que ya ha padecido otras infecciones HSV o bien, el resultado de la activación de una infección latente.

El primer medicamento contra los herpesvirus, *vidarabina*, fue aprobado por la FDA en 1977. No obstante, sus efectos adversos limitaban su aplicación a infecciones muy graves por HSV y virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV; ya no está disponible. La elaboración del *aciclovir*, aprobado en 1982, ofreció el primer tratamiento eficaz contra las infecciones menos graves por HSV y VZV en pacientes ambulatorios. El aciclovir intravenoso es superior a la vidarabina en cuanto a eficacia y efectos adversos en la encefalitis por HSV y en las infecciones por VZV de los pacientes inmunodeprimidos. El aciclovir es el prototipo de un grupo de antivíricos que se fosforilan dentro de la célula por acción de una cinasa y luego de las enzimas del hospedador, hasta convertirse en inhibidores de la síntesis del DNA vírico (véase figura 49-2). Otros fármacos que también se valen de esta estrategia son el *penciclovir* y el *ganciclovir*.

Aciclovir y valaciclovir

Química y actividad antivírica. El aciclovir (9-[(2-hidroxietoxi)metil]-9H-guanina) es un análogo de la guanina acíclica que carece del grupo 3′-hidroxilo en la cadena lateral. El *valaciclovir* es el profármaco éster L-valil del aciclovir.



ACICLOVIR

El espectro antivírico clínicamente útil del aciclovir se limita a los virus herpéticos. *In vitro* es más activo contra HSV-1 (0.02 a 0.9 μg/ml) y aproximadamente 50% menos activo contra HSV-2 (0.03 a 2.2 μg/ml); unas 10 veces menos potente contra el VZV (0.8 a 4.0 μg/ml) o el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus,* EBV) y menos activo contra citomegalovirus (CMV) (por lo común, más de 20 μg/ml) o el virus herpético humano (*human herpesvirus,* HHV-6) (Wagstaff *et al.,* 1994). Las concentraciones altas de aciclovir (más de 50 μg/ml) casi nunca afectan el crecimiento *y* proliferación de células sanas de mamífero.

Mecanismos de acción y de resistencia. El aciclovir bloquea la síntesis de DNA vírico por el mecanismo que se ilustra en la figura 49-2 (Elion, 1986). Su selectividad de acción depende de su interacción con dos proteínas víricas diferentes: timidincinasa de HSV y polimerasa de DNA. La captación celular y la fosforilación inicial son facilitadas por la timidincinasa del virus del herpes simple (HSV). La afinidad del aciclovir por dicha enzima es unas 200 veces mayor que la que muestra por la misma enzima de la célula de mamíferos. Las enzimas celulares transforman el monofosfato en trifosfato de aciclovir que aparece en concentraciones 40 a 100 veces mayores en las células infectadas por HSV, que en las no infectadas y establece competencia por el trifosfato de desoxiguanosina (*deoxyguanosine triphosphate,* dGTP) endógeno. El inmunosupresor *mofetilo de micofenolato* (*véase* cap. 52) potencia la actividad del aciclovir y de fármacos relacionados, contra el herpes, al agotar los fondos comunes de dGTP intracelulares. El trifosfato de aciclovir inhibe de manera competitiva las polimerasas de DNA vírico y, en un grado mucho menor, las polimerasas de DNA celulares. El trifosfato mencionado también es incorporado en el DNA vírico, sitio en que actúa como un "terminador de cadena" porque carece del grupo 3′-hidroxilo. Por un mecanismo llamado *inactivación suicida,* la plantilla de DNA terminada que contiene el aciclovir se liga a la enzima polimerasa de DNA y, en forma irreversible, la inactiva.

La resistencia del virus del herpes simple al aciclovir se ha vinculado con alguno de los tres mecanismos siguientes: producción nula o parcial de la timidincinasa vírica; alteración de la especificidad del sustrato de la timidincinasa (como sería fosforilación de la timidina, pero no del aciclovir), o alteración de la polimerasa de DNA vírico. Las alteraciones en las enzimas víricas son causadas por mutaciones puntuales o inserciones o deleciones de bases en los genes correspondientes. En las poblaciones de virus nativos aparecen variantes resistentes, y en material aislado de sujetos tratados se identifican mezclas heterogéneas de virus. El mecanismo de resistencia más frecuente en cepas de HSV clínicas es la deficiente actividad de timidincinasa. Con menor frecuencia se altera la actividad de la enzima mencionada; son infrecuentes los mutantes de la polimerasa de DNA. En forma característica, se define a la resistencia fenotípica por la aparición de concentraciones inhibidoras *in vitro* mayores de 2 a 3 μg/ml, que predicen ineficacia del tratamiento en inmunodeprimidos.

La resistencia al aciclovir en cepas de VZV es causada por mutaciones en la timidincinasa de dichas partículas o, con menor frecuencia, por mutaciones en la polimerasa de DNA vírico.

Absorción, distribución y eliminación. La biodisponibilidad del aciclovir oral varía de 10 a 30% y disminuye conforme se aumenta la dosis (Wagstaff *et al.,* 1994). Alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 0.4 a 0.8 μg/ml después de dosis de 200 mg y de 1.6 μg/ml luego de dosis de 800 mg. Después de aplicación intravenosa, las concentraciones plasmáticas máxima y mínima aproximadas son de 9.8 y 0.7 μg/ml, luego de aplicar 5 mg/kg de peso durante 8 h, y 20.7 y 2.3 μg/ml luego de administrar 10 mg/kg de peso durante 8 h, respectivamente.

El valaciclovir se transforma en aciclovir de manera rápida y casi completa después de administracion oral en adultos sanos. La conversión mencionada resulta del metabolismo de "primer paso" intestinal y hepático, que incluye la hidrólisis enzimática. Al contrario del aciclovir, el valaciclovir es un sustrato para transportadores de péptidos intestinales y renales. La biodisponibilidad relativa del aciclovir oral se incrementa de tres a cinco veces hasta llegar a 70%, aproximadamente, después de la administración de valaciclovir (Steingrimsdottir *et al.,* 2000). Las concentraciones máximas de aciclovir varían de 5 a 6 μg/ml después de dosis única de 1 000 mg de valaciclovir oral y se detectan unas 2 h después de administrarla. Las concentraciones plasmáticas máximas de valaciclovir corresponden sólo a 4% de las cifras correspondientes de aciclovir. Menos de 1% de la dosis administrada de valaciclovir se recupera en la orina y gran parte de la sustancia eliminada está en la forma de aciclovir.

El aciclovir se distribuye ampliamente en los líquidos corporales que incluyen el de vesículas, humor acuoso y cefalorraquídeo (LCR). En comparación con sus cantidades en plasma, las concentraciones en saliva son pequeñas y las que se encuentran en las secreciones vaginales varían sobremanera. Se concentra en leche materna, líquido amniótico y placenta, y los valores plasmáticos en neonatos son semejantes a los de la madre. Es pequeña la absorción del fármaco por vía percutánea después de aplicación local.

La semivida en plasma ($t_{½}$) de aciclovir es de unas 2.5 h con límites de 1.5 a 6 h en adultos con función renal normal. La semivida plasmática del aciclovir es de unas 4 h en neonatos y aumenta a 20 h en sujetos anúricos (Wagstaff *et al.,* 1994). El mecanismo principal de eliminación es la excreción del aciclovir no metabolizado, por filtración glomerular y secreción tubular. Menos de 15% se excreta en la forma de 9-carboximetoximetilguanina o metabolitos menores. La farmacocinética del aciclovir y del valaciclovir por vía oral parecen ser similares en embarazadas e ingrávidas (Kimberlin *et al.,* 1998).

Efectos adversos. En términos generales, el aciclovir es tolerado satisfactoriamente. El fármaco local, en una base de polietilenglicol, puede

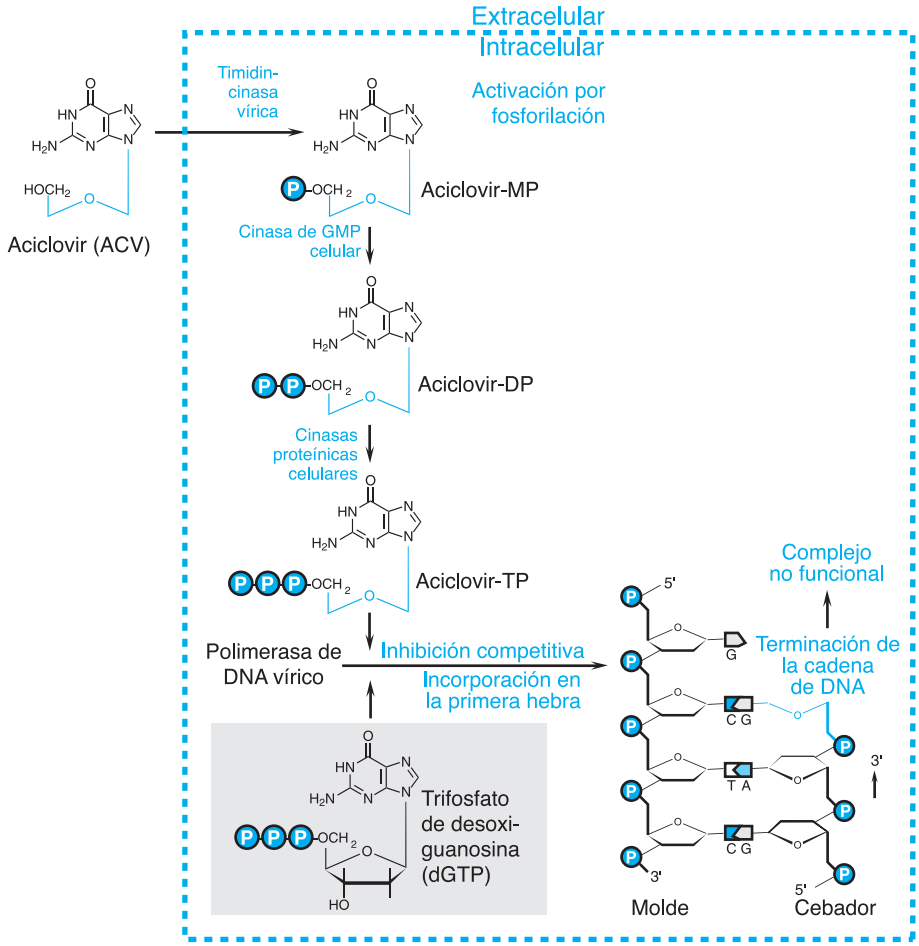


Figura 49-2. ***Conversión del aciclovir en trifosfato de aciclovir que culmina en la terminación de la cadena o filamento de ácido desoxirribonucleico (DNA).*** El aciclovir es transformado en el derivado monofosfato (*monophosphate*, MP) por acción de la timidincinasa del virus herpético. Ocurrido lo anterior, el monofosfato de aciclovir es fosforilado hasta llegar a difosfato (*diphosphate*, DP) y trifosfato (*triphosphate*, TP) del mismo fármaco por medio de enzimas celulares. Las células sanas convierten poco o nulo fármaco en derivados fosforilados. Por tal razón, el aciclovir es activado de manera selectiva en células infectadas por virus herpéticos que codifican timidincinasas apropiadas. La incorporación del monofosfato de aciclovir partiendo del trifosfato del mismo fármaco, en el filamento del cebador durante la replicación de DNA vírico, detiene el crecimiento de la cadena y forma un complejo inactivo con la polimerasa de DNA vírico (con autorización de Elion, 1986).

irritar la mucosa y ocasionar ardor transitorio si se aplica a las lesiones en genitales.

La ingestión del aciclovir se ha acompañado en contadas ocasiones de náusea, diarrea, erupciones o cefalalgia y, con menor frecuencia aún, de insuficiencia renal o neurotoxicosis. En ocasiones el valaciclovir produce cefalalgia, náusea, diarrea, nefrotoxicosis y síntomas del SNC. Las dosis altas de valaciclovir han llegado a causar confusión y alucinaciones, nefrotoxicosis y, rara vez, síndromes trombocitopénicos graves, a veces fatales, en los pacientes inmunodeprimidos (Feinberg *et al.*, 1998). El aciclovir se ha vinculado con neutropenia en los neonatos. Por otro lado, se han utilizado esquemas prolongados de aciclovir hasta durante 10 años para suprimir con éxito el herpes genital. No se ha observado una mayor frecuencia de anormalidades congénitas en los hijos de mujeres expuestas al aciclovir durante el embarazo (Ratanajamit *et al.*, 2003). Está en la categoría B del embarazo.

Los efectos tóxicos que más limitan la dosis del aciclovir intravenoso son insuficiencia renal y efectos adversos en sistema nervioso central. Entre los factores de riesgo de aparición de ambos problemas están la insuficiencia renal preexistente, el uso de grandes dosis y los valores altos de aciclovir en plasma (mayores de 25 μg/ml). En un promedio de 5% de los pacientes hay disfunción renal reversible, tal vez relacionada con cifras altas del fármaco en orina, lo cual genera nefropatía por cristales. Entre las manifestaciones están náusea, emesis, dolor del costado e hiperazoemia creciente. Entre los factores que agravan dicho peligro destacan goteo intravenoso rápido, deshidratación y diuresis deficiente. Las venoclisis deben administrarse a un ritmo constante por un mínimo de 1 h. En general, la nefrotoxicosis involuciona al interrumpir el uso del fármaco y después de la expansión de volumen. En 1 a 4% de los individuos aparece neurotoxicosis, que se manifiesta por uno o más de estos signos: alteraciones de la conciencia, temblor, mioclonía, delirio, convulsiones y signos extrapiramidales. También se han descrito flebitis después de extravasación de líquido, erupciones, diaforesis, náusea, hipotensión o nefritis intersticial. En casos graves, puede ser útil la hemodiálisis.

Al combinar la *zidovudina* y el aciclovir, a veces se advierte somnolencia y letargo profundos. La administración concomitante de *ciclosporina*, y tal vez de otros medicamentos nefrotóxicos, agrava el peligro de nefrotoxicosis. El *probenecid* disminuye la depuración por riñones

y prolonga la semivida plasmática. El aciclovir puede disminuir la depuración renal de otros fármacos que se eliminan por secreción activa, como el *metotrexato.*

Aplicaciones terapéuticas. En inmunocompetentes, los beneficios clínicos del aciclovir son mayores en las primeras infecciones por HSV que en las repetitivas, que típicamente son más leves (Whitley y Gnann, 1992). Estos fármacos son útiles ante todo en inmunodeprimidos, porque presentan infecciones más frecuentes e intensas por virus del herpes simple y de varicela-zoster. Dado que este último virus es menos sensible que el primero al aciclovir, habrá que utilizar dosis mayores para tratar casos de varicela o zoster que para combatir infecciones por virus del herpes simple. Por vía oral, el valaciclovir es tan eficaz como el aciclovir contra infecciones por HSV y más eficaz contra el herpes zoster.

Infecciones por virus del herpes simple. En la fase inicial de infección genital por HSV, el aciclovir (200 mg cinco veces al día o 400 mg cada 8 h durante siete a 10 días) y el valaciclovir (1 000 mg cada 12 h durante siete a 10 días) reducen en grado considerable la presencia del virus, los síntomas y el tiempo necesario para la cicatrización (Kimberlin y Rouse, 2004). El aciclovir intravenoso (5 mg/kg cada 8 h) tiene efectos similares en los pacientes hospitalizados con infección genital primaria por HSV. El aciclovir es mucho menos eficaz en aplicación tópica que en administración sistémica. Ninguno de estos esquemas reduce de manera constante el riesgo de lesiones recurrentes. El aciclovir administrado por el propio paciente (200 mg cinco veces al día o 400 mg cada 8 h durante cinco días u 800 mg cada 8 h durante dos días) o el valaciclovir (500 mg cada 12 h durante tres a cinco días) abrevian uno o dos días las manifestaciones del herpes genital recurrente. El herpes genital recurrente frecuente puede suprimirse con aciclovir oral (400 mg cada 12 h o 200 mg cada 8 h) por un periodo prolongado o con valaciclovir (500 mg, o en recurrencias muy frecuentes 1 000 mg/día). Durante su administración el índice de recurrencias disminuye 90% y la eliminación subclínica de virus se reduce considerablemente, aunque no desaparece por completo. La supresión del herpes genital con valaciclovir reduce 50% el riesgo de transmitir la enfermedad a una pareja propensa durante un intervalo de ocho meses (Corey *et al.,* 2004). La supresión prolongada es de gran utilidad en las personas que padecen recurrencias incapacitantes de panadizo herpético o eritema multiforme por virus del herpes simple.

El aciclovir oral es eficaz en la gingivoestomatitis (600 mg/m^2 cada 6 h durante 10 días en niños), pero ofrece una mejoría apenas parcial del herpes bucolabial recurrente. El valaciclovir en dosis altas y durante un tiempo breve (2 g dos veces en un solo día) abrevia un día la duración del herpes bucolabial recurrente (Anonymous, 2002). La crema de aplicación tópica es moderadamente eficaz en el herpes labial recurrente (Spruance *et al.,* 2002) y el herpes simple genital. La profilaxia con aciclovir antes de algún contacto con el virus (400 mg cada 12 h durante una semana) reduce 73% el riesgo global de recurrencias en quienes las padecen por exposición a la luz solar. El aciclovir durante el último mes del embarazo, reduce la probabilidad de portar virus y la frecuencia de cesárea en mujeres con herpes genital primario o recurrente (Sheffield *et al.,* 2003).

En inmunodeprimidos con infección mucocutánea por HSV la administración intravenosa (250 mg/m^2 cada 8 h durante siete días) abrevia el tiempo necesario para la recuperación, la duración del dolor y el periodo de excreción del virus. También son eficaces el aciclovir oral (800 mg cinco veces al día) y el valaciclovir (1 000 mg dos veces al día) por cinco a 10 días. Las recidivas son comunes después de interrumpir el tratamiento y, a veces, obligan a la supresión por largo tiempo. En personas con infecciones labiales o faciales bien delimitadas por HSV, el aciclovir local puede brindar algún beneficio. La formulación intravenosa es útil en el HSV de diseminación visceral de individuos inmunodeprimidos y en quemaduras infectadas por virus del herpes simple.

La profilaxia sistémica con aciclovir es muy eficaz para evitar las infecciones mucocutáneas por HSV en individuos seropositivos sometidos a inmunosupresión. El aciclovir intravenoso, a razón de 250 mg/m^2, cada 8 a 12 h, antes de comenzar un trasplante y continuado por varias semanas, evita la enfermedad por HSV entre quienes reciben médula ósea en injerto. En quienes toleran la vía oral, 400 mg de aciclovir oral son eficaces cinco veces al día; asimismo, la administración oral por tiempo prolongado (200 a 400 mg tres veces al día durante seis meses) aminora el peligro de infección por virus de varicela zoster (Steer *et al.,* 2000). En la encefalitis por HSV, 10 mg de aciclovir cada 8 h durante un mínimo de 10 días reducen la mortalidad en más de 50% de los casos y mejoran el pronóstico neurológico global, en comparación con la vidarabina. Algunos expertos recomiendan dosis más altas (15 a 20 mg/kg cada 8 h durante 21 días). El aciclovir por vía intravenosa (20 mg/kg cada 8 h durante 21 días) es más eficaz que las dosis más bajas para tratar infecciones neonatales por HSV (Kimberlin *et al.,* 2001). En los neonatos, pacientes inmunodeprimidos y en algunas personas que estaban sanas, la encefalitis recurre después del tratamiento con aciclovir. Se está estudiando la utilidad de prolongar la supresión con valaciclovir una vez que concluye el aciclovir intravenoso.

La presentación oftálmica del aciclovir, no disponible en Estados Unidos, tiene por lo menos la misma eficacia que la vidarabina o la *trifluridina* en aplicación local en la queratoconjuntivitis herpética.

En las personas inmunocompetentes es raro encontrar infecciones por HSV resistente, pero en los hospedadores con inmunosupresión las cepas de HSV que son resistentes al aciclovir originan una enfermedad mucocutánea extensa y, esporádicamente, meningoencefalitis, neumonitis o infección visceral. Entre 6 y 17% de los pacientes inmunodeprimidos que reciben aciclovir presentan HSV resistente (Bacon *et al.,* 2003). Las recurrencias una vez que se interrumpe el aciclovir casi siempre son causadas por virus sensibles, pero en los enfermos de SIDA ocasionalmente se trata de cepas resistentes al aciclovir. En pacientes con enfermedad progresiva, el tratamiento con *foscarnet* IV es eficaz, pero no la vidarabina (Chilukuri y Rosen, 2003).

Infecciones por virus de varicela-zoster. La administración oral de aciclovir, si se inicia luego de 24 h de haber comenzado la erupción, tiene efectos terapéuticos en infecciones por varicela en niños y adultos. En niños de hasta 40 kg de peso corporal, el aciclovir (20 mg/kg, hasta 800 mg por dosis, cuatro veces al día durante cinco días) reduce en cerca de un día la fiebre y la formación de nuevas lesiones. No se recomienda el uso sistemático en pacientes pediátricos con varicela no complicada, pero debe considerarse en quienes tienen riesgo de enfermedad moderada a grave (personas de más de 12 años de edad, casos intradomiciliarios secundarios, aquéllos con trastornos cutáneos o pulmonares, o los que están recibiendo *glucocorticoides* o *salicilatos* a largo plazo) (Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 2003). En adultos tratados dentro de 24 h, la ingestión temprana de 800 mg de aciclovir cinco veces al día durante siete días, disminuye en dos días el lapso que media hasta la aparición de costras en las lesiones; aminora a la mitad el número máximo de lesiones y también abrevia la duración de la fiebre (Wallace *et al.,* 1992). Al parecer, el aciclovir intravenoso es eficaz en la neumonía o encefalitis por varicela en adultos previamente sanos. El aciclovir oral (10 mg/kg cada 6 h), administrado entre siete y 14 días después del contacto, reduce el riesgo de padecer varicela.

En adultos y ancianos con herpes zoster circunscrito, 800 mg de aciclovir por vía oral cinco veces al día durante siete días, reducen el dolor agudo y abrevian el lapso hasta la cicatrización si el tratamiento se inicia antes de 72 h de haber comenzado la erupción. El tratamiento del zoster del ojo disminuye las complicaciones oculares y, en particular, la queratitis y la uveítis anterior. El tratamiento prolongado con aciclovir

y la administración concurrente de *prednisona* durante 21 días aceleran la curación del zoster y mejoran las medidas de la calidad de vida, en comparación con cada tratamiento solo. Con valaciclovir (1 000 mg tres veces al día durante siete días), se puede obtener un alivio más rápido del dolor por zoster que con el aciclovir en el ataque agudo en adultos y personas de mayor edad (≥50 años) (Beutner *et al.*, 1995).

En sujetos inmunodeprimidos con herpes zoster, 500 mg/m^2 de aciclovir intravenoso cada 8 h durante siete días, aminoran la extensión de los virus, el lapso que media hasta la curación y los peligros de diseminación cutánea y complicaciones viscerales, así como el tiempo de hospitalización en casos de herpes zoster diseminado. En niños inmunodeprimidos con varicela, el aciclovir intravenoso abrevia el lapso hasta la curación y también disminuye el peligro de complicaciones viscerales.

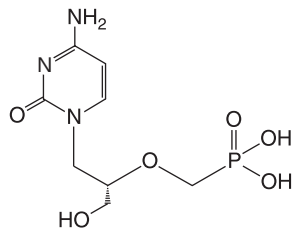
Algunas cepas de VZV resistentes al aciclovir se han aislado en niños y adultos con VIH que manifiestan lesiones hiperqueratósicas o verrugosas crónicas o meningorradiculitis. Asimismo, el foscarnet intravenoso parece ser eficaz en las infecciones por VZV que son resistentes al aciclovir.

Otros virus. El aciclovir es ineficaz en la terapéutica de sujetos con infecciones establecidas por citomegalovirus (CMV), pero se ha utilizado en la profilaxia citomegalovírica en inmunodeprimidos. La administración de dosis intravenosas altas de aciclovir (500 mg/m^2 cada 8 h durante un mes), en sujetos con seropositividad de virus citomegálico y que han recibido médula ósea en trasplante, genera un riesgo 50% menor de enfermedad por CMV y si se combina con la administración duradera de aciclovir (800 mg por vía oral cuatro veces al día durante seis meses) mejora la supervivencia (Prentice *et al.*, 1994). Una vez que el injerto consolida, el valaciclovir (2 000 mg cada 6 h durante 100 días) es tan eficaz como la profilaxia con ganciclovir en estos pacientes (Winston *et al.*, 2003). La supresión con dosis altas de aciclovir oral o valaciclovir (2 000 mg cada 6 h) durante tres meses reduce el riesgo de padecer CMV y sus secuelas en algunos receptores de órganos sólidos (Lowance *et al.*, 1999), pero el *valganciclovir* es el fármaco preferente para los receptores de injertos incompatibles (Pereyra y Rubin, 2004). En comparación con el aciclovir, el valaciclovir en dosis altas reduce la enfermedad por CMV en presencia de infección avanzada por VIH, pero se vincula con mayor toxicidad y posiblemente con supervivencia más breve (Feinberg *et al.*, 1998).

En la mononucleosis infecciosa, el aciclovir ocasiona efectos antivíricos transitorios, pero no beneficios clínicos. La leucoplasia vellosa de la boca originada con virus de Epstein-Barr (EBV) puede mejorar con el aciclovir. Al parecer, la combinación de aciclovir oral y un corticosteroide en administración sistémica es de gran utilidad en el tratamiento de la parálisis de Bell, pero el valaciclovir carece de eficacia en la neuritis vestibular aguda.

Cidofovir

Propiedades químicas y actividad antivírica. El *cidofovir* (dihidrato de 1-[(*S*)-3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)-propil]citosina) es un análogo nucleótido de citidina con actividad inhibidora contra los virus del herpes humano, del papiloma, polioma, pox y adenovirus (Hitchcock *et al.*, 1996).



CIDOFOVIR

Las concentraciones inhibidoras *in vitro* varían de >0.2 a 0.7 μg/ml en el caso del CMV, 0.4 a 33 μg/ml en el del HSV, y 0.02 a 17 μg/ml en el de los adenovirus. Dado que el cidofovir es un fosfonato que se fosforila por enzimas celulares, no así por enzimas víricas, inhibe: cepas de HSV o VZV resistentes a aciclovir, con deficiencia de timidincinasa (*thymidine kinase*, TK) o con alteración o deficiencia de esa enzima en las cepas de HSV o VZV; cepas de CMV resistentes al ganciclovir con mutaciones de UL97, no así aquellas con mutaciones de la polimerasa de DNA, y algunas cepas de CMV resistentes a foscarnet. El cidofovir inhibe de manera sinérgica la replicación de CMV en combinación con ganciclovir o foscarnet. Los ésteres lípidos de éter de cidofovir son activos por vía oral en modelos animales de poxvirus y CMV (Kern *et al.*, 2004).

Mecanismos de acción y de resistencia. El cidofovir inhibe la síntesis de DNA vírico al retardar el alargamiento de la cadena y a la postre terminarlo. Se metaboliza en su forma difosfato activa mediante enzimas celulares; las concentraciones de metabolitos fosforilados son similares en células infectadas y no infectadas. El difosfato actúa como inhibidor competitivo respecto a dCTP, y como un sustrato alternativo para la polimerasa de DNA vírico. El difosfato tiene una semivida intracelular prolongada e inhibe de manera competitiva las polimerasas de DNA del CMV y del HSV en concentraciones ocho a 600 veces más bajas que las necesarias para inhibir polimerasas de DNA de seres humanos (Hitchcock *et al.*, 1996). Un metabolito de fosfocolina tiene una semivida intracelular prolongada casi 87 h y puede servir como depósito intracelular de fármaco. La semivida intracelular prolongada del difosfato de cidofovir permite regímenes de administración poco frecuentes, y las dosis únicas son eficaces en infecciones experimentales por HSV, varicela y poxvirus.

La resistencia al cidofovir en el CMV se debe a mutaciones de la polimerasa de DNA vírico. Hasta en 30% de los pacientes con retinitis aparece resistencia baja hacia los tres meses de tratamiento. Los aislados de CMV muy resistentes al ganciclovir que poseen mutaciones de la polimerasa de DNA y de la cinasa de UL97 son resistentes al cidofovir; el tratamiento previo con ganciclovir llega a propiciar dicha resistencia. Algunos aislados de CMV resistentes al foscarnet muestran resistencia cruzada al cidofovir y se presentan variedades resistentes a fármacos triples con las mutaciones de polimerasa de ácido desoxirribonucleico.

Absorción, distribución y eliminación. El cidofovir es dianiónico a pH fisiológico y tiene biodisponibilidad muy baja por vía oral (Cundy, 1999). Las concentraciones plasmáticas luego de administración intravenosa declinan en un modelo bifásico, con una semivida terminal de 2.6 h. El volumen de distribución se aproxima al del agua corporal total. Aún no se ha definido con precisión su penetración en el sistema nervioso central (SNC) o el ojo, pero se sabe que su concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es reducida. El gel tópico extemporáneo de cidofovir origina una concentración plasmática reducida (<0.5 μg/ml) en los pacientes con lesiones mucocutáneas grandes.

El cidofovir se depura en los riñones, por medio de filtración glomerular y secreción a los túbulos. Más de 90% de la dosis se recupera sin cambios en la orina, sin metabolismo importante en el ser humano. El transportador de anión orgánico 1 sensible a probenecid media su salida hacia las células epiteliales de los túbulos renales proximales (Ho *et al.*, 2000). El probenecid en dosis altas (2 g 3 h antes y 1 g 2 y 8 h después de cada administración intravenosa lenta) bloquea el transporte de cidofovir en los túbulos y reduce la depuración renal y la nefrotoxicosis concurrente. Con dosis de cidofovir de 5 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas aumentan desde 11.5 hasta 19.6 μg/ml con probenecid y la depuración renal se reduce al nivel de la filtración glomerular. La eliminación muestra relación lineal con la depuración de creatinina, y la semivida aumenta a 32.5 h en pacientes que reciben diálisis peritoneal ambulatoria crónica (*chronic ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD). Tanto la CAPD como la hemodiálisis eliminan más de 50% de la dosis administrada (Cundy, 1999).

Efectos adversos. La nefrotoxicosis es el principal efecto secundario limitador de la dosis de cidofovir por vía intravenosa. La disfunción de los túbulos proximales comprende proteinuria, hiperazoemia, glucosuria, acidosis metabólica y, rara vez, síndrome de Fanconi. La administración concomitante de probenecid por vía oral (*véase* antes en este capítulo) y la prehidratación con solución salina disminuyen el riesgo de toxicidad renal. En dosis de sostén de 5 mg/kg cada dos semanas, hasta 50% de los pacientes presenta proteinuria, 10 a 15% creatinina sérica alta, y 15 a 20% neutropenia. Con la administración de cidofovir por vía intravenosa ocurren a menudo uveítis anterior (que muestra capacidad de respuesta a los glucocorticoides por vía tópica) y cicloplejía y, con poca frecuencia, hipotonía ocular. La administración concurrente de probenecid guarda relación con molestias gastrointestinales, síntomas constitucionales, y reacciones de hipersensibilidad como fiebre, exantema y, rara vez, manifestaciones anafilactoides. La administración con alimentos y el tratamiento previo con *antieméticos, antihistamínicos* o *paracetamol*, o con todos o una combinación de los anteriores, puede mejorar la tolerancia.

El probenecid, no así el cidofovir, altera la farmacocinética de la zidovudina de manera tal que es necesario reducir la dosis de esta última cuando se administra probenecid (p. ej., *antibióticos lactámicos β, antiinflamatorios no esteroideos* [*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID], aciclovir, *lorazepam, furosemida*, metotrexato, *teofilina* y *rifampicina*). Está contraindicada la administración concurrente de nefrotóxicos, y se recomienda dejar que transcurran por lo menos siete días antes de empezar tratamiento con cidofovir después de exposición previa a *aminoglucósidos, pentamidina* por vía intravenosa, *anfotericina B*, foscarnet, NSAID o colorante de contraste. El cidofovir y el ganciclovir por vía oral se toleran poco al ser combinados en dosis completas.

El cidofovir por vía tópica guarda relación con reacciones en el sitio de aplicación (ardor, dolor, prurito) vinculadas con la dosis en hasta 33% de los pacientes, y a veces con ulceración. El cidofovir por vía intravítrea puede causar vitreítis, hipotonía y pérdida de la visión, y está contraindicado.

Los estudios preclínicos indican que el cidofovir tiene efectos mutágenos, gonadotóxicos, embriotóxicos y teratógenos. Puesto que es carcinógeno en ratas, se considera un carcinógeno potente en el ser humano. También causa infertilidad y se clasifica en la categoría C en relación con el embarazo.

Aplicaciones terapéuticas. El cidofovir intravenoso ya ha sido aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes con VIH. Este medicamento (5 mg/kg una vez a la semana durante dos semanas, seguido de una dosis cada dos semanas), retrasa la aparición de avance de la retinitis por CMV en los pacientes sin tratamiento previo, en los que no toleran el ganciclovir y el foscarnet y en los que este último falla. La viremia persiste durante el tratamiento con cidofovir. Las dosis de mantenimiento de 5 mg/kg son más eficaces, pero los pacientes toleran menos de 3 mg/kg. Se ha utilizado cidofovir intravenoso para el tratamiento del HSV mucocutáneo resistente al aciclovir, adenovirosis en los receptores de trasplantes (Ljungman *et al.*, 2003) y leucoencefalopatía multifocal progresiva o molusco contagioso extenso en los pacientes con VIH. Algunos casos de nefropatía por virus BK en los receptores de un trasplante renal mejoran con dosis reducidas (0.25 a 1 mg/kg cada dos a tres semanas) sin probenecid (Vats *et al.*, 2003).

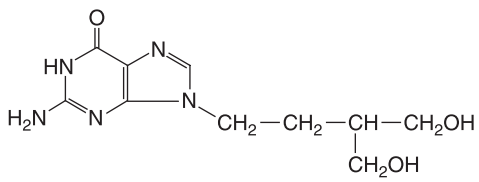
El gel tópico extemporáneo de cidofovir elimina la secreción vírica y las lesiones en algunos pacientes con VIH y HSV mucocutáneo resistente al aciclovir; también se ha utilizado para el tratamiento de las verrugas anogenitales y el molusco contagioso en los pacientes inmunodeprimidos y la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres. Administrado dentro de la lesión, el cidofovir induce remisiones en los niños y adultos con papilomatosis respiratoria.

Docosanol

Es un alcohol saturado de cadena larga, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos para el tratamiento del herpes bucolabial recurrente, que se presenta en formulación de pomada al 10% para expenderse sin receta. Inhibe la replicación *in vitro* de muchos virus que están envueltos en lípidos, incluso el HSV, en concentraciones milimolares. No inactiva de manera directa al HSV, sino que parece bloquear la fusión entre las membranas celular y de envoltura vírica, e inhibe la entrada del virus en la célula. El tratamiento por vía tópica, que se inicia en las 12 h siguientes a la aparición de los síntomas prodrómicos o al inicio de las lesiones, reduce el tiempo de curación en cerca de un día, y parece tolerarse bien (Anonymous, 2000). El comienzo del tratamiento durante la etapa papilar o en etapas más tardías no proporciona beneficio.

Famciclovir y penciclovir

Propiedades químicas y actividad antivírica. El *famciclovir* es el profármaco y diacetiléster del penciclovir 6-desoxi y no posee actividad intrínseca antivírica. El *penciclovir* (9-[4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il] guanina) es un análogo de la guanina de nucleósido acíclico. La estructura de la cadena lateral difiere en que el oxígeno ha sido sustituido por un carbono, además de tener otro grupo hidroximetilo. La estructura del penciclovir es la siguiente:



PENCICLOVIR

En su espectro de actividad y potencia contra HSV y VZV, es semejante al aciclovir (Safrin *et al.*, 1997). Las concentraciones inhibidoras dependen del tipo celular, pero por lo

regular son dos tantos de las correspondientes al aciclovir contra los virus del herpes simple y varicela-zoster. Inhibe también al virus de la hepatitis B (HBV).

Mecanismos de acción y resistencia. El penciclovir bloquea la síntesis de DNA vírico. En células infectadas por HSV o VZV, es fosforilado al principio por la timidincinasa del virus. El trifosfato de penciclovir sirve como inhibidor competitivo de la polimerasa de DNA vírico (Safrin *et al.*, 1997) (fig. 49-2); es unas 100 veces menos potente para inhibir la polimerasa de DNA vírico que el trifosfato de aciclovir, pero se encuentra en concentraciones mucho mayores y por lapsos mucho más largos en células infectadas que este último compuesto. La semivida duradera del trifosfato de penciclovir intracelular, que varía de 7 a 20 h, conlleva prolongación de los efectos antivíricos. Posee un grupo 3′-hidroxilo y, por esta razón, el penciclovir no necesariamente "termina la cadena", pero bloquea la formación del cordón de ácido desoxirribonucleico.

Es posible que *in vitro* aparezcan variantes resistentes a causa de mutaciones de la timidincinasa o de la polimerasa de DNA, pero el surgimiento de resistencia durante su empleo clínico es más bien bajo (Bacon *et al.*, 2003). Los herpesvirus con deficiencia de timidincinasa y resistentes al aciclovir muestran resistencia cruzada con el penciclovir.

Absorción, distribución y eliminación. El penciclovir oral tiene baja disponibilidad (5%). En cambio, el famciclovir se absorbe adecuadamente por vía oral y es transformado rápidamente en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación del anillo purínico durante su absorción en intestino, y después de ocurrida ésta (Gill y Wood, 1996). El penciclovir tiene biodisponibilidad de 65 a 77% después de consumir famciclovir. El alimento retarda la absorción, pero no reduce la biodisponibilidad general. Luego de dosis únicas de 250 o 500 mg de famciclovir, la concentración plasmática máxima de penciclovir promedia 1.6 y 3.3 μg/ml, respectivamente. Es detectable en plasma una pequeña cantidad del precursor 6-desoxi, no así de famciclovir. Después de administración intravenosa lenta de penciclovir a 10 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas promedian 12 μg/ml. El volumen de distribución es unas dos veces el volumen del agua corporal total. La $t_{½}$ plasmática de eliminación del penciclovir promedia unas 2 h, y más de 90% se excreta sin cambios en la orina, probablemente por medio tanto de filtración como de secreción activa en los túbulos. Después de administración oral de famciclovir, la depuración no renal explica alrededor de 10% de cada dosis, principalmente por medio de excreción en las heces, pero el penciclovir (60% de la dosis) y su precursor 6-desoxi (<10% de la dosis) se eliminan primordialmente en la orina. La semivida plasmática promedia 9.9 h en sujetos con insuficiencia renal (depuración de creatinina [*creatinine clearance*, Cl_{cr}] <30 ml/min). La hemodiálisis elimina con eficiencia el penciclovir. En individuos con insuficiencia hepática crónica compensada ocurren concentraciones plasmáticas máximas más bajas de penciclovir, pero no reducción de la biodisponibilidad general (Boike *et al.*, 1994).

Efectos adversos. El famciclovir por vía oral se tolera bien pero puede relacionarse con cefalalgia, diarrea y náusea. Se han informado urticaria, exantema y, ante todo en ancianos, alucinaciones o estados de confusión. El penciclovir por vía tópica, formulado en propilenglicol al 40% y una base cetomacrogol, se relaciona a veces (en cerca de 1%) con reacciones en el sitio de aplicación. La tolerancia a corto plazo del famciclovir es comparable a la del aciclovir. El penciclovir es mutágeno en concentraciones altas *in vitro*. Estudios en animales de laboratorio indican que la administración crónica de famciclovir es tumorigénica y disminuye la espermatogénesis y la fecundidad en roedores y perros, pero la administración a largo plazo (un año) no afecta la espermatogénesis en varones. No se han observado efectos teratógenos en animales, pero tampoco se ha establecido la seguridad de su empleo durante el embarazo. Famciclovir es categoría B del embarazo.

No se han identificado interacciones farmacológicas importantes en clínica con el famciclovir o el penciclovir (Gill y Wood, 1996).

Aplicaciones terapéuticas. El famciclovir por vía oral, así como el penciclovir por vías tópica e intravenosa, están aprobados para tratar infecciones por HSV y VZV en diversos países (Sacks y Wilson, 1999). El famciclovir por vía oral (250 mg tres veces al día durante siete a 10 días) es tan eficaz como el aciclovir para el tratamiento del primer acceso de herpes genital (Kimberlin y Rouse, 2004). En sujetos con infección genital recurrente por HSV, la terapéutica con famciclovir iniciada por el paciente (125 o 250 mg dos veces al día durante cinco días) reduce en aproximadamente un día el tiempo de curación y los síntomas. El famciclovir (250 mg dos veces al día hasta por un año) resulta eficaz para suprimir infección genital recurrente por HSV, pero las dosis diarias únicas son menos eficaces. Las dosis más altas (500 mg dos veces al día) disminuyen las recurrencias de infección por HSV en infectados por VIH. El penciclovir por vía intravenosa (5 mg/kg cada 8 o 12 h durante siete días) es comparable al aciclovir intravenoso para tratar infecciones mucocutáneas por HSV en hospedadores que muestran alteraciones inmunitarias (Lazarus *et al.*, 1999). En inmunocompetentes que presentan infección bucolabial recurrente por HSV, la crema de penciclovir al 1% por vía tópica (aplicada cada 2 h en tanto el paciente esté despierto durante cuatro días) abrevia en aproximadamente un día el tiempo de curación y los síntomas (Raborn *et al.*, 2002).

En adultos inmunocompetentes con herpes zoster de tres días de evolución o menos, el famciclovir (500 mg tres veces al día durante 10 días) es por lo menos tan eficaz como el aciclovir (800 mg cinco veces al día) para reducir el tiempo de curación y el dolor vinculado con zoster, particularmente en personas de 50 años o más. El famciclovir es comparable al valaciclovir en el tratamiento de zoster y en la reducción del dolor concurrente en adultos de mayor edad (Tyring *et al.*, 2000); en dosis de 500 mg tres veces al día durante siete a 10 días, también es comparable al aciclovir por vía oral en dosis altas para el tratamiento de zoster en pacientes con alteraciones inmunitarias y en el zoster oftálmico (Tyring *et al.*, 2001).

En los pacientes con hepatitis por HBV, el uso de famciclovir conlleva una reducción del DNA vírico y la concentración de transaminasas que es directamente proporcional a la dosis, pero es menos eficaz que la *lamivudina* (Lai *et al.*, 2002). Tampoco es eficaz para el tratamiento de HBV resistente a la lamivudina, por el surgimiento de variantes multirresistentes.

Fomivirsén

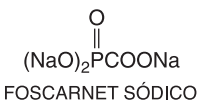
Es un oligonucleótido fosforotioato de 21 bases; constituye el primer tratamiento antisentido aprobado por la FDA para infecciones víricas; es complementario de la secuencia de RNA mensajero para la región de transcripción temprana inmediata mayor del CMV; inhibe la replicación de este último por medio de mecanismos específicos e inespecíficos de secuencia, incluso inhibición de la unión del virus a células. El fomivirsén es activo contra cepas de CMV resistentes a ganciclovir, foscarnet y cidofovir. Se han seleccionado varie-

dades de CMV con sensibilidad reducida 10 veces al fomivirsén mediante paso *in vitro*.

En el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes que no toleran o no responden a otros tratamientos, el fomivirsén se administra en inyección intravítrea. Después de la inyección, se elimina lentamente del humor vítreo ($t_{1/2}$ aproximada de 55 h) al distribuirse hacia la retina y probablemente al ser digerido por las exonucleasas (Geary *et al.*, 2002). El metabolismo local mediante exonucleasas explica la eliminación. En pacientes con infección por VIH que presentan retinitis por CMV que pone en peligro la visión, resistente a tratamiento, las inyecciones de fomivirsén (330 μg a la semana durante tres semanas, y después cada dos semanas o en los días 1 y 15 seguidos de administración mensual) retrasan mucho el tiempo hasta el avance de la retinitis (Vitravene Study Group, 2002). Los efectos secundarios oculares comprenden iritis hasta en 25% de los pacientes, que puede tratarse con glucocorticoides por vía tópica; vitritis; cataratas y aumentos de la presión intraocular en 15 a 20%. El uso reciente de cidofovir puede aumentar el riesgo de reacciones inflamatorias.

Foscarnet

Propiedades químicas y actividad antivírica. El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo del pirofosfato orgánico que inhibe a todos los virus herpéticos y al virus de la inmunodeficiencia humana (Wagstaff y Bryson, 1994).



FOSCARNET SÓDICO

Las concentraciones inhibidoras *in vitro* suelen ser de 100 a 300 μM en el caso del virus citomegálico, y de 80 a 200 μM en pacientes con otros virus herpéticos, incluidas casi todas las cepas de CMV resistentes a ganciclovir, y de HSV y VZV resistentes a aciclovir. Las combinaciones de foscarnet y ganciclovir inhiben de manera sinérgica la replicación de CMV *in vitro*. Las concentraciones de 500 a 1 000 μM bloquean de manera reversible la proliferación de células infectadas y su síntesis de ácido desoxirribonucleico.

Mecanismos de acción y resistencia. El foscarnet inhibe la síntesis de ácido nucleico en el virus al interactuar directamente con la polimerasa de DNA del virus herpético o la transcriptasa inversa del VIH (Chrisp y Clissold, 1991) (fig. 49-1*A*). Las células lo captan con lentitud y no muestra metabolismo relevante en el interior de ellas. El foscarnet bloquea de manera reversible el sitio de unión del pirofosfato de la polimerasa vírica de una forma no competitiva y bloquea la separación del pirofosfato desde los trifosfatos de desoxinucleótido. El fármaco genera una actividad inhibidora 100 veces mayor contra las polimerasas de DNA del virus herpético que contra la polimerasa de DNA α celular.

Los virus herpéticos resistentes al foscarnet muestran mutaciones puntuales en su polimerasa de DNA y todo ello se acompaña con reducciones de tres a siete veces *in vitro*.

Absorción, distribución y eliminación. La biodisponibilidad oral del foscarnet es pequeña. Después de venoclisis a razón de 60 mg/kg de peso durante 8 h, las concentraciones plasmáticas máxima y mínima son de 450 a 575, y 80 a 150 μM, respectivamente. Las concentraciones vítreas aproximadas en plasma, y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) promedian 66% de las plasmáticas en estado estable.

Más de 80% del foscarnet se excreta sin modificaciones por la orina gracias a la filtración glomerular y quizás, a la secreción tubular. La depuración desde el plasma disminuye en forma proporcional a la de la creatinina y conviene hacer ajustes de dosis en el caso de disminución pequeña de la función renal. La eliminación desde el plasma es compleja y la semivida bimodal inicial es de 4 a 8 h en total y la semivida terminal prolongada es de tres a cuatro días, en promedio. El secuestro en hueso, con liberación gradual, explica la distribución o destino de 10 a 20% calculado de una dosis particular. El foscarnet se depura con eficiencia mediante hemodiálisis (casi 50% de una dosis).

Efectos adversos. Los efectos tóxicos que más obligan a limitar la dosis de foscarnet son la nefrotoxicosis y la hipocalcemia sintomática. En aproximadamente 50% de los enfermos surgen incrementos en la creatinina sérica, pero son reversibles en casi todos los casos después de cesar la administración del fármaco. Entre los factores de riesgo están el uso de dosis altas, el goteo intravenoso rápido, la deshidratación, la insuficiencia renal previa y el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos. Se han señalado casos de necrosis tubular aguda, glomerulopatía cristalina, diabetes insípida nefrógena y nefritis intersticial. La "carga" con solución salina puede eliminar el peligro de nefrotoxicosis.

A pH fisiológico, el foscarnet está fuertemente ionizado, y con él son muy comunes las anormalidades metabólicas, que incluyen incrementos o disminuciones en los valores de calcio y de fosfato, hipomagnesiemia e hipopotasiemia. La disminución del calcio ionizado sérico puede causar parestesias, arritmias, tetania, convulsiones y otros trastornos del sistema nervioso central (SNC). La administración concomitante de *pentamidina* intravenosa agrava el peligro de hipocalcemia sintomática. El *sulfato de magnesio* por vía parenteral no altera la hipocalcemia ni los síntomas inducidos por foscarnet (Huycke *et al.*, 2000).

Los efectos secundarios en el SNC comprenden cefalalgia en cerca de 25% de los pacientes, así como temblor, irritabilidad, crisis convulsivas y alucinosis. Otros efectos secundarios señalados son exantema generalizado, fiebre, náusea o vómito, anemia, leucopenia, resultados anormales en las pruebas de función hepática, cambios electrocardiográficos, tromboflebitis relacionada con la administración intravenosa lenta y ulceraciones genitales dolorosas. El foscarnet vía tópica puede causar irritación y ulceración locales y, por vía oral, alteraciones gastrointestinales. Estudios preclínicos indican que las concentraciones altas de foscarnet son mutágenas, y que pueden causar anormalidades de los dientes y del esqueleto en animales de laboratorio en desarrollo. Hay dudas respecto a la seguridad durante el embarazo o la niñez.

Aplicaciones terapéuticas. El foscarnet por vía intravenosa resulta eficaz para tratamiento de retinitis por CMV, incluso infecciones resistentes a ganciclovir, e infecciones por HSV y VZV resistentes a aciclovir. También es eficaz para combatir otros tipos de infecciones originadas por el citomegalovirus (Wagstaff y Bryson, 1994). El foscarnet es poco soluble en soluciones acuosas y se necesitan grandes volúmenes para su administración.

En la retinitis por CMV, en sujetos con SIDA se ha logrado estabilización clínica en cerca de 90% de los pacientes, con foscarnet (60 mg/kg durante 8 h o 90 mg/kg de peso durante 12 h, en un lapso de 14 a 21 días, seguidas de dosis de mantenimiento a largo plazo de 90 a 120

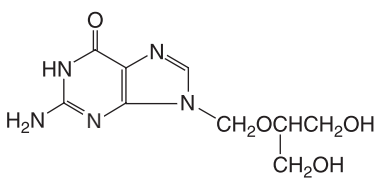
mg/kg/día en una sola dosis) (Wagstaff y Bryson, 1994). En una investigación comparativa hecha entre foscarnet y ganciclovir, se observó control similar de la retinitis por CMV en sujetos con SIDA, pero una mayor supervivencia global en el grupo que recibió foscarnet (Anonymous, 1992). Esta prolongación de la supervivencia con foscarnet quizá dependa de la actividad intrínseca que este medicamento posee contra VIH, pero los pacientes dejan de tomarlo por los efectos secundarios con una frecuencia tres veces mayor que ganciclovir. En la retinitis refractaria, la combinación de foscarnet y ganciclovir es más eficaz que cualesquiera de estos medicamentos por sí solo; las combinaciones también son útiles en el tratamiento de CMV resistente al ganciclovir en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. El foscarnet también mejora algunos síndromes por CMV en los enfermos de SIDA o receptores de trasplantes, pero su eficacia como monoterapia en el tratamiento de la neumonía por CMV en los receptores de trasplantes de médula ósea es nula. Si se utiliza como tratamiento preventivo de la viremia por CMV en los receptores de médula ósea, el foscarnet (60 mg/kg cada 12 h durante dos semanas, seguido de 90 mg/kg/día durante dos semanas) es tan eficaz como el ganciclovir intravenoso y provoca menos neutropenia (Reusser *et al.*, 2002). Cuando se usa para combatir infecciones por CMV, el foscarnet puede reducir el riesgo de sarcoma de Kaposi en pacientes con infección por VIH. El foscarnet se ha utilizado también en inyección intravítrea.

En las infecciones mucocutáneas por HSV resistente al aciclovir, el uso de dosis menores de foscarnet (40 mg/kg de peso cada 8 h, por siete días o más) conlleva terminación de la excreción del virus y curación completa de las lesiones en cerca de 75% de los pacientes. El foscarnet al parecer también es eficaz en las infecciones por VZV resistentes al aciclovir; en crema por vía tópica es ineficaz para tratar infección genital recurrente por HSV en inmunocompetentes, pero parece ser útil para tratar infecciones crónicas, resistentes a aciclovir, en sujetos con alteraciones inmunitarias.

Durante el empleo terapéutico del fármaco han surgido cepas de virus herpéticos con resistencia de alcance clínico; tal vez eso explique la escasa respuesta clínica a su administración.

Ganciclovir y valganciclovir

Propiedades químicas y actividad antivírica. El ganciclovir (9-[1,3-dihidroxi-2-propoximetil] guanina) es un análogo de la guanina de nucleósido acíclico, semejante en estructura al aciclovir, excepto que posee un grupo hidroximetilo adicional en la cadena lateral acíclica. El valganciclovir es el profármaco éster de L-valil del ganciclovir. Su estructura es la siguiente:



GANCICLOVIR

El fármaco posee actividad inhibidora contra todos los virus herpéticos, pero es especialmente activo contra el citomegalovirus (Noble y Faulds, 1998). Sus concentraciones inhibidoras son semejantes a las del aciclovir contra HSV y VZV, pero son 10 a 100 veces menores en el caso de cepas de CMV humanas (0.2 a 2.8 μg/ml).

Las cifras inhibidoras de células precursoras de la médula ósea en el ser humano son semejantes a las que bloquean la replicación de virus citomegálico, un dato que predice la mielotoxicidad del ganciclovir durante su empleo en seres humanos. También se observa inhibición de las respuestas blastogénicas de linfocitos humanos a concentraciones clínicamente alcanzables, de 1 a 10 μg/mililitro.

Mecanismos de acción y resistencia. El ganciclovir bloquea la síntesis de DNA vírico; es monofosforilado dentro de la célula por una enzima inducida por el virus. La fosforilación es catalizada por timidincinasa vírica durante la infección por HSV y por una fosfotransferasa vírica codificada por el gen UL97 durante la infección por virus citomegálico. Las enzimas celulares forman difosfato de ganciclovir y trifosfato de ganciclovir. En células infectadas por CMV en comparación con las células sanas, se hallan cifras del trifosfato de ganciclovir 10 veces mayores como mínimo. El trifosfato es un inhibidor competitivo de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina de DNA e inhibe de manera preferente las polimerasas de DNA vírico y no las de células hospedadores. El ganciclovir se incorpora al DNA vírico y celular. La incorporación en DNA vírico hace que al final cese el crecimiento de la cadena (figs. 49-1*A* y 49-2).

Las concentraciones intracelulares del trifosfato de ganciclovir son 10 veces mayores que las del trifosfato de aciclovir y disminuyen más lentamente, con una semivida que rebasa las 24 h. Tales diferencias explican en parte la mayor actividad contra CMV propia del ganciclovir y sientan las bases para administrar dosis diarias únicas con objeto de suprimir las infecciones por CMV en la especie humana.

El virus citomegálico puede adquirir resistencia al ganciclovir por uno de dos mecanismos: disminución de la fosforilación intracelular del fármaco a causa de mutaciones en la fosfotransferasa vírica codificada por el gen UL97, y por mutaciones en la polimerasa de DNA vírico (Gilbert *et al.*, 2002). Las cepas clínicas aisladas de CMV resistentes tienen incrementos de cuatro a 20 tantos en las concentraciones inhibidoras. La resistencia se ha relacionado más bien con deficiente fosforilación, pero algunas cepas también pueden tener mutaciones de polimerasa de DNA. Las variedades muy resistentes tienen mutaciones dobles de UL97 y de polimerasa, y muestran resistencia cruzada variable al cidofovir o el foscarnet. El ganciclovir es mucho menos activo contra cepas de HSV con deficiencia de timidincinasa y resistencia al aciclovir.

Absorción, distribución y eliminación. La biodisponibilidad oral del ganciclovir es de 6 a 9% cuando se ingiere con los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima son de 0.5 a 1.2 y de 0.2 a 0.5 μg/ml, respectivamente, después de administrar 1 000 mg cada 8 h. El valganciclovir se absorbe bastante bien e hidroliza pronto hasta la forma de ganciclovir; la biodisponibilidad del ganciclovir es de 61% a partir del valganciclovir (Curran y Noble, 2001). Los alimentos incrementan 25% la biodisponibilidad del valganciclovir y la concentración máxima de ganciclovir es de 6.1 μg/ml después de administrar dosis de 875 mg. Las dosis orales altas de valganciclovir durante el estado posprandial proporcionan exposiciones a ganciclovir comparables a la ad-

ministración intravenosa (Brown *et al.*, 1999). Después de la aplicación intravenosa de 5 mg/kg de ganciclovir, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas promedian 8 a 11 y 0.6 a 1.2 µg/ml, respectivamente. Luego de administración intravenosa, las concentraciones en el líquido vítreo son similares a las plasmáticas, o más altas; cercanas a 1 µg/ml. Las concentraciones vítreas declinan, con una semivida de 23 a 26 h. Los implantes de ganciclovir, de liberación sostenida, intraoculares, proporcionan concentraciones en el líquido vítreo cercanas a 4.1 µg/mililitro.

La semivida plasmática es de 2 a 4 h en personas con función renal normal. Más de 90% del ganciclovir se elimina sin modificaciones por excreción renal, lo cual se produce gracias a la filtración glomerular y a la secreción tubular. En consecuencia, la semivida plasmática aumenta en forma casi lineal conforme disminuye la depuración de creatinina y puede alcanzar 28 a 40 h en personas con insuficiencia renal profunda.

Efectos adversos. La mielosupresión es el principal efecto tóxico que limita la dosis del ganciclovir. Se observa neutropenia en 15 a 40% de individuos y trombocitopenia en 5 a 20% (Faulds y Heel, 1990). La neutropenia comúnmente se presenta en la segunda semana del tratamiento y suele desaparecer a siete días de interrumpirlo. Se sabe de casos de neutropenia mortal persistente. El valganciclovir por vía oral guarda relación con cefalalgia y alteraciones gastrointestinales (náusea, dolor, diarrea), además de los efectos tóxicos vinculados con el ganciclovir intravenoso, incluida la neutropenia. Para tratar la complicación inducida por el fármaco, resulta de utilidad el *factor estimulante de colonias de granulocitos* (recombinante) ([*granulocyte colony-stimulating factor,* G-CSF], *filgrastim, lenograstim*) (*véase* cap. 53).

En 5 a 15% de los individuos surgen efectos adversos del sistema nervioso central (SNC), cuya gravedad varía desde dolor de cabeza y cambios conductuales, hasta convulsiones y coma. En promedio, 33% de los enfermos necesita suspender o interrumpir prematuramente el tratamiento por la toxicidad en médula ósea o sistema nervioso central. Se han descrito también flebitis en relación con la venoclisis, así como hiperazoemia, anemia, erupciones, fiebre, anormalidades en las pruebas de función hepática, náusea o vómito y eosinofilia.

En animales, se han observado teratogenicidad, otoxicosis, efectos tóxicos irreversibles del aparato reproductor y mielotoxicosis con dosis de ganciclovir similares a las utilizadas en el ser humano. El ganciclovir se clasifica en la categoría C respecto al embarazo.

La zidovudina y posiblemente otros compuestos citotóxicos agravan el peligro de mielosupresión, como lo hacen los medicamentos nefrotóxicos que alteran la excreción de ganciclovir. El probenecid y tal vez el aciclovir aminoran la depuración de ganciclovir por los riñones. La *zalcitabina* aumenta la exposición a ganciclovir por vía oral hacia un promedio de 22%. El ganciclovir oral incrementa la absorción y las concentraciones plasmáticas máximas de *didanosina* por casi dos tantos, y las de zidovudina por casi 20 por ciento.

Aplicaciones terapéuticas. El ganciclovir resulta eficaz en el tratamiento y supresión crónica de la retinitis por CMV en inmunodeprimidos, y para prevenir la enfermedad por CMV en quienes han recibido trasplantes. En la retinitis por CMV, el tratamiento inicial de inducción (5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h durante 10 a 21 días) conlleva mejoría o estabilización en 85% de los enfermos (Faulds y Heel, 1990). La disminución de la excreción vírica suele manifestarse a la semana y, a las dos semanas, hay mejoría en el estudio fundoscópico. Ante el gran riesgo de reaparición de esta complicación, los sujetos con SIDA y retinitis necesitan terapéutica supresora en dosis divididas (un total de 30 a 35 mg/kg de peso a la semana). El ganciclovir oral (1 000 mg tres veces al día) es eficaz para la supresión de retinitis después de tratamiento inicial por vía intravenosa. La acción de valganciclovir oral (900 mg cada 12 h durante 21 días) es similar a la presentación parenteral en cuanto al control inicial y la supresión sostenida (900 mg/día) de la retinitis por CMV (Martin *et al.*, 2002).

En algunos pacientes se han utilizado inyecciones de ganciclovir por vía intravítrea. Un implante intraocular de liberación sostenida de ganciclovir (VITRASERT) es más eficaz que la administración sistémica para suspender el avance de la retinitis.

El tratamiento con ganciclovir (5 mg/kg cada 12 h durante 14 a 21 días) es útil en otros síndromes por CMV en enfermos de SIDA o receptores de trasplantes de órganos sólidos (Infectious Disease Community of Practice *et al.*, 2004). El índice de respuesta es de 67% o más y además disminuye el tratamiento inmunosupresor. La duración del tratamiento está sujeta a la eliminación de la viremia; es posible cambiar pronto de ganciclovir intravenoso a valganciclovir oral. Después del tratamiento inicial la infección a menudo recurre. En los receptores de un trasplante de médula ósea con neumonía por CMV, el ganciclovir solo carece de eficacia. No obstante, si se combina con inmunoglobulina intravenosa la mortalidad por neumonía por CMV disminuye 50%. El ganciclovir en los lactantes con CMV congénito tiene efectos beneficiosos (Michaels *et al.*, 2003) y hoy en día se están llevando a cabo estudios al respecto.

El ganciclovir se ha utilizado en la profilaxia y supresión de infecciones por CMV en personas que reciben trasplante (Pillay, 2000; Pereyra y Rubin, 2004). Entre quienes reciben injertos de médula ósea, se ha obtenido enorme eficacia para evitar la neumonía citomegalovírica y disminuir la mortalidad en los pacientes, con ganciclovir preventivo (5 mg/kg de peso durante 12 h, por siete a 14 días, seguido de 5 mg/kg/día, hasta 100 o 120 días postrasplante), y comenzando cuando se identifique CMV en el líquido de lavado broncoalveolar o de otros sitios. El comienzo de la administración de ganciclovir en la fecha de colocación del injerto también aminora la tasa de morbilidad por CMV, pero no mejora la supervivencia, en parte por las infecciones causadas con neutropenia en relación con el ganciclovir.

El ganciclovir por vía oral o intravenosa y el valganciclovir por vía oral reducen el riesgo de CMV en los receptores de trasplantes de órganos sólidos (Pereyra y Rubin, 2004; Infectious Disease Community of Practice *et al.*, 2004). El ganciclovir oral (1 000 mg cada 8 h durante tres meses) reduce el riesgo de CMV en los receptores de trasplantes, aun en pacientes de alto riesgo con infección primaria o aquellos que reciben anticuerpos antilinfocitos. En general, la profilaxia con valganciclovir oral es más eficaz que las dosis altas de aciclovir oral. El valganciclovir oral (900 mg una vez al día) ofrece un efecto antivírico superior al del ganciclovir, con una reducción similar del CMV en los receptores de trasplantes de órganos sólidos incompatibles (Paya *et al.*, 2004).

En el VIH avanzado, el ganciclovir oral (1 000 mg cada 8 h) reduce el riesgo de CMV y quizá la mortalidad en los sujetos que no reciben didanosina (Brosgart *et al*, 1998). La adición de dosis altas de ganciclovir (1 500 mg cada 8 h) al implante intraocular de ganciclovir retrasa aún más el avance de la retinitis y reduce el riesgo de otra infección por CMV y quizá el riesgo de padecer sarcoma de Kaposi.

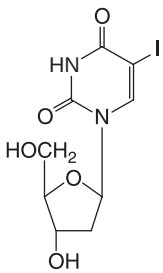
Algunos receptores de trasplantes crean resistencia al ganciclovir, en especial los que reciben órganos sólidos incompatibles (Limaye *et al.*, 2000), lo que conlleva un pronóstico sombrío. El uso de globulina antitimocito y la exposición prolongada al ganciclovir son factores de riesgo. La recuperación de aislados de CMV resistentes a ganciclovir se ha relacionado con enfermedad progresiva por CMV en pacientes con SIDA y otros con alteraciones inmunitarias. Más de 25% de los sujetos con retinitis muestra aislados resistentes hacia los nueve meses de tratamiento; se ha aislado CMV resistente de líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido vítreo y sitios viscerales.

Una presentación de ganciclovir en gel oftálmico parece eficaz para tratar queratitis por HSV (Colin *et al.*, 1997). El ganciclovir por vía oral reduce las concentraciones de DNA vírico de la hepatitis B (HBV) y las de aminotransferasa en presencia de hepatitis B crónica (Hadziyannis *et al.*, 1999).

El ganciclovir en administración sistémica se está utilizando junto con tratamiento con genes suicidas que expresan cinasa de timidina de HSV para el tratamiento de neoplasias del encéfalo y varias otras enfermedades malignas.

Idoxuridina

La *idoxuridina* (5-yodo-2′-desoxiuridina) es un análogo timidínico yodado que bloquea la replicación *in vitro* de varios virus de DNA, incluidos los herpéticos y los poxvirus (Prusoff, 1988). Su estructura es la siguiente:



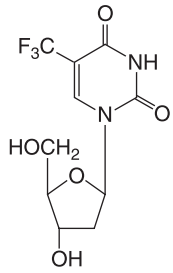
IDOXURIDINA

Las concentraciones inhibidoras contra HSV-1 son de 2 a 10 μg/ml, que por lo menos son 10 veces mayores que las del aciclovir. La idoxuridina no tiene selectividad, y en concentraciones bajas bloquea la proliferación de células no infectadas. El trifosfato bloquea la síntesis de DNA vírico y se incorpora al DNA tanto del virus, como de la célula hospedadora. El DNA alterado es más sensible a roturas y también ocasiona transcripción deficiente. La resistencia a la idoxuridina fácilmente surge *in vitro* y se advierte en partículas víricas recuperadas de individuos con queratitis por HSV tratados con idoxuridina.

En Estados Unidos se ha aprobado el empleo de idoxuridina sólo para tratamiento local de la queratitis por HSV, aunque fuera de dicho país se cuenta con la idoxuridina en *dimetilsulfóxido* para tratar los herpes labial, genital y zoster. En infecciones por HSV oculares, la idoxuridina local es más eficaz en infecciones epiteliales, en particular, en los primeros episodios, que en las del estroma. Entre las reacciones adversas están dolor, prurito, inflamación o edema de ojo o de párpados; rara vez aparecen reacciones alérgicas.

Trifluridina

La trifluridina (5-trifluorometil-2′-desoxiuridina) es un nucleósido pirimidínico fluorado que posee actividad inhibidora *in vitro* contra los tipos 1 y 2 de HSV, virus citomegálico, el de vaccinia y en menor magnitud contra algunos adenovirus. Su estructura es la siguiente:



TRIFLURIDINA

Las concentraciones de 0.2 a 10 μg/ml bloquean la replicación de los virus herpéticos que incluyen las cepas resistentes a aciclovir. La trifluridina también inhibe la síntesis de DNA celular en concentraciones relativamente pequeñas.

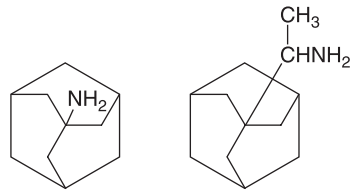
Inhibición de la síntesis de DNA vírico por la trifluridina. El monofosfato de trifluridina bloquea con carácter irreversible a la sintetasa de timidilato, y el trifosfato del mismo fármaco es un inhibidor competitivo de la incorporación del trifosfato de timidina en DNA por intervención de las polimerasas de este ácido nucleico. La trifluridina es incorporada en el DNA de virus y células. El HSV resistente a ella por alteración de la especificidad del sustrato de la timidincinasa puede surgir *in vitro* y se ha descrito resistencia en partículas aisladas de seres humanos.

La trifluridina ha recibido aprobación en Estados Unidos como tratamiento de la queratoconjuntivitis primaria y la queratitis epitelial recurrente causada por los tipos 1 y 2 del virus del herpes simple (HSV). La trifluridina local es más activa que la idoxuridina y más similar a la vidarabina en casos de infecciones por HSV oculares. Entre las reacciones adversas están molestias al instilar el fármaco y edema palpebral. Son infrecuentes las reacciones de hipersensibilidad por el medicamento y la queratopatía puntiforme o epitelial superficiales. La trifluridina local también resulta eficaz en algunos pacientes con infecciones cutáneas por HSV resistente a aciclovir.

FÁRMACOS CONTRA INFLUENZA

Amantadina y rimantadina

Propiedades químicas y actividad antivírica. La *amantadina* (clorhidrato de 1-adamantanamina) y su derivado metilo *α rimantadina* (clorhidrato de *α*-metil-l-adamantano metilamina) son aminas tricíclicas de configuración peculiar.



AMANTADINA RIMANTADINA

La concentración reducida de cualesquiera de estos fármacos inhibe de manera específica la multiplicación del virus de la influenza A (Hayden y Aoki, 1999). Dependiendo del método de análisis y la cepa, la concentración inhibidora de los fármacos varía de 0.03 a 1.0 μg/ml para el virus de la influenza A. En general, la rimantadina es entre cuatro y 10 veces más activa que la amantadina. Una concentración de 10 μg/ml o más inhibe a otros virus con cubierta, pero no es factible en el ser humano y puede ser citotóxica. La rimantadina es inhibidora *in vitro* para *Tripanosoma brucei*, causa en África de la enfermedad del sueño, a una concentración de 1 a 2.5 μg/ml. Estos medicamentos no inhiben a las enzimas del virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) ni a la traducción ribosómica interna de entrada gobernada por el sitio, sino que bloquean la actividad de los canales de iones de la proteína p7 de HCV *in vitro* (Griffin *et al.*, 2003).

Mecanismos de acción y resistencia. La amantadina y la rimantadina comparten dos mecanismos de acción antivírica; bloquean una fase temprana de la replicación del virus, que tal vez constituya la pérdida de la cubierta; en lo que toca a algunas cepas, actúan en una fase tardía del ensamblado vírico, quizá mediado por la alteración del procesamiento de la hemaglutinina. El sitio primario de acción es la proteína M2 del virus de la influenza A, que es una proteína integral de la membrana que actúa como canal iónico. Al interferir en la función de esta proteína M2, estos fármacos inhiben la disociación del complejo ribonucleoproteínico mediado por ácido en fase temprana de la replicación y potencian la acción los fármacos conformacionales inducidos en la hemaglutinina por pH ácido durante su transporte intracelular en fase ulterior de la replicación.

La resistencia farmacológica primaria es muy rara (<1 a 2.5%) en las cepas aisladas en el campo, pero ocurre en algunos virus de influencia aviaria y porcina, como las cepas humanas H5N1 recién descubiertas. Los virus que circulan en presencia del fármaco seleccionan fácilmente la resistencia, que se observa con frecuencia (30% o más) en las cepas clínicas obtenidas durante el tratamiento (Hayden, 1996). La resistencia con incrementos de 100 tantos o más en las concentraciones inhibidoras, se ha relacionado con cambios de un solo nucleótido que culmina en sustituciones de aminoácidos en la región transmembrana de M2 (Hayden, 1996). La amantadina y rimantadina comparten sus sensibilidades y resistencia cruzada.

Absorción, distribución y eliminación. La amantadina y rimantadina orales se absorben adecuadamente (Hayden y Aoki, 1999) (cuadro 49-3). Las concentraciones plasmáticas máximas de amantadina son de 0.5 a 0.8 μg/ml con un régimen de 100 mg dos veces al día en adultos jóvenes sanos. Las dosis de rimantadina generan concentraciones máxima y mínima en plasma de 0.4 a 0.5 y de 0.2 a 0.4 μg/ml, respectivamente. Los ancianos necesitan sólo 50% de la dosis ajustada a su peso de la de amantadina necesaria para adultos jóvenes y así alcanzan valores plasmáticos mínimos equivalentes, de 0.3 μg/ml. Amantadina y rimantadina poseen volúmenes muy grandes de distribución. Los valores de la primera en secreciones nasales y saliva se asemejan a los que aparecen en suero; también es secretada por la leche materna. Las concentraciones de rimantadina en el moco nasal son 50% mayores que las observadas en plasma.

La amantadina se excreta en gran medida no metabolizada en la orina, por mecanismos de filtración glomerular y tal vez secreción tubular. La semivida plasmática es de 12 a 18 h en adultos jóvenes. La eliminación del fármaco depende netamente de la función renal, de modo que la semivida aumenta más del doble en ancianos y todavía más en sujetos con deficiencia renal. Es recomendable hacer ajustes de la dosis en personas con decrementos leves de la función renal. En cambio, la

Cuadro 49-3

Características farmacológicas de antivíricos contra influenza

	AMANTADINA	RIMANTADINA	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Espectro (tipos de influenza)	A	A	A, B	A, B
Vía y presentaciones	Oral (comprimidos, cápsulas y jarabe)	Oral (comprimidos y jarabe)	Inhalado (polvo) Intravenosa*	Oral (cápsulas/ suspensión)
Biodisponibilidad por vía oral	>90%	>90%	<5%†	Alrededor de 80%‡
Efecto de los alimentos en el AUC	Insignificante	Insignificante	No aplicable	Insignificante
$t_{1/2}$ plasmática, horas	12-18	24-36	2.5-5	6-10‡
Unión a proteína, %	67%	40%	<10%	3%‡
Metabolismo, %	<10%	Alrededor de 75%	Insignificante	Insignificante‡
Excreción renal, % (fármaco original)	>90%	Alrededor de 25%	100%	95%‡
Ajustes de la dosis	Cl_{cr} ≤50% Edad ≥65 años	Cl_{cr} ≤10 Edad ≥65 años	Ninguno	Cl_{cr} ≤30

*Experimental. †Absorción sistémica de 4–17% después de inhalación. ‡Para carboxilato de oseltamivir con actividad antivírica (GS4071). Cl_{cr} = depuración de creatinina.

rimantadina se metaboliza de manera extensa mediante hidroxilación, conjugación y glucuronidación antes de excreción renal. Después de administración oral, la $t_{½}$ plasmática de eliminación de rimantadina promedia 24 a 36 h, y 60 a 90% se excreta en la orina como metabolitos. La depuración renal de rimantadina sin cambios es similar a la depuración de creatinina.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes de amantadina y rimantadina son molestias pequeñas en las vías gastrointestinales y el sistema nervioso central en relación con la dosis (Hayden y Aoki, 1999). Destacan nerviosismo, obnubilación, dificultad para la concentración psíquica, insomnio y anorexia o náusea. Los efectos adversos en el SNC surgen en 5 a 33% de individuos tratados con 200 mg/día de amantadina, pero son mucho menos frecuentes con la rimantadina. Al parecer, los efectos neurotóxicos de la amantadina se acentúan por la presencia concomitante de antihistamínicos, psicotrópicos o anticolinérgicos, ante todo en los ancianos. En adultos y ancianos, se necesita disminuir la dosis de amantadina (100 mg/día) ante la función renal reducida, pero 20 a 40% de personas de edad avanzada enfermas presentarán efectos adversos incluso con dicha posología menor. En dosis similares, de 100 mg/día, la rimantadina se tolera mucho mejor en residentes de hospicios, que la amantadina (Keyser *et al.*, 2000).

Las concentraciones altas de amantadina en plasma (1 a 5 μg/ml) se han acompañado de graves reacciones neurotóxicas que incluyen delirio, alucinaciones, convulsiones o coma y arritmias cardíacas. Con la amantadina y tal vez con la rimantadina, pueden surgir exacerbaciones de cuadros convulsivos y síntomas psiquiátricos persistentes. La amantadina es teratógena en animales y posiblemente en humanos y no se ha definido en embarazadas la inocuidad de uno y otro fármacos (categoría C para el embarazo).

Aplicaciones terapéuticas. La amantadina y la rimantadina son eficaces para evitar y tratar las infecciones por virus de la influenza A. La profilaxia gestacional con uno y otro fármacos (un total de 200 mg/día en una o dos dosis divididas en adultos jóvenes) protege contra 70 a 90% de las enfermedades por el virus de la influenza A (Hayden y Aoki, 1999). Se ha demostrado su eficacia durante la influenza pandémica (Hayden, 2001), para evitar la `influenza intrahospitalaria y quizá para frenar los brotes nosocomiales. Las dosis de 100 mg/día son mejor toleradas y pueden proteger contra el cuadro gripal. La profilaxia posexposición, a base de uno u otro compuesto, protege a los familiares "expuestos", si no han sido tratados concomitantemente los niños enfermos de corta edad (Hayden, 1996).

En individuos de alto riesgo, una alternativa sería la profilaxia gestacional si resulta imposible administrar la vacuna contra la influenza o si ésta resulta ineficaz (p. ej., en pacientes con inmunodeficiencia). La profilaxia ha de iniciarse tan pronto se identifica la influenza en una comunidad o región y debe continuarse durante todo el periodo de peligro (cuatro a ocho semanas) porque días después de interrumpir el uso de los fármacos, se pierden sus efectos protectores. Otra posibilidad es iniciar el consumo de dichos medicamentos con la vacunación y continuar su empleo por dos semanas hasta que surjan respuestas inmunitarias protectoras.

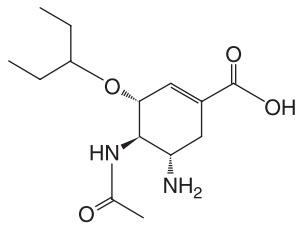
En las infecciones por virus de la influenza A no complicadas en adultos, la administración temprana de amantadina o rimantadina (200 mg/día durante cinco días) abrevia la duración de la fiebre y las molestias sistémicas, en uno a dos días; apresura la recuperación funcional y a veces disminuye la duración de la excreción de virus (Hayden y Aoki, 1999). En niños, la administración de rimantadina puede acompañarse de enfermedad leve y menores títulos de virus en los primeros dos días del tratamiento, pero los niños que reciben dicho fármaco tienen un lapso de excreción más duradero. No se ha definido la dosis óptima en pequeños ni la duración del tratamiento con uno y otro compuestos. Tampoco se sabe si la terapéutica aminora el peligro de complicaciones en sujetos de alto riesgo o si resulta útil en personas con complicaciones pulmonares establecidas.

En cerca de 30% de niños tratados ambulatorios o adultos se han identificado variantes resistentes del virus, hacia el quinto día del tratamiento (Hayden, 1996). También suelen surgir variedades resistentes cuando se utiliza amantadina o rimantadina para tratar influenza en pacientes con alteraciones inmunitarias (Englund *et al.*, 1998) y niños hospitalizados. Se ha corroborado la aparición de enfermedades por la transmisión del virus resistente, que dependen de la inutilidad del fármaco en la profilaxia de quienes han estado en contacto con enfermos tratados con los medicamentos, en el hogar y en el asilo o casas-hogar (Hayden, 1996). Las variantes resistentes parecen ser patógenas y causan la característica enfermedad incapacitante de la influenza.

Fue por casualidad que se descubrió que la amantadina también es útil para tratar el mal de Parkinson; esta aplicación se expone en el capítulo 20. La amantadina y la rimantadina se han utilizado solas o en combinación con *interferón* y otros fármacos para tratar hepatitis C crónica, con resultados inconstantes (Smith *et al.*, 2004).

Oseltamivir

Propiedades químicas y actividad antivírica. El *carboxilato de oseltamivir* [ácido (3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-acetilamino-5-amino-3(1-etilpropoxil)-1-ciclohexeno-1-carboxílico] es un análogo de estado de transición del ácido siálico, el cual es un potente inhibidor selectivo de las neuraminidasas de los virus de la influenza A y B. Su estructura es:



CARBOXILATO DE OSELTAMIVIR

El fosfato de oseltamivir es un profármaco éster de etilo que carece de actividad antivírica. El carboxilato de oseltamivir tiene espectro y potencia antivíricos similares a las del zanamivir (*véase* más adelante en este capítulo). Inhibe a virus de la influenza A resistente a amantadina y rimantadina, y algunas variedades resistentes a zanamivir.

Mecanismos de acción y de resistencia. La neuraminidasa del virus de la influenza desdobla residuos de ácido siálico terminales, y destruye a los receptores reconocidos por hemaglutinina vírica, que se encuentran sobre la superficie celular, viriones progenie y en secreciones respiratorias (Gubareva *et al.*, 2000). Esta acción enzimática resulta esencial para la liberación de virus a partir de células infectadas. La interacción de oseltamivir con la neuraminidasa causa un cambio de conformación dentro del sitio activo de la enzima, e inhibición de la actividad. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa origina agregación vírica en la superficie celular y diseminación reducida del virus dentro de las vías respiratorias.

Las variedades de influenza seleccionadas *in vitro* para resistencia al oseltamivir contienen mutaciones de hemaglu-

tinina, de neuraminidasa, o de ambas. Las variantes resistentes más frecuentes (mutaciones en las posiciones 292 en N2 y 274 en N1 de las neuraminidasas) reducen el potencial infeccioso y la virulencia en los modelos de animales. Se ha observado que el tratamiento ambulatorio con oseltamivir conlleva cepas resistentes en 0.5% de los adultos y 5.5% de los niños (Roberts, 2001); en los niños hospitalizados la frecuencia es mayor (casi 18%).

Absorción, distribución y eliminación. El fosfato de oseltamivir por vía oral se absorbe pronto (cuadro 49-3) y se desdobla por esterasas en el tubo digestivo o el hígado hacia el carboxilato que tiene actividad antivírica. Las concentraciones sanguíneas bajas de fosfato de oseltamivir son detectables, pero sólo son de 3 a 5% de las del metabolito. Se estima que la biodisponibilidad del carboxilato es cercana a 80% (He *et al.*, 1999). El tiempo hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas del carboxilato es de unas 2.5 a 5 h. Los alimentos no disminuyen la biodisponibilidad, sino que aminoran el riesgo de intolerancia gastrointestinal. Después de dosis de 75 mg, las concentraciones plasmáticas máximas promedian 0.07 μg/ml para el fosfato de oseltamivir y 0.35 μg/ml para el carboxilato. Este último tiene un volumen de distribución similar al del agua extracelular. La concentración en el lavado broncoalveolar en animales y el líquido del oído medio y los senos paranasales de los seres humanos es similar a la concentración plasmática. Después de administración oral, la semivida plasmática del fosfato de oseltamivir es de 1 a 3 h y la del carboxilato varía de 6 a 10 h. Tanto el profármaco como el metabolito activo se eliminan de manera primaria sin cambios por medio de los riñones. El probenecid duplica la semivida plasmática del carboxilato, lo que indica secreción tubular mediante la vía aniónica.

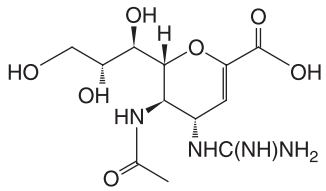
Efectos adversos. El oseltamivir por vía oral guarda relación con náusea, molestias abdominales y, con menor frecuencia, con vómito, probablemente a causa de irritación local. Las molestias gastrointestinales suelen ser leves a moderadas, típicamente se resuelven en uno a dos días a pesar de administración continua, y son prevenibles mediante la administración con alimentos. La frecuencia de ese tipo de molestias es de 10 a 15% cuando el oseltamivir se utiliza para tratar influenza, y menor de 5% cuando se emplea para profilaxia. En un estudio sobre profilaxia en adultos ancianos se informó aumento de la frecuencia de cefalalgia.

El fosfato de oseltamivir y el carboxilato interactúan con el sistema de citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) *in vitro*. Su unión a proteína es baja. Hasta la fecha no se han reconocido interacciones farmacológicas importantes en clínica. Aparentemente el oseltamivir no repercute en la fertilidad ni es teratógeno en los estudios con animales, pero no se sabe si es seguro durante el embarazo (categoría C). Las dosis muy altas se han vinculado a mayor mortalidad, quizá por la mayor concentración en el encéfalo, en ratas no destetadas y no está aprobado en niños menores de un año de edad.

Aplicaciones terapéuticas. El oseltamivir es eficaz en el tratamiento y la prevención de la influenza A y B. El tratamiento de adultos previamente sanos (75 mg cada 12 h durante cinco días) o niños de uno a 12 años (ajustando la dosis según el peso) con influenza aguda reduce uno o dos días la duración de la infección, apresura la recuperación funcional y reduce 40 o 50% el riesgo de padecer complicaciones que obliguen a administrar antibióticos (Cooper *et al.*, 2003; Whitley *et al.*, 2001). El tratamiento reduce a la mitad el riesgo de hospitalización en los adultos (Kaiser *et al.*, 2003). Cuando se utiliza como profilaxia durante la temporada de la influenza, el oseltamivir (75 mg/día en una sola dosis) es eficaz (entre 70 y 90%) para reducir la probabilidad de padecer la infección en adultos activos no vacunados y en residentes de asilos vacunados (Cooper *et al.*, 2003); a corto plazo (siete a 10 días) protege contra la influenza en los contactos domésticos (Hayden *et al.*, 2004).

Zanamivir

Propiedades químicas y actividad antivírica. El zanamivir (ácido 4-guanidino-2,4-didesoxi-2,3-deshidro-*N*-acetil neuramínico) es un análogo del ácido siálico que inhibe de manera potente y específica las neuraminidasas de los virus de la influenza A y B. Dependiendo de la cepa, el zanamivir inhibe de manera competitiva la actividad de neuraminidasa del virus de la influenza en concentraciones de 0.2 a 3 ng/ml pero únicamente en concentraciones 10^6 veces más altas afecta a las neuraminidasas de otros patógenos y fuentes de mamíferos. El zanamivir inhibe la replicación *in vitro* de virus de la influenza A y B, incluso cepas resistentes a amantadina y a rimantadina y algunas variantes con resistencia a oseltamivir. Es activo luego de administración tópica en modelos de influenza en animales. Su estructura es:



ZANAMIVIR

Mecanismos de acción y de resistencia. Al igual que el oseltamivir, el zanamivir inhibe a la neuraminidasa vírica y, así, causa agregación de virus en la superficie celular y reducción de la diseminación de virus dentro de las vías respiratorias (Gubareva *et al.*, 2000).

La selección *in vitro* de virus resistentes al zanamivir guarda relación con mutaciones de la hemaglutinina, de la neuraminidasa, o de ambas, víricas. Las variedades de hemaglutinina por lo general tienen mutaciones en el sitio de unión a receptor, o cerca del mismo, que las hacen menos dependientes de la acción de la neuraminidasa para liberación a partir de células *in vitro*, aunque pueden retener sensibilidad *in vivo*. Las variedades de hemaglutinina muestran resistencia cruzada a otros inhibidores de neuraminidasa. Las variedades de neuraminidasa contienen mutaciones en el sitio activo de la enzima que disminuyen la unión del zanamivir, pero las enzimas alteradas muestran actividad o estabilidad reducida. Las cepas resistentes al zanamivir por lo general tienen menor potencial infeccioso en los animales. Hasta la fecha no se ha observado resistencia al zanamivir en los hospedadores inmunocompetentes, pero en los inmunodeprimidos se han identificado algunos casos (Gubareva *et al.*, 2000).

Absorción, distribución y eliminación. La biodisponibilidad oral del zanamivir es reducida (<5%) (cuadro 49-3) y su presentación comercial es un polvo seco para inhalación oral en un acarreador de lactosa. El dispositivo inhalador patentado para suministrarlo en un cargador de lactosa. Se activa mediante la respiración y exige un paciente cooperador. Después de inhalación del polvo seco, aproximadamente 15% se deposita en la parte baja de las vías respiratorias y 80% en la bucofaringe (Cass *et al.*, 1999). La biodisponibilidad general es de menos

de 20%, y las concentraciones plasmáticas después de dosis inhaladas de 10 mg se sitúan entre 35 y 100 ng/ml en adultos y niños (Peng *et al.*, 2000). Las concentraciones medianas de zanamivir en muestras de esputo inducidas son de 1 336 ng/ml a las 6 h, y de 47 ng/ml a las 24 h después de una dosis única de 10 mg en voluntarios saludables (Peng *et al.*, 2000). La semivida plasmática del zanamivir promedia 2.5 a 5 h después de inhalación por vía oral, pero sólo 1.7 h después de administración intravenosa. Más de 90% se elimina en la orina sin metabolismo reconocido.

Efectos adversos. Los adultos y niños ambulatorios con influenza por lo general toleran bien el zanamivir por vía tópica. Se han informado sibilancias y broncoespasmo en pacientes infectados con virus de la influenza sin enfermedad respiratoria identificada, y han ocurrido deterioros agudos de la función pulmonar, y aun la muerte, en sujetos con asma o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, subyacente. La tolerabilidad en presencia de trastornos broncopulmonares más graves o en pacientes intubados es dudosa. El zanamivir no suele recomendarse para el tratamiento del paciente con un trastorno subyacente de las vías respiratorias (p. ej., asma o neumopatía obstructiva crónica) por el riesgo de provocar efectos adversos graves.

Estudios preclínicos sobre el zanamivir no revelaron pruebas de efectos mutágenos, teratógenos ni oncógenos (categoría C en el embarazo). Hasta la fecha no se han identificado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. El fármaco no disminuye la respuesta inmunitaria a vacuna de la influenza inyectada.

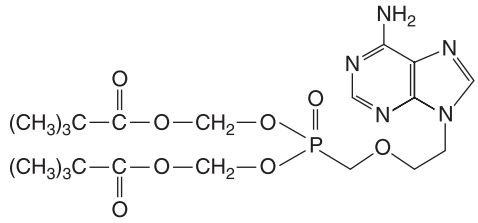
Aplicaciones terapéuticas. El zanamivir inhalado es eficaz para la prevención y el tratamiento de la influenza A y B. El tratamiento oportuno con zanamivir (10 mg cada 12 h durante cinco días) de la influenza febril en los adultos ambulatorios y niños de cinco años y mayores abrevia entre uno y tres días la duración de la enfermedad (Cooper *et al.*, 2003; Hedrick *et al.*, 2000) y en los adultos reduce 40% el riesgo de padecer complicaciones respiratorias que requieran antibióticos (Kaiser *et al.*, 2000). El zanamivir inhalado una vez al día (no intranasal) protege contra la transmisión domiciliaria (Cooper *et al.*, 2003) y cuando se administra por 10 días, protege contra la transmisión domiciliaria de la influenza. El zanamivir intravenoso protege contra la influenza humana experimental, pero no se ha estudiado en el tratamiento de la influenza natural.

MEDICAMENTOS CONTRA LA HEPATITIS

Existen varios medicamentos para el tratamiento de las hepatitis víricas B (HBV) y C (HCV). También se utilizan otros de estos fármacos (p. ej., interferones y *ribavirina*).

Adefovir

Química y actividad antivírica. El *dipivoxilo de adefovir* (9-[2-[bis[(pivaloiloxi)metoxi]fosfinil]metoxil]etil]adenina, bis-POM PMEA) es un profármaco diéster de adefovir, nucleótido de fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Su estructura es la siguiente:



DIPIVOXILO DE ADEFOVIR

In vitro, inhibe a una gran variedad de virus de DNA y RNA, pero su aplicación clínica se limita a las infecciones por HBV (De Clercq, 2003). Su concentración inhibidora de HBV varía de 0.2 a 1.2 μM en cultivo celular y es activo contra cepas de HBV que son resistentes a la lamivudina. El dipivoxilo de adefovir oral inhibe la multiplicación de los hepadnavirus en modelos animales de manera directamente proporcional a la dosis. Las combinaciones *in vitro* de adefovir y lamivudina y otros nucleósidos anti-HBV muestran mayor actividad contra los hepadnavirus (Delaney *et al.*, 2004) y se están llevando a cabo estudios clínicos de tratamiento doble.

Mecanismos de acción y resistencia. El dipivoxilo de adefovir penetra en las células y es desesterificado para formar adefovir. Ciertas enzimas celulares lo convierten en el difosfato, que actúa como inhibidor competitivo de las polimerasas y transcriptasas inversas del DNA vírico respecto del trifosfato de desoxiadenosina y sirve además como interruptor de la cadena de la síntesis de DNA vírico (Cundy, 1999). Su selectividad es secundaria a una mayor afinidad por la polimerasa del DNA de HBV que por las polimerasas celulares. La $t_{1/2}$ del difosfato es prolongada, entre 5 y 18 h, lo que permite administrarlo una vez al día. Se ha observado resistencia al adefovir en una pequeña proporción (casi 4%) de pacientes con infección crónica por HBV durante tres años de tratamiento. Estas cepas poseen mutaciones puntuales singulares en la polimerasa del HBV, pero conservan su sensibilidad a la lamivudina. Todavía no se conocen las consecuencias de esta resistencia.

Absorción, distribución y eliminación. El compuesto original tiene una biodisponibilidad oral reducida (<12%), mientras que el profármaco dipivoxilo se absorbe con rapidez y es hidrolizado por las esterasas del intestino y la sangre hasta formar adefovir con liberación de ácido piválico (Cundy *et al.*, 1995). La biodisponibilidad del adefovir es de 30 a 60%. Después de una dosis de 10 mg de profármaco, la concentración sérica máxima de adefovir es de 0.02 μg/ml y el profármaco ya no es identificable. Los alimentos no modifican la biodisponibilidad. El adefovir tiene una fijación reducida a las proteínas (<5%) y su volumen de distribución es similar al del agua corporal (alrededor de 0.4 L/kg).

El adefovir se elimina sin cambios por excreción renal a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular. Después de la administración oral de dipivoxilo de adefovir, entre 30 y 45% de la dosis se recupera en las primeras 24 h y la $t_{1/2}$ de eliminación del suero varía de 5 a 7.5 h. Cuando la Cl_{Cr} es menor de 50 ml/min es necesario reducir la dosis. El adefovir también se elimina por hemodiálisis, pero no se conocen los efectos de la diálisis peritoneal ni de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética.

El ácido piválico es un producto del metabolismo de dipivoxilo de adefovir que puede reducir la concentración de carnitina libre. Aunque se ha administrado L-carnitina en algunos estudios de VIH, por lo general no se recomiendan los suplementos de esta sustancia cuando se utiliza la dosis habitual de dipivoxilo de adefovir para la infección crónica por virus de la hepatitis B.

Efectos adversos. El dipivoxilo de adefovir es nefrotóxico y causa disfunción tubular que es directamente proporcional a la dosis y se manifiesta por hiperazoemia e hipofosfatiemia, acidosis, glucosuria y proteinuria que suelen ser reversibles varios meses después de suspenderlo. La dosis inferior (10 mg/día) utilizada en la hepatitis B crónica tiene algunos efectos adversos (p. ej., cefalalgia, molestia abdominal, diarrea y astenia) y sus efectos nefrotóxicos son insignificantes si se le compara con una dosis del triple (Hadziyannis *et al*., 2003; Marcellin *et al.*, 2003). Los efectos adversos motivan la interrupción prematura en 2% de los casos. Después de administrarlo durante dos años, el riesgo de que la creatinina sérica se eleve a más de 0.5 mg/100 ml es de 2%, pero aumenta todavía más en los pacientes con insuficiencia renal. Este medicamento se transporta de manera eficiente hasta el epitelio tubular por medio de un transportador humano de aniones orgánicos sensible al probenecid (*human organic anion transporter*, hOAT1) y es probable que los efectos inhibidores del difosfato en la adenilciclasa renal contribuyan a sus efectos nefrotóxicos. En algunos pacientes que suspenden el adefovir y otros tratamientos contra HBV la hepatitis se exacerba. Es necesario vigilarlos y reanudar el tratamiento antivírico en caso necesario.

A la fecha no se han observado interacciones farmacológicas importantes, si bien es posible que los medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa reduzcan la eliminación de adefovir. El *ibuprofén* aumenta de manera moderada la exposición al adefovir. Cuando se combina adefovir con análogos de los nucleósidos u otros antirretrovíricos aumenta el riesgo de padecer acidosis láctica y esteatosis.

El adefovir es genotóxico y las dosis altas originan nefropatía tubular renal, hepatotoxicosis y efectos adversos en los tejidos linfoides en animales. Este fármaco carece de efectos adversos en el aparato reproductivo, pero las dosis altas por vía intravenosa causan alteraciones tanto maternas como embrionarias con malformaciones fetales en las ratas (categoría C del embarazo)

Aplicaciones terapéuticas. El dipivoxilo de adefovir está autorizado para el tratamiento de la hepatitis B crónica. En los pacientes con hepatitis B crónica con antígeno e de HBV (*HBV e-antigen*, HbeAg), el dipivoxilo de adefovir (10 mg/día) reduce más de 100 veces el DNA vírico sérico y, en 50% de los casos, mejora la histología hepática y normaliza la concentración de aminotransferasa hacia las 48 semanas (Marcellin *et al.*, 2003). El tratamiento continuo conlleva normalización progresiva de la aminotransferasa y seroconversión de HbeAg (De Clercq, 2003). En los pacientes con hepatitis B sin HbeAg el adefovir produce cambios bioquímicos e histológicos similares (Hadziyannis *et al.*, 2003). En algunos pacientes la cirrosis presenta cierta regresión.

En los pacientes con hepatitis B resistente a la lamivudina, el dipivoxilo de adefovir reduce la concentración sérica de DNA vírico, pero la lamivudina sola o combinada con adefovir carece de eficacia (Peters *et al.*, 2004). En caso de VIH y hepatitis B resistente a la lamivudina, el dipivoxilo de adefovir (10 mg/día) reduce en grado considerable la concentración de DNA vírico (Benhamou *et al.*, 2001) y además se ha utilizado con éxito en los pacientes con hepatitis B resistente a la lamivudina antes y después del trasplante hepático. Se están estudiando la duración óptima del tratamiento, los posibles efectos a largo plazo en las complicaciones de la infección por HBV y el uso combinado con otros antivíricos.

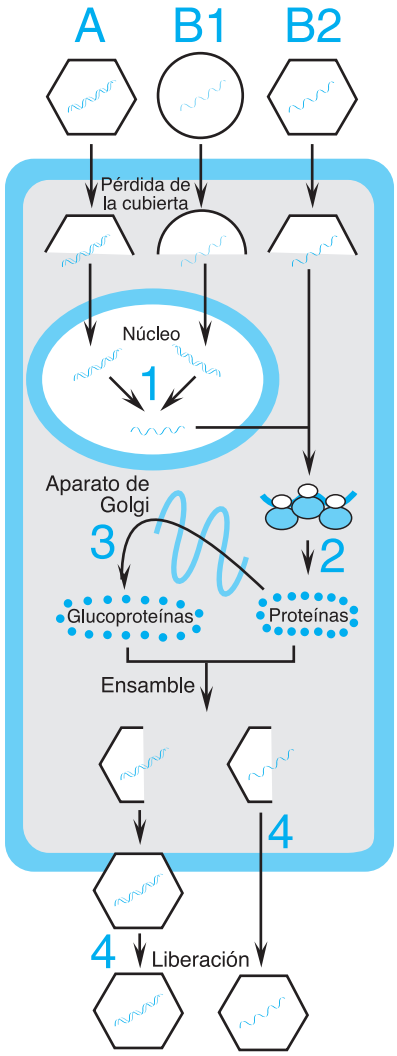
Interferones

Clasificación y actividad antivírica. Los interferones (IFN) son citocinas potentes con actividades antivíricas, inmunomoduladora y antiproliferativa (Samuel, 2001; Biron, 2001) (*véase* cap. 52); las proteínas mencionadas son sintetizadas por células que reaccionan a diversos factores inductores y, a su vez, ocasionan cambios bioquímicos que culminan en actividad antivírica en las células. Se han identificado tres clases principales de interferones humanos, con notable actividad antivírica: α (más de 18 especies individuales), β y γ. Los interferones α recombinantes que se utilizan en el humano (cuadro 49-2) son proteínas no glucosiladas de 19 500 daltones aproximadamente.

Los interferones α y β pueden ser producidos por casi todas las células por reacción a infección vírica y otros estímulos que incluyen RNA de doble cordón de algunas citocinas (como interleucina 1, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral α). La producción de interferón γ se limita a linfocitos T, y células y toxinas naturales que reaccionan a estímulos antigénicos, mitógenos y citocinas específicas. Los interferones α y β muestran acciones antivírica y antiproliferativa; estimulan la actividad citotóxica de los linfocitos, los linfocitos citolíticos naturales y los macrófagos, y regulan en dirección ascendente los antígenos del complejo de histocompatibilidad principal (*major histocompatibility complex*, MHC) clase I y otros marcadores de superficie. El interferón γ tiene menos actividad antivírica pero efectos inmunorreguladores más potentes, en particular activación de macrófagos, expresión de MHC de clase II y mediación de respuestas inflamatorias locales.

Casi todos los virus de animales son inhibidos por las acciones antivíricas de interferones, aunque muchos de los que tienen DNA son relativamente insensibles. Existen notables diferencias de potencia en diferentes virus y sistemas de cuantificación. La actividad biológica del interferón, por lo general, se mide en términos de sus efectos antivíricos en cultivo celular y casi siempre se expresa en unidades internacionales (UI) en relación con estándares de referencia.

Mecanismos de acción. Después de adherirse a receptores celulares específicos, los interferones activan la vía de transducción de señales JAK-STAT y originan la translocación nuclear de un complejo de proteínas celular que se une a genes que contienen un elemento de respuesta específico para interferón. Éste, a su vez, induce la síntesis de más de dos docenas de proteínas que contribuyen a la resistencia vírica gobernada a distintas fases de penetración vírica (Samuel, 2001; Der *et al.*, 1998) (fig. 49-3). El principal efecto inhibidor para muchos virus es la inhibición de la síntesis proteínica. Algunas de las proteínas inducidas por IFN son la sintetasa de 2′-5′-oligoadenilato [2-5(A)] y una cinasa de proteínas, cualesquiera de las cuales puede inhibir la síntesis proteínica en presencia de RNA de doble hélice. La sintetasa de 2-5(A) produce oligómeros de adenilato que activan a una endorribonucleasa celular latente (RNasa L) para segmentar



Virus

A. DNA

B. RNA

1. Ortomixovirus y retrovirus
2. Picornavirus y casi todos los virus de RNA

Efectos del interferón

1. Inhibición de la transcripción

Activa a las proteínas de células específicas bloquea la síntesis de mRNA

2. Inhibición de la traducción

Activa la metilasa, de manera que bloquea la metilación de la envoltura de mRNA

Activa la sintetasa de 2′5′oligoadenilato → 2′5′A → inhibe el corte y empalme de mRNA y activa a RNasa L → desdobla RNA vírico

Activa la proteincinasa P1 → bloquea la función de eIF-2α → bloquea el comienzo de la traducción de mRNA

Activa la fosfodiesterasa → bloquea la función de tRNA

3. Inhibición del procesamiento de proteína

Inhibe la glucosiltransferasa → reduce la glucosilación de proteína

4. Inhibición de la maduración de virus

Inhibe la glucosiltransferasa → reduce la maduración de glucoproteína

Causa cambios en la membrana → bloquea la gemación

Figura 49-3. ***Actividad antivírica mediada por interferón que ocurre por múltiples mecanismos.*** La adherencia del IFN a moléculas específicas de receptores superficiales en la célula le "indica" que produzca diversas proteínas antivíricas. Las fases de la replicación vírica, que son inhibidas por diversas proteínas antivíricas inducidas por interferón, se muestran en el esquema. Muchas de ellas actúan para bloquear la traducción de proteínas víricas (mecanismo 2), pero también afecta a otras fases de la replicación del virus (mecanismos 1, 3 y 4). Está en estudio la intervención de esos mecanismos en otras actividades de los interferones. *Claves:* IFN, interferón; mRNA, RNA mensajero; Mx, proteína celular específica; tRNA, RNA de transferencia; RNasa L, endorribonucleasa celular latente; 2′5′A, 2′-5′ oligoadenilatos; eIF-2α, factor inductor de la síntesis proteínica. (Con autorización de Baron *et al.*, 1992.)

RNA tanto celulares como víricos de una sola hélice. La proteincinasa fosforila selectivamente e inactiva a una proteína que participa en la síntesis proteínica, factor de iniciación eucariótica 2 (*eukaryotic initiation factor 2*, eIF-2). La proteincinasa inducida por IFN también es un efector importante de la apoptosis. Además, el IFN induce a una fosfodiesterasa que segmenta una porción de RNA de transferencia y de esta manera impide la prolongación del péptido. Inhibe a los virus en diversas etapas y el principal efecto inhibidor difiere en las distintas familias de virus. Algunos pueden contrarrestar los efectos del IFN bloqueando la producción o la actividad de determinadas proteínas inducidas por IFN. Por ejemplo, la resistencia de IFN en la hepatitis C se atribuye, entre otros mecanismos, a la inhibición de la cinasa de proteínas inducida por interferón.

Se han observado interacciones complejas entre interferones y otros componentes del sistema inmunitario, de modo que los interferones pueden aminorar las infecciones víricas al ejercer efectos antivíricos directos, al modificar la respuesta inmunitaria de infección o al generar ambas funciones (Biron, 2001). Por ejemplo, la expresión de los antígenos de histocompatibilidad principal inducida por el interferón puede contribuir a las acciones antivíricas de esta sustancia e intensificar los efectos líticos de los linfocitos T citotóxicos. A la inversa, los interferones pueden mediar algunos de los síntomas generalizados propios de las infecciones por virus y

contribuir al daño hístico mediado por mecanismos inmunitarios en algunos trastornos víricos.

Absorción, distribución y eliminación. La administración oral no origina una concentración identificable de IFN en el suero ni aumento de la actividad de la sintetasa de 2-5(A) en los mononucleares de sangre periférica (utilizados como indicadores de la actividad biológica del IFN) (Wills, 1990). Después de aplicación intramuscular o subcutánea de interferón α, la absorción excede de 80%. Los valores plasmáticos dependen de la dosis y alcanzan su punto máximo a las 4 a 8 h para volver a las cifras iniciales entre 18 y 36 h. Las cifras de sintetasa de 2-5(A) en mononucleares de sangre periférica, que se han usado como marcadores de la actividad biológica de los interferones, muestran incrementos que comienzan a las 6 h y duran hasta cuatro días después de una sola inyección. Un estado antivírico en los mononucleares de sangre periférica alcanza su punto máximo a las 24 h y luego disminuye lentamente a las cifras previas basales a los seis días de la inyección. Las aplicaciones intramuscular y subcutánea del interferón β producen valores insignificantes en plasma aun cuando puede haber aumento en los valores de sintetasa de 2-5(A). Después de administración sistémica se detectan cifras reducidas de interferón en secreciones de vías respiratorias, líquido cefalorraquídeo (LCR), ojos y cerebro.

Los interferones inducen efectos biológicos perdurables, de modo que no es fácil predecir sus actividades a partir de los parámetros farmacocinéticos usuales. Después de aplicación intravenosa, la eliminación del interferón desde el plasma se produce de una manera multiexponencial y compleja (Bocci, 1992). Con una dosis subcutánea o intramuscular, la $t_{1/2}$ plasmática de eliminación del IFN-α varía de 3 a 8 h. Su eliminación de la sangre depende de su distribución en los tejidos, la captación celular y el catabolismo principalmente en el riñón y el hígado. Se excretan cantidades insignificantes en la orina. La eliminación de IFN-α2 disminuye entre 64 y 79% en los pacientes con hemodiálisis.

La adherencia de las proteínas del IFN a las moléculas grandes e inertes de polietilenglicol (PEG) (pegilación) reduce la rapidez de absorción, disminuye la eliminación y proporciona una concentración sérica más alta y prolongada que permite administrarla una vez por semana (Bruno *et al.*, 2004). Existen dos IFN pegilados en el comercio: *peginterferón alfa-2a* y *peginterferón alfa-2b*. PegIFN alfa-2b posee un PEG tipo cadena recta de 12 000 daltones que prolonga la $t_{1/2}$ en el plasma de unas 2 o 3 h hasta cerca de 30 a 54 h (Glue *et al.*, 2000). PegIFN alfa-2a consta de un derivado éster de PEG de cadena ramificada de 40 000 Da unido a IFN-α2a y tiene una $t_{1/2}$ en el plasma de 80 a 90 h. PegIFN alfa-2a es más estable y se comercializa en solución, mientras que pegIFN alfa-2b se debe reconstituir antes de utilizarlo. La concentración sérica máxima de pegIFN alfa-2a se alcanza unas 120 h después de administrar la dosis y permanece identificable durante el intervalo semanal hasta la dosis siguiente (Bruno *et al.*, 2004); la concentración constante se produce entre cinco y ocho semanas después de iniciar las dosis semanales (Keating y Curran, 2003). Los niveles séricos máximos de pegIFN alfa-2a se alcanzan entre 15 y 44 h después de administrar la dosis y descienden entre 96 y 168 h después. Estas diferencias farmacocinéticas explican las diferencias en la actividad antivírica (Bruno *et al.*, 2004). El tamaño de PEG es directamente proporcional a la $t_{1/2}$ en el plasma e inversamente proporcional a la eliminación renal. Cerca de 30% de pegIFN alfa-2b se elimina por vía renal; pegIFN alfa-2a se elimina principalmente a través del hígado. En caso de nefropatía terminal está indicado reducir la dosis de ambos IFN pegilados.

Efectos adversos. La inyección de 1 a 2 millones de unidades (MU) de interferón o más, por lo general conlleva un síndrome de tipo gripal agudo que comienza horas después de la aplicación. El cuadro incluye fiebre, escalofríos, cefalalgia, mialgias, artralgias, náusea, vómito y diarrea (Dusheiko, 1997). La fiebre muestra involución dentro de las 12 h. Poco a poco surge tolerancia en casi todos los enfermos. Las manifestaciones febriles pueden ser moderadas si previamente se administran algunos antipiréticos. Incluso 50% de los pacientes que reciben interferón intralesional contra las verrugas genitales sufre al principio el cuadro de tipo gripal y también las molestias en el sitio de la inyección, y leucopenia.

Los efectos tóxicos que más limitan la dosis de dicho interferón sistémico son mielosupresión con granulocitopenia y trombocitopenia; neurotoxicosis, la cual se manifiesta por somnolencia, confusión, perturbaciones conductuales y, en raras ocasiones, convulsiones, neurastenia debilitante con fatiga y reducción de peso, trastornos autoinmunitarios, entre ellos tiroiditis y, con poca frecuencia, efectos cardiovasculares con hipotensión y taquicardia. El riesgo de depresión es aparentemente mayor en los pacientes con hepatitis C crónica que en los sujetos con hepatitis B crónica (Marcellin *et al.*, 2004). También a veces se observan incrementos en los valores de enzimas hepáticas y triglicéridos, alopecia, proteinuria e hiperazoemia, nefritis intersticial, formación de autoanticuerpos y hepatotoxicosis. La alopecia y los cambios de personalidad son frecuentes en niños tratados con interferón (Sokal *et al.*, 1998). La aparición de anticuerpos neutralizantes séricos a los interferones exógenos a veces conlleva pérdida de la reactividad clínica. El interferón puede disminuir la fertilidad y no se ha definido su inocuidad en embarazadas (categoría C del embarazo).

El IFN reduce el metabolismo de varios medicamentos a través de las CYP hepáticas y aumenta en grado considerable la concentración de otros como la teofilina. Además, aumenta los efectos adversos hematológicos de ciertos fármacos como zidovudina y ribavirina y los efectos neurotóxicos y cardiotóxicos de otros medicamentos.

Los interferones pegilados son tan bien tolerados como los IFN tradicionales, con un índice de incumplimiento del régimen de 2 a 11%, pero quizá la frecuencia de fiebre, náusea, inflamación en el sitio de la inyección y neutropenia es un poco mayor. Ciertas anormalidades de laboratorio como neutropenia acentuada y la necesidad de modificar la dosis son mayores en los pacientes con VIH concomitante (Torriani, 2004).

Aplicaciones terapéuticas. Los interferones recombinante, natural y pegilado están aprobados en Estados Unidos, con base en el tipo de interferón específico para el tratamiento del condiloma acuminado, las hepatitis crónicas C y B, el sarcoma de Kaposi en sujetos infectados por VIH, otros cánceres y esclerosis múltiple.

Virus de la hepatitis B. En sujetos con hepatitis crónica de tipo B, la administración parenteral de los diversos interferones ha producido desaparición del DNA del virus de la hepatitis B (HBV); decremento o ausencia del antígeno e HBV (HBeAg), y aparición de anticuerpos contra HBe, así como mejoría en el cuadro bioquímico e histológico en 25 a 50% de los pacientes. Las respuestas duraderas obligan a usar dosis moderadamente altas de interferón y administrarlas por tiempo prolongado (alrededor de 5 MU/día o 10 MU en adultos y 6 MU/m^2 en niños tres veces por semana durante cuatro a seis meses) (Sokal, *et al.*, 1998). En casi todos los pacientes disminuyen a muy corto plazo las actividades de las polimerasas de DNA y HBV en plasma, pero la desaparición completa sólo en cerca de 33% o menos. Las concentraciones séricas bajas de DNA de HBV antes del tratamiento, y las cifras altas de aminotransferasa, son factores predictivos de respuesta. Las respuestas sostenidas son poco frecuentes en quienes tienen infección adquirida de manera vertical, positividad contra HBe, o inmunosupresión concurrente debida a VIH. PegIFN alfa-2a parece ser superior al IFN alfa-2a convencional en los pacientes con HbeAg (Cooksley *et al.*, 2003) y el tratamiento (180 mg por semana durante 24 semanas) normaliza a las aminotransferasas en 60% de los casos y suprime la carga vírica de manera sostenida en 20% de los pacientes sin HbeAg (Marcellin *et al.*, 2004). Las respuestas con seroconversión a anti-HBe por lo general se relacionan con aumentos de transaminasa y a menudo con una enfermedad parecida a hepatitis durante el segundo o tercer mes de tratamiento,

probablemente vinculadas con eliminación inmunitaria de hepatocitos infectados. El interferón en dosis altas puede causar mielosupresión y deterioro clínico en quienes tienen enfermedad hepática descompensada.

Las remisiones en la hepatitis B crónica inducidas por el interferón persisten en más de 80% de los pacientes tratados; suelen ir seguidas de pérdida del antígeno de superficie de HBV (*HBV surface antigen*, HbsAg), mejoría o estabilización histológica, riesgo disminuido de complicaciones relacionadas con el hígado y mortalidad (Lau *et al.*, 1997). El interferón puede tener efecto beneficioso en el síndrome neurótico y en la glomerulonefritis relacionados con HBV en algunos enfermos. En cerca de 50% de las infecciones crónicas por virus de la hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV) se hallan efectos antivíricos y mejoría, pero es frecuente la recidiva, salvo que desaparezca el antígeno HbsAg. El interferón al parecer no es beneficioso en las infecciones agudas por hepatitis D (HDV) o virus de la hepatitis B.

Virus de la hepatitis C. En la hepatitis C crónica, la monoterapia con IFN alfa-2b (3 MU tres veces por semana) normaliza la aminotransferasa y provoca desaparición del RNA vírico en 50 a 70% de los casos, pero el índice de recidivas es alto y la remisión virológica sostenida (ausencia de RNA de HCV) se logra únicamente en 10 a 25% de los pacientes. Las respuestas víricas sostenidas conllevan mejoría histológica prolongada y quizás un menor riesgo de padecer carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática (Coverdale *et al.*, 2004). Tanto el genotipo vírico como el tratamiento previo del RNA inciden en la respuesta al tratamiento, pero el mejor factor predictivo de una respuesta sostenida es la rápida eliminación del virus. La falta de una pronta respuesta vírica (RNA de HCV indetectable o reducción $\geq 2 \log_{10}$ en comparación con la basal a las 12 semanas) significa ausencia de una respuesta vírica sostenida con el tratamiento continuo (Seeff y Hoofnagle, 2002). Los pacientes que no responden a este tratamiento tampoco lo hacen a una nueva monoterapia con IFN, pero suelen responder a la combinación de IFN pegilado y ribavirina, al igual que aquellos con recidivas (*véase* más adelante en este capítulo). El tratamiento con IFN también mejora la crioglobulinemia y glomerulonefritis por HCV. Asimismo, la administración de IFN durante la hepatitis C aguda reduce el peligro de cronicidad (Alberti *et al.*, 2002).

Los IFN pegilados son superiores a la monoterapia convencional con IFN tres veces por semana para inducir remisiones sostenidas en los pacientes sin tratamiento previo. La monoterapia con pegIFN alfa-2a (180 μg por semana durante 48 semanas) o con pegIFN alfa-2b (dosis ajustada al peso de 1.5 μg/kg por semana) se relaciona con respuesta sostenida en 30 a 39% de los casos, incluso en pacientes cirróticos estables (Heathcote *et al.*, 2000) y es una opción de tratamiento en los que no pueden tomar rivabirina. Están en curso estudios de monoterapia de mantenimiento prolongada (de cuatro años) para aplicarse en pacientes que no responden a la combinación de IFN y ribavirina.

La eficacia de los IFN convencionales y pegilados se incrementa al añadir ribavirina al esquema de tratamiento, ante todo en las infecciones por el genotipo 1 y 4. El esquema de combinación consistente en pgIFN alfa-2a (180 μg una vez a la semana en un lapso de 48 semanas) y ribavirina (1 000 a 1 200 mg/día divididos en varias dosis) ofrece un índice más alto de respuesta vírica sostenida que las combinaciones de IFN-ribavirina en pacientes sin tratamiento previo (Fried *et al.*, 2002). Los esquemas más breves (24 semanas) con una dosis reducida de ribavirina (800 mg/día) son eficaces en las infecciones por genotipos 2 y 3, pero en los genotipos 1 y 4 se requiere un tratamiento prolongado y una dosis alta de ribavirina (Hadziyannis *et al.*, 2004). Entre 15 y 20% de los pacientes que no responden a la combinación de IFN-ribavirina presenta una respuesta sostenida a la combinación de pegIFN-ribavirina. En los pacientes que no logran adquirir una respuesta vírica sostenida algunas veces se observa mejoría histológica. En los casos de cirrosis compensada, el tratamiento a menudo revierte los cambios cirróticos y quizá reduce el riesgo de carcinoma hepatocelular (Poynard *et al.*, 2002).

Papilomavirus. En los condilomas acuminados (verrugas genitales) refractarios, la inyección intralesional de diversos IFN tanto naturales como recombinantes produce desaparición completa de las verrugas inyectadas en 36 a 62% de los pacientes, si bien se da preferencia a otros tratamientos (Wiley *et al.*, 2002). En 20 a 30% de los pacientes hay recidiva. Algunas verrugas vulgares responden a la aplicación de IFN en la lesión. La administración intramuscular o subcutánea produce cierta regresión en el tamaño de la verruga, pero tiene más efectos adversos. El IFN por vía general ofrece beneficios adicionales en la papilomatosis laríngea juvenil y en el tratamiento de las enfermedades laríngeas en pacientes mayores.

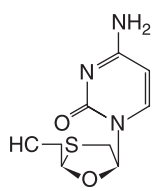
Otros virus. Se ha demostrado que los interferones poseen efectos víricos, clínicos y de ambos tipos en infecciones por virus herpéticos que incluyen infecciones genitales por HSV, el herpes zoster generalizado en cancerosos o ancianos y las infecciones por CMV en pacientes que han recibido un riñón en injerto. Sin embargo, en términos generales, el interferón conlleva más efectos adversos y menores beneficios clínicos que los tratamientos antivíricos habituales. Las combinaciones de aplicación local de interferón y trifluridina parecen ser activas en infecciones por HSV mucocutáneas resistentes a fármacos.

En personas infectadas por VIH, los interferones han tenido efectos antirretrovíricos. Sin embargo, en la infección en etapa avanzada la combinación de zidovudina e interferón produce un beneficio apenas transitorio y una toxicidad hematológica excesiva. El interferón α (3 MU tres veces por semana) es eficaz para tratar la trombocitopenia por VIH resistente a la zidovudina.

Excepto en el caso de los adenovirus, el interferón posee actividad antivírica de amplio espectro contra virus respiratorio *in vitro*. Sin embargo, la administración profiláctica intranasal de interferón α protege sólo contra resfriados rinovíricos; su uso a largo plazo ha sido frenado por la aparición de efectos adversos en las vías nasales. El interferón intranasal resulta eficaz en la terapéutica en casos de resfriados establecidos de causa rinovírica. En administración sistémica, el IFN-α puede ser útil en el tratamiento inicial del SARS (Loutfy *et al.*, 2003).

Lamivudina

Propiedades químicas y actividad antivírica. La lamivudina, el enantiómero (−) de la 2′,3′-didesoxi-3′tiacitidina, es un análogo nucleósido que inhibe a la transcriptasa inversa del VIH y a la polimerasa de DNA del HBV. Su uso como antirretrovírico se comenta a profundidad en el capítulo 50. Inhibe la replicación de HBV *in vitro* hacia 50% en concentraciones de 4 a 7 ng/ml, con citotoxicidad celular insignificante. Las enzimas celulares convierten a la lamivudina en el trifosfato, que inhibe de manera competitiva a la polimerasa de DNA del HBV, y causa terminación de la cadena. La $t_{½}$ intracelular del trifosfato promedia 17 a 19 h en células infectadas por HBV, de modo que es posible la administración a intervalos largos.



LAMIVUDINA

Mecanismos de acción y resistencia. El trifosfato de lamivudina es un inhibidor potente de la polimerasa de DNA y

la transcriptasa inversa de HBV y la vía oral es activa en modelos animales de infección por hepadnavirus. Si se combina con adefovir o penciclovir, aumenta la actividad antivírica de la lamivudina contra los hepadnavirus. Ciertas mutaciones puntuales en el motivo *YMDD* de la polimerasa de DNA de HBV provocan una reducción de 40 a 10^4 mayor *in vitro* (Ono *et al.*, 2001). La resistencia a la lamivudina confiere resistencia cruzada a fármacos similares, como *emtricitabina* y *clevudina* y a menudo conlleva la mutación no *YMDD* que confiere resistencia cruzada al famciclovir. El virus de la hepatitis B resistente a la lamivudina sigue siendo sensible al adevofir y parcialmente al entecavir (Ono *et al.*, 2001). Los virus con mutaciones *YMDD* tienen una menor capacidad de multiplicación *in vitro* que el HBV original. No obstante, la resistencia a la lamivudina conlleva una concentración alta de DNA vírico, menor probabilidad de eliminar al HbeAg o de seroconversión, exacerbaciones de hepatitis, fibrosis progresiva y pérdida del injerto en los receptores de trasplantes (Dienstag *et al.*, 2003; Lai *et al.*, 2002).

Absorción, distribución y eliminación. Después de administración oral, la lamivudina se absorbe rápidamente, con biodisponibilidad cercana a 80% en adultos (Johnson *et al.*, 1999). Las concentraciones plasmáticas máximas se ubican alrededor de 1 000 ng/ml después de dosis de 100 mg. La lamivudina se distribuye ampliamente en un volumen comparable al del agua corporal total. La $t_{½}$ plasmática promedia 9 h y alrededor de 70% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. Alrededor de 5% se metaboliza hacia un metabolito *trans*-sulfóxido inactivo. En niños con infección por HBV, las dosis de 3 mg/kg/día proporcionan exposición plasmática y concentraciones plasmáticas en el punto más bajo comparables a las que se observan en adultos que reciben 100 mg/día (Sokal *et al.*, 2000). En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 ml/min) está indicado reducir la dosis. El *trimetoprim* disminuye la depuración renal de lamivudina.

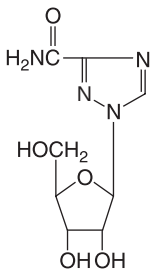
Efectos adversos. En las dosis utilizadas para tratar la hepatitis B crónica, la lamivudina es bastante bien tolerada. Es más frecuente observar elevación de la aminotransferasa en los pacientes que reciben lamivudina y cerca de 15% de los pacientes manifiesta elevación de la aminotransferasa (>500 UI/ml) después de suspender el tratamiento.

Aplicaciones terapéuticas. La lamivudina está aprobada para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y niños. En los adultos, la dosis de 100 mg/día durante un año suprime la concentración de DNA vírico, normaliza la aminotransferasa en 41% o más de los casos y reduce la inflamación hepática en más de 50% de los pacientes (Dienstag *et al.*, 1999; Lai *et al.*, 2002). La seroconversión con anticuerpos contra HbeAg ocurre en menos de 20% de los receptores a un año. En los niños de dos a 17 años de edad, la lamivudina (3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg durante un año) normaliza la aminotransferasa en 50% y provoca seroconversión a anti-Hbe en 20% de los casos (Jonas *et al.*, 2002). Cuando no surgen cepas resistentes, el tratamiento prolongado suprime de manera sostenida el DNA vírico, mejora la histología e incrementa la proporción de pacientes que experimentan una respuesta virológica (ausencia de HbeAg y DNA vírico indetectable). El tratamiento prolongado reduce a la mitad el riesgo de deterioro clínico y carcinoma hepatocelular en los pacientes con fibrosis o cirrosis avanzada (Liaw *et al.*, 2004). No obstante, la frecuencia de cepas resistentes a la lamivudina aumenta con la administración continua del fármaco y se ha observado una frecuencia de 38, 53 y 67% después de dos, tres y cuatro meses de tratamiento, respectivamente (Liaw *et al.*, 2004). El riesgo de desarrollar resistencia es mayor después de un trasplante y en pacientes con HBV y virus de la inmunodeficiencia humana.

La combinación de IFN o pegIFN alfa-2a con lamivudina no ha mejorado de manera constante las respuestas en los pacientes con HbeAg. La adición de lamivudina al tratamiento con pegIFN alfa-2a durante un año no mejora el índice de respuesta posterapéutica en los pacientes sin HbeAg (Marcellin *et al.*, 2004). En casos de coinfección por VIH y HBV, las dosis más altas de lamivudina tienen efectos antivíricos y provocan a veces seroconversión anti-Hbe. La administración de lamivudina antes y después de un trasplante hepático suprime en ocasiones la hepatitis B recurrente.

Ribavirina

Propiedades químicas y actividad antivírica. La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo del nucleósido purínico con una base modificada y D-ribosa como azúcar.



RIBAVIRINA

La ribavirina inhibe la multiplicación *in vitro* de una gran variedad de virus de RNA y DNA, como ortomixovirus, paramixovirus, arenavirus, bunyavirus y flavivirus. *In vitro*, las concentraciones inhibidoras varían de 3 a 10 μg/ml en los virus de la influenza, parainfluenza y virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV). Concentraciones semejantes pueden bloquear de manera reversible la síntesis de macromoléculas y la proliferación de células sanas y suprimir las respuestas de linfocitos, y alterar los perfiles de citocina *in vitro.*

Mecanismos de acción y resistencia. No se han definido con exactitud los mecanismos antivíricos de la ribavirina, pero dependen de una alteración de los fondos comunes de nucleótidos celulares y de inhibición de la síntesis de RNA mensajero (mRNA) vírico (Tam *et al.*, 2002). Las enzimas de la célula hospedadora median la fosforilación intracelular hasta la forma de derivados monofosfato, difosfato y trifosfato. En las células sanas y en las infectadas por RSV, el derivado predominante (más de 80%) es el trifosfato que tiene una semivida intracelular menor de 2 horas.

El monofosfato de ribavirina bloquea en forma competitiva a la deshidrogenasa de inosina-5′-fosfato celular e interfiere en la síntesis de trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP), y con ello la síntesis de ácidos nucleicos, en términos generales. El trifosfato de ribavirina también divide en forma competitiva a la cubierta 5′ de mRNA vírico

que depende de GTP y, de manera específica, la actividad de la transcriptasa del virus de la influenza. La ribavirina actúa en múltiples sitios y algunos de ellos (p. ej., la inhibición de la síntesis de GTP) pueden potenciar a otros (p. ej., el bloqueo de las enzimas que dependen de GTP). Además, la ribavirina acentúa la mutagénesis vírica de tal manera que en algunos virus inhibe su multiplicación, lo que corresponde a la llamada mutagénesis mortal (Hong y Cameron, 2002).

Todavía no se demuestra el surgimiento de resistencia vírica a la ribavirina en la mayor parte de los virus, pero se ha observado en Sindbis y HCV (Young *et al.*, 2003); ha sido posible seleccionar células que no la fosforilan hasta su forma activa.

Absorción, distribución y eliminación. La ribavirina es captada de manera activa por transportadores de nucleósido gastrointestinales ubicados en la parte proximal del intestino delgado y la biodisponibilidad por vía oral es cercana a 50% (Glue, 1999). Hay acumulación extensa en el plasma y se alcanza estado estable en unas cuatro semanas. Los alimentos elevan en grado considerable la concentración en plasma, de manera que tal vez sea prudente tomar el medicamento con ellos (Glue, 1999). Después de dosis orales únicas o múltiples de 600 mg, las concentraciones plasmáticas máximas son de 0.8 y 3.7 μg/ml, respectivamente. Luego de aplicar por vía intravenosa 1 000 y 500 mg, las cifras plasmáticas son en promedio de 24 y 17 μg/ml, respectivamente. Con la administración en aerosol, los valores plasmáticos aumentan con el tiempo de exposición y varían de 0.2 a 1.0 μg/ml después de cinco días (Englund *et al.*, 1994). Las cantidades del fármaco en las secreciones de vías respiratorias son mucho más altas, pero varían hasta por 1 000 tantos.

El volumen aparente de distribución de la ribavirina es considerable (alrededor de 10 L/kg), gracias a su captación celular. Su fijación a las proteínas plasmáticas es insignificante. La eliminación de la ribavirina es compleja. La $t_{1/2}$ aumenta hasta 200 a 300 h cuando la concentración es constante. Los eritrocitos concentran al trifosfato de ribavirina; el fármaco abandona al glóbulo rojo en forma gradual, con una $t_{1/2}$ aproximada de 40 días. Las principales vías de eliminación de la ribavirina y sus metabolitos son el metabolismo hepático y la excreción renal. La primera de tales opciones comprende desribosilación e hidrólisis para producir triazol carboxamida. La depuración de ribavirina disminuye tres veces en personas con insuficiencia renal avanzada (Cl_{cr} de 10 a 30 ml/min); el fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina de menos de 50 ml/minuto.

Efectos adversos. La ribavirina en aerosol puede causar irritación leve de conjuntiva, exantema, jadeo transitorio y deterioro reversible ocasional de la función pulmonar. Cuando se utiliza con ventilación mecánica, se requieren modificaciones del equipo y vigilancia frecuente, a fin de evitar taponamiento de las válvulas del ventilador y de la tubería con el fármaco. Se recomienda aplicar técnicas para reducir la exposición ambiental de trabajadores del cuidado de la salud (Shults *et al.*, 1996).

En administración sistémica causa anemia reversible relacionada con la dosis, debido a hemólisis extravascular y supresión de la médula ósea. Ocurren aumentos relacionados de los recuentos de reticulocitos y de las concentraciones séricas de bilirrubina, hierro y ácido úrico. Las cifras altas de trifosfato de ribavirina pueden causar daño oxidativo de membranas, lo que da pie a eritrofagocitosis por el sistema reticuloendotelial. La administración intravenosa rápida puede causar temblores. Alrededor de 20% de los pacientes con hepatitis C crónica que reciben tratamiento combinado con interferón y ribavirina suspende en etapas tempranas la terapéutica debido a efectos secundarios. Además de toxicidad por interferón, la ribavirina por vía oral aumenta el riesgo de fatiga, tos, exantema, prurito, náusea, insomnio, disnea, depresión y, en particular, anemia. Los estudios preclínicos indican que es teratógena, embriotóxica, oncógena y posiblemente gonadotóxica. Para prevenir posibles efectos teratógenos, después del cese del tratamiento a largo plazo se requieren hasta seis meses para eliminarla (Glue, 1999).

Las embarazadas no deben atender de manera directa a pacientes que la estén recibiendo en aerosol (categoría X durante el embarazo según la Food and Drug Administration, de Estados Unidos).

La ribavirina inhibe la fosforilación y la actividad antivírica de inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH de nucleósidos de pirimidina, como zidovudina y estavudina, pero aumenta la actividad de inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos de purina (p. ej., didanosina) *in vitro*. Al parecer aumenta el riesgo de padecer los efectos adversos mitocondriales de la didanosina.

Aplicaciones terapéuticas. La ribavirina oral combinada con pegIFN alfa-2a o 2b inyectado se ha convertido en el tratamiento clásico de la hepatitis C crónica (Seeff y Hoofnagle, 2002). La monoterapia con ribavirina durante seis a 12 meses reduce de manera reversible la elevación de aminotransferasa en 30% de los pacientes sin modificar la concentración de RNA vírico. Si se combina con pegIFN alfa-2a y ribavirina oral (500 o 600 mg si el paciente pesa más de 75 kg, cada 12 h durante 24 a 48 semanas) aumenta la probabilidad de lograr una respuesta bioquímica y virológica hasta 56%, dependiendo del genotipo (Fried *et al.*, 2002). Esta combinación es superior a la de pegIFN alfa-2 y ribavirina en pacientes sin tratamiento previo y en aquellos que no responden a la monoterapia con IFN o recaen después de ésta. Al parecer, los pacientes con infecciones genotipo 1 necesitan un tratamiento más prolongado (48 semanas), mientras que en los genotipos 2 y 3 basta con 24 semanas (Hadziyannis *et al.*, 2004). La combinación de ribavirina y pegIFN alfa-2a o 2b logra una respuesta vírica sostenida en unos cuantos pacientes con VIH y HCV (Torriani, 2004). El tratamiento combinado también se ha utilizado en el tratamiento de la hepatitis C recurrente después de un trasplante hepático.

La ribavirina en aerosol ha sido aprobada en Estados Unidos para aplicarse en el tratamiento de la bronquiolitis y neumonía por RSV en niños hospitalizados. Esta formulación (cuya dosis habitual es de 20 mg/ml [como solución inicial en el depósito generador del aerosol de partículas pequeñas] para exposición durante 18 h diarias por tres a siete días) atenúa algunos síntomas, pero no suele recomendarse (Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, 2003). No se ha observado que reduzca el tiempo de hospitalización, la necesidad de respiración asistida o la mortalidad, o bien, que mejore la función pulmonar a largo plazo. También se ha aplicado un tratamiento a base de dosis altas y duración reducida (60 mg/ml en el depósito del generador de partículas pequeñas en aerosol durante 2 h tres veces al día) (Englund *et al.*, 1990). Al parecer, la ribavirina en aerosol combinada con inmunoglobulina intravenosa reduce la mortalidad por RSV en los receptores de un trasplante de médula ósea y otros pacientes inmunodeprimidos (Ghosh *et al.*, 2000).

La ribavirina intravenosa o en aerosol también se ha utilizado ocasionalmente en el tratamiento de la influenza grave y en pacientes inmunodeprimidos con adenovirus, vacuna (vaccinia), parainfluenza o sarampión. La ribavirina en aerosol reduce la duración de la fiebre, pero carece de otros efectos clínicos o antivíricos en la influenza de los niños hospitalizados. La ribavirina intravenosa reduce la mortalidad en la fiebre de Lassa y se ha utilizado en el tratamiento de otras fiebres hemorrágicas por arenavirus. También es útil en la fiebre hemorrágica que acompaña al síndrome renal por hantavirus, pero carece de efectos en el síndrome cardiopulmonar por hantavirus o SARS. La ribavirina oral se ha utilizado para el tratamiento y prevención de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y el tratamiento de las infecciones por virus de Nipah (Mardani *et al.*, 2003). En Estados Unidos la ribavirina intravenosa se encuentra en fase de estudio.

OTROS FÁRMACOS

Imiquimod

El *imiquimod* ([1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazol[4,5-*c*]quinolin-4 amina] es un inmunomodulador nuevo que es eficaz para el tratamiento tópico de los condilomas acuminados y otros padecimientos dermatológicos (Skinner, 2003 véase capítulo 62). Carece de actividad antivírica o antiproliferativa *in vitro* pero induce citocinas y quimiocinas que tienen efectos antivíricos e inmunomoduladores. Muestra actividad antivírica en modelos animales después de administracións tópica o sistémica. Cuando se aplica por vía tópica como crema al 5% en verrugas genitales en el ser humano, induce respuestas locales de interferones α, β y γ, y TNF-α; causa reducciones de la carga vírica y del tamaño de las verrugas. En administracion tópica (tres veces por semana hasta por 16 semanas), el imiquimod en crema produce eliminación completa de las verrugas genitales y perianales en cerca de 50% de los casos; las tasas de respuesta son más altas en mujeres que en varones (Wiley *et al.*, 2002; Skinner, 2003). La semivida hasta la eliminación es de ocho a 10 semanas; se observan recidivas con cierta frecuencia. La aplicación guarda relación con eritema local en aproximadamente 20% de los pacientes, excoriación o descamación en 18 a 26%, escozor en 10 a 20%, ardor en 5 a 12% y con menor frecuencia en el caso de erosiones o ulceraciones.

ESTRATEGIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En el cuadro 49-4 se resumen diversos antivíricos que se encuentran en investigación clínica; se excluyen fármacos para infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 49-4

Ejemplos de antivíricos utilizados en la clínica

VIRUS	FÁRMACO	CLASIFICACIÓN Y SITIO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	COMENTARIOS
Virus de la hepatitis B	Clevudina	Inhibidor del nucleósido RT/DNAp	O	No inhibidor del HBV resistente a la lamivudina
	Emtricitabina	Inhibidor del nucleósido RT/DNAp	O	Autorizado contra el VIH; no inhibidor para HBV resistente a la lamivudina
	Telbivudina	Inhibidor del nucleósido RT/DNAp	O	No inhibidor del HBV resistente a la lamivudina
	Tenofovir	Inhibidor del nucleósido RT/DNAp	O	Autorizado contra el VIH; inhibidor de HBV resistente a la lamivudina y activo en las coinfecciones por HBV y VIH
Virus de la hepatitis C	Viramidina	Análogo del nucleósido	O	Análogo de la ribavirina con actividad antivírica e inmunomoduladora
	BILN 2061	Inhibidor de la proteasa NS4A	O	
	NM283	Inhibidor de la polimerasa de RNA	O	Éster de valina (profármaco) del análogo del ribonucleósido
Virus del herpes simple	Resiquimod	Inmunomodulador	Tópica	
Citomegalovirus	Maribavir	Inhibidor de la síntesis de DNA	O	Acción antivírica novedosa, inhibe a UL97 y salida de viriones del núcleo
Rinovirus	sICAM-1	Señuelo soluble de receptores	Intranasal	
	Pleconarilo	Fijador de la cápside	Intranasal	
Virus de la influenza	Peramivir	Inhibidor de la neuraminidasa	O, I	
	R-118958	Inhibidor de la neuraminidasa	Inhalada	Acción prolongada en modelo murino

ABREVIATURAS: RT, transcriptasa inversa *(reverse transcriptase);* DNAp, polimerasa de DNA; I, inyectable, O, oral.

Sin duda surgirán nuevos agentes eficaces para tratamiento antivírico, en parte gracias a la identificación de fármacos con mejores propiedades farmacocinéticas, mayor potencia o márgenes de toxicidad más favorables en comparación con los existentes. Hoy en día gran parte de la atención en el campo de la farmacología se ha concentrado en nuevas técnicas de administración, con el fin de mejorar su farmacocinética (p. ej., profármacos que acentúan la biodisponibilidad oral, moléculas portadoras para modificar la absorción o degradación) o que tienen como objetivo determinados tejidos o tipos celulares. Por ejemplo, los ésteres lípidos de éter del cidofovir aumentan la captación celular y la actividad antivírica *in vitro*, mejoran la biodisponibilidad oral, reducen la nefrotoxicosis y aumentan la actividad en modelos animales de CMV y poxvirus (Kern *et al.*, 2004).

Como ocurre en otros terrenos de la quimioterapia antimicrobiana, se ha estudiado la combinación de antivíricos como recurso para ampliar su actividad antivírica, disminuir la dosis de fármacos y su toxicidad potencial y evitar o modificar la aparición de resistencia a medicamentos. Los virus aislados pueden incluir mezclas de partículas sensibles y resistentes o virus con diferentes mutaciones en la resistencia, razones por las que el uso de combinaciones puede tener mayor actividad que la monoterapia. Las combinaciones medicamentosas llegan a "limitar o frenar" la mutabilidad de los virus, intensificar la sensibilidad a un segundo medicamento o disminuir la capacidad de replicación vírica.

Es probable que otros descubrimientos terapéuticos en el futuro estén sujetos a la identificación de nuevos objetivos moleculares en la multiplicación vírica y a modalidades terapéuticas novedosas. Ya se ha aprobado el primer oligonucleótido antisentido para tratar una virosis humana (*fomivirsén* contra la retinitis por CMV), pero aún falta resolver problemas importantes en relación con la potencia, selectividad y transporte hasta los objetivos celulares. Una estrategia antivírica que cada vez se utiliza más en los estudios de laboratorio es la interferencia del RNA, proceso de silenciamiento genético donde un RNA de doble hélice (*double-stranded RNA*, dsRNA) que se introduce provoca la degradación del RNA mensajero específica para ciertas secuencias. Se han demostrado varios efectos antivíricos utilizando pequeños RNA de interferencia (*small interfering RNA*, siRNA) en el cultivo celular de diversos virus, como HCV, influenza, RSV, picornavirus y coronavirus de SARS en el ser humano y varios animales, incluyendo a la influenza (Ge *et al.*, 2003). La aplicación *in vivo* de esta técnica está limitada por los retos técnicos que existen para transportar suficiente siRNA hasta el interior de la célula, de manera que aún queda por establecer el potencial clínico de la interferencia del ácido ribonucleico.

Otros procedimientos de probable utilidad son compuestos para moderar las reacciones inmunopatológicas del hospedador; agentes para reforzar las respuestas inmunitarias del individuo e inmunoterapias con especificidad vírica (p. ej., anticuerpos monoclonales o vacunas terapéuticas) con el fin de reforzar o complementar las reacciones del hospedador.

BIBLIOGRAFÍA

Alberti, A., Boccato, S., Vario, A., Benvegnu, L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology,* **2002,** *36*:S195–200.

Anonymous. Valacyclovir (Valtrex) for herpes labialis. *Med. Lett. Drugs Ther.*, **2002,** *44*:95–96.

Anonymous. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in Collaboration With the AIDS Clinical Trials Group (published erratum appears in *New Engl. J. Med.*, 1992, Apr. 23;326:1172). *New Engl. J. Med.*, **1996,** *326*:213–220.

Anonymous. Docosanol cream (Abreva) for recurrent herpes labialis. *Med. Lett. Drugs Ther.*, **2000,** *42*:108.

Bacon, T.H, Levin, M.J., Leary, J.J., *et al*. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2003,** *16*:114–128.

Baron, S., Coppenhaver, D.H., Dianzani, F., *et al*. Introduction to the interferon system. En: *Interferons: Principles and Medical Applications*. (Baron, S., Dianzani, F., Stanton, G.J., *et al.*, eds.) University of Texas Medical Branch Dept. of Microbiology, Galveston, TX, **1992,** pp. 1–15.

Benhamou, Y., Bochet, M., Thibault, V., *et al*. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine resistant hepatitis B virus: An open-label pilot study. *Lancet*, **2001,** *358*:718–723.

Beutner, K., Friedman, D., Forszpaniak, C., *et al*. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995,** *39*:1546–1553.

Biron, C., Interferons alpha and beta as immune regulators: A new look. *Immunity*, **2001,** *14*:661–664.

Bocci, V. Physiochemical and biologic properties of interferons and their potential uses in drug delivery systems. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **1992,** *9*:91–133.

Boike, S., Pue, M., Audet, P., *et al*. Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with chronic hepatic disease. *J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *34*:1199–1207.

Brosgart, C., Louis, T., Hillman D., *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, **1998,** *12*:269–277.

Brown, F., Banken, L., Saywell, K., Arum, I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *37*:167–176.

Bruno, R., Sacchi, P., Ciappina, V., *et al*. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis C: A randomized, controlled study. *Antiviral Ther.*, **2004,** *9*:491–497.

Cass, L., Efthymiopoulos, C., Bye, A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:1–11.

Chilukuri, S., Rosen, T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Dermatol. Clin.*, **2003,** *21*:311–320.

Chrisp, P., Clissold, S.P. Foscarnet: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. *Drugs*, **1991,** *41*:104–129.

Colin, J., Hoh, H., Easty, D., *et al*. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan: 0.15%) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea*, **1997,** *16*:393–399.

Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, **2003.**

Cooksley, W., Piratvisuth, T., Lee, S., *et al*. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): An advance in the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.*, **2003,** *10*:298-305.

Cooper, N., Sutton, A., Abrams, K., *et al*. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analyses of randomized, controlled trials. *Br. Med. J.*, **2003,** *326*:1235–1239.

Corey, L., Wald, A., Patel, R., *et al*. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:11–20.

Coverdale, S., Khan, M., Byth, K., *et al*. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year followup study. *Am. J. Gastroenterol.*, **2004,** *99*:636–644.

Cundy, K. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:127–143.

Curran, M., Noble, S. Valganciclovir. *Drugs*, **2001,** *61*:1145–1150.

De Clercq, E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2003,** *16*:569–596.

Delaney, W., Yang, H., Miller, M., *et al*. Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004,** *48*:3702–3710.

Der, S., Zhou, A., Williams, B., Silverman, R. Identification of genes differentially regulated by interferon alpha, beta, or gamma using oligonucleotide arrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998,** *95*:15623–15628.

Dienstag, J., Goldin, R., Heathcote, E., *et al*. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*, **2003,** *124*:105–117.

Dienstag, J., Schiff, E., Wright, T., *et al*. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1256–1263.

Dusheiko, G. Side effects of Alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, **1997,** *26*:112S–121S.

Elion, G.B. History, mechanism of action, spectrum and selectivity of nucleoside analogs. En: *Antiviral Chemotherapy: New Directions for Clinical Application and Research*. (Mills, J., Corey, L., eds.) Elsevier, New York, **1986,** pp. 118–137.

Englund, J., Piedra, P., Jefferson, L., *et al*. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J. Pediatr.*, **1990,** *117*:313–320.

Faulds, D., Heel, R. Ganciclovir: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs*, **1990,** *39*:597–638.

Feinberg, J., Hurwitz, S., Cooper, D., *et al*. A randomized, double-blind trial of valaciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group Protocol 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J. Infect. Dis.*, **1998,** *177*:48–56.

Fried, M., Shiffman, M., Reddy, K., *et al*. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *347*:975–982.

Ge, Q., McManus, M., Nguyen, T., *et al*. RNA interference of influenza virus production by directly targeting mRNA for degradation and indirectly inhibiting all viral RNA transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100*:2718–2723.

Geary, R., Henry, S., Grillone, L. Fomivirsen: clinical pharmacology and potential drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.*, **2002,** *41*:255–260.

Ghosh, S., Champlin, R.I., Englund, J., *et al*. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant.*, **2000,** *25*:751–755.

Gilbert. C., Bestman-Smith, J., Boivin, G. Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: Clinical impacts and molecular mechanisms. *Drug Resist. Update*, **2002,** *5*:88–114.

Gill, K.S., Wood, M.J. The clinical pharmacokinetics of famciclovir. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:1–8.

Glue, P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin. Liver Dis.*, **1999,** *19*(suppl 1):17–24.

Glue, P., Fang, J., Rouzier-Panis, R., *et al*. Pegylated interferon-alpha2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2000,** *68*:556–567.

Griffin, S., Beales, L., Clarke, D., *et al*. The P7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, amantadine. *FEBS Lett.*, **2003,** *535*:34–38.

Gubareva, L., Hayden, F., Kaiser, L. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*, **2000,** *355*:827–835.

Hadziyannis S.J., Manesis E.K., Papakonstantinou, A. Oral ganciclovir treatment in chronic hepatitis B virus infection: a pilot study. *J. Hepatol.*, **1999,** *31*:210–214.

Hadziyannis, S., Sette, H., Morgan, T., *et al*. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.*, **2004,** *140*:346–355.

Hadziyannis, S., Tassopoulos, N., Heathcote, E., *et al*. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:800–807.

Hayden, F. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Phil. Trans. Soc. Lond.*, **2001,** *356*:1877–1884.

Hayden, F. Antiviral drugs (other than antiretrovirals), in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (Mandell G., Bennett, J. and Dolin, R. eds) Churchill-Livingstone, Philadelphia, **2004,** pp. 310–347.

Hayden, F. Amantadine and rimantadine: Clinical aspects, in *Antiviral Drug Resistance*. (Richman, D. ed.) Wiley, New York, **1996,** pp. 59–77.

Hayden, F., Aoki, F. Amantadine, rimantadine, and related agents, in *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. (Yu, V., Merigan, T., White, N., Barriere, S. eds.) Williams & Wilkins, Baltimore, **1999,** pp. 1344–1365.

Hayden, F., Belshe, R., Villanueva, C., *et al*. Management of influenza in households: A prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post-exposure prophylaxis. *J. Infect. Dis.*, **2004,** *189*:440–449.

He, G., Massarella, J., Ward, P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *37*:471–484.

Heathcote, J., Shiffman, M., Cooksley, G., *et al*. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *343*:1673–1680.

Hedrick, J., Barzilai, A., Behre, U., *et al*. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: A randomized, controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **2000,** *19*:410–417.

Hitchcock, M., Jaffe, H., Martin, J., Stagg, R. Cidofovir, a new agent with potent anti-herpesvirus activity. *Antiviral Chem. Chemother.*, **1996,** *7*:115–127.

Ho, E., Lin, D., Mendel, D., Cihlar, T. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2000,** *11*:383–393.

Hong, Z., Cameron, C. Pleiotropic mechanisms of ribavirin antiviral activities. *Prog. Drug Res.*, **2002,** *59*:41–69.

Infectious Disease Community of Practice, American Society of Transplantation, Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation: Cytomegalovirus. *Am. J. Transplant.*, **2004,** *4*(suppl 10):51–58.

Johnson, M., Moore, K., Yuen, G., *et al*. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:41–66.

Jonas, M., Kelly, D., Mizerski, J., *et al*. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *346*:1706–1713.

Kaiser, L., Keene, O., Hammond, J., *et al*. Impact of zanamivir on antibiotics use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch. Intern. Med.*, **2000,** *160*:3234–3240.

Kaiser, L., Wat, C., Mills, T., *et al*. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch. Intern. Med.*, **2003,** *163*:1667–1672.

Keating, G., Curran, M. Peginterferon-alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs*, **2003,** *63*:701–730.

Kern, E., Collins, D., Wan, W., *et al*. Oral treatment of murine cytomegalovirus infections with ether lipid esters of cidofovir. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004,** *48*:3516–3522.

Keyser, L., Karl, M., Nafziger, A., Bertino, J., Jr. Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Arch. Intern. Med.*, **2000,** *160*:1485–1488.

Kimberlin, D., Weller, S., Whitley, R., *et al*. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1998,** *179*:846–851.

Kimberlin, D.W., Lin, C.Y., Jacobs, R.F., *et al*. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, **2001,** *108*:230–238.

Kimberlin, D., Rouse, D. Clinical practice: Genital herpes. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:1970–1977.

Lai, C., Yuen, M., Hui, C., *et al*. Comparison of the efficacy of lamivudine and famciclovir in Asian patients with chronic hepatitis B: Results of 24 weeks of therapy. *J. Med. Virol.*, **2002,** *67*:334–338.

Lau, D., Everhart, J., Kleiner, D., *et al*. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*, **1997,** *113*:1660–1667.

Lazarus, H., Belanger, R., Candoni, A., *et al*. Intravenous penciclovir for treatment of herpes simplex infections in immunocompromised patients: Results of a multicenter, acyclovir-controlled trial. The Penciclovir Immunocompromised Study Group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:1192–1197.

Liaw, Y., Sung, J., Chow, W., *et al*. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *351*:1521–1531.

Limaye, A., Corey, L., Koelle, D., *et al*. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet*, **2000,** *356*:645–649.

Ljungman, P., Ribaud, P., Eyrich, M., *et al*. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **2003,** *31*:481–486.

Loutfy, M.R., Blatt, L M., Siminovitch, K.A., *et al*. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: A preliminary study. *JAMA*, **2003,** *290*:3222–3228.

Lowance, D., Neumayer, H., Legendre C.M., *et al*. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *340*:1462–1470.

Marcellin P., Chang T.T., Lim, S.G., *et al*. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:808–816.

Marcellin, P., Lau, G.K., Bonino, F. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *351*:1206–1217.

Mardani, M., Jahromi, M.K., Naieni, K.H., Zeinali, M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin. Infect. Dis.*, **2003,** *36*:1613–1618.

Martin, D.F., Sierra-Madero, J., Walmsley, S., *et al*. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *346*:1119–1126.

Michaels, M.G., Greenberg, D.P., Sabo, D.L., Wald, E.R. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **2003,** *22*:504–509.

Noble, S., Faulds, D. Ganciclovir: An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs*, **1998,** *56*:115–146.

Ono, S.K., Kato, N., Shiratori, Y., *et al*. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *107*:449–455.

Paya, C., Humar, A., Dominguez, E., *et al*. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, **2004,** *4*:611–620.

Peng, A.W., Milleri, S., Stein, D.S. Direct measurement of the antiinfluenza agent zanamivir in the respiratory tract following inhalation. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44*:1974–1976.

Pereyra, F., Rubin, R.H. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2004,** *17*:357–361.

Peters, M.G., Hann, H., Martin, P., *et al*. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, **2004,** *126*:91–101.

Pillay, D. Management of herpes virus infections following transplantation. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2000,** *45*:729–748.

Poynard, T., McHutchison, J., Manns, M., *et al*. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, **2002,** *122*:1303–1313.

Prentice, H.G., Gluckman, E., Powles, R.L., *et al*. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet*, **1994,** *343*:749–753.

Prusoff, W.H. Idoxuridine or how it all began. En: *Clinical Use of Antiviral Drugs*. (DeClercq, E., ed.) Martinus Nijhoff Publishing, Boston, **1988,** pp. 15–24.

Raborn, G.W., Martel, A.Y., Lassonde, M., *et al*. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials. *J. Am. Dent. Assoc.*, **2002,** *133*:303–309.

Ratanajamit, C., Vinther, S., Jepsen, P., *et al*. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. *Scand. J. Infect. Dis.*, **2003,** *35*:255–259.

Reusser, P., Einsele, H., Lee, J., *et al*. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, **2002,** *99*:1159–1164.

Roberts, N.A. Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors: Virological implications. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **2001,** *356*:1895–1897.

Sacks, S.L., Wilson, B. Famciclovir/penciclovir. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1999,** *458*:135–147.

Safrin, S., Cherrington, J. M., Jaffe, H. S. Clinical uses of cidofovir. *Rev. Med. Virol.*, **1997,** *7*:145–156.

Samuel, C.E. Antiviral actions of interferons. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2001,** *14*:778–809.

Seeff, L.B., and Hoofnagle, J. H. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Management of hepatitis C. *Hepatology*, **2002,** *36*(5 suppl 1):S1–2.

Sheffield, J.S., Hollier, L.M., Hill, J.B., Stuart, G.S., Wendel, G.D. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: A systematic review. *Obstet. Gynecol.*, **2003,** *102*:1396–1403.

Shults, R.A., Baron, S., Decker, J., Deitchman, S.D., Connor, J.D. Health care worker exposure to aerosolized ribavirin: Biological and air monitoring. *J. Occup. Environ. Med.*, **1996,** *38*:257–263.

Skinner, R.B., Jr. Imiquimod. *Dermatol. Clin.*, **2003,** *21*:291–300.

Smith, J.P., Riley, T.R., Devenyi, A.M., Bingaman, S.I., Kunselman, A.M. Amantadine therapy for chronic hepatitis C: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Gen. Intern. Med.*, **2004,** 19:662–668.

Sokal, E.M., Conjeevaram, H.S., Roberts, E.A., *et al*. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational randomized, controlled trial. *Gastroenterology*, **1998,** *114*:988–995.

Sokal, E.M., Roberts, E.A., Mieli-Vergani, G., *et al*. Dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44*:590–597.

Spruance, S.L., Nett, R., Marbury, T., *et al*. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: Results of two randomized, double blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002,** *46*:2238–2243.

Steer, C.B., Szer, J., Sasadeusz, J., *et al*. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: Incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant.*, **2000,** *25*:657–664.

Steingrimsdottir, H., Gruber, A., Palm, C., *et al*. Bioavailability of aciclovir after oral administration of acyclovir and its prodrug valaciclovir to patients with leukopenia after chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44*:207–209.

Tam, R.C., Lau, J.Y., Hong, Z. Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies. *Antiviral Chem. Chemother.*, **2002,** *12*:261–272.

Torriani, F.J., Rodriguez-Torres, M., Rockstroh, J.K., *et al*. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *New Engl. J. Med.*, **2004,** 351:438–450.

Tyring, S., Engst, R., Corriveau, C. Famciclovir for ophthalmic zoster: A randomized aciclovir controlled study. *Br. J. Ophthalmol.*, **2001,** *85*:576–581.

Tyring, S.K., Beutner, K, Tucker, B.A., Anderson, W.C., Crooks, J. Antiviral therapy for herpes zoster. *Arch. Fam. Med.*, **2000,** *9*:863–869.

Vats, A., Shapiro, R., Singh, R., *et al*. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus–associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*, **2003,** *75*:105–112.

Vitravene Study Group. Randomized dose-comparison studies of intravitreous fomivirsen for treatment of cytomegalovirus retinitis that has reactivated or is persistently active despite other therapies in patients with aids. *Am. J. Ophthalmol.*, **2002,** *133*:475–483.

Wagstaff, A.J., Bryson, H.M. Foscarnet: A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs*, **1994,** *48*:199–226.

Wagstaff, A.J., Faulds, D., Goa, K.L. Aciclovir: A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, **1994,** *47*:153–205.

Wallace, M.R., Bowler, W.A., Murray, N.B., Brodine, S.K., Oldfield, E.C. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, **1992,** *117*:358–363.

Whitley, R.J., Gnann, J.J. Acyclovir: A decade later. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:782–789.

Whitley, R.J., Hayden, F.G., Reisinger, K., *et al*. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **2001,** *20*:127–133.

Wiley, D.J., Douglas, J., Beutner, K., *et al*. External genital warts: Diagnosis, treatment, and prevention. *Clin. Infect. Dis.*, **2002,** *35*:S210–S224.

Wills, R.J. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin. Pharmacokinet.*, **1990,** *19*:390–399.

Winston, D.J., Yeager, A. M., Chandrasekar, P.H., *et al*. Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, **2003,** *36*:749–758.

Young, K.C., Lindsay, K.L., Lee, K.J. Identification of a ribavirin resistant NS5B mutation of hepatitis C virus during ribavirin monotherapy. *Hepatology*, **2003,** *38*:869–878.

CAPÍTULO 50

ANTIRRETROVÍRICOS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Charles Flexner

I. Revisión de la infección por VIH

La terapéutica combinada de antirretrovíricos prolonga la vida e impide el avance de la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La farmacoterapia de la infección por VIH es un campo de actividad constante. En 2004, en Estados Unidos se contaba con 20 antirretrovíricos distintos. El tratamiento clásico mínimo de esta infección consiste en combinaciones de tres fármacos, de manera que los medicamentos actuales constituyen por lo menos 1 140 esquemas posibles. El tratamiento a largo plazo del paciente que recibe antirretrovíricos es sobrecogedor, incluso para el profesional de salud experto. Es indispensable conocer las características esenciales de la fisiopatología de esta enfermedad y la manera en que los fármacos repercuten en el virus y el hospedador, a fin de diseñar una táctica terapéutica racional. *Dos características singulares de este tipo de fármacos son la necesidad de administrarlos durante el resto de la vida para controlar la multiplicación vírica y la posibilidad de que surja pronto resistencia permanente al fármaco si no se utiliza correctamente.*

Se calcula que en el año 2004 padecían SIDA aproximadamente 42 millones de personas en el mundo, la mayor parte en los países de escasos recursos. La carga que impone esta epidemia a la salud pública se ha derivado progresivamente hacia las regiones con menos capacidad para pagar el tratamiento. Menos de 5% de los que podían mejorar con un esquema combinado de antirretrovíricos lo estaba recibiendo en realidad, pese a estar demostrado que este tratamiento reduce las complicaciones y prolonga la vida (Lee *et al.*, 2001). Las causas de una distribución tan desigual del régimen eficaz de antirretrovíricos son complejas y estriban principalmente en la desigualdad social y económica, la decisión del paciente y sus allegados y los inconvenientes relativos a la comodidad de uso y la tolerancia de los esquemas disponibles. No obstante, estos fármacos pueden mejorar sobremanera la calidad de vida y brindar la esperanza de una vida casi normal en pacientes en quienes la enfermedad de otro modo sería fatal (Lee *et al.*, 2001).

PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR VIH

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son lentivirus, familia de retrovirus de mamífero que evolucionó hasta causar una infección persistente crónica con síntomas clínicos graduales. A diferencia de los herpesvirus, este virus muestra multiplicación constante después de la infección y, aunque algunas células infectadas albergan virus que no se multiplican en el transcurso de varios años, la infectividad se conserva y no suele haber un periodo real de latencia vírica posterior a la infección (Greene y Peterlin, 2002). Los únicos hospedadores conocidos de estos virus son el ser humano y el chimpancé.

Existen dos familias principales del VIH. La mayor parte de la epidemia es causada por VIH-1; VIH-2 es un pariente cercano cuya distribución se concentra en África Occidental. El VIH-1 tiene gran diversidad genética y consta por lo menos de cinco subfamilias o subclases. El VIH-1 y el VIH-2 tienen sensibilidad similar *in vitro* a la mayor parte de los antirretrovíricos, aunque los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) son específicos del VIH-1 y carecen de actividad contra el VIH-2. Dentro de las cepas clínicas del VIH-1, la subclase por sí misma no parece tener mayores efectos en la sensibilidad farmacológica.

Estructura vírica. El VIH es un retrovirus típico, con un genoma pequeño del RNA, compuesto de 9 300 pares de bases. La nucleocápside encierra dos copias del genoma y está envuelta en una cubierta doble de lípidos, que deriva de la membrana plasmática de la célula hospedadora (fig. 50-1). El genoma vírico codifica tres principales marcos de lectura

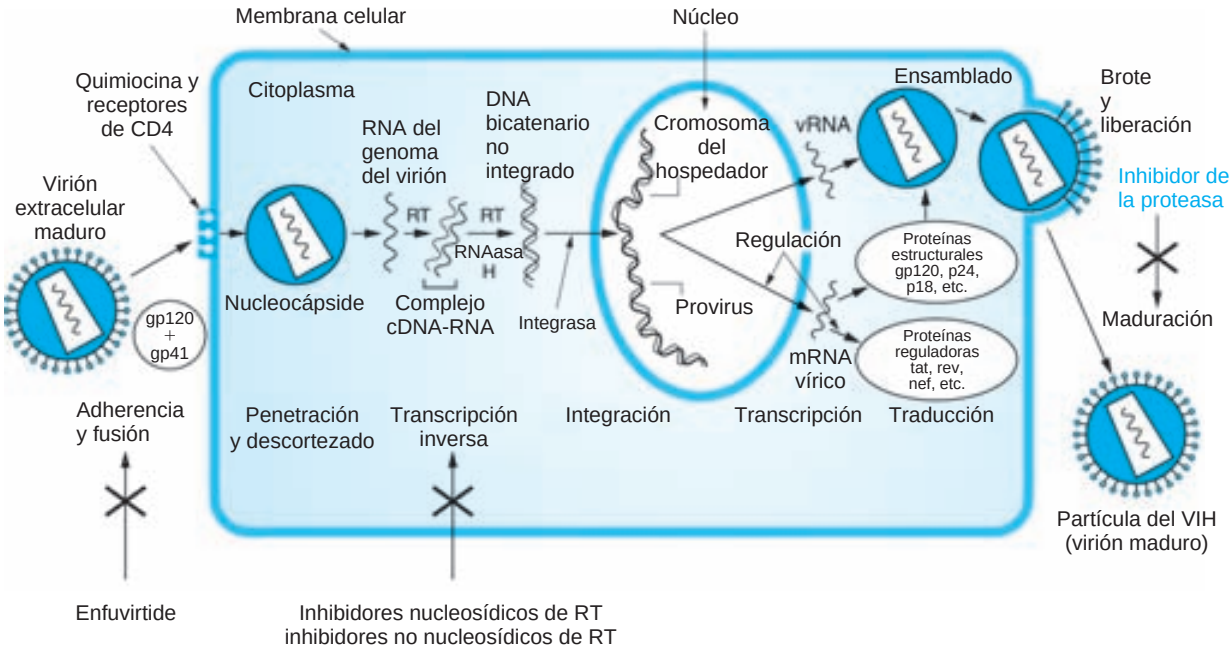


Figura 50-1. ***Ciclo de multiplicación del VIH-1, que muestra los sitios de acción de los antirretrovíricos disponibles.*** Los antirretrovíricos disponibles se muestran en *color azul*. RT, transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*); cDNA, DNA complementario; mRNA, RNA mensajero; RNAasa H, ribonucleasa H; gp120 + gp41, dominios extracelular e intracelular, respectivamente, de la cubierta glucoproteínica. (Adaptado de Hirsch y D'Aquila, 1993.)

abiertos: *gag* codifica una poliproteína que es procesada para liberar las principales proteínas estructurales del virus; *pol* se superpone a *gag* y codifica tres actividades enzimáticas importantes, una polimerasa de DNA dependiente del RNA o transcriptasa inversa con actividad del RNAasa, una proteasa y la integrasa vírica; y *env* codifica la gran cubierta proteínica transmembrana encargada de la fijación a la célula y su penetración. Varios genes pequeños codifican proteínas reguladoras que fomentan la producción del virión o combaten las defensas del hospedador. Éstas comprenden a *tat, rev, nef* y *vpr* (Greene y Peterlin, 2002).

Ciclo vital del virus. El tropismo del VIH es regulado por la cubierta proteínica gp160 (env) (fig. 50-1). El objetivo principal para el enlace de env es el receptor CD4 ubicado en los linfocitos y macrófagos, aunque para penetrar en la célula también es necesario fijarse a un correceptor, casi siempre un receptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4 (Greene y Peterlin, 2002). CCR5 aparece en las células de linaje de los macrófagos. La mayoría de los sujetos infectados alberga principalmente al virus trófico CCR5. Se piensa que este virus es el encargado de la transmisión sexual del VIH y que las primeras células infectadas durante la transmisión sexual expresan a este correceptor. Cuando en lugar de utilizar CCR5 se utiliza CXCR4 la enfermedad avanza y la afinidad del VIH-1 por CXCR4 permite que se infecten los linfocitos T (Berger *et al.*, 1999). La desviación del fenotipo de CCR5 a CXCR4 anuncia una pérdida acelerada de células T cooperadoras CD4+ y aumenta el riesgo de inmunosupresión. Todavía no se sabe si la desviación de correceptores constituye una causa o una consecuencia de la enfermedad progresiva.

El dominio gp41 de env regula la fusión de la capa doble de lípidos víricos con la de la célula hospedadora. Después de la fusión, el RNA vírico de longitud completa penetra en el citoplasma, donde se multiplica hasta formar un duplicado del RNA-DNA efímero; el RNA original es degradado por una RNasa H para crear una copia del virus con DNA bicatenario y longitud completa (fig. 50-1). La transcriptasa inversa del VIH es propensa a los errores y carece de una función de corrección, las mutaciones son frecuentes y se calcula que ocurren aproximadamente cada tres bases de cada reproducción de longitud completa (9 300 pares de bases) (Coffin, 1995). El DNA vírico es transportado hasta el núcleo, donde se integra en un cromosoma del hospedador por medio de la integrasa vírica en alguna ubicación aleatoria o semialeatoria (Greene y Peterlin, 2002).

Después de la integración, el virus permanece en estado latente, es decir, sin producir RNA ni proteína pero multiplicándose conforme la célula se divide. Cuando una célula que alberga al virus se activa, se producen RNA y proteínas víricas. Las proteínas estructurales se acomodan alrededor del RNA del genoma de longitud completa para formar una nucleocápside (fig. 50-1). La cubierta transmembrana y otras proteínas estructurales se acomodan en la superficie celular, concentrándose en las plataformas de lípidos con abundante colesterol. Los centros de la nucleocápside se dirigen hacia

estos sitios y brotan a través de la membrana celular, creando una nueva partícula del VIH con cubierta que contiene dos genomas completos del RNA monocatenario. La transcriptasa inversa se incorpora en esta partícula para que pueda multiplicarse en cuanto el virus penetra en una célula nueva (Greene y Peterlin, 2002).

Cómo el virus genera la enfermedad. Se piensa que la transmisión sexual de la infección por VIH es gobernada por una o unas cuantas partículas víricas infecciosas. Poco después de la infección, el virus se reproduce con rapidez, multiplicación que alcanza su punto máximo en dos a cuatro semanas, con 10^9 o más células infectadas. Este punto máximo conlleva una caída transitoria en el número de linfocitos T periféricos CD4+ (cooperadores). Por efecto de las nuevas respuestas inmunitarias del hospedador y la reducción en el número de células objetivo, la cantidad de viriones infecciosos reflejados a través de la concentración del RNA vírico en el plasma (llamada también *carga vírica*) desciende hasta un nivel semiestable. Este nivel de actividad vírica se denomina *carga vírica basal* y refleja la interrelación existente entre la inmunidad del hospedador y la patogenicidad del virus infectante (Coffin, 1995). La mayor parte de los virus deriva de las células CD4+ que se recambian con una semivida de 2.2 días (Perelson *et al.*, 1996). Así, en el sujeto infectado promedio se producen varios billones de partículas víricas infecciosas cada dos a tres días.

Al final, la cuenta de linfocitos T CD4+ empieza a descender, acompañada de una elevación en la concentración plasmática del RNA vírico. Una vez que la cuenta de células CD4 desciende a menos de 200 células/μl, el peligro de que surjan enfermedades oportunistas aumenta y al final sobreviene la muerte. En la transmisión sexual del VIH-1 CCR5 trópico, el tiempo promedio que transcurre hasta la enfermedad clínica (que por lo general se manifiesta en forma de una infección oportunista como neumonía por *Pneumocystis carinii*) es de ocho a 10 años. Algunos pacientes, denominados *pacientes sin avance a largo plazo,* albergan el VIH durante más de 20 años sin manifestar un descenso considerable en la cuenta de células CD4 periféricas ni inmunosupresión clínica; probablemente este fenómeno refleja una combinación de inmunogenética y respuestas inmunitarias favorables en el hospedador (Fauci, 1996).

Una duda importante para el tratamiento es si el SIDA es consecuencia del simple descenso de los linfocitos CD4+ o también de otros factores. La mayor parte de la información sobre la evolución natural sugiere lo primero, aunque tanto la cantidad de virus que se mide en la circulación del paciente como la cuenta de células CD4 son factores predictivos independientes de avance de la enfermedad (Mellors *et al.*, 1996, 1997). Sin embargo, para que el tratamiento sea satisfactorio es necesario inhibir la reproducción del VIH; los tratamientos diseñados para mejorar de manera específica la respuesta inmunitaria del hospedador sin ejercer un efecto antivírico directo, carecen de beneficios clínicos.

ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

Un logro muy importante en los últimos años ha sido el descubrimiento y el rápido desarrollo de varias combinaciones de antirretrovíricos que permiten contener a largo plazo la reproducción del VIH. La cooperación entre gobiernos e investigadores académicos, la industria farmacéutica y las instituciones legislativas de Estados Unidos y Europa han convertido pronto las observaciones en métodos terapéuticos nuevos. Gracias a la identificación del VIH como agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en 1985, y de su genoma completo (Fisher *et al.*, 1985) fue posible diseñar inhibidores selectivos.

El primer antirretrovírico eficaz fue la *zidovudina,* elaborada por Horwitz en 1964 como nucleósido falso, con actividad desalentadora contra el cáncer. Osterag demostró en 1972 que este fármaco inhibía la reproducción *in vitro* de un retrovirus murino de tipo D (McLeod y Hammer, 1992). Mitsuya y Broder, trabajando en Bethesda en 1985, publicaron que este fármaco poseía actividad *in vitro* potente contra el VIH (Mitsuya *et al.*, 1985). Ese mismo año comenzaron los estudios clínicos de la zidovudina, que en 1987 fue aprobada y puesta en el comercio con indicación para la contención del SIDA apoyada en los resultados de un estudio clínico aleatorizado pequeño pero definitivo (Fischl *et al.*, 1987). Ya se habían sintetizado múltiples análogos nucleosídicos como fármacos potencialmente útiles contra el cáncer y como inmunomoduladores, lo que facilitó los estudios y la aprobación de compuestos semejantes.

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI) se identificaron gracias a procedimientos repetidos de detección utilizando una enzima vírica purificada (Pauwels *et al.*, 1990). Sin embargo, la evolución clínica de estos fármacos se retrasó por el surgimiento inmediato de resistencia farmacológica (Wei *et al.*, 1995). No obstante, en 1998 se aprobó el empleo de tres fármacos de esta categoría (cuadro 50-1). Los inhibidores de la proteasa del VIH fueron el producto de un diseño farmacológico racional basado en la tecnología diseñada para identificar antagonistas peptidomiméticos de transición de las proteasas en la secuencia renina-angiotensina (Flexner, 1998). Ya desde 1987 se habían diseñado antagonistas altamente selectivos de la proteasa del VIH. En 1989 se iniciaron los estudios clínicos de la fase I del primero de estos fármacos, *saquinavir,* cuyo uso aprobó en 1995. En los siguientes cuatro meses se aprobaron otros dos inhibidores de la proteasa, *ritonavir* e *indinavir.*

Gracias a los cambios realizados en la aprobación de los fármacos y su legislación, fue posible disponer de varios medicamentos útiles para luchar contra esta infección. En 1989, la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos aceptó la elaboración de fármacos promisorios para pacientes con SIDA avanzado mediante un programa de acceso extendido. Una vez que resultó posible medir la concentración plasmática del RNA vírico y la cuenta de células

Cuadro 50-1
Antirretrovíricos de uso aprobado en Estados Unidos

NOMBRE GENÉRICO [NOMBRE COMERCIAL EN ESTADOS UNIDOS]	ABREVIATURAS; NOMBRES QUÍMICOS
Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa	
Zidovudina [RETROVIR]*	ZDV; azidotimidina (AZT)
Didanosina [VIDEX; VIDEX EC]	ddI; didesoxiinosina
Estavudina [ZERIT; ZERIT XR]	d4T; dideshidrodesoxitimidina
Zalcitabina [HIVID]	DDC; didesoxicitidina
Lamivudina [EPIVIR]*	3TC; didesoxitiacitidina
Abacavir [ZIAGEN]*	ABC; ciclopropilaminopurinilciclopenteno
Disoproxilfumarato de tenofovir [VIREAD]*	TDF; fosfinilmetoxipropiladenina (PMPA)
Emtricitabina [EMTRIVA]*	FTC; fluorooxatiolanilcitosina
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa	
Nevirapina [VIRAMUNE]	NVP
Efavirenz [SUSTIVA]	EFV
Delavirdina [RESCRIPTOR]	DLV
Inhibidores de la proteasa	
Saquinavir [INVIRASE; FORTOVASE]	SQV
Indinavir [CRIXIVAN]	IDV
Ritonavir [NORVIR]	RTV
Nelfinavir [VIRACEPT]	NFV
Amprenavir [AGENERASE]	APV
Lopinavir [KALETRA]†	LPV/r
Atazanavir [REYATAZ]	ATV
Fosamprenavir [LEXIVA]	FPV
Inhibidores de la fusión	
Enfuvirtida [FUZEON]	T-20

*Existe una presentación de dosis fijas de zidovudina + lamivudina llamada COMBIVIR; otra presentación de dosis fija de zidovudina + lamivudina + abacavir llamada TRIZIVIR; otra presentación de dosis fija de abacavir con lamivudina llamada EPZICOM; otra presentación de dosis fija de tenofovir con emtricitabina llamada TRUVADA. †El lopinavir se comercializa únicamente combinado con ritonavir (KALETRA). PMPA, fosfinilmetoxipropiladenina *(phosphinylmethoxypropyladenine)*.

CD4 demostrando su importancia en lugar de la mortalidad y morbilidad (Mellors *et al.*, 1996) se logró reducir el tiempo necesario para el desarrollo de nuevos fármacos. Las combinaciones farmacológicas más promisorias se identificaron gracias a su efecto en estas variables en los estudios clínicos, que se redujeron hasta un total de seis meses.

Hoy en día, el conocimiento detallado de la base molecular de la resistencia farmacológica constituye la guía para buscar nuevos fármacos e informa sobre la selección de las estrategias combinadas para los fármacos existentes. El gran número de combinaciones posibles ha proporcionado a los pacientes una mayor oportunidad para detener al virus, pero también complica la medicina del SIDA. Los principales retos en la actualidad son el acceso a un tratamiento eficaz a largo plazo en los países de escasos recursos y la identificación de fármacos nuevos para quienes ya han recibido otros tratamientos y son resistentes a los fármacos aprobados. Si bien varias etapas del ciclo vital del virus constituyen objetivos posibles de las intervenciones antivíricas, sólo tres son los objetivos de los fármacos actuales: la fusión entre virus y célula, la transcripción inversa y la proteólisis (fig. 50-1).

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA CONTRA EL VIH

El tratamiento actual supone que todos los aspectos de la enfermedad derivan de los efectos nocivos directos que tiene el VIH en las células hospedadoras, principalmente los linfocitos T CD4+. Este punto de vista se basa en estudios que han demostrado la importancia que tienen la concentración plasmática alta del RNA vírico (Mellors *et al.*, 1996) y la cuenta reducida de linfocitos CD4+ (Mellors *et al.*, 1997) como factores predictivos del avance de la enfermedad y la mortalidad. Esta perspectiva se ha confirmado gracias a la evidencia de que los esquemas terapéuticos que suprimen a largo plazo la reproducción del VIH (que se mide por el descenso del RNA vírico en el plasma) y producen un aumento de las células CD4 periféricas son útiles desde el punto de vista clínico (Lee *et al.*, 2001). La finalidad del tratamiento es suprimir en todo lo posible la reproducción vírica por el mayor tiempo posible.

Durante la epidemia, la decisión sobre el momento ideal para emprender el tratamiento antirretrovírico ha cambiado considerablemente. La zidovudina, que fue el primer antirretrovírico, fue aprobada al principio únicamente para los pacientes con enfermedad sintomática avanzada. En esta población, la monoterapia con zidovudina redujo espectacularmente la mortalidad por el SIDA después de sólo seis meses de tratamiento en comparación con placebo (Fischl *et al.*, 1987). Los beneficios clínicos de este fármaco en los pacientes con SIDA menos avanzado o sin síntomas eran más difíciles de demostrar, y en dos estudios clínicos comparativos grandes no se demostraron beneficios del tratamiento tem-

prano en comparación con el tardío (Hamilton *et al.,* 1992; Concorde Coordinating Committee, 1994).

Los importantes efectos antirretrovíricos de los inhibidores de la proteasa vírica y los NNRTI (Ho *et al*., 1995; Wei *et al.,* 1995) invitaron a revisar el tratamiento original muy extendido de las personas infectadas. Estos medicamentos causan un descenso rápido, de 99 a 99.9%, de la concentración del RNA vírico en el plasma (contra la caída de 70% que causa la zidovudina), lo que llevó a suponer equivocadamente que al combinar estos fármacos con los análogos nucleosídicos sería posible erradicar al virus en los sujetos infectados después de años de tratamiento (Perelson *et al*., 1996), porque los fármacos más modernos incrementaban la cuenta de células CD4 hasta cifras normales o casi normales, algunos investigadores supusieron que la pronta instauración del tratamiento conservaría el sistema inmunitario antes de que fuera dañado por el virus. El concepto de que "el que pega primero pega dos veces" motivó que muchos pacientes recibieran régimen combinado sin distinción de la fase de la enfermedad o los síntomas.

Sin embargo, un grupo de factores detuvieron este entusiasmo por el tratamiento universal (Harrington y Carpenter, 2000). En primer lugar, en varios estudios se observó que era muy poco probable erradicar al virus con farmacoterapia. Varios grupos de investigadores identificaron por su lado un reservorio de células T latentes y de larga vida que albergaban DNA vírico integrado en el cromosoma del hospedador (Chun *et al.,* 1998; Finzi *et al.,* 1997). Estas células podían producir VIH infectante después de su activación química *ex vivo* (y supuestamente si las células eran activadas mediante estímulos inmunitarios *in vivo*), pero la variedad no reproductiva del genoma vírico no era sensible a los fármacos. Los cálculos más recientes indican que por lo menos algunas de estas células sobreviven durante varios decenios y probablemente durante el resto de la vida del paciente (Siliciano *et al.,* 2003), independientemente del tipo de tratamiento.

Los estudios más recientes sobre la evolución natural indican que el riesgo de que la enfermedad avance a corto plazo es reducido cuando la cuenta de células CD4 es mayor de 350 células/μl o la concentración del RNA vírico en el plasma es menor de 50 000 copias/ml (Phair *et al.,* 2002). El peligro de padecer efectos adversos con la quimioterapia combinada prolongada, la necesidad de cumplir estrictamente con el régimen prescrito, la incomodidad de algunos esquemas y el costo tan alto del tratamiento de por vida se inclinan por una relación entre riesgo y beneficio a favor de dar tratamiento únicamente a los pacientes con una cuenta reducida de CD4 o una carga vírica muy alta (cuadro 50-2). Es posible que, conforme surjan esquemas terapéuticos más sencillos, con menos efectos adversos y mejor tolerados, renazca el interés por emprender el tratamiento en fase temprana.

La resistencia farmacológica es también un problema más extenso y grave de lo que se pensaba al principio. La probabilidad de que un individuo infectado albergue virus con mutaciones de un solo aminoácido que le confiere cierto grado de resistencia a cualquier antirretrovírico conocido es alta, porque la tasa de mutaciones del VIH es alta y el número de viriones infectantes es enorme (Coffin, 1995). El resultado es que el tratamiento con un solo antirretrovírico genere inevitablemente el surgimiento de virus resistentes, en algunos casos en unas pocas semanas (Wei *et al.,* 1995). La farmacoterapia en sí no origina mutaciones pero proporciona la presión selectiva necesaria para promover la multiplicación de virus resistentes que surgen de manera natural (Coffin, 1995). Por ello es necesario administrar una combinación de fármacos activos para evitar la resistencia medicamentosa, de forma análoga a las estrategias utilizadas en el tratamiento de la tuberculosis (*véase* cap. 47). Los descansos intencionales del tratamiento, llamados también *interrupciones estructuradas del tratamiento,* permiten que el virus se multiplique de nuevo y aumentan el riesgo de resistencia medicamentosa y avance de la enfermedad (Lawrence *et al.,* 2003), por lo cual no se recomiendan. Este fenómeno refleja la capacidad que tiene el virus de perpetuarse por tiempo indefinido pese al tratamiento eficaz (Kieffer *et al.,* 2004). Conforme se acumulen más datos sobre la seguridad clínica, quizá sea posible explorar más a fondo las interrupciones terapéuticas como estrategia para reducir los costos y los efectos adversos en pacientes determinados. Hoy en día, cualquier tratamiento antirretrovírico fuera del contexto de investigación consiste en un régimen combinado. El método clásico consiste en administrar por lo menos tres fármacos a la vez durante todo el tratamiento (cuadro 50-2). El resultado esperado del esquema inicial en un paciente sin tratamiento previo es una carga vírica indetectable (RNA vírico en el plasma menor de 50 copias/ml) en las 24 semanas que siguen al comienzo del tratamiento (Department of Health and Human Services, 2004). En varios estudios tanto prospectivos como comparativos, se observó que los esquemas de dos medicamentos eran más eficaces que los de uno solo (Fischl *et al.,* 1995; Hammer *et al.,* 1996; Saag *et al.,* 1998) y que los esquemas de tres medicamentos todavía son más eficaces (Collier *et al*., 1996; Gulick *et al.,* 1997; Hammer *et al.,* 1997). Los modelos matemáticos de multiplicación vírica indican que el número mínimo de medicamentos necesario para garantizar la supresión prolongada y eficaz de la multiplicación vírica sin resistencia es de tres (Muller y Bonhoeffer, 2003). En los pacientes no tratados antes, el esquema a base de un no nucleósido más dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa fue tan eficaz como el que contenía otro nucleósido (Shafer *et al.,* 2003), lo que indica la equivalencia de estos esquemas de tres y cuatro medicamentos. En los pacientes que ya antes recibieron tratamiento y albergan virus resistentes se utilizan esquemas de cuatro o más fármacos (Piketty *et al*., 1999), pero el número de éstos está limitado por sus efectos adversos y otros inconvenientes.

Es probable que el sinergismo farmacodinámico no constituya una consideración importante en la elección del esquema, aunque la mayoría de los médicos prefiere utilizar medicamentos que atacan por lo menos dos sitios moleculares. De esta manera prescribe un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa cuyo objetivo es el sitio activo de la enzima y un inhibidor no nucleosídico que se fija a otro sitio de la

Cuadro 50-2

Directrices para el tratamiento inicial de pacientes con VIH no tratados antes (Department of Health and Human Services, Estados Unidos, 2004)

A. Características del paciente

CATEGORÍA CLÍNICA	CUENTA DE CD4	RNA PLASMÁTICO DEL VIH	RECOMENDACIÓN
Enfermedad que forma parte del SIDA* o síntomas graves	Cualquier cifra	Cualquier cifra	Tratamiento
Asintomático	<200 células/μl	Cualquier cifra	Tratamiento
Asintomático	>200 células/μl, pero <350 células/μl	Cualquier cifra	Ofrecer tratamiento y luego comentar pros y contras con cada paciente
Asintomático	>350 células/μl	>100 000 copias/ml	La mayoría de los médicos recomienda diferir el tratamiento, pero algunos lo ofrecen
Asintomático	>350 células/μl	<100 000 copias/ml	Diferir el tratamiento

B. Esquemas preferentes y alternos

ESQUEMAS PREFERENTES		NÚMERO DE PÍLDORAS/DÍA
Basados en NNRTI	EFV + (3TC o FTC) + (AZT o TDF) (no debe usarse en el primer trimestre del embarazo ni en mujeres que puedan embarazarse)	2-3
Basados en PI	LPV/r + (3TC o FTC) + AZT	8-9

ESQUEMAS ALTERNOS		NÚMERO DE PÍLDORAS/DÍA
Basados en NNRTI	EFV + (3TC o FTC) + (ABC o ddI o d4T)	2-4
	NVP + (3TC o FTC) + (AZT o d4T o ddI o ABC o TDF)	3-6
Basados en PI	ATV + (3TC o FTC) + (AZT o d4T o ABC o ddI) o (TDF + RTV 100 mg/día)	3-6
	FosAPV + (3TC o FTC) + (AZT o d4T o ABC o TDF o ddI)	5-8
	FosAPV/RTV† + (3TC o FTC) + (AZT o d4T o ABC o TDF o ddI)	5-8
	IDV/RTV† + (3TC o FTC) + (AZT o d4T o ABC o TDF o ddI)	7-12
	LPV/r + (3TC o FTC) + (d4T o ABC o TDF o ddI)	7-10
	NFV + (3TC o FTC) + (AZT o d4T o ABC o TDF o ddI)	5-8
	SQV/RTV† + (3TC o FTC) + (AZT o d4T o ABC o TDF o ddI)	13-16
Basados en 3NRTI‡	ABC + AZT + 3TC, sólo cuando no pueda usarse un NNRTI preferente o alterno o un esquema de PI	2

(Continúa)

Cuadro 50-2

Directrices para el tratamiento inicial de pacientes con VIH no tratados antes (Department of Health and Human Services, Estados Unidos, 2004) (continuación)

ESQUEMAS QUE NO DEBEN UTILIZARSE	FUNDAMENTO
AZT + d4T	Antagonismo farmacológico entre AZT y d4T
ABC + TDF + 3TC una vez al día en esquema triple de NRTI	En pacientes no tratados antes no es frecuente una respuesta virológica inmediata
TDF + ddI + 3TC una vez al día en esquema triple de NRTI	En pacientes no tratados antes no es frecuente una respuesta virológica inmediata
ATV + IDV	Posible hiperbilirrubinemia aditiva
ddI + DDC	Neuropatía periférica aditiva
FTC + 3TC	Perfil de resistencia similar sin beneficios posibles
3TC + DDC	Antagonismo *in vitro*
SQV en cápsula de gel duro como único inhibidor de la proteasa	Biodisponibilidad oral reducida y actividad antirretrovírica inferior a la de otros inhibidores de la proteasa
d4T + DDC	Neuropatía periférica aditiva

ABREVIATURAS: EFV, efavirenz; 3TC, lamivudina; AZT, zidovudina; TDF, disoproxilfumarato de tenofovir; d4T, estavudina; LPV/r, combinación de lopinavir-ritonavir; FTC, emtricitabina; NVP, nevirapina; ddI, didanosina; ATV, atazanavir; fosAPV, fosamprenavir; RTV, ritonavir; IDV, indinavir; NFV, nelfinavir; SQV, saquinavir. Se ha publicado una mayor frecuencia de lipoatrofia, hiperlipidemia y efectos adversos mitocondriales con d4T que con otros NRTI (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa *[nucleoside reverse transcriptase inhibitors]*). *Enfermedades típicas del SIDA según los Centers for Disease Control, 1993. Los síntomas graves consisten en fiebre o diarrea inexplicable con duración mayor de dos a cuatro semanas, candidosis bucal o pérdida de peso inexplicable mayor de 10%. †Dosis reducida de ritonavir (100 a 400 mg) al día. ‡En un gran estudio clínico controlado se observó que el esquema triple de NRTI es menos eficaz que los esquemas de NNRTI y sólo deben utilizarse cuando no es posible recurrir al esquema de NNRTI o PI como tratamiento de primera línea. FUENTE: Adaptado del Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, 2004.

misma enzima o bien un inhibidor de otra enzima, la proteasa del VIH (cuadro 50-2). Todos estos esquemas tienen una eficacia a largo plazo muy semejante. No obstante, en los pacientes no tratados antes los esquemas de tres medicamentos que contienen una sola clase de fármacos no son tan eficaces como los de dos medicamentos. En un gran estudio comparativo aleatorizado, 89% de los pacientes que recibieron dos análogos nucleosídicos además de un NNRTI, mostraron una cantidad indetectable del RNA vírico plasmático a las 32 semanas, comparados con 79% de los que recibieron tres nucleósidos (Gulick *et al.*, 2004). Todavía no se sabe si este fenómeno refleja la inferioridad de atacar un solo objetivo vírico o la inferioridad de los fármacos específicos utilizados. No obstante, en el entusiasmo actual por los esquemas de un solo fármaco es muy limitado. Los esquemas de tres o cuatro medicamentos se reservan para los pacientes ya tratados antes en quienes han fracasado varios esquemas. De esta manera se reserva por lo menos una clase de fármacos para el tratamiento futuro en caso de fracaso (Department of Health and Human Services, 2004).

Cuando un antirretrovírico fracasa, la concentración plasmática del RNA vírico aumenta de manera persistente en el paciente en el que previamente era indetectable, sin distinción del tipo de tratamiento, o bien no permite reducir el RNA vírico plasmático lo suficiente en el paciente que ya ha recibido el esquema durante más de 12 semanas (Department of Health and Human Services, 2004). Esto significa que existe resistencia a uno o más medicamentos y que es necesario realizar algún cambio en el tratamiento. Una vez que aparece resistencia, las cepas resistentes permanecen en los tejidos por tiempo indefinido, aunque el virus resistente no se pueda detectar en el plasma. La selección de un fármaco nuevo depende de los antecedentes terapéuticos del paciente y de la prueba de resistencia vírica, que de preferencia se obtiene mientras el paciente todavía recibe el esquema que ha fallado, para facilitar la recuperación adecuada y la caracterización del virus (Kuritzkes, 2004). El fracaso terapéutico casi siempre exige una combinación completamente nueva de medicamentos. En los pacientes cuya carga vírica ha descendido pero no es indetectable, la adición de un medicamento a un esquema triple constituye una forma de intensificar el tratamiento. Sin embargo, la adición de un fármaco eficaz a un esquema que fracasa será una monoterapia funcional si el paciente es resistente a todos los medicamentos del esquema.

El riesgo de que un esquema fracase depende del porcentaje de dosis prescritas durante un periodo de tratamiento determinado. Por ejemplo, después de un promedio de seis meses de tratamiento, se observó fracaso virológico en 22% de los que habían recibido 95% o más de sus dosis antirretrovíricas pero en más de 50% de los que habían recibido menos de 95% (Paterson *et al.*, 2000). Por consiguiente, la carga educativa que recae en el personal sanitario es enorme y exige al paciente una responsabilidad excepcional. La resistencia por incumplimiento terapéutico es inevitable en los virus que son persistentes, prolíficos y propensos a sufrir errores en su multiplicación, porque estas tres características prácticamente garantizan la aparición de resistencia si la prescripción no se sigue con precisión. Pese a que se cuenta con medicamentos altamente eficaces y bastante bien tolerados, el éxito a largo plazo, que se define por el porcentaje de pacientes con RNA del VIH plasmático indetectable después de un año, es de sólo 30 a 50% de los pacientes tratados fuera de estudios clínicos en Estados Unidos (Lucas *et al.*, 1999). Esta eficacia relativamente reducida refleja en parte el tipo de paciente que se atiende en las clínicas urbanas, pero también refleja el grado de cumplimiento terapéutico necesario para mantener la supresión del virus de la inmunodeficiencia humana.

Una inquietud reciente del tratamiento de largo plazo es la aparición de un síndrome metabólico que se caracteriza por resistencia a la insulina, redistribución de la grasa e hiperlipidemia, y que se denomina *síndrome de lipodistrofia por VIH*. La lipodistrofia ocurre en 10 a

40% de los pacientes tratados y se ha observado con la mayor parte de las combinaciones medicamentosas utilizadas en los estudios clínicos. Su patogenia es misteriosa, pero comprende cambios fenotípicos y metabólicos similares a los que se observan con otros síndromes de lipodistrofia en el ser humano (Garg, 2004). Algunas de las características clínicas son reducción excesiva de la grasa periférica (lipoatrofia), acumulación central de grasa, que comprende tumefacción mamaria y joroba, resistencia a la insulina e hiperglucemia y elevación del colesterol y los triglicéridos. El paso de un esquema medicamentoso a otro no siempre revierte los síntomas, lo que demuestra su naturaleza universal y posible participación del VIH mismo. El tratamiento es sintomático y consiste en corregir la hiperlipidemia conforme a las recomendaciones de la *American Heart Association* (*véase* cap. 35). La lipodistrofia se ha vinculado con un mayor riesgo de presentar infarto del miocardio en los pacientes bajo control virológico, lo que subraya la importancia de reducir los factores de riesgo cardiovascular (Sekhar *et al.*, 2004).

II. Medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por el VIH

NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS INHIBORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

La polimerasa de DNA dependiente de RNA y codificada por el VIH, llamada también *transcriptasa inversa*, convierte al RNA vírico en DNA provírico, que luego se incorpora en un cromosoma de la célula hospedadora. Los inhibidores actuales de esta enzima son análogos nucleósidos o nucleótidos, o bien no nucleósidos (fig. 50-2 y cuadro 50-3).

Al igual que los demás antirretrovíricos, los inhibidores de la transcriptasa inversa impiden la infección de las células propensas, pero no repercuten en las que ya albergan al VIH. Los análogos nucleosídicos y nucleotídicos deben entrar en la célula y someterse a fosforilación para generar sustratos sintéticos para la enzima (cuadro 50-3). Los análogos fosforilados bloquean la reproducción del genoma vírico al inhibir en forma competitiva la incorporación de los nucleótidos originales y al interrumpir la prolongación del DNA provírico naciente, porque carecen del grupo 3-hidroxilo.

Todos los medicamentos de esta clase, excepto uno, son nucleósidos que deben someterse a fosforilación triple a nivel de 5′-hidroxilo para ejercer su actividad. La única excepción es el *tenofovir*, que es un análogo monofosfato de un nucleótido que necesita dos fosfatos más para ser activo. Estos compuestos inhiben tanto a VIH-1 como a VIH-2 y varios poseen actividad de amplio espectro contra otros retrovirus tanto humanos como animales; *emtricitabina*, *lamivudina*, *zalcitabina* y tenofovir son activos contra el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) *in vitro* y tenofovir también posee actividad contra los herpesvirus (DeClercq, 2003).

Los efectos adversos selectivos de estos medicamentos dependen de su potencial para inhibir a la transcriptasa inversa del virus sin inhibir a las polimerasas de DNA de la célula hospedadora. Los trifosfatos intracelulares de todos estos fármacos tienen una afinidad reducida por la polimerasa α y β de DNA humano, pero algunas pueden inhibir a la polimerasa γ, que es la enzima mitocondrial. De esta manera, los efectos adversos más importantes de esta clase de fármacos derivan, en parte, de la inhibición de la síntesis de DNA mitocondrial (Chen *et al.*, 1991; Lee *et al.*, 2003). Estos efectos adversos comprenden anemia, granulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. La acidosis láctica con o sin hepatomegalia y la esteatosis hepática son complicaciones raras pero potencialmente fatales que se observan con la *estavudina*, zidovudina, *didanosina* y zalcitabina; probablemente no se asocia de manera independiente con los demás medicamentos (Tripuraneni *et al.*, 2004). La emtricitabina, la lamivudina y el tenofovir fosforilados poseen afinidad reducida por la polimerasa γ de DNA y prácticamente carecen de efectos adversos mitocondriales.

La estructura química de los ocho inhibidores de la transcriptasa inversa de uso aprobado en la actualidad se muestran en la figura 50-2; sus propiedades farmacocinéticas se resumen en el cuadro 50-3. En la figura 50-3 se resumen las vías de la fosforilación de estos ocho fármacos. La mayor parte de los inhibidores de la transcriptasa inversa se elimina por excreción renal. Sin embargo, la zidovudina y el *abacavir* se eliminan básicamente por glucuronidación hepática. Casi todos los compuestos originales se eliminan pronto del plasma y la semivida es de 1 a 10 h (cuadro 50-3). No obstante, el tenofovir tiene una semivida plasmática de 14 a 17 h. Pese a su eliminación tan rápida del plasma, la vía farmacológica crítica de estos medicamentos es la producción y eliminación de nucleósidos trifosfato o difosfato intracelulares, que constituyen el anabolito activo. En general, los anabolitos fosforilados se eliminan de las células en forma mucho más gradual que el fármaco original del plasma. El tiempo promedio de eliminación de los trifosfatos intracelulares varía de 2 a 50 h (cuadro 50-3). Esto permite administrar el medicamento con menos frecuencia que el fármaco original. Todos los inhibidores de la transcriptasa inversa se administran una o dos veces al día, con excepción de la zalcitabina, que se prescribe cada 8 horas.

Por lo general estos fármacos no participan en interacciones farmacocinéticas importantes, porque no son sustratos de las enzimas hepáticas de citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP). No obstante, el tenofovir eleva entre 25 y 40% la concentración de la didanosina, quizá al inhibir a la fosforilasa del nucleósido purina, por lo cual se recomienda reducir la dosis de didanosina cuando ambos fármacos se administran simultáneamente (Chapman *et al.*, 2003). Además, en ocasiones el tenofovir también reduce 25% o más la concentración de otros inhibidores de la proteasa del VIH, si bien se desconocen los mecanismos farmacológicos de estas interacciones.

La resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa, en particular a los análogos de la timidina, es más lenta que la de los NNRTI e inhibidores de la proteasa. De hecho, se observó resistencia a la zidovudina sólo en 33% de los sujetos que recibieron tratamiento después de un año de monoterapia (Fischl *et al.*, 1995). Sin embargo, la resistencia a la lamivudina y emtricitabina puede ser bastante rápida. En la mayor parte de los casos, para que haya resistencia es necesario que se acumule un mínimo de tres o cuatro sustituciones de codones, aunque se ha señalado que la inserción de dos aminoácidos conlleva resistencia a todos los medicamentos de esta clase (Gallant *et al.*, 2003). La resistencia cruzada es bastante frecuente, pero suele limitarse a los medicamentos que poseen estructuras químicas similares; por ejemplo, la zidovudina es un análogo de la timidina, así que la cepa que es resistente a la zidovudina seguramente tiende a mostrar resistencia cruzada al análogo de la timidina, estavudina, más que al análogo de la citocina, lamivudina.

Cuando se utilizan en forma de monoterapia con fines de investigación, la mayor parte de estos fármacos induce una reducción máxima promedio de sólo 30 a 90% en la concentración plasmática del RNA vírico; no obstante, el abacavir produce una reducción de hasta 99% (Hervey y Perry, 2000). Asimismo, la cuenta de linfocitos CD4 es más moderada con la monoterapia (incremento promedio de 50 a 100 cé-

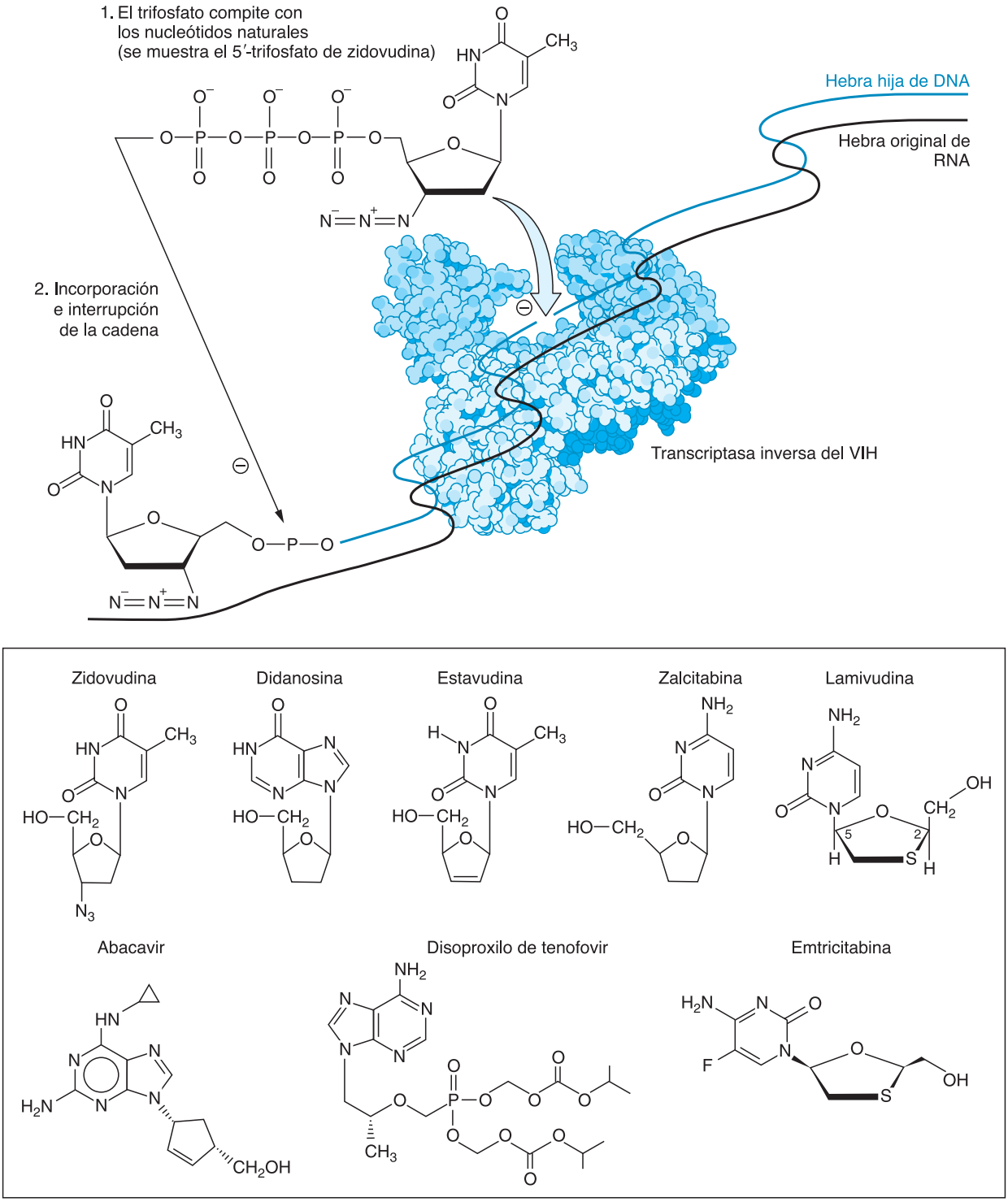


Figura 50-2. *Estructuras y mecanismos de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa.*

Cuadro 50-3

*Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa**

PARÁMETRO	ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA	ESTAVUDINA†	DIDANOSINA‡	ABACAVIR	ZALCITABINA	TENOFOVIR	EMTRICITABINA
Biodisponibilidad oral, %	64	86-87	86	42	83	88	25	93
Efecto de los alimentos en el *AUC*	↓24% (grasa abundante)	↔	↔	↓55% (acidez)	↔	↓14%	↑40% (grasa abundante)	↔
$t_{\frac{1}{2}\ elim}$. plasmática, horas	1.0	5-7	1.1-1.4	1.5	0.8-1.5	1-2	14-17	10
$t_{\frac{1}{2}\ elim}$. intracelular de trifosfato, horas	3-4	12-18	3.5	25-40	21	2-3	10-50	39
Fijación a las proteínas plasmáticas, %	20-38	<35	<5	<5	50	<5	<8	<4
Metabolismo, %	60-80 (glucuronidación)	<36	ND	50 (metabolismo de la purina)	>80 (deshidrogenación y glucuronidación)	20	ND	13
Excreción renal del fármaco original, %	14	71	39	18-36	<5	60-80	70-80	86

ABREVIATURAS: *AUC*, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; $t_{\frac{1}{2}elim}$., semivida de eliminación; ↑, incremento; ↓, disminución; ↔, sin efecto; ND, no determinado. *Valores promedio notificados en adultos con función hepática y renal normal. †Parámetros notificados para la estavudina formulada en cápsulas. ‡Parámetros notificados para la didanosina formulada en comprimidos masticables.

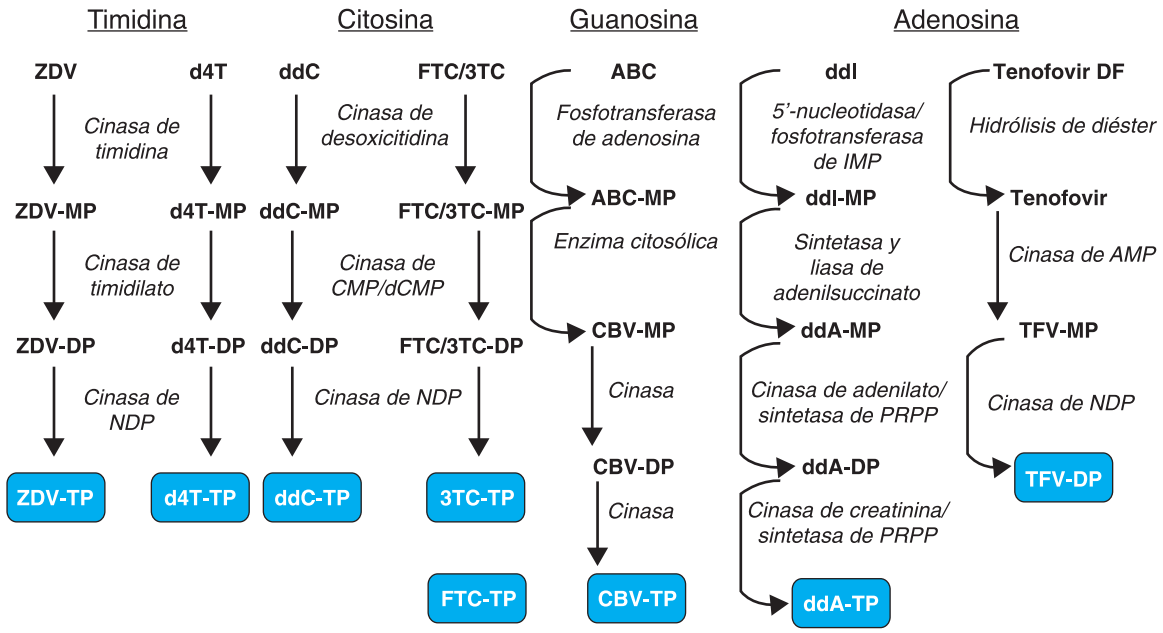


Figura 50-3. ***Activación intracelular del análogo del inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa.*** Los nombres de los fármacos y anabolitos fosforilados se muestran abreviados; los nombres de las enzimas que originan cada conversión aparecen completos. En el *cuadro azul* se indica el anabolito antirretrovírico activo de cada fármaco. Abreviaturas: ZDV, zidovudina; d4T, estavudina; ddC, didesoxicitidina; FTC, emtricitabina; 3TC, lamivudina; ABC, abacavir; CBV, combivir; ddI, didanosina; ddA, dide-oxiadrenalina; DF, disoproxilfumarato; MP, monofosfato *(monophosphate);* DP, difosfato *(diphosphate);* TP, trifosfato (triphosphate); AMP, monofosfato de adenosina *(adenosine monophosphate);* CMP, monofosfato de citosina *(cytosine monophosphate);* dCMP, monofosfato de desoxicitosina *(deoxycytosine monophosphate);* IMP,5′-monofosfato de inosina *(inosine 5′-monophosphate);* PRPP, fosforribosilpirofosfato *(phosphoribosyl pyrophosphate);* NDP, nucleósido difosfato *(nucleoside diphosphate).* (Adaptado de Khoo *et al.*, 2002.)

lulas/μl, dependiendo de la fase de la enfermedad). No obstante, estos fármacos siguen siendo un componente esencial del tratamiento y casi todos los pacientes que reciben antirretrovíricos actualmente reciben también por lo menos un medicamento de esta clase. Si bien su propia potencia antivírica es reducida, varios análogos nucleosídicos tienen un perfil de seguridad y tolerancia muy positivo que se utiliza para suprimir el surgimiento de cepas resistentes a los medicamentos más potentes en los esquemas combinados.

Zidovudina

Química y actividad antivírica. La zidovudina (3′-acido-3′-desoxitimidina) es un análogo sintético de la timidina con actividad potente *in vitro* contra un amplio espectro de retrovirus que comprenden a VIH-1, VIH-2 y virus linfotrópico de células T humanas (*human T-cell lymphotrophic viruses*, HTLV) I y II (McLeod y Hammer, 1992). Su IC_{50} (concentración inhibidora *[inhibitory concentration]*) contra las cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 varía de 10 a 48 nM. La zidovudina es activa en las líneas de células linfoblásticas y monocíticas, pero es mucho menos activa en las células con infección crónica (Geleziunas *et al.*, 1993), quizá porque carece de efectos en las células que ya están infectadas por VIH. Aparentemente la zidovudina es más activa en los linfocitos que en los monocitos y macrófagos por la mayor fosforilación de los primeros. Por la misma razón, este fármaco es más potente en los linfocitos activos que en las células que se encuentran en reposo, porque la enzima que apremia la fosforilación, cinasa de timidina, es específica para la fase S (Gao *et al.*, 1994).

Mecanismo de acción y resistencia. La zidovudina intracelular se fosforila, gracias a la cinasa de timidina hasta formar 5′-monofosfato de zidovudina, que también se fosforila por medio de la cinasa de timidilato hasta formar un difosfato y a través de la cinasa de nucleósido difosfato hasta formar 5′-trifosfato de zidovudina (Furman *et al.*, 1986) (fig. 50-3). La conversión de 5′-monofosfato de zidovudina a difosfato es muy poco eficaz, de manera que se acumula una concentración alta de monofosfato dentro de la célula (Slusher *et al.*, 1992), que sirve como precursor para la formación de trifosfato. Por consiguiente, la correlación entre la concentración extracelular del fármaco original y la concentración intracelular de trifosfato es mínima (Dudley, 1995) y la concentración plasmática mayor de zidovudina no incrementa la concentración de trifosfato intracelular de manera correspondiente. El 5′-trifosfato de zidovudina interrumpe la prolongación del DNA provírico, porque es incorporado por la transcriptasa inversa en el DNA naciente pero carece del grupo 3′-hidroxilo. El monofosfato inhibe de manera competitiva a la cinasa de timidilato celular, lo que reduce la cantidad de trifosfato de timidina intracelular (Furman *et al.*, 1986). Este último efecto puede aumentar la actividad antivírica, pero también contribuye a sus efectos adversos. El 5′-trifosfato de zidovudina inhibe débilmente a la polimerasa α de DNA celular, pero es un inhibidor más potente de la polimerasa γ mitocondrial.

La resistencia a la zidovudina se debe a una serie de mutaciones a nivel de los codones 41, 44, 67, 70, 118, 210, 215 y 219 de la transcriptasa inversa (Gallant *et al.*, 2003). Estas mutaciones se denominan *mutaciones de análogos de timidina* (*thymidine analog mutations*, TAM), por su

potencial para conferir resistencia cruzada a otros análogos de la timidina, como la estavudina. Son frecuentes dos conjuntos de mutaciones de resistencia. Utilizando los símbolos de aminoácidos de una sola letra: el patrón de 41L, 210W y 215Y conlleva gran resistencia a la zidovudina, así como de resistencia cruzada a otros fármacos de esta misma clase, como tenofovir y abacavir. El patrón 67N, 70R, 215F y 219Q es menos frecuente pero también conlleva una resistencia menor y resistencia cruzada. Las TAM que conllevan resistencia a la zidovudina y estavudina fomentan la escisión de los anabolitos de trifosfato incorporados a través de pirofosforólisis (Naeger *et al.*, 2002). Cuando la zidovudina se utilizaba como antirretrovírico único se acumulaban mutaciones y surgía resistencia clínica únicamente en 31% de los pacientes después de un año de monoterapia con zidovudina (Fischl *et al.*, 1995). Se ha publicado resistencia cruzada a varios análogos nucleosídicos después del tratamiento con un fármaco prolongado y además se le ha vinculado con un conjunto de mutaciones que comprende a los codones 62, 75, 77, 116 y 151. Asimismo, recientemente se describió una mutación en el codón 69 (típicamente T69S) seguida de la inserción de dos aminoácidos que origina resistencia cruzada a todos los análogos de los nucleótidos y nucleósidos conocidos en la actualidad (Gallant *et al.*, 2003).

Absorción, distribución y eliminación. La zidovudina se absorbe pronto y alcanza la concentración plasmática máxima en 1 h (Dudley, 1995). Al igual que otros análogos nucleosídicos, la semivida de eliminación del compuesto original (cerca de 1 h) es bastante más breve que la del trifosfato intracelular, que es de 3 a 4 h (cuadro 50-3). La ignorancia de este fenómeno dio lugar a que ocurrieran varias sobredosis graves al poco tiempo de su aprobación; la dosis recomendada fue de 250 mg cada 4 h en 1987, mientras que ahora se utilizan sólo 300 mg cada 12 horas.

La zidovudina se somete a metabolismo hepático rápido de primer paso por medio de su conversión en 5-glucuronilzidovudina. Este paso reduce hasta 64% la biodisponibilidad general. Los alimentos también reducen la rapidez de absorción, pero no modifican el *AUC* (área bajo la curva *[area under the curve]* de concentración plasmática-tiempo) (cuadro 50-3) y el medicamento puede administrarse independientemente de los alimentos (Dudley, 1995). La recuperación urinaria total de zidovudina y su metabolito glucurónido son 14 y 74%, respectivamente. El perfil farmacocinético de la zidovudina no se modifica durante el embarazo y la concentración del medicamento en el recién nacido es similar a la de la madre (Watts *et al.*, 1991). La zidovudina no se fija a las proteínas plasmáticas. El fármaco original atraviesa la barrera hematoencefálica bastante bien y alcanza una razón aproximada de líquido cefalorraquídeo (LCR) a plasma de 0.6. También aparece en la leche materna, semen y tejido fetal (Gillet *et al.*, 1989; Watts *et al.*, 1991). Su concentración es mayor en el aparato genital masculino que en la circulación periférica, lo que sugiere que participa un transporte activo o atrapamiento.

Efectos adversos. Muchos de los pacientes que comienzan el tratamiento con zidovudina se quejan de fatiga, malestar general, mialgias, náusea, anorexia, cefalalgia e insomnio. Estos síntomas por lo general desaparecen en las primeras semanas de tratamiento. En los individuos con infección avanzada y una cuenta de CD4 muy reducida es más frecuente observar supresión medular, que se manifiesta principalmente por anemia y granulocitopenia; lo mismo sucedía cuando el fármaco fue aprobado y se utilizaban dosis muy altas. En estos pacientes, la anemia surge en las primeras cuatro semanas de haberse iniciado el tratamiento y quizá refleja los efectos adversos en las células germinativas de la línea eritroide. La anemia se corrige administrando eritropoyetina humana recombinante. Cerca de 90% de los pacientes padece macrocitosis eritrocitaria, que no suele acompañarse de anemia. Rara vez surge neutropenia, que se corrige con el factor estimulante de colonias de granulocitos o el de granulocitos-macrófagos (*véase* cap. 53).

La administración prolongada de zidovudina se acompaña en ocasiones de hiperpigmentación de las uñas. También puede haber miopatía de los músculos estriados, que se acompaña de reducción del DNA mitocondrial, probablemente a causa de la inhibición de la polimerasa γ de DNA (Arnaudo *et al.*, 1991). Los efectos hepatotóxicos graves son raros, con o sin esteatosis y acidosis láctica, pero en ocasiones llevan a la muerte. Algunos factores de riesgo de desarrollar síndrome de acidosis láctica-esteatosis son el sexo femenino, la obesidad y el contacto prolongado con el fármaco (Tripuraneni *et al.*, 2004).

Interacciones farmacológicas y precauciones. La zidovudina no es sustrato ni inhibidor de las CYP. Sin embargo, el *probenecid, fluconazol, atovacuona* y el *ácido valproico* pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina, quizá al inhibir a la glucuronosiltransferasa (Dudley, 1995). No se conoce el significado clínico de estas interacciones, porque la concentración intracelular de trifosfato permanece sin cambios a pesar de su mayor concentración plasmática. La zidovudina puede inducir supresión medular, de manera que se utiliza con cautela en los pacientes con anemia o granulocitopenia previa y en aquellos que reciben otros fármacos supresores de la médula ósea. La estavudina y la zidovudina compiten por la fosforilación intracelular y no se deben utilizar simultáneamente. En tres estudios clínicos el resultado virológico fue mucho peor en los pacientes que recibieron ambos medicamentos al mismo tiempo que en los que recibieron un fármaco (Havlir *et al.*, 2000).

Aplicaciones terapéuticas. La zidovudina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de los adultos y niños con infección por VIH y para prevenir la transmisión de madre a hijo de este virus; también se recomienda como profilaxia después del contacto con individuos infectados por VIH entre los profesionales de la salud, también combinado con otros antirretrovíricos.

La zidovudina es más eficaz cuando se combina con otros antirretrovíricos. Si se combina con lamivudina, didanosina o zalcitabina es más eficaz que la zidovudina sola (Hammer *et al.*, 1996). También se han logrado buenos resultados combinando zidovudina con dos análogos nucleosídicos (Saag *et al.*, 1998). El sistema actual, en los pacientes no tratados antes (cuadro 50-2*B*), consiste en combinar zidovudina con algún inhibidor de la proteasa y otro análogo nucleosídico (Hammer *et al.*, 1997) o con un NNRTI y otro análogo de un nucleósido (Staszewski *et al.*, 1999).

La sustitución de M184V en el gen de la transcriptasa inversa vinculado con el empleo de lamivudina o emtricitabina restablece considerablemente la sensibilidad a la zidovudina (Gallant *et al.*, 2003). La combinación de zidovudina y lamivudina produce una supresión mucho más prolongada del RNA vírico que la zidovudina sola (Eron *et al.*, 1995). Por consiguiente, este medicamento suele combinarse con lamivudina en la práctica clínica.

La monoterapia con zidovudina reduce 67% el riesgo de transmisión perinatal del VIH (Connor *et al.*, 1994) y la combinación de zidovudina con otros antirretrovíricos es todavía más eficaz. También se recomienda como componente en la terapéutica combinada que reciben los profesionales de la salud poco después de haber tenido contacto con sangre o líquidos corporales contaminados para evitar la transmisión del VIH (Cardo *et al.*, 1997). A pesar de ser el antirretrovírico

más antiguo, la zidovudina sigue siendo un componente muy usual de los esquemas combinados. Esto es consecuencia de la gran experiencia con el fármaco y sus bien conocidos perfiles de tolerancia, efectos adversos y eficacia. Existen presentaciones de zidovudina combinada con lamivudina o con lamivudina y abacavir.

Didanosina

Química y actividad antivírica. La didanosina (2′,3′-didesoxiinosina) es un análogo del nucleósido purina que es activo contra el VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus como HTLV-1 (Perry y Noble, 1999). Su IC_{50} células contra el VIH-1 varía de 10 nM en los monocitos-macrófagos hasta 10 μM en las líneas celulares linfoblásticas.

Mecanismo de acción y resistencia. La didanosina es transportada a la célula por medio de un portador de nucleobases y es sometida a fosforilación inicial a través de una 5′-nucleotidasa y una transferasa de 5′-monofosfato de inosina (Dudley, 1995; Khoo *et al.*, 2002). A continuación, el 5′-monofosfato de didanosina se convierte en 5′-monofosfato de didesoxiadenosina por medio de una sintetasa de adenilsuccinato y una liasa de adenilsuccinato (fig. 50-3). La cinasa de adenilato y la sintetasa de fosforribosilpirofosfato producen 5′-difosfato de didesoxiadenosina, que se convierte en trifosfato por medio de una cinasa de creatinina y una sintetasa de fosforribosilpirofosfato. El 5′-trifosfato de didesoxiadenosina es el metabolito activo de la didanosina que, por eso mismo, funciona como análogo antivírico de la adenosina. Dicho metabolito interrumpe la prolongación del DNA provírico, porque se incorpora a través de la transcriptasa inversa en el DNA vírico naciente, si bien carece del grupo 3′-hidroxilo.

La resistencia a la didanosina se produce por una serie de mutaciones en los codones 65 y 74 de la transcriptasa inversa. La sustitución de L74V, que reduce entre cinco y 26 pliegues en la sensibilidad *in vitro*, es más frecuente en los pacientes que no responden a la didanosina. Sin embargo, existen otras mutaciones de análogos nucleosídicos, como el de timidina, que contribuyen a la resistencia a la didanosina, aunque el medicamento aparentemente no seleccione en principio a estas mutaciones. Las mutaciones de inserción de la transcriptasa inversa en el codón 69 originan resistencia cruzada a todos los análogos nucleosídicos actuales, incluyendo a la didanosina (Gallant *et al.*, 2003). La mutación de M184V que se observa como respuesta a la emtricitabina y la lamivudina reducen la sensibilidad *in vitro* a la didanosina, pero quizá no participe en la resistencia clínica a este medicamento.

Absorción, distribución y eliminación. La didanosina es lábil en el ácido y se degrada a un pH gástrico reducido (Dudley, 1995). En la mayor parte de los preparados se añade algún antiácido para mejorar su biodisponibilidad. Los comprimidos masticables contienen carbonato de calcio e hidróxido de magnesio, mientras que el polvo contiene un amortiguador a base de citrato y fosfato. La fórmula pediátrica en polvo carece de un amortiguador y se reconstituye con agua purificada, mezclándola con algún antiácido líquido. Los alimentos reducen 55% la biodisponibilidad de la didanosina *(AUC)*, de manera que es importante administrar cualquier preparación de didanosina por lo menos 30 min antes de las comidas o 2 h después (Perry y Noble, 1999). Esta medida complica la administración de didanosina en combinación con algún otro antirretrovírico que deba administrarse con alimentos, como es el caso de la mayor parte de los inhibidores de la proteasa del VIH. Probablemente la enzima fosforilasa del nucleósido purina (*purine nucleoside phosphorylase*, PNP) contribuye a la eliminación presistémica de didanosina, ya que el tenofovir, que inhibe a la PNP, eleva considerablemente la concentración de la didanosina oral (Robbins *et al.*, 2003). La PNP convierte a la didanosina en hipoxantina, que finalmente se convierte en ácido úrico.

La concentración plasmática máxima de la didanosina se alcanza alrededor de 1 h después de la administración oral de los comprimidos masticables o las presentaciones de polvo y 2 h después de ingerir las cápsulas de liberación prolongada. La eliminación plasmática del fármaco original es de aproximadamente 1.5 h, pero la semivida intracelular calculada del 5′-trifosfato de didesoxiadenosina es mucho mayor, de 25 a 40 h (Perry y Noble, 1999). De esta manera, la didanosina puede administrarse una sola vez al día. Este fármaco se excreta por filtración glomerular y por secreción tubular y no se metaboliza. Por consiguiente, las dosis se deben ajustar en los pacientes con insuficiencia renal (Jayasekara *et al.*, 1999).

La fijación de la didanosina a las proteínas plasmáticas es bastante reducida. Su penetración en el líquido cefalorraquídeo es menor que la de la zidovudina, con una razón de LCR a concentración plasmática de 0.2, pero su importancia clínica se desconoce. Se ha identificado didanosina en la circulación tanto placentaria como fetal a una fracción pequeña de la concentración que alcanza en la circulación materna (Dancis *et al.*, 1993).

Efectos adversos. Los principales efectos de la didanosina son la neuropatía periférica y la pancreatitis, que se consideran consecuencia de los efectos adversos en las mitocondrias. Hasta 20% de los pacientes manifiesta neuropatía periférica desde las primeras etapas de los estudios clínicos (Perry y Noble, 1999). Al igual que con otros didesoxinucleósidos, la neuropatía periférica es más frecuente con las dosis o concentraciones mayores de didanosina y predomina en los pacientes con neuropatía por VIH o en los que reciben fármacos neurotóxicos. Se trata casi siempre de una neuropatía sensorial, distal y simétrica que comienza en los pies y extremidades inferiores pero que en ocasiones abarca las manos conforme avanza (distribución de calcetín-guante). Los pacientes se quejan de dolor, adormecimiento y cosquilleo en las extremidades afectadas. Si el medicamento se interrumpe tan pronto como aparecen los síntomas, la neuropatía se estabiliza y debe mejorar e incluso desaparecer. También se han encontrado cambios retinianos y neuritis óptica con la didanosina, por lo que estos pacientes se deben someter a exámenes periódicos de retina.

La pancreatitis aguda es una complicación rara pero potencialmente mortal de la didanosina. Casi siempre acompaña a las dosis y concentraciones más altas de didanosina, pero se ha observado hasta en 7% de los pacientes que utilizan la dosis recomendada de 200 mg cada 12 h (Perry y Noble, 1996). La pancreatitis es más frecuente en los casos avanzados y otros factores de riesgo son: antecedente de pancreatitis, alcoholismo o farmacodependencia e hipertrigliceridemia. La combinación de didanosina con estavudina, que también origina neuropatía periférica y pancreatitis, aumenta el riesgo y la gravedad de ambos efectos adversos (Havlir *et al.*, 2001; Moore *et al.*, 2000).

Al igual que con otros didesoxinucleósidos y zidovudina, los efectos hepatotóxicos graves son raros (con o sin esteatosis, hepatomegalia y acidosis láctica), pero pueden ser mortales. Algunos factores de riesgo para padecer síndrome de acidosis láctica-esteatosis son: sexo femenino, obesidad y exposición prolongada al fármaco (Tripuraneni *et al.*, 2004).

Otros efectos adversos son elevación de las transaminasas hepáticas, cefalalgia e hiperuricemia asintomática. La diarrea es más frecuente con la didanosina que con otros análogos nucleosídicos y se atribuye al antiácido que contienen los preparados orales (Perry y Noble, 1999). Los comprimidos masticables a base de didanosina contienen 36.5 mg de fenilalanina y deben evitarse en los pacientes con fenilcetonuria. El polvo para preparar una solución oral contiene 1.4 g de sodio por paquete

y debe emplearse con cautela cuando la persona está sujeta a una dieta de restricción de sodio.

Interacciones farmacológicas y precauciones. Los amortiguadores que contienen las presentaciones didanosina interfieren en ocasiones con la biodisponibilidad de algunos medicamentos administrados simultáneamente, debido a que los cationes que contiene el amortiguador modifican el pH o la quelación. Por ejemplo, el *AUC* de la *ciprofloxacina* disminuye 98% cuando se administra con didanosina y la concentración de *cetoconazol* e *itraconazol*, cuya absorción está sujeta al pH, también disminuye (Piscitelli y Gallicano, 2001). Una dosis de didanosina de 200 mg reduce 84% el *AUC* del indinavir. Estas interacciones por lo general se evitan separando la administración de didanosina y de otros fármacos por lo menos por un intervalo de 2 h. La presentación de didanosina con capa entérica no modifica la absorción de la ciprofloxacina o el indinavir.

La didanosina se excreta por vía renal y comparte un grupo de mecanismos de excreción renal que constituyen la base de varias interacciones farmacológicas. El *ganciclovir* oral eleva casi al doble la concentración plasmática de didanosina y en ocasiones acentúa sus efectos adversos. El *alopurinol* aumenta más de cuatro veces el *AUC* de la didanosina y debe evitarse. El tenofovir incrementa entre 44 y 60% el *AUC* de la didanosina y también aumenta el riesgo de padecer efectos adversos. Cuando es necesario administrar estos fármacos al mismo tiempo, se recomienda reducir la dosis de didanosina de 400 a 250 mg una vez al día (Chapman *et al.*, 2003). La *metadona* reduce entre 57 y 63% el *AUC* de la didanosina (Rainey *at al.*, 2000) probablemente por efecto de las modificaciones que origina en la motilidad gastrointestinal y la absorción retardada, aunque no se ha vinculado con un mayor riesgo de que fracase el tratamiento con didanosina.

La didanosina debe evitarse en los pacientes con antecedente de pancreatitis o neuropatía, ya que el riesgo y la gravedad de ambas complicaciones aumenta. La administración simultánea de otros medicamentos que producen pancreatitis o neuropatía también aumenta el riesgo y la gravedad de estos síntomas. Es por esta razón que es importante evitar la estavudina y la zalcitabina o utilizarlas con gran cautela. También deben evitarse el *etambutol*, la *isoniazida*, la *vincristina*, el *cisplatino* y la *pentamidina.*

La combinación de didanosina e *hidroxiurea* se utilizaba para aprovechar una interacción que genera una relación intracelular favorable entre la concentración de 5′-trifosfato de didesoxiadenosina y 5′-trifosfato de desoxitimidina (Frank *et al.*, 2004). Si bien esta combinación produce una actividad antivírica moderada, también aumenta los efectos adversos, originando neuropatía periférica y pancreatitis mortal; Por esa razón debe evitarse (Havlir *et al.*, 2001; Moore *et al.*, 2000).

Aplicaciones terapéuticas. La didanosina ha sido aprobada por la FDA para utilizarla en adultos y niños con infección por el VIH, combinada con otros antirretrovíricos. En los primeros estudios sobre didanosina como tratamiento único se observó que ésta reducía el avance de la enfermedad y el número de muertes, aunque la concentración plasmática del RNA vírico descendió por lo general más de 90% utilizando únicamente didanosina (Dolin *et al.*, 1995). La didanosina combinada con otro análogo nucleosídico reduce el avance clínico de la enfermedad y ofrece una mayor supresión vírica que la monoterapia con zidovudina (Hammer *et al.*, 1996; Saravolatz *et al.*, 1996). La didanosina es eficaz a largo plazo cuando se combina con otros análogos nucleosídicos e inhibidores de la proteasa del VIH o NNRTI (cuadro 50-2). Además forma parte del régimen combinado con efectos positivos en lactantes y niños (Luzuriaga *et al.*, 1997).

Estavudina

Química y actividad antivírica. La estavudina (2′,3′-dideshidro-2′,3′-didesoxitimidina, d4T) es un análogo sintético de la timidina que funciona como inhibidor de la transcriptasa inversa y es activo *in vitro* contra el VIH-1 y VIH-2. Su IC_{50} en las líneas de células linfoblastoides y monocíticas y en los mononucleares primarios varía de 0.009 a 4 μM (Hurst y Noble, 1999).

Mecanismo de acción y resistencia. La estavudina intracelular es fosforilada por la cinasa de timidina hasta formar 5′-monofosfato de estavudina, que a su vez es fosforilada por una cinasa de timidilato hasta formar difosfato y por un nucleósido difosfato cinasa para producir 5′-trifosfato de estavudina (Hurst y Noble, 1999) (fig. 50-3). A diferencia del monofosfato de zidovudina, el monofosfato de estavudina no se acumula en la célula y el paso limitante de la activación parece ser la generación del monofosfato. El 5′-trifosfato de estavudina interrumpe la prolongación del DNA provírico, porque es incorporado por la transcriptasa inversa en el DNA naciente, pero carece del grupo 3′-hidroxilo. Al igual que la zidovudina, la estavudina es más potente en las células activas, quizá porque la cinasa de timidina es una enzima específica de la fase S (Gao *et al.*, 1994). La estavudina y la zidovudina son antagonistas *in vitro* y la cinasa de timidina tiene una mayor afinidad por la zidovudina que por la estavudina (Merrill *et al.*, 1996).

La resistencia a la estavudina es más frecuente cuando existen mutaciones en los codones de la transcriptasa inversa 41, 44, 67, 70, 118, 210, 215 y 219 (Gallant *et al.*, 2003), que son las mismas mutaciones ligadas a la resistencia a la zidovudina. Algunos conjuntos de mutaciones que originan resistencia como M41L, K70R y T215Y conllevan una resistencia *in vitro* menor que la que se observa con la zidovudina, pero aparecen hasta en 38% de los pacientes que no responden a la estavudina. Las TAM vinculadas con resistencia a la zidovudina y la estavudina promueven la escisión de los anabolitos de trifosfato incorporado a través de pirofosforólisis (Naeger *et al.*, 2002). Al igual que con la zidovudina, las mutaciones de resistencia a estavudina se acumulan lentamente. Se han publicado varios casos de resistencia cruzada a diversos nucleósidos después del tratamiento prolongado y se le relaciona con un conjunto de mutaciones de los codones 62, 75, 77, 116 y 151. Además, una mutación recién descrita en el codón 69 (típicamente T69S) seguida de la inserción de dos aminoácidos produce resistencia cruzada a todos los análogos nucleosídicos y nucleotídicos conocidos (Gallant *et al.*, 2003).

Absorción, distribución y eliminación. La estavudina se absorbe bastante bien y alcanza su concentración plasmática máxima dentro de la primera hora (Hurst y Noble, 1999). Su biodisponibilidad no se modifica por los alimentos. Este fármaco sufre secreción tubular activa y casi 40% del fármaco original se elimina por vía renal. La concentración de estavudina es inversamente proporcional al peso corporal, y la dosis debe reducirse de 40 a 30 mg cada 12 h en los pacientes que pesan menos de 60 kg. Es importante ajustarla también en los pacientes con insuficiencia renal (Jayasekara *et al.*, 1999). Recientemente la FDA aprobó el uso de una presentación de liberación prolongada que se da una vez al día.

Menos de 5% de la estavudina se fija a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, este fármaco penetra bastante bien en el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde alcanza concentraciones de 40% de la plasmática. También atraviesa la placenta humana y su concentración en la circulación de los fetos de macaco es casi 80% de la de la madre (Odinecs *et al.*, 1996). La concentración placentaria de estavudina es cercana a 50% de la de zidovudina, lo que quizá refleja la menor solubilidad en lípidos de la estavudina.

Efectos adversos. El efecto adverso más frecuente de la estavudina es la neuropatía periférica. Esta complicación se observó hasta en 71% de los pacientes incluidos en los estudios clínicos iniciales sobre la monoterapia utilizando una dosis de 4 mg/kg/día. Sin embargo, con la dosis que se recomienda hoy en día, de 40 mg cada 12 h, la frecuencia de la neuropatía es cercana a 12% (Hurst y Noble, 1999). Se piensa que este fenómeno representa alteraciones a nivel mitocondrial, aunque la estavudina es un inhibidor menos potente de la polimerasa γ de DNA que la didanosina o la zalcitabina, lo que sugiere la probable participación de otros mecanismos (Cui *et al.*, 1997). Al igual que con otros didesoxinucleósidos, la neuropatía periférica es directamente proporcional a la dosis o concentración de estavudina y predomina en aquellos con neuropatía por VIH o en quienes reciben otros neurotóxicos. También conlleva una neuropatía motora progresiva que se caracteriza por debilidad y en algunos casos insuficiencia respiratoria, similar a lo que sucede en el síndrome de Guillain-Barré (HIV Neuromuscular Syndrome Study Group, 2004).

En algunos casos la estavudina se ha vinculado con acidosis láctica y esteatosis hepática. Al parecer, estos trastornos son más frecuentes cuando la estavudina se combina con didanosina. La elevación del lactato sérico es más frecuente con estavudina que con zidovudina o abacavir (Tripuraneni *et al.*, 2004), aunque se desconoce la relación con el riesgo relativo de esteatosis hepática. No existe una relación muy estrecha entre la pancreatitis aguda y la estavudina, pero se ha visto que ésta es más frecuente cuando la estavudina se combina con didanosina que cuando se administra únicamente esta última (Havlir *et al.*, 2001; Moore *et al.*, 2000).

Recientemente se ha observado que la estavudina causa síndrome de lipodistrofia por VIH, en particular lipoatrofia. De todos los análogos nucleosídicos, la estavudina es la que más se ha vinculado con el desgaste adiposo (Mallal *et al.*, 2000; Heath *et al.*, 2001). No se sabe si este fenómeno es consecuencia de la aplicación tan extensa de este medicamento, aunada a sus efectos adversos mitocondriales, o si refleja un mecanismo patogénico que aún está por descubrirse. Otros efectos adversos son elevación de las transaminasas hepáticas, cefalalgia, náusea y eritema, aunque estos efectos secundarios casi nunca son tan intensos que obliguen a interrumpir la medicación.

Interacciones farmacológicas y precauciones. La estavudina se elimina en gran parte por vía renal y no sufre interacciones farmacológicas metabólicas. No obstante, la frecuencia y gravedad de la neuropatía aumenta cuando la estavudina se combina con otros medicamentos neuropáticos, por lo que es importante evitar este tipo de medicamentos, como etambutol, isoniazida, *fenitoína* y vincristina. La combinación de estavudina con didanosina aumenta el riesgo y la gravedad de la neuropatía periférica y una pancreatitis potencialmente mortal; por tanto, *estos medicamentos no deben utilizarse simultáneamente en la mayor parte de los casos* (Havlir *et al.*, 2001; Moore *et al.*, 2000). La estavudina y la zidovudina compiten por la fosforilación intracelular, así que tampoco deben utilizarse al mismo tiempo. En tres estudios clínicos se observó un desenlace virológico menos satisfactorio en los pacientes que recibieron estos dos medicamentos simultáneos (Havlir *et al.*, 2000).

Aplicaciones terapéuticas. En los primeros estudios clínicos sobre monoterapia, la estavudina redujo el RNA vírico plasmático de 70 a 90% y retrasó el avance de la enfermedad más que la zidovudina (Spruance *et al.*, 1997). La lamivudina mejora la respuesta virológica a largo plazo de la estavudina, lo que quizá refleja los beneficios de la mutación M184V (Kuritzkes *et al.*, 1999). En varios estudios clínicos prospectivos grandes se ha demostrado que la combinación de estavudina con otros análogos nucleosídicos más NNRTI o inhibidores de la proteasa suprimen la viremia acentuada y persistente e incrementa de manera sostenida la cuenta de células CD4+ (Hurst y Noble, 1999). Por consiguiente, este fármaco sigue formando parte importante de los esquemas antirretrovíricos.

Zalcitabina

Química y actividad antivírica. La zalcitabina (2′,3′-didesoxicitidina; ddC) es un análogo sintético de la citosina que funciona como inhibidor de la transcriptasa inversa. Es activa contra el VIH-1, VIH-2 y virus de hepatitis B (HBV). La IC_{50} *in vitro* de la zalcitabina contra el VIH-1 varía de 2 nM en los monocito-macrófagos a 0.5 μM en los mononucleares de la sangre periférica humana. Su actividad antirretrovírica es mucho mayor en los monocito-macrófagos que la de otros análogos nucleosídicos, pero se desconoce hasta ahora la eventual utilidad clínica de esta observación.

Mecanismos de acción y resistencia. La zalcitabina penetra en las células por medio de un transportador y por difusión pasiva (Adkins *et al.*, 1997). La cinasa de desoxicitidina la convierte en su monofosfato, mientras que la cinasa de monofosfato de desoxicitidina y la cinasa de del nucleósido difosfato la fosforilan para obtener 5′-trifosfato de didesoxicitidina, que es el anabolito activo (Adkins *et al.*, 1997) (fig. 50-3). La zalcitabina se fosforila mejor en las células en reposo, por lo cual es más potente durante esta etapa celular que los demás análogos nucleosídicos (Gao *et al.*, 1993), aunque no se conoce la importancia clínica de este fenómeno. Al igual que otros análogos de los didesoxinucleósidos, el 5′-trifosfato de didesoxicitidina interrumpe la prolongación del DNA provírico, porque es incorporado por la transcriptasa inversa en el DNA vírico naciente, pero carece del grupo 3′-hidroxilo. La zalcitabina inhibe a las polimerasas β y γ del DNA y además reduce los depósitos de trifosfato de desoxicitidina, factores que contribuyen a sus efectos adversos en las células y el hospedador (Chen *et al.*, 1991).

No se ha observado resistencia importante en los pacientes que reciben zalcitabina como único análogo nucleosídico ni combinada con zidovudina (Adkins *et al.*, 1997). Sin embargo, se ha observado resistencia leve o moderada *in vitro* con cuatro mutaciones en los codones de la transcriptasa inversa 65, 69, 74 y 184 (Gallant *et al.*, 2003). La sustitución K65R conlleva resistencia cruzada a la didanosina, abacavir y tenofovir, así como a los análogos de citosina, lamivudina y emtricitabina. El uso de lamivudina o emtricitabina conlleva sustitución M184V, que incrementa la sensibilidad del VIH-1 a la zidovudina *in vitro;* la presencia de esta mutación mejora la supresión prolongada de la viremia cuando la zidovudina se combina con lamivudina o emtricitabina, aunque no se ha demostrado un efecto similar para la combinación de zalcitabina y zidovudina. La sustitución T69D es exclusiva de la zalcitabina, pero se superpone a una mutación recientemente descrita en el codón 69 (casi siempre T69S), seguida de una inserción de dos aminoácidos que genera resistencia cruzada a todos los análogos nucleosídicos y nucleotídicos conocidos en la actualidad (Gallant *et al.*, 2003)

Absorción, distribución y eliminación. La biodisponibilidad oral de la zalcitabina es mayor de 80% y entre 60 y 80% del compuesto original se recupera sin cambios en la orina (Adkins *et al.*, 1997). Los alimentos tienen efectos mínimos en la biodisponibilidad oral. La eliminación disminuye considerablemente en los pacientes con hipofunción renal y en ellos la dosis diaria debe reducirse (Jayasekara *et al.*, 1999). Se calcula que la semivida intracelular del 5′-trifosfato de desoxicitidina es de 2 a 3 h. Por esa razón se recomienda administrar la zalcitabina cada 8 h en los pacientes con una función renal normal. La proporción de la concentración en el LCR y el plasma varía de 0.09 a 0.37, aunque no se conoce la importancia clínica de su penetración en el líquido cefalorraquídeo.

Efectos adversos. Los efectos adversos de la zalcitabina son similares a los de otros análogos de los didesoxinucleósidos como didanosina y estavudina. Se ha observado neuropatía periférica hasta en 15% de los pacientes. La neuropatía periférica es directamente proporcional a la dosis y predomina en caso de neuropatía por VIH previa y SIDA avanzado. Se caracteriza por una neuropatía sensorial, distal y simétrica que comienza en los pies y avanza en una distribución de calcetín-guante. Otros factores de riesgo para padecer neuropatía son el consumo de alcohol, la diabetes y la concentración reducida de vitamina B_{12} (Fichtenbaum *et al.*, 1995). Si la medicación se interrumpe al surgir los síntomas, la neuropatía se estabiliza y mejora o desaparece. La zalcitabina rara vez produce pancreatitis y parece ser menos frecuente que con la didanosina (Saravolatz *et al.*, 1996).

Un efecto adverso característico de la zalcitabina es la formación de úlceras bucales y estomatitis, lo que indica que este fármaco podría tener efectos adversos en las células de la mucosa que se multiplican con rapidez. Hasta 4% de los pacientes presenta úlceras de la mucosa bucal, paladar blando, lengua o faringe (Adkins *et al.*, 1997) que desaparecen con el tratamiento continuo. Durante los primeros 14 días de tratamiento se ha observado también un eritema maculopapular eritematoso, que suele ser autolimitado y muy leve. Otros efectos adversos son miocardiopatía, artralgias, mialgias y elevación de las transaminasas hepáticas.

Interacciones farmacológicas y precauciones. La lamivudina inhibe la fosforilación intracelular de la zalcitabina (Veal *et al.*, 1996) y antagoniza su actividad antirretrovírica *in vitro* (Merrill *et al.*, 1996), aunque se ignora la importancia clínica de esta interacción. El probenecid eleva 50% el *AUC* de la zalcitabina, quizá al inhibir su secreción tubular; la *cimetidina* aumenta 36% el *AUC*, por un mecanismo desconocido (Adkins *et al.*, 1997). La zalcitabina debe evitarse en los pacientes con antecedente de pancreatitis o neuropatía, ya que aumenta el riesgo y la gravedad de ambas complicaciones. La administración simultánea con otros medicamentos que causan pancreatitis o neuropatía también aumenta el riesgo y la gravedad de estos síntomas. Por esa razón es importante evitar la administración simultánea de etambutol, isoniazida, vincristina, cisplatino y pentamidina, así como de los antirretrovíricos didanosina y estavudina.

Aplicaciones terapéuticas. La zalcitabina es eficaz en los esquemas combinados de tres fármacos a largo plazo. Por ejemplo, la combinación de zalcitabina, zidovudina y saquinavir fue superior a los esquemas de dos fármacos en un estudio clínico aleatorizado y prospectivo (Collier *et al.*, 1996). La zalcitabina se utiliza poco en Estados Unidos, porque es el único análogo nucleosídico que todavía debe administrarse cada 8 h, sus efectos adversos son considerables y su actividad antivírica inferior a la de los fármacos más convencionales.

Lamivudina

Química y actividad antivírica. La lamivudina [(−)2′,3′-didesoxi, 3′-tiacitidina, 3TC] es un análogo de la citosina que funciona como inhibidor de la transcriptasa inversa y es activo contra VIH-1, VIH-2 y HBV. Esta molécula posee dos centros quirales y se elabora como *cis*(−) enantiómero *2R* puro (fig. 50-2). La mezcla racémica a partir de la cual se origina la lamivudina posee actividad antirretrovírica, pero es menos potente y mucho más tóxica que el (−) enantiómero puro. En comparación con el (+) enantiómero, el (−) enantiómero fosforilado es más resistente a la segmentación de las duplicaciones nacientes de RNA y DNA a través de 3′-5′-exonucleasas celulares, lo que contribuye a su mayor potencia (Skalski *et al.*, 1993). La IC_{50} de la lamivudina contra las cepas de laboratorio del VIH-1 varía de 2 a 670 nM, si bien la IC_{50} en los mononucleares de la sangre periférica humana puede ser de hasta 15 μM (Perry y Faulds, 1997).

Mecanismo de acción y resistencia. La lamivudina penetra en las células por difusión pasiva, donde la cinasa de desoxicitidina la convierte en monofosfato y luego la cinasa de monofosfato de desoxicitidina y la cinasa de difosfato del nucleósido la fosforilan hasta generar 5′-trifosfato de lamivudina, que es el anabolito activo (Perry y Faulds, 1997) (fig. 50-3). El trifosfato intracelular actúa como inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa y se incorpora en el DNA vírico para interrumpir la cadena. La fosforilación de la lamivudina se facilita en las células que se encuentran en reposo, lo que explica su menor potencia en los mononucleares primarios de la sangre periférica que en las líneas celulares (Gao *et al.*, 1994). Su afinidad por las polimerasas del DNA humano es reducida, lo que explica sus efectos adversos mínimos en el hospedador.

La sustitución de un solo aminoácido, M184V o M184I, produce resistencia sustancial a la lamivudina. Estas mutaciones reducen la sensibilidad *in vitro* a la lamivudina hasta una milésima parte (Perry y Faulds, 1997). Estas mismas mutaciones confieren resistencia cruzada a la emtricitabina y en menor grado a la zalcitabina y el abacavir (Gallant *et al.*, 2003). La mutación M184V restablece la sensibilidad a la zidovudina en el VIH que es resistente (Larder *et al.*, 1995) y además restablece parcialmente la sensibilidad al tenofovir en el VIH resistente que posee la mutación K65R (Wainberg *et al.*, 1999). Esta misma mutación K65R confiere resistencia a la lamivudina y otros análogos de la citosina, como emtricitabina y zalcitabina, así como a la didanosina, estavudina y abacavir.

Las cepas aisladas del VIH-1 que poseen la mutación M184V acentúan la fidelidad de la transcripción *in vitro* (Wainberg *et al.*, 1996) y reducen la capacidad de multiplicación (Miller *et al.*, 1999). Las variantes con la mutación M184I tienen todavía más alteraciones respecto de la multiplicación *in vitro* (Larder *et al.*, 1995) y casi siempre son sustituidas en los pacientes que reciben lamivudina por la mutación M184V. Los virus con estas mutaciones son menos resistentes a la lamivudina y, además, la combinación de zidovudina y lamivudina les impide o de hecho revierte parcialmente los efectos de los análogos de la timidina, lo que contribuye a sus beneficios virológicos sostenidos (Eron *et al.*, 1995).

En el capítulo 49 se describe la aplicación de la lamivudina en el tratamiento de la hepatitis B, pero aquí vale la pena señalar algunas similitudes en la resistencia farmacológica. La resistencia acentuada a la lamivudina ocurre con una sola mutación del gen de la polimerasa de DNA de HBV. Al igual que con VIH, esta consiste en una sustitución de metionina a valina (M2041V) en el sitio activo de la enzima. Hasta en 90% de los pacientes con infección simultánea por VIH y HBV aparece

resistencia a la lamivudina después de cuatro años de tratamiento. Sin embargo, es probable que en algunos pacientes con HBV resistente a la lamivudina perduren los beneficios virológicos, ya que el virus mutado tiene una capacidad de multiplicación muy reducida (Leung *et al.*, 2001).

Absorción, distribución y eliminación. La biodisponibilidad oral de la lamivudina es mayor de 80% y no se modifica con los alimentos. Aunque originalmente la lamivudina se comercializó con una dosis recomendada de 150 mg cada 12 h a causa de la semivida plasmática tan breve del compuesto original, la semivida intracelular del 5′-trifosfato de lamivudina es de 12 a 18 h y en la actualidad se administran 300 mg/día (Moore *et al.*, 1999). La lamivudina se excreta sin mayores cambios en la orina y se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min (Jayasekara *et al.*, 1999). La lamivudina no se fija a las proteínas plasmáticas y atraviesa libremente la placenta hasta la circulación fetal. Al igual que la zidovudina, la concentración de lamivudina es mayor en el aparato genital masculino que en la circulación periférica, lo que sugiere cierto transporte activo o atrapamiento. Su penetración en el sistema nervioso central (SNC) es reducido y la proporción de la concentración entre LCR y plasma es de 0.15 o menos (Perry y Faulds, 1997). No se conoce la importancia clínica de su penetración reducida en el líquido cefalorraquídeo.

Efectos adversos. La lamivudina es uno de los antirretrovíricos con menos efectos adversos. Se han señalado casos de neutropenia, cefalalgia y náusea cuando se utilizan dosis más altas que las recomendadas. También se han observado casos de pancreatitis en pacientes pediátricos, lo cual no se ha confirmado en estudios clínicos comparativos en adultos o niños. La lamivudina también es activa contra HBV y reduce considerablemente la concentración plasmática de DNA de este virus, así que se debe tener cuidado al administrar este medicamento en los pacientes con hepatitis B concomitante; a menudo, al interrumpir la lamivudina la multiplicación de HBV rebota y la hepatitis se exacerba.

Interacciones farmacológicas y precauciones. La lamivudina inhibe la fosforilación intracelular del análogo de la citosina, zalcitabina (Veal *et al.*, 1996) y antagoniza la actividad antirretrovírica *in vitro* de la zalcitabina (Merril *et al.*, 1996), aunque no se conoce la importancia clínica de esta interacción. La lamivudina y emtricitabina tienen patrones de resistencia y actividad casi idénticos, así que no hay razón para combinarlas. *In vitro*, la lamivudina es sinérgica con la mayor parte de los demás análogos nucleosídicos (Merril *et al.*, 1996; Veal *et al.*, 1996). La combinación *trimetoprim-sulfametoxazol* aumenta 43% el *AUC* plasmática de la lamivudina, supuestamente al inhibir su secreción por los túbulos renales (Moore *et al.*, 1996). Sin embargo, no se conoce su efecto en la concentración intracelular de trifosfato y no se recomienda ajustar la dosis.

Aplicaciones terapéuticas. En los primeros estudios sobre la monoterapia, se observó un descenso inicial del RNA plasmático del VIH-1 de hasta 90% en los primeros 14 días, pero éste rebotaba pronto con el surgimiento del VIH resistente a la lamivudina (Perry y Faulds, 1997). Los pacientes que recibieron al azar la combinación de lamivudina y zidovudina mostraron una reducción mucho mayor del RNA del VIH-1 plasmático a las 52 semanas (97 contra 70% en el número de copias/ml) y mayor elevación de la cuenta de linfocitos CD4+ (+61 contra −53 células/μl) que los que recibieron únicamente zidovudina (Eron *et al.*, 1995). En un gran estudio clínico aleatorio doblemente ciego, la combinación de lamivudina con zidovudina o estavudina produjo un descenso 12 veces mayor de la carga vírica a las 24 semanas que la monoterapia a base de zidovudina o estavudina (Kuritzkes *et al.*, 1999). En este mismo estudio, la combinación de lamivudina con didanosina no generó beneficios adicionales. En varios estudios clínicos se ha confirmado la utilidad de administrar lamivudina en esquemas triples con otros análogos nucleosídicos, inhibidores de la proteasa o NNRTI. La lamivudina es eficaz en combinación con otros antirretrovíricos en pacientes con y sin tratamiento previo (Perry y Faulds, 1997) y casi siempre forma parte del tratamiento clásico (cuadro 50-2*B*), por su seguridad, comodidad y eficacia.

Abacavir

Química y actividad antivírica. El abacavir es un análogo sintético de la purina carbocíclica [1*S*, *cis*)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-il)]-2-ciclopentano-1-metanol] (fig. 50-2). Dentro de la célula se convierte en su metabolito activo 5′-trifosfato de carbovir (fig. 50-3), el cual es un inhibidor potente de la transcriptasa inversa del VIH-1. (El *carbovir*, análogo de la guanina, fue retirado de los estudios clínicos por su escasa biodisponibilidad oral [Hervey y Perry, 2000]). La IC_{50} del abacavir en las cepas clínicas del VIH-1 es de 0.26 μM y su IC_{50} para las cepas de laboratorio varía de 0.07 a 5.8 μM.

Mecanismos de acción y resistencia. El abacavir es el único antirretrovírico aprobado que es activo como análogo de la guanosina. Al principio, una fosfotransferasa de adenosina lo monofosforila. A continuación, este producto es convertido en 3′-monofosfato de (−)-carbovir, que luego se convierte en di y trifosfato por medio de ciertas cinasas celulares (fig. 50-3). El 5′-trifosfato de carbovir interrumpe la prolongación del DNA provírico al ser incorporado por la transcriptasa inversa en el DNA naciente careciendo del grupo 3′-hidroxilo.

La resistencia clínica al abacavir deriva de cuatro sustituciones específicas: K65R, L74V, Y115F y M184V (Gallant *et al.*, 2003). Individualmente, estas sustituciones generan resistencia moderada (dos o cuatro veces mayor) al abacavir, comparado con el virus natural *in vitro*, pero combinadas reducen hasta 10 veces la sensibilidad. La mutación Y115F es exclusiva del abacavir. La mutación L74V origina resistencia cruzada al análogo de la purina, didanosina y al análogo de la citosina, zalcitabina. K65R confiere resistencia cruzada a todos los nucleósidos, excepto la zidovudina. Otra vía para la resistencia al abacavir es la de una serie de mutaciones en los codones 41, 210 y 215, que se han vinculado con una menor probabilidad de respuesta virológica. La sensibilidad al abacavir disminuye considerablemente en los conjuntos de resistencia a nucleósidos múltiples, que comprende a la sustitución Q151M y la inserción de dos aminoácidos después del codón 69 (Gallant *et al.*, 2003).

Absorción, distribución y eliminación. La biodisponibilidad oral del abacavir es mayor de 80%, independientemente del consumo de alimentos (cuadro 50-3). El abacavir se elimina al ser metabolizado en la forma ácido 5′-carboxílico, que es catalizado por la deshidrogenasa del alcohol y por glucuronidación hasta generar 5′-glucurónido. Estos metabolitos representan 30 y 36% de su eliminación, respectivamente (Hervey y Perry, 2000). El abacavir no es sustrato ni inhibidor de las CYP. Cerca de 50% del abacavir se fija a las proteínas plasmáticas y su índice de *AUC* entre LCR y plasma es de aproximadamente 0.3. Si bien la dosis inicial de abacavir fue de 300 mg cada 12 h, el trifosfato de carbovir se acumula dentro de la célula y tiene una semivida de eliminación de

hasta 21 h (Hervey y Perry, 2000) (cuadro 50-2); por tanto se ha aprobado el uso de un esquema de 600 mg/día.

Efectos adversos. El efecto adverso principal del abacavir es un síndrome de hipersensibilidad singular y potencialmente fatal. Este síndrome se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y otras molestias digestivas; un eritema maculopapular leve y malestar general o fatiga. Con menos frecuencia los pacientes se quejan de molestias respiratorias (tos, faringitis, disnea), musculoesqueléticas, cefalalgia y parestesias. El intervalo que transcurre hasta que comienzan los síntomas es de 11 días y 93% de los casos comienzan en las seis semanas siguientes al comienzo del tratamiento (Hetherington *et al.*, 2002). El diagnóstico se establece por la observación de fiebre, dolor abdominal y un eritema en las primeras seis semanas después de iniciado el abacavir y es necesario interrumpir de inmediato el fármaco. Aquellos pacientes que manifiestan únicamente algunos síntomas se pueden mantener bajo observación. A diferencia de otros síndromes de hipersensibilidad, este trastorno empeora si se prolonga el tratamiento. *Una vez que se interrumpe por hipersensibilidad, el abacavir no debe administrarse de nuevo, por el riesgo de ocasionar síntomas graves acompañados de hipotensión, un estado similar al choque y probablemente la muerte.* La tasa de mortalidad al reanudar el abacavir en los pacientes sensibles es de 4% (Hervey y Perry, 2000).

La frecuencia de hipersensibilidad al abacavir es de 2 a 9% de los pacientes, dependiendo de la población estudiada. La causa es una respuesta inmunitaria genética ligada al gen *HLA-B*5701* (antígeno leucocitario humano [*human leukocyte antigen*]) y al alelo M493T en el locus del choque térmico *Hsp70-Hom* (Martin *et al.*, 2004). Se trata de una de las asociaciones farmacogenéticas más potentes descritas; este último gen participa en la presentación del antígeno y este haplotipo está ligado a la liberación de factor de necrosis tumoral α aberrante, una vez que los linfocitos humanos tienen contacto con el abacavir *ex vivo*. En una población caucásica, la combinación de estos dos marcadores se observó en 94.4% de los casos y en menos de 0.5% de los testigos para un valor predictivo positivo de 93.8% y un valor predictivo negativo de 99.5% (Martin *et al.*, 2004). Probablemente participen otros genes, porque este síndrome es mucho menos frecuente en las poblaciones con prevalencia reducida de *HLA-B*5701* (p. ej., afroestadounidenses) pero puede ocurrir en los pacientes que carecen de este tipo de HLA (Hetherington *et al.*, 2002).

Los individuos con hipersensibilidad verdadera toleran bastante bien al abacavir. El 5′-trifosfato de carbovir es un inhibidor débil de las polimerasas de DNA humano, como la polimerasa γ de DNA (Hervey y Perry, 2000). Por consiguiente, el abacavir no tiene efectos adversos por toxicidad mitocondrial, como mielosupresión, neuropatía periférica o pancreatitis.

Interacciones farmacológicas y precauciones. El abacavir no tiene interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Sin embargo, una dosis alta de *etanol* (0.7 g/kg) elevó 41% la concentración plasmática de abacavir y prolongó 26% su semivida de eliminación (McDowell *et al.*, 2000) quizá al competir por la deshidrogenasa de alcohol. Es importante advertir de los síntomas de hipersensibilidad a los pacientes que reciben abacavir y recomendarles que busquen atención médica de inmediato en caso de presentar algún síntoma.

Aplicaciones terapéuticas. En los primeros estudios sobre la monoterapia, el abacavir redujo la concentración del RNA plasmático vírico hasta 300 veces más que otros nucleósidos antirretrovíricos e incrementó la cuenta de linfocitos CD4+ entre 80 y 200 células/μl (Hervey y Perry, 2000). No es un inhibidor más potente de la multiplicación del VIH que otros nucleósidos *in vitro* y todavía no es posible explicar el mecanismo por el que tiene una actividad *in vivo* más potente.

El abacavir es eficaz en combinación con otros análogos nucleosídicos, NNRTI e inhibidores de la proteasa. La combinación de abacavir con zidovudina y lamivudina reduce mucho más el RNA plasmático del VIH-1 que los esquemas dobles de zidovudina y lamivudina en adultos (Hervey y Perry, 2000) y niños (Saez-Llorens *et al.*, 2001). La adición de abacavir a un tratamiento antirretrovírico estable mejora el efecto antivírico, pero los pacientes ya tratados antes tienen una probabilidad mucho menor de obtener beneficios de este fármaco si ha habido antes varias mutaciones de resistencia.

Existen presentaciones de abacavir combinado con zidovudina y lamivudina que se administran cada 12 h. Sin embargo, la combinación de abacavir, zidovudina y lamivudina resultó menos eficaz en un estudio comparativo, aleatorizado y doblemente ciego de 1 147 pacientes no tratados antes que la combinación de zidovudina, lamivudina y *efavirenz* o el esquema cuádruple de zidovudina, lamivudina, abacavir y efavirenz; 79% de los sujetos del grupo que recibió abacavir, zidovudina y lamivudina mostró un RNA plasmático del VIH indetectable a las 32 semanas, frente a 89% del otro grupo (Gulick *et al.*, 2004). También existe una presentación con lamivudina que se administra una vez al día.

Tenofovir

Química y actividad antivírica. El tenofovir es un derivado del 5′-monofosfato de adenosina que carece de un anillo completo de ribosa y es el único análogo nucleotídico que se comercializa en la actualidad para el tratamiento del SIDA. La biodisponibilidad oral del compuesto original es muy reducida, de manera que sólo está disponible en forma del profármaco disoproxilfumarato, cuya absorción oral y penetración celular son mejores. Al igual que la lamivudina y emtricitabina, el tenofovir es activo contra el VIH-1, VIH-2 y HBV. La IC_{50} del disoproxilfumarato de tenofovir contra las cepas de laboratorio del VIH-1 varía de 2 a 7 nM, por lo que el profármaco es 100 veces más activo *in vitro* que el compuesto original (Chapman *et al.*, 2003).

Mecanismo de acción y resistencia. El disoproxilfumarato de tenofovir se hidroliza pronto hasta generar tenofovir y luego las cinasas celulares lo fosforilan para formar su metabolito activo, difosfato de tenofovir (fig. 50-3); la fracción activa es, de hecho, un compuesto trifosfato, porque el fármaco original empieza siendo monofosfato. El difosfato intracelular es un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa vírica y se incorpora en el DNA vírico para interrumpir la cadena, gracias a que posee un anillo incompleto de ribosa. Pese a que el difosfato de tenofovir tiene actividad de amplio espectro contra las polimerasas víricas, su afinidad por las polimerasas α, β, y γ de DNA humano es reducida, lo que explica sus efectos adversos tan selectivos.

La reproducción vírica en presencia de una concentración subóptima del fármaco permite la selección de mutaciones que confieren resistencia al tenofovir. Una sola sustitución en el codón 65 de la transcriptasa inversa (K65R) origina resistencia específica. Esta mutación reduce entre tres o cuatro veces la sensibilidad *in vitro*, pero causa fracaso terapéutico de los esquemas que contienen tenofovir (Chapman *et al.*,

2003). Asimismo, la sensibilidad al tenofovir y la eficacia virológica son menores en los pacientes con cepas clínicas del VIH muy resistentes a la zidovudina o estavudina, específicamente aquellas que poseen tres o más TAM como M41L o L120W. Sin embargo, las variantes que son resistentes a la zidovudina presentan resistencia parcial al tenofovir, lo que quizá refleja la escisión mucho menos eficiente del difosfato de tenofovir por medio de pirofosforólisis (Naeger *et al.*, 2002). La mutación M184V que causa resistencia a lamivudina o emtricitabina restablece parcialmente la sensibilidad del VIH resistente al tenofovir que contiene la mutación K65R (Wainberg *et al.*, 1999).

En los primeros estudios clínicos la mutación K65R se observó únicamente en 2 a 3% de los pacientes que recibían tenofovir y esta mutación no solía acompañarse de fracaso terapéutico. Por lo general, los pacientes en quienes fracasan los esquemas fundamentados en tenofovir suelen tener resistencia genotípica a otros medicamentos del esquema. Algunas de las excepciones más importantes son los esquemas combinados de tres nucleósidos que se administran una sola vez al día, específicamente tenofovir con didanosina y lamivudina y tenofovir con abacavir y lamivudina. Ambos esquemas se acompañaron de un índice muy alto y precoz de fracaso virológico o falta de respuesta y en el momento del fracaso se observó la mutación K65R en 36 a 64% de los virus obtenidos de los pacientes que participaron en los estudios (Department of Health and Human Services, 2004).

Absorción, distribución y eliminación. El disoproxilfumarato de tenofovir tiene una biodisponibilidad oral de 25%. Los alimentos con grasas abundantes incrementan esta biodisponibilidad 39%, pero no es necesario administrar el fármaco con los alimentos (Chapman *et al.*, 2003). El tenofovir no se fija excesivamente a las proteínas plasmáticas. Su semivida de eliminación varía 14 a 17 h. La semivida del difosfato de tenofovir intracelular es de 11 h en los mononucleares activos de sangre periférica y 49 h más prolongada en las células en reposo (Chapman *et al.*, 2003). Por ello este fármaco puede administrarse una sola vez al día. El tenofovir se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. Entre 70 y 80% de la dosis intravenosa se recupera sin cambios en la orina. La dosis debe reducirse en los individuos con insuficiencia renal (Chapman *et al.*, 2003).

Efectos adversos. En general, el tenofovir es bastante bien tolerado y se han notificado muy pocos efectos adversos, con excepción de flatulencia. En estudios clínicos doblemente ciego con grupo testigo no se han observado efectos adversos con mayor frecuencia que con el placebo en esquemas de hasta 24 semanas; este fármaco es mucho menos tóxico que la estavudina. A diferencia de los nucleótidos antivíricos *adefovir* y *cidofovir* (*véase* cap. 49), el tenofovir carece de efectos adversos *in vitro* en células de los túbulos renales humanas (Chapman *et al.*, 2003). No obstante, se han señalado casos esporádicos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, por lo que debe utilizarse con cautela en los pacientes con neuropatías. El tenofovir también es activo contra HBV y reduce la concentración del DNA vírico plasmático, de manera que también debe tenerse cuidado al administrarlo en los pacientes con hepatitis B; al interrumpirlo en ocasiones rebota la reproducción de HBV y la hepatitis se exacerba.

Interacciones farmacológicas y precauciones. Las CYP no metabolizan al tenofovir y no se sabe que este medicamento inhiba o induzca a estas enzimas. Sin embargo, posee ciertas interacciones farmacológicas importantes. Por ejemplo, una dosis de tenofovir de 300 mg incrementó 44 a 60% el *AUC* de la didanosina, probablemente a causa de que el tenofovir y el monofosfato de tenofovir inhibieron a la enzima fosforilasa del nucleósido purina (Robbins *et al.*, 2003). Probablemente tenofovir y didanosina no deban administrarse simultáneamente o, cuando hacerlo resulta indispensable, la dosis de didanosina debe reducirse de 400 a 250 mg/día (Chapman *et al.*, 2003). Pese a que no se ha observado que las CYP induzcan al tenofovir, se ha publicado que éste reduce en cerca de 26% el *AUC* del *atazanavir.* Además, el ritonavir (100 mg cada 12 h) aumenta 34% el *AUC* del tenofovir y el atazanavir lo hace 25%. No se conoce el mecanismo de estas interacciones.

Aplicaciones terapéuticas. El tenofovir ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento del SIDA en los adultos, combinado con otros antirretrovíricos. La aplicación de tenofovir en pacientes que ya antes han recibido antirretrovíricos produjo un descenso sostenido del RNA vírico plasmático, de 4.5 a 7.4 pliegues mayor que el placebo después de 48 semanas de tratamiento (Chapman *et al.*, 2003). En varios estudios clínicos grandes se ha confirmado la actividad antirretrovírica del tenofovir en esquemas triples con otros fármacos, como otros análogos nucleosídicos, inhibidores de la proteasa y NNRTI. En un estudio comparativo aleatorizado doblemente ciego en el que los pacientes que no habían recibido tratamiento recibieron también lamivudina y efavirenz, el tenofovir, en dosis de 300 mg/día, resultó más eficaz y con menos efectos adversos que 40 mg de estavudina cada 12 h (Gallant *et al.*, 2004).

Emtricitabina

Química y actividad antivírica. La emtricitabina es un análogo de la citosina que guarda semejanza química con la lamivudina y comparte muchas de sus propiedades farmacodinámicas. Al igual que la lamivudina, posee dos centros quirales y se elabora en forma de (*2R*,5*S*)-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina (FTC) enantioméricamente puro (fig. 50-2). La emtricitabina es activa contra VIH-1, VIH-2 y HBV. La IC_{50} de la emtricitabina contra las cepas de laboratorio de VIH-1 varía de 2 a 530 nM aunque este medicamento es unas 10 veces más activo *in vitro* que la lamivudina (Bang y Scott, 2003).

Mecanismo de acción y resistencia. La emtricitabina penetra en la célula mediante difusión pasiva y es fosforilada por una cinasa de desoxicitidina y otras cinasas celulares hasta formar su metabolito 5′-trifosfato de emtricitabina (fig. 50-3). El trifosfato intracelular actúa como inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa y es incorporado en el DNA vírico para interrumpir la cadena. Al igual que la lamivudina, la emtricitabina tiene una afinidad reducida por las polimerasas del DNA humano, lo que explica sus efectos adversos mínimos en el hospedador.

La misma mutación (sustitución de metionina por valina en el codón 184) que produce resistencia a la lamivudina origina gran resistencia a la emtricitabina, aunque con menos frecuencia. En tres estudios, M184V se observó con una frecuencia 50% menor en los esquemas que contienen emtricitabina que en los que contienen lamivudina; en los pacientes con fracaso virológico el virus natural se observó con una frecuencia dos o tres veces mayor en el momento del fracaso que con lamivudina (Bang y Scott, 2003). La mutación M184V restablece la sensibilidad a la zidovudina en el VIH resistente y además restablece parcialmente su sensibilidad al tenofovir cuando el virus posee la mutación K65R (Wainberg *et al.*, 1999). La misma mutación K65R confiere resistencia a la emtricitabina y otros análogos de la citosina como lamivudina y zalcitabina, así como a la didanosina, estavudina y abacavir.

Absorción, distribución y eliminación. La emtricitabina se absorbe pronto y su biodisponibilidad oral es de 93%. Los alimentos reducen la $C_{máx}$, pero no modifican el *AUC*, de manera que el fármaco puede administrarse sin alimentos. Las proteínas plasmáticas no fijan grandes cantidades de emtricitabina. Este medicamento, que se elimina más lentamente que otros análogos nucleosídicos, tiene una semivida de 8 a 10 h (Bang y Scott, 2003). Además, la semivida del trifosfato intracelular es muy prolongada, de hasta 39 h en un estudio. Estos datos explican la razón por la que este medicamento se administra una vez al día. La emtricitabina se excreta principalmente sin cambios en la orina, por medio de filtración glomerular y secreción tubular activa.

Efectos adversos. La emtricitabina es uno de los antirretrovíricos con menos efectos adversos y, al igual que su análogo químico lamivudina, carece de efectos en el DNA mitocondrial *in vitro* (Bang y Scott, 2003). En algunos casos, la exposición prolongada ha producido hiperpigmentación cutánea, ante todo en las partes expuestas al sol. También se han publicado casos de elevación de las transaminasas hepáticas, hepatitis y pancreatitis, pero casi siempre cuando se utiliza con otros medicamentos que producen estos efectos, porque la emtricitabina también tiene actividad *in vitro* con HBV, es importante administrarla con cautela en los pacientes con esta infección; la interrupción de la lamivudina, que es muy parecida a la emtricitabina, se ha vinculado con rebote de la multiplicación de HBV y exacerbación de la hepatitis.

Interacciones farmacológicas y precauciones. Las CYP no metabolizan a la emtricitabina y ésta no tiene mayores interacciones farmacológicas metabólicas. No se ha investigado la posibilidad de una interacción farmacocinética por la secreción por los túbulos renales, como la que se produce entre el trimetoprim y la lamivudina, aunque la emtricitabina no modifica la farmacocinética del tenofovir.

Aplicaciones terapéuticas. La emtricitabina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento del SIDA en adultos, combinada con otros antirretrovíricos. En dos pequeños estudios clínicos sobre la monoterapia se observó que el efecto antivírico máximo de la emtricitabina (un descenso promedio 1.9 unidades logarítmicas en la concentración del RNA vírico en el plasma) se logró con una dosis de 200 mg/día. En varios estudios clínicos grandes se ha confirmado la actividad antirretrovírica de la emtricitabina en esquemas triples en que se combinan análogos nucleosídicos o nucleotídicos, inhibidores de la proteasa o NNRTI. En otros dos estudios aleatorizados comparativos, los esquemas triples a base de emtricitabina (y lamivudina) mostraron la misma eficacia (Bang y Scott, 2003).

INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

El grupo de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI) incluye varios sustratos químicos que se fijan a un "bolsillo" hidrófobo en la subunidad p66 de la transcriptasa inversa del VIH-1. Este bolsillo no es indispensable para la función de la enzima y se sitúa lejos de un sitio activo. Estos compuestos inducen un cambio en la conformación de la estructura tridimensional de la enzima, que reduce considerablemente su actividad, de manera que actúan como inhibidores no competitivos (Spence *et al.*, 1995). A diferencia de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa, estos compuestos no requieren fosforilación intracelular para adquirir actividad. Como el sitio de fijación de los NNRTI es específico de cada cepa vírica, los agentes aprobados son activos contra el VIH-1 pero no contra el VIH-2 ni otros retrovirus, por lo que no debe utilizarse en estos casos (Harris y Montaner, 2000). Estos compuestos tampoco son activos contra las polimerasas del DNA de la célula hospedadora. Los dos medicamentos más utilizados de esta categoría, efavirenz y *nevirapina*, son bastante potentes y reducen de manera transitoria la concentración plasmática del RNA vírico cuando se administran sin otros fármacos (Havlir *et al.*, 1995; Wei *et al.*, 1995). En la figura 50-4 se ilustra la estructura química de los tres NNRTI de uso actual, y sus propiedades farmacocinéticas se enumeran en el cuadro 50-4.

Los tres NNRTI se eliminan del organismo por medio de metabolismo hepático. La nevirapina y la *delavirdina* son sustratos de la isoforma de CYP3A4, mientras que el efavirenz es sustrato de CYP2B6 (Smith *et al.*, 2001) y CYP3A4. La eliminación de estado estable del efavirenz y la nevirapina varía de 24 a 72 h, lo que permite administrar una sola dosis al día. Tanto el efavirenz como la nevirapina son inductores más o menos potentes de enzimas hepáticas que metabolizan fármacos como CYP3A4, mientras que la delavirdina es un inhibidor de CYP3A4. Por consiguiente, las interacciones farmacocinéticas son muy importantes, porque constituyen la causa de los posibles efectos adversos.

Los NNRTI son más propensos a la resistencia farmacológica que otros tipos de antirretrovíricos, porque el cambio de un solo aminoácido en el bolsillo fijador de NNRTI (por lo general en los codones 103 o 181) genera resistencia vírica a todos los fármacos de esta clase. A diferencia de los análogos nucleosídicos o los inhibidores de la proteasa, los NNRTI pueden inducir resistencia y recidiva virológica a los pocos días o semanas de iniciada la monoterapia (Wei *et al.*, 1995). El contacto incluso con una sola dosis de nevirapina en ausencia de otros antirretrovíricos conlleva mutaciones que generan resistencia hasta en 33% de los pacientes (Eshleman *et al.*, 2004). *Estos fármacos son potentes y muy eficaces pero deben combinarse por lo menos con otros dos fármacos activos, para evitar la resistencia* (cuadro 50-2*B*).

La combinación de efavirenz o nevirapina con otros antirretrovíricos suprime en forma eficaz y a largo plazo la viremia y eleva la cuenta de linfocitos CD4+ (Harris y Montaner, 2000). En particular, el efavirenz es un componente común de los primeros esquemas utilizados en pacientes no tratados antes, en vista de su comodidad, tolerancia y potencia. Todos los NNRTI generan a menudo eritemas, casi siempre durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. Las lesiones suelen ser bastante leves y desaparecen espontáneamente, aunque se han publicado casos raros de síndrome grave de Stevens-Johnson con la nevirapina y el efavirenz. Después del uso prolongado de NNRTI se ha observado acumulación de grasa (Mallal *et al.*, 2000; Heath *et al.*, 2001) y también se han atribuido a la nevirapina casos de hepatitis mortal.

Nevirapina

Química y actividad antivírica. La nevirapina es un NNRTI dipiridodiazepinona con gran actividad contra el VIH-1.

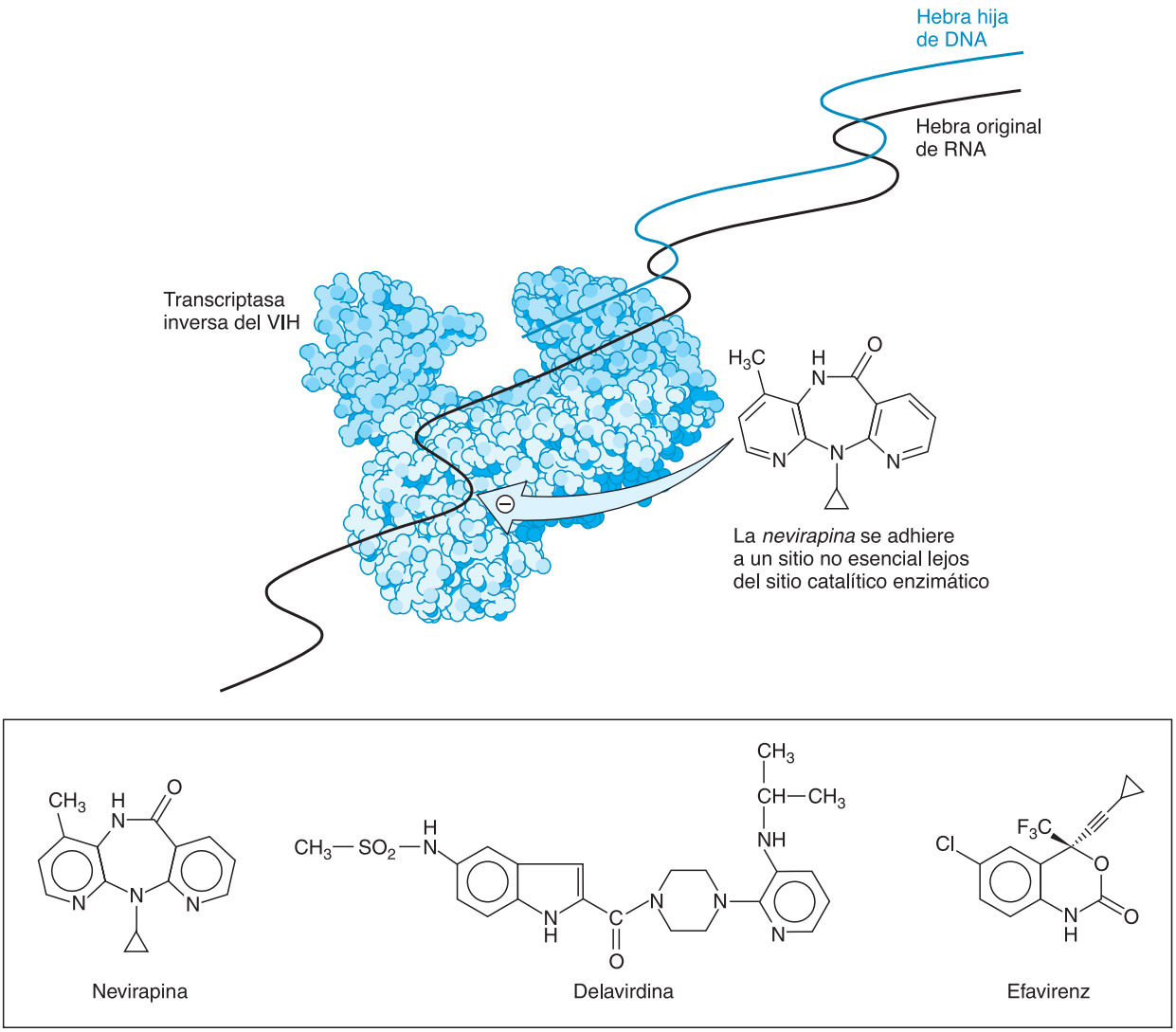


Figura 50-4. ***Estructuras y mecanismo de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.***

Cuadro 50-4

*Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa**

PARÁMETRO	NEVIRAPINA*	EFAVIRENZ†	DELAVIRDINA
Biodisponibilidad oral, %	90-93	50	85
Efecto de los alimentos en el *AUC*	↔	↑17-28%	↔
$t_{\frac{1}{2}elim}$, plasmática, horas	25-30	40-55	2-11
Fijación a las proteínas plasmáticas, %	60	99	98
Metabolismo	CYP3A4 > CYP2B6	CYP2B6 > CYP3A4	CYP3A4
Excreción renal del fármaco original, %	<3	<3	<5
Autoinducción del metabolismo	Sí	Sí	No
Inhibición de CYP3A	No	Sí	Sí

ABREVIATURAS: *AUC*, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; $t_{\frac{1}{2}elim}$., semivida de eliminación; ↑, aumento; ↓, reducción; ↔, sin efecto. *Valores promedio notificados en adultos con función hepática y renal normal. †Valores en estado estable después de varias dosis orales.

La IC_{50} *in vitro* de este fármaco es de 10 a 100 nM. Al igual que otros compuestos de esta clase, la nevirapina no es muy activa contra el VIH-2 u otros retrovirus (Harris y Montaner, 2000).

Mecanismo de acción y resistencia. La nevirapina es un inhibidor no competitivo que se fija en un sitio de la transcriptasa inversa del VIH-1 que se encuentra lejos del sitio activo, induciendo un cambio en la conformación que alterna su actividad catalítica. El objetivo es específico de VIH-1 y no es indispensable para la enzima, de manera que puede pronto surgir resistencia. Una sola mutación en el codón 103 o 181 de la transcriptasa inversa reduce más de 100 veces la sensibilidad (Kuritzkes, 2004). También surge resistencia a la nevirapina con mutaciones en los codones 100, 106, 108, 188 y 190, pero ni la mutación en K103N ni en Y181C bastan para producir fracaso terapéutico (Eshleman *et al.*, 2004). *La resistencia cruzada se extiende a todos los NNRTI aprobados por la FDA con las mutaciones más frecuentes. Por consiguiente, si el tratamiento fracasa con un NNRTI a causa de una mutación específica lo más probable es que fracase para toda la clase.*

Absorción, distribución y eliminación. La nevirapina se absorbe bastante bien y su biodisponibilidad no se modifica con los alimentos ni los antiácidos (Smith *et al.*, 2001). Este fármaco atraviesa fácilmente la placenta y se ha aislado en la leche materna, característica que permite utilizarlo para evitar la transmisión del VIH entre madre e hijo (Mirochnick *et al.*, 1998).

La nevirapina se elimina principalmente por metabolismo oxidativo que abarca a CYP3A4 y CYP2B6. Menos de 3% del fármaco original se elimina sin cambios en la orina (Smith *et al.*, 2001). La semivida de eliminación de la nevirapina es de 25 a 30 h. Es un inductor moderado de CYP, incluso de CYP3A4; por esa razón induce su propio metabolismo, lo que reduce la semivida desde 45 h después de la primera dosis hasta 25 a 30 h después de dos semanas. Para compensar este fenómeno, se recomienda iniciar el fármaco a una dosis de 200 mg/día durante 14 días, incrementándola a 200 mg cada 12 h si no aparecen efectos adversos. En vista de su larga semivida, se están efectuando estudios clínicos para investigar si puede administrarse una sola vez al día.

Efectos adversos. El efecto adverso más frecuente es un eritema, que aparece en 16% de los pacientes. Esta erupción, de tipo papular o macular, aparece en el tronco, cara y extremidades, por lo general durante las primeras seis semanas de tratamiento. Con frecuencia conlleva prurito. En la mayor parte de los casos, el eritema desaparece mientras se sigue administrando el fármaco. Hasta 7% de los pacientes interrumpe el tratamiento por el eritema y la administración de glucocorticoides lo empeora. En 0.3% de los pacientes origina un cuadro grave de síndrome de Stevens-Johnson (Harris y Montaner, 2000).

Hasta 14% de los pacientes presentan elevación de las transaminasas hepáticas. La hepatitis clínica tiene una frecuencia de 1%. Se han publicado algunos casos graves de hepatitis, que quizá predominan en mujeres, en particular durante el embarazo (Dieterich *et al.*, 2004). Otros efectos secundarios son fiebre, fatiga, cefalalgia, somnolencia y náuseas.

Interacciones farmacológicas y precauciones. La nevirapina induce a CYP3A4, de manera que reduce la concentración plasmática de los sustratos de esta isoforma que se administran al mismo tiempo. De hecho, se han publicado algunos casos de síndrome de abstinencia a la metadona en los pacientes que reciben nevirapina (Altice *et al.*, 1999), probablemente a causa de que disminuye la eliminación de metadona. La concentración plasmática de *etinilestradiol* y *noretindrona* desciende 20% con la nevirapina, así que se aconseja utilizar otros métodos de planificación familiar (Smith *et al.*, 2001). La nevirapina también reduce la concentración de algunos inhibidores de la proteasa del VIH (cuadro 50-5).

Aplicaciones terapéuticas. La FDA ha aprobado el empleo de nevirapina como tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños combinada con otros antirretrovíricos. En los estudios originales sobre la monoterapia se observaba un descenso rápido de 99% o más en la concentración plasmática del RNA vírico con recuperación ocho semanas después por el surgimiento inmediato de resistencia (Havlir *et al.*, 19995; Wei *et al.*, 1995). Por consiguiente, la nevirapina no debe administrarse en forma aislada o como único medicamento adicional. Por otro lado, se ha observado que el esquema triple de nevirapina, zidovudina y didanosina reduce la concentración plasmática del RNA vírico hasta cifras indetectables (<400 copias/ml) en 52% de los adultos no tratados antes con antirretrovíricos (Montaner *et al.*, 1998).

En las embarazadas con VIH a menudo se aplica una sola dosis de nevirapina para evitar la transmisión de madre a hijo. Una sola dosis oral durante el parto de 200 mg de nevirapina, seguida de otra para el recién nacido, redujo hasta 13% la infección, frente a 21.5% con un esquema más complejo a base de zidovudina (Guay *et al.*, 1999). Este esquema es barato y bastante bien tolerado, pero la prevalencia tan alta de resistencia a la nevirapina después de una sola dosis oral (Eshleman *et al.*, 2004), aunada al descubrimiento de hepatitis mortal por este medicamento, han motivado que se revise la utilidad real de este esquema en la prevención de la transmisión vertical.

Delavirdina

Química y actividad antivírica. La delavirdina es un NNRTI del tipo de la bisheteroarilpiperazina que inhibe selectivamente a VIH-1. Su IC_{50} *in vitro* varía de 6 a 30 nM en el caso de las cepas aisladas en laboratorio y de 1 a 700 nM en el de las cepas clínicas (Scott y Perry, 2000). La delavirdina no es muy activa contra el VIH-2 u otros retrovirus.

Mecanismo de acción y resistencia. La delavirdina es un inhibidor no competitivo que se fija a un sitio periférico de la transcriptasa inversa del VIH-1 e induce un cambio en su conformación que menoscaba la actividad catalítica. El complejo formado entre delavirdina y transcriptasa inversa es estabilizado por enlaces de hidrógeno con la lisina en el codón 103 y por interacciones hidrófobas intensas con la prolina en la posición 236 (Spence *et al.*, 1995). El objetivo es específico de VIH-1 y no es indispensable para la enzima, de manera que pronto surge resistencia. Una sola mutación en los codones 103 o 181 de la transcriptasa inversa reduce más de 100 veces la sensibilidad (Kuritzkes, 2004). También surge resistencia a la delavirdina con mutaciones en los codones 106, 188 y 236, pero ni la mutación en K103N ni en Y181C bastan para causar fracaso terapéutico. Su resistencia cruzada se extiende a todos los NNRTI aprobados por la FDA con las mutaciones más frecuentes. Por consiguiente, cuando el tratamiento con un NNRTI fracasa por una mutación específica, debe considerarse que fracasa la clase completa.

Cuadro 50-5

*Interacciones farmacológicas entre los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa del VIH**

	EFECTO DEL NNRTI SOBRE EL AUC PLASMÁTICA DE PI (% DE CAMBIO)			EFECTO DEL PI EN EL AUC PLASMÁTICA DE NNRTI (% DE CAMBIO)		
	Delavirdina	*Nevirapina*	*Efavirenz*	*Delavirdina*	*Nevirapina*	*Efavirenz*
Saquinavir†	↑120-400%	↓24-38%	↓62%	↔	↔	↓12%
Indinavir	↑53%	↓31%	↓30-31%	↔	↔	↔
Ritonavir	↑70%	↔	↑18%	↔	↔	↑21%
Nelfinavir	↑107%	↔	↑20%	↓31%	↔	↓12%
Amprenavir	↑130%	NR	↓35%	↓61%	NR	↔
Fosamprenavir	NR	NR	↓13%	NR	NR	NR
Lopinavir‡	NR	↓27%	↓19-25%	NR	↑8-9%	↓16
Atazanavir	NR	NR	↓74%	NR	NR	NR

ABREVIATURAS: NNRTI, inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa; PI, inhibidor de la proteasa del VIH *(protease inhibitor); AUC,* área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; ↑, aumento; ↓, reducción; ↔, sin cambios; NR, no publicado *(not reported)*. *Cambio promedio notificado en el *AUC* de la dosis estándar del medicamento modificado con la dosis estándar del medicamento modificador; los estudios que utilizaron esquemas farmacológicos se normalizaron según las dosis. †Parámetros publicados para el saquinavir formulado en cápsulas de gel blando. ‡El lopinavir se comercializa exclusivamente combinado con ritonavir.

Absorción distribución y eliminación. La delavirdina se absorbe bastante bien, en particular cuando el pH es menor de 2. Los antiácidos, los antagonistas de los receptores de histamina H_2, los inhibidores de la bomba de protones y la aclorhidria reducen su absorción. Los alimentos habituales no alteran el *AUC* de la delavirdina, por lo que puede administrarse sin considerarlos (Smith *et al.*, 2001). Su farmacocinética no es lineal, porque la semivida plasmática aumenta en proporción directa con la dosis (Scott y Perry, 2000).

La delavirdina se elimina principalmente por metabolismo oxidativo a través de CYP3A4, y menos de 5% de una dosis se recupera sin cambios en la orina. A la dosis recomendada de 400 mg cada 8 h, la semivida de eliminación es de 5.8 h, pero varía entre 2 y 11 h, por las grandes variaciones que se observan entre individuos (Smith *et al.*, 2001). Cerca de 98% de la delavirdina se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Su penetración en el LCR y el semen es deficiente, lo que tal vez refleje su fijación tan extensa a las proteínas plasmáticas.

Efectos adversos. Al igual que con los demás medicamentos de esta clase, el efecto secundario más frecuente de la delavirdina es un eritema, que aparece en 18 a 36% de los sujetos. Este eritema casi siempre aparece durante las primeras semanas de tratamiento y desaparece aunque el tratamiento continúe. El eritema, que puede ser macular, papular, eritematoso o pruriginoso, por lo general abarca al tronco y las extremidades. Menos de 5% de los pacientes interrumpe el fármaco por esta causa. Se han publicado casos de dermatitis, que comprenden el *eritema multiforme* y el síndrome de Stevens-Johnson, pero son raros. También se han observado algunos casos de elevación de las transaminasas hepáticas, pero no suele producir hepatitis fatal. En unos cuantos pacientes produce neutropenia (Para *et al.*, 1999).

Interacciones farmacológicas y precauciones. La delavirdina es sustrato de CYP3A4, además de su inhibidor, y puede modificar el metabolismo de otros sustratos de CYP3A4. Por esa razón debe evitarse con algunos sustratos de CYP3A4 con un margen terapéutico reducido, como *amiodarona, propafenona, derivados del cornezuelo de centeno, pimozida, triazolam* y *midazolam*. La delavirdina es un inhibidor débil de CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19 *in vitro.* Los inductores potentes de CYP3A4, como *carbamazepina, fenobarbital,* fenitoína, *rifabutina* y *rifampicina*, reducen la concentración de delavirdina, por lo cual deben evitarse. La delavirdina eleva la concentración plasmática de la mayor parte de los inhibidores de la proteasa del VIH (cuadro 50-5), por lo cual debe utilizarse para acentuar el perfil farmacocinético o reducir la dosis de estas sustancias (Scott y Perry, 2000).

Aplicaciones terapéuticas. Los primeros estudios sobre la monoterapia con delavirdina generaron únicamente una reducción transitoria del RNA vírico plasmático a causa de la resistencia tan acelerada. Sin embargo, en los estudios posteriores sobre delavirdina combinada con otros análogos nucleosídicos se observó una reducción sostenida del RNA vírico (Friedland *et al.*, 1999; Para *et al.*, 1999). La delavirdina no se utiliza tan ampliamente como otros NNRTI en gran parte por su semivida tan corta y la necesidad de administrarla tres veces al día.

Efavirenz

Química y actividad antivírica. El efavirenz es un NNRTI del tipo de la 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (fig. 50-4) con gran actividad contra el VIH-1. Su IC_{50} *in vitro* varía de 3 a 9 nM (Young *et al.*, 1995). Al igual que otros compuestos de esta clase, la actividad del efavirenz contra el VIH-2 y otros retrovirus es mínima.

Mecanismo de acción y resistencia. El efavirenz es un inhibidor no competitivo que se fija a determinado sitio de la transcriptasa inversa del VIH-1 que se encuentra lejos del sitio activo, induciendo un cambio en su conformación que perjudica la actividad catalítica. Este objetivo es específico de VIH-1 y no es indispensable para la enzima, de manera

que pronto surge resistencia. La mutación más frecuente para resistencia que se observa en la clínica se ubica en el codón 103 de la transcriptasa inversa (K103N) y ésta reduce la sensibilidad 100 veces o más (Kuritzkes, 2004). Se han observado otras mutaciones en los codones 100, 106, 108, 181, 188, 190 y 225, pero bastan las mutaciones K103N o Y181C para producir fracaso terapéutico. Su resistencia cruzada se extiende a todos los NNRTI aprobados por la *Food and Drug Administration.*

Absorción, distribución y eliminación. El efavirenz se absorbe bastante bien en el aparato digestivo y alcanza su concentración plasmática máxima en las primeras 5 h. Su absorción disminuye al aumentar la dosis. Su biodisponibilidad *(AUC)* aumenta 22% con los alimentos que contienen abundante grasa. Más de 99% del efavirenz se fija a las proteínas plasmáticas, de manera que el índice entre LCR y plasma es de sólo 0.01 (Smith *et al.*, 2001). Todavía no se conoce la importancia clínica de esta penetración tan reducida en el SNC, en especial porque los principales efectos adversos del efavirenz abarcan al SNC. Se recomienda tomarlo con el estómago vacío al acostarse, para reducir los efectos adversos.

El efavirenz se elimina por metabolismo oxidativo, principalmente a través de CYP2B6 y en menor grado de CYP3A4. El fármaco original no se excreta por vía renal (Smith *et al.*, 2001). Se elimina lentamente y su semivida de eliminación es de 40 a 55 h. De esta manera puede administrarse una sola vez al día.

Efectos adversos. El efavirenz causa eritema hasta en 27% de los pacientes adultos (Adkins y Noble, 1998). Este eritema casi siempre aparece durante las primeras semanas de tratamiento y rara vez obliga a interrumpir el fármaco. Se han publicado algunos casos de erupciones cutáneas peligrosas como síndrome de Stevens-Johnson, pero son raros.

Los principales efectos adversos del efavirenz se ubican en el SNC. Hasta 53% de los pacientes manifiesta algún efecto secundario psiquiátrico o del SNC, aunque menos de 5% interrumpe el fármaco por esta razón. Los síntomas del SNC aparecen con la primera dosis y en ocasiones se prolongan durante varias horas. Los síntomas más graves tardan varias semanas en desaparecer. Los más frecuentes son mareo, dificultad para la concentración, disforia, sueños vívidos o inquietantes e insomnio. Al principio del tratamiento se han observado algunos casos de psicosis franca (depresión, alucinaciones o manías). Afortunadamente, estos efectos adversos se tornan más tolerables y desaparecen en las primeras cuatro semanas de tratamiento.

Otros efectos adversos son cefalalgia, aumento de las transaminasas hepáticas y elevación del colesterol sérico. Dependiendo del análisis utilizado, en ocasiones se obtienen resultados positivos falsos en las pruebas de orina para detectar metabolitos de la marihuana (Adkins y Noble, 1998).

El efavirenz es el único antirretrovírico que resulta definitivamente teratógeno en los primates. Cuando se administró efavirenz a hembras preñadas de monos cinomorfos, 25% de los fetos desarrollaron malformaciones. Además, se han publicado seis casos en que mujeres embarazadas tuvieron contacto con efavirenz durante el primer trimestre del embarazo y sus fetos o lactantes mostraron malformaciones graves, principalmente del cerebro y la médula espinal. Por consiguiente, *las mujeres en edad reproductiva deben utilizar dos métodos de planificación familiar y evitar el embarazo mientras se encuentren en tratamiento con efavirenz*.

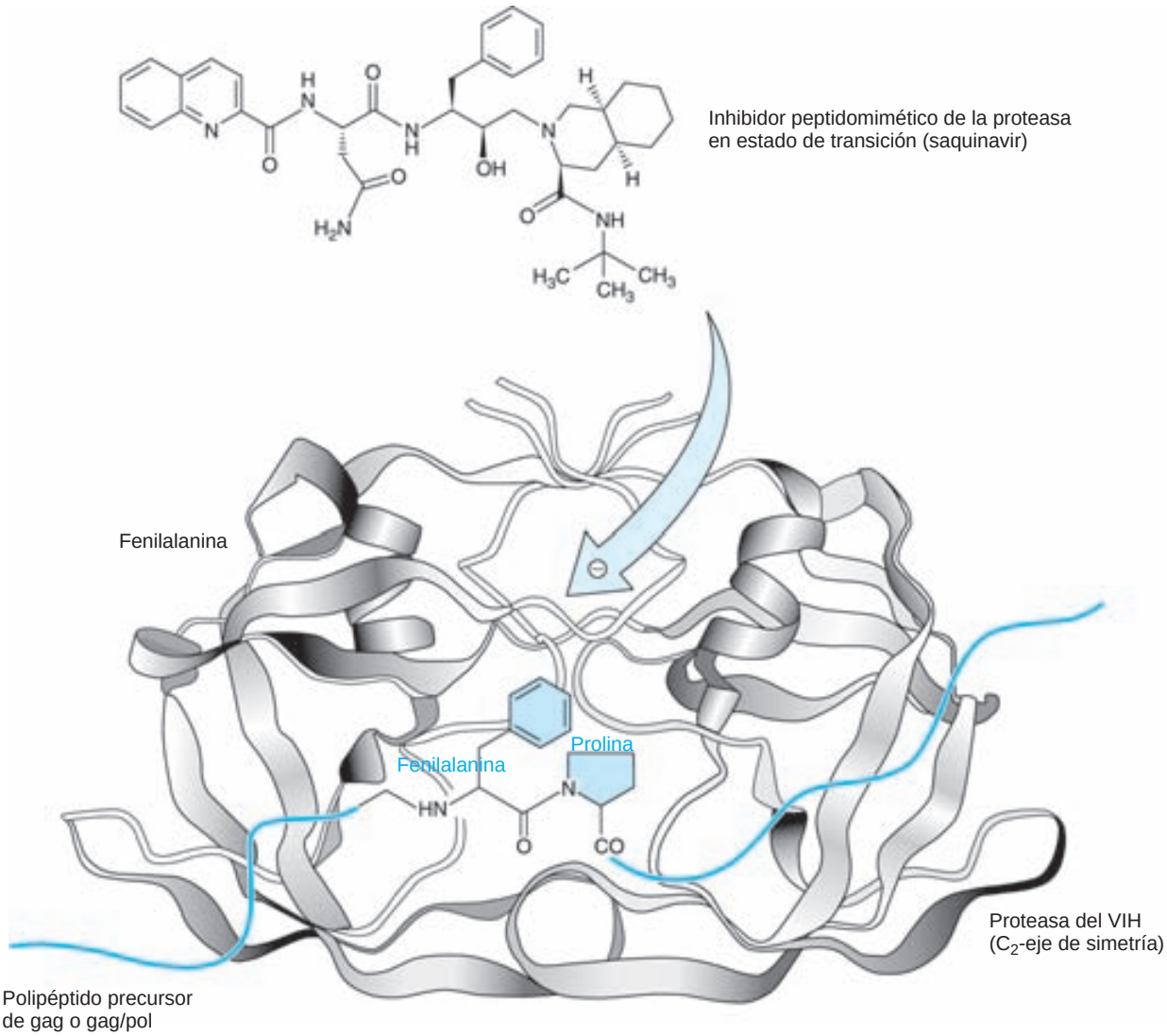
Interacciones farmacológicas y precauciones. El efavirenz es un inductor moderado de las enzimas hepáticas, en particular de CYP3A4. Se autoinduce en forma limitada, pero por su semivida tan prolongada no es necesario modificar la dosis durante las primeras semanas de tratamiento. El efavirenz reduce la concentración de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina. Además, reduce entre 33 y 66% el *AUC* de la metadona (Adkins y Noble, 1998). El efavirenz no modifica la concentración de rifampicina, pero esta última reduce la concentración de efavirenz. Éste reduce 38% el *AUC* de la rifabutina. Además, tiene efectos variables en los inhibidores de la proteasa del VIH (cuadro 50-5). La concentración de indinavir, saquinavir y *amprenavir* disminuye, pero la de ritonavir y *nelfinavir* aumenta (Adkins y Noble, 1998). Los medicamentos que inducen a CYP2B6 o CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) aumentan la eliminación de efavirenz, por lo que deben evitarse.

Aplicaciones terapéuticas. El efavirenz fue el primer antirretrovírico aprobado por la FDA para administrarse una sola vez al día. En los primeros estudios sobre la monoterapia de corto plazo se observó una reducción considerable del RNA vírico plasmático, pero este medicamento se utiliza en combinación con otros fármacos eficaces y no debe añadirse a un esquema que está fallando. En 70% de un grupo de pacientes no tratados antes con antirretrovíricos que recibieron efavirenz, zidovudina y lamivudina, el RNA plasmático del VIH-1 fue indetectable, en comparación con 48% de otros que recibieron indinavir, zidovudina y lamivudina (Staszewski *et al.*, 1999). Al parecer, gran parte de esta diferencia se debió a que los primeros cumplieron mejor con el esquema de efavirenz. Este fármaco se ha utilizado también con éxito cuando fracasan otros antirretrovíricos (Falloon *et al.*, 2000; Piketty *et al.*, 1999). En un estudio de pacientes pediátricos con VIH, 60% de aquellos en quienes antes fracasó el tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa mostraron beneficios virológicos sostenidos después de 48 semanas de tratamiento con efavirenz, nelfinavir y un análogo de un nucleósido (Starr *et al.*, 1999).

El efavirenz se utiliza ampliamente en los países subdesarrollados, por su facilidad de administración, eficacia y tolerancia a largo plazo. Hasta la fecha no existe ningún esquema antirretrovírico que haya dado una respuesta terapéutica prolongada mejor que los esquemas que contienen efavirenz, en estudios clínicos prospectivos y aleatorizados. Es por ello que la combinación de efavirenz con dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa fue uno de los esquemas de elección en 2004 para pacientes no tratados antes (cuadro 50-2).

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH

Los inhibidores de la proteasa del VIH son sustancias químicas similares a péptidos que inhiben por competencia la acción de la proteasa de aspartilo vírica (fig. 50-5). Esta proteasa es un homodímero que consta de dos monómeros de 99 aminoácidos; cada monómero aporta un residuo de ácido aspártico que es indispensable para la catálisis (Pearl y Taylor, 1987). El sitio preferente para la descomposición de esta enzima es el extremo N terminal de los residuos de prolina, en particular entre fenilalanina y prolina. Las proteasas de aspartilo humanas (p. ej., renina, pepsina, gastrisina y catepsinas D y E) contienen una sola cadena de polipéptidos



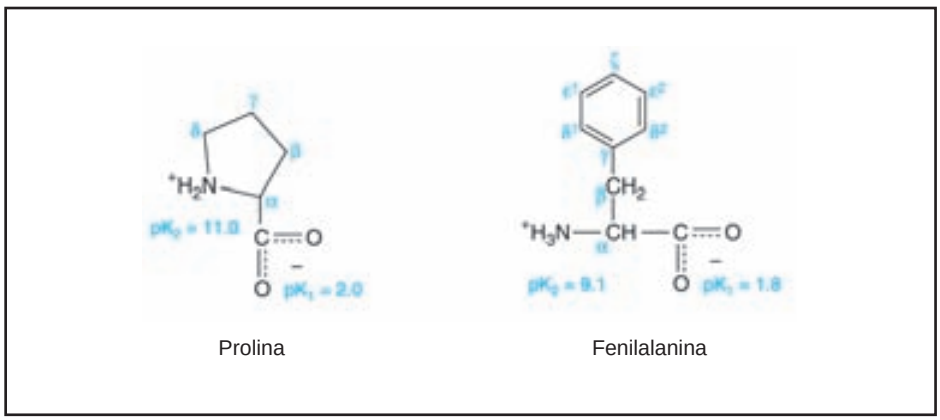


Figura 50-5. *Mecanismo de acción de un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana.*

y los inhibidores de la proteasa del VIH no las inhiben. Estos fármacos inhiben la descomposición proteolítica de las proteínas gag y pol del VIH que comprenden componentes estructurales (p17, p24, p9 y p7) y enzimáticos (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) que son esenciales para el virus. De esta manera impiden la metamorfosis de las partículas víricas hasta alcanzar su forma infectante madura (Flexner, 1998). Los pacientes infectados que recibieron únicamente inhibidores de la proteasa del VIH mostraron una reducción de 100 a 1 000 veces mayor de la concentración del RNA plasmático vírico en un lapso de 12 semanas, muy similar a lo que ocurre con los NNRTI (Ho *et al.*, 1995).

Los inhibidores de la proteasa del VIH que han sido aprobados se eliminan principalmente por metabolismo oxidativo hepático. Todos, con excepción de un fármaco, son sustratos de CYP3A4 principalmente. El metabolito principal del nelfinavir, M8, se forma gracias a CYP2C19 y luego se elimina por medio de CYP3A4. La semivida de eliminación de los inhibidores de la proteasa del VIH es de 1.8 a 10 h (cuadro 50-6) y casi todos pueden administrarse una o dos veces al día. Sus propiedades farmacocinéticas se caracterizan por grandes variaciones entre individuos, lo que refleja la actividad diferencial de las isoformas intestinales y hepáticas de CYP450 (Back *et al.*, 2002; Rendic y Di Carlo, 1997).

La mayor parte de los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos del fármaco-transportador glucoproteína P (*P-glycoprotein*, P-gp), que es una bomba de emisión codificada por el gen *mdr1*. P-gp en el endotelio capilar de la barrera hematoencefálica limita la penetración de los inhibidores de la proteasa vírica en el encéfalo (Kim *et al.*, 1998), aunque es probable que el índice reducido de la concentración de este fármaco en el LCR y el plasma que caracteriza a estos fármacos también refleje su fijación a las proteínas plasmáticas. La mayor parte de los inhibidores de la proteasa del VIH penetra menos en el semen que los inhibidores de la transcriptasa inversa y los NNRTI. Casi siempre concuerdan las respuestas virológicas en el plasma, LCR y semen (Taylor *et al.*, 1999) y no se conoce la importancia clínica de P-gp y la fijación a las proteínas.

Un efecto adverso frecuente de todos los inhibidores de la proteasa del VIH que han sido aprobados es la posibilidad de interacciones farmacológicas metabólicas (cuadros 50-5 y 50-7). La mayor parte de estos fármacos inhibe a CYP3A4 a la concentración que se alcanza en la clínica, si bien el grado de inhibición es variable y el más potente es el ritonavir (Piscitelli y Gallicano, 2001). Ritonavir, nelfinavir y amprenavir son también inductores moderados de las enzimas hepáticas, incluso CYP3A4 y glucuronosiltransferasa *S*. La concentración de los inhibidores de la proteasa del VIH que han sido aprobados disminuye en presencia de otros inductores de CYP. Por consiguiente, tanto los pacientes como las personas que los atienden deben estar atentos a la posibilidad de interacciones farmacocinéticas pronunciadas en los pacientes que reciben estos fármacos. Es frecuente observar náusea, vómito y diarrea, aunque por lo general desaparecen en las primeras cuatro semanas de tratamiento.

A menudo los inhibidores de la proteasa del VIH se combinan con una dosis reducida de ritonavir para aprovechar el gran potencial que tiene este fármaco de inhibir el metabolismo de CYP3A4 (Flexner, 2000). La dosis aprobada de ritonavir como antirretrovírico es de 600 mg cada 12 h, pero bastan dosis de 100 o 200 mg cada 12 h para inhibir a CYP3A4 y elevar la concentración de los sustratos de CYP3A4 que se administran simultáneamente. Además, las dosis más reducidas de ritonavir se toleran mejor. El perfil farmacocinético mejorado de los inhibidores de la proteasa del VIH con la administración simultánea de ritonavir refleja la inhibición de la eliminación tanto de primer paso como general, lo que mejora la biodisponibilidad oral y prolonga la semivida del fármaco coadministrado. De esta manera es posible reducir la dosis y la frecuencia de administración, con una mayor concentración general (Flexner, 2000). También se ha aprobado la combinación de amprenavir, *fosamprenavir* o atazanavir con ritonavir una vez al día y se están investigando otras combinaciones de los inhibidores de la proteasa. El *lopinavir* se comercializa únicamente en combinación con ritonavir y está diseñado para aprovechar esta interacción farmacocinética tan útil.

La rapidez con que el VIH desarrolla resistencia a los inhibidores de la proteasa se encuentra entre la de los análogos nucleosídicos y la de los NNRTI. En los primeros estudios sobre la monoterapia, el tiempo promedio que transcurría hasta el rebote en la concentración plasmática del RNA vírico de un log o más era de tres a cuatro meses (Flexner, 1998). A diferencia de los NNRTI, la resistencia pronunciada a estos fármacos exige la acumulación de un mínimo de cuatro o cinco sustituciones en un codón, que en ocasiones tarda varios meses. Las primeras mutaciones de resistencia (primarias) en el sitio activo enzimático producen una reducción de tres a cinco veces mayor en la sensibilidad a la mayor parte de los fármacos, aunque las mutaciones primarias tienen un efecto más pronunciado en el atazanavir y el nelfinavir. No obstante, más tarde surgen mutaciones secundarias, a menudo lejos del sitio activo, que compensan la reducción de la eficiencia proteolítica. Es frecuente observar resistencia a un inhibidor de la proteasa del VIH, pero el paciente conserva la sensibilidad a otros fármacos de la misma clase, aunque la acumulación de mutaciones secundarias reduce la probabilidad de obtener una respuesta a largo plazo con el siguiente fármaco utilizado (Flexner, 1998; Kuritzkes, 2004).

Los inhibidores de la proteasa del VIH suprimen la viremia durante un tiempo prolongado, elevan la cuenta de linfocitos CD4+, reducen el avance de la enfermedad y mejoran la supervivencia cuando se combinan con otros antirretrovíricos activos (Flexner, 1998). Gracias a su actividad tan potente y a su perfil de resistencia tan favorable, estos fármacos constituyen componentes comunes de los esquemas utilizados en los pacientes ya tratados antes. Sin embargo, es necesario comparar los beneficios virológicos de estos medicamentos con sus efectos adversos a corto y largo plazos, incluyendo el peligro de resistencia insulínica y lipodistrofia (Garg, 2004). Además, en ocasiones es necesario administrar hasta

Cuadro 50-6

*Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de la proteasa del VIH-1**

PARÁMETRO	SAQUINAVIR†	INDINAVIR	RITONAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR	FOSAMPRENAVIR	LOPINAVIR‡	ATAZANAVIR
Biodisponibilidad oral, %	13	60-65	>60	20-80 (depende de la presentación y los alimentos)	35-90 (depende de la dosis)	ND	ND	ND
Efecto de los alimentos en el *AUC*	↑570% (grasa abundante)	↓77% (grasa abundante)	↑13% (cápsula)	↑100-200%	↓21% (grasa abundante)	↔	↑48% (grasa moderada)	↑70% (alimentos ligeros)
$t_{\frac{1}{2}elim}$. plasma, horas	1-2	1.8	3-5	3.5-5	7.1-10.6	7.7	5-6	6.5-7.9
Fijación a las proteínas plasmáticas, %	98	60	98-99	>98	90	90	98-99	86
Metabolismo	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 > CYP2D6	CYP2C19 > CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Autoinducción del metabolismo	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Excreción renal del fármaco original, %	<3	9-12	3.5	1-2	<3	1	<3	7
Inhibición de CYP3A4	+	++	+++	++	++	++	+++	++

ABREVIATURAS: *AUC*, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; $t_{\frac{1}{2}elim}$, semivida de eliminación; ↑, aumento; ↓, reducción; ↔, sin efectos; CYP, isoforma del citocromo P450; ND, indeterminado *(not determined)*; +, débil; ++, moderado; +++, considerable. *Valores promedio publicados en adultos con funciones renal y hepática normales. †Parámetros publicados para la presentación de saquinavir en formulación de cápsulas de gel blando. ‡El lopinavir se comercializa exclusivamente combinado con ritonavir.

Cuadro 50-7

*Interacciones farmacológicas entre los inhibidores de la proteasa del VIH**

FÁRMACO QUE EJERCE EL EFECTO	*Fármacos Modificados (cambio en el AUC plasmática)*							
	SAQUINAVIR†	INDINAVIR	RITONAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR	FOSAMPRENAVIR	LOPINAVIR‡	ATAZANAVIR
Saquinavir†	—	↔	↔	↑18%	↓32%	NR	↔	NR
Indinavir	↑360-620%	—	↔	↑83%	↑33%	NR	↔	NR
Ritonavir	↑1 590-1 700%	↑320-500%	—	↑150%	↑220-230%	↑110%	↑46%§	↑240%
Nelfinavir	↑330-390%	↑51%	↔	—	↔	NR	NR	NR
Amprenavir	↓19%	↓38%	↔	↑15%	—	NR	↓15-37%	NR
Fosamprenavir	NR	NR	NR	NR	NR	—	↔	NR
Lopinavir‡	↑1 290-1 890%	↑84%	↔	NR	↑180%	↓26%	—	NR
Atazanavir	↑450%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	—

ABREVIATURAS: *AUC*, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; ↑, aumento; ↓, reducción; ↔, sin cambios; NR, no notificado. *Cambio promedio notificado en el *AUC* de la dosis estándar del fármaco modificado por la dosis estándar del fármaco modificador; los estudios que utilizaron los esquemas modificadores se normalizaron según la dosis. †Parámetros publicados para la presentación de saquinavir en cápsulas de gel blando. ‡El lopinavir se comercializa casi exclusivamente combinado con ritonavir. §Representa el impacto del ritonavir añadido (100 mg cada 12 h) en el *AUC* del lopinavir en la combinación de 400 mg de lopinavir con 100 mg de ritonavir cada 12 horas.

18 cápsulas diarias (cuadro 50-2), lo que dificulta la adherencia al programa.

Saquinavir

Química y actividad antivírica. El saquinavir es un peptidomimético de la hidroxietilamina que funciona como inhibidor de la proteasa del VIH. Es un análogo del sitio de separación de fenilalanina-prolina en una de las secuencias naturales de la proteasa de aspartilo del VIH y fue el producto de un programa fundado para el diseño de fármacos (Roberts *et al.*, 1990). El saquinavir inhibe la reproducción del VIH-1 y VIH-2 y su IC_{50} *in vitro* en los linfocitos de sangre periférica es de 3.5 a 10 nM (Noble y Faulds, 1996).

Mecanismos de acción y resistencia. El saquinavir inhibe de manera selectiva a la proteasa codificada por VIH, pero no a las proteasas de aspartilo codificadas por el hospedador. Se fija en forma reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, impidiendo la elaboración de polipéptidos y la maduración ulterior del virus. En presencia de saquinavir, se producen partículas víricas, pero no son infecciosas.

La reproducción del virus en presencia de saquinavir selecciona a los virus resistentes al fármaco. La mutación primaria para la resistencia al saquinavir se produce en el codón 90 de la proteasa vírica (sustitución leucina por metionina), aunque también se ha observado resistencia con la sustitución de una glicina por valina en el codón 48. También aparecen mutaciones secundarias en los codones 36, 46, 82, 84 y otros, las cuales originan resistencia clínica al saquinavir y resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa vírica (Ives *et al.*, 1997). Como es típico de los inhibidores de la proteasa vírica, para que la resistencia sea pronunciada, es necesario que se acumulen varias mutaciones.

Absorción, distribución y eliminación. El saquinavir se comercializa en dos presentaciones, una cápsula de gelatina sólida (INVIRASE) y una cápsula de gelatina blanda (FORTOVASE). La biodisponibilidad fraccionada oral de la cápsula original de gelatina sólida era de 4%, principalmente por su metabolismo extenso de primer paso (Flexner, 1998). La biodisponibilidad oral de la cápsula de gelatina blanda es tres veces mayor, pero la presentacion de gelatina sólida se utiliza cuando se combina con ritonavir (Perry y Noble, 1998) (*véase* más adelante en el presente capítulo). La biodisponibilidad del saquinavir aumenta unas seis veces con un régimen alimentario con alto contenido de calorías y grasas. La farmacocinética del saquinavir no es directamente proporcional a la dosis; por ejemplo, si la dosis oral se triplica, el *AUC* aumenta ocho veces. Las sustancias que inhiben a la CYP3A4 intestinal, mas no la hepática, como el jugo de toronja, triplican el *AUC* del saquinavir (Flexner, 2000).

El saquinavir se metaboliza principalmente por medio de la CYP3A4 intestinal y hepática (Fitzsimmons y Collins, 1997). No se sabe que sus metabolitos sean activos contra el VIH-1. Tanto el saquinavir como sus metabolitos se eliminan a través del sistema biliar y las heces (>95% del fármaco), con una excreción urinaria mínima (<3%). Dada su semivida tan breve, debe administrarse cada 8 h. No obstante, su metabolismo es muy sensible a la inhibición que produce el ritonavir (cuadro 50-7); Es por ello que se puede combinar con dosis bajas de ritonavir y, de esa manera, administrarse cada 12 o 24 h. Las dosis bajas de ritonavir aumentan entre 20 y 30 veces el *AUC* de saquinavir (Flexner, 2000).

Efectos adversos. Los principales efectos adversos del saquinavir son de tipo digestivo y consisten en náusea, vómito, diarrea y molestias abdominales. La diarrea y otras molestias digestivas son más frecuentes con las fórmulas de gelatina blanda. En general, estos efectos secundarios son leves y de corta duración, aunque el uso prolongado se ha vinculado con lipodistrofia.

Precauciones e interacciones. De todos los inhibidores de la proteasa del VIH, el saquinavir es el inhibidor menos potente de CYP3A4. Sin embargo, se recomienda evitar su administración simultánea con los derivados del cornezuelo de centeno, triazolam, midazolam y otros sustratos de CYP3A4 con un margen terapéutico reducido. La eliminación del saquinavir aumenta con la inducción de CYP3A4; por tanto, la administración con rifampicina, nevirapina o efavirenz reduce la concentración del saquinavir y debe evitarse (Flexner, 1998). El efecto que tienen la nevirapina o el efavirenz en el saquinavir se revierte parcial o completamente con el ritonavir.

Aplicaciones terapéuticas. En los primeros estudios clínicos, las cápsulas de gelatina sólida de mesilato de saquinavir en las dosis aprobadas (600 mg cada 8 h) generaban un efecto virológico moderado, probablemente por su biodisponibilidad oral tan reducida. La actividad se mejoró cuadruplicando la dosis hasta 1200 mg cada 4 h (Schapiro *et al.*, 1996). Si se combina con ritonavir y algún análogo nucleosídico, el saquinavir reduce la carga vírica tanto como otros inhibidores de la proteasa del VIH (Flexner, 2000).

Ritonavir

Química y actividad antivírica. El ritonavir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa del VIH, diseñado para complementar la simetría de C_2 en el sitio activo de la enzima (Flexner, 1998) (fig. 50-5). El ritonavir es activo contra el VIH-1 y VIH-2, aunque lo es un poco menos contra este último. La IC_{50} contra las variedades naturales del VIH-1, en ausencia de suero humano, varía de 4 a 150 nM.

Mecanismos de acción y resistencia. El ritonavir se fija en forma reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, impidiendo la elaboración de polipéptidos y la maduración ulterior del virus. En presencia de ritonavir se producen partículas víricas que, sin embargo, no son infectantes.

En los pacientes que reciben ritonavir como único inhibidor de la proteasa, la reproducción vírica en presencia del fármaco selecciona a una serie de mutaciones de resistencia (Molla *et al.*, 1996). La mutación primaria de resistencia al ritonavir casi siempre se ubica en el codón 82 de la proteasa (varias sustituciones posibles para la valina) o el codón 84 (sustitución de una isoleucina por valina). Asimismo se han observado otras mutaciones que conllevan mayor resistencia en los codones 20, 32, 46, 54, 63, 71, 84 y 90. Para que la resistencia sea pronunciada es necesario que se acumulen varias mutaciones.

Absorción, distribución y eliminación. El ritonavir se absorbe pronto y los alimentos lo modifican muy poco, según la presentación. La absorción global del ritonavir en forma de cápsulas aumenta 13% cuando se administra con los alimentos, pero la biodisponibilidad de la solución oral disminuye 7% (Flexner, 1998). Las variaciones interindividuales en la farmacocinética son considerables y en el caso específico de la concentración máxima, puede llegar a ser hasta seis veces mayor o menor en los pacientes que reciben 600 mg de ritonavir cada 12 h (Hsu *et al.*, 1998).

El ritonavir se metaboliza principalmente por medio de CYP3A4 y, en menor grado, de CYP2D6. Tanto el ritonavir como sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces (86% del fármaco original y sus metabolitos) y sólo 3% se elimina sin cambios en la orina. Entre 98 y 99% del ritonavir se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1. Las concentraciones fisiológicas de glucoproteína ácida α_1 aumentan la IC_{50} *in vitro* en un factor de 10, mientras que la albúmina las incrementas en un factor de cuatro (Molla *et al.*, 1998).

Efectos adversos. Los principales efectos adversos del ritonavir son de tipo digestivo y consisten en náusea, vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal y alteración del sentido del gusto. Estos efectos secundarios son directamente proporcionales a la dosis, por lo que son menos frecuentes con dosis menores. Los efectos adversos digestivos disminuyen si el medicamento se toma con los alimentos. También es frecuente observar parestesias periféricas y peribucales. Estos efectos secundarios desaparecen en las semanas siguientes al comienzo del tratamiento.

El ritonavir induce su propio metabolismo y la elevación gradual de la dosis a lo largo de las primeras dos semanas reduce al mínimo la intolerancia. Cuando se utiliza ritonavir como único inhibidor de la proteasa, se inicia a 300 mg cada 12 h para aumentar hasta 600 mg cada 12 h hacia el día 14 de tratamiento. El ritonavir produce elevación del colesterol sérico total y los triglicéridos en proporción directa con la dosis, así como otros signos de lipodistrofia. En algunos pacientes incrementa el riesgo a largo plazo de ateroesclerosis.

Precauciones e interacciones. El ritonavir es uno de los inhibidores de CYP3A4 más potentes que se conoce y eleva considerablemente la concentración plasmática de muchos fármacos, como amiodarona, propafenona, derivados del cornezuelo de centeno, pimozida, triazolam y midazolam; también prolonga su eliminación. Este medicamento debe evitarse o administrarse con precaución en combinación con cualquier sustrato de CYP3A4, en particular con aquellos con un margen terapéutico estrecho (Flexner, 1998). El ritonavir también es un inhibidor débil de CYP2D6. Los inductores potentes de la actividad de CYP3A4, como la rifampicina, reducen la concentración de ritonavir, de manera que es importante evitarlos o realizar los ajustes necesarios. Las cápsulas y soluciones a base de ritonavir contienen alcohol y no deben administrarse con *disulfiram* o *metronidazol* (*véase* cap. 22).

El ritonavir es un inductor moderado de CYP3A4, glucuronosiltransferasa *S* y quizá otras enzimas hepáticas. Por esa razón las concentraciones de ciertos fármacos disminuyen en presencia de ritonavir. Además, el ritonavir reduce 40% el *AUC* del etinilestradiol, así que debe recurrirse a otros métodos anticonceptivos (Piscitelli y Gallicano, 2001).

Aplicaciones terapéuticas. En los pacientes con cepas sensibles de VIH-1, el ritonavir reduce solamente entre 100 y 1 000 veces la concentración plasmática del RNA vírico (Ho *et al.*, 1995). En un estudio comparativo, aleatorio y doblemente ciego que comprendió a 1 090 pacientes con SIDA avanzado, la adición de ritonavir al tratamiento redujo cerca de 50% la mortalidad por VIH y el avance de la enfermedad durante un seguimiento de seis meses (Cameron *et al.*, 1998). Sin embargo, el ritonavir no se usa mucho como único inhibidor de la proteasa en los esquemas combinados, por sus efectos adversos en el aparato digestivo. Sin embargo, en varios estudios clínicos se ha demostrado su eficacia en combinaciones diversas con otros inhibidores de la proteasa (Flexner, 2000).

Uso del ritonavir como inhibidor de CYP3A4. El ritonavir inhibe el metabolismo de todos los inhibidores de la proteasa del VIH (cuadro 50-7) y a menudo se combina con estos fármacos, con excepción del nelfinavir, para incrementar su perfil farmacocinético y lograr una reducción en la dosis y la frecuencia de administración (Flexner, 2000). Además contrarresta el efecto nocivo que tienen los alimentos en la biodisponibilidad del indinavir. Por lo general, la dosis reducida de ritonavir (100 o 200 mg cada 12 h) es igualmente eficaz para inhibir a CYP3A4 y es mejor tolerada que la dosis terapéutica de 600 mg cada 12 h. Los efectos positivos de las dosis bajas de ritonavir en la farmacocinética del lopinavir permitieron la creación y finalmente la aprobación de este medicamento, que forma parte de uno de los dos esquemas preferentes recomendados por el Department of Health and Human Services en 2004 de Estados Unidos (cuadro 50-2).

Indinavir

Química y actividad antivírica. El indinavir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa del VIH del tipo del hidroxietileno (Plosker y Noble, 1999). Se comercializa en forma de sal sulfatada para mejorar su solubilidad y su concentración plasmática, comparada con la base libre. Esta molécula se fundamentó en un inhibidor de la renina con cierta similitud con el sitio de separación entre la fenilalanina y la prolina en la poliproteína gag del VIH (Vacca *et al.*, 1994), aunque el indinavir no es un inhibidor de la renina. Este fármaco es 10 veces más potente contra la proteasa del VIH-1 que VIH-2 y su concentración inhibidora de 95% (IC_{95}) para el VIH-1 natural varía de 25 a 100 nM.

Mecanismo de acción y resistencia. El indinavir es tóxico al inhibir de manera selectiva y potente a la proteasa codificada por VIH, más no a las proteasas de aspartilo codificadas por el hospedador. Se enlaza de manera reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, impidiendo la elaboración de polipéptidos y la maduración ulterior del virus. En presencia de indinavir se producen partículas víricas, pero no son infectantes.

La reproducción vírica en presencia de indinavir selecciona virus resistentes al fármaco. Las principales mutaciones de resistencia surgen en el codón 46 de la proteasa del VIH (metionina por isoleucina o leucina), 82 y 84. No obstante, se pueden acumular otras mutaciones secundarias en los codones 10, 20, 24, 46, 54, 63, 71, 82, 84 y 90, que conllevan resistencia clínica al indinavir y resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa del VIH (Condra *et al.*, 1995).

Absorción, distribución y eliminación. El indinavir se absorbe pronto después de administración oral y alcanza su concentración máxima aproximadamente 1 h después. A diferencia de otros fármacos de esta clase, los alimentos perjudican la biodisponibilidad del indinavir; los alimentos con abundantes calorías y grasas reducen 75% la concentración plasmática (Plosker y Noble, 1999). Su absorción no se modifica con las comidas ligeras y con poca grasa. Por ello es importante

tomar el indinavir en ayuno o con un alimento con grasa reducida. El indinavir es el inhibidor de la proteasa del VIH con menor fijación proteínica, donde únicamente 60% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas (Plosker y Noble, 1999). En consecuencia, el indinavir tiene una penetración fraccionada mayor en el LCR que otros medicamentos de este tipo, aunque no se conoce la importancia clínica de este fenómeno.

El indinavir se metaboliza de manera extensa en el hígado a través de CYP3A4. Además, este medicamento y sus metabolitos son eliminados principalmente en las heces (81% del fármaco original y sus metabolitos). La concentración plasmática de indinavir se eleva cuando existe una hepatopatía moderada y en ocasiones es necesario reducir la dosis. Su semivida tan breve obliga a administrarlo cada 8 h. No obstante, su eliminación disminuye considerablemente con una dosis reducida de ritonavir, que también supera el efecto nocivo de los alimentos en la biodisponibilidad (Flexner, 2000). De esta forma, puede administrarse dos veces al día independientemente de los alimentos.

Efectos adversos. Un efecto adverso común y exclusivo del indinavir es la cristaluria con nefrolitiasis. La razón es la solubilidad tan reducida del fármaco, que es menor a un pH de 7.4 que a un pH de 3.5 (Plosker y Noble, 1999). La precipitación del indinavir y sus metabolitos en la orina produce cólico renal y nefrolitiasis aproximadamente en 3% de los pacientes. Por ello deben beber suficientes líquidos para mantener diluida la orina y prevenir las complicaciones renales. El peligro de padecer nefrolitiasis es directamente proporcional a la concentración plasmática del fármaco, el cual supuestamente origina una concentración urinaria mayor, ya sea que se combine con ritonavir o no (Dieleman *et al.*, 1999).

El indinavir causa a menudo hiperbilirrubinemia no conjugada y 10% de los pacientes presentan una concentración sérica de bilirrubina indirecta mayor de 2.5 mg/100 ml (Plosker y Noble, 1999). Ésta suele ser asintomática y no conlleva secuelas graves a largo plazo. Al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, la administración prolongada de indinavir conlleva síndrome de lipodistrofia por VIH, en especial de acumulación de grasa. También se ha observado hiperglucemia y la inducción de un estado relativo de resistencia insulínica en voluntarios sanos seronegativos después de una sola dosis de 800 mg (Noor *et al.*, 2002). Se han publicado algunas complicaciones dermatológicas, como caída del pelo, sequedad de piel, sequedad y agrietamiento de los labios y uñas enterradas (Plosker y Noble, 1999). Tiene menos efectos secundarios en el aparato digestivo que otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana.

Precauciones e interacciones. Los pacientes que reciben indinavir deben beber por lo menos 2 L/día de agua para evitar las complicaciones renales. La solubilidad del indinavir disminuye al aumentar el pH, de manera que *no* deben utilizarse antiácidos ni otros amortiguadores al mismo tiempo. Las presentaciones con didanosina que contienen antiácido amortiguador no deben administrarse no menos de 2 h antes ni 1 h después del indinavir. Al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, CYP3A4 metaboliza al indinavir, que es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4. No debe administrarse indinavir con otros sustratos de CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho. El indinavir eleva la concentración de rifabutina y reduce los efectos adversos de la misma; por esa razón la dosis diaria de rifabutina debe reducirse 50% (Hamzeh *et al.*, 2003). Los fármacos que inducen a CYP3A4 reducen la concentración de indinavir, por lo que deben evitarse. La rifampicina reduce en 90% el *AUC* del indinavir y está contraindicada (Flexner, 1998); el efavirenz, la nevirapina y la rifabutina reducen menos la concentración de indinavir (entre 25 a 35%), lo que a veces obliga a elevar la dosis de indinavir (Hamzeh *et al.*, 2003).

Aplicaciones terapéuticas. En varios estudios clínicos extensos se han demostrado los beneficios tanto virológicos como de supervivencia de la administración de indinavir tres veces al día, en combinación con zidovudina y lamivudina (Gulick *et al.*, 1997; Hammer *et al.*, 1997). Cuando se administra dos veces al día la misma dosis diaria total de indinavir (sin ritonavir), los efectos son menos beneficiosos (Haas *et al.*, 2000), lo que quizá refleje una concentración máxima insuficiente con la administración menos frecuente. No obstante, combinado con ritonavir y otros análogos nucleosídicos, el indinavir cada 12 h reduce la carga vírica casi igual que otros esquemas a base de inhibidores de la proteasa del VIH (Flexner, 2000).

Nelfinavir

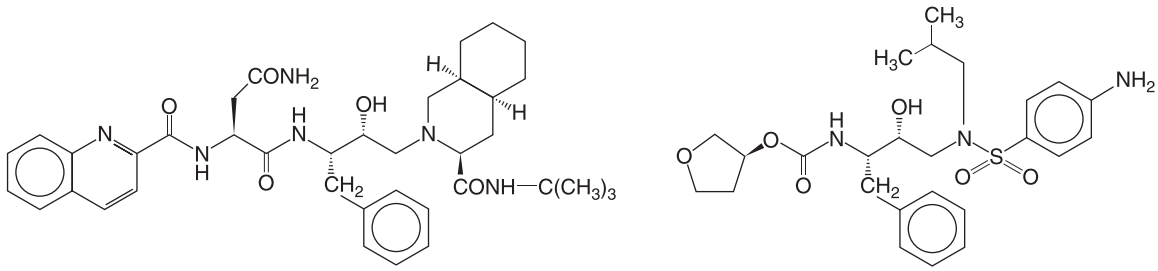
Química y actividad antivírica. El nelfinavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa, activo contra el VIH-1 y VIH-2 y se comercializa en forma de mesilato o amina básica (Bardsley-Elliot y Plosker, 2000) (fig. 50-6). La IC_{95} media para VIH-1 en diversos análisis *in vitro* es de 59 nM. Al igual que la mayor parte de los fármacos de este tipo, el nelfinavir fue producto del diseño farmacológico racional (Roberts *et al.*, 1990).

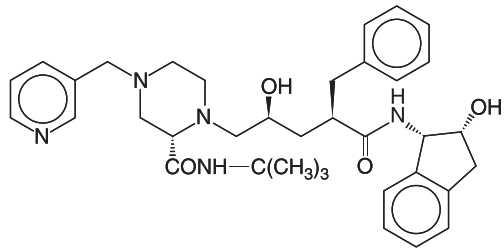
Mecanismos de acción y resistencia. El nelfinavir se fija de manera reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, impidiendo la elaboración de polipéptidos y la maduración ulterior del virus.

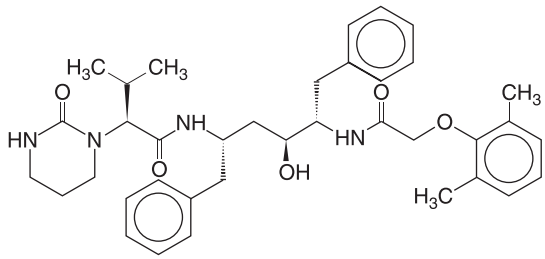
La reproducción vírica en presencia de nelfinavir genera resistencia. La principal mutación de resistencia al nelfinavir es exclusiva de este fármaco y aparece en el codón 30 de la proteasa del VIH (sustitución de ácido aspártico por asparagina); esta mutación reduce siete veces la sensibilidad. Las cepas aisladas que poseen únicamente esta mutación conservan su sensibilidad a los demás inhibidores de la proteasa del VIH (Bardsley-Elliot y Plosker, 2000). Con menos frecuencia, aparece una mutación primaria de resistencia en la posición 90, que confiere resistencia cruzada. Además, se pueden acumular mutaciones secundarias en los codones 35, 36, 46, 71, 77, 88 y 90, lo cual origina más resistencia al nelfinavir, además de resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa.

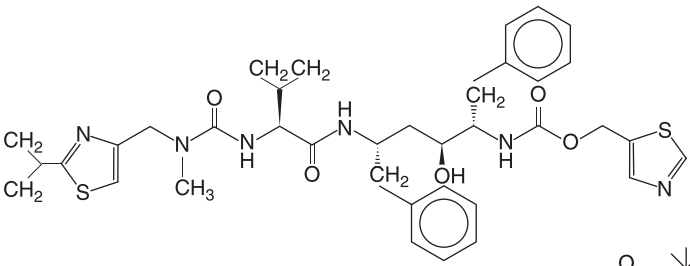
Absorción, distribución y eliminación. El nelfinavir se absorbe con más lentitud que otros inhibidores de la proteasa del VIH-1 y alcanza su concentración máxima en 2 a 4 h. El resultado es que la concentración sigue descendiendo durante 2 a 3 h después de recibir la siguiente dosis. La absorción de nelfinavir es muy sensible a los efectos de los alimentos; cualquier comida moderada duplica o triplica el *AUC* y la mayor concentración se obtiene con los alimentos abundantes en grasas (Bardsley-Elliot y Plosker, 2000). Las variaciones intra e interindividuales de la concentración plasmática de nelfinavir son muy extensas, por su absorción variable. El nelfinavir se aprobó originalmente para administrarse a razón de 750 mg cada 8 h, pero se dan 1 250 mg cada 12 h en comprimidos de 625 miligramos.

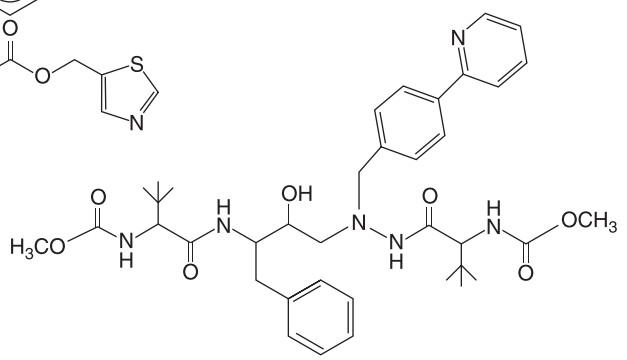
El nelfinavir sufre metabolismo oxidativo en el hígado principalmente por medio CYP2C19, pero también participan CYP3A4 y CYP2D6. Su principal metabolito de hidroxi-*t*-butilamida, M8, se forma gracias a CYP2C19 y posee actividad antirretrovírica *in vitro* similar a la del fármaco original. Se trata del único metabolito activo conocido de un inhibidor de la proteasa del VIH. Las concentraciones de M8 son de 30

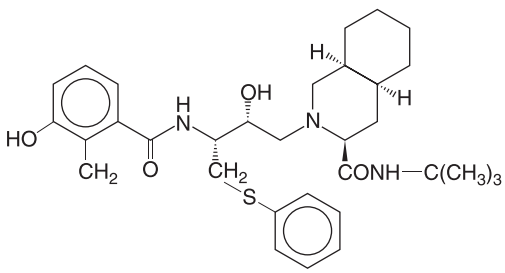












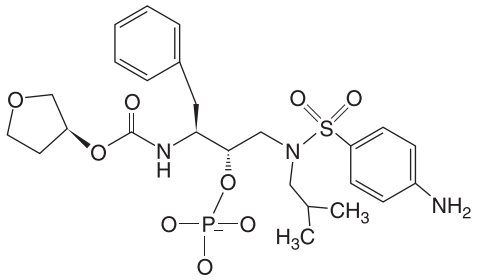


Figura 50-6. ***Estructura de los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana.***

a 40% de la del fármaco original. Tanto el nelfinavir como sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces y menos de 2% se excreta sin cambios en la orina. Las hepatopatías moderadas o graves prolongan la semivida y elevan la concentración plasmática del fármaco original y al mismo tiempo reducen la concentración plasmática de M8. El nelfinavir induce su propio metabolismo, con una concentración máxima promedio después de una semana de tratamiento de 50% de la que se obtuvo el día dos (Bardsley-Elliot y Plosker, 2000).

Más de 98% del nelfinavir se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y glucoproteína ácida α_1. Aparece en el LCR a una concentración plasmática menor de 1%, en parte gracias a su fijación extensa a las proteínas plasmáticas y quizá a la exportación que realiza P-gp en la barrera hematoencefálica (Aweeka *et al.*, 1999).

Efectos adversos. El principal efecto adverso del nelfinavir es la diarrea o las evacuaciones semilíquidas, que desaparecen casi siempre en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Hasta 20% de los pacientes manifiesta diarrea crónica ocasional, que se prolonga durante más de tres meses, aunque menos de 2% de los sujetos interrumpe el tratamiento a causa de la diarrea. El nelfinavir incrementa las respuestas de los

canales secretores de cloro sujetos al calcio intestinal y el análisis electrolítico de las heces concuerda con una diarrea de tipo secretor *in vitro* (Rufo *et al.*, 2004). Por lo demás, el nelfinavir es bastante bien tolerado, aunque se ha vinculado con intolerancia a la glucosa y aumento del colesterol y de los triglicéridos.

Precauciones e interacciones. Como el nelfinavir es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, está contraindicada la administración simultánea de agentes que inducen a estas enzimas (como ocurre con la rifampicina), o bien puede ser necesario aumentar la dosis de nelfinavir (como suele ocurrir con la rifabutina). El nelfinavir es un inhibidor moderado de CYP3A4 y altera la concentración plasmática de otros sustratos de la CYP3A4. Inhibe menos a CYP3A4 que el ritonavir y al parecer no inhibe a otras isoformas de CYP. Además, induce a un grupo de enzimas hepáticas que metabolizan fármacos, reduciendo 47% el *AUC* del etinilestradiol y 18% la de noretindrona (Flexner, 1998). Por esa razón las pacientes que reciben nelfinavir no deben utilizar los anticonceptivos orales como único método de planificación familiar. El nelfinavir reduce 35% el *AUC* de la zidovudina, lo que indica que induce a la glucuronosiltransferasa *S*.

Aplicaciones terapéuticas. El nelfinavir está indicado en el tratamiento de la infección con VIH tanto en adultos como en niños en combinación con otros antirretrovíricos. En varios estudios clínicos grandes se han demostrado los beneficios tanto virológicos como clínicos cuando un paciente sin tratamiento previo con inhibidores de la proteasa del VIH y lamivudina recibe nelfinavir combinado con zidovudina y lamivudina (Bardsley-Elliot y Plosker, 2000). En varios estudios extensos, comparativos y aleatorizados, se observó supresión virológica a largo plazo con diversos esquemas combinados de nelfinavir, si bien estadísticamente inferior a la de lopinavir-ritonavir (Cvetkovic y Goa, 2003), atazanavir o efavirenz. Una explicacion probable sería la naturaleza impredecible de la absorción del nelfinavir. Las embarazadas con SIDA toleran bastante bien el nelfinavir y no se ha comprobado teratogénesis. Este fármaco también se ha utilizado en pacientes con SIDA y disfunción hepática considerable, sin efectos adversos, no obstante la concentración alta del fármaco (Khaliq *et al.*, 2000).

Amprenavir y fosamprenavir

Química y actividad antivírica. El amprenavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa del VIH que consiste en aminosulfonamida *N,N* disustituida (hidroxietílica) (Adkins y Faulds, 1998). Aunque se creó conforme a un programa de diseño farmacológico de estructura refinada, este mismo ya se había identificado siguiendo un método de detección más tradicional en una biblioteca química existente (Werth, 1994). El amprenavir es el único inhibidor de la proteasa del VIH que contiene un fragmento de sulfonamida, el cual participa en sus efectos adversos dermatológicos. Este fármaco es activo contra el VIH-1 y VIH-2 y la IC_{90} para el VIH-1 natural es cercana a 80 nM.

El fosamprenavir es un profármaco fosfonooxi de amprenavir, que tiene la ventaja de una mayor hidrosolubilidad y biodisponibilidad en administración oral (Ellis *et al.*, 2004). De esta manera es posible reducir el número de pastillas de 16 cápsulas a cuatro comprimidos diarios. La presentación original de amprenavir contenía polietilenglicol de d-tocoferol α, que contenía una dosis diaria alta de vitamina E; este excipiente ya no se necesita con el fosamprenavir. El fosamprenavir es más eficaz, cómodo y mejor tolerado que el amprenavir, así que las cápsulas de amprenavir de 150 mg fueron retiradas del mercado a finales de 2004.

Mecanismo de acción y resistencia. El amprenavir es un inhibidor de la proteasa del VIH. La reproducción vírica en presencia de amprenavir ocasiona resistencia. La mutación primaria de resistencia se produce en el codón 50 de la proteasa; esta sustitución de una isoleucina por una valina reduce a la mitad la sensibilidad *in vitro*. La resistencia primaria es menos frecuente en el codón 84. También se producen mutaciones secundarias en los codones 10, 32, 46, 47, 54, 73 y 90, lo que aumenta considerablemente la resistencia y la resistencia cruzada. Estos mismos patrones de resistencia se observan con el tratamiento a base de fosamprenavir (Ellis *et al.*, 2004).

Absorción, distribución y eliminación. El amprenavir se absorbe pronto después de su administración oral. Su administración con los alimentos reduce 13% el *AUC* plasmática, así que se puede ingerir con las comidas. El fosamprenavir se desfosforila pronto hasta formar amprenavir en la mucosa intestinal. El profármaco fosforilado es 2 000 veces más hidrosoluble que el amprenavir, lo que permite elaborar una presentación más compacta. Los alimentos no modifican la farmacocinética del fosamprenavir (Ellis *et al.*, 2004). Cerca de 90% del amprenavir se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente glucoproteína ácida α_1. Esta fijación es relativamente débil y la concentración fisiológica de glucoproteína ácida α_1 eleva la IC_{50} *in vitro* entre tres a cinco veces.

El amprenavir se elimina principalmente a través de la CYP3A4 hepática y se excreta por vía biliar. En un inhibidor moderado e inductor de CYP3A4. El ritonavir aumenta la concentración de amprenavir al inhibir a CYP3A4, lo que permite administrar dosis menores de este fármaco. Es posible reducir la dosis diaria de amprenavir de 1 200 a 600 mg cada 12 h cuando se administran simultáneamente 100 mg cada 12 h de ritonavir o bien 1 200 mg/día de amprenavir cuando se administran 200 mg de ritonavir (Flexner, 2000). La combinación de fosamprenavir con ritonavir permite realizar reducciones similares.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes del amprenavir son de tipo digestivo, como náusea, vómito, diarrea o evacuaciones semilíquidas. Se han publicado casos de hiperglucemia, fatiga, parestesias y cefalalgia. El amprenavir es el inhibidor de la proteasa del VIH que produce más erupciones cutáneas; en un estudio sobre monoterapia con este fármaco se observó eritema en cinco de 35 pacientes a lo largo de 24 semanas, que comenzó entre siete y 12 días después de iniciado el tratamiento (Adkins y Faulds, 1998). Se ha publicado que el amprenavir tiene menos efectos en el perfil plasmático de lípidos que los esquemas con ritonavir. El fosamprenavir produce efectos adversos similares, pero las molestias son mucho menos frecuentes que con amprenavir, lo mismo que el eritema (19 contra 27%) (Ellis *et al.*, 2004).

Precauciones e interacciones. Los inductores de la actividad de CYP3A4 hepática (p. ej., rifampicina y efavirenz) reducen la concentración plasmática de amprenavir. El amprenavir es tanto inductor como inhibidor de CYP3A4, así que puede haber interacciones metabólicas que son impredecibles. Por ejemplo, eleva considerablemente la concentración de atorvastatina, cetoconazol y rifabutina, pero reduce la de

delavirdina y metadona. Seguramente la interacción farmacológica del fosamprenavir es similar a la del amprenavir.

Aplicaciones terapéuticas. Los estudios clínicos demuestran que el amprenavir (1 200 mg cada 12 h) combinado con zidovudina y lamivudina origina beneficios virológicos prolongados en los pacientes no tratados antes (Adkins y Faulds, 1998). Cuando el amprenavir se combina con ritonavir los resultados son similares.

En un estudio clínico comparativo se encontró que el esquema basado en amprenavir era menos eficaz que el basado en indinavir, con una concentración de RNA vírico menor de 400 copias/ml en sólo 30% de los pacientes que recibieron amprenavir, comparada con 49% en los tratados con indinavir después de 48 semanas (Ellis *et al.*, 2004). Probablemente este resultado refleja la menor aceptación que tuvo el amprenavir entre los pacientes, a causa de la cantidad de comprimidos y los efectos adversos. En otros estudios aleatorizados que han llevado un mejor registro del fosamprenavir, se observó que sus efectos a largo plazo en el RNA vírico son mejores que los del nelfinavir en los pacientes no tratados antes. No obstante, en un estudio comparativo en pacientes que ya antes habían recibido tratamiento, el fosamprenavir combinado con ritonavir se mostró inferior a la formulación lopinavir-ritonavir (Ellis *et al.*, 2004).

Lopinavir

Química y actividad antivírica. El lopinavir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa del VIH, estructuralmente similar al ritonavir (fig. 50-6) pero entre tres y 10 veces más potente contra el VIH-1 *in vitro*. Es activo contra VIH-1 y VIH-2; su IC_{50} para las variedades naturales del VIH en presencia de suero humano al 50% es de 65 a 290 nM. Se comercializa combinado con dosis bajas de ritonavir, que se utiliza para inhibir el metabolismo de CYP3A4 y elevar la concentración de lopinavir.

Mecanismos de acción y resistencia. El lopinavir es tóxico al inhibir con intensidad a la proteasa codificada por VIH, pero no a las proteasas de aspartilo codificadas por el hospedador. En los pacientes que reciben lopinavir se observan menos mutaciones de resistencia que con los demás inhibidores de la proteasa del VIH. Los pacientes no tratados antes y en quienes fracasa el primer esquema a base de lopinavir por lo general no poseen mutaciones de la proteasa del VIH, sino resistencia genética a los demás fármacos del esquema (Cvetkovic *et al.*, 2003). En los pacientes ya tratados antes, la acumulación de cuatro o más mutaciones de resistencia reduce la probabilidad de suprimir el virus con lopinavir (Kuritzkes, 2004). Las mutaciones que producen fracaso del lopinavir en los pacientes ya tratados antes son las que se ubican en los codones 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 47, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 82, 84 y 90 de la proteasa del VIH (Cvetkovic *et al.*, 2003). No se ha demostrado que el contacto con una dosis reducida de ritonavir en la combinación de lopinavir-ritonavir origine mutaciones específicas para resistencia al ritonavir.

Absorción, distribución y eliminación. El lopinavir se comercializa exclusivamente combinado con dosis bajas de ritonavir. Si se da por vía oral sin ritonavir, la concentración plasmática del lopinavir es mucho menor, por su metabolismo de primer paso. Tanto este metabolismo como la eliminación sistémica del lopinavir son muy sensibles a la inhibición que produce el ritonavir. Una sola dosis de 50 mg de ritonavir incrementó 77 pliegues más el *AUC* del lopinavir que 400 mg de este último solo; 100 mg de ritonavir aumentaron 155 veces el *AUC* del lopinavir. La concentración máxima de lopinavir se incrementó entre 50 y 100 veces al administrar dosis bajas de ritonavir (Cvetkovic *et al.*, 2003). No se han realizado estudios farmacocinéticos utilizando dosis múltiples de lopinavir en ausencia de ritonavir. Sin embargo, la adición de 100 mg de ritonavir cada 12 h a la fórmula de lopinavir-ritonavir (un total de 200 mg cada 12 h de ritonavir) modifica muy poco la concentración de lopinavir e incrementa 46% el área bajo la curva.

El lopinavir se absorbe pronto después de administración oral. Los alimentos con contenido moderado o alto de grasas aumentan la biodisponibilidad oral hasta 50%, así que se recomienda administrar este fármaco con los alimentos. Las cápsulas contienen lopinavir-ritonavir en una razón fija de 4:1, pero la concentración plasmática de estos dos fármacos por la vía oral es cercana a 20:1, lo que refleja la sensibilidad del lopinavir al efecto inhibidor del ritonavir en CYP3A4. El lopinavir sufre metabolismo oxidativo hepático extenso por medio de CYP3A4. Cerca de 90% del medicamento presente en el plasma corresponde al compuesto original y menos de 3% de una dosis se elimina sin cambios en la orina. Tanto el lopinavir como el ritonavir se fijan a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1 y, por tanto, tienen escasa penetración fraccionada en el LCR y el semen. A diferencia del ritonavir, la IC_{50} *in vitro* del lopinavir no se modifica por la concentración fisiológica de la albúmina (Molla *et al.*, 1998).

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes de la combinación de lopinavir-ritonavir son de tipo digestivo, como evacuaciones semilíquidas, diarrea, náusea y vómito. Sin embargo, éstas son menos frecuentes y graves que las que produce el ritonavir en dosis de 600 mg cada 12 h. La anormalidad más frecuente en los exámenes de laboratorio es la elevación del colesterol total y los triglicéridos. El ritonavir produce los mismos efectos adversos, así que no se sabe si éstos se deben a ritonavir, lopinavir o ambos.

Precauciones e interacciones. El metabolismo del lopinavir depende en gran parte de CYP3A4, así que la administración simultánea de otras sustancias que inducen a CYP3A4, como rifampicina, reduce la concentración de lopinavir. La hierba de San Juan es un inductor de CYP3A4 que origina disminución de la concentración de lopinavir y probable pérdida de la eficacia antivírica. También la administración de otros antirretrovíricos inductores de CYP3A4, como amprenavir, nevirapina o efavirenz, obliga a aumentar la dosis de lopinavir (Cvetkovic *et al.*, 2003).

Pese a ser el lopinavir un inhibidor leve *in vitro* de CYP3A4, el ritonavir que lo acompaña en la cápsula inhibe la actividad de esta sustancia y probablemente reduce cualquier efecto del lopinavir. El ritonavir eleva la concentración de múltiples sustancias de margen terapéutico estrecho (p. ej., midazolam, triazolam, propafenona y derivados de la ergotamina), por lo cual es importante evitar su administración simultánea. La presentación líquida (aunque no la cápsula) de lopinavir contiene etanol al 42%, así que no debe coadministrarse con disulfiram ni metronidazol (*véase* cap. 22). Además, el ritonavir es un inductor moderado de CYP en las dosis que se usan en la combinación y puede reducir la concentración de otros fármacos que se dan simultáneamente, como los anticonceptivos orales. No se ha demostrado que el lopinavir sea un inductor de CYP *in vivo*, pero la concentración de otros medicamentos que se coadministran, como amprenavir y fenitoína, es menor con la combinación lopinavir-ritonavir que con el ritonavir solo (Cvetkovic, *et al.*, 2003).

Aplicaciones terapéuticas. En los estudios clínicos comparativos el lopinavir ha mostrado una actividad antirretrovírica por lo menos similar a la de otros inhibidores potentes de la proteasa del VIH y mejor que la del nelfinavir. En 2004, el esquema a base de lopinavir fue uno de los dos de elección para el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH sin tratamiento previo (cuadro 50-2). El lopinavir también posee actividad antirretrovírica considerable y sostenida en los pacientes en quienes han fracasado otros esquemas a base de inhibidores de la proteasa del VIH. En otro estudio, 70 individuos en quienes había fracasado el tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VIH recibieron durante dos semanas lopinavir, a lo cual se añadió luego nevirapina. A las 48 semanas, 60% de los pacientes mostraron una concentración plasmática del RNA de VIH-1 menor de 50 copias/ml, a pesar de resistencia fenotípica considerable a otros inhibidores de la proteasa del VIH (Cvetkovic *et al.*, 2003). Puesto que la concentración plasmática de lopinavir suele ser mucho mayor que la necesaria para suprimir la reproducción del VIH *in vitro*, este fármaco puede suprimir cepas clínicas del VIH con una resistencia muy reducida a los inhibidores de la proteasa.

Atazanavir

Química y actividad antivírica. El atazanavir es un azapéptido inhibidor de la proteasa con una estructura química simétrica C_2 activa contra VIH-1 y VIH-2 (Goldsmith y Perry, 2003) (fig. 50-6). Su IC_{50} para VIH-1 en diversos análisis *in vitro* varía de 2 a 15 nM. En presencia de suero humano al 40%, la IC_{50} *in vitro* aumenta tres o cuatro veces (Goldsmith y Perry, 2003). Al igual que la mayor parte de los medicamentos de este tipo, el atazanavir fue producto de un diseño farmacológico racional basado en la estructura radiográfica de cristal de un complejo formado por un péptido y una enzima (Roberts *et al.*, 1990).

Mecanismos de acción y resistencia. El atazanavir se fija en forma reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, impidiendo la elaboración de polipéptidos y la maduración ulterior del virus. La reproducción vírica en presencia de atazanavir produce la selección de virus resistentes. La principal mutación primaria de resistencia a la proteasa del VIH ocurre en el codón 50 y reduce casi 50 veces la sensibilidad. Se trata de una sustitución de isoleucina por leucina (I50L) que difiere de la sustitución de isoleucina por valina seleccionada por el amprenavir. En un estudio clínico, esta mutación se observó en 100% de los virus obtenidos de pacientes en quienes fracasó el tratamiento (Goldsmith y Perry, 2003). Las cepas clínicas que poseen únicamente esta mutación son sensibles a otros inhibidores de la proteasa. La sensibilidad al atazanavir cambia con diversas mutaciones tanto primarias como secundarias que se acumulan en los pacientes en quienes han fracasado otros inhibidores de la proteasa del VIH y la resistencia es más probable cuando existen cinco o más mutaciones (Colonno *et al.*, 2003).

Absorción, distribución y eliminación. El atazanavir se absorbe pronto en administración oral y alcanza concentración máxima en aproximadamente 2 h. La absorción del atazanavir es sensible a los alimentos: una comida ligera aumenta 70% el *AUC*, mientras que una abundante en grasas aumenta 35% el *AUC* (Goldsmith y Perry, 2003). Por esa razón se recomienda administrar el fármaco con los alimentos, lo que también reduce la variabilidad interindividual de la farmacocinética. Es probable que la absorción dependa del pH, porque los inhibidores de la bomba de protones reducen considerablemente la concentración de atazanavir cuando se usa la vía oral.

El atazanavir se metaboliza en el hígado básicamente por metabolismo oxidativo por CYP3A4, lo que explica su eliminación. Sólo 7% del fármaco original se excreta sin cambios en la orina. La semivida de eliminación del atazanavir en una dosis habitual de 400 mg/día es de unas 7 h; sin embargo, su farmacocinética no es lineal y su semivida aumenta casi 10 h cuando la dosis es de 600 mg (Goldsmith y Perry, 2003). Cerca de 86% del atazanavir se fija a las proteínas plasmáticas, tanto albúmina como glucoproteína ácida α_1. Aparece en el LCR a una concentración plasmática menor de 3%, pero tiene excelente penetración en el líquido seminal (Goldsmith y Perry, 2003).

Efectos adversos. Al igual que el indinavir, el atazanavir a menudo produce hiperbilirrubinemia no conjugada, aunque este suele ser un efecto secundario cosmético y no conlleva otros efectos adversos en el hígado. Cerca de 40% de los pacientes que recibieron 400 mg/día de atazanavir en los primeros estudios clínicos, mostraron una elevación considerable de la bilirrubina total (Goldsmith y Perry, 2003), aunque sólo 5% mostraron ictericia. Otros efectos secundarios del atazanavir son diarrea y náusea, principalmente durante las primeras semanas de tratamiento. En general, 6% de los pacientes interrumpe el atazanavir por los efectos adversos durante las 48 semanas de tratamiento. Los pacientes que recibieron atazanavir en varios estudios clínicos aleatorizados mostraron una concentración mucho menor de triglicéridos y colesterol en ayuno que los que recibieron nelfinavir o efavirenz (Goldsmith y Perry, 2003), lo que indica una menor tendencia a manifestar estos efectos adversos. Tampoco se ha visto que el atazanavir provoque intolerancia a la glucosa o cambios en la sensibilidad a la insulina.

Precauciones e interacciones. El atazanavir es metabolizado por CYP3A4, por lo cual está contraindicada la administración simultánea de sustancias que inducen a esta enzima (p. ej., rifampicina). La administración de 600 mg/día de efavirenz reduce 74% el *AUC* del atazanavir. Este último es un inhibidor moderado de CYP3A4 y altera la concentración plasmática de otros sustratos de CYP3A4. El atazanavir inhibe a CYP3A4 menos que el ritonavir, que al parecer no inhibe otras isoformas de CYP. No se sabe que induzca enzimas farmacometabolizantes hepáticas.

El ritonavir aumenta considerablemente el *AUC* del atazanavir y reduce la eliminación sistémica de éste. Una dosis diaria de 100 mg de ritonavir aumenta 2.5 pliegues el *AUC* de 300 mg/día de atazanavir e incrementa 6.5 pliegues la $C_{mín}$ (Goldsmith y Perry, 2003). Asimismo, las dosis bajas de ritonavir contrarrestan el efecto que tiene el efavirenz en el *AUC* de atazanavir; el *AUC* de 300 mg de atazanavir con 100 mg de ritonavir y 600 mg de efavirenz es 30% mayor que cuando se administran únicamente 400 mg de atazanavir.

Los inhibidores de la bomba de protones reducen la concentración de atazanavir. Por ello es importante evitar estos medicamentos y los bloqueadores de H_2 en los pacientes que reciben atazanavir.

Aplicaciones terapéuticas. En varios estudios clínicos aleatorizados de pacientes no tratados antes, los efectos tanto virológicos como en CD4 del atazanavir fueron similares a los del nelfinavir (Goldsmith y Perry, 2003) y, en un estudio, también similares a los del efavirenz combinado con análogos nucleosídicos (Squires *et al.*, 2004). Sin embargo, en los pacientes ya tratados antes, la administración de 400 mg/día de atazanavir sin ritonavir resultó inferior a la combinación

de lopinavir-ritonavir cada 12 h; 81% de los pacientes que recibieron lopinavir-ritonavir mostraron una concentración plasmática del RNA vírico menor de 400 copias/ml a las 24 semanas, comparada con 61% de los pacientes que recibieron atazanavir. La combinación de atazanavir con dosis bajas de ritonavir produjo un efecto antivírico similar al de la combinación de lopinavir-ritonavir en otro estudio (Goldsmith y Perry, 2003), lo que sugiere que este medicamento debe combinarse con ritonavir en los pacientes ya tratados antes (y quizá sin tratamiento anterior con una carga vírica basal alta) para aprovechar el perfil farmacocinético superior.

INHIBIDORES DE LA PENETRACIÓN

La *enfuvirtida* es el único inhibidor de la penetración del VIH con que se cuenta en la actualidad, aunque están en investigación varios fármacos de este tipo. La enfuvirtida es un péptido sintético derivado del VIH que originalmente se estudió como posible vacuna parcial, por la gran conservación de las secuencias dentro de las cepas del VIH-1. Este péptido mostró gran actividad contra el VIH *in vitro*, propiedad que finalmente se atribuyó a la inhibición selectiva de la fusión de la membrana gobernada por VIH (Jiang *et al.*, 1993; Wild *et al.*, 1994). La elaboración de la enfuvirtida es cara y debe administrarse por inyección subcutánea cada 12 h. Su costo y vía de administración limitan su aplicación. Por el contrario, la mayor parte de los inhibidores de entrada que se están investigando son moléculas pequeñas y pueden administrarse por vía oral.

Enfuvirtida

Química y actividad antivírica. La enfuvirtida es un péptido sintético de 36 aminoácidos cuya secuencia deriva de una parte de la región transmembrana gp41 del VIH-1 que participa en la fusión entre la capa doble de lípidos del virus y la de la célula hospedadora. No es activo contra el VIH-2, pero su potencia contra el VIH-1 es muy amplia tanto en las cepas de laboratorio como en las cepas clínicas. Su IC_{50} *in vitro* varía de 0.1 nM a 1.7 μM, dependiendo de la cepa y el método utilizado (Dando y Perry, 2003).

Mecanismo de acción y resistencia. La enfuvirtida posee un peculiar mecanismo de acción antirretrovírica. Este péptido bloquea la interacción entre las secuencias de N36 y C34 de la glucoproteína gp41 al unirse a una grieta hidrófoba en el segmento N36 (Sodroski, 1999). Esto impide la formación del haz de seis hélices indispensable para la fusión de la membrana y la penetración del virus en las células hospedadoras. La enfuvirtida impide la infección de los linfocitos CD4+ con partículas de virus libres y la transmisión de célula a célula de virus *in vitro*. Conserva su actividad contra los virus que son resistentes a los antirretrovíricos de otros tipos, gracias a su singular mecanismo de acción.

El VIH crea resistencia contra este fármaco por medio de mutaciones específicas en el dominio enlazador de enfuvirtida de gp41 (Rimsky *et al.*, 1998). De los pacientes que experimentaron fracaso virológico durante el tratamiento con enfuvirtida, 94% mostraron mutaciones en la región gp41 vinculada con la resistencia *in vitro* a este fármaco. Las mutaciones más frecuentes corresponden a la sustitución de V38A o N43D. La sustitución de un solo aminoácido puede conferir una resistencia hasta 450 pliegues mayor *in vitro*, aunque la resistencia clínica suele deberse al cambio de dos o más aminoácidos (Dando y Perry, 2003).

Absorción, distribución y eliminación. La enfuvirtida es el único antirretrovírico aprobado que debe administrarse por vía parenteral. La biodisponibilidad de enfuvirtida en aplicación subcutánea es de 84% de la correspondiente a la dosis intravenosa (Dando y Perry, 2003). Alcanza su concentración máxima unas 4 h después de la inyección subcutánea, con un volumen de distribución promedio de 5.5 L. Su farmacocinética no se modifica por el sitio de inyección.

Los sujetos con un *AUC* de 2 a 15% de la del fármaco original poseen un metabolito desaminado de la fenilalanina terminal C (Dando y Perry, 2003), aunque no se identifican otros metabolitos importantes. No se conoce la principal vía de eliminación de la enfuvirtida, pero se sabe que su semivida de eliminación es de 3.8 h, por lo que debe administrarse cada 12 h. Cerca de 98% de la enfuvirtida se encuentra unida a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Efectos adversos. El principal efecto adverso de la enfuvirtida son las reacciones en el sitio de inyección. En 98% de los casos aparece algún efecto secundario como dolor, eritema e induración en el sitio de inyección; 80% de los pacientes manifiestan nódulos o quistes (Dando y Perry, 2003). Entre 4 y 5% interrumpen el tratamiento por las reacciones locales. También se ha vinculado con una mayor frecuencia de linfadenopatía y neumonía, por lo menos en un estudio. Se está investigando si esto es consecuencia directa del fármaco, una consecuencia secundaria de la disfunción inmunitaria que produce el medicamento o efecto de otro mecanismo. La enfuvirtida suprime más de 90% la producción *in vitro* de interleucina 12 a una concentración igual o menor de la necesaria para inhibir la reproducción del VIH (Braun *et al.*, 2001), aunque todavía no se sabe si participa en la inmunosupresión clínica.

Precauciones e interacciones. La enfuvirtida no se metaboliza (*véase* más adelante en el presente capítulo) ni se sabe que modifique la concentración de otros fármacos que se administran simultáneamente. Ni el ritonavir ni la rifampicina o el ritonavir con saquinavir modificaron la concentración de enfuvirtida (Dando y Perry, 2003).

Aplicaciones terapéuticas. La enfuvirtida ha sido aprobada por la FDA para administrarse en adultos ya tratados antes que muestran signos de reproducción del VIH a pesar de un tratamiento antirretrovírico. En los estudios clínicos en fase III de pacientes que reciben medicamentos múltiples y VIH-1 multirresistente, la administración subcutánea de enfuvirtida (90 mg cada 12 h) combinada con otro esquema de fondo redujo la concentración plasmática del RNA vírico hasta cifras indetectables (<50 copias/ml) después de 24 semanas de tratamiento en el doble de pacientes que lo que se hubiera logrado utilizando únicamente el esquema de base (12.2 a 19.6 contra 5.3 a 7.3%) (Lalezari *et al.*, 2003; Lazzarin *et al.*, 2003). Se considera mucho más probable obtener una respuesta terapéutica en los pacientes que reciben por lo menos otros dos medicamentos activos en el esquema, según

la historia clínica y el genotipo del VIH. En vista del costo, la incomodidad y los efectos adversos cutáneos de este fármaco, la enfuvirtida por lo general se reserva para los pacientes en quienes han fracasado los demás antirretrovíricos

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS ACTUALES; RESUMEN CLÍNICO

Diversos grupos de expertos publican periódicamente una lista de recomendaciones sobre las mejores combinaciones de antirretrovíricos para el tratamiento de pacientes tanto ya tratados como nunca tratados. En Estados Unidos, el Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection organizado por el *Department of Health and Human Services* (DHHS) publica principios actualizados cada seis meses. Los lineamientos del DHHS de octubre de 2004 para comenzar el tratamiento en los pacientes con VIH que no se han tratado antes se resumen en el cuadro 50-2. Estas recomendaciones se basan en la evaluación de los resultados obtenidos en los estudios clínicos publicados sobre el momento ideal para emprender el tratamiento, para cambiar de esquema terapéutico y el tipo de esquema que da mejores resultados en términos de eficacia antivírica, seguridad y tolerancia.

Es importante que los médicos reconozcan que la finalidad de estos principios es brindar una guía y no constituir recomendaciones absolutas para el paciente promedio sin complicaciones, de manera que es necesario modificarlos de acuerdo con la presencia de otras enfermedades, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias. En ocasiones los principios estadounidenses se contraponen a los principios elaborados en otros países o para determinadas poblaciones de pacientes; estas diferencias son reflejo de las diversas prioridades que se adscriben a los costos de los medicamentos y la importancia de sus efectos adversos a largo plazo.

Los principios terapéuticos actuales versan en torno a dos interrogantes principales: ¿Cuándo debe comenzar el tratamiento en las personas no tratadas antes? y ¿cuándo debe modificarse el tratamiento si fracasa el esquema actual? En cada caso, existe un algoritmo complejo de posibles opciones farmacológicas que dependen del paciente y la demografía vírica. Los fármacos recomendados cambian cada año conforme se elaboran nuevas opciones (cuadro 50-8) y se acumulan resultados de investigación clínica. No obstante, *seguramente los principios terapéuticos del futuro seguirán fundándose en las normas mencionadas: 1) administrar un régimen combinado para evitar el surgimiento de virus resistentes; 2) dar mayor realce a la comodidad, tolerancia y adherencia al esquema, para suprimir durante un tiempo prolongado la reproducción del VIH, y 3) la necesidad de un tratamiento vitalicio en la mayor parte de los casos.*

Los principios terapéuticos no bastan para cubrir todos los aspectos de la atención del paciente. De ahí la necesidad de que los médicos que prescriben tratamiento antirretrovírico tengan conocimientos completos y actualizados sobre esta enfermedad y su farmacoterapia. Dado que el tratamiento de la infección por VIH es un asunto complejo y de por vida y que los errores pueden tener consecuencias irreversibles para el paciente, la prescripción de estos medicamentos debe quedar en manos solamente de profesionales con capacitación especializada.

Cuadro 50-8
Clases nuevas de antirretrovíricos en investigación clínica

CLASE DE FÁRMACO	EJEMPLOS
Inhibidores de la penetración	
Inhibidores de la adherencia	BMS-488043, PRO-542, TNX-355
Antagonistas de los receptores de quimiocinas	
Antagonistas de CCR5	AK-602, AMD-887, GSK-873140, PRO-140, SCH-417690, TAK-220, UK-427,857
Antagonistas de CXCR4	AMD-3100, AMD-070, KRH-2731
Inhibidores de la integrasa	L-870810
Inhibidores de la transformación de gag	PA-457
Antagonistas de la proteína reguladora	
Inhibidores de vif	Mifepristona
Modificadores inmunitarios	
Vacunas terapéuticas contra el VIH	Gag MRK Ad5 (vector de adenovirus con reproducción deficiente)

BIBLIOGRAFÍA

Altice, F.L., Friedland, G.H., Cooney, E.L. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS*, **1999,** *13*:957–962.

Arnaudo, E., Dalakas, M., Shanske, S., *et al*. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet*, **1991,** *337*:508–510.

Aweeka, F., Jayewardene, A., Staprans, S., *et al*. Failure to detect nelfinavir in the cerebrospinal fluid of HIV-1-infected patients with and without AIDS dementia complex. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, **1999,** *20*:39–43.

Braun, M.C., Wang, J.M., Lahey, E., *et al*. Activation of the formyl peptide receptor by the HIV-derived peptide T-20 suppresses interleukin-12 p70 production by human monocytes. *Blood*, **2001,** *97*:3531–3536.

Cameron, D.W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., *et al*. Randomised, placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, **1998,** *351*:543–549.

Cardo, D.M., Culver, D.H., Ciesielski, C.A., *et al*. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *337*:1485–1490.

Chen, C.H., Vazquez-Padua, M., Cheng, Y.C. Effect of anti–human immunodeficiency virus nucleoside analogs on mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity. *Mol. Pharmacol.*, **1991,** *39*:625–628.

Chun, T.W., Engel, D., Berrey, M.M., *et al*. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998,** *95*:8869–8873.

Coffin, J.M. HIV population dynamics *in vivo*: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, **1995,** *267*:483–489.

Collier, A.C., Coombs, R.W., Schoenfeld, D.A., *et al*. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *New Engl. J. Med.*, **1996,** *334*:1011–1017.

Colonno, R.J., Thiry, A., Limoli, K., Parkin, N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003,** *47*:1324–1333.

Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomized, double-blind, controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet*, **1994,** *343*:871–881.

Condra, J.H., Schleif, W.A., Blahy, O.M., *et al*. *In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature*, **1995,** 374:569–571.

Connor, E.M., Sperling, R.S., Gelber, R., *et al*. Reduction of maternal–infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1994,** *331*:1173–1180.

Cui, L., Locatelli, L., Xie, M.Y., Sommadossi, J.P. Effect of nucleoside analogs on neurite regeneration and mitochondrial DNA synthesis in PC-12 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997,** *280*:1228–1234.

Dancis, J., Lee, J.D., Mendoza, S., Liebes, L. Transfer and metabolism of dideoxyinosine by the perfused human placenta. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **1993,** *6*:2–6.

De Clercq, E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2003,** *16*:569–596.

Dieleman, J.P., Gyssens, I.C., van der Ende, M.E., *et al*. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV infected patients. *AIDS*, **1999,** *13*:473-478.

Dieterich, D.T., Robinson, P.A., Love, J., Stern, J.O. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin. Infect. Dis.*, **2004,** *38*:S80–89.

Dolin, R., Amato, D.A., Fischl, M.A., *et al*. Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group. *Arch. Intern. Med.*, **1995,** *155*:961–974.

Eron, J.J., Benoit, S.L., Jemsek, J., *et al*. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *333*:1662–1669.

Eshleman, S.H., Guay, L.A., Mwatha, A., *et al*. Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days vs. 6–8 weeks after single-dose NVP prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **2004,** *20*:595–599.

Falloon, J., Piscitelli, S., Vogel, S., *et al*. Combination therapy with amprenavir, abacavir, and efavirenz in human immunodeficiency virus (HIV)–infected patients failing a protease-inhibitor regimen: Pharmacokinetic drug interactions and antiviral activity. *Clin. Infect. Dis.*, **2000,** *30*:313–318.

Fichtenbaum, C.J., Clifford, D.B., Powderly, W.G. Risk factors for dideoxynucleoside-induced toxic neuropathy in patients with the human immunodeficiency virus infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, **1995,** *10*:169–174.

Finzi, D., Hermankova, M., Pierson, T., *et al*. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*, **1997,** *278*:1295–1300.

Fischl, M.A., Richman, D.D., Grieco, M.H., *et al*. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. *New Engl. J. Med.*, **1987,** *317*:185–191.

Fischl, M.A., Stanley, K., Collier, A.C., *et al*. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *Ann. Intern. Med.*, **1995,** *122*:24–32.

Fisher, A.G., Collalti, E., Ratner, L., *et al*. A molecular clone of HTLV-III with biological activity. *Nature*, **1985,** *316*:262–265.

Fitzsimmons, M.E., Collins, J.M. Selective biotransformation of the human immunodeficiency virus protease inhibitor saquinavir by human small-intestinal cytochrome P4503A4: Potential contribution to high first-pass metabolism. *Drug Metab. Dispos.*, **1997,** *25*:256–266.

Frank, I., Bosch, R.J., Fiscus, S., *et al.*, for the ACTG 307 Protocol Team. Activity, safety, and immunologic effects of hydroxyurea added to didanosine in antiretroviral naïve and experienced HIV-1 infected subjects: A randomized, placebo-controlled trial, ACTG 307. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **2004,** *20*:916–926.

Friedland, G.H., Pollard, R., Griffith, B., *et al*. Efficacy and safety of delavirdine mesylate with zidovudine and didanosine compared with two-drug combinations of these agents in persons with HIV disease with CD4 counts of 100 to 500 cells/mm^3 (ACTG 261). ACTG 261 Team. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **1999,** *21*:281–292.

Furman, P.A., Fyfe, J.A., St. Clair, M.H., *et al*. Phosphorylation of 3′-azido-3′-deoxythymidine and selective interaction of the 5′-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1986,** *83*:8333–8337.

Gallant, J.E., Staszewski, S., Pozniak, A.L., *et al.*, for the 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: A 3-year randomized trial. *JAMA*, **2004,** *292*:191–201.

Gao, W.Y., Shirasaka, T., Johns, D.G., *et al*. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Invest.*, **1993,** *91*:2326–2333.

Gao, W.Y., Agbaria, R., Driscoll, J.S., Mitsuya, H. Divergent antihuman immunodeficiency virus activity and anabolic phosphorylation of 2′,3′-dideoxynucleoside analogs in resting and activated human cells. *J. Biol. Chem.*, **1994,** *269*:12633–12638.

Geleziunas, R., Arts, E.J., Boulerice, F., *et al*. Effect of 3′-azido-3′-deoxythymidine on human immunodeficiency virus type 1 replication in human fetal brain macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993,** *37*:1305–1312.

Gillet, J.Y., Garraffo, R., Abrar, D., *et al*. Fetoplacental passage of zidovudine. *Lancet*, **1989,** *2*:269–270.

Guay, L.A., Musoke, P., Fleming, T., *et al*. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIV-NET 012 randomized trial. *Lancet*, **1999,** *354*:795–802.

Gulick, R.M., Mellors, J.W., Havlir, D., *et al*. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *337*:734–739.

Gulick, R.M., Ribaudo, H.J., Shikuma, C.M., *et al.*, for the AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:1850–1861.

Haas, D.W., Arathoon, E., Thompson, M.A., *et al.*, for the Protocol 054/069 Study Teams. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS*, **2000,** *14*:1973–1978.

Hamilton, J.D., Hartigan, P.M., Simberkoff, M.S., *et al*. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection: Results of the Veterans Affairs Cooperative Study. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *326*:437–443.

Hammer, S.M., Katzenstein, D.A., Hughes, M.D., *et al*. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *New Engl. J. Med.*, **1996,** *335*:1081–1090.

Hammer, S.M., Squires, K.E., Hughes, M.D., *et al*. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *337*:725–733.

Hamzeh, F.M., Benson, C., Gerber, J., *et al.*, for the AIDS Clinical Trials Group 365 Study Team. Steady-state pharmacokinetic interaction of modified-dose indinavir and rifabutin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2003,** *73*:159–169.

Havlir, D., McLaughlin, M.M., Richman, D.D. A pilot study to evaluate the development of resistance to nevirapine in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected patients with CD4 cell counts of >500/mm^3: AIDS Clinical Trials Group Protocol 208. *J. Infect. Dis.*, **1995,** *172*:1379–1383.

Havlir, D.V., Tierney, C., Friedland, G.H., *et al*. *In vivo* antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J. Infect. Dis.*, **2000,** *182*:321–325.

Havlir, D.V., Gilbert, P.B., Bennett, K., *et al.*, for the ACTG 5025 Study Group. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV infected patients with virologic suppression. *AIDS*, **2001,** *15*:1379–1388.

Heath, K.V., Hogg, R.S., Chan, K.J., *et al*. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS*, **2001,** *15*:231–239.

Hetherington, S., Hughes, A.R., Mosteller, M., *et al*. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, **2002,** *359*:1121–1122.

HIV Neuromuscular Syndrome Study Group. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS*, **2004,** *18*:1403–1412.

Ho, D.D., Neumann, A.U., Perelson, A.S., *et al*. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, **1995,** *373*:123–126.

Ives, K.J., Jacobsen, H., Galpin, S.A., *et al*. Emergence of resistant variants of HIV *in vivo* during monotherapy with the proteinase inhibitor saquinavir. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1997,** *39*:771–779.

Jiang, S., Lin, K., Strick, N., Neurath, A.R. HIV-1 inhibition by a peptide. *Nature*, **1993,** *365*:113.

Khaliq, Y., Gallicano, K., Seguin, I., *et al*. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus–infected patients with chronic liver disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2000,** *50*:108–115.

Kieffer, T.L., Finucane, M.M., Nettles, R.E., *et al*. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: Virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J. Infect. Dis.*, **2004,** *189*:1452–1465.

Kim, R.B., Fromm, M.F., Wandel, C., *et al*. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.*, **1998,** *101*:289–294.

Kuritzkes, D.R., Marschner, I., Johnson, V.A., *et al*. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group Protocol 306 Investigators. *AIDS*, **1999,** *13*:685–694.

Lalezari, J.P., Henry, K., O'Hearn, M., *et al*. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:2175–2185.

Larder, B.A., Kemp, S.D., Harrigan, P.R. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science*, **1995,** *269*:696–699.

Lawrence, J., Mayers, D.L., Hullsiek, K.H., *et al.*, for the 064 Study Team of the Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *349*:837–846.

Lazzarin, A., Clotet, B., Cooper, D., *et al*. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *348*:2186–2195.

Lee, L.M., Karon, J.M., Selik, R., *et al*. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984–1997. *JAMA*, **2001,** *285*:1308–1315.

Lee, H., Hanes, J., Johnson, K.A. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry*, **2003,** *42*:14711–14719.

Leung, N.W., Lai, C.L., Chang, T.T., *et al.*, on behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: Results after 3 years of therapy. *Hepatology*, **2001,** *33*:1527–1532.

Lucas, G.M., Chaisson, R.E., Moore, R.D. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann. Intern. Med.*, **1999,** *131*:81–87.

Luzuriaga, K., Bryson, Y., Krogstad, P., *et al*. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *336*:1343–1349.

Mallal, S.A., John, M., Moore, C.B., *et al*. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*, **2000,** *14*:1309–1316.

Martin, A.M., Nolan, D., Gaudieri, S., *et al*. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004,** *101*:4180–4185.

McDowell, J.A., Chittick, G.E., Stevens, C.P., *et al*. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus–infected adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000,** *44*:1686–1690.

Mellors, J.W., Munoz, A., Giorgi, J.V., *et al*. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *126*:946–954.

Mellors, J.W., Rinaldo, C.R., Jr., Gupta, P., *et al*. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, **1996,** *272*:1167–1170.

Merrill, D.P., Moonis, M., Chou, T.C., Hirsch, M.S. Lamivudine or stavudine in two- and three-drug combinations against human immunodeficiency virus type 1 replication *in vitro*. *J. Infect. Dis.*, **1996,** *173*:355–364.

Miller, M.D., Anton, K.E., Mulato, A.S., *et al*. Human immunodeficiency virus type 1 expressing the lamivudine-associated M184V mutation in reverse transcriptase shows increased susceptibility to adefovir and decreased replication capability *in vitro*. *J. Infect. Dis.*, **1999,** *179*:92–100.

Mirochnick, M., Fenton, T., Gagnier, P., *et al*. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1–infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J. Infect. Dis.*, **1998,** *178*:368–374.

Mitsuya, H., Weinhold, K.J., Furman, P.A., *et al*. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1985,** *82*:7096–7100.

Molla, A., Korneyeva, M., Gao, Q., *et al*. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Med.*, **1996,** *2*:760–766.

Molla, A., Vasavanonda, S., Kumar, G., *et al*. Human serum attenuates the activity of protease inhibitors toward wild-type and mutant human immunodeficiency virus. *Virology*, **1998,** 250:255–262.

Montaner, J.S., Reiss, P., Cooper, D., *et al*. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: The INCAS Trial. Italy, the Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA*, **1998,** *279*:930–937.

Moore, K.H., Yuen, G.J., Raasch, R.H., *et al*. Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim–sulfamethoxazole. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1996,** *59*:550–558.

Moore, K.H., Barrett, J.E., Shaw, S., *et al*. The pharmacokinetics of lamivudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with HIV-1. *AIDS*, **1999,** *13*:2239–2250.

Moore, R.D., Wong, W.M., Keruly, J.C., McArthur, J.C. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS*, **2000,** *14*:273–278.

Naeger, L.K., Margot, N.A., Miller, M.D. ATP-dependent removal of nucleoside reverse transcriptase inhibitors by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002,** *46*:2179–2184.

Noor, M.A., Seneviratne, T., Aweeka, F.T., *et al*. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: A randomized, placebo-controlled study. *AIDS*, **2002,** *16*:F1–8.

Odinecs, A., Nosbisch, C., Keller, R.D., *et al*. *In vivo* maternal-fetal pharmacokinetics of stavudine (2′,3′-didehydro-3′-deoxythymidine) in pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*). *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996,** *40*:196–202.

Para, M.F., Meehan, P., Holden-Wiltse, J., *et al*. ACTG 260: A randomized, phase I–II, dose-ranging trial of the anti–human immunodeficiency virus activity of delavirdine monotherapy. The AIDS Clinical Trials Group Protocol 260 Team. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:1373–1378.

Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., *et al*. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med.*, **2000,** *133*:21–30.

Pauwels, R., Andries, K., Desmyter, J., *et al*. Potent and selective inhibition of HIV-1 replication *in vitro* by a novel series of TIBO derivatives. *Nature*, **1990,** *343*:470–474.

Pearl, L.H., Taylor, W.R. A structural model for the retroviral proteases. *Nature*, **1987,** *329*:351–354.

Perelson, A.S., Neumann, A.U., Markowitz, M., *et al*. HIV-1 dynamics *in vivo*: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, **1996,** *271*:1582–1586.

Phair, J.P., Mellors, J.W., Detels, R., *et al*. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, **2002,** *16*:2455–2459.

Piketty, C., Race, E., Castiel, P., *et al*. Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple-drug regimen: Phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. *AIDS*, **1999,** *13*:F71–77.

Rainey, P.M., Friedland, G., McCance-Katz, E.F., *et al*. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **2000,** *24*:241–248.

Rimsky, L.T., Shugars, D.C., Matthews, T.J. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. *J. Virol.*, **1998,** *72*:986–993.

Robbins, B.L., Wilcox, C.K., Fridland, A., Rodman, J.H. Metabolism of tenofovir and didanosine in quiescent or stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Pharmacotherapy*, **2003,** *23*:695–701.

Rufo, P., Lin, P.W., Andrade, A., *et al*. Diarrhea-associated HIV-1 aspartyl protease-inhibitors potentiate muscarinic activation of Cl^-secretion by T84 cells *via* prolongation of cytosolic Ca^{2+} signaling. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **2004,** *286*:998–1008.

Saag, M.S., Sonnerborg, A., Torres, R.A., *et al*. Antiretroviral effect and safety of abacavir alone and in combination with zidovudine in HIV infected adults. Abacavir Phase 2 Clinical Team. *AIDS*, **1998,** *12*:F203–209.

Saez-Llorens, X., Nelson, R.P., Jr., Emmanuel, P., *et al*. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1–infected children. The CNAA3006 Study Team. *Pediatrics*, **2001,** *107*:E4.

Saravolatz, L.D., Winslow, D.L., Collins, G., *et al*. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. Investigators for the Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *New Engl. J. Med.*, **1996,** *335*:1099–1106.

Schapiro, J.M., Winters, M.A., Stewart, F., *et al*. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients. *Ann. Intern. Med.*, **1996,** *124*:1039–1050.

Shafer, R.W., Smeaton, L.M., Robbins, G.K., *et al*., for the AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *349*:2304–2315.

Siliciano, J.D., Kajdas, J., Finzi, D., *et al*. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med.*, **2003,** 9:727–728.

Skalski, V., Chang, C.N., Dutschman, G., Cheng, Y.C. The biochemical basis for the differential anti–human immunodeficiency virus activity of two cis enantiomers of 2′,3′-dideoxy-3′-thiacytidine. *J. Biol. Chem.*, **1993,** *268*:23234–23238.

Slusher, J.T., Kuwahara, S.K., Hamzeh, F.M., *et al*. Intracellular zidovudine (ZDV) and ZDV phosphates as measured by a validated combined high-pressure liquid chromatography–radioimmunoassay procedure. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1992,** *36*:2473–2477.

Spence, R.A., Kati, W.M., Anderson, K.S., Johnson, K.A. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science*, **1995,** *267*:988–993.

Spruance, S.L., Pavia, A.T., Mellors, J.W., *et al*. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV infected, zidovudine-experienced patients: A randomized, double blind, controlled trial. Bristol-Myers Squibb Stavudine/019 Study Group. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *126*:355–363.

Squires, K., Lazzarin, A., Gatell, J.M., *et al*. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **2004,** *36*:1011–1019.

Starr, S.E., Fletcher, C.V., Spector, S.A., *et al*. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1874–1881.

Staszewski, S., Morales-Ramirez, J., Tashima, K.T., *et al*. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1865–1873.

Taylor, S., Back, D.J., Workman, J., *et al*. Poor penetration of the male genital tract by HIV-1 protease inhibitors. *AIDS*, **1999,** *13*:859–860.

Tripuraneni, N.S., Smith, P.R., Weedon, J., *et al*. Prognostic factors in lactic acidosis syndrome caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors: Report of eight cases and review of the literature. *AIDS Patient Care STDs*, **2004,** *18*:379–384.

Vacca, J.P., Dorsey, B.D., Schleif, W.A., *et al*. L-735,524: An orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1994,** *91*:4096–4100.

Veal, G.J., Hoggard, P.G., Barry, M.G., *et al*. Interaction between lamivudine (3TC) and other nucleoside analogues for intracellular phosphorylation. *AIDS*, **1996,** *10*:546–548.

Volberding, P.A., Lagakos, S.W., Koch, M.A., *et al*. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *322*:941–949.

Wainberg, M.A., Drosopoulos, W.C., Salomon, H., *et al*. Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Science*, **1996,** *271*:1282–1285.

Wainberg, M.A., Miller, M.D., Quan, Y., *et al*. *In vitro* selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA. *Antivir. Ther.*, **1999,** *4*:87–94.

Watts, D.H., Brown, Z.A., Tartaglione, T., *et al*. Pharmacokinetic disposition of zidovudine during pregnancy. *J. Infect. Dis.*, **1991,** *163*:226–232.

Wei, X., Ghosh, S.K., Taylor, M.E., *et al*. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, **1995,** *373*:117–122.

Wild, C.T., Shugars, D.C., Greenwell, T.K., *et al*. Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1994,** *91*:9770–9774.

Young, S.D., Britcher, S.F., Tran, L.O., *et al*. L-743,726 (DMP-266): A novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995,** *39*:2602–2605.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Adkins, J.C., Faulds, D. Amprenavir. *Drugs*, **1998,** *55*:837–842.

Adkins, J.C., Noble, S. Efavirenz. *Drugs*, **1998,** *56*:1055–1064.

Adkins, J.C., Peters, D.H., Faulds, D. Zalcitabine: An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*, **1997,** *53*:1054–1080.

Back, D., Gatti, G., Fletcher, C., *et al*. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: Current status and future directions. *AIDS*, **2002,** *16*:S5–35.

Bang, L.M., Scott, L.J. Emtricitabine: An antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs*, **2003,** *63*:2413–2424.

Bardsley-Elliot, A., Plosker, G.L. Nelfinavir: an update on its use in HIV infection. *Drugs*, **2000,** *59*:581–620.

Berger, E.A., Murphy, P.M., Farber, J.M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu. Rev. Immunol.*, **1999,** *17*:657–700.

Chapman, T., McGavin, J., Noble, S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs*, **2003,** *63*:1597–1608.

Cvetkovic, R.S., Goa, K.L. Lopinavir–ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, **2003,** *63*:769–802.

Dando, T.M., Perry, C.M. Enfuvirtide. *Drugs*, **2003,** *63*:2755–2766.

Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available at *http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_032304.pdf*; last updated March 23, **2004.**

Dudley, M.N. Clinical pharmacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. *J. Infect. Dis.*, **1995,** *171*:S99–112.

Ellis, J.M, Ross, J.W., Coleman, C.I. Fosamprenavir: A novel protease inhibitor and prodrug of amprenavir. *Formulary*, **2004,** *19*:151–160.

Fauci, A.S. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature*, **1996,** *384*:529–534.

Flexner, C. HIV-protease inhibitors. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *338*: 1281–1292.

Flexner, C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: Pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2000,** *40*:649–674.

Gallant, J.E., Gerondelis, P.Z., Wainberg, M.A., *et al*. Nucleoside and nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors: A clinical review of antiretroviral resistance. *Antivir. Ther.*, **2003,** *8*:489–506.

Garg, A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:1220–1234.

Goldsmith, D.R., Perry, C.M. Atazanavir. *Drugs*, **2003,** *63*:1679–1693.

Greene, W.C., Peterlin, B.M. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nature Med.*, **2002,** *8*:673–680.

Harrington, M., Carpenter, C.C. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*, **2000,** *355*:2147–2152.

Harris, M., Montaner, J.S. Clinical uses of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Rev. Med. Virol.*, **2000,** *10*:217–229.

Hervey, P.S., Perry, C.M. Abacavir: A review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs*, **2000,** *60*:447–479.

Hirsch, M.S., D'Aquila, R.T. Therapy for human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *328*:1686–1695.

Hsu, A., Granneman, G.R., Bertz, R.J. Ritonavir: Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *35*:275–291.

Hurst, M., Noble, S. Stavudine: An update of its use in the treatment of HIV infection. *Drugs*, **1999,** *58*:919–949.

Jayasekara, D., Aweeka, F.T., Rodriguez, R., *et al*. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **1999,** *21*:384–395.

Khoo, S.H., Back, D.J., Merry, C. Pharmacology. En: *Practical Guidelines in Antiviral Therapy*. (Boucher, C.A.B., Galasso, G.A.J., eds.) Elsevier, Amsterdam, **2002,** pp. 13–35.

Kuritzkes, D.R. Preventing and managing antiretroviral drug resistance. *AIDS Patient Care STDs*, **2004,** *18*:259–273.

McLeod, G.X., Hammer, S.M. Zidovudine: Five years later. *Ann. Intern. Med.*, **1992,** *117*:487–501.

Muller, V., Bonhoeffer, S. Mathematical approaches in the study of viral kinetics and drug resistance in HIV-1 infection. *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, **2003,** *3*:329–344.

Noble, S., Faulds, D. Saquinavir: A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs*, **1996,** *52*:93–112.

Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, March 23, **2004.** Available at *http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_032304.pdf.*

Perry, C.M., Faulds, D. Lamivudine: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*, **1997,** *53*:657–680.

Perry, C.M., Noble, S. Saquinavir soft-gel capsule formulation: A review of its use in patients with HIV infection. *Drugs*, **1998,** *55*:461–486.

Perry, C.M., Noble, S. Didanosine: An updated review of its use in HIV infection. *Drugs*, **1999,** *58*:1099–1135.

Piscitelli, S.C., Gallicano, K.D. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *344*:984–996.

Plosker, G.L., Noble, S. Indinavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, **1999,** *58*:1165–1203.

Rendic, S., Di Carlo, F.J. Human cytochrome P450 enzymes: A status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab. Rev.*, **1997,** *29*:413–580.

Roberts, N.A., Martin, J.A., Kinchington, D., *et al*. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science*, **1990,** *248*:358–361.

Scott, L.J., Perry, C.M. Delavirdine: A review of its use in HIV infection. *Drugs*, **2000,** *60*:1411–1444.

Sekhar, R.V., Jahoor, F., Pownall, H.J., *et al*. Cardiovascular implications of HIV-associated dyslipidemic lipodystrophy. *Curr. Atheroscler. Rep.*, **2004,** *6*:173–179.

Smith, P.F., DiCenzo, R., Morse, G.D. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, **2001,** *40*:893–905.

Sodroski, J.G. HIV-1 entry inhibitors in the side pocket. *Cell*, **1999,** *99*:243–246.

Werth, B. *The Billion Dollar Molecule: One Company's Quest for the Perfect Drug.* Simon & Schuster, New York, **1994.**

SECCIÓN IX

Quimioterapia de enfermedades neoplásicas

CAPÍTULO 51

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Bruce A. Chabner, Philip C. Amrein, Brian J. Druker, M. Dror Michaelson, Constantine S. Mitsiades, Paul E. Goss, David P. Ryan, Sumant Ramachandra, Paul G. Richardson, Jeffrey G. Supko, Wyndham H. Wilson

La práctica de la cancerología cambió notablemente en los últimos cuatro decenios a medida que se identificaron tratamientos curativos para varias afecciones malignas que anteriormente eran letales, como el cáncer de testículo, los linfomas y la leucemia. Ingresaron nuevos medicamentos para uso clínico en presentaciones de enfermedades que con anterioridad no era factible tratar o en las que sólo era posible utilizar terapéuticas locales como cirugía y radiación. En la actualidad, se administra rutinariamente quimioterapia coadyuvante después del tratamiento local del cáncer de mama, colorrectal y pulmonar, y se emplea como parte de un tratamiento multimodal inicial de muchos otros tumores, que incluyen las etapas avanzadas localmente de cánceres de cabeza y cuello, pulmón y esófago, sarcomas de tejido blando y tumores sólidos pediátricos. Se investigan activamente tratamientos genéticos, vacunas y otras manipulaciones del sistema inmunitario, y en la actualidad es común administrar medicamentos para restablecer la función de la médula ósea después de la quimioterapia, inducir diferenciaciones en tejidos tumorales e inhibir angiogénesis. Al mismo tiempo, se descubrió una utilidad adicional de los fármacos quimioterapéuticos en enfermedades no cancerosas. Los mismos medicamentos que se administran para el tratamiento antitumoral citotóxico se constituyeron en componentes importantes de los regímenes inmunosupresores para artritis reumatoide (*metotrexato* y *ciclofosfamida*), trasplantes de órganos (metotrexato y *azatioprina),* anemia de células falciformes (*5-azacitadina* e *hidroxiurea*), quimioterapia antiinfecciosa (*trimetrexato* y *leucovorín)* y psoriasis (metotrexato).

Si bien creció la variedad de sus aplicaciones, pocas categorías de medicamentos tienen un índice terapéutico más estrecho y mayor posibilidad de causar efectos secundarios perjudiciales que los fármacos antineoplásicos. Para su uso seguro y eficaz en seres humanos es esencial conocer muy bien su farmacología, interacciones medicamentosas y farmacocinética clínica. En el cuadro 51-1 se resumen los diversos fármacos útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Tradicionalmente, los medicamentos para el cáncer se descubrieron a través de pruebas a gran escala de sustancias químicas sintéticas y productos naturales contra sistemas tumorales de proliferación rápida en animales, principalmente leucemias murinas (Chabner y Roberts, 2005). Casi todos los fármacos que se descubrieron en los dos primeros decenios de la quimioterapia del cáncer (1950 a 1970) interactuaban con el DNA o sus precursores, inhibiendo la síntesis de nuevo material genético o causando daño irreparable del DNA en sí mismo. En los últimos años, se extendió a campos de investigación completamente nuevos el descubrimiento de medicamentos a partir de productos naturales más convencionales, como el *paclitaxel*, y de fármacos semisintéticos, por ejemplo, el *etopósido,* ambos dirigidos al proceso proliferativo. Estos campos recientes representan la cosecha de nuevos conocimientos sobre la biología del cáncer y condujeron al descubrimiento de fármacos que inhiben nuevos blancos moleculares. Uno de estos medicamentos, el *ácido retinoico todo* trans, produce diferenciación y puede servir para favorecer la remisión de la leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia,* APL) por su interacción con la proteína de fusión única elaborada por la traducción RAR-PML (15:17), incluso después de que la quimioterapia estándar no da resultado. El haber conseguido en un inicio la caracterización de antígenos y oncogenes tumorales únicos introdujo nuevas oportunidades terapéu-

Cuadro 51-1
Quimioterapéuticos útiles en enfermedades neoplásicas

CLASE	TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES NO COMERCIALES (OTROS NOMBRES)	ENFERMEDAD*
Fármacos alquilantes	Mostazas nitrogenadas	Mecloretamina	Enfermedad de Hodgkin: linfoma no Hodgkin
		Ciclofosfamida	Leucemia linfocítica aguda y crónica; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple, neuroblastoma; cáncer de mama, ovario, pulmón; tumor de Wilms; cáncer de cervix, testículo; sarcoma de tejido blando
		Ifosfamida	
		Melfalán (L-sarcolisina)	Mieloma múltiple; cáncer de mama, ovario
		Clorambucilo	Leucemia linfocítica crónica; macroglobulinemia primaria; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin
	Etileneiminas y metilmelaminas	Altretamina	Cáncer del ovario
		Tiotepa	Cáncer de vejiga, mama, ovario
	Derivado de metilhidrazina	Procarbazina (*N*-metil-hidrazina, MIH)	Enfermedad de Hodgkin
	Alquilsulfonato	Busulfán	Leucemia mielógena crónica
	Nitrosoureas	Carmustina (BCNU)	Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; tumor primario del cerebro; melanoma
		Estreptozocina (estreptozotocina)	Insulinoma pancreático maligno; carcinoide maligno
	Triazenos	Dacarbazina (DTIC; carboxamida de dimetiltriacenoimidazol), temozolomida	Melanoma maligno; enfermedad de Hodgkin; sarcomas de tejido blando; glioma; melanoma
	Complejos de coordinación de platino	Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino	Cáncer de testículo, ovario, vejiga, esófago, pulmón, colon
Antimetabolitos	Análogos del ácido fólico	Metotrexato (ametopterin)	Leucemia linfocítica aguda; coriocarcinoma; cáncer de mama, cabeza, cuello y pulmón; sarcoma osteógeno; cáncer de la vejiga
		Pemetrexed	Mesotelioma, cáncer del pulmón
	Análogos de la pirimidina	Fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), capecitabina	Mama, colon, esófago, estómago, páncreas,cabeza y cuello; lesión premaligna de la piel (tópico)
		Citarabina (arabinósido de citocina)	Leucemias mielógena y linfocítica agudas; linfoma no Hodgkin
		Gemcitabina	Cáncer de páncreas, ovario, pulmón
	Análogos de la purina e inhibidores relacionados	Mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP)	Leucemias linfocítica y mielógena agudas
		Pentostatina (2′-desoxicoformicina), cladribina, fludarabina	Leucemia de células pilosas; leucemia linfocítica crónica; linfoma no Hodgkin de célula pequeña

(Continúa)

Cuadro 51-1

Quimioterapéuticos útiles en enfermedades neoplásicas (continuación)

CLASE	TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES NO COMERCIALES (OTROS NOMBRES)	ENFERMEDAD*
Productos naturales	Alcaloides de la vinca	Vinblastina, vinorelbina	Enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; cáncer de mama, pulmón y testículo
		Vincristina	Leucemia linfocítica aguda; neuroblastoma; tumor de Wilms, rabdomiosarcoma; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin
	Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Cáncer de ovario, mama, pulmón, vejiga, cabeza y cuello
	Epipodofilotoxinas	Etopósido	Cáncer de testículo, pulmonar de célula pequeña y otros cánceres del pulmón; cáncer de mama; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; leucemia mielógena aguda; sarcoma de Kaposi
		Tenipósido	Igual que el etopósido; también leucemia linfoblástica aguda en niños
	Camptotecinas	Topotecán, irinotecán	Cáncer del ovario; cáncer de pulmón de célula pequeña; cáncer de colon y pulmón
	Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Coriocarcinoma; tumor de Wilms; rabdomiosarcoma; testículo; sarcoma de Kaposi
		Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemias mielógena y linfocítica agudas
		Doxorrubicina	Sarcoma de tejido blando, osteógeno y otros; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia aguda; cáncer de mama, genitourinario, tiroides, pulmón y estómago; neuroblastoma y otro sarcoma de la niñez
	Antracenediona	Mitoxantrona	Leucemia mielógena aguda; cáncer de mama y próstata
		Bleomicina	Cáncer de testículo y cervical; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin
		Mitomicina (mitomycin C)	Cáncer de estómago, ano y pulmón
	Enzimas	L-Asparaginasa	Leucemia linfocítica aguda
Fármacos diversos	Urea sustituida	Hidroxiurea	Leucemia mielógena crónica; policitemia verdadera; trombocitosis esencial
	Agentes de diferenciación	Tretinoína, trióxido de arsénico	Leucemia promielocítica aguda
	Inhibidor de la proteincinasa de tirosina	Imatinib	Leucemia mielocítica crónica; tumores estromáticos gastrointestinales; síndrome de hipereosinofilia
		Gefitinib, erlotinib	Cáncer de pulmón de célula no pequeña
	Inhibidor de proteosoma	Bortezomib	Mieloma múltiple

(Continúa)

Cuadro 51-1
Quimioterapéuticos útiles en enfermedades neoplásicas (continuación)

CLASE	TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES NO COMERCIALES (OTROS NOMBRES)	ENFERMEDAD*
	Modificadores de la respuesta biológica	Interferón-alfa, interleucina 2	Leucemia de célula pilosa; sarcoma de Kaposi; melanoma; carcinoide; célula renal; ovario; vejiga; linfoma no Hodgkin; micosis fungoides; mieloma múltiple; leucemia mielógena crónica; melanoma maligno
	Anticuerpos (*véanse* cuadros 51-3 y 51-4)		
Hormonas y antagonistas	Supresores adrenocorticales	Mitotano (*o,p′*-DDD)	Cáncer de corteza suprarrenal
		Aminoglutetimida	Cáncer de mama
	Adrenocorticoesteroides	Prednisona (varios otros preparados equivalentes disponibles; *véase* cap. 59)	Leucemias linfocíticas aguda y crónica; linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin; cáncer de mama
	Progestágenos	Caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol	Cáncer de endometrio, mama
	Estrógenos	Dietilestilbestrol, etinilestradiol (otros preparados disponibles; *véase* cap. 57)	Cáncer de mama, próstata
	Antiestrógenos	Tamoxifén, toremifén	Cáncer de mama
	Inhibidores de aromatasa	Anastrazol, letrozol, exemestano	Cáncer de mama
	Andrógenos	Propionato de testosterona, fluoximesterona (otros preparados disponibles; *véase* cap. 58)	Cáncer de mama
	Antiandrógenos	Flutamida	Cáncer de próstata
	Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolida	Cáncer de próstata

*Las neoplasias son carcinomas a menos que se indique de otra manera.

ticas. En este caso, la translocación *bcr-abl* en la leucemia mielocítica crónica (*chronic myelocytic leukemia*, CML) codifica una tirosincinasa esencial para la proliferación y supervivencia celulares. La inhibición de la cinasa mediante *imatinib* (STI-571), un nuevo medicamento dirigido molecularmente, se ha constituido en el tratamiento estándar para la CML y proporciona una remisión hematológica y citogénica en la mayoría de los pacientes. En métodos inmunitarios dirigidos en forma similar se utilizan anticuerpos monoclonales contra antígenos asociados con tumores, como el receptor her-2/neu en las células del cáncer de mama, con frecuencia aunados a fármacos citotóxicos (Slamon *et al.*, 2001). Estos ejemplos resaltan que es probable que tanto la estrategia para valorar medicamentos como el cuidado rutinario de pacientes con cáncer cambien en forma revolucionaria a medida que surjan métodos de tratamiento completamente nuevos derivados de los conocimientos recientes sobre la biología del cáncer. En la figura 51-1 se señalan algunos de los blancos comunes de los fármacos quimioterapéuticos que se administran en la actualidad para enfermedades neoplásicas. Para la preparación de los nuevos estudios clínicos, dirigidos a determinar los efectos de los nuevos medicamentos en las moléculas, se utilizarán cada vez más marcadores urinarios y sanguíneos de la proliferación tumoral, angiogénesis y otros puntos finales biológicos. Cada vez será más importante contar con imágenes de los efectos moleculares, metabólicos o fisiológicos de los medicamentos para establecer que los fármacos ocupan con efectividad sus blancos (Fox *et al.*, 2002).

Si bien los medicamentos dirigidos molecularmente han tenido un éxito sobresaliente en CML y APL, no es probable que en un futuro cercano nuevas terapéuticas sustituyan a los fármacos citotóxicos. Estos medicamentos son cada vez más eficaces cuando se administran combinados y en las etapas iniciales de la enfermedad. Al mismo tiempo, en la actualidad es más factible tratar sus efectos adversos con el desarrollo de nuevos fármacos antinauseosos y con el factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) y la eritropoyetina para restaurar la función medular (*véase* cap. 53). Finalmente, un mayor conocimiento de los mecanismos de resistencia de las células tumorales a la quimioterapia condujo a la elaboración más racional de regímenes farmacológicos y al uso más temprano de

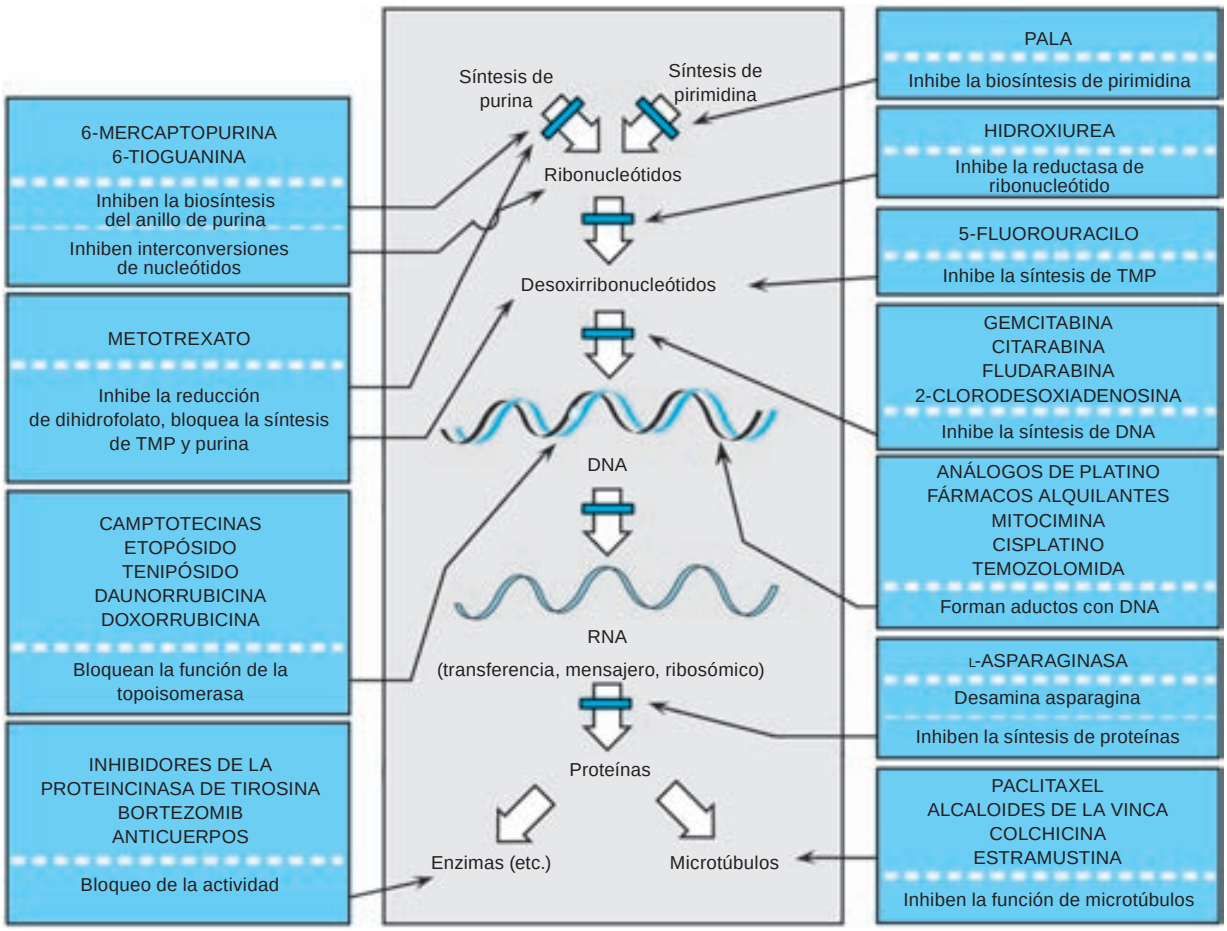


Figura 51-1. ***Sumario de los mecanismos y sitios de acción de algunos fármacos quimioterapéuticos útiles en enfermedades neoplásicas.*** PALA, N-fosfonoacetil-L-aspartato *(N-phosphonoacetyl-L-aspartate);* TMP, monofosfato de timidina *(thymidine monophosphate).*

tratamientos intensivos. Las células con resistencia farmacológica pueden seleccionarse de una población tumoral más grande por exposición a quimioterapia con un solo fármaco en dosis bajas. La resistencia que surge puede ser específica para el medicamento seleccionado, como la pérdida de una enzima activadora necesaria (cinasa de desoxicitidina para el arabinósido de citosina), o tal vez afecte categorías más amplias de enfermedades, como la expresión excesiva de una bomba general de expulsión de fármacos, la glucoproteína P, un producto del gen *MDR.* Esta proteína de membrana es uno de varios transportadores dependientes de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate,* ATP) que confieren resistencia a una amplia variedad de productos naturales que se utilizan en el tratamiento del cáncer (Borst y Oude Elfrink, 2002; *véase,* asimismo, cap. 2). En fecha más reciente, se apreció que las mutaciones que aumentan el umbral de la muerte celular programada (apoptosis), como la pérdida del oncogén supresor de tumor p53, el incremento de la actividad de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor,* EGF) mutado o el aumento de la expresión del bcl-2 antiapoptótico, pueden dar lugar a resistencia farmacológica (Ibrado *et al.,* 1996). En la actualidad, el descubrimiento de medicamentos se dirige a disminuir el umbral de apoptosis en células tumorales y restablecer la sensibilidad farmacológica de estas últimas.

En la creación de regímenes específicos para uso clínico es necesario considerar varios factores. Los fármacos son más eficaces combinados y pueden ser sinérgicos por sus interacciones bioquímicas. Es más eficaz combinar medicamentos que no tienen mecanismos de resistencia en común y cuyos principales efectos adversos no se superponen. Los fármacos citotóxicos pueden utilizarse tan cerca como sea posible de su dosis máxima individual y administrarse con tanta frecuencia como sea factible a fin de impedir que el tumor vuelva a crecer y de maximizar la intensidad de la dosis, la dosis administrada por unidad de tiempo, un parámetro fundamental en el éxito de la quimioterapia (Citron *et al.,* 2003). Dado que la población de células tumorales en pacientes con una enfermedad clínicamente detectable excede de 1 g, o 10^9 células, y que cada ciclo terapéutico destruye menos del 99% de ellas, a fin de erradicar las células tumorales es necesario repetir los tratamientos en múltiples ciclos.

Ciclo celular. Para utilizar apropiadamente los medicamentos antineoplásicos es esencial conocer la cinética del ciclo celular (fig. 51-2). Muchos de los medicamentos citotóxicos más eficaces actúan dañando el DNA. Sus efectos adversos son mayores durante la fase del ciclo celular S o de síntesis de DNA, en tanto que otros, como los alcaloides de la vinca y los taxanos, bloquean la formación de un huso mitótico

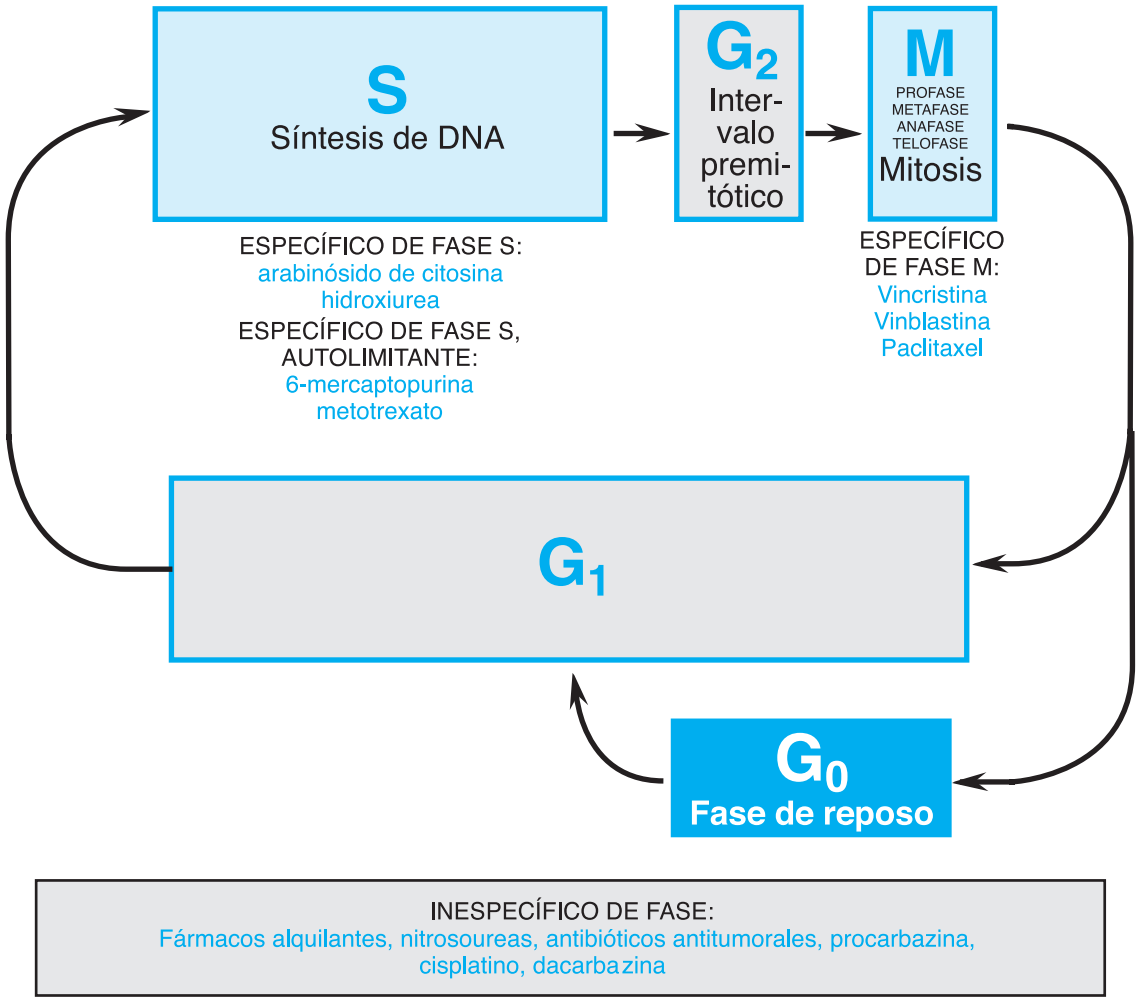


Figura 51-2. ***Ciclo celular y relación de la acción de medicamentos antitumorales con el ciclo.*** G1 es el periodo intermedio entre la mitosis y el inicio de la síntesis de DNA. Las células que están en reposo (células que no se están preparando para división celular) se dice que se encuentran en una subfase de G_1,G_0. S es el periodo de síntesis de DNA, G_2 el intervalo premitótico y M el periodo de mitosis. Los ejemplos de medicamentos anticancerosos dependientes del ciclo celular se indican en *azul*, abajo de la fase en la que actúan. Los fármacos que son citotóxicos para células en cualquier punto del ciclo se denominan fármacos no específicos de fase del ciclo. (Modificado de Pratt *et al.*, 1994 con autorización).

funcional en la fase M. Estos fármacos son activos contra las células que pasan a través de la fase más vulnerable del ciclo celular. En consecuencia, las neoplasias humanas que en la actualidad son más susceptibles a medidas quimioterapéuticas son las que tienen un porcentaje alto de células en división. De igual forma, los tejidos normales que proliferan con rapidez (médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal) pueden sufrir daño con la mayor parte de los fármacos citotóxicos, lo que suele limitar su utilidad. Por el contrario, los tumores de crecimiento más lento, con una fracción de crecimiento pequeña (p. ej., carcinomas del colon o el cáncer de pulmón de célula no pequeña) suelen responder menos a los medicamentos específicos de ciclo.

Aunque hay diferencias en la duración del ciclo celular entre las células de diversos tipos, todas ellas muestran un patrón similar durante el proceso de división: 1) una fase que precede a la síntesis de DNA (G_1); 2) un periodo de síntesis de DNA (S); 3) un intervalo después de terminar la síntesis de DNA (G_2), y 4) la fase mitótica (M) en la que se divide la célula, que contiene un complemento doble de DNA, en dos células hijas G_1. Cada una de estas últimas puede iniciar nuevamente de inmediato un ciclo celular o pasar a una etapa no proliferativa que se denomina G_0. Las células G_0 de ciertos tejidos especializados pueden diferenciarse en células funcionales que ya no son capaces de dividirse. Por otra parte, muchas células, en especial las de tumores de crecimiento lento, pueden permanecer en estado G_0 por periodos prolongados, sólo para reanudar el ciclo de división en una época posterior. Cada transición en el ciclo celular es controlada por la actividad de cinasas específicas dependientes de ciclina (*cyclin-dependent kinases*, CDK), que son activadas por sus proteínas reguladoras pequeñas correspondientes

llamadas ciclinas e inhibidas por proteínas como p16. Las mutaciones o pérdidas de p16 o de otros componentes de la llamada vía retinoblastoma, como la proteína del retinoblastoma en sí misma, o el incremento de la actividad de ciclina o CDK, conducirán a la proliferación inexorable de células tumorales. En consecuencia, las CDK y sus proteínas efectoras se han constituido en blancos moleculares atractivos para nuevos medicamentos antineoplásicos.

Debido a la importancia central del DNA para la identidad y funcionalidad de una célula, evolucionaron mecanismos complicados para vigilar su integridad. Si una célula expresa proteína p53 normal, el daño del DNA activa la función de un punto de control normal y las células dañadas sufren apoptosis, o muerte celular programada, cuando llegan al límite G_1/S. Cuando el producto del gen p53 está mutado o no existe y fracasa la función del punto de control, las células dañadas no se desviarán hacia la vía apoptótica, sino que proseguirán a través de la fase S. En la interfase G_2-M, otras proteínas de puntos de control vigilan la integridad del DNA y pueden retardar la progresión a la fase M. La ausencia o mutación de estos puntos de control permite que las células pasen a través de la mitosis y sobrevivan al daño del DNA (Lane y Fischer, 2004). Estas células pueden proseguir por la fase S y algunas surgirán como una población mutada y potencialmente resistente a medicamentos. *En consecuencia, para la elaboración de los regímenes terapéuticos actuales y la investigación de nuevos medicamentos es crucial comprender la cinética del ciclo celular y los controles del crecimiento de células normales y malignas.*

Logro del equilibrio y eficacia terapéuticos. El tratamiento de casi todos los pacientes con cáncer requiere una interdigitación hábil de múltiples modalidades terapéuticas, que incluyen cirugía y radiación, con medicamentos. Cada una de estas formas de tratamiento conlleva sus riesgos y beneficios propios. Es obvio que no todos los regímenes farmacológicos son apropiados para todos los pacientes. Es necesario considerar numerosos factores, como las funciones renal y hepática, la reserva de la médula ósea, el estado funcional general y los problemas médicos concurrentes. Sin embargo, más allá de estas consideraciones, se encuentran factores menos cuantificables como la probable evolución del tumor que se trata, la disposición del paciente a llevar a cabo tratamientos difíciles y potencialmente peligrosos, la tolerancia física y emocional del enfermo de los efectos secundarios, y los probables beneficios y riesgos a largo plazo relacionados.

Uno de los mayores desafíos del tratamiento es ajustar las dosis a fin de lograr un resultado final terapéutico, pero no tóxico. Si bien es costumbre basar la dosis en el área de superficie corporal en pacientes individuales, esta práctica no se basa en datos sólidos (Sawyer y Ratain, 2001). El ajuste de la dosis de acuerdo con la función renal o la vigilancia farmacocinética ayuda a alcanzar los blancos específicos, como la concentración deseada del medicamento en plasma o el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) de concentración y tiempo, una medida de la exposición del tejido al fármaco en cuestión.

Dos ejemplos importantes del adelanto en la terapéutica basada en blancos farmacocinéticos son los siguientes:

1. Calvert y Egorin demostraron que la trombocitopenia causada por el *carboplatino* era una función directa del AUC, que a su vez era determinada por la depuración renal del fármaco original. Concibieron una fórmula para obtener un AUC deseada, basada en la depuración de creatinina (Calvert *et al.*, 1995; Calvert y Egorin, 2002).
2. Relling *et al.*, determinaron que el éxito terapéutico se relacionaba con la obtención de concentraciones blanco de metotrexato en plasma durante el tratamiento con dosis altas de la leucemia linfoblástica aguda (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) pediátrica. La vigilancia de los valores del metotrexato en estado constante permitió ajustar la dosis y mejorar el resultado final (Relling *et al.*, 1999).

Cada vez se utilizan más las pruebas moleculares para identificar a los pacientes con posibilidades de beneficiarse con el tratamiento y a los que tienen un riesgo alto de toxicidad (Chabner y Roberts, 2005). Las pruebas realizadas antes del tratamiento a fin de seleccionar pacientes que respondan a la terapéutica se han constituido en una práctica estándar para el tratamiento hormonal del cáncer de mama y la terapéutica con anticuerpos, como *trastuzumab* (receptor her-2/neu) y *rituximab* (CD20). Sin embargo, en el tratamiento citotóxico tradicional, no se han utilizado rutinariamente pruebas moleculares. En la población ocurren comúnmente diferencias hereditarias en la secuencia o los niveles de expresión de proteínas (polimorfismo) e influyen en la toxicidad o la respuesta. En la terapéutica con *fluorouracilo*, los polimorfismos de los genes blanco de medicamentos afectan tanto las tasas de respuesta como los efectos adversos. Repeticiones tándem en la región promotora del gen que codifica la sintasa de timidilato, el blanco del 5-fluorouracilo, determinan el grado de expresión de la enzima. Cantidades altas de repeticiones se acompañan de un incremento de la expresión génica, una incidencia más baja de efectos adversos y una disminución de la tasa de respuestas en pacientes con cáncer colorrectal (Pullarkat *et al.*, 2001). Los polimorfismos del gen de deshidrogenasa de dihidropirimidina, que tiene a su cargo la degradación del 5-fluorouracilo, se acompañan de una disminución de la actividad enzimática y un riesgo importante de toxicidad farmacológica siderante, en particular en los individuos homocigotos raros para genes polimórficos (Van Kuilenburg *et al.*, 2002). Al parecer, otros polimorfismos afectan la depuración y actividad terapéutica de medicamentos para el cáncer, incluyendo metotrexato, *irinotecán* y *6-mercaptopurina* (*véase* más adelante en este capítulo) (Watters y McLeod, 2002).

Al tomar decisiones clínicas en oncología están entrando en juego otros aspectos de la biología molecular. Los perfiles de expresión génica, en los que se estudian aleatoriamente las relaciones del nivel de RNA mensajero de miles de genes con la progresión del tumor, la respuesta o el resultado final del tratamiento, revelaron perfiles tumorales que se asocian en gran medida con metástasis (Ramaswamy *et al.*, 2003) o con la respuesta al fármaco. Tal vez el mejor ejemplo es la correlación alta de HOX B13, un factor de transcripción, con la recurrencia de la enfermedad en pacientes que reciben tratamiento hormonal coadyuvante en el cáncer de mama (Ma *et al.*, 2004). Un método alternativo, la secuenciación detallada del blanco farmacológico, reveló que las mutaciones activadoras en el gen del receptor de factor de crecimiento epidérmico

(*epidermal growth factor receptor*, EGFR) se asocian con una tasa alta de respuesta a *gefitinib* (IRESSA), un inhibidor del EGFR, en pacientes con adenocarcinoma de pulmón (Lynch *et al*., 2004). Indudablemente, pruebas moleculares a fin de seleccionar pacientes para tratamiento específico acortarán el tiempo necesario para el estudio y la aprobación de fármacos, mejorarán el resultado final de la terapéutica del cáncer y significarán un ahorro en el costo y la toxicidad de fármacos ineficaces (Chabner y Roberts, 2005; Park *et al.*, 2004).

A pesar de los esfuerzos por prever el surgimiento de complicaciones, los medicamentos contra el cáncer tienen farmacocinéticas y efectos adversos variables en pacientes individuales. No siempre son claras las causas de esta variabilidad y con frecuencia pueden relacionarse con diferencias entre los individuos en el metabolismo del fármaco, interacciones farmacológicas o reservas en la médula ósea. En el tratamiento de los efectos adversos, el médico debe proporcionar un cuidado de apoyo enérgico que incluye, cuando está indicado, transfusiones de plaquetas, antibióticos y factores de crecimiento hemopoyéticos (*véase* cap. 53). Otros efectos adversos tardíos que afectan el corazón, los pulmones o riñones pueden ser irreversibles y conducir a daño permanente de órganos o la muerte. Por fortuna, es posible reducir al mínimo estos efectos adversos si se cumplen los protocolos estandarizados y los lineamientos para el uso del medicamento.

I. FÁRMACOS ALQUILANTES

Como resultado del uso del gas sulfuro de mostaza en la Primera Guerra Mundial, se observaron los efectos tóxicos penetrantes. El gas, un vesicante potente, causaba quemaduras tópicas de piel, ojos, pulmones y mucosas y, después de la exposición masiva, aplasia de la médula ósea, el tejido linfoide y ulceración del tubo gastrointestinal. Experimentos clínicos iniciales con el sulfuro de mostaza aplicado tópicamente originaron la regresión de tumores penianos. Posteriormente, Goodman, Gilman *et al.*, en Yale, trabajando en un consorcio organizado por el Department of Defense de Estados Unidos, confirmaron la acción antineoplásica de las mostazas nitrogenadas en un linfosarcoma murino. En 1942 iniciaron estudios clínicos de varias mostazas en pacientes con linfoma y dieron origen a la era moderna de la quimioterapia del cáncer (Gilman y Philips, 1946).

En la actualidad se utilizan cinco tipos principales de fármacos alquilantes en la quimioterapia de enfermedades neoplásicas: 1) mostazas nitrogenadas; 2) etileniminos; 3) alquilsulfonatos; 4) nitrosoureas, y 5) triazenos. Además, por razones pedagógicas, en los fármacos alquilantes se incluyen la metilhidrazina y los complejos de platino, aunque los últimos no alquilan formalmente DNA y muestran un medio diferente para formar productos covalentes con el ácido desoxirribonucleico.

Química. Los fármacos alquilantes quimioterapéuticos tienen en común la propiedad de convertirse en electrófilos potentes a través de la formación de intermedios del ion carbono o complejos de transición relacionados. Estos intermedios reactivos forman enlaces covalentes por alquilación de varias moléculas nucleofílicas, como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Sus efectos quimioterapéuticos y citotóxicos se relacionan directamente con la alquilación del DNA. El átomo de nitrógeno 7 de la guanina es particularmente susceptible a la formación de un enlace covalente con fármacos alquilantes bifuncionales y bien puede representar el objetivo principal que determina sus efectos biológicos. Otros átomos en las bases purina y pirimidina del DNA, incluyendo N1 y N3 en la adenina, N3 en la citosina y 06 en la guanina, reaccionan para formar enlaces con estos agentes, igual que los grupos amino y sulfhidrilo de las proteínas.

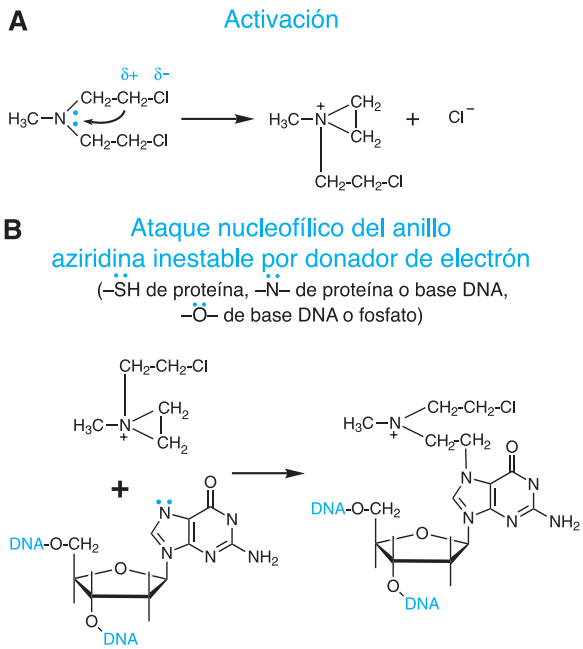


Figura 51-3. ***Mecanismo de acción de fármacos alquilantes.***

En la figura 51-3 se ilustran las posibles acciones de los fármacos alquilantes en el DNA con la *mecloretamina* (mostaza nitrogenada). Primero, una cadena lateral 2-cloroetilo sufre ciclización intramolecular de primer orden (S_N1), con liberación de Cl^- y formación de un intermedio etilenimino altamente reactivo (fig. 51-3). A continuación, la amina terciaria es convertida en un compuesto de amonio cuaternario inestable, que puede reaccionar ávidamente a través de la formación de un ion carbono con una diversidad de sitios de densidad alta de electrones. Esta reacción prosigue como una sustitución nucleofílica de segundo orden (S_N2). La alquilación del N7 de residuos de guanina en el DNA (fig. 51-3), una reacción que se favorece en gran medida, puede ejercer varios efectos de gran importancia biológica. Normalmente, los residuos de guanina en el DNA existen de manera predominante como el tautómero ceto y forman fácilmente pares de bases Watson-Crick mediante el enlace de hidrógeno con residuos de citosina. Sin embargo, cuando se alquila el N7 de la guanina (para transformarse en un nitrógeno de amonio cuaternario), el residuo de guanina es más ácido y se favorece el tautómero enol. La guanina modificada puede formar un par erróneo con residuos de timina durante la síntesis de DNA y conducir a la sustitución de un par de bases adenina-timina por un par de bases guanina-citosina. Segundo, la alquilación del N7 torna lábil el anillo imidazol y hace posible la abertura o depurinación de este último por excisión de residuos guanina. Cualesquiera de estos cambios debe repararse. Tercero, con fármacos alquilantes bifuncionales, como la mostaza nitrogenada, la segunda cadena lateral 2-cloroetilo puede sufrir una re-

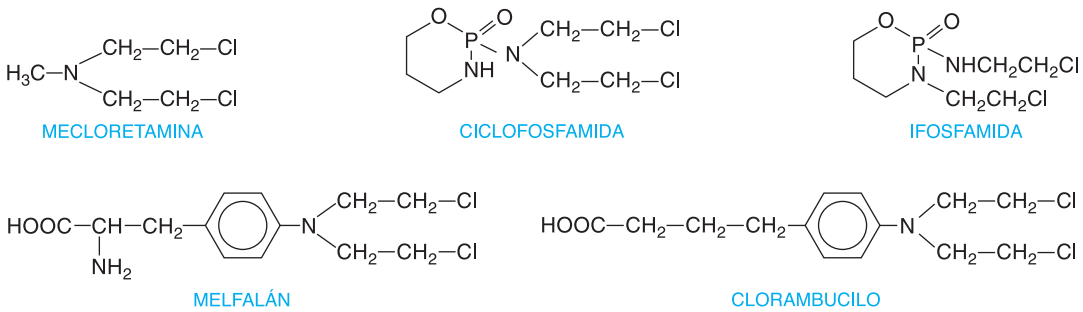


Figura 51-4. ***Mostazas nitrogenadas que se utilizan en terapéutica.***

acción de ciclización similar y alquilar un segundo residuo de guanina u otra molécula nucleofílica, lo que da por resultado el enlace transversal de las dos cadenas de ácido nucleico o el enlace de un ácido nucleico a una proteína, alteraciones que causarían una desorganización mayor en la función del ácido nucleico. Cualesquiera de estos efectos explicaría adecuadamente tanto las acciones mutagénicas como las citotóxicas de los fármacos alquilantes. Sin embargo, la citotoxicidad de alquilantes bifuncionales se correlaciona muy de cerca con el enlace transversal intercatenario del DNA (Garcia *et al.*, 1988).

Se desconoce la causa final de la muerte celular relacionada con el daño del DNA. Las respuestas celulares específicas incluyen detención del ciclo celular e intentos para reparar el DNA. De manera alternativa, el reconocimiento por p53 del DNA dañado extensamente puede desencadenar apoptosis. Las mutaciones de p53 conducen a resistencia al fármaco alquilante (Kastan, 1999).

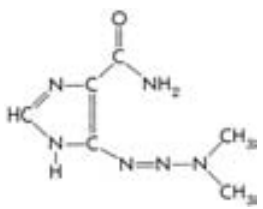
Relación entre estructura y actividad. Los fármacos alquilantes que se utilizan en farmacoterapia comparten la capacidad de contribuir con grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales como el DNA. La modificación de la estructura cloroetilamina básica cambia la reactividad, la lipofilia, el transporte activo a través de membranas biológicas, los sitios de ataque macromolecular y los mecanismos de reparación del DNA, y todas estas propiedades determinan la actividad del medicamento *in vivo*. Con varios de los fármacos de mayor valor (p. ej., ciclofosfamida e *ifosfamida*), se generan *in vivo* moléculas alquilantes activas después del metabolismo.

La actividad biológica de las mostazas nitrogenadas se basa en la presencia de los grupos *bis*-(2-cloroetilo). Si bien con anterioridad se utilizaba de manera generalizada la mecloretamina, el enlace del grupo *bis-(*2-cloroetilo) con sustituciones ricas en electrones, como los sistemas de anillo insaturado, proporcionó fármacos más estables con mayor destrucción selectiva de células tumorales. Los grupos *bis*-(2-cloroetilo) se han enlazado a aminoácidos (fenilalanina) y grupos fenilo sustituidos (ácido aminofenol butírico, como en el *clorambucilo*) en un esfuerzo por lograr una forma más estable y disponible por vía oral. En ediciones anteriores de esta obra se encuentra la justificación para la síntesis de ciclofosfamida. En la figura 51-4 se incluyen las estructuras de las mostazas nitrogenadas importantes.

Un ejemplo clásico del efecto del metabolismo del huésped en la activación de un fármaco alquilante se observa con la ciclofosfamida, el medicamento de esta clase más utilizado en la actualidad. El fármaco se somete a activación metabólica (hidroxilación) por la isoenzima 2B del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) (CYP2B) (fig. 51-5), con el transporte subsecuente del intermedio activado a los sitios de acción, como se comenta más adelante. La selectividad de la ciclofosfamida contra ciertos tejidos malignos puede resultar en parte de la capacidad de los tejidos normales, como el hígado, para protegerse a sí mismos contra la citotoxicidad por degradación enzimática de los intermedios activados a través de la deshidrogenasa de aldehído, la transferasa de glutatión y de otras vías.

La ifosfamida es una oxazafosforina, similar a la ciclofosfamida. Esta última tiene dos grupos cloroetilo en el átomo de nitrógeno exocíclico, en tanto que uno de los dos grupos cloroetilo de la ifosfamida se encuentra en el nitrógeno fosfoamida cíclico del anillo oxazafosforina. La ifosfamida es activada en el hígado por CYP3A4. La activación de la ifosfamida prosigue más lentamente con mayor producción de metabolitos desclorinados y cloroacetaldehído. Probablemente, estas diferencias en el metabolismo explican las dosis más altas de ifosfamida necesarias para efectos tóxicos equivalentes, la mayor neurotoxicidad de la ifosfamida y las posibles diferencias en el espectro antitumoral de los dos fármacos (Furlanut y Franceschi, 2003).

Aunque el derivado triazeno 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida se consideró inicialmente como un antimetabolito, que por lo general se denominaba *dacarbazina* o DTIC, actúa por alquilación. Su fórmula estructural es:



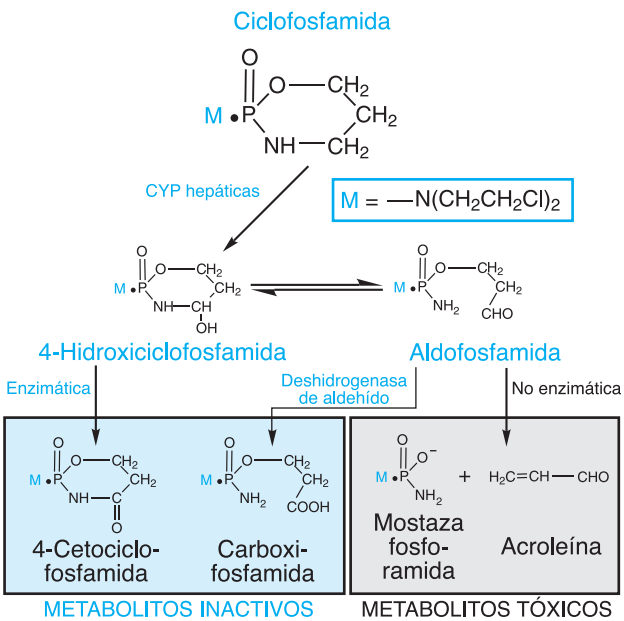
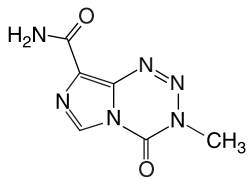


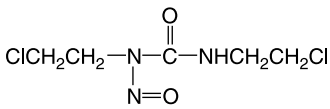
Figura 51-5. ***Metabolismo de la ciclofosfamida.***

La dacarbazina requiere activación inicial por el sistema CYP del hígado a través de una reacción de *N*-desmetilación. En la célula blanco, la segmentación espontánea del metabolito metiltriazenoimidazolcarboxamida (MTIC) produce una molécula alquilante, un ion metilo diazonio. Un triazeno relacionado, la *temozolamida*, sufre activación espontánea, no enzimática, en MTIC, y tiene una actividad importante contra gliomas. Su estructura es:



TEMOZOLOMIDA

Las nitrosoureas, que incluyen compuestos como 1,3-*bis*-(2-cloroetilo)-1-nitrosourea (*carmustina;* BCNU), 1-(2-cloroetilo)-3-ciclohexil-1-nitrosourea *(lomustina;* CCNU) y su derivado metilo (*semustina;* metilo-CCNU), y asimismo el antibiótico *estreptozocina* (estreptozotocina), ejercen su citotoxicidad a través de la descomposición espontánea en un intermedio alquilante, el ion 2-cloroetilo diazonio. La fórmula estructural de la carmustina es:



CARMUSTINA (BCNU)

El ion 2-cloroetilo diazonio, un electrófilo potente, puede alquilar una variedad de sustancias; se han identificado productos guanina, citidina y adenina (Ludlum, 1990). El desplazamiento del átomo de halógeno puede conducir entonces al enlace transversal intercatenario o intracatenario del DNA. La formación del enlace transversal después de la reacción de alquilación inicial es relativamente lenta y puede interrumpirse por la enzima de reparación del DNA O^6-*alquilo*, transferasa de alquilguanina (*alkyl guanine transferase*, AGT) (Dolan *et al.*, 1990), que desplaza el producto añadido cloroetil de su unión a la guanina en una reacción suicida. La misma enzima, cuando se expresa en gliomas humanos, produce resistencia a las nitrosoureas (Middleton y Margison, 2003) y varios fármacos metiladores, incluyendo DTIC, temozolomida y *procarbazina.* Igual que con las mostazas nitrogenadas, al parecer, el enlace transversal intercatenario es la lesión primaria que origina la citotoxicidad de las nitrosoureas (Ludlum, 1990). En la figura 51-6 se muestran las reacciones de las nitrosoureas con macromoléculas.

Debido a que la formación del ion etileniminio constituye la reacción inicial de las mostazas nitrogenadas, no sorprende que los derivados etilenemino estables tengan actividad antitumoral. Se han utilizado clínicamente varios compuestos de este tipo, que incluyen *trietilenemelamina* (TEM) y *trietileno triofosforamida* (tiotepa). En dosis estándar, la tiotepa causa pocos efectos adversos aparte de mielosupresión; también se utiliza para regímenes de quimioterapia en dosis altas, en los que causa toxicidad tanto en mucosas como en sistema nervioso central. Se menciona aquí la *altretamina* (hexametilmelamina; HMM) por su similitud química con la trietilenemelamina (TEM). Las metilmelaminas son *N*-desmetiladas por microsomas hepáticos (Friedman, 2001) con liberación de formaldehído y existe una relación directa entre el grado de desmetilación y su actividad en tumores murinos.

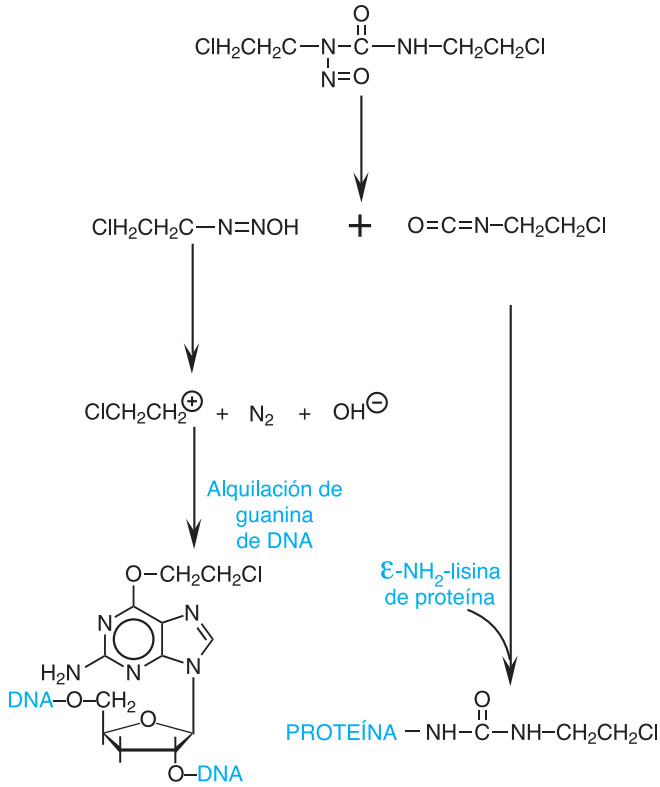
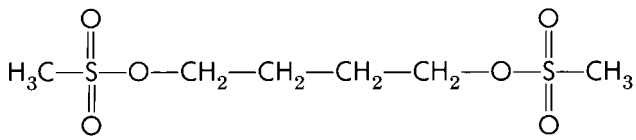


Figura 51-6. ***Degradación de la carmustina (BCNU) con generación de intermediarios alquilantes y carbamoilantes.***

Los ésteres de ácidos alcanesulfónicos alquilan DNA a través de la liberación de radicales metilo. El *busulfán* tiene valor en el tratamiento de la CML y en la quimioterapia en dosis altas; su fórmula estructural es:



BUSULFÁN

Acciones farmacológicas

Acciones citotóxicas. Las acciones farmacológicas más importantes de los fármacos alquilantes son las que alteran la síntesis de DNA y la división celular. La capacidad de estos fármacos de interferir con la integridad y función del DNA e inducir muerte celular en tejidos que proliferan con rapidez proporcionan la base para sus propiedades terapéuticas y tóxicas. Si bien ciertos fármacos alquilantes pueden tener efectos perjudiciales en tejidos con índices mitóticos normalmente bajos (p. ej., hígado, riñón y linfocitos maduros) estos tejidos con frecuencia se afectan en un periodo tardío. Los efectos agudos se manifiestan principalmente contra tejidos que proliferan con rapidez. La letalidad de la alquilación del DNA depende del reconocimiento del aducto (complejo de inclusión), la formación de roturas en la cadena de DNA por enzimas reparadoras y una respuesta apoptótica intacta. Aún

no se caracteriza bien el mecanismo real de la muerte celular relacionada con la alquilación del ácido desoxirribonucleico.

En células que no se dividen, el daño del DNA activa un punto de control que depende de la presencia de un gen p53 normal. Las células bloqueadas así en la interfase G_1/S reparan la alquilación del DNA o sufren apoptosis. Las células malignas que carecen de p53 o cuando éste está mutado no pueden suspender la progresión del ciclo celular, no sufren apoptosis (Fisher, 1994) y muestran resistencia a estos medicamentos.

Si bien el DNA es el blanco final de todos los alquilantes, debe hacerse una diferenciación crucial entre los fármacos bifuncionales, en los que predominan los efectos citotóxicos, y los metilantes monofuncionales (procarbazina, temozolomida), que tienen una capacidad mayor para mutagénesis y carcinogénesis. Ello sugiere que el enlace transversal de cadenas de DNA representa una amenaza mucho mayor para la supervivencia celular que otros efectos, como la alquilación de base única y la despurinación y escisión de cadena resultantes. Por otra parte, las polimerasas de DNA pueden evitar la metilación más frecuente, lo que conduce a reacciones de pares erróneos que modifican de manera permanente la secuencia de DNA. Estas nuevas secuencias se transmiten a generaciones subsecuentes y pueden dar por resultado mutagénesis o carcinogénesis. Algunos fármacos metilantes, como la procarbazina, son altamente carcinogénicos.

Los sistemas de reparación del DNA desempeñan una función importante en la eliminación de aductos y, en consecuencia, determinan la selectividad de acción contra tipos particulares de células y la resistencia adquirida a fármacos alquilantes. La alquilación de una cadena de DNA (monoaductos) se repara por la vía de reparación de excisión de nucleótidos, en tanto que el enlace transversal menos frecuente requiere la participación de un ensamble final no homólogo, una vía propensa a errores, o la vía de recombinación homologénica sin error. En el ser humano, después de la venoclisis del fármaco aparecen rápidamente monoaductos y llegan al máximo en el transcurso de 2 h de exposición al medicamento, en tanto que los enlaces transversales alcanzan el máximo a las 8 h. Las semividas para la reparación de aductos varían entre los tejidos normales y los tumores; en células mononucleares de sangre periférica, desaparecen tanto los aductos como los enlaces transversales con una semivida de 12 a 16 h (Souliotis *et al.*, 2003).

La vía de ensamble final homólogo tiene múltiples componentes: sensores de la integridad del DNA (como p53); señales de activación como las proteínas mutadas ataxia-telangiectasia (*ataxia-telangiectasia-mutated,* ATM) y ataxia-telangiectasia relacionadas con rad (*ataxia-telangiectasia and rad-related,* ATR); el complejo de reparación activado compuesto de proteínas de la anemia de Fanconi y BRCA2, que se localiza en el sitio de daño del DNA e inicia la eliminación del segmento de enlace cruzado del DNA, y la recombinación homóloga que permite la nueva síntesis de la secuencia dañada del DNA seguida del nuevo enlace de las secuencias reparadas (Wang *et al*., 2001). El proceso depende de la presencia de múltiples proteínas y su funcionamiento preciso. Su ausencia o mutación, como en la anemia de Fanconi o en la ataxia telangiectasia, origina una sensibilidad extrema a fármacos de enlace cruzado de DNA, como *mitomicina, cisplatino* o los alquilantes clásicos (Venkitaraman, 2004).

Se han identificado otras enzimas de reparación específicas para eliminar aductos metilo y etilo del 06 de la guanina (AGT), el N3 de la adenina y el N7 de la guanina (glucosilasa de 3-metiladenina-DNA) (Matijasevic *et al.*, 1993). La expresión alta de AGT protege a las células de los efectos citotóxicos de las nitrosoureas y los fármacos metilantes y confiere resistencia farmacológica, en tanto que la metilación y el silenciamiento del gen en tumores cerebrales se acompaña de índices altos de respuesta al BCNU y mejoría de la supervivencia (Esteller y Herman, 2004).

No existe información detallada sobre los mecanismos de captación celular de fármacos alquilantes. La mecloretamina penetra en células tumorales murinas por un sistema de transporte activo, cuyo sustrato natural es colina. El *melfalán,* un análogo de la fenilalanina, es captado cuando menos por dos sistemas de transporte activo que llevan leucina y otros aminoácidos neutros. Los fármacos altamente lipofílicos, que incluyen nitrosoureas, carmustina y lomustina, se difunden pasivamente al interior de las células.

Mecanismos de resistencia a fármacos alquilantes. La resistencia a un fármaco alquilante se desarrolla con rapidez cuando se utiliza como un medicamento solo. Los cambios bioquímicos específicos relacionados con el desarrollo de resistencia incluyen:

1. Disminución de la permeación de fármacos que se transportan activamente (mecloretamina y melfalán);
2. Aumento de las concentraciones intracelulares de sustancias nucleofílicas, principalmente tioles como glutatión, que pueden conjugarse con productos intermedios electrofílicos y destoxificarlos;
3. Aumento de la actividad de las vías de reparación del DNA, que puede variar para los diversos agentes alquilantes. En consecuencia, al parecer, la mayor actividad de la vía del complejo de reparación de excisión de nucleótidos (*nucleotide excision repair,* NER) se correlaciona con resistencia en la mayor parte de los aductos cloroetilo y platino (Taniguchi *et al.*, 2003). La actividad de AGT determina la respuesta a BCNU y fármacos metiladores como los triazenos, procarbazina y busulfán (Middleton y Margison, 2003), y
4. Mayores índices de metabolismo de las formas activadas de ciclofosfamida e ifosfamida en sus metabolitos ceto y carboxi inactivos por deshidrogenasa de aldehído (fig. 51-5).

A fin de revertir los cambios celulares que conducen a resistencia, se elaboraron estrategias efectivas en tumores experimentales seleccionados. Incluyen el uso de compuestos que agotan glutatión, como L-*butionina-sulfoximina:* compuestos sulfhidrilo, por ejemplo, amifostina (WR-2721) que destoxifican selectivamente especies alquilantes en células normales y en consecuencia previenen los efectos adversos; O^6-*benzilguanina,* que inactiva la enzima de reparación de transferasa de DNA de O^6-*alquilo,* y compuestos como el *ácido etacrínico* que inhibe las enzimas (transferasas de glutatión) que conjugan tioles con fármacos alquilantes. Si bien en cada una de estas modalidades hay pruebas experimentales que apoyan su uso, todas tienen la posibilidad de aumentar los efectos adversos y aún no se demuestra su eficacia clínica. La O^6-*benzilguanina* ha avanzado a estudios clínicos fase II en combinación con carmustina y procarbazina contra gliomas malignos (Middleton y Margison, 2003).

TOXICIDADES DE LOS FÁRMACOS ALQUILANTES

Toxicidad en la médula ósea

Los fármacos alquilantes difieren en sus formas de actividad antitumoral y en los sitios y gravedad de sus efectos secundarios. Casi todos causan toxicidad que limita la dosis de elementos de la médula ósea y en menor grado la mucosa intes-

tinal. La mayor parte de los fármacos alquilantes, incluyendo mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida e ifosfamida, originan mielosupresión aguda, con una cuenta mínima de granulocitos en sangre periférica a los seis a 10 días, y recuperación en 14 a 21 días. La ciclofosfamida tiene menos efectos en las cuentas de plaquetas en sangre periférica que los otros fármacos. El busulfán suprime todos los elementos sanguíneos, en particular las células madre, y puede causar mielosupresión prolongada y acumulativa que dura meses o incluso años. Por esta razón, se utiliza como un régimen de preparación en el trasplante de médula ósea alogénica. La carmustina y otras cloroetilnitrosoureas causan supresión tardía y prolongada tanto de plaquetas como de granulocitos, que llega a un mínimo cuatro a seis semanas después de administrar el medicamento y posteriormente se revierte con lentitud.

Los fármacos alquilantes suprimen tanto la inmunidad celular como la humoral y se han utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunitarias. La inmunosupresión es reversible en las dosis que se utilizan en la mayor parte de los protocolos anticáncer.

Toxicidad de mucosas

Además de los efectos en el sistema hemopoyético, los fármacos alquilantes son muy tóxicos para células mucosas en división y originan ulceración de la mucosa bucal y denudación intestinal. Los efectos en la mucosa son particularmente importantes en protocolos de quimioterapia en dosis altas asociados con reconstitución de la médula ósea, ya que predisponen a sepsis bacteriana proveniente del tubo digestivo. En estos protocolos, la ciclofosfamida, el melfalán y la tiotepa tienen la ventaja de causar menos daño en la mucosa que los otros medicamentos. Sin embargo, en protocolos de dosis altas, otras toxicidades limitan la administración del medicamento. Se incluyen en el cuadro 51-2.

Neurotoxicidad

Los efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) se manifiestan con náuseas y vómitos, en particular después de la administración intravenosa de mostaza nitrogenada o BCNU. La ifosfamida es el más neurotóxico de esta clase de fármacos y produce alteraciones del estado mental, coma, convulsiones generalizadas y ataxia cerebelosa. Estos efectos secundarios se han relacionado con la liberación de cloroacetaldehído de la cadena lateral cloroetilo ligada a fosfato de la ifosfamida. El busulfán en dosis altas puede causar convulsiones; además, acelera la depuración de *fenitoína*, un medicamento anticonvulsivo (*véase* cap. 19).

Otras toxicidades en órganos

Si bien los efectos adversos en mucosas y médula ósea ocurren de manera predecible y en forma aguda con dosis convencionales de estos medicamentos, es posible que surjan otras toxicidades en órganos después del uso prolongado o dosis altas; estos efectos pueden ocurrir meses o años más tarde y ser irreversibles e incluso letales. Todos los fármacos alquilantes han causado fibrosis pulmonar, por lo general varios meses después del tratamiento. En regímenes de dosis altas, en particular en los que se utiliza busulfán o BCNU, el daño del endotelio vascular puede precipitar una enfermedad venooclusiva (*veno-occlusive disease,* VOD) del hígado, un efecto secundario con frecuencia letal que se revierte satisfactoriamente con el fármaco de investigación *defibrótido* (Richardson, 2003). Las nitrosoureas y la ifosfamida pueden originar insuficiencia renal después de múltiples ciclos de tratamiento. La ciclofosfamida y la ifosfamida liberan un metabolito nefrotóxico y urotóxico, acroleína, que causa una cistitis hemorrágica grave, un efecto secundario que puede prevenirse en regímenes de dosis altas con la administración concurrente de *2-mercaptoetanosulfonato* (mesna o MESNEX), que conjuga la acroleína en la orina. La ifosfamida en dosis altas en trasplantes causa toxicidad renal crónica y con frecuencia irreversible. Pueden afectarse los túbulos proximales y menos comúnmente los distales, con dificultades en la resorción de Ca^{2+} y Mg^{2+}, glucosuria y acidosis tubular renal. La nefrotoxicidad se correlaciona con la dosis total del fármaco recibida y aumenta de frecuencia en niños menores de cinco años de edad. Este síndrome se ha atribuido al cloroacetaldehído, la acroleína, o ambos, que se excretan por la orina (Skinner, 2003).

Cuadro 51-2

Toxicidades extramedulares de fármacos alquilantes aislados que limitan la dosis

FÁRMACO	MTD,* mg/m²	VECES DE AUMENTO SOBRE LA DOSIS ESTÁNDAR	TOXICIDADES DE ÓRGANOS MAYORES
Ciclofosfamida	7 000	7	Cardíaca, VOD hepática
Ifosfamida	16 000	2.7	Renal, SNC, VOD hepática
Tiotepa	1 000	18	GI, SNC, VOD hepática
Melfalán	180	5.6	GI, VOD hepática
Busulfán	640	9	GI, VOD hepática
Carmustina (BCNU)	1 050	5.3	Pulmón, VOD hepática
Cisplatino	200	2	PN, renal
Carboplatino	2 000	5	Renal, PN, VOD hepática

*Dosis máxima tolerada ([*maximum tolerated dose*, MTD]; acumulativa) en protocolos terapéuticos. *Abreviaturas:* GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central; PN, neuropatía periférica *(peripheral neuropathy);* VOD, enfermedad venooclusiva.

Los fármacos alquilantes más inestables (en particular la mecloretamina y las nitrosoureas) tienen propiedades vesicantes potentes, dañan venas con su uso repetido y si se extravasan producen ulceración. Casi todos los fármacos alquilantes causan alopecia.

Por último, todos los medicamentos alquilantes tienen efectos tóxicos en los sistemas reproductores de ambos sexos, causan amenorrea, con frecuencia permanente, en particular en mujeres en la perimenopausia, y azoospermia irreversible en varones.

Leucemogénesis

Como una clase de fármacos, los medicamentos alquilantes son altamente leucemógenos. La incidencia de leucemia no linfocítica aguda, asociada a menudo con deleciones parciales o totales de los cromosomas cinco o siete, llega al máximo alrededor de cuatro años después del tratamiento y puede afectar hasta 5% de los pacientes que se tratan con regímenes que contienen fármacos alquilantes (Levine y Bloomfield, 1992). Suele ir precedida de un periodo de neutropenia o anemia y morfología de la médula ósea compatible con mielodisplasia. El melfalán, las nitrosoureas y el fármaco metilante procarbazina tienen la mayor propensión a causar leucemia, en tanto que es menos común con la ciclofosfamida.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mostazas nitrogenadas

Ya se comentaron la química y las acciones farmacológicas de los fármacos alquilantes como grupo y de las mostazas nitrogenadas. A continuación sólo se consideran las características farmacológicas particulares de fármacos individuales.

Mecloretamina. La mecloretamina fue la primera mostaza nitrogenada que se utilizó clínicamente y es el más reactivo de los fármacos de esta clase.

Absorción y destino. En la mayor parte de los usos clínicos, las reacciones locales graves de los tejidos expuestos requieren la inyección intravenosa rápida de mecloretamina. En el agua o líquidos corporales, en índices que se afectan de manera notable por el pH, la mecloretamina se degrada químicamente con rapidez cuando se combina con agua o nucleófilos celulares, y en el transcurso de minutos desaparece el compuesto original del torrente sanguíneo.

Usos terapéuticos. El HCl de mecloretamina (MUSTARGEN) se utilizó con anterioridad principalmente en el régimen de quimioterapia combinada MOPP (mecloretamina, *vincristina* [ONCOVIN], procarbazina y *prednisona*) en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Se administra mediante bolos intravenosos en dosis de 6 mg/m^2 en los días uno y ocho de los ciclos de 28 días de cada curso de tratamiento. Se ha sustituido en gran parte por ciclofosfamida, melfalán y otros fármacos alquilantes más estables.

También se utiliza tópicamente para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T en solución que se mezcla rápidamente y se aplica en las áreas afectadas de la piel.

Toxicidad clínica. Las principales manifestaciones tóxicas agudas de la mecloretamina son náuseas y vómitos, lagrimación y mielosupresión. La leucopenia y trombocitopenia limitan la cantidad de medicamento que puede administrarse en un curso aislado.

Igual que otros fármacos alquilantes, la mostaza nitrogenada bloquea la función reproductora y puede producir irregularidades menstruales o insuficiencia ovárica prematura en mujeres y oligospermia en varones. Debido a que puede inducir anormalidades fetales, este medicamento y otros fármacos alquilantes no deben administrarse en el primer trimestre del embarazo, y sólo con cautela en las etapas tardías de la gestación. Antes de iniciar el tratamiento con mecloretamina debe suspenderse la lactancia materna.

Las reacciones locales a la extravasación de mecloretamina en el tejido subcutáneo originan una induración sensible dura, grave, que puede persistir mucho tiempo. Si la reacción local es excepcionalmente grave, puede haber esfacelo. Cuando es obvio que ocurrió extravasación, debe infiltrarse rápidamente el área afectada con una solución isotónica estéril de tiosulfato de sodio (167 mM) y a continuación aplicarse de manera intermitente compresas con hielo durante 6 a 12 h. El tiosulfato reacciona ávidamente con la mostaza nitrogenada y en consecuencia protege los constituyentes tisulares (hísticos).

Ciclofosfamida. ***Farmacología y acciones citotóxicas.*** La acción citotóxica general de este medicamento es similar a la de otros fármacos alquilantes. El medicamento no es vesicante y no produce irritación local.

Absorción, destino y excreción. La ciclofosfamida se absorbe bien por vía oral. El fármaco es activado por la CYP2B (Xie *et al.*, 2003) en 4-hidroxiciclofosfamida (fig. 51-5), que está en un estado estable con tautómero acíclico aldofosfamida. Una oxazafosforina estrechamente relacionada, la ifosfamida, es hidroxilada por CYP3A4. Esta diferencia explicaría la activación un poco más lenta de la ifosfamida *in vivo* y la variabilidad de los efectos adversos de las dos moléculas entre los pacientes. El índice de activación metabólica de la ciclofosfamida muestra una variabilidad importante entre los enfermos y aumenta con dosis sucesivas en regímenes de dosis altas, pero al parecer es saturable con ritmos de venoclisis mayores de 4 g/90 min y concentraciones del compuesto original mayores de 150 μM (Chen *et al.*, 1995). La 4-hidroxiciclofosfamida puede oxidarse adicionalmente por la oxidasa de aldehído en el hígado o en tejido tumoral, y tal vez por otras enzimas, para producir los metabolitos inactivos carboxifosfamida y 4-cetociclofosfamida, y la ifosfamida se inactiva en una reacción análoga. Los metabolitos activos de la ciclofosfamida, como 4-hidroxiciclofosfamida y su tautómero, aldofosfamida, se transportan en la circulación a células tumorales en donde la aldofosfamida se segmenta espontáneamente y genera cantidades estoiquiométricas de mostaza fosforamida y acroleína. La mostaza fosforamida es la que causa los efectos antitumorales, en tanto que la acroleína produce la cistitis hemorrágica que suele observarse durante el tratamiento con ciclofosfamida. Como se mencionó, es posible reducir la intensidad de la cistitis o prevenirla con la administración parenteral concurrente de mesna. Esta última no anula la actividad antitumoral sistémica del medicamento.

En el uso clínico rutinario, se recomienda el consumo amplio de líquidos, y durante el tratamiento con dosis alta se requiere hidratación intravenosa enérgica. Cuando surge hematuria súbita en un paciente que recibe tratamiento oral diario debe suspenderse de inmediato el medicamento. En una hemorragia vesical resistente tal vez se requiera cistectomía para controlarla.

Se ha observado el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en pacientes que reciben ciclofosfamida, por lo general en dosis mayores de 50 mg/kg (DeFronzo *et al.*, 1973) (*véase* cap. 29). Es importante estar pendiente de la posibilidad de intoxicación hídrica, ya que estos enfermos suelen hidratarse enérgicamente para evitar toxicidad vesical.

El tratamiento previo con inductores de CYP, como el fenobarbital, mejora el índice de activación de los azoxifosforenos pero no modifica

la exposición total con el tiempo a metabolitos activos ni influye en los efectos adversos o la actividad terapéutica en el ser humano (Jao *et al.*, 1972). La ciclofosfamida puede administrarse en dosis completas en pacientes con disfunción renal, ya que se elimina por metabolismo hepático.

La recuperación urinaria y fecal de ciclofosfamida sin modificar es mínima después de la administración intravenosa. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen 1 h después de la administración oral, y la semivida del fármaco original en plasma es alrededor de 7 horas.

Usos terapéuticos. La ciclofosfamida (CYTOXAN, NEOSAR, otros) se administra por vía oral o intravenosa. Las dosis recomendadas varían ampliamente, y es necesario consultar los protocolos publicados para las dosis de ciclofosfamida y otros fármacos quimioterapéuticos, así como el método y secuencia de administración.

Como fármaco único, suele recomendarse una dosis diaria oral de 100 mg/m^2 durante 14 días como tratamiento coadyuvante para cáncer de mama y en pacientes con linfomas y leucemia linfocítica crónica. Con frecuencia se administra en el tratamiento del cáncer de mama y linfomas una dosis mayor de 500 mg/m^2 por vía intravenosa cada dos a cuatro semanas en combinación con otros fármacos. La cifra más baja de neutrófilos de 500 a 1 000 células/mm^3 suele servir como guía para ajustar las dosis en el tratamiento prolongado. En regímenes que se acompañan de rescate de médula ósea o de células madre periféricas, puede administrarse ciclofosfamida en dosis totales de 5 a 7 g/m^2 durante un periodo de tres a cinco días. Es posible que ocurran ulceración gastrointestinal, cistitis (que se contrarresta con mesna y diuresis) y menos comúnmente toxicidad pulmonar, renal, hepática o cardíaca (una necrosis hemorrágica del miocardio) después del tratamiento con dosis altas en dosis totales mayores de 200 mg/kilogramo.

El espectro clínico de actividad de la ciclofosfamida es muy amplio. Es un componente esencial de muchas combinaciones farmacológicas efectivas para linfomas no Hodgkin, cánceres del ovario y tumores sólidos en niños. Se han publicado remisiones completas y supuestas curaciones cuando se administró ciclofosfamida como fármaco único para el linfoma de Burkitt. Con frecuencia se utiliza combinada con metotrexato (o *doxorrubicina*) y fluorouracilo como tratamiento coadyuvante después de la cirugía por carcinoma de mama.

Debido a sus propiedades inmunosupresoras potentes, se ha utilizado la ciclofosfamida para prevenir el rechazo de órganos después de trasplantes. Es activa en trastornos no neoplásicos que se acompañan de alteración de la reactividad inmunitaria, incluyendo granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide y síndrome nefrótico. Se aconseja cautela cuando se considera el medicamento para utilizarse en estos padecimientos, no sólo por sus efectos tóxicos agudos, sino también por su potencial para inducir esterilidad, efectos teratógenos y leucemia.

Ifosfamida. La ifosfamida (IFEX), un análogo de la ciclofosfamida, también se activa por hidroxilación anular hepática. La toxicidad grave de vías urinarias y SNC limitó el uso de la ifosfamida cuando se introdujo por primera vez al inicio del decenio de 1970. Sin embargo, la hidratación adecuada y la administración concurrente de mesna han disminuido sus efectos adversos vesicales.

Usos terapéuticos. La ifosfamida está aprobada para utilizarse en combinaciones en el cáncer testicular de células germen y se administra ampliamente para el tratamiento de sarcomas pediátricos y en adultos. Es un componente común de regímenes de quimioterapia en dosis altas con rescate de médula ósea o células madre; en estos regímenes, en dosis totales de 12 a 14 g/m^2, puede causar toxicidad neurológica grave, que incluye alucinaciones, coma y muerte, con aparición de los síntomas 12 h a siete días después de iniciar la venoclisis de ifosfamida. Se piensa que esta toxicidad se debe a un metabolito, cloroacetaldehído. Aunque la experiencia clínica es limitada, la administración de azul de metileno, 50 mg, el día anterior a la ifosfamida y tres veces al día durante la venoclisis del medicamento, disminuye la incidencia de neurotoxicidad de hasta 30% a casi cero (Nicolao y Giometto, 2003). Además, la ifosfamida causa náuseas, vómitos, anorexia, leucopenia, nefrotoxicidad y enfermedad venooclusiva del hígado.

En regímenes no mieloablativos, la ifosfamida se administra por venoclisis durante 30 min cuando menos en dosis hasta de 1.2 g/m^2/día por cinco días. Se administra en forma concurrente mesna intravenosa en bolos, en dosis equivalente al 20% de la de ifosfamida y nuevamente 4 a 8 h más tarde, para una dosis total de mesna del 60% de la de ifosfamida. De manera alternativa, puede administrarse mesna en forma concomitante en dosis única igual a la de la ifosfamida. Los pacientes también deben recibir cuando menos 2 L de líquidos orales o intravenosos diariamente. Los ciclos de tratamiento suelen repetirse cada tres a cuatro semanas.

Farmacocinética. El compuesto original, ifosfamida, tiene una semivida de eliminación en plasma de 15 h aproximadamente después de dosis de 3.8 a 5 g/m^2 y una semivida un poco más corta en dosis más bajas, aunque su farmacocinética es muy diferente de un paciente a otro debido a los índices variables de metabolismo hepático.

Toxicidad. La ifosfamida tiene virtualmente el mismo perfil de toxicidad que la ciclofosfamida, aunque causa mayor supresión plaquetaria, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y, si no se administra mesna, daño urotelial.

Melfalán. ***Acciones farmacológicas y citotóxicas.*** Las acciones farmacológicas y citotóxicas generales del melfalán, el derivado fenilalanina de la mostaza nitrogenada, son similares a las de otras mecloretaminas. El fármaco no es vesicante.

Absorción, destino y excreción. Cuando se administra melfalán por vía oral, se absorbe en una forma incompleta y variable y se recupera 20 a 50% del medicamento en las heces. El fármaco tiene una semivida en plasma de 45 a 90 min aproximadamente, y 10 a 15% de la dosis administrada se excreta sin modificar por la orina (Alberts *et al.*, 1979). Los pacientes con disminución de la función renal pueden sufrir mielosupresión inesperadamente grave (Cornwell *et al.*, 1982).

Usos terapéuticos. El *melfalán* oral (ALKERAN) para mieloma múltiple se administra en dosis de 6 a 8 mg/día por un periodo de cuatro días, combinado con otros fármacos. A continuación debe haber un periodo de reposo intermedio hasta de cuatro semanas. La dosis intravenosa usual es de 15 mg/m^2 por venoclisis durante 15 a 20 min. Las dosis se repiten a intervalos de dos semanas por cuatro dosis y a continuación a intervalos de cuatro semanas según la respuesta y tolerancia. Deben considerarse ajustes de la dosis basándose en las biometrías hemáticas y en pacientes con deterioro renal.

El melfalán también puede utilizarse en regímenes mieloablativos seguido de reconstitución de la médula ósea o de células madre de sangre periférica. Para este fin, la dosis es de 180 a 200 mg/metro cuadrado.

Toxicidad clínica. La toxicidad clínica del melfalán es hematológica principalmente y similar a la de otros fármacos alquilantes. Son menos frecuentes las náuseas y vómitos. No ocurre alopecia con las dosis estándar y no se han observado alteraciones de la función hepática o renal.

Clorambucilo. ***Acciones farmacológicas y citotóxicas.*** Los efectos citotóxicos del clorambucilo en médula ósea, órganos linfoides y tejidos epiteliales son similares a los que se observan con las mostazas nitrogenadas. Como un fármaco de

administración oral, el clorambucilo se tolera bien en dosis diarias pequeñas y proporciona un ajuste flexible de las cuentas sanguíneas. Pueden surgir náuseas y vómitos con dosis orales únicas de 20 mg o mayores.

Absorción, destino y excreción. La absorción oral del clorambucilo es adecuada y segura. El medicamento tiene una semivida en plasma de 1.5 h aproximadamente y se metaboliza casi por completo (Alberts *et al.*, 1979) en mostaza ácido fenilacético y en productos de descomposición.

Usos terapéuticos. En el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (*chronic lymphocytic leukemia,* CLL), la dosis diaria estándar inicial de clorambucilo (LEUKERAN) es de 0.1 a 0.2 mg/kg, una vez al día y se continúa por tres a seis semanas. Cuando disminuye la cuenta total periférica de leucocitos o hay una mejoría clínica, se ajusta la dosis para conservar los neutrófilos y las plaquetas en valores aceptables. Con frecuencia se requiere tratamiento de sostén (por lo general 2 mg/día) a fin de conservar la remisión clínica.

Es un fármaco estándar en pacientes con leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia primaria (de Waldenström) y puede utilizarse para el linfoma folicular.

Toxicidad clínica. En la CCL, puede administrarse clorambucilo por vía oral durante meses o años, sus efectos se logran de manera gradual y con frecuencia sin toxicidad importante para una médula ósea comprometida.

Aunque es posible inducir hipoplasia notable de la médula ósea con dosis excesivas de clorambucilo administradas por periodos prolongados, su acción mielosupresora suele ser moderada, gradual y rápidamente reversible. Rara vez se encuentran molestias gastrointestinales (GI), azoospermia, amenorrea, fibrosis pulmonar, convulsiones, dermatitis o hepatotoxicidad. En un estudio grande controlado del uso de clorambucilo en el tratamiento de policitemia verdadera del National Polycythemia Vera Study Group y en pacientes con cáncer de mama que recibieron clorambucilo como quimioterapia coadyuvante, se observó un aumento notable de la incidencia de leucemia mielocítica aguda (*acute myelocytic leukemia,* AML) y otros tumores (Lerner, 1978).

FÁRMACOS ALQUILANTES DIVERSOS

Si bien las mostazas nitrogenadas que contienen grupos cloroetilo son los fármacos alquilantes que se utilizan de manera más generalizada, en la práctica clínica siguen teniendo valor estructuras alternativas con mayor estabilidad química y actividad definida en tipos específicos de cáncer.

Etileniminas y metilmelaminas

Altretamina. ***Farmacología y efectos citotóxicos.*** La altretamina (HEXALEN), conocida con anterioridad como hexametilmelamina, es similar estructuralmente al fármaco alquilante trietilenemelamina *(tretamina).* Sin embargo, pruebas *in vitro* de la actividad alquilante de la altretamina y sus metabolitos han sido negativas y se desconoce el mecanismo preciso de su acción citotóxica. Se utiliza como tratamiento paliativo del cáncer de ovario persistente y recurrente después de fracasos terapéuticos con una combinación basada en cisplatino o un fármaco alquilante. Lee y Faulds (1995) publicaron una reseña de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, así como de su uso clínico. La dosis habitual de altretamina como fármaco único en el cáncer de ovario es de 260 mg/m^2/día, divididos en cuatro dosis, durante 14 a 21 días consecutivos de cada ciclo de 28 días, hasta por 12 ciclos.

Absorción, destino y excreción. Después de su administración oral, la altretamina se absorbe bien en el tubo digestivo y sufre desmetilación rápida en el hígado. Los valores máximos en plasma, que varían ampliamente, se obtienen entre 0.5 y 3 h más tarde. Los principales metabolitos son pentametilmelamina y tetrametilmelamina, que se unen intensamente a proteínas del plasma (75 a 50%, respectivamente) y se eliminan por la orina. La semivida de eliminación publicada es de 4 a 10 h (Damia y D'Incalci, 1995).

Toxicidades clínicas. Las principales toxicidades de la altretamina son mielosupresión y neurotoxicidad, y esta última puede ser periférica y central. Los síntomas del sistema nervioso central (SNC) incluyen ataxia, depresión, confusión, somnolencia, alucinaciones, mareo y vértigo. Al parecer, la toxicidad neurológica es reversible cuando se suspende el tratamiento, y puede prevenirse o disminuirse con la administración concomitante de *piridoxina,* aunque aún no se demuestra. Antes de iniciar cada curso de tratamiento es necesario hacer biometrías de sangre periférica y un examen neurológico. Si disminuye la cuenta de glóbulos blancos de 2 000 células/mm^3, la cifra de plaquetas es menor de 75 000 células/mm^3 o aparecen síntomas neurotóxicos o gastrointestinales intolerables, debe interrumpirse el tratamiento cuando menos 14 días e iniciarse subsecuentemente con una dosis menor de 200 mg/m^2/día. Cuando no se estabilizan los síntomas neurológicos con el programa de dosis reducida, debe suspenderse la altretamina. También se observan como efectos secundarios comunes náuseas y vómitos, que a menudo obligan a limitar la dosis, y asimismo puede restringirse por toxicidad renal. Otros efectos adversos raros incluyen exantemas, alopecia y toxicidad hepática. Se presentó hipotensión ortostática grave que puso en peligro la vida en pacientes que recibieron amitriptilina, imipramina o fenelzina de manera concurrente con la altretamina (Bruckner y Schleifer, 1983).

Tiotepa. ***Efectos farmacológicos y citotóxicos.*** La tiotepa (THIOPLEX) está compuesta de tres grupos etileneimina estabilizados por fijación a la base nucleofílica tiofosforilo. En la actualidad se utiliza principalmente para regímenes de quimioterapia en dosis altas.

Tanto la tiotepa como su metabolito primario disulfurado, trietilenfosforamida (*triethylenephosphoramide,* TEPA), en el que se convierte rápidamente por CYP hepática (Ng y Waxman, 1991), forman enlaces cruzados con DNA. Después de la protonación del anillo de nitrógeno, se abren los anillos aziridina y originan una molécula reactiva.

Absorción, destino y excreción. La TEPA constituye la forma predominante del fármaco que se encuentra en plasma en el transcurso de horas de administrar la tiotepa. El compuesto original tiene una semivida en plasma de 1.2 a 2 h, en comparación con una semivida más prolongada de 3 a 24 h de la trietilenfosforamida (TEPA). Las farmacocinéticas de la tiotepa son esencialmente las mismas en niños y adultos en dosis convencionales (hasta 80 mg/m^2), y las semividas del medicamento y el metabolito no cambian en niños que reciben tratamiento en dosis altas de 300 mg/m^2/día durante tres días. Menos del 10% del fármaco administrado aparece en la orina como medicamento original o como el principal metabolito. El resto del fármaco original está constituido por múltiples metabolitos y productos de degradación química secundarios.

Toxicidades clínicas. Los efectos adversos de la tiotepa son esencialmente los mismos que los de otros fármacos alquilantes, o sea mielosupresión y mucositis en menor grado. La mielosupresión tiende a ocurrir un poco más tarde que con la ciclofosfamida, con leucopenias máximas a las dos semanas y de plaquetas a las tres semanas. En regímenes de dosis altas, la tiotepa produce síntomas neurotóxicos que incluye coma y convulsiones.

Alquilsulfonatos

Busulfán. ***Acciones farmacológicas y citotóxicas.*** El busulfán tiene pocas acciones farmacológicas aparte de mielosupresión en dosis convencionales y, antes del advenimiento del mesilato de imatinib (GLEEVEC), se utilizaba con frecuencia en la fase crónica de la CML para suprimir las cifras de granulocitos. En algunos pacientes se presentaba pancitopenia grave y prolongada. En regímenes de dosis altas, adquieren importancia la fibrosis pulmonar, el daño de la mucosa gastrointestinal y la enfermedad venooclusiva del hígado.

Absorción, destino y excreción. El busulfán se absorbe bien por vía oral en dosis de 2 a 6 mg/día, y tiene una semivida en plasma de 2 a 3 h. El medicamento se conjuga en glutatión por la S-transferasa de glutatión A1A, se degrada adicionalmente por vías dependientes de CYP y su principal metabolito urinario es el ácido metanosulfónico. En dosis altas, los menores de 18 años de edad depuran el medicamento con una rapidez dos a cuatro veces mayor que los adultos y toleran dosis más altas (Vassal *et al.*, 1993). Se ha sugerido una dosis de 40 mg/m^2 administrada cada 6 h durante cuatro días para niños que pesan menos de 20 kilogramos.

Se dispone de un preparado intravenoso para regímenes en dosis altas. Con dosis de 1 mg/kg cada 6 h durante cuatro días, las concentraciones máximas del fármaco llegan hasta 10 μM en adultos, pero son de 1 a 5 μM en niños de uno a tres años de edad, por su depuración más rápida. Hay una variabilidad importante en la depuración del busulfán entre los pacientes. La enfermedad venooclusiva se acompaña de un AUC alta y valores máximos del fármaco (AUC >1 500 μM/min) y depuración lenta, que conduce a recomendar ajustes de las dosis conforme a la concentración del medicamento (Grochow, 1993). Al parecer, un blanco de C_{SS} = 600 a 900 ng/ml en adultos o AUC <1 000 μM/min en niños logra un equilibrio apropiado entre los efectos adversos y el beneficio terapéutico (Witherspoon *et al.*, 2001; Tran *et al.*, 2000).

Usos terapéuticos. En el tratamiento de la CML, varía la dosis oral inicial de busulfán (MYLERAN, BUSULFEX) con la cuenta total de leucocitos y la gravedad de la enfermedad; en adultos se prescriben dosis diarias de 2 a 8 mg (alrededor de 60 μg/kg o 1.8 mg/m^2 en niños) para iniciar el tratamiento y se ajustan conforme a las respuestas hematológicas y clínicas subsecuentes, con el objetivo de reducir la cuenta total de leucocitos a ≤10 000 células/mm^3. Durante los 10 a 15 primeros días del tratamiento no suele observarse una disminución de la cuenta de leucocitos y en realidad puede aumentar la cifra; en este periodo, el aumento de la cuenta de leucocitos no debe interpretarse como resistencia farmacológica ni tampoco debe incrementarse la dosis. Debido a que la cuenta de leucocitos puede disminuir durante más de un mes después de suspender el medicamento, se recomienda reducir el busulfán cuando la cifra total de glóbulos blancos disminuye a casi 15 000 células/mm^3. Con frecuencia se obtiene una cuenta normal de leucocitos en el transcurso de 12 a 20 semanas. Durante la remisión, se reanuda el tratamiento diario cuando la cifra total de leucocitos es aproximadamente 50 000 células/mm^3. Las dosis diarias de sostén son de 1 a 3 mg. En el tratamiento con dosis altas se administran dosis de 1 mg/kg cada 6 h durante cuatro días, y el ajuste se basa en la farmacocinética.

También se han utilizado con efectividad dosis altas de busulfán combinadas con dosis altas de ciclofosfamida a fin de preparar a los pacientes con leucemia para trasplante de médula ósea. En regímenes de dosis altas, como un componente del condicionamiento antes del apoyo de restitución de la médula ósea o de células progenitoras en sangre periférica, se administra busulfán en dosis de 0.8 mg/kg cada 6 h por cuatro días. Es necesario utilizar anticonvulsivos de manera concomitante para proteger contra efectos adversos agudos en el SNC, que incluyen convulsiones tónicas y clónicas y pueden ocurrir varias horas después de cada dosis. El busulfán induce el metabolismo de la fenitoína. En pacientes que requieren medicamentos anticonvulsivos, se recomiendan como una alternativa de la fenitoína fármacos inductores no enzimáticos como *lorazepam*. Cuando se utiliza en forma concurrente fenitoína, es necesario vigilar las concentraciones de busulfán en plasma y ajustar en la forma correspondiente su dosis.

Toxicidad clínica. Los principales efectos tóxicos del busulfán se relacionan con sus propiedades mielosupresoras, y la trombocitopenia prolongada puede implicar un peligro. En ocasiones, algunos individuos padecen náuseas, vómitos y diarrea. El uso prolongado origina impotencia, esterilidad, amenorrea y malformación fetal. Rara vez, los pacientes sufren astenia e hipotensión, un síndrome que semeja enfermedad de Addison, pero sin anormalidades en la producción de corticosteroides.

Las dosis altas de busulfán causan enfermedad venooclusiva hepática hasta en 10% de los enfermos, así como convulsiones, cistitis hemorrágica, alopecia permanente y cataratas. La coincidencia de enfermedad venooclusiva y hepatotoxicidad aumenta cuando se le administra junto con medicamentos que inhiben CYP, incluidos imidazoles y *metronidazol*, posiblemente por inhibición de la depuración de busulfán, sus metabolitos tóxicos, o ambos (Nilsson *et al.*, 2003).

Nitrosoureas

Las nitrosoureas tienen una función importante en el tratamiento de tumores cerebrales, y en ocasiones se prescriben en la terapéutica de linfomas y en regímenes de dosis altas con reconstitución de la médula ósea. Actúan como fármacos alquilantes bifuncionales, pero difieren en sus propiedades farmacológicas y toxicológicas de las mostazas nitrogenadas convencionales. La carmustina (BCNU) y la lomustina (CCNU) son muy lipofílicas y en consecuencia cruzan muy fácilmente la barrera hematoencefálica, una propiedad importante en el tratamiento de tumores cerebrales. Por desgracia, con excepción de la estreptozocina, las nitrosoureas causan mielosupresión profunda y tardía con recuperación cuatro a seis semanas después de dosis únicas. El tratamiento prolongado con nitrosoureas, en especial semustina (metilo-CCNU) a menudo ocasiona insuficiencia renal. Igual que otros alquilantes, las nitrosoureas son muy carcinogénicas y mutagénicas. Como se ilustra en la figura 51-6, generan tanto moléculas alquilantes como carbamoilantes.

Carmustina (BCNU). ***Acciones farmacológicas y citotóxicas.*** La principal acción de la carmustina es alquilación del DNA en la posición O^6-guanina, un aducto reparado por AGT. La metilación de la región promotora AGT inhibe su expresión en casi 30% de los gliomas primarios y se acompaña de sensibilidad a las nitrosoureas. En dosis altas con rescate de médula ósea, produce enfermedad venooclusiva

hepática, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal y leucemia secundaria (Tew *et al.*, 2001).

Absorción, destino y excreción. La carmustina es inestable en solución acuosa y líquidos corporales. Después de la administración intravenosa, desaparece del plasma con una semivida altamente variable de 15 a 90 min o más (Levin *et al.*, 1978). Cerca de 30 a 80% del medicamento aparece en la orina en el transcurso de 24 h en la forma de productos de degradación. El paso de metabolitos alquilantes al líquido cefalorraquídeo (LCR) es rápido y sus concentraciones en este último representan 15 a 30% de los valores concurrentes en plasma.

Usos terapéuticos. Cuando se prescribe la carmustina (BICNU) sola, suele administrarse por vía intravenosa en dosis de 150 a 200 mg/m^2, por venoclisis durante 1 a 2 h, y se repite a las seis semanas.

Debido a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, la carmustina se utiliza con procarbazina en el tratamiento de gliomas malignos. Se dispone de una oblea de carmustina implantable (GLIADEL) para emplearla como coadyuvante de la cirugía y radiación en pacientes con glioma maligno de alto grado recién diagnosticado, y coadyuvante de la cirugía por glioblastoma multiforme recurrente.

Estreptozocina. Este antibiótico tiene una molécula de metilnitrosourea (MNU) unida al carbón 2 de la glucosa. Tiene afinidad alta por células de los islotes de Langerhans y causa diabetes en animales de experimentación.

Absorción, destino y excreción. Después de una venoclisis de 200 a 1 600 mg/m^2, las concentraciones máximas de estreptozocina en plasma son de 30 a 40 μg/ml; la semivida del medicamento es de cerca de 15 min. Sólo 10 a 20% de la dosis se recupera intacta en la orina.

Usos terapéuticos. La estreptozocina (ZANOSAR) es útil en el tratamiento del carcinoma de células de los islotes pancreáticos y de tumores carcinoides malignos en el ser humano. Se administra por vía intravenosa, 500 mg/m^2 una vez al día durante cinco días; este curso se repite cada seis semanas. De manera alternativa, pueden administrarse semanalmente 1 000 mg/m^2 durante dos semanas e incrementarse la dosis semanal a 1 500 mg/m^2, según la tolerancia.

Toxicidad clínica. Con frecuencia hay náuseas. Aproximadamente en dos tercios de los casos ocurre toxicidad renal o hepática reversible; en menos del 10% de los pacientes puede surgir toxicidad renal acumulativa con cada dosis y suele ser letal. Los resultados de una determinación seriada de la excreción urinaria de proteínas suelen ser un primer signo de daño tubular e insuficiencia renal inminente. La estreptozocina no debe administrarse con otros fármacos nefrotóxicos. En 20% de los pacientes ocurre toxicidad hematológica: anemia, leucopenia o trombocitopenia.

Triazenos

Dacarbazina (DTIC). La dacarbazina actúa como un fármaco metilante después de su activación metabólica en el hígado. Su metabolito activo es un monometilo triazeno, MTIC, y destruye células en todas las fases del ciclo celular. La resistencia suele atribuirse a la eliminación de grupos metilo de las bases O^6-guanina en el DNA por transferasa de alquilguanina.

Absorción, destino y excreción. La dacarbazina se administra por vía intravenosa. Después de una fase inicial rápida de desaparición (semivida alrededor de 20 min) se elimina la dacarbazina del plasma con una semivida terminal de 5 h aproximadamente (Loo *et al.*, 1976). La semivida se prolonga cuando existe una afección hepática o renal. Casi 50% del compuesto se excreta intacto por la orina mediante secreción tubular. Las concentraciones urinarias altas de 5-aminoimidazol-4-carboxamida provienen del catabolismo de la dacarbazina, más que de la inhibición de la biosíntesis nueva de purinas.

Usos terapéuticos. En melanomas malignos se administra dacarbazina (DTIC-DOME, otros) en dosis de 3.5 mg/kg/día por vía intravenosa durante un periodo de 10 días, y se repite cada 28 días. De manera alternativa, pueden administrarse 250 mg/m^2/día por cinco días y repetirse cada tres semanas. La extravasación del medicamento puede causar daño tisular (hístico) y dolor intenso.

En la actualidad, la dacarbazina se emplea en regímenes combinados para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Es menos eficaz en el melanoma maligno y sarcomas en adultos.

Toxicidad clínica. La toxicidad de la DTIC incluye náuseas y vómitos en más de 90% de los pacientes; los vómitos ocurren 1 a 3 h después del tratamiento y pueden durar hasta 12 h. La mielosupresión, con leucopenia y trombocitopenia, casi siempre es leve a moderada. Durante el tratamiento con DTIC puede ocurrir un síndrome parecido a la influenza con escalofrío, fiebre, malestar y mialgias. También se han publicado hepatotoxicidad, alopecia, rubor facial, neurotoxicidad y reacciones hematológicas.

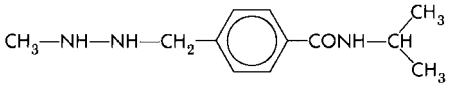
Temozolomida. La temozolomida (TEMODAR) es un triazeno de reciente introducción con actividad importante en individuos con gliomas malignos, en los que constituye el fármaco estándar combinado con radioterapia. Igual que la dacarbazina, la temozolomida forma el metabolito metilante MTIC y destruye células en todas las fases del ciclo celular.

Absorción, destino y excreción. La temozolomida se administra por vía oral y su biodisponibilidad se aproxima al 100%. La concentración máxima del fármaco en plasma llega a 5 μg/ml, o alrededor de 10 μM, alrededor de 1 h después de administrar una dosis de 200 mg, y disminuye con una semivida de eliminación de 1.2 h. El principal metabolito activo MTIC alcanza una concentración máxima en plasma de 150 ng/ml 90 min después de una dosis y disminuye con una semivida de 2 h. Se recupera en la orina poco fármaco intacto y el principal metabolito urinario es la imidazol carboxamida inactiva (Baker *et al.*, 1999). Las farmacocinéticas de la temozolomida son lineales en límites posológicos de 100 a 260 mg/metro cuadrado.

Toxicidad clínica. Los efectos adversos de la temozolomida son similares a los de la dacarbazina (DTIC).

Metilhidrazinas

Procarbazina. Los derivados de la metilhidrazina se sintetizaron durante la búsqueda de inhibidores de neurotransmisores monoamino (Bollag, 1963). Se descubrió que varios compuestos en esta serie tienen actividad anticancerosa, pero sólo la procarbazina (*N*-isopropil-α-(2-metilhidrazino)-*p*-toluamida), un fármaco útil en la enfermedad de Hodgkin y tumores cerebrales malignos, obtuvo un sitio en quimioterapia clínica. La fórmula estructural de la procarbazina es:



PROCARBAZINA

Acción citotóxica. La actividad antineoplásica de la procarbazina se debe a su conversión a especies alquilantes altamente reactivas que metilan el DNA por metabolismo oxidativo hepático mediado por CYP (Erikson *et al.*, 1989; Swaffar *et al.*, 1989). Las vías de activación son complejas y no se comprenden del todo. El primer paso incluye oxidación de la función hidrazínica, que produce el metabolito azo, el cual existe en equilibrio con su tautómero hidrazona. La *N*-oxidación de la azoprocarbazina genera los metabolitos isoméricos benzilazoxi y metilazoxi, el último de los cuales libera una entidad que semeja diazometano, un reactivo metilante potente (Swaffar *et al.*, 1989). Los radicales libres intermedios también pueden participar en la citotoxicidad. La procarbazina activada a menudo causa daño cromosómico que incluye roturas y translocaciones de cromátides, compatibles con sus acciones mutagénicas y carcinogénicas. La exposición a procarbazina causa inhibición de DNA, RNA y de la síntesis de proteína *in vivo.* Cuando se administra la procarbazina como fármaco único, surge rápidamente resistencia. Un mecanismo resulta de la mayor capacidad para reparar la metilación de la guanina por la *vía* de la transferasa de guanina-O^6-alquilo (Souliotis *et al.*, 1990).

Absorción, destino y excreción. Aún no se define por completo la conducta farmacocinética de la procarbazina. Los estudios iniciales mediante técnicas de marcador radiactivo y otros métodos indirectos demostraron que la procarbazina se absorbe con eficiencia en el tubo digestivo y se distribuye con rapidez en el SNC (Oliverio *et al.*, 1964). El medicamento y sus metabolitos se eliminan de manera predominante por la orina, y el principal de ellos es el ácido *N*-isopropil-tereftalámico, que constituye casi 25% de la dosis administrada por vía oral o intravenosa en el ser humano (Oliverio *et al.*, 1964). Métodos espectrométricos de masa identificaron los metabolitos azo, metilazoxi y benzilazoxi del fármaco en el plasma de un paciente con cáncer que se trató con procarbazina oral (Shiba y Weinkam, 1982). Se ha observado una disminución notable de la depuración aparente del medicamento con la administración oral diaria repetida (Shiba y Weinkam, 1982). En pacientes con cáncer cerebral, el uso concurrente de medicamentos anticonvulsivos que inducen CYP hepáticas no alteró de manera significativa la farmacocinética del medicamento original (He *et al.*, 2004). Este hecho sorprende un poco por la función establecida de las CYP en la bioactivación de la procarbazina, y se ha observado que su actividad contra tumores en crecimiento en ratones aumenta significativamente por el tratamiento previo con fármacos que inducen enzimas, incluidos *fenobarbital* y fenitoína (Shiba y Weinkam, 1983).

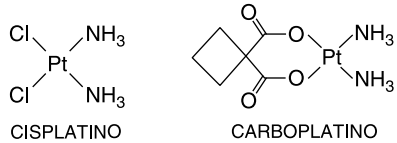
Usos terapéuticos. La dosis de procarbazina (MATULANE) que se recomienda en adultos es de 100 mg/m^2/día durante 10 a 14 días en regímenes combinados. Rara vez se prescribe este medicamento solo. La procarbazina se emplea combinada con mecloretamina, vincristina y prednisona (régimen MOPP) para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (DeVita, 1981). Regímenes alternativos con menos potencial leucemógeno sustituyeron en gran parte al de MOPP. Un hecho de importancia primordial es que la procarbazina carece de resistencia cruzada con otros fármacos alquilantes tipo mostaza. Desde el decenio de 1970 se administra la procarbazina combinada con lomustina y vincristina (el régimen PCV) para el tratamiento de pacientes con tumores primarios del cerebro recién diagnosticados o recurrentes (Grossman, 1997).

Toxicidad clínica. Los efectos tóxicos más comunes incluyen leucopenia y trombocitopenia, que se inician durante la segunda semana de la terapéutica y se revierten en el transcurso de dos semanas sin tratamiento. En la mayoría de los pacientes ocurren síntomas gastrointestinales (GI), como náuseas y vómitos leves; en 5 a 10% de los enfermos se han observado síntomas gastrointestinales y manifestaciones neurológicas y dermatológicas. Se publicaron, asimismo, alteraciones de la conducta. Debido al incremento de los efectos sedantes, es necesario evitar el uso concomitante de depresores del sistema nervioso central (SNC). Dado que la procarbazina es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa, pueden surgir reacciones hipertensivas por su uso concurrente con medicamentos simpaticomiméticos, antidepresores tricíclicos o el consumo de alimentos con un contenido alto de tiramina. La procarbazina tiene acciones parecidas al disulfiram (*véase* cap. 22), y en consecuencia debe evitarse el consumo de alcohol. La procarbazina es altamente carcinogénica, mutagénica y teratogénica, y su empleo en la terapéutica MOPP se acompaña de un 5 a 10% de riesgo de leucemia aguda; el mayor peligro es en individuos que también reciben radioterapia (Tucker *et al.*, 1988). La procarbazina es, asimismo, un fármaco inmunosupresor potente que causa infertilidad, en particular en varones.

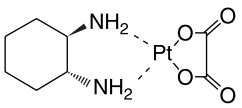
COMPLEJOS DE COORDINACIÓN DE PLATINO

Rosenberg *et al.*, identificaron por primera vez en 1965 los complejos de coordinación de platino como posibles fármacos antiproliferativos. Observaron que el paso de una corriente entre electrodos de platino inhibía la proliferación de *E. coli*. Los efectos inhibidores en la replicación bacteriana se atribuyeron después a la formación de compuestos inorgánicos que contienen platino en presencia de iones amonio y cloruro. El *cis*-diaminodicloro-platino (II) (cisplatino) fue la más activa de estas sustancias en sistemas tumorales experimentales, y se demostró que tiene un gran valor clínico. Desde su descubrimiento, se sintetizaron y estudiaron muchos compuestos que contienen platino. En 1989 se aprobó el carboplatino para el tratamiento de cánceres del ovario, y la FDA aprobó en 2003 el *oxaliplatino* para el cáncer de colon (Ibrahim *et al.*, 2004). Como grupo, estos medicamentos tienen una actividad antineoplásica amplia y en la actualidad constituyen la base para la terapéutica de los cánceres de testículo, ovario, cabeza y cuello, vejiga, esófago, pulmón y colon. Aunque el cisplatino y otros complejos de platino no forman intermedios de ion carbonio como otros medicamentos alquilantes, ni alquilan formalmente DNA, se unen de manera covalente a sitios nucleofílicos en el DNA y comparten muchos atributos farmacológicos que justifican su inclusión en la clase de medicamentos alquilantes.

Química. El cisplatino y el carboplatino son complejos inorgánicos divalentes, hidrosolubles, que contienen platino, en tanto que el oxaliplatino, que no muestra resistencia cruzada en algunos tumores experimentales, es tetravalente. En cada caso, la coordinación de platino divalente o tetravalente con varios aductos orgánicos reduce su toxicidad renal y estabiliza el ion metálico, en comparación con el ion platino divalente inorgánico. Las fórmulas estructurales de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino son:



CISPLATINO CARBOPLATINO



OXALIPLATINO

Mecanismo de acción. El cisplatino, carboplatino y oxaliplatino penetran en las células por difusión y mediante un transportador activo de Cu^{2+} (Kruh, 2003). Dentro de la célula, pueden desplazarse los átomos de cloruro del cisplatino e inactivarse el compuesto directamente por reacción con nucleófilos como los tioles. El cloruro se sustituye por agua y produce una molécula de carga positiva. En la reacción citotóxica primaria, reaccionan a continuación las especies acuosas del fármaco con sitios nucleofílicos en el DNA y en proteínas. La adquisición de agua ("*acuación*") se favorece con las concentraciones bajas de cloruro intracelulares y en la orina. Concentraciones altas de cloruro estabilizan el fármaco, lo que explica la efectividad de la diuresis de cloruro para prevenir nefrotoxicidad (*véase* más adelante en este capítulo). La hidrólisis del carboplatino elimina el grupo bidentado ciclobutanedicarboxilato; esta reacción de activación ocurre con lentitud.

Los complejos de platino pueden reaccionar con DNA y formar enlaces cruzados tanto intracatenario como intercatenario. El N7 de la guanina es un sitio particularmente reactivo que conduce a enlaces cruzados de platino entre guaninas adyacentes en la misma cadena de DNA; también se forman con facilidad enlaces cruzados guanina-adenina y pueden ser críticos para la citotoxicidad (Parker *et al.*, 1991). Se favorece menos la formación de enlaces cruzados intercatenarios. Los aductos de DNA formados por cisplatino inhiben la replicación y transcripción del DNA y conducen a roturas y codificaciones erróneas y, si son reconocidos por p53 y otras proteínas de punto de control, a la inducción de apoptosis. Aunque no se ha confirmado una asociación concluyente entre la formación del aducto de platino-DNA y su eficacia, al parecer la capacidad de los pacientes de formar y conservar aductos de platino es un indicador importante de que habrá respuesta clínica (Reed *et al.*, 1986). Datos preclínicos sugieren que la formación del aducto platino-adenosina-a-guanina puede ser el aducto más crítico en términos de citotoxicidad.

Al parecer, la especificidad del cisplatino con respecto a la fase del ciclo celular difiere entre los tipos de células, aunque los efectos del enlace cruzado son más intensos durante la fase S. El cisplatino es mutagénico, teratogénico y carcinogénico. El uso de quimioterapia basada en cisplatino o carboplatino en mujeres con cáncer del ovario se acompaña de un riesgo cuatro veces mayor de desarrollo de leucemia secundaria (Travis *et al.*, 1999).

Resistencia a los análogos del platino

Aún no se comprenden por completo las causas de la resistencia de células tumorales al cisplatino y sus análogos. La resistencia cruzada con el cisplatino en sistemas tumorales experimentales varía con el análogo. En casi todos los sistemas referidos el carboplatino comparte resistencia cruzada con el cisplatino, no así el oxaliplatino y otros análogos tetravalentes. Varios factores influyen en la sensibilidad al cisplatino en células experimentales, e incluyen acumulación intracelular del fármaco, concentraciones intracelulares de glutatión y otros sulfhidrilos, como metalotioneína, que se unen al medicamento y lo inactivan (Meijer *et al.*, 1990), y los índices de reparación de aductos del DNA (Parker *et al.*, 1991). La reparación de aductos de cisplatino-DNA ocurre a través de la vía de reparación de excisión de nucleótidos (*nucleotide excision repair*, NER) (Reed, 1998). La inhibición o pérdida de NER aumenta la sensibilidad al cisplatino en mujeres con cáncer del ovario (Taniguchi *et al.*, 2003), en tanto que la expresión excesiva de componentes de NER se acompaña de mala respuesta al tratamiento basado en cisplatino en el cáncer pulmonar (Rosell *et al.*, 2003).

Al parecer, la resistencia al cisplatino, pero no al oxaliplatino, es mediada en parte por la pérdida de función en las proteínas de reparación desigual (*mismatch repair*, MMR) (Vaisman *et al.*, 1998). Las proteínas MMR, en particular hMLH1, hMLH2 o hMSH6, reconocen aductos de platino-DNA e inician apoptosis. En algunos estudios, la pérdida de MMR se acompañó de resistencia al cisplatino *in vitro* (Mello, 1996). A través de un suceso dependiente de hMLH1, el cisplatino induce la expresión excesiva de p73, un miembro de la familia p53, al mismo tiempo que una cinasa de tirosina c-ABL, y en consecuencia desencadena apoptosis (Gong *et al.*, 1999). En células con deficiencia de MMR o no capaces de incrementar la cinasa de tirosina c-ABL no se induce apoptosis en respuesta a la exposición a cisplatino. En contraste, para la citotoxicidad del oxaliplatino no se requiere la habilidad de MMR (Fink *et al.*, 1996).

Cuando no se reparan con efectividad los aductos de DNA-platino, las células sensibles no pueden replicar ni transcribir las porciones afectadas de la cadena de DNA. Sin embargo, es evidente que algunas polimerasas de DNA son capaces de derivar los aductos. Aún no se demuestra si estas polimerasas contribuyen a la resistencia. En la levadura se demostró resistencia al cisplatino relacionada con pérdida de la captación activa; se ha descrito la expresión excesiva de los transportadores de expulsión de cobre, ATP7A y ATP7B, y se correlaciona con mala supervivencia después del tratamiento del cáncer de ovario basado en cisplatino (Kruh, 2003).

Cisplatino

Absorción, destino y excreción. Después de la administración intravenosa, el cisplatino tiene una semivida de eliminación inicial del plasma de 25 a 50 min; posteriormente, disminuyen las concentraciones del fármaco total (unido y libre) con una semivida de 24 h o más. Más de 90% del platino en la sangre está unido de manera covalente a proteínas del plasma. La fracción libre (no unida), compuesta de manera predominante por el fármaco original, se elimina en el transcurso de minutos. Se observan concentraciones altas de cisplatino en tejidos renal, hepático, intestinal y testicular, pero penetra muy poco en sistema nervioso central (SNC). Sólo una porción pequeña del fármaco se excreta por los riñones durante las primeras 6 h; a las 24 h se eliminó el 25%, y en el transcurso de cinco días se recupera en la orina hasta 43% de la dosis administrada, principalmente unida de manera covalente a proteínas y péptidos. La excreción biliar o intestinal de cisplatino es mínima.

Usos terapéuticos. El cisplatino (PLATINOL-AQ, otros) sólo se administra por vía intravenosa. La dosis habitual es de 20 mg/m^2/día durante cinco días, 20 a 30 mg semanales por tres a cuatro semanas, o 100 mg/m^2, administrados una vez cada cuatro semanas. *A fin de prevenir toxicidad renal, antes del tratamiento es importante establecer una diuresis de cloruro mediante la venoclisis de 1 a 2 L de solución salina normal.* A continuación, se diluye la cantidad apropiada de cisplatino en una solución de dextrosa y salina y se administra por vía intravenosa en un lapso de 4 a 6 h. Debido a que el aluminio reacciona con el cisplatino y lo inactiva, cuando se prepara o administra el medicamento es importante no utilizar agujas o ningún otro equipo de venoclisis que contenga aluminio.

La combinación de cisplatino con *bleomicina*, etopósido, ifosfamida o *vinblastina* cura a 90% de los pacientes con cáncer testicular. Cuando se utiliza con paclitaxel, el cisplatino induce una respuesta completa en la mayoría de las mujeres con carcinoma del ovario. El cisplatino produce respuestas en cánceres de vejiga, cabeza y cuello, cervix y endometrio; todas las formas de carcinoma del pulmón; carcinomas anales y rectales y neoplasias de la niñez. Como hecho interesante, el fármaco también sensibiliza a las células para radioterapia y mejora el control de tumores de pulmón, esófago y cabeza y cuello, avanzados localmente, cuando se administra en forma concurrente con radiación.

Toxicidad clínica. La nefrotoxicidad inducida por cisplatino se ha anulado en gran parte con la hidratación y diuresis adecuadas antes del tratamiento. La *amifostina* (ETHYOL) es un fármaco citoprotector del tiofosfato indicado para reducir la toxicidad renal que acompaña a la administración repetida de cisplatino. La amifostina es desfosforilada por la fosfatasa alcalina en un metabolito tiol libre con actividad farmacológica. La desfosforilación y captación preferencial más rápidas por tejidos normales origina una concentración más alta del metabolito tiol disponible para eliminar metabolitos reactivos del cisplatino en tejidos normales. La amifostina también se utiliza para reducir la xerostomía en pacientes que se radian por cáncer de cabeza y cuello, en los que la puerta de radiación incluye una porción importante de la glándula parótida. Se publicó una reseña del estado clínico de la amifostina como citoprotector.

La ototoxicidad por cisplatino no se afecta con la diuresis, y se manifiesta por acúfenos y pérdida de la audición de alta frecuencia; puede ser unilateral o bilateral, tiende a ser más frecuente y grave con dosis repetidas y puede ser más intensa en niños. En casi todos los pacientes ocurren náuseas y vómitos importantes que suelen controlarse con antagonistas de la 5-hidroxitriptamina (5-HT_3), antagonistas del receptor de neurocinina-1 (*neurokinin-1*, NK1) y dosis altas de corticosteroides (*véase* cap. 37). En dosis más altas, o después de múltiples ciclos de tratamiento, el cisplatino causa neuropatía motora y sensorial periférica progresiva que puede empeorar después de suspender el medicamento y agravarse con el tratamiento subsecuente o simultáneo con taxanos u otros medicamentos neurotóxicos. El cisplatino causa mielosupresión leve a moderada, con leucopenia y trombocitopenia temporales. La anemia puede ser muy intensa después de múltiples ciclos de tratamiento. Son comunes alteraciones electrolíticas que incluyen hipomagnesemia, hipocalciemia, hipopotasiemia e hipofosfatemia. La hipocalciemia y la hipomagnesemia secundarias a pérdida renal de electrólitos pueden producir tetania si no se tratan. Se recomienda medir rutinariamente las concentraciones de Mg^{2+} en plasma. Los efectos secundarios raros incluyen hiperuricemia, anemia hemolítica y anormalidades cardíacas. En el transcurso de minutos de la administración pueden ocurrir reacciones parecidas a las anafilácticas, caracterizadas por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión, y deben tratarse con la inyección intravenosa de adrenalina y corticosteroides o antihistamínicos. El cisplatino se ha acompañado del desarrollo de AML, por lo general cuatro años o más después del tratamiento.

Carboplatino

Los mecanismos de acción y resistencia y las diversas actividades clínicas del carboplatino (CBDCA, JM-8) son similares a las del cisplatino (*véase* antes en este capítulo). Sin embargo, los dos medicamentos difieren de manera importante en sus propiedades químicas, farmacocinéticas y toxicológicas.

Debido a que el carboplatino es mucho menos reactivo que el cisplatino, la mayor parte del fármaco permanece en plasma en su forma original, no unido a proteínas. Casi todo el medicamento se elimina por *vía* renal, con una semivida en plasma cercana a las 2 h. Una fracción pequeña de platino se une de manera irreversible a proteínas del plasma y desaparece con lentitud, con una semivida de cinco días o más.

El carboplatino se tolera relativamente bien en términos clínicos, con menos náuseas, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que las que acompañan al cisplatino. En lugar de las anteriores, la toxicidad que limita la dosis es mielosupresión, que se manifiesta sobre todo por trombocitopenia.

Al parecer, el carboplatino y el cisplatino tienen la misma eficacia en el tratamiento del cáncer de ovario con citorreducción subóptima, el cáncer de pulmón de célula no pequeña y el cáncer de pulmón de célula pequeña en etapa extensa; sin embargo, el carboplatino puede ser menos eficaz que el cisplatino en cánceres de células germen, cabeza y cuello, y esófago (Go y Adjei, 1999). El carboplatino es una alternativa eficaz para tumores que responden en pacientes que no toleran el cisplatino por deterioro de la función renal, náuseas resistentes, deterioro importante de la audición, o neuropatía, pero es necesario ajustar las dosis según la función renal. Además, puede utilizarse en tratamientos en dosis altas con rescate de médula ósea o células madre periféricas. En pacientes con depuración de creatinina menor de 60 ml/min es necesario ajustar la dosis de carboplatino en proporción con la disminución de creatinina (Van Echo *et al.*, 1989; Calvert *et al.*, 1989; Calvert y Egarin, 2002). A fin de calcular la dosis suele proponerse la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25) \qquad (51\text{-}1)$$

donde el AUC blanco (área bajo la curva de concentración y tiempo en plasma) se encuentra entre 5 y 7 mg/ml/min para una toxicidad aceptable en pacientes que reciben carboplatino como fármaco único (GFR, índice de filtración glomerular [*glomerular filtration rate*]).

El carboplatino (PARAPLATIN) se administra por venoclisis durante 15 min cuando menos, utilizando la fórmula anterior, y se proporciona una vez cada 28 días. En la actualidad, el carboplatino está aprobado por la FDA para utilizarse combinado con paclitaxel o ciclofosfamida en pacientes con cáncer de ovario y pulmón avanzados.

Oxaliplatino

Absorción, destino y excreción. Igual que el cisplatino, el oxaliplatino tiene una semivida muy breve, quizá como resultado de su captación rápida por los tejidos y su reactividad. Las concentraciones máximas en plasma varían de 1 a 1.5 μg platino/ml en pacientes que reciben 80 a 130 mg/m^2 por vía intravenosa y disminuyen posteriormente con una semivida inicial de 0.28 h. Si bien el componente ultrafiltrable tiene una depuración terminal lenta del plasma (semivida de 273 h), casi todas las especies de platino de peso molecular bajo representan productos de degradación inactivos. Estos metabolitos se excretan por el riñón a un ritmo que depende de la depuración de creatinina. Sin embargo, no es necesario ajustar las dosis en pacientes con depuraciones de creatinina mayores de 20 ml/min, ya que la disminución de la función renal no afecta la inactivación química rápida del fármaco ni sus efectos adversos en dosis de 65 a 130 mg/m^2 (Takimoto *et al.*, 2003).

Usos terapéuticos. El oxaliplatino muestra una amplia actividad antitumoral que difiere de la de otros fármacos del platino e incluye cáncer gástrico y colorrectal. Es posible que la efectividad del oxaliplatino en el cáncer colorrectal se deba a sus efectos independientes de la reparación desigual (MMR). Asimismo, suprime la expresión de sintasa de timidilato (*thymidylate synthase*, TS), la enzima blanco de la acción

del 5-fluorouracilo (5-FU), que puede favorecer la sinergia de estos dos medicamentos. Se aprobó combinado con 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Toxicidad clínica. La toxicidad del oxaliplatino que limita la dosis es neuropatía periférica. Una forma aguda suele estimularse por la exposición al frío y manifestarse por parestesias, disestesias, o ambas, en extremidades superiores e inferiores, boca y garganta. Un segundo tipo de neuropatía periférica se relaciona más de cerca con la dosis acumulativa y es similar a la que se observa con el cisplatino; 75% de los pacientes que reciben una dosis acumulativa de 1 560 mg/m^2 sufre cierta neurotoxicidad. La toxicidad hematológica es leve a moderada y las náuseas se controlan bien con antagonistas del receptor 5-HT$_3$ (*véase* cap. 37). El oxaliplatino es inestable en presencia de soluciones de cloruro o alcalinas.

II. ANTIMETABOLITOS

ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

La quimioterapia antifolato ocupa un sitio especial en la historia del tratamiento del cáncer, ya que esta clase de medicamentos proporcionó las primeras remisiones notables, aunque temporales, de leucemias (Farber *et al*., 1948) y la primera curación de un tumor sólido, el coriocarcinoma (Berlin *et al.*, 1963). Estos adelantos proporcionaron un gran impulso al desarrollo de la quimioterapia para cáncer. El interés en los antagonistas del folato aumentó todavía más con el surgimiento del tratamiento combinado curativo de la leucemia linfocítica aguda de la niñez; en esta terapéutica, el metotrexato tuvo una función crucial tanto en el tratamiento sistémico como en la terapéutica intratecal. La introducción de regímenes de dosis altas con "rescate" de los efectos adversos en el huésped mediante el folato reducido, leucovorín (ácido folínico, factor citrovorum, tetrahidrofolato de 5-formilo, FH_4 de N^5-formilo), aumentaron todavía más la efectividad de este medicamento en linfomas tanto sistémicos como del SNC, sarcoma osteogénico y leucemia. En fecha más reciente, se demostró que es útil el *pemetrexed*, un análogo que difiere del metotrexato en sus propiedades de transporte y sitios de acción, en el tratamiento del mesotelioma y el cáncer de pulmón.

El reconocimiento de que el metotrexato, un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato, también inhibe directamente las enzimas dependientes de folato de la síntesis nueva de purina y timidilato centró la atención en la creación de análogos antifolato dirigidos específicamente a estas otras enzimas dependientes del folato (fig. 51-7). El reemplazo de los nitrógenos N5, N8, o ambos, del anillo de pteridina y del nitrógeno N10 del puente entre los anillos de pteridina y benzoato del folato, y asimismo varias sustituciones de cadenas laterales, originaron una serie de nuevos inhibidores. Estos nuevos fármacos tienen mayor capacidad para transportarse al interior de células tumorales y ejercer su principal efecto inhibidor en la sintasa de timidilato (*raltitrexed*, TOMUDEX),

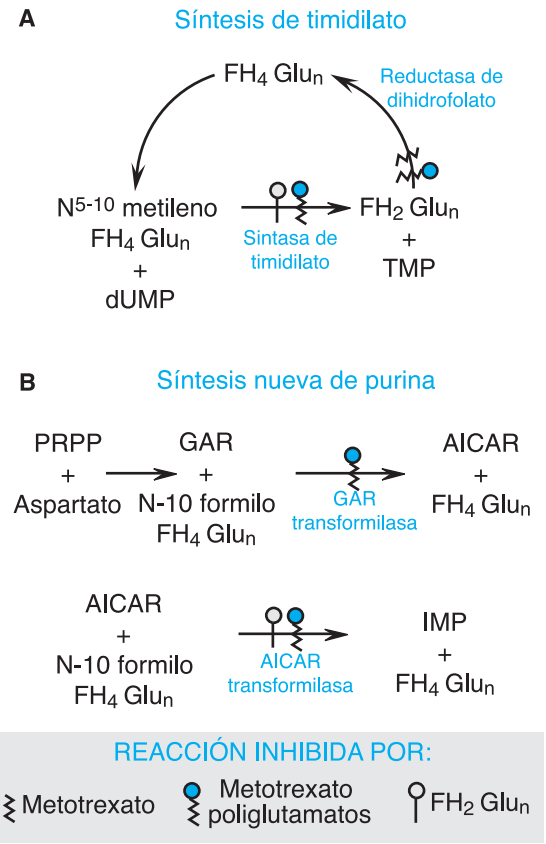


Figura 51-7. ***Sitios de acción del metotrexato y sus poliglutamatos.*** AICAR; carboxamida de aminoimidazol *(aminoimidazole carboxamide);* TMP, monofosfato de timidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH_2Glu_n, poliglutamato de dihidrofolato; FH_4Glu_n, poliglutamato de tetrahidrofolato; GAR, ribonucleótido de glicinamida *(glycinamide ribonucleotide);* IMP, monofosfato de inosina *(inosine monophosphate);* PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato *(5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate).*

que son los pasos iniciales en la biosíntesis de purina *(lometrexol)*, o ambos (el antifolato con múltiples blancos, pemetrexed) (Vogelzang *et al.*, 2003).

Aparte de su actividad antineoplásica, el metotrexato también se utiliza con beneficio en la terapéutica de la psoriasis (*véase* cap. 62). Además, el metotrexato inhibe reacciones inmunitarias de mediación celular y se utiliza como un medicamento inmunosupresor que suprime la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea alogénica y de órganos y para el tratamiento de dermatomiositis, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Crohn (*véanse* caps. 38 y 52).

Relación entre estructura y actividad. El ácido fólico es un factor dietético esencial. Se convierte mediante reducción enzimática en una serie de cofactores de tetrahidrofolato que proporcionan grupos carbono para la síntesis de precursores de DNA (timidilato y purina) y RNA (purinas). En el capítulo 53 se describen con más amplitud las funciones biológicas y las aplicaciones terapéuticas del ácido fólico.

El principal blanco del metotrexato es la enzima reductasa de dihidrofolato (*dihydrofolate reductase*, DHFR) (fig. 51-7). La inhibición de la DHFR origina agotamiento parcial de los cofactores de tetrahidrofolato (ácidos tetrahidrofólicos de 5-10 metileno y de N-10 formilo)

necesarios para la síntesis respectiva de timidilato y purinas. Además, igual que sus equivalentes fisiológicos (los folatos), el metotrexato se convierte en una serie de poliglutamatos (MTX-PG) tanto en células normales como en las tumorales. Estos MTX-PG constituyen una forma intracelular de depósito de folatos y análogos del folato, y aumentan de manera notable la potencia inhibidora del análogo para sitios adicionales, incluyendo la sintasa de timidilato (TS) y dos enzimas iniciales en la vía de biosíntesis de la purina (fig. 51-7). Por último, los poliglutamatos del ácido dihidrofólico que se acumulan en las células antes de la reacción de la DHFR bloqueada también actúan como inhibidores de la TS y otras enzimas (fig. 51-7) (Allegra *et al.*, 1987b). La potencia relativa de los inhibidores de la DHFR para bloquear enzimas de diferentes especies es variable. Se identificaron agentes que tienen poco efecto en la enzima del ser humano, pero poseen una actividad potente contra infecciones bacterianas y parasitarias (*véanse* comentarios sobre *trimetoprim*, cap. 43; *pirimetamina*, cap. 39). En contraste, el metotrexato es un inhibidor eficaz de la DHFR en todas las especies investigadas. Estudios cristalográficos revelaron la base estructural para la elevada afinidad del metotrexato por la DHFR (Blakley y Sorrentino, 1998) y la especificidad de especies de los diversos inhibidores de la DHFR (Matthews *et al.*, 1985).

Debido a que el ácido fólico y muchos de sus análogos son polares, cruzan mal la barrera hematoencefálica y requieren mecanismos de transporte específicos para penetrar en las células de mamíferos (Elwood, 1989). En estas últimas se observan tres sistemas de transporte de internalización de folato: 1) un receptor de folato con alta afinidad por ácido fólico pero capacidad muy reducida para transportar metotrexato y otros análogos (Elwood, 1989); 2) el transportador reducido de folato, la principal proteína de transporte de metotrexato, raltitrexed, pemetrexed y casi todos los análogos (Westerhof *et al.*, 1995), y 3) un transportador mal caracterizado que es activo a un pH bajo. La importancia del transporte para determinar la sensibilidad al fármaco se ilustra por la expresión muy alta del transportador de folato reducido en el subtipo hiperdiploide de leucemia linfoblástica aguda, debido a la presencia de múltiples copias del cromosoma 21, en las que reside su gen; estas células tienen una sensibilidad extrema al metotrexato (Pui *et al.*, 2004). Una vez que se encuentra en la célula, añade a la molécula más residuos glutamilo la enzima sintetasa de folilpoliglutamato. Se han identificado poliglutamatos de metotrexato intracelulares hasta con seis residuos glutamilo. Debido a que estos poliglutamatos más altos están cargados intensamente y cruzan mal, si acaso, las membranas celulares, la poliglutamación sirve como un mecanismo de atrapamiento y explicaría la retención prolongada de metotrexato en el epitelio coriónico (en donde es un abortifaciente poderoso), en tumores derivados de este tejido, como las células del coriocarcinoma, y en tejidos normales sometidos a toxicidad acumulativa del fármaco, como el hígado. Los folatos poliglutamilados y los análogos tienen una afinidad sustancialmente mayor que la forma monoglutamato por las enzimas dependientes de folato necesarias para la síntesis de purina y timidilato, y tienen una afinidad cuando menos igual por la enzima reductasa de dihidrofolato (DHFR).

Se identificaron nuevos antagonistas del folato que son mejores sustratos para el portador de folato reducido. Al parecer, el pemetrexed ofrece ventajas importantes en quimioterapia clínica (*véase* más adelante en este capítulo). En un intento por derivar el sistema de transporte de membrana obligatorio y facilitar la penetración de la barrera hematoencefálica, también se sintetizaron antagonistas del folato liposoluble. El trimetrexato (NEUTREXIN) (fig. 51-8) fue uno de los primeros en que se valoró la actividad clínica. El análogo tiene una actividad antitumoral moderada, principalmente combinado con rescate mediante leucovorín. Sin embargo, es beneficioso en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci (Pneumocystis carinii)* (Allegra *et al.*, 1987a), en la que el leucovorín proporciona el rescate diferencial del huésped pero no del parásito.

El nuevo análogo más importante del folato, MTA o pemetrexed (ALIMTA) (fig. 51-8), es un análogo pirrol-pirimidina del folato (Taylor *et al.*, 1992). Se transporta ávidamente al interior de las células por el portador de folato reducido, pero también puede penetrar por una actividad única de transporte de folato observada en las líneas de células de mesotelioma (Wang *et al.*, 2002). Se convierte fácilmente en poliglutamatos que inhiben la TS y la transformilasa de ribonucleótido glicinamida y, asimismo, la reductasa de dihidrofolato. Mostró actividad en cáncer de colon, mesotelioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas, y se aprobó para el tratamiento del mesotelioma (Vogelzang *et al.*, 2003).

Mecanismo de acción. A fin de funcionar como un cofactor en reacciones de transferencia de un carbono, la DHFR debe reducir primero el folato en tetrahidrofolato (FH_4). Se añaden enzimáticamente al FH_4 fragmentos de un carbón en varias configuraciones y a continuación pueden transferirse en reacciones de síntesis específicas. En un paso metabólico fundamental catalizado por la TS (fig. 51-7), se convierte el monofosfato de desoxiuridina (*deoxyuridine monophosphate*, dUMP) en monofosfato de timidina (*thymidine monophosphate*, TMP), un componente esencial del DNA. En esta reacción, se transfiere un grupo de un carbón al dUMP del FH_4 de 5,10-metileno y se oxida el cofactor de folato reducido en dihidrofolato (FH_2). A fin de actuar de nuevo como un cofactor, es necesario que se reduzca el FH_2 en FH_4 mediante la enzima reductasa de dihidrofolato (DHFR). Los inhibidores, como el metotrexato, con una afinidad alta por la DHFR (K_i de aproximadamente 0.01 a 0.2 nM) impiden la formación de FH_4 y permiten una acumulación inmensa del sustrato inhibidor tóxico, poliglutamato de FH_2, antes de la reacción bloqueada. Se suprimen las reacciones de transferencia de un carbono cruciales para la síntesis nueva de nucleótidos de purina y timidilato, con interrupción subsecuente de la síntesis de DNA y RNA. Los efectos tóxicos del metotrexato pueden suprimirse con la administración de leucovorín, una coenzima de folato completamente reducida, que llena el fondo común intracelular de cofactores de tetrahidrofolato.

Igual que la mayor parte de los antimetabolitos, el metotrexato sólo es parcialmente selectivo para células tumorales, y tóxico en todas las células normales en división rápida, como las del epitelio intestinal y la médula ósea. Los antagonistas del folato destruyen células durante la fase S del ciclo celular y son muy eficaces cuando las células están proliferando rápidamente.

El pemetrexed y sus poliglutamatos tienen un espectro de acciones bioquímicas un poco diferente. Igual que el metotrexato, inhibe la DHFR, pero como un poliglutamato, incluso con mayor potencia que la formiltransferasa de ribonucleótido de glicinamida (GART) y la sintasa de timidilato (TS). A diferencia del metotrexato, produce poco cambio en el fondo común de folatos reducidos, lo que indica que predominan los sitios distales de inhibición (TS y GART). También difiere su forma de agotamiento de desoxinucleótido, según estudios en líneas celulares, con poco efecto en el trifosfato de desoxiadenosina (*deoxyadenosine triphosphate*, dATP), un perfil más característico de la inhibición primaria de la TS (Chen *et al.*, 1998). Igual que el metotrexato, induce p53 y detiene el ciclo celular, pero al parecer este efecto no depende de la inducción de p21 corriente abajo.

Mecanismos de resistencia a los antifolatos. En sistemas experimentales, diferentes mecanismos bioquímicos de resistencia adquirida al metotrexato afectan cada paso conocido de la acción del metotrexato e incluyen: 1) deterioro del transporte de metotrexato al interior de las células (Assaraf *et al.*, 2003; Trippett *et al.*, 1992), 2) producción de formas alteradas de DHFR con menor afinidad por el inhibidor (Srimatkandada *et al.*, 1989); 3) aumento de las concentraciones de DHFR intracelular a través de amplificación génica o regulación génica alterada (Matherly *et al.*, 1997); 4) disminución de la capacidad para sintetizar poliglutamatos de metotrexato (Li *et al.*, 1992) y 5) aumento de la expresión de un transportador de expulsión de fármacos, de la clase de la MRP (proteína de resistencia a múltiples fármacos [*multidrug resistance protein*]) (Stashenko *et al.*, 1980).

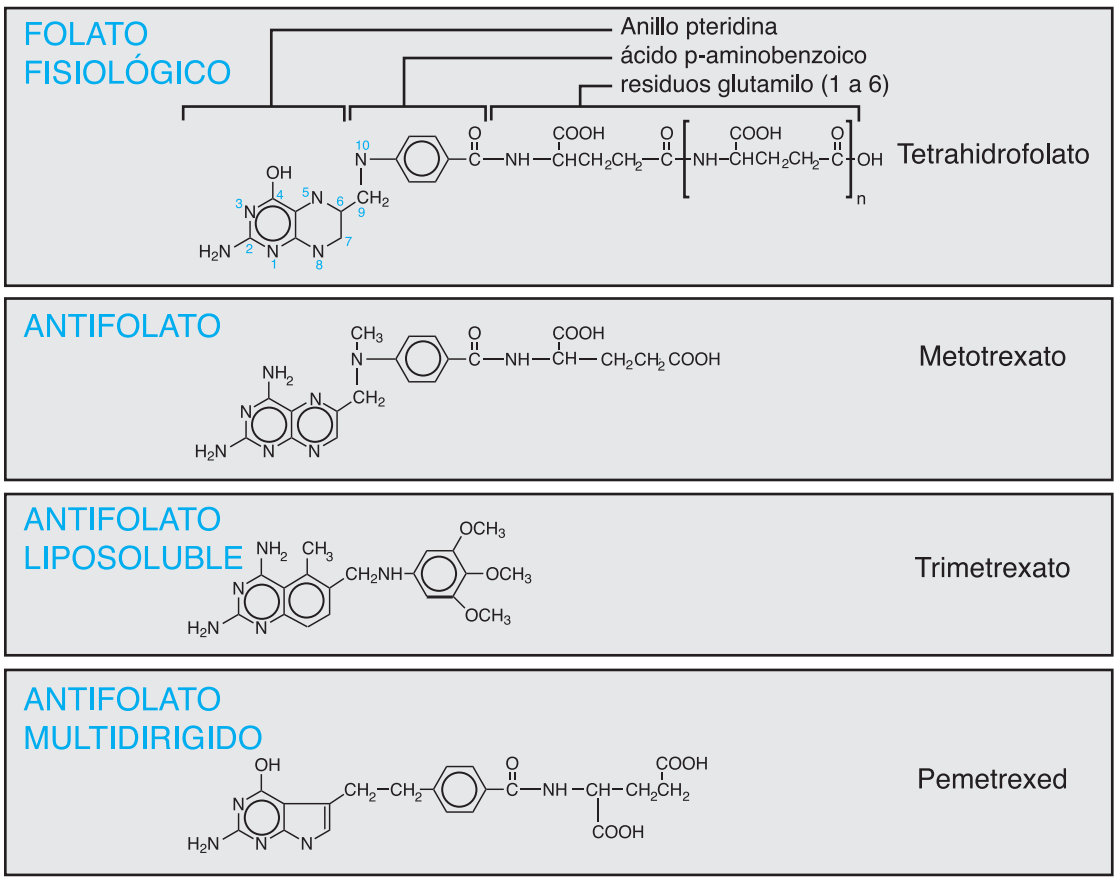


Figura 51-8. ***Bases de estructura y actividad para la acción antifolato.***

Las concentraciones de DHFR en células leucémicas aumentan en el transcurso de 24 h del tratamiento de pacientes con metotrexato; esto indica probablemente la inducción de nueva síntesis enzimática. La DHFR no unida puede unirse a su propio mensaje e inhibir la eficiencia traduccional de su propia síntesis, en tanto que el complejo DHFR-MTX es ineficaz para bloquear la traducción de la DHFR. Con periodos de exposición al fármaco más prolongados, surgen poblaciones de células tumorales que contienen concentraciones notablemente mayores de DHFR. Estas células incluyen múltiples copias génicas de tal enzima, sea en cromosomas diminutos dobles inestables mitóticamente (elementos extracromosómicos formados por amplificación de genes de DHFR en respuesta al tratamiento con metotrexato) o en regiones o amplicones cromosómicos de tinción homogénea, integrados establemente. Identificada primero como una explicación de la resistencia al metotrexato (Schimke *et al.*, 1978), la amplificación génica de una proteína blanco se relacionó con la resistencia a muchos fármacos antitumorales, incluidos 5-fluorouracilo y *pentostatina* (2′-desoxicoformicina) (Stark y Wahl, 1984) y se ha observado en pacientes con cáncer de pulmón (Curt *et al.*, 1985) y leucemia (Goker *et al.*, 1995).

Para superar la resistencia, dosis altas de metotrexato pueden permitir la penetración del fármaco en células con transporte defectuoso, así como la acumulación intracelular de metotrexato en concentraciones que inactivan valores altos de la enzima reductasa de dihidrofolato (DHFR).

Aún no se comprende por completo la resistencia al pemetrexed. En diversas líneas celulares, al parecer la resistencia a este fármaco proviene de la amplificación de TS, cambios en las vías de biosíntesis de purina, o ambos (Schultz *et al.*, 1999).

Toxicidad general y acción citotóxica. Los principales efectos tóxicos del metotrexato y otros antagonistas del folato que se utilizan en quimioterapia de cáncer se observan en células en división rápida de la médula ósea y el epitelio gastrointestinal (GI). La mucositis, mielosupresión y trombocitopenia llegan al máximo cinco a 10 días después de administrar el medicamento y, excepto en los casos en que se altera la excreción del fármaco, posteriormente se revierten con rapidez.

Además de sus efectos adversos agudos, el metotrexato puede causar neumonitis, caracterizada por infiltrados inflamatorios dispersos que se revierten cuando se suspende el medicamento. En algunos casos puede administrarse de nuevo el medicamento sin efectos adversos. La causa no es claramente alérgica.

Un segundo efecto adverso de particular importancia en la administración prolongada a enfermos con psoriasis o artritis reumatoide es fibrosis y cirrosis hepáticas. El incremento de la fibrosis portal hepática se detecta con mayor frecuencia que en pacientes testigo después de seis meses o más tiempo de tratamiento oral continuo de la psoriasis con metotrexato. Cuando ocurre es indispensable suspender el medicamento. Después de la administración de dosis altas se detecta en suero un aumento agudo, reversible, de enzimas hepáticas, pero rara vez se acompaña de alteraciones permanentes.

Los antagonistas del ácido fólico son tóxicos para embriones en desarrollo. El metotrexato es muy eficaz cuando se administra con el análogo de prostaglandina *misoprostol*, para inducir abortos en el primer trimestre del embarazo (Hausknecht, 1995).

Absorción, destino y excreción. El metotrexato se absorbe fácilmente en el tubo digestivo en dosis menores de 25 mg/m^2, pero dosis mayores

se absorben de manera incompleta y siempre se administran por vía intravenosa. Con dosis de 25 a 100 mg/m^2, se obtienen concentraciones máximas en plasma de 1 a 10 μM, y de 0.1 a 1 mM con venoclisis en dosis altas de 1.5 a 20 g/m^2. Después de la administración intravenosa, el medicamento desaparece del plasma en forma trifásica (Sonneveld *et al.*, 1986). La fase de distribución rápida va seguida de una segunda fase, que indica depuración renal (semivida de 2 a 3 h aproximadamente). Una tercera fase tiene una semivida cercana a 8 a 10 h. Si se prolonga indebidamente esta fase terminal de desaparición debido a insuficiencia renal, puede causar los principales efectos adversos del medicamento en médula ósea, epitelio GI y piel. La distribución del metotrexato en espacios corporales, como cavidad pleural o peritoneal, es lenta. Sin embargo, si se expanden estos últimos (p. ej., en la ascitis o el derrame pleural), pueden actuar como un sitio de almacenamiento y liberación lenta del fármaco, con el aumento prolongado resultante de las concentraciones en plasma y efectos adversos más graves.

Cerca del 50% del metotrexato se une a proteínas del plasma y puede ser desplazado de la albúmina por varios medicamentos, que incluyen sulfonamidas, salicilatos, *tetraciclina, cloranfenicol* y fenitoína; es necesario tener cautela si se administran estos fármacos de manera concomitante. Hasta 90% de una dosis administrada se excreta sin modificar por la orina en el transcurso de 48 h, principalmente en las primeras 8 a 12 h. También se excreta por las heces una cantidad pequeña de metotrexato. El metabolismo de este último suele ser mínimo en el ser humano. Sin embargo, después de dosis altas se detectan con facilidad metabolitos, que incluyen 7-hidroximetotrexato que es potencialmente nefrotóxico. La excreción renal del metotrexato se lleva a cabo por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. En consecuencia, el uso concurrente de medicamentos que reducen el flujo sanguíneo renal (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos), que son nefrotóxicos (como el cisplatino) o que son ácidos orgánicos débiles (p. ej., *aspirina* o *piperacilina*) suele retardar la eliminación del fármaco y originar mielosupresión grave (Thyss *et al.*, 1986). Es necesario tener precauciones especiales en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. En estos enfermos debe ajustarse la dosis en proporción a las disminuciones de la función renal y, si es posible, evitarse regímenes de dosis altas.

El metotrexato se retiene en forma de poliglutamatos por periodos prolongados; por ejemplo, durante semanas en los riñones y varios meses en el hígado.

Es importante destacar que las concentraciones de metotrexato en LCR sólo son el 3% de las de la circulación sistémica en estado constante; en consecuencia, probablemente con los regímenes posológicos estándar no se destruyen las células neoplásicas en el sistema nervioso central (SNC). Cuando se administran dosis altas de metotrexato (>1.5 g/m^2; *véase* más adelante en este capítulo), es posible obtener en SNC concentraciones citotóxicas de este medicamento.

La farmacogenética puede influir en la respuesta a los antifolatos y en sus efectos adversos. La sustitución C677T en la reductasa de metilentetrahidrofolato reduce la actividad de la enzima que genera metilentetrahidrofolato, el cofactor para la TS y, en consecuencia, aumenta la toxicidad del metotrexato (Pullarkat *et al.*, 2001). La presencia de este polimorfismo en células leucémicas confiere mayor sensibilidad al metotrexato y también podría modular la toxicidad y el efecto terapéutico del pemetrexed, un inhibidor predominante de la sintasa de timidilato (TS). Asimismo, los polimorfismos en la región promotora de la TS rigen la eficiencia de la traducción de este mensaje, y al determinar las concentraciones intracelulares de la TS modulan la respuesta y la toxicidad tanto de los antifolatos (Pui *et al.*, 2004) como de las fluoropirimidinas (Pullarkat *et al.*, 2001).

Usos terapéuticos. El metotrexato (*ametopterina* RHEUMATREX, TREXALL y otros) se ha utilizado en el tratamiento de la psoriasis grave, incapacitante, en dosis de 2.5 mg por vía oral durante cinco días, seguidas de un periodo de reposo cuando menos de dos días, o 10 a 25 mg por vía intravenosa semanalmente. También se administra de manera intermitente en dosis bajas a fin de inducir la remisión en artritis reumatoide resistente (Hoffmeister, 1983). Para utilizarlo en estos trastornos no neoplásicos, un requisito previo es conocer muy bien su farmacología y su potencial tóxico.

El metotrexato es un medicamento fundamental en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (ALL) en niños. Tiene un gran valor para inducir la remisión y consolidación, administrado en dosis altas, y conservar las remisiones de esta enfermedad muy fácil de curar. Para la terapéutica de sostén, se administra de manera intermitente en dosis de 30 mg/m^2 por vía intramuscular semanalmente divididas en dos dosis o en "pulsos" de dos días de 175 a 525 mg/m^2 a intervalos mensuales. El resultado final del tratamiento en niños se correlaciona inversamente con el índice de depuración del medicamento. Durante la venoclisis de metotrexato, los valores altos en estado estable se acompañan de una tasa de recaídas más baja de la leucemia (Pui *et al.*, 2004). Este medicamento tiene un valor limitado en las variedades de leucemias que se observan en adultos, excepto para la terapéutica y prevención de la meningitis leucémica. Se ha administrado metotrexato por vía intratecal para el tratamiento o la profilaxia de leucemia o linfoma meníngeo y para la terapéutica de la carcinomatosis meníngea. Esta vía de administración permite obtener concentraciones altas de metotrexato en LCR, y también es eficaz en pacientes cuya enfermedad sistémica se tornó resistente al metotrexato. La dosis intratecal que se recomienda en todos los pacientes mayores de tres años de edad es de 12 mg (Bleyer, 1978), que se repite cada cuatro días hasta que ya no se observan células malignas en líquido cefalorraquídeo (LCR). Puede administrarse leucovorín a fin de contrarrestar los efectos adversos del metotrexato que escapa a la circulación sistémica, aunque por lo general no es necesario. Debido a que el metotrexato administrado en el espacio lumbar se distribuye mal sobre las convexidades cerebrales, el medicamento puede ser más eficaz cuando se administra a través de un reservorio intraventricular de Ommaya. El metotrexato tiene un valor establecido en el coriocarcinoma y en tumores trofoblásticos relacionados en mujeres; se obtiene la curación en cerca de 75% de los casos avanzados que se tratan de manera secuencial con metotrexato y *dactinomicina* y en más del 90% cuando se establece el diagnóstico temprano. En el tratamiento del coriocarcinoma, se administra vía intramuscular 1 mg/kg de metotrexato cada tercer día por cuatro dosis, alternando con leucovorín (0.1 mg/kg cada tercer día). Se repiten los cursos a intervalos de tres semanas, si lo permiten los efectos adversos, y se utilizan los títulos de gonadotropina coriónica humana β urinaria como guía de persistencia de la enfermedad.

Asimismo, se observan efectos beneficiosos en el tratamiento combinado de los linfomas de Burkitt y otros no Hodgkin, y el metotrexato es un componente de los regímenes para carcinomas de mama, cabeza y cuello, ovario y vejiga. El metotrexato en dosis altas con rescate mediante leucovorín (*high-dose methotrexate with leucovorin rescue,*

HDM-L) es un componente del régimen estándar para el tratamiento coadyuvante del osteosarcoma, proporciona una tasa alta de respuestas completas en linfomas del SNC y es parte de la terapéutica curativa estándar de la ALL de la niñez. Pueden utilizarse venoclisis de dosis relativamente grandes de metotrexato durante 6 a 72 h cada dos a cuatro semanas (de 1 a 7.5 g/m^2 o más), pero sólo cuando se utiliza rescate con leucovorín. Estos regímenes producen concentraciones citotóxicas del medicamento en LCR y protegen contra la meningitis leucémica. Un régimen típico incluye venoclisis de 7.5 g/m^2 de metotrexato durante 6 h, seguidas de leucovorín en dosis de 15 mg/m^2 cada 6 h por siete dosis, con el objeto de rescatar células normales a fin de prevenir efectos adversos. También se utilizan otros regímenes posológicos.

La administración de HDM-L conlleva la posibilidad de causar toxicidad renal, relacionada probablemente con precipitación del medicamento, un ácido débil, en el líquido tubular ácido. En consecuencia, antes de administrar el fármaco se requieren hidratación y alcalinización enérgicos del pH urinario. Las dosis altas de metotrexato y rescate con leucovorín (HDM-L) sólo deben utilizarlas clínicos con experiencia familiarizados con regímenes de hidratación y que tienen acceso a laboratorios que vigilan las concentraciones de metotrexato en plasma. Si los valores de este último 48 h después de administrar el medicamento son de 1 μM o mayores, es necesario proporcionar dosis más altas (100 mg/m^2) de leucovorín hasta que disminuya la concentración de metotrexato en plasma a un valor de 50 nM (Stoller *et al.*, 1997). Con la hidratación y alcalinización urinaria apropiados, y en pacientes con función renal normal, la incidencia de nefrotoxicidad consecutiva a HDM-L se aproxima al 2% (Widemann *et al.*, 2004). En enfermos que se tornan oligúricos, es ineficaz la hemodiálisis intermitente para reducir las concentraciones de metotrexato. La hemodiálisis de flujo continuo puede eliminar el medicamento a un ritmo aproximado de 50% del de la depuración en pacientes con función renal intacta (Wall *et al.*, 1996). De manera alternativa, puede obtenerse una enzima segmentadora de metotrexato, carboxipeptidasa G2, del Cancer Therapy Evaluation Program en el National Cancer Institute. Cuando se administra por vía intravenosa, depura rápidamente el medicamento (DeAngelis *et al.*, 1996). En el transcurso de 5 a 15 min de administrar la enzima disminuyen 99% o más las concentraciones de metotrexato en plasma, con un rebote insignificante. También se valoró en forma limitada la carboxipeptidasa G2 como rescate único para dosis altas de metotrexato, sin leucovorín, y fue eficaz. La administración sistémica de carboxipeptidasa G2 tiene poco efecto en las concentraciones de metotrexato en líquido cefaloraquídeo.

En la actualidad, la única indicación de pemetrexed aprobada por la FDA es para el tratamiento de segunda línea del mesotelioma; sin embargo, también se utiliza en el cáncer de pulmón de célula no pequeña resistente. Se publicaron resultados prometedores en este uso de primera línea con cisplatino en ambos tumores (Scagliotti *et al.*, 2003; Manegold, 2004).

Toxicidades clínicas. Como se comentó, las toxicidades primarias de los antifolatos afectan la médula ósea y el epitelio intestinal. Estos pacientes pueden tener el riesgo de hemorragia espontánea o infección que pone en peligro la vida, y tal vez requieran transfusión profiláctica de plaquetas y antibióticos de amplio espectro si tienen fiebre. Los efectos secundarios suelen revertirse por completo en el transcurso de dos semanas, pero es posible que ocurra mielosupresión prolongada en pacientes con disfunción renal en quienes se retarda la excreción del medicamento. La dosis de metotrexato (y probablemente de pemetrexed) debe reducirse en proporción con cualquier disminución de la depuración de creatinina.

Otros efectos adversos del metotrexato incluyen alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial, nefrotoxicidad, oogénesis o espermatogénesis defectuosas, aborto y teratogénesis. Un hallazgo constante con el metotrexato en dosis altas es el aumento de enzimas hepáticas, pero suele ser reversible. Por otra parte, en dosis bajas este medicamento puede causar cirrosis después del tratamiento continuo por tiempo prolongado, como en pacientes con psoriasis. La administración intratecal de metotrexato produce con frecuencia meningismo y una respuesta inflamatoria en líquido cefalorraquídeo (LCR). Rara vez ocurren convulsiones, coma y muerte. El leucovorín no revierte la neurotoxicidad.

Los efectos adversos del pemetrexed son iguales a los del metotrexato, con la característica adicional de un exantema eritematoso y pruriginoso prominente en 40% de los pacientes. La *dexametasona,* en dosis de 4 mg dos veces al día, en los días −1, 0 y +1, disminuye notablemente esta toxicidad. La mielosupresión grave e impredecible con pemetrexed, que se observa sobre todo en individuos con homocistinemia preexistente y que posiblemente indica una carencia de folato, se evita en gran parte con la administración concurrente de dosis bajas de *ácido fólico*, 350 a 1 000 mg/día, comenzando una a dos semanas antes del pemetrexed y continuándolas en tanto se administra el medicamento. Con la primera dosis de pemetrexed se administra vitamina B_{12} intramuscular (1 mg) a fin de corregir una posible carencia de la misma. No se ha comprobado que estas dosis pequeñas de folato y B_{12} alteren el efecto terapéutico (Scagliotti *et al.*, 2003).

ANÁLOGOS DE LA PIRIMIDINA

Como clase, los antimetabolitos incluyen un grupo diverso de fármacos que inhiben las funciones del RNA y DNA en diversas formas. Algunos, como las fluoropirimidinas y los análogos de la base purina (6-mercaptopurina y *6-tioguanina*), inhiben la síntesis de precursores esenciales del DNA. Otros, en particular la citidina y los análogos del nucleósido de adenosina, se incorporan en el DNA y bloquean su alargamiento adicional y función. Otros efectos metabólicos de estos análogos pueden contribuir a su citotoxicidad e incluso su capacidad para inducir diferenciación.

A fin de comprender la función de estos fármacos, es conveniente repasar la nomenclatura de las bases de DNA y sus intermedios metabólicos. En la figura 51-9 se muestran cuatro formas de bases de DNA; incluyen dos pirimidinas, timina y citosina; y dos purinas, guanina y adenina. La composición de las bases del RNA difiere porque incorpora uracilo en lugar de timina. El uracilo puede servir como un precursor del monofosfato de desoxitimidina; en el paso final de esta conversión, la TS añade un grupo metilo a la posición 5 del monofosfato de desoxiuridina. Las células pueden elaborar estas bases por primera vez y convertirlas en sus trifosfatos de desoxinucleósido (*deoxynucleoside triphosphates*, dNTP) activos. Los dNTP actúan a continuación como sustratos de la polimerasa de DNA y se enlazan en uniones éster 3′-5′ fosfato para formar cadenas de DNA; su secuencia de bases proporciona el código para las secuencias subsecuentes del RNA y proteínas.

Como una alternativa de la síntesis de las nuevas moléculas precursoras, las células pueden salvar bases libres o sus desoxinucleósidos (fig. 51-9), que se encuentran en la circulación sistémica, posiblemente los productos de degradación del DNA. Las células pueden captar ciertas bases, como uracilo, guanina y sus análogos, y convertirlas intracelularmente en (desoxi) nucleótidos por la adición de grupos desoxirri-

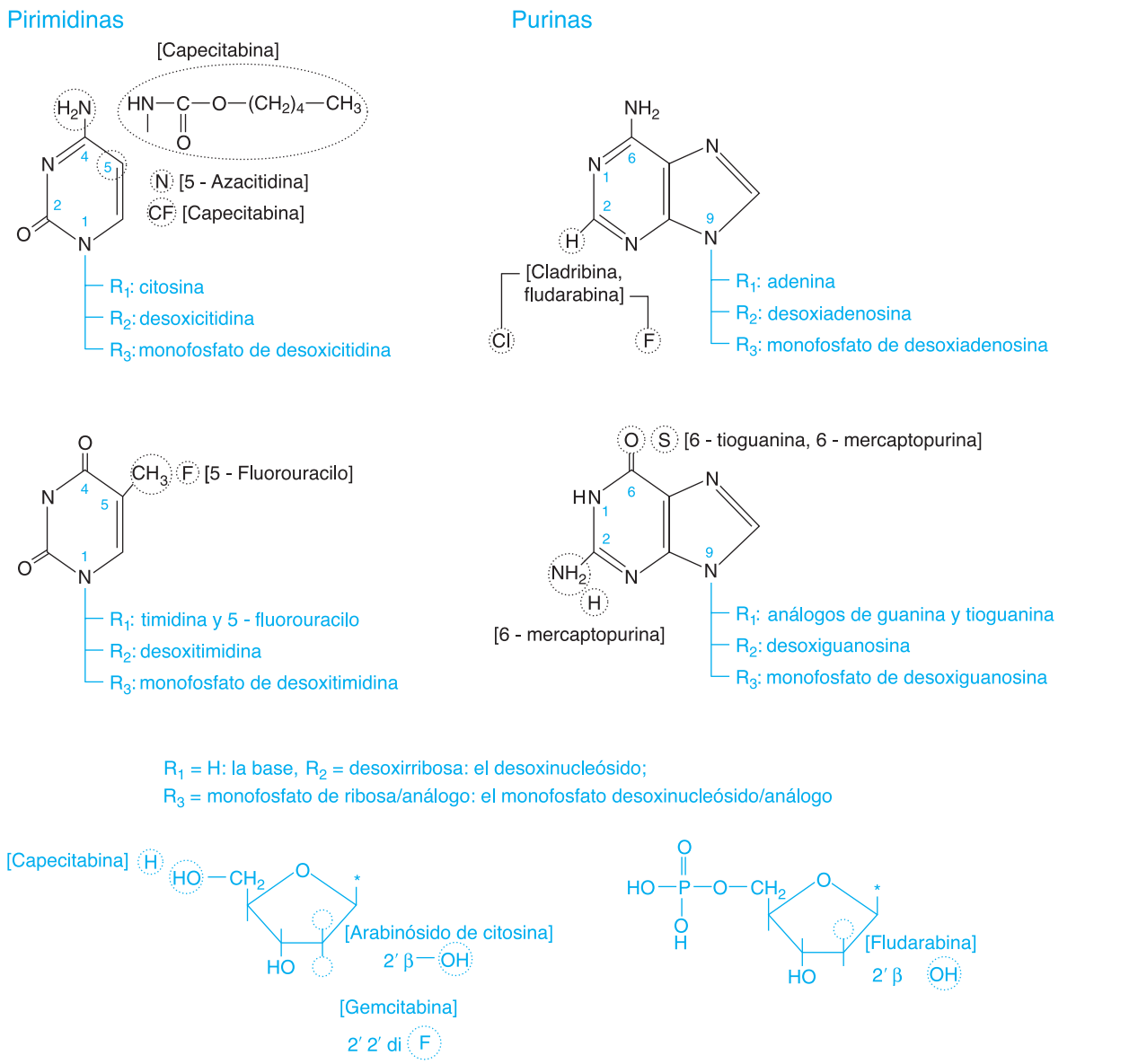


Figura 51-9. ***Estructuras químicas de las cuatro bases incorporadas en el DNA y sus análogos.*** En esta figura se muestran las estructuras químicas de las cuatro bases que se incorporan en el DNA, así como las diversas modificaciones que se observan en análogos que actúan como fármacos quimioterapéuticos citotóxicos. Estas modificaciones no sólo incluyen sustituciones en las bases sino también cambios en el anillo desoxirribosa al que se unen las bases (indicado por el *asterisco*). Algunos compuestos, como capecitabina y fludarabina, contienen múltiples sustituciones. Otros, por ejemplo 5-azacitidina, tienen ribosa en lugar de desoxirribosa en R_2. En el texto se comenta la justificación para estas sustituciones y su efecto en la síntesis y función del ácido desoxirribonucleico.

bosa y fosfato. Otras bases, que incluyen citosina, timina y adenina, no pueden ser activadas por células de mamíferos, que carecen de la capacidad de añadir los grupos ribosa o desoxirribosa necesarios para estas bases particulares; sin embargo, los desoxinucleósidos preformados que contienen un enlace desoxirribosa con citosina o adenina se transportan fácilmente al interior de las células y se activan por conversión en desoxinucleósidos por cinasas intracelulares.

Las limitaciones de la captación y conversión celulares en trifosfatos activos determinan la forma en que se sintetizaron análogos específicos, variando de análogos base como 5-FU a nucleósidos como arabinósido de citosina, e incluso en nucleótidos como fosfato de fludarabina. Los análogos uracilo y guanina, que contienen sustituciones en la misma base, son captados eficientemente en el interior de las células y convertidos en trifosfatos de desoxinucleósido (dNTP). Algunos son medicamentos útiles, como el 5-FU o la 6-tioguanina. Debido a su incapacidad para activar bases citosina o adenina, los análogos de la citosina y la adenina se sintetizan como nucleósidos, en cuya forma (p. ej., *arabinósido de citosina*

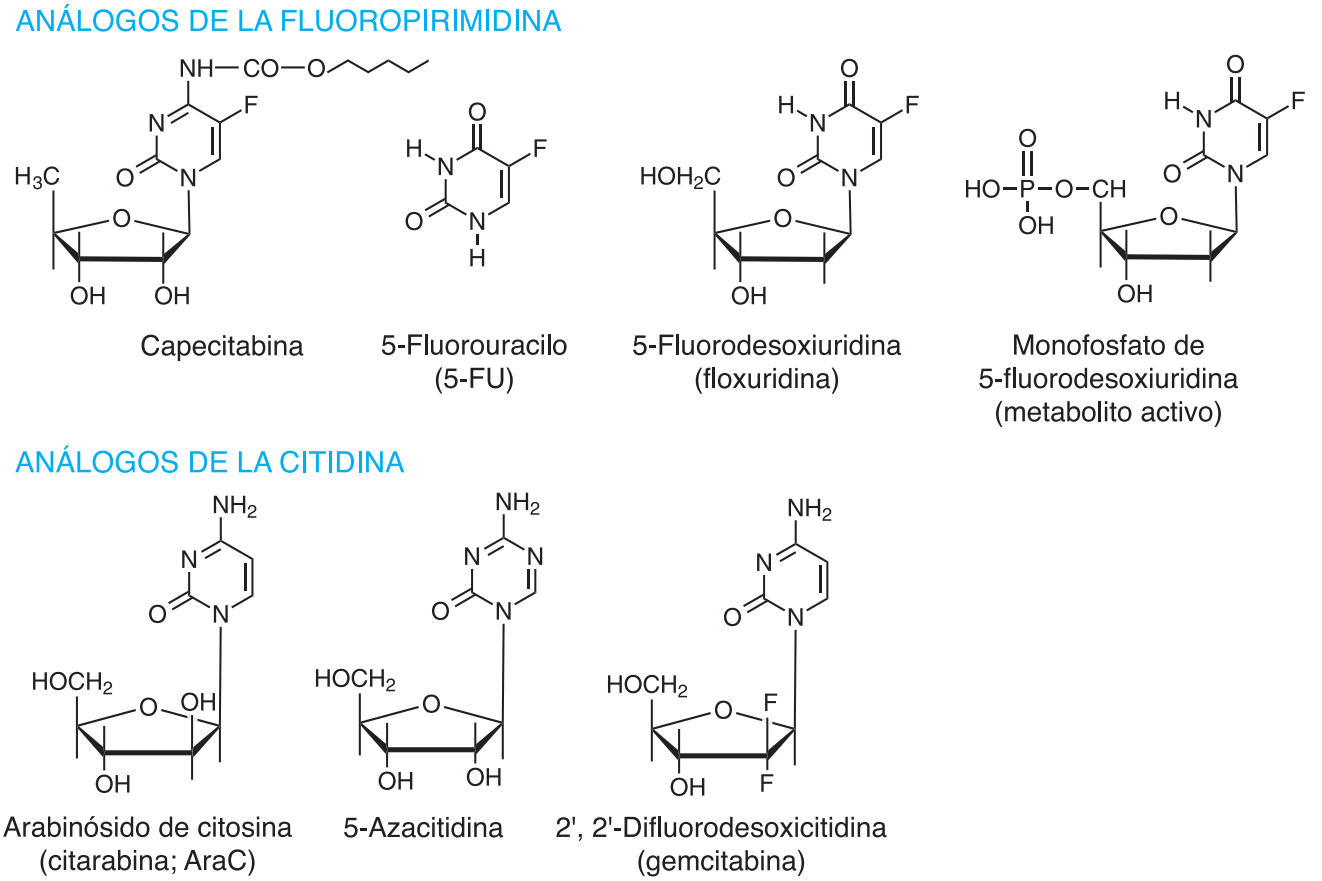


Figura 51-10. ***Estructuras de análogos de la pirimidina.***

[*citarabina;* Ara-C] y *gemcitabina*) se transportan con facilidad al interior de las células y son convertidos por cinasas en dNTP activos (fig. 51-10). El *fosfato de fludarabina*, un nucléotido, se desfosforila rápidamente en el plasma y libera el nucleósido que es captado con facilidad por células. Los análogos pueden diferir de las bases fisiológicas por alteraciones en el anillo purina o pirimidina o modificación del azúcar unido a la base, como en el arabinósido Ara-C, o alterando la base y el azúcar, como en el fosfato de fludarabina.

Mecanismos generales de acción de los antimetabolitos de la pirimidina. Los fármacos de esta clase mejor caracterizados son las pirimidinas halogenadas, un grupo que incluye fluorouracilo (5-fluorouracilo o 5-FU), *floxuridina* (5-fluro-2′-desoxiuridina, o 5-FUdR) e *idoxuridina* (5-yoduro-oxiuridina) (*véase* cap. 49). Si se comparan los radicales de van der Waals de los diversos sustituyentes de la posición 5, la dimensión del átomo de fluoruro semeja a la del hidrógeno, en tanto que las de los átomos de bromo y yodo son más grandes y de un tamaño cercano al grupo metilo. En consecuencia, la yododesoxiuridina se comporta como un análogo de la timidina y su principal acción biológica proviene de su fosforilación e incorporación final en el DNA en lugar del timidilato. En el 5-FU, el flúor más pequeño en la posición 5 permite que la molécula simule bioquímicamente uracilo. Sin embargo, la unión flúor-carbono es mucho más intensa que la de C-H e impide la metilación de la posición 5 de 5-FU por la sintasa de timidilato. En lugar de ello, en presencia del cofactor fisiológico tetrahidrofolato de 5,10-metileno, la fluoropirimidina bloquea la enzima en un estado inhibido e impide la síntesis de timidilato, un precursor necesario del ácido desoxirribonucleico.

A la clínica han llegado varios análogos del 5-FU. El más importante de ellos es la *capecitabina* (N4-pentoxicarbonil-5′-desoxi-5-fluorocitidina) (fig. 51-10), un medicamento activo contra cánceres de colon y mama. Este fármaco de administración oral se convierte en 5′-desoxi-5-fluorocitidina por actividad de la carboxilesterasa en hígado y otros tejidos normales y malignos. Desde este punto, se convierte en 5′-desoxi-fluorodesoxiuridina por la desaminasa de citidina ubicua. El paso final en esta activación ocurre cuando la fosforilasa de timidina elimina por segmentación el azúcar 5′-desoxi, dejando 5-FU intracelular. Los tumores con actividad de fosforilasa de timidina alta parecen particularmente susceptibles a este medicamento (Ishikawa *et al.*, 1998).

Los análogos de la citidina también son fármacos antitumorales potentes. Los nucleótidos en RNA y DNA contienen ribosa y 2′-desoxirribosa, respectivamente. El reemplazo de la ribosa de la citidina con arabinosa proporcionó un fármaco quimioterapéutico útil, la citarabina (Ara-C). Como se observa en la figura 51-10, el grupo hidroxilo en Ara-C está unido al carbono 2′ en la configuración β, o hacia arriba, en comparación con la posición α, o hacia abajo, del 2′-hidroxilo en la ribosa. El análogo de la arabinosa se reconoce enzimáticamente como un 2′-desoxirribósido; se fosforila en un trifosfato nucleósido que compite con el trifosfato de desoxicitidina (*deoxycytidine triphosphate*, dCTP) para incorporarse en el DNA (Chabner, 2001). Cuando se incorpora en el DNA, bloquea el alargamiento de la cadena de DNA y su función de plantilla.

Se han valorado extensamente en clínica otros análogos de la citidina. La *azacitidina* (5-azacitidina) y su desoxianálogo, *decitabina*,

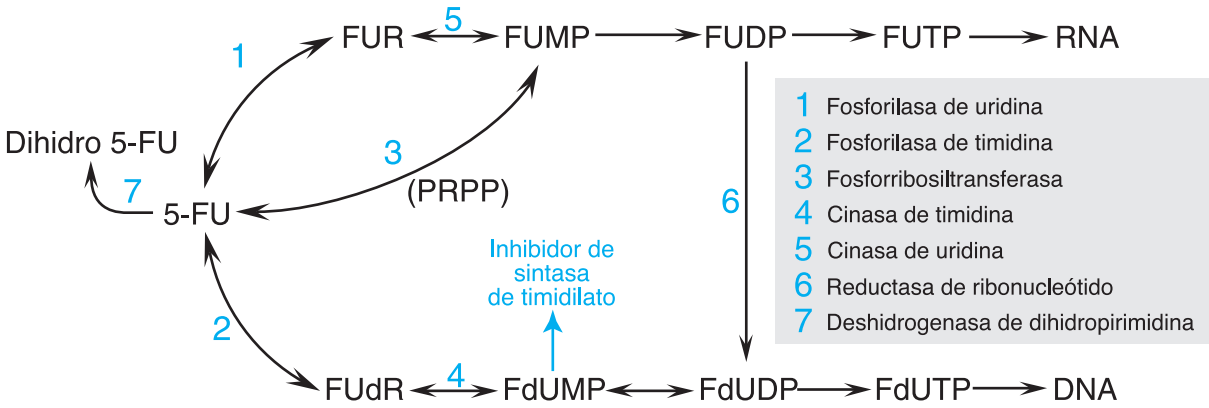


Figura 51-11. ***Vías de activación del 5-fluorouracilo (5-FU) y la 5-floxuridina (FUR).*** FUDP, difosfato de floxuridina; FUMP, monofosfato de floxuridina; FUTP, trifosfato de floxuridina; FUdR; fluorodesoxiuridina; FdUDP, difosfato de fluorodesoxiuridina; FdUMP, monofosfato de fluorodesoxiuridina; FdUTP, trifosfato de fluorodesoxiuridina; PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato.

inhiben la metiltransferasa de DNA. Tienen acciones antileucémicas, así como de diferenciación. Un análogo más reciente, 2′-2′-difluorodesoxicitidina (gemcitabina) (fig. 51-10), se incorpora en el DNA e inhibe el alargamiento de cadenas de DNA recién formadas. Su actividad es beneficiosa en varios tumores sólidos del ser humano, incluyendo cáncer pancreático, pulmonar y ovárico.

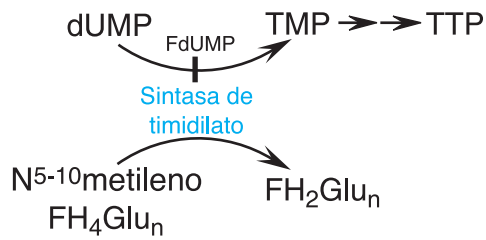
Fluorouracilo y floxuridina (fluorodesoxiuridina)

Mecanismo de acción. El fluorouracilo (5-FU) requiere su conversión enzimática en nucleótido (ribosilación y fosforilación) a fin de ejercer su actividad citotóxica (fig. 51-11). Se dispone de varias vías para la formación de monofosfato de floxuridina (*floxuridine monophosphate,* FUMP). El 5-FU puede convertirse en fluorouridina por la fosforilasa de uridina, y luego en FUMP por la cinasa de uridina, o reaccionar directamente con el 5-fosforribosil-1-pirofosfato (*5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate,* PRPP), en una reacción catalizada por la de fosforibosiltransferasa de orotato, para formar monofosfato de floxuridina (FUMP). Hay muchas vías metabólicas disponibles para este último. Puede incorporarse en el RNA como trifosfato FUTP. Una secuencia de reacción alternativa crucial para la actividad antineoplásica incluye la reducción del FUDP por la reductasa de ribonucleótido a nivel del desoxinucleótido y la formación de monofosfato de fluorodesoxiuridina (*fluorodeoxyuridine monophosphate,* FdUMP). El 5-FU también puede convertirse por la fosforilasa de timidina en la fluorodesoxiuridina desoxirribósido (FUdR) y a continuación por la cinasa de timidina en monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), un inhibidor potente de la síntesis de timidilato. Esta vía metabólica compleja para la generación de FdUMP puede derivarse por la administración de floxuridina (fluorodesoxiuridina; FUdR), que se convierte directamente en FdUMP por la cinasa de timidina. En la práctica clínica rara vez se utiliza fluorodesoxiuridina desoxirribósido.

La interacción entre FdUMP y TS bloquea la síntesis de trifosfato de timidina (*thymidine triphosphate,* TTP), un constituyente necesario del DNA (fig. 51-12). El cofactor folato, 5,10-metilentetrahidrofolato, y FdUMP forman un complejo ternario enlazado en forma covalente con la sintasa de timidilato (TS). Este complejo inhibido semeja el estado de transición que se forma durante la reacción enzimática normal cuando se convierte dUMP en timidilato. Si bien el complejo fisiológico de TS-folato-dUMP progresa a la síntesis de timidilato por transferencia del grupo metileno y dos átomos de hidrógeno de folato en dUMP, esta reacción es bloqueada en el complejo inhibido de TS-FdUMP-folato por la estabilidad de la unión flúor-carbono en FdUMP; esto da por resultado inhibición sostenida de la enzima (Santi *et al.,* 1974).

El 5-FU también se incorpora tanto en RNA como en DNA. En células tratadas con 5-FU, se incorporan tanto trifosfato de fluorodesoxiuridina (*fluorodeoxyuridine triphosphate,* FdUTP) como trifosfato de desoxiuridina (*deoxyuridine triphosphate,* dUTP) (el sustrato que se acumula antes de la reacción de sintasa de timidilato bloqueada) en el DNA en lugar del TTP fisiológico agotado. Aún no se aclara la importancia de la incorporación de FdUTP y dUTP en el DNA (Canman *et al.,* 1993). Al parecer, la incorporación de desoxiuridilato, fluorodesoxiuridilato, o ambos, en el DNA iniciaría la acción del proceso de reparación de excisión, que puede dar por resultado la rotura de la cadena de DNA porque la reparación de esta última requiere TTP, pero no existe este sustrato como resultado de la inhibición de la sintasa de timidilato. La incorporación de 5-FU en el RNA también causa toxicidad debido a las importantes repercusiones tanto en el procesamiento como en las funciones del RNA (Danenberg *et al.,* 1990).

Se identificaron varios mecanismos bioquímicos que se relacionan con resistencia a los efectos citotóxicos del 5-FU o la FUdR. Estos me-



Otras acciones de nucleótidos 5-FU:
- Inhibición del procesamiento de RNA
- Incorporación en el DNA

Figura 51-12. ***Sitios de acción del 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-fosfato (5-FdUMP).*** 5-FU, 5-fluorouracilo; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; TMP, monofosfato de timidina; TTP, trifosfato de timidina; FdUMP, monofosfato de fluorodesoxiuridina; FH_2Glu_n, poliglutamato de dihidrofolato; FH_4Glu_n, poliglutamato de tetrahidrofolato.

canismos incluyen pérdida o disminución de la actividad de las enzimas necesarias para la activación de 5-FU, amplificación de la TS (Washtein, 1982) y mutación de la TS a una forma que no es inhibida por FdUMP (Barbour *et al.*, 1990).

Tanto estudios experimentales como clínicos apoyan la correlación importante de la respuesta a 5-FU con valores bajos de las enzimas de degradación deshidrogenasa de dihidrouracilo y fosforilasa de timidina, y un valor de expresión bajo de TS (Van Triest *et al.*, 2000). Las concentraciones de TS se controlan muy bien por un mecanismo de retroalimentación autorregulador en el que la enzima no unida interactúa con su propio mRNA e inhibe la eficiencia de su traducción, lo que proporciona la modulación rápida de la TS necesaria para la división celular. Cuando se une TS a FdUMP, se suprime la inhibición de la traducción y aumentan los valores de TS libre, con lo que se restablece la síntesis de timidina. En consecuencia, la autorregulación de la TS puede ser un mecanismo importante por el que se tornan insensibles las células malignas a los efectos del 5-FU (Chu *et al.*, 1991).

Algunas células malignas no tienen concentraciones suficientes de 5,10-metilentetrahidrofolato, y en consecuencia no pueden formar concentraciones máximas del complejo ternario inhibido con sintasa de timidilato (TS). En estudios clínicos, la adición de folato exógeno en forma de 5-formiltetrahidrofolato (leucovorín) aumentó la formación del complejo y mejoró las respuestas al 5-FU (Grogan *et al.*, 1993). Aún no se aclara el grado de contribución de estos mecanismos a la resistencia clínica al 5-FU y sus derivados.

Además del leucovorín, se han combinado varios otros fármacos con 5-FU en un intento por mejorar la actividad citotóxica mediante modulación bioquímica. El metotrexato, por inhibición de la síntesis de purina e incremento de los fondos comunes celulares de PRPP, aumenta la activación del 5-FU e incrementa la actividad antitumoral de este último cuando se administra antes, pero no después, del 5-FU. En estudios clínicos, la combinación de cisplatino y 5-FU proporcionó respuestas impresionantes en tumores de las vías respiratorias y digestivas superiores, pero no se comprende bien la base molecular de su interacción (Grem, 2001). En el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico se utiliza a menudo oxaliplatino con 5-FU y leucovorín. Aún no se aclara por completo el mecanismo que produce el efecto clínico sinérgico de la adición de oxaliplatino al 5-fluorouracilo (5-FU). Estudios experimentales indican que es posible que el oxaliplatino inhiba el catabolismo del 5-FU, tal vez por supresión de la deshidrogenasa de dihidropirimidina (Fischel *et al.*, 2002). Además, el oxaliplatino también puede inhibir la expresión de la sintasa de timidilato (TS). Tal vez la interacción más importante es el incremento de la radiación por fluoropirimidinas, cuya base aún no se aclara. El 5-FU con radiación simultánea es un tratamiento curativo del cáncer anal y mejora el control local de tumores en cabeza y cuello y los cánceres cervical, rectal, gastroesofágico y pancreático.

Absorción, destino y excreción. El 5-FU se administra por vía parenteral, ya que su absorción consecutiva a la administración oral del medicamento es impredecible e incompleta. La degradación metabólica ocurre en muchos tejidos, en particular el hígado. El 5-FU se inactiva por reducción del anillo pirimidina; esta reacción la lleva a cabo la deshidrogenasa de dihidropirimidina (*dihydropyrimidine dehydrogenase*, DPD), que se localiza en hígado, mucosa intestinal, células tumorales y otros tejidos. La deficiencia hereditaria de esta enzima conduce a una sensibilidad mucho mayor al medicamento (Milano *et al.*, 1999). Las pocas personas que carecen por completo de esta enzima pueden sufrir toxicidad farmacológica después de dosis convencionales del medicamento. La deficiencia de DPD puede detectarse mediante valoraciones enzimáticas o moleculares utilizando glóbulos blancos periféricos o determinando en plasma la relación del 5-FU con su metabolito, 5-fluoruro-5,6-dihidrouracilo, que se degrada finalmente en β-fluoro-alanina.

La administración intravenosa rápida de 5-FU produce concentraciones en plasma de 0.1 a 1 mM; la depuración en plasma es rápida (semivida de 10 a 20 min). La eliminación urinaria de una dosis aislada de 5-FU administrada por vía intravenosa sólo es de 5 a 10% en 24 h. Aunque el hígado contiene concentraciones altas de DPD, no es necesario modificar las dosis en pacientes con disfunción hepática, posiblemente por degradación del medicamento en sitios extrahepáticos o el gran exceso de esta enzima en el hígado. Cuando se administra 5-FU por venoclisis continua durante 24 a 120 h, se obtienen concentraciones en plasma entre 0.5 y 8 μM. El 5-FU pasa al LCR en cantidades mínimas. Después de dosis convencionales, se conservan concentraciones mayores de 0.01 μM hasta 12 h (Grem, 2001).

La capecitabina se absorbe bien cuando se administra por vía oral. Se desesterifica y desamina con rapidez y produce concentraciones altas en plasma de 5′-desoxifluorodesoxiuridina (5′-dFdU), que desaparece con una semivida de 1 h aproximadamente. Las concentraciones de 5-FU son menores del 10% de las de 5′-dFdU, y llegan a un máximo de 0.3 mg/L o 1 μM a las 2 h. La conversión de 5′-dFdU en 5-FU por la fosforilasa de timidina ocurre en hígado, tejidos periféricos y tumores. La disfunción hepática retarda la conversión del compuesto original en 5′-dFdU y 5-FU, pero no tiene un efecto consistente en la toxicidad (Twelves *et al.*, 1999).

Usos terapéuticos. ***5′-fluorouracilo.*** El 5-fluorouracilo produce respuestas parciales en 10 a 20% de los pacientes con carcinomas metastásicos de colon, del tubo digestivo alto y de mama. La administración de 5-FU combinado con leucovorín como coadyuvante se acompaña de una ventaja en la supervivencia de pacientes con cánceres colorrectales y gástricos.

En individuos con riesgo promedio, en buen estado nutricional y función hemopoyética adecuada, se utilizan en el régimen de posología semanal 500 a 600 mg/m^2 con leucovorín una vez a la semana durante seis de ocho semanas. En otros regímenes se administran dosis diarias de 500 mg/m^2 durante cinco días, que se repiten en ciclos mensuales. Cuando se administra con leucovorín, es necesario reducir las dosis diarias de 5-FU por cinco días a 375 a 425 mg/m^2 por mucositis y diarrea. Cada vez se utiliza más el 5-FU en una dosis de carga bisemanal seguida de una venoclisis continua en un lapso de 48 h, un programa que se acompaña de menos efectos adversos totales, así como de índices superiores de respuesta y supervivencia sin progresión en pacientes con cáncer de colon metastásico (De Gramont *et al.*, 1998).

Floxuridina (FUdR). La FUdR (fluorodesoxiuridina; FUDR) se administra principalmente por infusión continua en la arteria hepática para el tratamiento del carcinoma metastásico de colon o después de la resección de metástasis hepáticas (Kemeny *et al.*, 1999); el índice de respuestas con esta infusión es de 40 a 50%, o el doble de la que se observa con la administración intravenosa. Pueden utilizarse la infusión arterial intrahepática durante 14 a 21 días con toxicidad sistémica mínima. Sin embargo, existe un riesgo importante de esclerosis biliar si se emplea esta vía para múltiples ciclos de tratamiento. Es necesario suspender la terapéutica a la primera manifestación de toxicidad (por lo general, estomatitis o diarrea) porque los efectos máximos de supresión de la médula ósea y toxicidad intestinal no serán evidentes sino hasta siete a 14 días después.

Capecitabina (XELODA). Este fármaco lo aprobó la FDA para el tratamiento de: 1) cáncer metastásico de mama en pacientes que no respondieron a un régimen de paclitaxel y un antibiótico de la antraciclina; 2) cáncer metastásico de mama cuando se utiliza combinado con *docetaxel* en pacientes que recibieron con anterioridad un régimen que contenía antraciclina, y 3) cáncer colorrectal metastásico en

quienes es preferible la monoterapia con fluoropirimidina. La dosis que se recomienda es de 2 500 mg/m^2/día, administrados por vía oral, divididos en dos dosis con alimento durante dos semanas, seguidos de un periodo de reposo de una semana. A continuación se repite este ciclo dos veces más.

Terapéuticas combinadas. Se observan índices de respuesta más altos cuando se administra 5-FU combinado con otros medicamentos, como ciclofosfamida y metotrexato (cáncer de mama), cisplatino (cáncer de cabeza y cuello) y oxaliplatino o irinotecán en el cáncer de colon. La combinación de 5-FU y oxaliplatino o irinotecán constituye en la actualidad el tratamiento de primera línea estándar para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (Goldberg, 2004). El uso de 5-FU en regímenes combinados mejoró la supervivencia en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1988) y con oxaliplatino y leucovorín en el cáncer colorrectal (Andre, 2004). El 5-FU también es un sensibilizador potente de la radiación. Se han publicado, asimismo, efectos beneficiosos cuando se combina con radiación en cánceres de esófago, estómago, páncreas, cervix, ano, y cabeza y cuello. El 5-FU se utiliza en forma generalizada con resultados muy favorables para el tratamiento tópico de queratosis premalignas de la piel y múltiples carcinomas superficiales de células basales.

Toxicidades clínicas. Las manifestaciones clínicas de toxicidad por 5-FU y floxuridina son similares, y puede ser difícil anticiparlas porque aparecen tardíamente. Los primeros síntomas indeseables durante el curso del tratamiento son anorexia y náuseas, que van seguidos de estomatitis y diarrea que constituyen signos de advertencia seguros de que se ha administrado una dosis suficiente. Ocurren ulceraciones mucosas en la totalidad del tubo digestivo que pueden originar diarrea fulminante, choque y muerte, en particular en pacientes con deficiencia de deshidrogenasa de dihidropiridina (DPD). Los principales efectos tóxicos de regímenes con dosis en bolo se deben a la acción mielosupresora del 5-FU. La leucopenia mínima aparece entre los días nueve y 14 de la primera inyección del fármaco. También pueden ocurrir trombocitopenia y anemia. Es posible observar pérdida de pelo, que en ocasiones progresa hasta alopecia total, alteraciones en las uñas, dermatitis, así como aumento de la pigmentación y atrofia de la piel. Puede ocurrir, asimismo, el síndrome mano-pie, que consiste en eritema, descamación, dolor y sensibilidad al tacto de las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se han publicado manifestaciones neurológicas, incluyendo un síndrome cerebeloso agudo, y se ha observado mielopatía después de la administración intratecal de 5-FU. También puede surgir toxicidad cardíaca, en particular dolor torácico agudo con pruebas de isquemia en el electrocardiograma. En general, ocurren con menor frecuencia mielosupresión, mucositis y diarrea con los regímenes de venoclisis que con los de bolo, en tanto que se observa más comúnmente el síndrome mano-pie con los regímenes de venoclisis que con los de bolo. Los índices terapéuticos bajos de estos fármacos resaltan la necesidad de una supervisión muy hábil por médicos familiarizados con la acción de las pirimidinas fluoradas y los posibles peligros de la quimioterapia.

La capecitabina causa un espectro de toxicidad muy similar al del 5-FU (diarrea, mielosupresión), pero ocurre con mayor frecuencia el síndrome mano-pie, y tal vez sea necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento.

ANÁLOGOS DE LA CITIDINA

Citarabina (arabinósido de citosina; Ara-C)

La citarabina (1-β-D-arabinofuranosilcitosina; Ara-C) es el antimetabolito más importante utilizado en el tratamiento de la leucemia mielocítica aguda (AML). Es el fármaco aislado más eficaz para inducir la remisión de esta enfermedad.

Mecanismo de acción. Este compuesto es un análogo de la 2′-desoxicitidina con el 2′-hidroxilo en una posición *trans* con el 3′-hidroxilo del azúcar, como se muestra en la figura 51-9. El 2′-hidroxilo impide la rotación de la base pirimidina alrededor del enlace nucleosídico e interfiere con el apiñamiento de bases.

La Ara-C penetra en las células mediante un proceso mediado por portador compartido por nucleósidos fisiológicos. Varios portadores candidato llevan los nucleósidos al interior de las células. En lactantes y adultos con ALL y en la translocación MLL t(4;11), son particularmente eficaces dosis altas de Ara-C; en estos pacientes, se expresa altamente el transportador de nucleósidos, hENT1 (Pui *et al.*, 2004), y su expresión se correlaciona con la sensibilidad al Ara-C. La inhibición de hENT1 mediante ribósido de nitrobenzilmercaptopurina (*nitrobenzylmercaptopurine riboside*, NBMPR) previene los efectos adversos de Ara-C tanto en células de ALL como de leucemia mielocítica aguda (AML). Cuando las concentraciones extracelulares del fármaco son mayores de 10 μM (valores que se alcanzan con dosis altas de Ara-C), el transportador de nucleósido ya no limita la acumulación del fármaco y el limitante del ritmo es ahora el metabolismo intracelular en un trifosfato.

Igual que la mayor parte de las purinas y los antimetabolitos de la pirimidina, Ara-C debe "activarse" por conversión en el nucleótido 5′-monofosfato (Ara-CMP [*monophosphate*]), una reacción catalizada por cinasa de desoxicitidina. A continuación, Ara-CMP puede reaccionar con cinasas de desoxinucleótido apropiadas para formar los difosfatos y trifosfatos (Ara-CDP [*diphosphates*] y Ara-CTP [*triphosphates*]). Ara-CTP compite con el sustrato fisiológico desoxicitidina 5′-trifosfato (dCTP) para la incorporación en el DNA mediante polimerasas de DNA. El residuo Ara-CMP incorporado es un inhibidor potente de la polimerasa de DNA, tanto en la replicación como la reparación. La inhibición de la síntesis de DNA se correlaciona con el Ara-C total incorporado en el DNA. En consecuencia, la incorporación de unas cinco moléculas de Ara-C por 10^4 bases de DNA disminuye la clonogenicidad celular alrededor del 50% (Kufe *et al.*, 1984).

Ara-C induce la diferenciación terminal de células leucémicas en cultivos de tejido, un efecto que se acompaña de una disminución de la expresión del oncogén c-*myc* (Bianchi Scarra *et al.*, 1986). Estos cambios en la morfología, diferenciación y expresión del oncogén ocurren cuando las concentraciones son mayores del umbral de citotoxicidad, y es posible que simplemente representen una lesión terminal de las células. Sin embargo, el análisis molecular de especímenes de médula ósea de algunos pacientes leucémicos en remisión después del tratamiento con Ara-C, reveló persistencia de marcadores leucémicos, lo que sugiere que pudo haber ocurrido diferenciación.

Aún no se comprende por completo la contribución de cada una de las acciones anteriores a la muerte celular causada por Ara-C. En células tratadas con este último se observa fragmentación del DNA, y hay pruebas citológicas y bioquímicas de apoptosis tanto en tejidos tumorales como normales (Smets, 1994).

La exposición a Ara-C activa un sistema complejo de señales intracelulares secundarias que determinan si sobrevive una célula o se somete a apoptosis. Activa el factor de transcripción AP-1 y estimula la formación de ceramida, un inductor potente de apoptosis. Por otra parte, favorece un incremento de proteincinasa (*protein kinase*, PKC)

y del factor de respuesta de daño celular NF-κB en células leucémicas. Por último, el grado de expresión de proteínas BCL-2 y BCL-X_L se correlaciona con la sensibilidad relativa a Ara-C (Ibrado *et al*., 1996). En consecuencia, es posible que las acciones letales dependan de sus efectos relativos en las vías de respuesta proapoptótica y de daño.

Además del transporte y los factores bioquímicos que determinan la respuesta, las propiedades cinéticas celulares tienen una influencia importante en los resultados del tratamiento con Ara-C. Es probable que se requiera inhibición continua de la síntesis de DNA por el tiempo equivalente cuando menos a un ciclo celular a fin de exponer a las células durante la fase S, o de síntesis de DNA, del ciclo. El tiempo medio de ciclo de las células de la leucemia mielocítica aguda es de uno a dos días. El intervalo óptimo entre las dosis en bolo de Ara-C es de unas 8 a 12 h, un programa que conserva las concentraciones intracelulares de Ara-CTP en valores inhibidores cuando menos por un ciclo celular. En los programas típicos de administración de Ara-C se utilizan dosis en bolo cada 12 h por cinco a siete días, o venoclisis continua durante siete días.

En subtipos particulares de AML se obtiene un beneficio con el tratamiento mediante Ara-C en dosis altas; comprenden t(8;21), inv(16), t(9;16) y del(16), todos los cuales incluyen factores de unión de centro que regulan la hematopoyesis (Widemann, 1997).

Mecanismos de resistencia a la citarabina. La respuesta a la Ara-C está influida fuertemente por las actividades relativas de enzimas anabólicas y catabólicas que determinan la proporción de medicamento que se convierte en Ara-CTP. La enzima limitante del ritmo es la cinasa de desoxicitidina, que produce Ara-CMP. Una enzima de degradación importante es la desaminasa de citidina, que desamina Ara-C en un metabolito no tóxico, arauridina. La desaminasa de citidina se encuentra en muchos tejidos con actividad alta, incluidos algunos tumores en el ser humano. Una segunda enzima degradadora, la desaminasa dCMP, convierte Ara-CMP en el metabolito inactivo, Ara-UMP. El incremento de la síntesis y retención de Ara-CTP en células leucémicas se acompaña de una duración más prolongada de la remisión completa en pacientes con AML (Preisler *et al*., 1985). Como se comentó, la capacidad de las células de transportar Ara-C también afecta la respuesta clínica.

Debido a que la concentración del fármaco en plasma disminuye con rapidez por debajo del nivel necesario para saturar el transporte y procesos de activación, los clínicos suelen prescribir regímenes de dosis altas (2 a 3 g/m^2 cada 12 h por seis meses) a fin de lograr valores séricos 20 a 50 veces más altos con mejores resultados en la inducción de la remisión y la consolidación (Mayer *et al*., 1994) en la leucemia mielocítica aguda (AML).

Absorción, destino y excreción. Debido a la presencia de concentraciones altas de desaminasa de citidina en la mucosa gastrointestinal y en el hígado, después de la administración oral de Ara-C sólo llega a la circulación alrededor de 20% del fármaco; en consecuencia, es necesario proporcionar el medicamento por vía intravenosa. Después de la inyección intravenosa de 30 a 300 mg/m^2 es posible medir en plasma concentraciones máximas de 2 a 50 μM, pero desaparecen con rapidez (semivida de 10 min) del plasma. Menos del 10% de la dosis inyectada se excreta sin modificar por la orina en el transcurso de 12 a 24 h, en tanto que la mayor parte se presenta como el producto desaminado inactivo, arabinosil uracilo. Se observan concentraciones más altas de Ara-C en LCR después de la venoclisis continua que de la inyección intravenosa rápida. Con la administración intratecal del medicamento en dosis de 50 mg/m^2, ocurre relativamente poca desaminación, incluso después de 7 h, y se obtienen concentraciones máximas de 1 a 2 μM que declinan con lentitud con una semivida de 3.4 h aproximadamente. Se conservan en LCR concentraciones arriba del umbral de citotoxicidad (0.4 μM) durante 24 h o más tiempo. En fecha más reciente, se preparó una formulación de Ara-C (DEPOCYT) para liberación sostenida en líquido cefalorraquídeo. Después de una dosis estándar de 50 mg, se conservó la concentración de citarabina en valores citotóxicos por un promedio de 12 días, evitando así la necesidad de repetir punciones lumbares. Un estudio preliminar en el que se comparó la administración de la formulación de liberación sostenida, 50 mg cada dos semanas, con la formulación intratecal estándar en pacientes con meningitis linfomatosa sugirió un posible beneficio en términos del tiempo hasta la progresión neurológica (Glantz *et al*., 1999). Asimismo, al parecer, en pacientes con meningitis carcinomatosa proporciona resultados equivalentes al metotrexato intratecal estándar (Cole *et al*., 2003).

Usos terapéuticos. Para la administración de citarabina (CYTOSAR-U, TARABINE PFS, otros) se recomiendan dos programas de posología estándar: 1) venoclisis IV rápida de 100 mg/m^2 cada 12 h por cinco a siete días; o 2) venoclisis continua de 100 a 200 mg/m^2/día por cinco a siete días. En general, los niños toleran dosis más altas que los adultos. Se han administrado dosis intratecales de 30 mg/m^2 cada cuatro días para el tratamiento de leucemia meníngea. Al parecer, la administración intratecal de 50 a 70 mg de la formulación liposómica de citarabina (DEPOCYT) cada dos semanas es igualmente eficaz que el régimen de cada cuatro días.

La citarabina convencional está indicada para inducir y conservar la remisión en la leucemia no linfocítica aguda, y es beneficiosa en el tratamiento de otras leucemias, como ALL, AML y CML en la fase de blastos. Está indicada la citarabina intratecal en la leucemia meníngea. Para el tratamiento intratecal de la meningitis linfomatosa debe administrarse una formulación de citarabina de depósito y suele ser útil en la meningitis carcinomatosa.

Toxicidades clínicas. La citarabina es un fármaco mielosupresor capaz de producir leucopenia, trombocitopenia y anemia graves, agudas, con alteraciones megaloblásticas notables. Otras manifestaciones tóxicas comprenden alteraciones gastrointestinales, estomatitis, conjuntivitis, aumentos reversibles de enzimas hepáticas, edema pulmonar no cardiógeno y dermatitis. Pueden presentarse toxicidad cerebelosa, que se manifiesta por ataxia y lenguaje farfullante, y cerebral, que incluyen convulsiones, demencia y coma, después de la administración intratecal o sistémica de dosis alta a pacientes mayores de 50 años de edad, enfermos con función renal deficiente, o ambos.

Azacitidina (5-azacitidina)

La 5-azacitidina y el fármaco de investigación muy relacionado decitabina (2′-desoxi-5-azacitidina), tiene actividad antileucémica e induce diferenciación. La 5-azacitidina está aprobada para el tratamiento de la mielodisplasia, en la que induce la normalización de la médula ósea en 15 a 20% de los pacientes y disminuye los requerimientos de transfusiones en un tercio de los enfermos. Se incorpora en el RNA y el DNA e inhibe la metilación del DNA, induciendo la expresión de genes silenciados. En consecuencia, también se utiliza para inducir la síntesis fetal de hemoglobina en la anemia de células falciformes, aunque se ha sustituido en gran parte en esta indicación por la hidroxiurea. Se desamina muy rápidamente por la desaminasa de citidina, hidrolizando el producto en metabolitos inactivos. Sus principales efectos adversos incluyen mielosupresión y náuseas y vómitos bastante graves cuando se administra por vía intravenosa en dosis grandes

(150 a 200 mg/m^2/día por cinco días). En regímenes de dosis bajas diarias por vía subcutánea para mielodisplasia, se toleran bien 30 mg/m^2/día.

Gemcitabina

La gemcitabina (2′,2′difluorodesoxicitidina; dFdC), un análogo difluoro de la desoxicitidina, se ha constituido en un fármaco importante para enfermos con cáncer metastásico de páncreas, de pulmón de células no pequeñas, así como de ovario, vejiga, esófago y cabeza y cuello (Hertel *et al*., 1990).

Mecanismo de acción. La gemcitabina penetra en las células a través de transportadores de nucleósido activos (Mackey *et al.*, 1998). Dentro de las células, es fosforilada por la cinasa de desoxicitidina para formar monofosfato de difluorodesoxicitidina (*difluorodeoxycytidine monophosphate*, dFdCMP), a partir de cuyo punto se convierte en difosfato y trifosfato de difluorodesoxicitidina (dFdCDP y dFdCTP). Si bien su anabolismo y efectos en el DNA suelen ser similares a los de la citarabina, existen diferencias en la cinética de inhibición, los sitios de acción adicionales, los efectos de la incorporación en el DNA y el espectro de actividad clínica (Iwasaki *et al.*, 1997). A diferencia de la citarabina, la citotoxicidad de la gemcitabina no se limita a la fase S del ciclo celular, y el medicamento es igual de eficaz contra células confluentes y en fase de crecimiento logarítmico. La actividad citotóxica puede resultar de varias acciones en la síntesis de DNA: el dFdCTP compite con dCTP como inhibidor débil de la polimerasa de DNA; el dFdCDP es un inhibidor potente de la reductasa de ribonucleótido que da por resultado el agotamiento de fondos comunes de desoxirribonucleótido necesarios para la síntesis de DNA, y el dFdCTP se incorpora en el DNA y después de la incorporación de un nucleótido adicional más conduce a la terminación de la cadena de DNA (Heinemann *et al.*, 1988). Este nucleótido "extra" puede ser importante para ocultar el dFdCTP de las enzimas de reparación de DNA, ya que al parecer el dFdCMP incorporado es resistente a la reparación. Para la apoptosis inducida por gemcitabina es crucial la capacidad de las células para incorporar dFdCTP en el DNA (Huang y Plunkett, 1995).

Absorción, destino y eliminación. La gemcitabina se administra por venoclisis. Las farmacocinéticas del compuesto original están determinadas en gran parte por desaminación, y el producto de eliminación urinaria predominante es el metabolito inactivo difluorodesoxiuridina (dFdU). La gemcitabina tiene una semivida en plasma corta, de aproximadamente 15 min, y las mujeres y personas de edad avanzada tienen una depuración más lenta (Abbruzzese *et al.*, 1991). La depuración es independiente de la dosis, pero puede variar mucho entre las personas.

Igual que la citarabina, la conversión de gemcitabina en dFdCMP por la cinasa de desoxicitidina se satura a ritmos de venoclisis de 10 mg/m^2/min aproximadamente, que producen concentraciones del fármaco en plasma de entre 15 y 20 μM (Grunewald *et al.*, 1991; Grunewald *et al.*, 1992). En un intento por incrementar la formación de dFdCTP, se ha extendido a 150 min la duración de la venoclisis con esta concentración máxima. En contraste con una venoclisis fija de 30 min, la administración durante 150 min produce una concentración más alta de dFdCTP dentro de células mononucleares en sangre periférica, incrementa el grado de mielosupresión, pero tiene efectos inciertos en la actividad antitumoral (Tempero *et al.*, 2003).

Es posible que la actividad de dFdCTP en los mecanismos de reparación del DNA permita una mayor citotoxicidad de otros fármacos quimioterapéuticos, en particular compuestos del platino. Estudios preclínicos de líneas de células tumorales muestran que en presencia de gemcitabina aumentan los aductos de cisplatino-DNA, posiblemente porque se suprime la reparación de la excisión nuclear (Van Moorsel *et al.*, 1999).

Usos terapéuticos. El programa posológico estándar de la gemcitabina (GEMZAR) es una venoclisis de 1 a 1.2 g/m^2 durante 30 min los días uno, ocho y 15 de cada ciclo de 28 días.

Toxicidades clínicas. La principal toxicidad de la gemcitabina es mielosupresión. En general, las venoclisis más prolongadas causan mayor mielosupresión. Las toxicidades no hematológicas incluyen un síndrome parecido a influenza, astenia, y en 40% o más de los pacientes pueden aumentar ligeramente las transaminasas hepáticas. Aunque son raras las toxicidades no hematológicas graves, puede ocurrir neumonitis intersticial que responde a esteroides. Rara vez, los pacientes que se tratan con gemcitabina durante muchos meses desarrollan un síndrome hemolítico y urémico lentamente progresivo que requiere suspender el medicamento (Humphreys *et al.*, 2004). La gemcitabina es un radiosensibilizador muy potente y no debe utilizarse con radioterapia excepto en estudios clínicos vigilados muy de cerca (Lawrence *et al.*, 1999).

ANÁLOGOS DE LA PURINA

Los estudios pioneros de Hitchings y Elion que se iniciaron en 1942 identificaron análogos de las bases purina que ocurrieron de manera natural, con propiedades antileucémicas e inmunosupresoras. Su trabajo condujo al desarrollo de los fármacos que se utilizan no sólo en el tratamiento de enfermedades malignas (mercaptopurina, tioguanina), sino también para inmunosupresión (azatioprina) y quimioterapia antivírica (*aciclovir, ganciclovir, vidarabina* y *zidovudina*) (fig. 51-13). Un producto accesorio importante de este esfuerzo es el análogo de la hipoxantina *alopurinol*, un inhibidor potente de la oxidasa de xantina (*véase* cap. 26). Otros análogos de la purina tienen una aplicación importante en la terapéutica del cáncer, e incluyen la pentostatina (2′-desoxicoformicina), el primer fármaco eficaz contra la leucemia de células pilosas. La pentostatina se ha remplazado en gran parte por otro análogo de la adenosina, *cladribina*, en tanto que el fosfato de fludarabina relacionado cercanamente se ha constituido en un tratamiento estándar de la leucemia linfocítica crónica (CLL) y linfomas foliculares (Beutler, 1992).

Análogos de la 6-tiopurina

Relaciones entre estructura y actividad. La 6-mercaptopurina (6-MP) y la 6-tioguanina (6-TG) son medicamentos aprobados para leucemias en el ser humano y actúan como análogos de las purinas naturales, hipoxantina y guanina. La sustitución del azufre por oxígeno en C6 del anillo purina origina compuestos que se convierten con facilidad en nucleótidos en células normales y malignas. Los nucleótidos que se forman a partir de 6-MP y 6-TG inhiben la síntesis nueva de purina y, asimismo, se incorporan en ácidos nucleicos. En la figura 51-13 se muestran las fórmulas estructurales de la 6-MP y otros análogos de la purina.

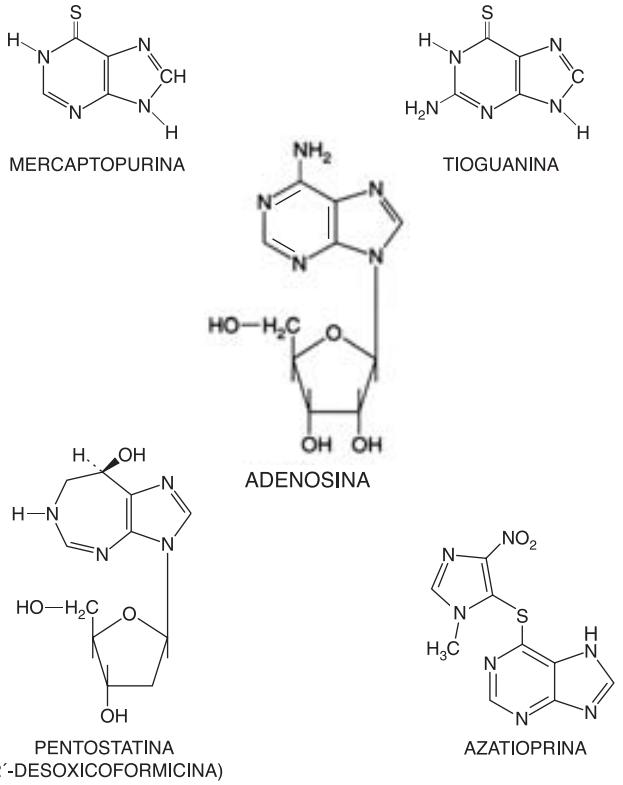


Figura 51-13. ***Fórmulas estructurales de la adenosina y varios análogos de la purina.***

Mecanismo de acción. Tanto la 6-TG como la 6-MP son sustratos excelentes para la fosforribosiltransferasa de guanina e hipoxantina (*hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase,* HGPRT) y son convertidos en un paso en los ribonucleótidos 6-tioguanosina-5′monofosfato (*6-thioguanosine-5′-monophosphate,* 6-tioGMP) y 6-tioinosina-5′-monofosfato (*6-thioinosine-5′-monophosphate,* T-IMP), respectivamente. Debido a que T-IMP es un mal sustrato para la guanililcinasa, la enzima que convierte el monofosfato de guanosina (GMP) en difosfato de guanosina (GDP), se acumula T-IMP intracelularmente. Sin embargo, también pueden incorporarse en el DNA celular cantidades pequeñas de 6-MP en forma de desoxirribonucleótido de tioguanina. El T-IMP inhibe el primer paso en la síntesis nueva de la base purina. También se inhiben la formación de ribosil-5-fosfato, así como la conversión de inosina-5′-monofosfato (*inosine-5′-monophosphate,* IMP) en nucleótidos adenina y guanina. De ellos, al parecer el punto de ataque más importante es la reacción de glutamina y 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) para formar ribosil-5-fosfato, el primer paso comprometido en la vía nueva.

A pesar de exhaustivas investigaciones, aún se desconoce la función de la incorporación de tiopurinas en el DNA celular en la producción de efectos terapéuticos o adversos (Bo *et al.,* 1999). Sin embargo, aumentó significativamente la incidencia de complicaciones relacionadas con el embarazo cuando los padres utilizaron mercaptopurina en el transcurso de tres meses a partir de la concepción (Rajapakse *et al.,* 2000). Estos compuestos pueden inhibir de manera notable la inducción coordinada de varias enzimas necesarias para la síntesis de DNA, así como causar alteraciones potencialmente cruciales en la síntesis de RNA que contiene poliadenilato (Giverhaug *et al.,* 1999).

Mecanismos de resistencia a los antimetabolitos de la tiopurina. Igual que con otros antimetabolitos que inhiben tumores, un obstáculo mayor con los análogos de la purina es la resistencia adquirida. El mecanismo de resistencia a la 6-MP que se ha observado más comúnmente *in vitro* es deficiencia o carencia total de la enzima activadora, la de fosforribosiltransferasa de guanina e hipoxantina (HGPRT).

Otro mecanismo de resistencia a la 6-MP identificado en células de pacientes leucémicos es un aumento de la actividad de fosfatasa alcalina particulada. Otros mecanismos posibles de la resistencia a 6-MP incluyen 1) disminución del transporte del fármaco; 2) modificación de la inhibición alostérica de la sintasa de 5-fosfato de ribosilamina; 3) alteración del reconocimiento de roturas del DNA e incompatibilidades inducidas por la 6-MP, y 4) mayor actividad de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos, que exporta análogos nucleósidos (Wijnholds *et al.,* 2000).

Farmacocinética y toxicidad de la mercaptopurina. La mercaptopurina se absorbe en forma incompleta después de su administración oral, y se reduce la biodisponibilidad por el metabolismo de primer paso en el hígado por la oxidasa de xantina. La biodisponibilidad oral sólo es de 10 a 50%, con gran variabilidad entre los pacientes y disminución de la absorción en presencia de alimentos o antibióticos orales. En consecuencia, cuando se administra combinada con otros medicamentos, es necesario ajustar las dosis según las cuentas de glóbulos blancos y plaquetas. La biodisponibilidad aumenta cuando se combinan la mercaptopurina con metotrexato en dosis altas (Innocenti *et al.,* 1996).

Después de una dosis intravenosa, la semivida del fármaco en plasma es relativamente corta (alrededor de 50 min en adultos), debido a la degradación metabólica rápida por la oxidasa de xantina y la metiltransferasa de tiopurina. La restricción de la distribución cerebral de la mercaptopurina resulta de un sistema de transporte de expulsión eficiente en la barrera hematoencefálica (Deguchi *et al.,* 2000). Además del anabolismo de la mercaptopurina catalizado por HGPRT, existen otras dos vías para su metabolismo. La primera incluye metilación del grupo sulfhidrilo y oxidación subsecuente de los derivados metilados. La expresión de la enzima metiltransferasa de tiopurina indica la herencia de alelos polimórficos (Relling *et al.,* 1999); hasta en 15% de la población caucásica está disminuida la actividad enzimática. Valores bajos de actividad de metiltransferasa de tiopurina en los eritrocitos se acompañan de mayor toxicidad del fármaco en pacientes individuales y un riesgo más bajo de recaída (Pui *et al.,* 2004). Después de la administración de 6-MP se forman concentraciones altas de nucleótidos de 6-metilmercaptopurina. Se identificaron cantidades importantes de nucleótidos monofosfato, difosfato y trifosfato de ribonucleósidos 6-metilmercaptopurina (*6-methylmercaptopurine ribonucleoside,* 6-MMPR) en células sanguíneas y de la médula ósea de pacientes tratados con mercaptopurina y azatioprina. Son menos potentes que los nucleótidos 6-MP como inhibidores metabólicos y se desconoce su importancia en la contribución a la actividad de la 6-mercaptopurina (6-MP). Un porcentaje relativamente alto del azufre administrado se excreta como sulfato inorgánico, que es resultado de desulfuración enzimática.

La segunda vía importante del metabolismo de la 6-MP incluye su oxidación por oxidasa de xantina en ácido 6-tioúrico, un metabolito inactivo. Es necesario reducir las dosis orales de 6-MP un 75% en pacientes que reciben el inhibidor de la oxidasa de xantina alopurinol.

Usos terapéuticos. La dosis diaria inicial oral promedio de mercaptopurina (6-mercaptopurina; PURINETHOL), es de 50 a 100 mg/m^2 y se ajusta según las cuentas de glóbulos blancos y plaquetas. La dosis total necesaria para producir depresión de la médula ósea en individuos con afecciones malignas no hematológicas es alrededor de 45 mg/kg, y puede variar de 18 a 100 mg/kilogramo.

Durante el tratamiento pueden ocurrir hiperuricemia e hiperuricosuria; al parecer, la acumulación de ácido úrico indica destrucción de células con liberación de purinas que son oxidadas por la oxidasa de xantina, y una inhibición de la conversión de ácido inosínico en precursores de ácido nucleico. Esta circunstancia puede ser una indicación para utilizar alopurinol. Es necesario tener cautela, en especial si se utiliza mercaptopurina o su derivado imidazol, azatioprina, con alopurinol, porque el retraso asociado del catabolismo del análogo de la purina (*véase* antes en este capítulo) aumenta la probabilidad de toxicidad grave. Los pacientes que se tratan simultáneamente con ambos medicamentos deben recibir alrededor del 25% de la dosis usual de mercaptopurina.

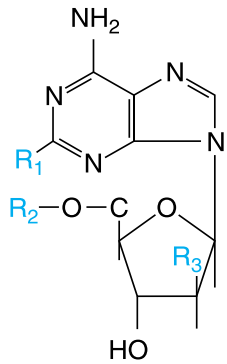
Al parecer, la combinación de metotrexato y 6-MP es sinérgica, conforme a los efectos de inhibición de la biosíntesis de purina por el metotrexato. Al inhibir las primeras etapas de la síntesis de purina, el metotrexato aumenta la concentración intracelular de PRPP, necesaria para la activación de la 6-mercaptopurina (6-MP).

Toxicidades clínicas. La principal toxicidad de la 6-MP es depresión de la médula ósea, aunque en general este efecto secundario surge de manera más gradual que con antagonistas del ácido fólico; en consecuencia, es posible que no se observen durante varias semanas trombocitopenia, granulocitopenia o anemia. Cuando ocurre depresión de elementos normales de la médula ósea, la reducción de la dosis a menudo da por resultado una recuperación rápida. En cerca de 25% de los adultos se observan anorexia, náuseas y vómitos, pero son raras estomatitis y diarrea; las manifestaciones de los efectos gastrointestinales son menos frecuentes en niños. Hasta en un tercio de los pacientes adultos que se tratan con 6-MP ocurren ictericia y aumentos de las enzimas hepáticas que casi siempre se resuelven al suspender el tratamiento. Su presencia se ha asociado con estasis biliar y necrosis hepática en la biopsia. Las complicaciones a largo plazo relacionadas con el uso de 6-MP y su derivado, azatioprina, son infecciones oportunistas y una incidencia mayor de afecciones malignas de células escamosas de la piel (Korelitz *et al.*, 1999). Los efectos teratogénicos durante el primer trimestre se vinculan con la administración de 6-MP por mucho tiempo, y se ha publicado AML después del uso prolongado de 6-MP para la enfermedad de Crohn (Heizer y Peterson, 1998).

Fosfato de fludarabina

Este compuesto, un nucleótido fluorado resistente a la desaminación análogo del fármaco antivírico vidarabina (9-β-D-arabinofuranosil-adenina), es activo en CLL y linfomas de grado bajo (Zinzani *et al.*, 2000). Después de su desfosforilación extracelular rápida en el nucleósido fludarabina, se refosforila intracelularmente por la cinasa de desoxicitidina en el derivado trifosfato activo. Este antimetabolito inhibe la polimerasa, primasa y la ligasa de DNA y la reductasa de ribonucleótido y se incorpora en el DNA y el RNA. El nucleótido trifosfato es un terminador de cadena eficaz cuando se incorpora en el DNA (Kamiya *et al.*, 1996), y la incorporación de fludarabina en el RNA inhibe su función y procesamiento, así como la traducción de mRNA (Plunkett y Gandhi, 1993). Un efecto importante de este medicamento puede ser su activación de la apoptosis, que explicaría su actividad en la enfermedad linfoproliferativa indolente, en la que sólo una fracción pequeña de células se encuentra en la fase S (Dighiero, 1996). En tumores experimentales, la resistencia a fludarabina se acompaña de una disminución de la actividad de cinasa de desoxicitidina, la enzima que fosforila el fármaco (Mansson *et al.*, 2003).

Las fórmulas estructurales del fosfato de fludarabina y el análogo adenosina relacionado, cladribina, son:



	R_1	R_2	R_3
FLUDARABINA–5′–FOSFATO	F	O HO—P— OH	—OH
CLADRIBINA	Cl	H	H

Absorción, destino y excreción. El fosfato de fludarabina se administra por vía intravenosa y se convierte rápidamente en fludarabina en el plasma. La semivida terminal de la fludarabina es alrededor de 10 h. El compuesto se elimina principalmente por excreción renal y casi 23% por la orina como fludarabina por su resistencia relativa a la desaminación por la desaminasa de adenosina.

Usos terapéuticos. Se dispone de fosfato de fludarabina (FLUDARA) para uso intravenoso. La dosis recomendada de este medicamento es de 20 a 30 mg/m^2 diariamente durante cinco días. El fármaco se administra por venoclisis en un periodo de 30 min a 2 h. Puede ser necesario reducir la dosis en caso de deterioro renal. El tratamiento puede repetirse cada cuatro semanas, y con estas dosis a menudo hay una mejoría gradual durante un periodo de dos a tres ciclos.

El fosfato de fludarabina se utiliza principalmente para el tratamiento de pacientes con CLL, aunque cada vez hay más experiencia que sugiere su efectividad en linfomas de célula B resistentes al tratamiento estándar. En pacientes con CLL resistente previamente a un régimen que incluye un fármaco alquilante estándar, se han publicado índices de respuesta de 32 a 48%. Asimismo, se ha observado actividad en linfoma no Hodgkin indolente, leucemia promielocítica, linfoma cutáneo de células T y macroglobulinemia de Waldenström. En individuos con linfomas de grado bajo no tratados con anterioridad, el fosfato de fludarabina combinado con ciclofosfamida o dexametasona y *mitoxantrona*, ha dado por resultado una tasa alta de respuestas (Emmanouilides *et al.*, 1998). Existe cada vez mayor interés en utilizar este fármaco como inmunosupresor potente, con dosis altas de alquilantes, en el trasplante no mieloablativo de células madre (Taussig *et al.*, 2003).

Toxicidades clínicas. Las manifestaciones tóxicas incluyen mielosupresión, náuseas y vómitos, escalofrío y fiebre, malestar, anorexia y de-

bilidad. La linfopenia y trombocitopenia limitan la dosis y posiblemente son acumulativas (Malspeis *et al.*, 1990). Con el tratamiento se reducen las células T CD4-positivas. Se han publicado infecciones oportunistas y síndrome de lisis tumoral (Cheson *et al.*, 1999). Puede ocurrir neuropatía periférica con dosis estándar. Se han observado alteración del estado mental, convulsiones, neuritis óptica y coma con dosis más altas y en pacientes de mayor edad. Rara vez, los enfermos con CLL sufren anemia hemolítica aguda o aplasia pura de glóbulos rojos durante el tratamiento con fludarabina. Se ha observado neumonitis grave que responde a corticosteroides (Stoica *et al.*, 2002). Debido a que una fracción importante del fármaco (alrededor de una cuarta parte) se elimina por la orina, los pacientes con alteraciones de la función renal deben tratarse con cautela y reducirse las dosis iniciales en proporción con las concentraciones séricas de creatinina.

Cladribina

Este fármaco es un análogo adenosina de la purina resistente a desaminasa (2-clorodesoxiadenosina; 2-CdA) que ha mostrado actividad potente en la leucemia de células pilosas (CLL) y linfomas de grado bajo. Después de su fosforilación intracelular por cinasa de desoxicitidina y conversión en trifosfato de cladribina, se incorpora en el DNA. Produce roturas de la cadena de DNA y agotamiento de NAD y trifosfato de adenosina (ATP), así como apoptosis, y es un inhibidor potente de la reductasa de ribonucleótido (Beutler, 1992). El fármaco no requiere división celular para su citotoxicidad. La resistencia se relaciona con pérdida de la enzima activante, cinasa de desoxicitidina, o escape de inhibición de la reductasa de ribonucleótido (Cardoen *et al.*, 2001).

Ya se mostró la fórmula estructural de la cladribina, con la de la fludarabina-5′-fosfato.

Absorción, destino y excreción. La cladribina se absorbe moderadamente bien por vía oral (55%), pero siempre se administra por vía intravenosa. El fármaco se excreta por los riñones, con una semivida terminal en plasma de 6.7 h (Liliemark y Juliusson, 1991). La cladribina cruza la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones en LCR de un 25% de las que se observan en plasma. Sin embargo, en pacientes con afección meníngea las concentraciones en LCR suelen aproximarse a las del plasma.

Usos terapéuticos. La cladribina (LEUSTATIN) se administra en un curso aislado de 0.09 mg/kg/día durante siete días por venoclisis continua.

La cladribina se considera el fármaco de elección en la leucemia de células pilosas. En 80% de los pacientes se obtiene una respuesta completa después de un curso terapéutico aislado (Dearden *et al.*, 1999). El fármaco también es activo en CLL y es un medicamento secundario en otras leucemias y linfomas de grado bajo, la histiocitosis de células de Langerhans, el linfoma cutáneo de células T, incluyendo micosis fungoide y síndrome de Sézary, y la macroglobulinemia de Waldenström (Tondini *et al.*, 2000; Saven y Burian, 1999).

Toxicidades clínicas. La principal toxicidad de la cladribina que limita la dosis es mielosupresión. Puede ocurrir trombocitopenia acumulativa con cursos repetidos. Son comunes infecciones oportunistas y se correlacionan con cuentas de células $CD4^+$ disminuidas. Otros efectos tóxicos incluyen náuseas, infecciones, fiebre alta, cefalea, fatiga, exantemas cutáneos y síndrome de lisis tumoral. Son menos obvios los efectos adversos neurológicos y de inmunosupresión que con la pentostatina en dosis clínicamente activas.

Pentostatina (2′-desoxicoformicina)

La pentostatina, un análogo en estado de transición del intermedio en la reacción de desaminasa de adenosina (*adenosine deaminase*, ADA), es un inhibidor potente de la desaminasa de adenosina (ADA). Sus efectos simulan el fenotipo de deficiencia genética de ADA, que se acompaña de inmunodeficiencia grave que afecta las funciones tanto de las células T como B. Se aisló de cultivos de fermentación de *Streptomyces antibioticus*. La inhibición de la ADA por pentostatina conduce a la acumulación de adenosina y nucleótidos desoxiadenosina intracelulares, que pueden bloquear la síntesis de DNA por inhibición de la reductasa de ribonucleótidos. La desoxiadenosina también inactiva la hidrolasa de *S*-adenosilhomocisteína. La acumulación resultante de *S*-adenosilhomocisteína es particularmente tóxica para los linfocitos. La pentostatina también puede inhibir la síntesis de RNA, y su derivado trifosfato se incorpora en el DNA, dando por resultado una rotura de la cadena (Stoica *et al.*, 2002). Combinada con 2′-desoxiadenosina, es capaz de inducir apoptosis en células leucémicas monocitoides humanas (Niitsu *et al.*, 1998). Aunque se desconoce el mecanismo preciso de esta citotoxidad, es probable que el desequilibrio de los fondos comunes de nucleótido de purina explique su efecto antineoplásico en la leucemia de células pilosas y en linfomas de célula T.

En la figura 51-13 se muestra la fórmula estructural de la pentostatina (2′-desoxicoformicina).

Absorción, destino y excreción. La pentostatina se administra por vía intravenosa y las publicaciones indican que una dosis aislada de 4 mg/m^2 tiene una semivida terminal de 5.7 h. El medicamento se elimina casi completamente por excreción renal. Se recomienda reducir en forma proporcional la dosis en pacientes con deterioro renal indicado por una depuración reducida de creatinina.

Usos terapéuticos. Se dispone de pentostatina (NIPENT) para administración intravenosa. La dosis recomendada es de 4 mg/m^2 cada tercer semana. Después de la hidratación con 500 a 1 000 ml de dextrosa al 5% en salina media normal (0.45%), se administra el fármaco por inyección intravenosa rápida o mediante venoclisis durante un periodo hasta de 30 min, seguido de 500 ml adicionales de líquidos. La extravasación no causa necrosis tisular.

La pentostatina es extremadamente eficaz para producir remisiones completas en la leucemia de células pilosas (Grever *et al.*, 2003). Se han publicado respuestas completas de 58% y parciales de 28%, incluso en individuos que fueron resistentes a interferón α. También se observa actividad contra CLL, CML, leucemia promielocítica, linfoma cutáneo de células T, linfoma no Hodgkin e histiocitosis de célula de Langerhans (Dillman, 1994; Cortes *et al.*, 1997). La pentostatina no tiene actividad importante contra tumores sólidos o mieloma múltiple.

Toxicidades clínicas. Las manifestaciones tóxicas incluyen mielosupresión, síntomas gastrointestinales, exantemas cutáneos y anormalidades de los estudios de función hepática con dosis estándar (4 mg/m^2). Con estas dosis ocurre pérdida de células T normales y se han publicado fiebre neutropénica e infecciones oportunistas (Steis *et al.*, 1991). La inmunosupresión puede persistir varios años después de suspender el tratamiento con pentostatina. Con dosis más altas (10 mg/m^2), se observan complicaciones renales y neurológicas importantes. El uso de pentostatina combinada con fosfato de fludarabina puede causar toxicidad pulmonar grave o incluso letal.

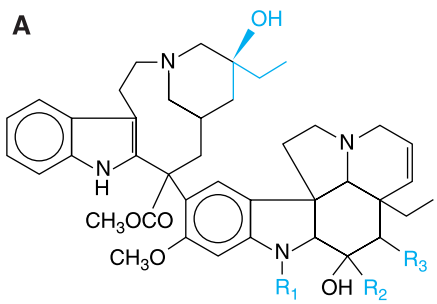
III. Productos naturales

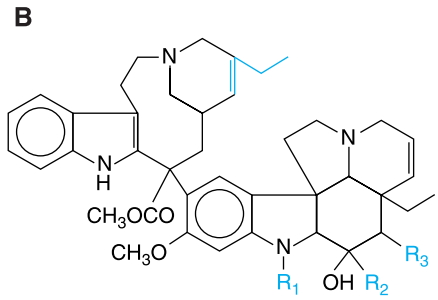
FÁRMACOS ANTIMITÓTICOS

Alcaloides de la vinca

Historia. Se han descrito en medicina popular las propiedades beneficiosas de la planta pervinca Madagascar, *Catharanthus roseus* (llamada con anterioridad *Vinca rosea*), una especie de mirto. Si bien investigaciones sistemáticas afirman que los extractos de pervinca pueden tener efectos favorables en la diabetes mellitus, Noble y su equipo de trabajo observaron granulocitopenia y supresión de la médula ósea en ratas. Los alcaloides purificados causaron regresión de una leucemia linfocítica aguda. Estos extractos proporcionaron cuatro alcaloides diméricos activos: vinblastina, vincristina, *vinleurosina* y *vinrosidina*. La vinblastina y vincristina son fármacos químicos importantes para el tratamiento de leucemias, linfomas y cáncer del testículo. Un derivado cercanamente relacionado, *vinorelbina*, tiene actividad importante en los cánceres de pulmón y mama (Budman, 1997).

Química. Los fármacos antimitóticos alcaloides de la vinca son compuestos diméricos asimétricos; las estructuras de la vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina son:





	R_1	R_2	R_3
Estructura **A**			
VINBLASTINA	$-CH_3$	$-C(=O)-OCH_3$	$-O-C(=O)-CH_3$
VINCRISTINA	$-CH=O$	$-C(=O)-OCH_3$	$-O-C(=O)-CH_3$
VINDESINA	$-CH_3$	$-C(=O)-NH_2$	$-OH$
Estructura **B**			
VINORELBINA)	$-CH_3$	$-C(=O)-OCH_3$	$-O-C(=O)-CH_3$

Mecanismo de acción. Los alcaloides de la vinca son fármacos específicos de ciclo celular y, al igual que otros medicamentos, como *colchicina, podofilotoxina* y taxanos, bloquean células en mitosis. Las actividades biológicas de las vincas se explican por su capacidad de unirse específicamente a tubulina β y bloquear su capacidad de polimerizar con tubulina α en los microtúbulos. Cuando se incuban células con vinblastina, se disuelven los microtúbulos y se forman cristales muy regulares que contienen 1 mol de vinblastina unida por mol de tubulina. La división celular se detiene en metafase. Cuando no existe un huso mitótico intacto, no pueden alinearse los cromosomas duplicados a lo largo de la placa de división. Se dispersan en la totalidad del citoplasma (mitosis estallada) o se aglomeran en grupos raros como pelotas o estrellas. Las células que se bloquean en mitosis sufren cambios característicos de apoptosis (Smets, 1994).

Además de su función conocida en la formación de los husos mitóticos, los microtúbulos se observan en concentración alta en el encéfalo y son esenciales para otras funciones celulares, como el movimiento, la fagocitosis y el transporte axonal. Los efectos secundarios de los alcaloides de la vinca, como su neurotoxicidad, pueden deberse a una alteración de estas funciones.

Resistencia farmacológica. A pesar de su similitud estructural, los alcaloides de la vinca tienen actividades individuales exclusivas de efectividad clínica (*véase* más adelante en este capítulo). Sin embargo, en casi todos los sistemas experimentales, comparten resistencia cruzada. Sus efectos antitumorales se bloquean por la resistencia a múltiples fármacos, en la que las células tumorales desarrollan resistencia cruzada a una amplia variedad de fármacos con estructuras químicas diversas después de exponerse a un medicamento aislado (producto natural). Estas células tumorales resistentes a múltiples fármacos muestran resistencia cruzada a alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antraciclinas y taxanos. En células resistentes en cultivo se han observado anormalidades cromosómicas compatibles con amplificación génica, y las células incluyen valores notablemente mayores de glucoproteína P, una bomba de expulsión de membrana que acarrea medicamentos desde el interior de las células (Endicott y Ling, 1989). Los bloqueadores del canal del calcio, como *verapamilo*, pueden revertir este tipo de resistencia. Otros

transportadores de membrana, como la proteína asociada resistente a múltiples fármacos (*multidrug resistance-associated protein,* MPR) (Kuss *et al.,* 1994) y la proteína de resistencia a cáncer de mama relacionada de manera muy cercana, pueden mediar la resistencia a múltiples fármacos. Otras formas más de resistencia a alcaloides de la vinca provienen de mutaciones en la tubulina β o en la expresión relativa de isoformas de tubulina β; estos cambios impiden la unión efectiva de los inhibidores a su blanco.

Acciones citotóxicas. La vincristina es un componente estándar de regímenes para el tratamiento de leucemias, linfomas y tumores sólidos pediátricos. En linfomas no Hodgkin de célula grande, la vincristina sigue siendo un fármaco importante, en particular cuando se utiliza en el régimen CHOP con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona. Como se mencionó, la vincristina es más útil para inducir la remisión en leucemias linfocíticas; también es un componente estándar de varios regímenes que se utilizan para la terapéutica de tumores sólidos pediátricos, como tumor de Wilms, neuroblastoma y rabdomiosarcoma.

La vinblastina se utiliza en el tratamiento del cáncer vesical, carcinomas testiculares y la enfermedad de Hodgkin. La vinorelbina tiene actividad contra el cáncer pulmonar de células no pequeñas y el cáncer de mama. La acción mielosupresora muy limitada de la vincristina la convierte en un componente valioso de varios regímenes de tratamiento combinado para leucemia y linfoma, en tanto que la ausencia de neurotoxicidad es una ventaja definitiva en linfomas y combinada con cisplatino en el cáncer testicular. La vinorelbina, que causa neurotoxicidad leve, así como mielosupresión, tiene un perfil de toxicidad intermedio.

Mielosupresión. La leucopenia mínima después de la administración de vinblastina o vinorelbina ocurre a los siete a 10 días de la aplicación del medicamento. La vincristina en dosis estándar, 1.4 a 2 mg/m^2, reduce muy poco los elementos formados de la sangre. Los tres fármacos causan pérdida de pelo y celulitis local cuando se extravasan. Rara vez, después de la administración de vincristina, ocurre un síndrome de hiponatremia debido a secreción inapropiada de hormona antidiurética (*véase* cap. 29).

Toxicidad neurológica. Si bien, los tres derivados pueden causar síntomas neurológicos, la vincristina tiene efectos acumulativos predecibles. El entumecimiento y hormigueo de las extremidades y la pérdida de reflejos tendinosos profundos son los primeros signos más frecuentes, y van seguidos de debilidad motora. Las alteraciones sensoriales no siempre justifican una disminución inmediata de la dosis del fármaco, pero la pérdida de la función motora debe llevar a valorar nuevamente el plan terapéutico, y en la mayor parte de las circunstancias a suspender el medicamento. Rara vez, los pacientes sufren parálisis de cuerdas vocales o pérdida de la función muscular extraocular. La vincristina en dosis altas causa estreñimiento u obstipación graves. La administración intratecal inadvertida de vincristina causa neurotoxicidad central devastadora e invariablemente letal, con convulsiones y coma irreversible (Williams *et al.,* 1983).

Absorción, destino y excreción. El hígado metaboliza extensamente los tres fármacos, y los conjugados y metabolitos se excretan por la bilis (Zhou y Rahmani, 1992; Robieux *et al.,* 1996). Sólo una porción pequeña de una dosis (menos del 15%) se observa en la orina sin modificar. En pacientes con disfunción hepática (bilirrubina >3 mg/100 ml), es aconsejable reducir 75% la dosis de cualesquiera de los alcaloides de la vinca, aunque aún no se establecen lineamientos precisos para ajustar las dosis. Las farmacocinéticas de los tres medicamentos son similares, con semividas de eliminación de 1 y 20 h para la vincristina, 3 y 23 h la vinblastina y 1 a 45 h la vinorelbina (Marquet *et al.,* 1992).

Vinblastina

Usos terapéuticos. El sulfato de vinblastina (VELBAN, otros) se administra por vía intravenosa; es necesario tener precauciones especiales para prevenir extravasación subcutánea ya que suele causar irritación y ulceración dolorosas. El medicamento no debe inyectarse en una extremidad con deterioro circulatorio. Después de una dosis aislada de 0.3 mg/kg de peso corporal, la mielosupresión llega al máximo en siete a 10 días. Si no se obtiene un grado moderado de leucopenia (alrededor de 3 000 células/mm^3), puede aumentarse gradualmente la dosis semanal en incrementos de 0.05 mg/kg de peso corporal. En regímenes destinados a curar el cáncer testicular, se utiliza vinblastina en dosis de 0.3 mg/kg cada tres semanas.

El uso clínico más importante de la vinblastina es con bleomicina y cisplatino (*véase* más adelante en este capítulo) en el tratamiento curativo de tumores metastásicos del testículo (Williams y Einhorn, 1985), aunque en esta afección se ha sustituido por etopósido o ifosfamida. Es un componente del régimen curativo estándar de la enfermedad de Hodgkin (ABVD; dacarbazina, vinblastina, doxorrubicina y bleomicina). También es activa en sarcoma de Kaposi, neuroblastoma y enfermedad de Letterer-Siwe (histiocitosis X), así como en el carcinoma de mama y el coriocarcinoma.

Toxicidades clínicas. La leucopenia mínima consecutiva a la administración de vinblastina ocurre en el transcurso de siete a 10 días, después de los cuales se observa una recuperación en el transcurso de siete días. Como se describió, otros efectos adversos de la vinblastina incluyen manifestaciones neurológicas. Es posible observar molestias gastrointestinales que comprenden náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Se publicó el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Rara vez ocurren pérdida del pelo, estomatitis y dermatitis. La extravasación durante la inyección suele causar celulitis y flebitis. La inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado en el área pueden ser beneficiosas porque dispersan el medicamento.

Vincristina

Usos terapéuticos. El tratamiento de elección para inducir remisiones en la leucemia infantil es el sulfato de vincristina (ONCOVIN, VINCASAR PFS y otros) administrado junto con glucocorticoides; las dosis comunes de estos medicamentos son: vincristina, intravenosa, 2 mg/m^2 de área de superficie corporal semanales, y prednisona, oral, 40 mg/m^2/día. Los pacientes adultos con enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin reciben por lo general vincristina como parte de un protocolo complejo. Cuando se utiliza en el régimen MOPP (*véase* más adelante en este capítulo), la dosis de vincristina que se recomienda es de 1.4 mg/m^2. Al parecer, la vincristina la toleran mejor los niños que los adultos, que pueden sufrir toxicidad neurológica progresiva y grave. Al parecer, la administración del fármaco con una frecuencia mayor que cada siete días o dosis más altas aumenta las manifestaciones adversas sin una mejoría proporcional del índice de respuesta. No se recomienda tratamiento de sostén con vincristina en niños con leucemia. También es necesario tener precauciones para evitar extravasaciones durante la administración intravenosa de vincristina.

En el linfoma de célula grande, al parecer, una formulación liposómica de vincristina (ONCO-TCS) administrada en dosis de 2 mg/m^2, tiene menos neurotoxicidad y conserva la actividad en pacientes que recaen después del tratamiento con vincristina. Tiene la ventaja farmacocinética esperada de una eliminación más lenta y mayor distribución en los tejidos comparada con el medicamento sin modificar (Krishna *et al.,* 2001).

Toxicidades clínicas. Como se describió, la toxicidad clínica de la vincristina es principalmente neurológica. Las manifestaciones neurológicas más graves pueden evitarse o revertirse si se suspende el tratamiento o se disminuyen las dosis cuando ocurre disfunción motora. El estreñimiento grave, que en ocasiones causa dolor abdominal tipo cólico y obstrucción, puede prevenirse mediante un programa profiláctico de laxantes y fármacos hidrofílicos (que forman volumen), y sólo constituye un problema con dosis mayores de 2 mg/metro cuadrado.

En un 20% de los pacientes que reciben vincristina ocurre alopecia; sin embargo, siempre es reversible, con frecuencia sin necesidad de suspender el tratamiento. Aunque menos comúnmente que con la vinblastina, con la vincristina puede ocurrir leucopenia, y se han publicado ocasionalmente trombocitopenia, anemia, poliuria, disuria, fiebre y síntomas gastrointestinales. Durante el tratamiento con vincristina se ha observado en ocasiones el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. En vista de la acción rápida de los alcaloides de la vinca, es aconsejable prevenir hiperuricemia mediante la administración de alopurinol.

Vinorelbina

La vinorelbina (NAVELBINE, otros) se administra en solución salina normal en venoclisis de 30 mg/m^2 durante 6 a 10 min. Quizá se requiera una dosis más baja (20 a 25 mg/m^2) en individuos que recibieron quimioterapia con anterioridad. Cuando se utiliza sola, se administra en un principio cada semana hasta la progresión de la enfermedad o el surgimiento de toxicidad que limita la dosis. Cuando se utiliza con cisplatino para tratamiento del carcinoma de pulmón de célula no pequeña se administra cada tres semanas. Igual que las otras vincas, se elimina por metabolismo hepático y tiene una semivida de eliminación de 24 h. Su principal efecto adverso es granulocitopenia, con trombocitopenia sólo moderada y menor toxicidad que otros alcaloides de la vinca. Puede causar reacciones alérgicas y alteraciones reversibles, leves, de las enzimas hepáticas. En estudios experimentales se ha administrado en una cápsula oral, pero la biodisponibilidad es sólo de 30 a 40% (Fumoleau *et al.*, 1993). Igual que las otras vincas, es necesario reducir las dosis en pacientes con bilirrubina alta o >75% de destrucción hepática por enfermedad metastásica.

Taxanos

El primer compuesto de esta serie, paclitaxel (TAXOL), se aisló de la corteza del árbol occidental tejo en 1971 (Wani *et al.*, 1971). Este fármaco y su docetaxel semisintético congénico (TAXOTERE) muestran acciones farmacológicas únicas como inhibidores de la mitosis; se distinguen de los alcaloides de la vinca y los derivados de la colchicina porque se unen en un sitio diferente en la tubulina β y favorecen, en lugar de inhibir, la formación de microtúbulos. Estos fármacos tienen una función central en el tratamiento de cánceres de ovario, mama, pulmón, esófago, vejiga, y cabeza y cuello (Rowinsky y Donehower, 1995). Aún están estudiándose su dosis óptima, programa y uso en combinaciones farmacológicas.

Química. El paclitaxel es un compuesto diterpenoide cuyo núcleo es un anillo de taxano complejo de ocho miembros (fig. 51-14). Para su actividad antitumoral es esencial la cadena lateral unida al anillo taxano en C13. La modificación de la cadena lateral llevó a identificar el análogo más potente, docetaxel (fig. 51-14), que comparte el mismo espectro de actividad clínica del paclitaxel, pero difiere en su diversidad de efectos adversos. Purificada originalmente como la molécula de la corteza del tejo, el paclitaxel puede obtenerse en la actualidad con fines comerciales mediante semisíntesis a partir del 10-desacetilbacatin, un precursor que se encuentra en las hojas del tejo. También se ha logrado sintetizar (Nicolaou *et al.*, 1994) en una serie compleja de reacciones. El paclitaxel tiene una solubilidad muy limitada y debe administrarse en un vehículo de 50% de alcohol y 50% de aceite de ricino polietoxilado (CREMOPHOR EL), una formulación que probablemente origina un índice alto de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que reciben este preparado se protegen mediante el tratamiento previo con un antagonista del receptor H_1 de histamina, como *difenhidramina*, un antagonista del receptor H_2, como *cimetidina* (*véase* cap. 24), y un glucocorticoide, por ejemplo, dexametasona (*véase* cap. 59).

El docetaxel, un fármaco más soluble, se administra en polisorbato 80 y causa una incidencia más baja de reacciones de hipersensibilidad. Se requiere tratamiento previo con dexametasona a fin de prevenir la retención progresiva, y con frecuencia incapacitante, de líquidos. Se encuentran en estudios clínicos varios taxanos nuevos, incluyendo algunos con biodisponibilidad oral.

Mecanismo de acción. El interés en el paclitaxel aumentó cuando se descubrió que el fármaco poseía la capacidad única de facilitar la formación de microtúbulos a temperaturas frías y en ausencia de trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP). Se une de manera específica a la subunidad tubulina β de los microtúbulos y antagoniza el desensamble de esta proteína citoesquelética fundamental, lo que da por

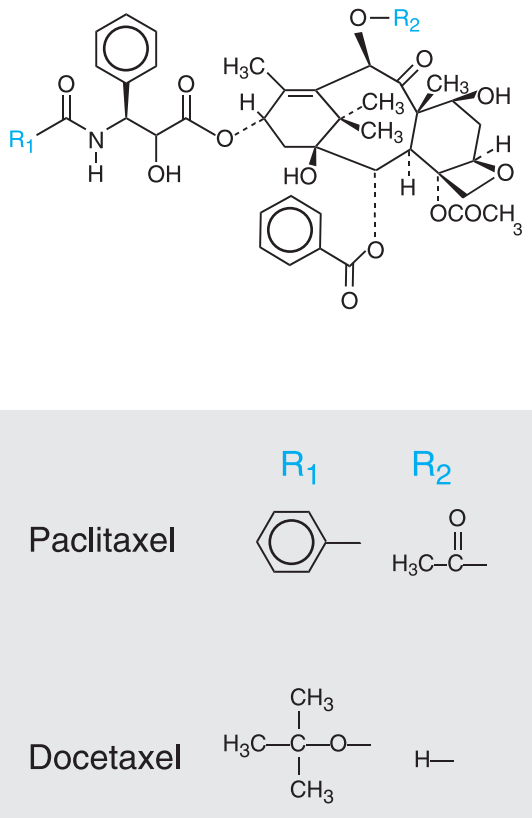


Figura 51-14. ***Estructuras químicas del paclitaxel y su análogo más potente, docetaxel.***

resultado la aparición de haces de microtúbulos y estructuras aberrantes derivadas de estos últimos en la fase mitótica del ciclo celular. A continuación se detiene la mitosis. La destrucción celular depende tanto de la concentración del fármaco como del tiempo de exposición de las células. Los medicamentos que bloquean la progresión del ciclo celular antes de la mitosis antagonizan los efectos tóxicos de los taxanos.

Están en estudio programas para su uso óptimo, solo o combinado con otros fármacos, incluyendo doxorrubicina y cisplatino. Se han observado interacciones farmacológicas; la secuencia de cisplatino antes del paclitaxel disminuye la depuración de este último y produce mayores efectos adversos que el programa contrario (Rowinsky y Donehower, 1995). El paclitaxel reduce la depuración de doxorrubicina y aumenta la cardiotoxicidad, en tanto que el docetaxel no tiene un efecto aparente en la farmacocinética de la antraciclina (Holmes y Rowinsky, 2001).

En células tumorales cultivadas, la resistencia a los taxanos se asocia en algunas líneas con un incremento de la expresión del gen *mdr*-1 y su producto, la glucoproteína P; otras células resistentes tienen mutaciones en la tubulina β, y estas últimas pueden mostrar mayor sensibilidad a los alcaloides de la vinca (Cabral, 1983). Otras líneas celulares muestran un aumento de survivina, un factor antiapoptótico (Zaffaroni *et al.*, 2002) o cinasa aurora, una enzima que favorece la terminación de la mitosis (Anand *et al.*, 2003). Se desconoce la base de la resistencia clínica farmacológica. La muerte celular ocurre por apoptosis, pero la efectividad del paclitaxel en tumores experimentales no depende de un producto génico p53 intacto.

Absorción, destino y excreción. El paclitaxel se administra en una venoclisis de 3 h de 135 a 175 mg/m^2 cada tres semanas, o en venoclisis semanal de 80 a 100 mg/m^2 durante 1 h. En estudios clínicos preliminares, venoclisis más prolongadas (96 h) han proporcionado índices de respuesta importantes en pacientes con cáncer de mama (Wilson *et al.*, 1994), pero esta forma de tratamiento tiene limitaciones prácticas importantes. El fármaco se somete a metabolismo hepático extenso mediado por CYP (principalmente CYP2C8 con una contribución de CYP3A4), y menos del 10% de una dosis se excreta por la orina intacta. El principal metabolito identificado hasta la fecha es 6-OH paclitaxel, que es inactivo, pero se encuentran en plasma muchos otros productos de hidroxilación (Cresteil *et al.*, 1994).

La depuración de paclitaxel no es lineal y disminuye con el incremento de la dosis o la velocidad de administración, tal vez por su disolución en el vehículo de 50% de alcohol y 50% de aceite de ricino polietoxilado y la no linealidad de concentraciones del diluente (Henningsson *et al.*, 2001). En estudios de venoclisis durante 96 h de 35 mg/m^2/día, la presencia de metástasis hepáticas mayores de 2 cm de diámetro disminuyó la depuración y originó concentraciones altas del fármaco en plasma y mayor mielosupresión. El paclitaxel desaparece del compartimiento plasmático con una semivida de 10 a 14 h y depuración de 15 a 18 L/h/m$^{2\cdot}$ La concentración crítica en plasma de elementos que inhiben la médula ósea depende de la duración de la exposición, pero probablemente se encuentra entre 50 y 100 nM (Huizing *et al.*, 1993).

Las farmacocinéticas del docetaxel son similares a las del paclitaxel. Su semivida de eliminación es de unas 12 h, y su depuración de 22 L/h/m^2. La depuración es principalmente a través de CYP3A4 e hidroxilación mediada por CYP3A5 y origina metabolitos inactivos (Clark y Rivory, 1999). En contraste con el paclitaxel, las farmacocinéticas del docetaxel son lineales hasta dosis de 115 mg/metro cuadrado.

Se ha sugerido reducir las dosis en individuos con función hepática anormal, y debe utilizarse el 50 a 75% de la dosis de taxanos cuando hay metástasis hepáticas >2 cm de tamaño o en pacientes con bilirrubina sérica anormal. Los fármacos que inducen CYP2C8 o CYP3A4, como fenitoína o fenobarbital, o los que inhiben los mismos citocromos, por ejemplo, los imidazoles antimicóticos, influyen significativamente en la depuración y los efectos adversos del medicamento.

La depuración de paclitaxel se retrasa de manera notable por la *ciclosporina A* y varios de los otros medicamentos que se utilizan en forma experimental como inhibidores de la glucoproteína P. Esta inhibición puede deberse a un bloqueo del metabolismo mediado por CYP o efectos en la excreción biliar del fármaco original o los metabolitos (Kang *et al.*, 2001).

Usos terapéuticos. El docetaxel y el paclitaxel se han constituido en componentes centrales de regímenes para el tratamiento de cánceres metastásicos de ovario, mama, pulmón y cabeza y cuello (McGuire *et al.*, 1996; Seidman, 1998). El docetaxel tiene una actividad importante con la *estramustina* para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a hormonas. En los regímenes actuales, cada fármaco se administra una vez a la semana o una vez cada tres semanas, con índices de respuesta comparables y patrones de toxicidad un poco diferentes. El docetaxel produce más leucopenia y edema periférico, en tanto que el paclitaxel causa una incidencia más alta de hipersensibilidad, dolores musculares y neuropatía (en particular cuando se utiliza combinado con un análogo del platino). Aún se valora el programa óptimo de administración de taxanos, solos o combinados con otros medicamentos.

Toxicidades clínicas. El paclitaxel ejerce sus efectos adversos principales en la médula ósea. En ocasiones hay neutropenia ocho a 11 días después de una dosis y se revierte con rapidez en unos 15 a 21 días. Cuando se utiliza con *filgrastim* (factor estimulante de colonias de granulocitos [*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF]), se toleran dosis de hasta 250 mg/m^2 durante 24 h, y la neuropatía periférica constituye el factor para limitar la dosis (Kohn *et al.*, 1994). Muchos pacientes sufren mialgias durante varios días después de recibir paclitaxel. En programas de dosis altas, o con el uso prolongado, una neuropatía sensorial en media y guante puede ser incapacitante, en particular en individuos con neuropatía alcohólica diabética subyacente o tratamiento concurrente con cisplatino. Es notable mucositis en las venoclisis de 72 o 96 h y en el programa semanal.

Ocurrieron reacciones de hipersensibilidad en enfermos que recibieron venoclisis de paclitaxel de corta duración (1 a 6 h), pero, como se señaló, se han evitado en gran parte mediante el tratamiento previo con dexametasona, difenhidramina y antagonistas del receptor H_2 de histamina. Con las venoclisis de 96 h no se requiere premedicación. Muchos pacientes sufren bradicardia asintomática, y también surgen episodios ocasionales de taquicardia ventricular silenciosa que se resuelven espontáneamente durante las venoclisis de 3 o 24 horas.

El docetaxel tiende a causar neutropenia más grave, pero de corta duración, que el paclitaxel. Ocasiona menos neuropatía periférica grave y astenia, y con menos frecuencia hipersensibilidad. Un problema progresivo con ciclos múltiples de tratamiento es la retención de líquidos, que conduce a edema periférico, líquido pleural y peritoneal y edema pulmonar en casos extremos. La dexametasona oral, 8 mg/día, que se inicia un día antes de la venoclisis del fármaco y se continúa durante tres días, aminora de manera considerable la retención de líquidos. En casos raros, el docetaxel causa una neumonitis intersticial progresiva con desarrollo de insuficiencia respiratoria si no se suspende el medicamento (Read *et al.*, 2002).

ANÁLOGOS DE LA CAMPTOTECINA

Las camptotecinas son fármacos antineoplásicos citotóxicos potentes que se dirigen a la enzima nuclear topoisomerasa I. El compuesto líder de esta clase, la *camptotecina*, se aisló del árbol chino *Camptotheca acuminata* en 1966. Los esfuerzos iniciales para desarrollar el compuesto como una sal sódica se complicaron, a pesar de pruebas de actividad antitumoral preclínica y clínica prometedoras, por toxicidad grave e impredecible, principalmente mielosupresión y cistitis hemorrágica. La aclaración del mecanismo de acción y adelantos en los conocimientos de sus propiedades fisicoquímicas durante el decenio de 1980 llevaron al desarrollo de análogos más solubles y menos tóxicos. El irinotecán y el *topotecán*, los únicos análogos de la camptotecina aprobados para uso clínico en la actualidad, tienen una actividad establecida en cánceres colorrectal, de ovario y pulmonar de células pequeñas (Garcia-Carbonero y Supko, 2002).

Química. Todas las camptotecinas tienen una estructura básica fusionada de cinco anillos que se inicia con una molécula quinolina débilmente básica y termina con un anillo lactona (fig. 51-15). Para la actividad biológica son requerimientos ineludibles el grupo hidroxilo y la conformación en S del centro quiral en C20 en el anillo de lactona al cual está unido. Sustituciones apropiadas en los anillos A y B de la subunidad de quinolina pueden mejorar la hidrosolubilidad y aumentar la potencia para inhibir la topoisomerasa I. El topotecán [clorhidrato de (*S*)-9-dimetilaminoetil-10-hidroxicamptotecina] es una molécula semisintética con un grupo dimetilamino básico que incrementa su hidrosolubilidad. El irinotecán (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carboniloxicamptotecina, o CPT-11) difiere del topotecán porque es un profármaco. Una carboxilesterasa segmenta el enlace carbamato entre la molécula de camptotecina y la cadena lateral bispiperidina dibásica en la posición C10, que torna hidrosoluble la molécula, para formar el metabolito biológicamente activo conocido como SN-38.

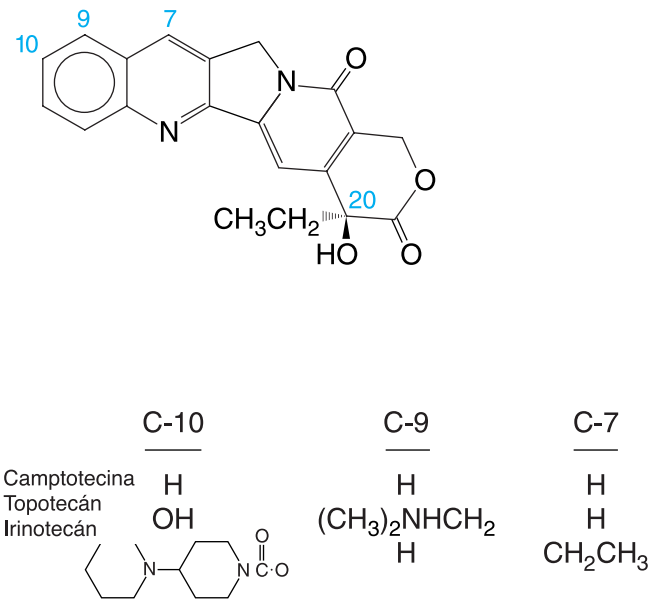


Figura 51-15. ***Estructuras químicas de la camptotecina y sus análogos.***

Aunque la actividad biológica de las camptotecinas requiere un anillo de lactona intacto, no obstante, es inestable y sufre hidrólisis reversible no enzimática, dependiente del pH en solución acuosa. En consecuencia, en los líquidos biológicos las camptotecinas existen como una mezcla en equilibrio de la lactona intacta y formas carboxilato de anillo abierto. Los sustitutos en los anillos A y B pueden modular la posición en equilibrio entre las formas de la molécula en anillo de lactona cerrado y abierto por efectos en sus afinidades relativas por la unión a proteínas del plasma. Por ejemplo, la forma carboxilato de la camptotecina se une a la albúmina sérica con una afinidad 200 veces mayor que la lactona intacta, y es la forma predominante en plasma y sangre entera. En contraste, la forma lactona de SN-38 se une de preferencia a albúmina sérica y cambia en consecuencia el equilibrio en la dirección opuesta.

Mecanismo de acción. Las topoisomerasas de DNA son enzimas nucleares que reducen el esfuerzo de torsión en el DNA superarrollado, que permiten que regiones seleccionadas de DNA se tornen suficientemente desenredadas y relajadas para permitir su replicación, recombinación, reparación y transcripción. Se conocen dos clases de topoisomerasa (I y II) que median la rotura y el sellamiento nuevamente de la cadena de DNA, y ambas se han constituido en el blanco de quimioterapias para cáncer. Los análogos de la camptotecina inhiben la función de la topoisomerasa I, en tanto que una diversidad de distintas entidades químicas (p. ej., antraciclinas, epipodofilotoxinas, acridinas) inhiben la topoisomerasa II. La topoisomerasa I se une de manera covalente a DNA de doble cadena a través de una reacción de transesterificación reversible. Esta reacción produce un complejo intermedio en el que se une la tirosina de la enzima al extremo 3′-fosfato de la cadena de DNA, y crea una rotura de DNA de cadena única. Este "complejo segmentable" permite la relajación del esfuerzo de torsión del DNA, sea por el paso de la cadena única intacta a través de la rotura o por rotación libre del DNA alrededor de la cadena no segmentada. Una vez que se alivia la tensión de torsión del DNA, la topoisomerasa I sella nuevamente la segmentación y se disocia de la doble hélice recién relajada.

La camptotecina se une al complejo segmentable DNA-topoisomerasa I normalmente transitorio y lo estabiliza (Hsiang *et al.*, 1985). Aunque no se afecta la acción de segmentación inicial de la topoisomerasa I, se inhibe el paso de nueva ligadura, y conduce a la acumulación de roturas de cadena única en el DNA. Estas lesiones son reversibles y no son tóxicas por sí mismas para las células. Sin embargo, la colisión de una horquilla de replicación de DNA con esta cadena segmentada de DNA causa una rotura irreversible del DNA de cadena doble, que conduce finalmente a muerte celular (Tsao *et al.*, 1993). En consecuencia, las camptotecinas son medicamentos específicos de fase S porque para la citotoxicidad se requiere la síntesis en curso de DNA. Este hecho tiene repercusiones clínicas importantes, porque los fármacos citotóxicos específicos de fase S suelen requerir exposiciones prolongadas de células tumorales a concentraciones del medicamento mayores de un umbral mínimo a fin de optimizar la eficacia terapéutica. De hecho, estudios preclínicos de administración prolongada de dosis bajas de análogos de camptotecina demostraron menos efectos adversos y actividad antitumoral igual o mayor, que cursos más intensos y más cortos.

Aún no se aclara por completo la secuencia precisa de sucesos que conducen del daño del DNA inducido por el fármaco a la muerte celular. Estudios *in vitro* demostraron que el daño del DNA inducido por camptotecina suprime la activación del complejo $p34^{cdc2}$/ciclina B y conduce al paro del ciclo celular en la fase G2 (Tsao *et al.*, 1993). Se ha observado, asimismo, que el tratamiento con camptotecinas puede inducir la transcripción de los genes de respuesta temprana *c-fos* y *c-jun*, lo que ocurre asociado con la fragmentación internucleosómica del DNA, una característica de muerte celular programada (Kharbanda *et al.*, 1991). Como hecho interesante, también se observó citotoxicidad inducida por camptotecina en células que no sintetizan activamente DNA. Los mecanismos de citotoxicidad independientes de la

replicación pueden incluir la inducción de proteasas y endonucleasas de serina.

Mecanismos de resistencia. Se han caracterizado *in vitro* una diversidad de mecanismos de resistencia a la topoisomerasa I, aunque se sabe poco sobre su importancia en el medio clínico. Se observó una disminución de la acumulación intracelular del fármaco en varias líneas celulares resistentes a análogos de la camptotecina. El topotecán, pero no el SN-38 ni la forma de lactona intacta del irinotecán, es un sustrato para la glucoproteína P. Sin embargo, aún no se aclara la importancia clínica de la expulsión mediada por glucoproteína P como un mecanismo de resistencia contra el topotecán, ya que en estudios preclínicos se descubrió que la magnitud del efecto es sustancialmente más baja que la observada con otros sustratos de MDR, como etopósido o la doxorrubicina. Otros informes han asociado la resistencia a topotecán o irinotecán con la clase de transportadores MRP (Miyaje *et al.,* 1999). Estudios preclínicos sugieren que el metabolismo del fármaco pudiera tener una función en la resistencia al profármaco irinotecán, ya que líneas celulares que carecen de actividad de carboxilesterasa muestran resistencia al irinotecán (Van Ark-Otte *et al.,* 1998), pero en pacientes el hígado y los glóbulos rojos pueden tener una actividad suficiente de carboxilesterasa que convierte el irinotecán en SN-38. La resistencia a la camptotecina también puede deberse a una disminución de la expresión o mutación de la topoisomerasa I. Aunque se ha observado una buena correlación en ciertas líneas de células tumorales entre la sensibilidad a análogos de la camptotecina y las concentraciones de topoisomerasa I (Sugimoto *et al.,* 1990), estudios clínicos no han confirmado esta asociación. Las deleciones cromosómicas o la hipermetilación del gen de topoisomerasa I son posibles mecanismos de disminución de la expresión de esta última en células resistentes. Se demostró una disminución transitoria de topoisomerasa I después de la exposición prolongada a camptotecinas *in vitro* e *in vivo*. Más aún, en pacientes con cáncer de ovario tratadas con una venoclisis intravenosa continua de topotecán durante 21 días, se observó una asociación entre el grado de disminución de topoisomerasa I en células mononucleares de sangre periférica y el área bajo la curva (AUC) de tiempo y concentración en plasma, o mínimo de neutrófilos. Se han descrito *in vitro* mutaciones que conducen a una actividad catalítica reducida de la enzima topoisomerasa I o afinidad de unión del DNA asociadas con resistencia a camptotecina (Tamura *et al.,* 1991). Además, algunos sucesos postranscripcionales, como la fosforilación enzimática (Pommier *et al.,* 1990) o la ribosilación poli-ADP (Kasid *et al.,* 1989), pueden tener un efecto importante en la actividad de la topoisomerasa I y en su susceptibilidad a inhibición. Por último, la exposición de las células a fármacos dirigidos a la topoisomerasa I conduce a un incremento de la expresión de topoisomerasa II, que proporciona una justificación para el tratamiento secuencial con inhibidores de la topoisomerasa I y II.

Se sabe muy poco sobre la forma en que la célula trata los complejos de DNA estabilizado-topoisomerasa. Como complejos segmentables que se encuentran normalmente en células no tratadas, es posible que los procesos de reparación celular no reconozcan fácilmente el complejo fármaco-enzima-DNA. Sin embargo, es posible que una enzima con actividad específica fosfodiesterasa de tirosil-DNA participe en el desensamble de los complejos topoisomerasa I-DNA (Yang *et al.,* 1996). Debido a que para destruir las células tumorales expuestas a camptotecinas se requiere el ingreso a la fase S, los fármacos que suprimen el punto de control G_1-S intensifican la letalidad de las camptotecinas (Shao *et al.,* 1997). El hecho de que la detención del ciclo celular en G_2 se ha correlacionado con resistencia farmacológica a medicamentos dirigidos a la topoisomerasa I en líneas de células de cáncer de colon y leucemia *in vitro*, sugiere que la intensificación de la actividad de reparación del DNA puede conducir a resistencia a la camptotecina. Aún no se aclara la función de p53 en la mediación de la muerte celular debida a camptotecinas. Estos fármacos inducen la expresión de p53, pero las células sin p53 funcional también pueden sufrir apoptosis después de exponerse a camptotecinas.

Absorción, destino y excreción. ***Topotecán.*** El topotecán sólo está aprobado para administración intravenosa. Sin embargo, ha habido interés en preparar una forma posológica oral del fármaco, que tenga una biodisponibilidad de 30 a 40% en individuos con cáncer. El topotecán muestra farmacocinéticas lineales y se elimina con rapidez de la circulación sistémica. La semivida biológica del topotecán total, que varía de 3.5 a 4.1 h, es relativamente corta en comparación con otras camptotecinas. Sólo 20 a 35% del fármaco total en plasma se encuentra en la forma lactona activa. Al parecer, la eliminación de esta última depende sobre todo de una hidrólisis rápida de la especie carboxilada seguida de excreción renal, con eliminación por la orina de 30 a 40% de la dosis administrada en el transcurso de 24 h. Es necesario reducir las dosis en proporción con las disminuciones de la depuración de creatinina. Aunque se han identificado varios metabolitos oxidativos, al parecer el metabolismo hepático es una vía relativamente menor de eliminación del medicamento. A diferencia de la mayor parte de otras camptotecinas que se consideran para desarrollo clínico, la unión de topotecán a proteínas del plasma es baja, sólo de 7 a 35%, lo que explicaría su penetración relativamente mayor en el sistema nervioso central (SNC).

Irinotecán. La conversión de irinotecán en SN-38 es mediada de manera predominante por carboxilesterasas hepáticas (*véase* fig. 3-5). Aunque es posible medir SN-38 en plasma poco después de iniciar una venoclisis de irinotecán, el AUC de SN-38 es sólo de 4% AUC del irinotecán, lo que sugiere que sólo una fracción relativamente pequeña de la dosis termina por convertirse en la forma activa del medicamento. El irinotecán muestra farmacocinética lineal con las dosis valoradas en pacientes con cáncer. En comparación con el topotecán, una fracción relativamente grande tanto de irinotecán como de SN-38 se encuentran en el plasma en la forma lactona intacta biológicamente activa. Otra posible ventaja de este análogo es que la semivida biológica de SN-38 es de 11.5 h, que es mucho más prolongada que la del topotecán. Al parecer, no es factible la administración oral porque la biodisponibilidad del irinotecán es de sólo 8%. La unión a proteínas del plasma es cuando menos de 43% del irinotecán y 92 a 96% el SN-38. Aún no se caracteriza la penetración de SN-38 en LCR en el ser humano, aunque en monos rhesus es sólo de 14%, significativamente más baja que la observada con el topotecán.

En contraste con el topotecán, el metabolismo hepático representa una vía importante de eliminación tanto del irinotecán como de SN-38 (*véanse* figs. 3-7 y 3-8). Se han identificado en plasma varios metabolitos oxidativos, todos ellos como resultado de reacciones mediadas por CYP3A dirigidas a la cadena lateral bispiperidina. Estos metabolitos no se convierten significativamente en SN-38. Se observó que la depuración corporal total del irinotecán es dos veces mayor en pacientes con cáncer de encéfalo que recibían de manera concurrente medicamentos anticonvulsivos que inducen CYP hepáticas, lo que permitió comprobar, además, la importancia del metabolismo hepático oxidativo como una vía de eliminación de este medicamento (Gilbert *et al.,* 2003).

El único metabolito conocido del SN-38 es su conjugación con ácido glucurónico, a través del grupo hidroxilo en la posición C10, que resulta de la segmentación de la promolécula bispiperidina. Al parecer, la excreción biliar es la principal vía de eliminación de irinotecán, SN-38 y sus metabolitos, aunque también contribuye significativamente (14 a 37%) la excreción urinaria. La glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina (*uridine diphosphate-glucuronosyltransferase,* UGT), en particular la isoforma UGT1A1, convierte SN-38 en su derivado glucuronado inactivo (Iyer *et al*., 1998). El grado de glucuronidación de SN-38 se ha correlacionado inversamente con el riesgo de diarrea grave después del tratamiento con irinotecán. UGT1A1 también glucurónido bilirru-

bina. Los polimorfismos de esta enzima (*véase* fig. 3-6) se asocian con síndromes de hiperbilirrubinemia familiar como los de Crigler-Najjar y Gilbert. El síndrome de Crigler-Najjar es raro (uno en un millón de nacimientos), pero el de Gilbert ocurre hasta en 15% de la población general y da por resultado hiperbilirrubinemia leve que puede ser clínicamente silenciosa. La existencia de polimorfismos de la enzima UGT puede tener un efecto mayor en el uso clínico de irinotecán. Se observó una correlación positiva entre la concentración sérica basal de bilirrubina no conjugada y tanto la gravedad de la neutropenia y el AUC de irinotecán como SN-38 en individuos tratados con irinotecán. Más aún, se observaron efectos adversos graves del irinotecán en enfermos con cáncer y síndrome de Gilbert, debido tal vez a una disminución de la glucuronidación de SN-38. La presencia de glucuronidasa bacteriana en la luz intestinal quizá contribuya a la toxicidad GI de irinotecán por liberación de SN-38 no conjugado del metabolito glucurónido inactivo excretado en la bilis.

Usos terapéuticos. ***Topotecán.*** El topotecán (HYCAMTIN) está indicado en pacientes tratados previamente de cáncer de ovario (Herzog, 2002) y de pulmón de célula pequeña (Huang y Treat, 2001). No obstante, sus importantes efectos adversos hematológicos han limitado su uso combinado con otros fármacos activos en estas enfermedades (p. ej., cisplatino). Se ha observado, asimismo, actividad antitumoral prometedora en afecciones malignas hematológicas, en particular en CML y síndromes mielodisplásicos.

El régimen posológico de topotecán recomendado es una venoclisis durante 30 min de 1.5 mg/m^2/día por cinco días consecutivos cada tres semanas. Debido a que una fracción importante del topotecán administrado se excreta por la orina, se han observado efectos adversos graves en pacientes con disminución de la depuración de creatinina (O'Reilly *et al.*, 1996). En consecuencia, es necesario reducir la dosis de topotecán a 0.75 mg/m^2/día en individuos con disfunción renal moderada (depuración de creatinina de 20 a 40 ml/min) y no debe administrarse a enfermos con deterioro renal grave (depuración de creatinina $<$20 ml/min). La depuración y los efectos adversos de topotecán no se alteran significativamente en pacientes con disfunción hepática y, en consecuencia, en estos enfermos no es necesario disminuir la dosis.

Irinotecán. Los programas posológicos de irinotecán (CAMPTOSAR) aprobados en Estados Unidos incluyen: 125 mg/m^2 por venoclisis durante 90 min semanalmente durante cuatro de seis semanas; 350 mg/m^2 cada tres semanas; 100 mg/m^2 cada semana, o 150 mg/m^2 cada tercer semana. El irinotecán tiene una actividad clínica importante en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. En la actualidad es el tratamiento de elección de esta afección combinado con fluoropirimidinas en individuos que no recibieron quimioterapia con anterioridad (Douillard *et al.*, 2000), o como fármaco único después del fracaso de un régimen con 5-FU (Rothenberg, 2001). Resultados alentadores de diferentes estudios fase II sugieren que el irinotecán puede tener una función cada vez más importante en el tratamiento de otros tumores sólidos, que incluyen cánceres de pulmón de célula pequeña y no pequeña, cervical, ovárico, gástrico y tumores cerebrales.

Toxicidades clínicas. ***Topotecán.*** El efecto adverso que limita la dosis en todos los programas es neutropenia, con trombocitopenia o sin ella. La incidencia de neutropenia grave en la dosis fase II recomendada de 1.5 mg/m^2/día por cinco días cada tres semanas puede ser hasta de 81%, con una frecuencia de 26% de neutropenia febril. En individuos con afecciones malignas hematológicas, los efectos secundarios gastrointestinales, como mucositis y diarrea, son los que limitan la dosis. Otros efectos adversos menos comunes, y por lo general leves, relacionados con el topotecán incluyen náuseas y vómitos, aumento de transaminasas hepáticas, fiebre, fatiga y exantema.

Irinotecán. El efecto adverso que limita la dosis en todos los programas es diarrea tardía, con neutropenia o sin ella. En los estudios iniciales, hasta 35% de los pacientes padeció diarrea grave. La institución de un régimen intensivo con *loperamida* (*véase* cap. 38) (4 mg de loperamida desde el inicio de cualquier defecación suelta que comience después de unas cuantas horas de la terapéutica, seguidos de 2 mg cada 2 h) ha reducido con efectividad esta incidencia más de 50%. Sin embargo, una vez que ocurre diarrea grave, las dosis estándar de antidiarreicos tienden a ser ineficaces, aunque por lo general el episodio diarreico se resuelve en el transcurso de una semana y, a menos que se acompañe de fiebre y neutropenia, rara vez es letal.

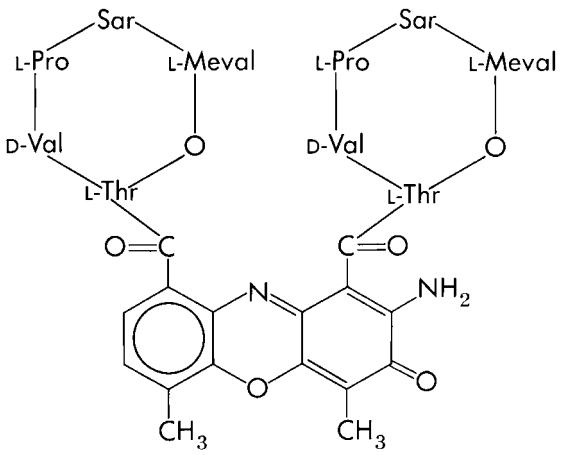
El segundo efecto adverso más común asociado con irinotecán es mielosupresión. Ocurre neutropenia grave en 14 a 47% de los pacientes que se tratan con el programa de cada tres semanas y se encuentra con menor frecuencia en enfermos que reciben el programa semanal. En 3% de los pacientes se observa neutropenia febril y puede ser letal, en particular cuando se acompaña de diarrea concomitante. En el transcurso de las primeras 24 h de la administración de irinotecán puede ocurrir un síndrome colinérgico derivado de la inhibición de la actividad de acetilcolinesterasa por el irinotecán. Los síntomas incluyen diarrea aguda, diaforesis, hipersalivación, cólicos abdominales, alteraciones de la acomodación visual, lagrimeo, rinorrea y, con menor frecuencia, bradicardia asintomática. Estos efectos duran poco tiempo y responden en el transcurso de minutos a la atropina. Esta última puede administrarse de manera profiláctica, antes de administrar ciclos complementarios de irinotecán a pacientes que tuvieron con anterioridad una reacción colinérgica. Otros efectos adversos comunes y que, por lo general, pueden tratarse, incluyen náuseas y vómitos, fatiga, vasodilatación o rubor cutáneo, mucositis, aumento de transaminasas hepáticas y alopecia. Por último, se han publicado casos de disnea y neumonitis intersticial relacionadas con la terapéutica de irinotecán en pacientes japoneses con cáncer de pulmón (Fukuoka *et al.*, 1992).

ANTIBIÓTICOS

Dactinomicina (actinomicina D)

Los primeros antibióticos anticáncer que se aislaron de un caldo de cultivo de una especie *Streptomyces* fueron la serie de actinomicinas descubiertas por Waksman *et al.*, en 1940. La más importante de ellas, actinomicina D, tiene efectos favorables en el tratamiento de tumores sólidos en niños y el coriocarcinoma.

Química y relación de la estructura y la actividad. Las actinomicinas son cromopéptidos. Casi todas contienen el mismo cromóforo, actinosina fenoxazona planar, que les confiere su color rojo amarillento. Las diferencias entre las actinomicinas que ocurren de manera natural se limitan a variaciones en la estructura de los aminoácidos de las cadenas laterales péptidas. Si se varía el contenido de aminoácidos del medio de crecimiento, es posible alterar los tipos de actinomicinas producidas y la actividad biológica de la molécula (Crooke, 1983). La estructura química de la dactinomicina es la siguiente:



DACTINOMICINA

(Sar = sarcosina
Meval = *N*-metilvalina)

Mecanismo de acción. La capacidad de la actinomicina de unirse con DNA de doble hélice es la que le confiere su actividad y citotoxicidad biológicas. Los estudios con rayos X de un complejo cristalino entre dactinomicina y desoxiguanosina permitieron formular un modelo que al parecer explica la unión del fármaco al DNA (Sobell, 1973). El anillo fenoxazona planar se intercala entre pares de bases guanina-citosina adyacentes del DNA, en tanto que las cadenas polipéptidas se extienden a lo largo del surco menor de la hélice. La suma de estas interacciones proporciona mayor estabilidad al complejo dactinomicina-DNA, y como resultado de la unión de la dactinomicina, se bloquea la transcripción del DNA por polimerasas de RNA; estas últimas, dependientes del DNA, son mucho más sensibles a los efectos de la dactinomicina que las polimerasas de DNA. Además, la dactinomicina causa roturas de cadena única del DNA, posiblemente a través de un radical libre intermedio o como resultado de la acción de la topoisomerasa II (Goldberg *et al.*, 1977).

Acción citotóxica. La dactinomicina inhibe células en proliferación rápida de origen normal o neoplásicas y, en términos molares, es uno de los fármacos antitumorales más potentes conocidos. El medicamento puede producir alopecia y cuando se extravasa subcutáneamente, causa inflamación local intensa. Se ha observado eritema, que en ocasiones progresa a necrosis, en áreas de la piel expuestas a radiación X antes, durante y después de administrar dactinomicina.

Absorción, destino y excreción. La dactinomicina se administra por inyección intravenosa. El fármaco se excreta por la bilis y la orina y desaparece del plasma con una semivida terminal de 36 h. El metabolismo del medicamento es mínimo. La dactinomicina no cruza la barrera hematoencefálica.

Usos terapéuticos. La dosis diaria habitual de dactinomicina (actinomicina D; COSMEGEN) es de 10 a 15 μg/kg y se administra por vía intravenosa durante cinco días; si no se observan manifestaciones de toxicidad, pueden proporcionarse cursos complementarios a intervalos de dos a cuatro semanas. En otros regímenes se han utilizado 3 a 6 μg/kg/día, por un total de 125 μg/kg, y dosis semanales de sostén de 7.5 μg/kg. Cuando se infiltra el fármaco durante la administración, es extremadamente corrosivo para los tejidos blandos.

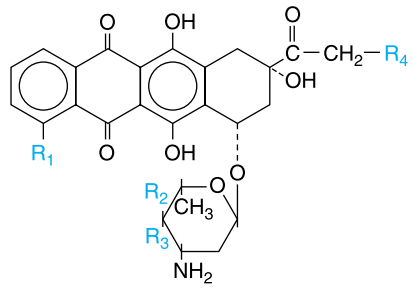
El uso clínico más importante de la dactinomicina es en el tratamiento del rabdomiosarcoma y el tumor de Wilms en niños, en los que asegura la curación combinada con cirugía primaria, radioterapia y otros fármacos, en particular vincristina y ciclofosfamida (Pinkel y Howarth, 1985). Se ha observado actividad antineoplásica en el tumor de Ewing, el sarcoma de Kaposi y en sarcomas de tejido blando. La dactinomicina puede ser eficaz combinada con metotrexato en casos avanzados de mujeres con coriocarcinoma. Se ha utilizado, asimismo, como inmunosupresor en trasplantes renales.

Toxicidades clínicas. Las manifestaciones tóxicas incluyen anorexia, náuseas y vómitos, y se inician unas cuantas horas después de la administración. Es posible que ocurra supresión hemopoyética con pancitopenia en la primera semana de terminar el tratamiento. Son comunes proctitis, diarrea, glositis, queilitis y ulceraciones de la mucosa bucal; las manifestaciones dermatológicas incluyen alopecia, así como eritema, descamación y aumento de la inflamación y pigmentación en áreas sometidas con anterioridad, o de manera concomitante, a radiación con rayos X. La extravasación tóxica local puede causar una lesión grave.

Daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y mitoxantrona

Estos antibióticos de la antraciclina son unos de los medicamentos antitumorales más importantes. Provienen del hongo *Streptococcus peucetius* variedad *caesius*. La *idarrubicina* y la *epirrubicina* son análogos de las antraciclinas que se producen de manera natural, y sólo difieren ligeramente en la estructura química, pero tienen actividades clínicas un poco distintas. Se han utilizado *daunorrubicina* e idarrubicina sobre todo en leucemias agudas, en tanto que la doxorrubicina y epirrubicina muestran una actividad más amplia contra tumores sólidos en seres humanos. Todos estos fármacos, que tienen la posibilidad de generar radicales libres, causan una cardiomiopatía poco común y con frecuencia irreversible, cuya ocurrencia se relaciona con la dosis total del medicamento. El fármaco estructuralmente similar, mitoxantrona, tiene una actividad favorable en el cáncer de próstata y la AML, y se utiliza en quimioterapias en dosis altas. La mitoxantrona y la antracenediona son significativamente menos cardiotóxicas que las antraciclinas.

Química. Los antibióticos de la antraciclina tienen una estructura anular tetracíclica unida a un azúcar poco común, daunosamina. Los fármacos citotóxicos de esta clase tienen moléculas de quinona e hidroquinona en anillos adyacentes que permiten la ganancia y pérdida de electrones. Aunque hay diferencias notables en el uso clínico de la daunorrubicina y doxorrubicina, sus estructuras químicas sólo difieren por un grupo hidroxilo único en C14. La idarrubicina es la 4-demetoxidaunorrubicina, un derivado sintético de la daunorrubicina, en tanto que la epirrubicina es un epímero en la posición-4′ del azúcar. La mitoxantrona carece de un grupo lateral glucosídico. Las estructuras químicas de doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina son las siguientes:



	DOXORRUBICINA	DAUNORRUBICINA	EPIRRUBICINA	IDARRUBICINA
R_1 =	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H
R_2 =	H	H	OH	H
R_3 =	OH	OH	H	OH
R_4 =	OH	H	OH	H

Mecanismo de acción. Se han descrito varios efectos bioquímicos importantes de las antraciclinas y antracenedionas, y es posible que todos ellos contribuyan a sus efectos terapéuticos y adversos. Estos compuestos pueden intercalarse con el DNA y afectar directamente la transcripción y replicación. Una acción más importante es la capacidad de estos medicamentos de formar un complejo tripartita con topoisomerasa II y DNA. La topoisomerasa II es una enzima dependiente del ATP que se une al DNA y produce roturas de doble cadena en la estructura básica 3′fosfato, que permite el paso de la cadena y el desenrollamiento del DNA superarrollado. Después del paso de la cadena, la topoisomerasa II une de nuevo las cadenas de DNA. Esta función enzimática es esencial para la replicación y reparación del DNA. La formación del complejo tripartita con antraciclinas y etopósido inhibe la reunión de las cadenas de DNA rotas y conduce a apoptosis (Rubin y Hait, 2000). Los defectos de la reparación de roturas de la doble cadena del DNA sensibilizan a las células a daño por estos medicamentos, en tanto que la expresión excesiva de la reparación del DNA ligada a transcripción puede contribuir a resistencia. Debido a sus grupos quinona, las antraciclinas también pueden generar radicales libres en solución y en tejidos tanto normales como malignos (Myers, 1988; Gewirtz, 1999). Las antraciclinas pueden formar intermedios del radical semiquinona, que a su vez pueden reaccionar con oxígeno para producir radicales aniónicos superóxido, que generan tanto peróxido de hidrógeno como radicales hidroxilo (·OH) que atacan DNA (Serrano *et al.*, 1999) y oxidan bases del DNA. La producción de radicales libres estimula significativamente la interacción de la doxorrubicina con hierro (Myers, 1988). Se piensa que defensas enzimáticas, como dismutasa y catalasa superóxido, tienen un sitio importante en la protección de las células contra la toxicidad de las antraciclinas, y estas defensas pueden aumentarse mediante antioxidantes exógenos como *tocoferol alfa* o por un quelador de hierro, *dexrazoxano* (ZINECARD), que protege contra los efectos adversos cardíacos (Swain *et al.*, 1997).

La exposición de las células a antraciclinas conduce a apoptosis; los mediadores de este proceso incluyen el sensor p53 de daño del DNA y caspasas activadas (proteasas), aunque se han relacionado también en células tumorales seleccionadas, la ceramida, un producto del catabolismo de lípidos, y el sistema ligando de receptor fas (Friesen *et al.*, 1996; Jaffrezou *et al.*, 1996).

Como se comentó, en poblaciones de células tumorales expuestas a antraciclinas se observa el fenómeno de resistencia a múltiples fármacos. Los intentos por revertir o prevenir el surgimiento de resistencia mediante el uso simultáneo de inhibidores de la glucoproteína P, como bloqueadores del canal del calcio, compuestos esteroides y otros, no han proporcionado resultados concluyentes, principalmente por los efectos de estos inhibidores en la farmacocinética y el metabolismo de la antraciclina. Las antraciclinas también se expulsan de células tumorales por miembros de la familia de transportadores MRP y por la proteína de resistencia a cáncer de mama, un transportador "medio" (Doyle *et al.*, 1998). Otros cambios bioquímicos en células resistentes incluyen incremento de la actividad de peroxidasa de glutatión (Sinha *et al.*, 1989), disminución de la actividad o mutación de la topoisomerasa II (Jarvinen *et al.*, 1998) y aumento de la capacidad de reparar roturas de la cadena de ácido desoxirribonucleico.

Absorción, destino y excreción. La daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina e idarrubicina se administran casi siempre por vía intravenosa y se depuran mediante un patrón complejo de metabolismo hepático y excreción biliar. La curva de desaparición del plasma de la doxorrubicina es multifásica, con semividas de eliminación de 3 h y alrededor de 30 h. Todas las antraciclinas se convierten en un intermedio alcohol activo que desempeña una función variable en su actividad terapéutica. La idarrubicina tiene una semivida de unas 15 h, y la de su metabolito activo, idarrubicinol, es de alrededor de 40 h. Los medicamentos se captan con rapidez en corazón, riñones, pulmones, hígado y bazo. No cruzan la barrera hematoencefálica.

La daunorrubicina y doxorrubicina se eliminan por conversión metabólica en una diversidad de agluconas y otros productos inactivos. La idarrubicina se metaboliza sobre todo en idarrubicinol, que se acumula en plasma y contribuye probablemente de manera significativa a su actividad. La depuración se retrasa cuando existe disfunción hepática, y en pacientes con concentraciones séricas anormales de bilirrubina debe considerarse una disminución inicial de la dosis cuando menos de 50% (Twelves *et al.*, 1998).

Idarrubicina. La dosis recomendada de idarrubicina (IDAMYCIN) es de 12 mg/m^2/día durante tres días por inyección intravenosa combinada con citarabina. Igual que con otras antraciclinas, se recomienda inyectarla cuidadosamente con lentitud durante 10 a 15 min a fin de evitar extravasación.

Daunorrubicina. ***Usos terapéuticos.*** Se dispone de daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina; CERUBIDINE y otros) para uso intravenoso. La dosis recomendada es de 30 a 60 mg/m^2/día durante tres días. El fármaco se administra con el cuidado apropiado para prevenir extravasación, ya que puede tener una acción vesicante local grave. Dosis totales mayores de 1 000 mg/m^2 se acompañan de un riesgo alto de cardiotoxicidad. Para el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA está indicado un producto liposómico de citrato de daunorrubicina (DAUNOXOME). Se administra en dosis de 40 mg/m^2 por venoclisis durante 60 min y se repite cada dos semanas. Es necesario advertir a los pacientes que el fármaco puede conferir un color rojo a la orina.

La daunorrubicina se utiliza principalmente en el tratamiento de la AML combinada con Ara-C, y se ha remplazado en gran medida por la idarrubicina.

Toxicidades clínicas. Las manifestaciones adversas de la daunorrubicina, así como de la idarrubicina incluyen depresión de médula ósea, estomatitis, alopecia, alteraciones gastrointestinales (GI) y manifestaciones dermatológicas. La toxicidad cardíaca es un efecto adverso peculiar que se observa con estos medicamentos. Se caracteriza por taquicardia, arritmias, disnea, hipotensión, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva que responde mal a la digital (*véase* más adelante en este capítulo).

Doxorrubicina. ***Usos terapéuticos.*** Se dispone de la doxorrubicina (ADRIAMYCIN, otros) para uso intravenoso. La dosis recomendada es de 50 a 75 mg/m^2, administrados en venoclisis rápida única que se repi-

te después de 21 días. Debe tenerse cuidado de evitar extravasación, ya que puede tener una acción vesicante local y causar necrosis tisular grave. Se dispone de un producto liposómico de doxorrubicina (DOXIL) para tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, y se administra por vía intravenosa en dosis de 20 mg/m^2 durante 30 min que se repiten cada tres semanas. Igual que la daunorrubicina, es necesario advertir a los pacientes que el medicamento puede conferir un color rojo a la orina.

La doxorrubicina es eficaz en linfomas malignos; sin embargo, en contraste con la daunorrubicina, también es activa en varios tumores sólidos, en particular en el cáncer de mama. Combinada con ciclofosfamida, alcaloides de la vinca y otros fármacos, es un ingrediente importante para el tratamiento con éxito de linfomas. Es un componente valioso de varios regímenes de quimioterapia para carcinoma coadyuvante y metastásico de mama y de células pequeñas del pulmón. El medicamento también es particularmente beneficioso en una amplia variedad de sarcomas pediátricos y de adultos, incluyendo el osteogénico, de Ewing y sarcomas de tejido blando.

Toxicidades clínicas. Las manifestaciones tóxicas de la doxorrubicina son similares a las de la daunorrubicina. Una complicación mayor que limita la dosis es mielosupresión, con leucopenia que a menudo alcanza el mínimo durante la segunda semana del tratamiento y se logra la recuperación alrededor de la cuarta semana; la trombocitopenia y la anemia siguen un patrón similar, pero por lo general son menos intensas. Son comunes, pero reversibles, estomatitis, alteraciones GI y alopecia. Una reacción alérgica local benigna es un estriado eritematoso cerca del sitio de venoclisis ("exacerbación por ADRIAMYCIN") y no debe confundirse con extravasación. Rara vez, ocurren rubor facial, conjuntivitis y lagrimeo. El fármaco puede causar toxicidad local grave en tejidos radiados (p. ej., piel, corazón, pulmón, esófago y mucosa gastrointestinal). Estas reacciones suelen ocurrir incluso cuando no se administran de manera concomitante los dos tratamientos.

El efecto adverso a largo plazo más importante es cardiomiopatía. Pueden ocurrir dos tipos de esta complicación:

1. Una forma aguda caracterizada por trazos electrocardiográficos anormales, que incluyen modificaciones de las ondas ST y T y arritmias; es un problema breve y rara vez importante. En algunos pacientes aparece una reducción aguda reversible de la fracción de expulsión en el transcurso de 24 h a partir de una dosis única, y en una minoría de los enfermos se observa un aumento de la troponina T, una enzima cardíaca que se libera por daño del miocardio, en los primeros días de la administración del medicamento (Lipshultz *et al.*, 2004). Una manifestación exagerada de daño agudo del miocardio, el "síndrome de pericarditis-miocarditis", puede caracterizarse por alteraciones graves de la conducción de impulsos e insuficiencia cardíaca congestiva franca, acompañada con frecuencia de derrame pericárdico.
2. La toxicidad crónica, acumulativa, relacionada con la dosis (por lo general con dosis totales de 550 mg/m^2 o mayores) se manifiesta por insuficiencia cardíaca congestiva que no responde a la digital. El índice de mortalidad en pacientes con insuficiencia congestiva se aproxima al 50%. Una dosis total de doxorrubicina de apenas 250 mg/m^2 puede causar alteraciones anatomopatológicas en el miocardio, como se demuestra mediante biopsias subendocárdicas. En la microscopia electrónica se observan alteraciones inespecíficas, que incluyen una disminución del número de fibrillas miocárdicas, cambios mitocondriales y degeneración celular. Las técnicas incruentas más notables que se utilizan para detectar el comienzo de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por el fármaco son la cineangiografía con radionúclidos, que valora la fracción de expulsión, y la ecocardiografía, que revela anormalidades en la contractilidad y las dimensiones ventriculares. Ecocardiogramas secuenciales detectaron anormalidades estructurales en 25% de los niños que recibieron hasta 300 mg/m^2 de doxorrubicina, aunque menos de 10% tiene manifestaciones clínicas de cardiopatía en la vigilancia de largo plazo. Aunque no se dispone de pruebas de predicción completamente prácticas y seguras, la frecuencia de cardiomiopatía clínicamente evidente es de 1 a 10%, con dosis totales menores de 450 mg/m^2. El riesgo aumenta en forma notable (a >20% de pacientes) con dosis totales mayores de 550 mg/m^2, y esta dosis total suele excederse bajo circunstancias excepcionales o con el uso concomitante de dexrazoxano, un agente cardioprotector quelante de hierro que al parecer no altera la actividad anticancerosa del medicamento (Speyer *et al*., 1988; Swain *et al*., 1997). La radiación cardíaca, la administración de dosis altas de ciclofosfamida, o de otra antraciclina, o *herceptin* concomitante (Slamon *et al*., 2001) aumentan el riesgo de cardiotoxicidad. Puede haber toxicidad cardíaca de inicio tardío, con insuficiencia cardíaca congestiva años después del tratamiento, tanto en poblaciones pediátricas como de adultos (Lipshultz *et al.*, 2004). En niños que se tratan con antraciclinas, hay un riesgo tres a 10 veces mayor de arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita en la vida adulta. Se aconseja un límite total de dosis de 300 mg/m^2 en casos pediátricos, y pruebas preliminares indican que la administración concomitante de dexrazoxano puede reducir los incrementos de troponina T, que causan cardiotoxicidad posteriormente (Lipshultz *et al.*, 2004).

Nuevos análogos de la doxorrubicina. La *valrubicina* (VALSTAR) se aprobó en 1998 para el tratamiento intravesical del carcinoma *in situ* de vejiga urinaria resistente al bacilo de Calmette-Guérin en pacientes en quienes la cistectomía inmediata se acompañaría de una morbilidad o mortalidad inaceptables. La FDA aprobó en 1999 la epirrubicina (4′-epidoxorrubicina, ELLENCE), como un componente del tratamiento coadyuvante después de la resección de cáncer de mama temprano con ganglios linfáticos positivos.

Se aprobó para uso en AML una antracenediona relacionada, la mitoxantrona, que tiene una capacidad limitada de producir radicales libres de tipo quinona y causa menos cardiotoxicidad que la doxorrubicina. Causa mielosupresión aguda, toxicidad cardíaca y mucositis como principales efectos adversos; el fármaco origina menos náuseas y vómitos y alopecia que la doxorrubicina. También se utiliza como un componente de regímenes de quimioterapia en dosis altas experimentales, con eficacia incierta.

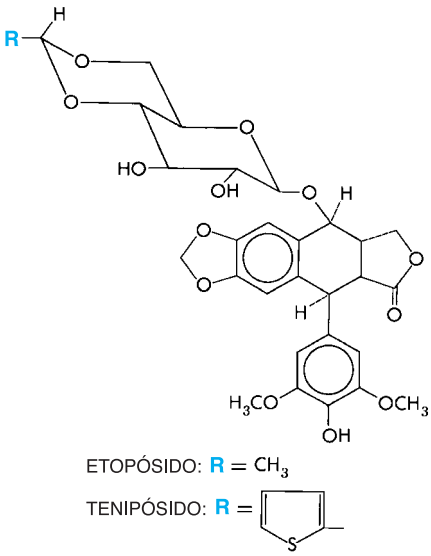
La mitoxantrona (NOVANTRONE) se distribuye para administración intravenosa. A fin de inducir remisión en la leucemia no linfocítica aguda en adultos, se administra en una dosis diaria de 12 mg/m^2 durante tres días, como componente de un régimen que también incluye arabinósido de citosina. La mitoxantrona también se utiliza en el cáncer de próstata avanzado resistente a hormonas en dosis de 12 a 14 mg/m^2 cada 21 días. La FDA aprobó la mitoxantrona para el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva secundaria, en etapa tardía.

EPIPODOFILOTOXINAS

La podofilotoxina, extraída de la planta mandrágora *(Podophyllum peltatum)*, la utilizaron como un remedio popular los indios norteamericanos y los primeros colonizadores por sus efectos eméticos, catárticos y antihelmínticos. Dos de los muchos derivados que se sintetizaron durante los últimos 20 años muestran actividad terapéutica importante en varias

neoplasias del ser humano, que incluyen leucemia pediátrica, carcinomas de pulmón de célula pequeña, tumores testiculares, enfermedad de Hodgkin y linfomas de células grandes.

Estos derivados, que se muestran abajo, son etopósido (VP-16-213) y *tenipósido* (VM-26). Aunque la podofilotoxina se une a tubulina en un sitio distinto al de la interacción con los alcaloides de la vinca, etopósido y tenipósido no tienen efecto en la estructura o la función microtubular con las concentraciones habituales (para revisiones de las epipodofilotoxinas, *véanse* Hande, 1998; Pommier *et al.*, 2001).



Mecanismo de acción. Etopósido y tenipósido son similares en cuanto a sus acciones y el espectro de tumores humanos que afectan. A diferencia de la podofilotoxina, pero igual que las antraciclinas, forman un complejo ternario con topoisomerasa II y DNA, y previenen el nuevo sellamiento de la rotura normalmente consecutiva a la unión de la topoisomerasa al DNA. La enzima permanece unida al extremo libre de la cadena de DNA rota y conduce a la acumulación de roturas de DNA y muerte celular (Pommier *et al.*, 2001). Las células más sensibles a etopósido y tenipósido son las de las fases S y G_2 del ciclo celular. Las células resistentes muestran amplificación del gen *mdr*-1, que codifica el transportador de expulsión de fármacos glucoproteína P, mutación o disminución de la excreción de topoisomerasa II, o mutaciones del gen supresor de tumor p53, un componente necesario de la vía apoptótica (Lowe *et al.*, 1993).

Etopósido

Absorción, destino y excreción. La administración oral de etopósido da por resultado una absorción variable promedio cercana a 50%. Después de la inyección intravenosa, se obtienen concentraciones máximas en plasma de 30 μg/ml; hay un patrón bifásico de depuración con una semivida terminal de alrededor de 6 a 8 h en pacientes con función renal normal. Alrededor del 40% de una dosis administrada se excreta intacta por la orina. En individuos con alteraciones de la función renal, es necesario reducir la dosis en proporción con la disminución de la depuración de creatinina (Arbuck *et al.*, 1986). En enfermos con afección hepática grave, la albúmina sérica baja y la bilirrubina alta (que desplaza etopósido de la albúmina) tienden a incrementar la fracción no unida del medicamento, lo que aumenta los efectos adversos de cualquier dosis administrada. Sin embargo, aún no se definen las pautas para disminuir la dosis en estas circunstancias (Stewart *et al.*, 1991). Las concentraciones del fármaco en líquido cefalorraquídeo son en promedio 1 a 10% de las del plasma.

Usos terapéuticos. La dosis intravenosa de etopósido (VEPESID, TOPOSAR, ETOPOPHOS) para cáncer testicular en el tratamiento combinado es de 50 a 100 mg/m^2 por cinco días, o 100 mg/m^2 en días alternos por tres dosis. En el carcinoma de pulmón de célula pequeña, la dosis en la terapéutica combinada es de 50 a 120 mg/m^2/día por vía intravenosa durante tres días, o 50 mg/día por vía oral durante 21 días. Los ciclos de tratamiento por lo general se repiten cada tres a cuatro semanas. Cuando se administra por vía intravenosa, es necesario hacerlo con lentitud en una venoclisis de 30 a 60 min a fin de evitar hipotensión y broncoespasmo, que probablemente se deban a los aditivos que se utilizan para disolver etopósido, un compuesto relativamente insoluble.

En la vigilancia de largo plazo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de la niñez surgió una complicación inquietante de la terapéutica con etopósido, porque los enfermos tuvieron una forma poco común de leucemia no linfocítica aguda con una translocación en el cromosoma 11 en 11q23. En este locus se encuentra un gen(es) (el gen MLL o de leucemia de linaje mixto [*mixed-lineage leukemia*]) que regula la proliferación de células madre pluripotentes. Las células leucémicas tienen el aspecto citológico de la leucemia monocítica o monomielocítica aguda. Otras características distintivas de la leucemia relacionada con etopósido es el intervalo corto entre el final del tratamiento y el inicio de la leucemia (uno a tres años), comparado con el periodo de cuatro a cinco años de leucemias secundarias relacionadas con fármacos alquilantes, y la ausencia de un periodo mielodisplásico antes de la leucemia (Levine y Bloomfield, 1992; Pui *et al.*, 1995; Sandler *et al.*, 1997; Smith *et al.*, 1999). Al parecer, los individuos que reciben dosis semanales o dos veces por semana, con dosis acumulativas de etopósido mayores de 2 000 mg/m^2, tienen un riesgo más alto de leucemia.

El etopósido se utiliza principalmente para el tratamiento de tumores testiculares, combinado con bleomicina y cisplatino, y con cisplatino e ifosfamida para el carcinoma de pulmón de célula pequeña (Nemati *et al.*, 2000). Asimismo, es activo en linfomas no Hodgkin, leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Chao *et al.*, 2000; Tung *et al.*, 2000). El etopósido tiene un perfil favorable de efectos adversos en caso de aumentos graduales de la dosis porque su principal efecto adverso agudo es mielosupresión. Combinado con ifosfamida y carboplatino, se utiliza con frecuencia en quimioterapias en dosis altas con dosis totales de 1 500 a 2 000 mg/m^2 (Josting *et al.*, 2000).

Toxicidades clínicas. La toxicidad adversa de etopósido que limita la dosis es leucopenia, con una reducción mínima a los 10 a 14 días y recuperación alrededor de las tres semanas. Ocurre con menor frecuencia trombocitopenia que casi nunca es grave. Surgen náuseas, vómitos, estomatitis y diarrea en cerca de 15% de los pacientes que se tratan por vía intravenosa, y en un 55% de los enfermos que reciben el medicamento por vía oral. Es común alopecia, pero reversible. Se han observado fiebre, flebitis, dermatitis y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Después del tratamiento con dosis altas es particularmente evidente la toxicidad hepática. Los efectos adversos con etopósido y tenipósido pueden ser mayores en pacientes con disminución de la albúmina sérica, un efecto relacionado con la unión reducida del medicamento a proteínas (Stewart *et al.*, 1991).

Tenipósido

El tenipósido (VUMON) se administra por vía intravenosa. Tiene un patrón multifásico de depuración del plasma. Después de su distribución, se observan semividas de 4 y 10 a 40 h. Cerca del 45% del fármaco

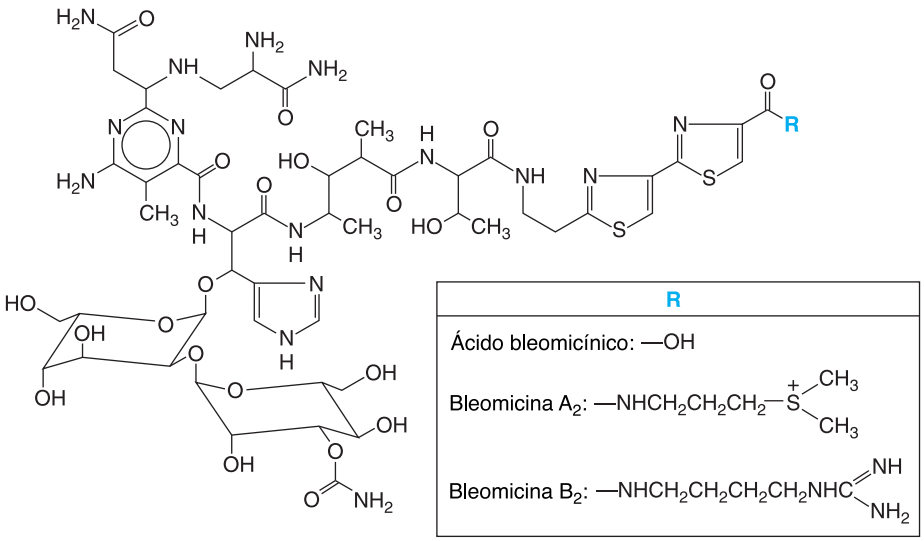


Figura 51-16. ***Estructuras químicas de las bleomicinas A_2 y B_2.***

se excreta por la orina, pero en contraste con etopósido, se recupera hasta el 80% como metabolitos. Los anticonvulsivos, como la fenitoína, aumentan el metabolismo hepático de tenipósido y disminuyen la exposición sistémica (Baker *et al.*, 1992). No es necesario reducir las dosis en pacientes con deterioro de la función renal (Pommier *et al.*, 2001). Menos de 1% del medicamento cruza la barrera hematoencefálica. Sin embargo, tenipósido ha proporcionado respuestas en metástasis cerebrales de cánceres del pulmón de células pequeña y no pequeña (Boogerd *et al.*, 1999).

Se dispone de tenipósido para el tratamiento de ALL resistente en niños, y al parecer su acción es sinérgica con la citarabina. Se administra por venoclisis en dosis que varían de 50 mg/m^2/día durante cinco días a 165 mg/m^2/día dos veces a la semana. El espectro clínico de actividad incluye leucemia aguda en niños, en particular leucemia monocítica en lactantes, así como glioblastoma, neuroblastoma y metástasis cerebrales de carcinomas de pulmón de célula pequeña (Odom y Gordon, 1984; Postmus *et al.*, 1995; Boogerd *et al.*, 1999). Sus principales efectos adversos son mielosupresión, náuseas y vómitos.

Bleomicinas

Las bleomicinas son un grupo importante de antibióticos que segmentan el DNA y que fueron descubiertas por Umezawa y su equipo de colaboradores como productos de fermentación de *Streptococcus verticillus.* El fármaco que se utiliza clínicamente en la actualidad es una combinación de dos péptidos quelantes de cobre, bleomicinas A_2 y B_2. Las bleomicinas sólo difieren en su aminoácido terminal (*véase* más adelante en este capítulo), que puede alterarse por los aminoácidos que se añaden al medio de fermentación.

Las bleomicinas despertaron interés por su actividad antitumoral importante en el carcinoma escamoso del cervix, el linfoma y tumores testiculares. Tienen acciones inmunosupresoras y mielosupresoras mínimas pero causan efectos secundarios cutáneos y fibrosis pulmonar poco comunes. Debido a que sus efectos adversos no se superponen con los de otros fármacos, y por su mecanismo de acción único, las bleomicinas conservan un sitio importante en la quimioterapia combinada.

Química. Las bleomicinas son glucopéptidos básicos, hidrosolubles (fig. 51-16). El centro de la molécula de bleomicina es una estructura compleja que une metales y contiene un cromóforo de la pirimidina enlazado a propionamida, una cadena lateral amida aminoalanina β y los azúcares L-gulosa y 3-*O*-carbamoil-D-manosa. Tiene unidos a su centro una cadena tripéptida y un ácido carboxílico bitiazol terminal; este último segmento se une a DNA. Las bleomicinas forman complejos equimolares con iones metálicos, incluyendo Cu^{2+} y Fe^{2+}.

Mecanismo de acción. Aunque la bleomicina tiene varias propiedades bioquímicas interesantes, su acción citotóxica se debe a su capacidad de causar daño oxidativo a la desoxirribosa de timidilato y otros nucleótidos, lo que conduce a roturas de cadenas únicas y dobles de DNA. Estudios *in vitro* indican que la bleomicina origina acumulación de células en la fase G_2 del ciclo celular y muchas de ellas muestran aberraciones cromosómicas, que incluyen roturas de cromátides, brechas y fragmentos, así como translocaciones (Twentyman, 1983).

La bleomicina causa escisión del DNA por interacción con O_2 y Fe^{2+}. En presencia de O_2 y un agente reductor, como el ditiotreitol, se activa el complejo metal-fármaco y actúa mecánicamente como una oxidasa ferrosa, transfiriendo electrones de Fe^{2+} a oxígeno molecular para formar especies de oxígeno activadas (Burger, 1998). Los complejos de metalobleomicina pueden activarse por reacción con la enzima flavina, reductasa CP450 de la forma reducida de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADP) NADPH-citocromo. La bleomicina se une al DNA a través de su péptido terminal amino, y el complejo activado genera radicales libres que originan escisión de la estructura básica desoxirribosa de la cadena de DNA. La bleomicina es degradada por una hidrolasa específica que se encuentra en varios tejidos normales, incluyendo el hígado; sin embargo, la actividad de hidrolasa es baja en piel y pulmón, y ello tal vez contribuye a la toxicidad en estos sitios (Sebti *et al.*, 1987). Algunas células resistentes a bleomicina contienen valores altos de actividades de hidrolasa (Sebti *et al.*, 1991). En otras líneas celulares, la resistencia suele atribuirse a disminución de la captación, segmentación por la hidrolasa, reparación de roturas de la cadena o inactivación del fármaco por proteínas ricas en tiol (Zuckerman *et al.*, 1986).

Absorción, destino y excreción. La bleomicina se administra por vía parenteral, ya sea intravenosa o intramuscular, o mediante instilación en la vejiga para el tratamiento local del cáncer vesical (Bracken *et al.*, 1977). Después de la venoclisis, se detectan concentraciones relativamente altas del fármaco en la piel y los pulmones de animales experimentales, y estos órganos se constituyen en los principales sitios de toxicidad. Como su masa molecular es alta, la bleomicina cruza muy poco la barrera hematoencefálica.

Después de la administración intravenosa de una dosis en bolo de 15 U/m^2, se obtienen en plasma concentraciones máximas de 1 a 5 U/ml. La semivida de eliminación es de alrededor de 3 h. La concentración promedio de bleomicina en plasma en estado estable en pacientes que reciben venoclisis continuas de 30 U/día durante cuatro a cinco días, es alrededor de 0.15 U/ml. Casi dos tercios del medicamento se excretan normalmente por la orina. Las concentraciones en plasma son muy altas cuando se administran las dosis habituales a pacientes con deterioro renal, y estos enfermos tienen un riesgo alto de padecer toxicidad pulmonar. Es necesario reducir las dosis de bleomicina cuando la depuración de creatinina es menor de 60 ml/min (Dalgleish *et al.*, 1984).

Usos terapéuticos. La dosis de bleomicina (BLENOXANE, otros) que se recomienda es de 10 a 30 U/m^2 cada semana por vía intravenosa o intramuscular. También puede administrarse por inyección subcutánea o instilación intrapleural o intraquística. Los cursos totales que exceden de 250 U deben proporcionarse con gran cautela por un aumento notable de la toxicidad pulmonar con dosis totales mayores de las mencionadas. Sin embargo, puede surgir toxicidad pulmonar con dosis más bajas (*véase* más adelante en este capítulo).

La bleomicina es muy eficaz contra tumores de células germen de testículo y ovario. Cura el cáncer testicular cuando se administra con cisplatino y vinblastina o cisplatino y etopósido. Se utiliza como un componente del régimen estándar ABVD para la enfermedad de Hodgkin, aunque es incierta su contribución a esta terapéutica curativa (Duggan *et al.*, 2003). La bleomicina también se administra intrapleuralmente (60 U) en derrames pleurales malignos.

Toxicidades clínicas. Debido a que la bleomicina origina poca mielosupresión, tiene una ventaja importante combinada con otros medicamentos citotóxicos. Sin embargo, causa toxicidad cutánea importante, que incluye hiperpigmentación, hiperqueratosis, eritema e incluso ulceración. Estas alteraciones pueden iniciarse con hipersensibilidad y tumefacción de las partes distales de los dedos de las manos y progresar a lesiones eritematosas, ulceradas, en codos, nudillos y otras áreas de presión. Las alteraciones en la piel a menudo causan hiperpigmentación residual en estos puntos y recurren cuando los pacientes se tratan con otros fármacos antineoplásicos.

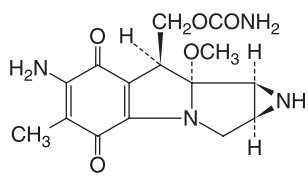
La reacción adversa más importante de la bleomicina es toxicidad pulmonar, y se inicia con tos seca, estertores finos e infiltrados basales difusos en las radiografías, y puede progresar a fibrosis pulmonar que pone en peligro la vida. Es posible que las alteraciones radiológicas no se diferencien de una infección o tumor intersticiales, pero pueden progresar a fibrosis densa, cavitación, atelectasia o colapso lobar, o incluso consolidación aparente. Cerca de 5 a 10% de los pacientes que reciben bleomicina sufre toxicidad pulmonar clínicamente evidente, y casi 1% muere por esta complicación. La mayoría de quienes se recuperan tienen una mejoría importante de la función pulmonar, pero es posible que la fibrosis sea irreversible (Van Barneveld *et al.*, 1987). Las pruebas de función pulmonar no tienen valor de predicción para detectar el inicio temprano de esta complicación. En individuos que reciben dosis mayores de 250 U, disminuye la capacidad de difusión del CO. El riesgo se relaciona con la dosis total, con un aumento significativo con dosis totales mayores de 250 U y en pacientes de más de 70 años de edad y en quienes tienen una enfermedad pulmonar subyacente; dosis únicas de 30 U/m^2 o mayores también se acompañan de un riesgo mayor de toxicidad pulmonar. La administración de concentraciones altas de oxígeno inspirado durante la anestesia o el tratamiento respiratorio a menudo agrava o precipita la toxicidad pulmonar en pacientes que se trataron previamente con el medicamento. No se conoce una terapéutica específica para la lesión pulmonar por bleomicina, excepto tratamiento sintomático y cuidado pulmonar. Los esteroides tienen un beneficio incierto. Se ha investigado intensamente en modelos de roedores la causa de la toxicidad pulmonar por bleomicina. Estos estudios relacionan las citocinas (factor de transformación del crecimiento β [*transforming growth factor-*β, TGF-β] y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor,* TNF]) y la secreción de quimocina (CXCL12) por macrófagos en respuesta a apoptosis epitelial con la fibrosis pulmonar (Munger *et al.*, 1999). Es posible que la incorporación de fibrocitos derivados de la médula ósea en el sitio de la lesión contribuya a la evolución de la fibrosis pulmonar (Garanziotis *et al.*, 2004).

Otras reacciones adversas a la bleomicina incluyen hipertermia, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, y una reacción fulminante aguda peculiar que se observa en pacientes con linfoma. Se caracteriza por hipertermia profunda, hipotensión y colapso cardiorrespiratorio sostenido; al parecer, no es una reacción anafiláctica clásica, y es posible se relacione con la liberación de un pirógeno endógeno. Debido a que esta reacción ha ocurrido en cerca de 1% de pacientes con linfomas y causado la muerte, se recomienda administrar una dosis de prueba de bleomicina (1 U), seguida de un periodo de observación de 1 h, antes de administrar el medicamento con los programas posológicos estándar. Se han publicado, asimismo, exacerbaciones inexplicables de artritis reumatoide durante el tratamiento con bleomicina. También se publicaron fenómeno de Raynaud y oclusiones de arterias coronarias en individuos con tumores del testículo tratados con bleomicina combinada con otros fármacos quimioterapéuticos.

Mitomicina

Wakaki *et al.*, aislaron este antibiótico de *Streptococcus caespitosus* en 1958. Su utilidad clínica es limitada y se sustituyó por medicamentos menos tóxicos y más eficaces en cánceres de pulmón, colorrectales y anales. Sin embargo, aún tiene un gran interés farmacológico.

La mitomicina contiene en su estructura un grupo azauridina y un grupo quinona, así como un anillo mitosano, y todos ellos participan en las reacciones de alquilación con el DNA. Su fórmula estructural es:



MITOMICINA

Mecanismo de acción. Después de la reducción intracelular enzimática o química espontánea de la quinona y pérdida del grupo metoxi, la mitomicina se torna en un fármaco alquilante bifuncional o trifuncional (Verweij *et al.*, 2001). En algunos sistemas experimentales, la reducción ocurre de preferencia en células hipóxicas. El fármaco inhibe la síntesis

de DNA y el enlace cruzado de este último en las posiciones N6 de la adenina y O^6 y N7 de la guanina. Además, la mitomicina causa roturas de cadenas únicas de DNA y cromosómicas. La mitomicina es un radiosensibilizador, y es teratogénica y carcinogénica en roedores. La resistencia se ha atribuido a activación deficiente, inactivación intracelular de la quinona reducida y expulsión del medicamento mediada por glucoproteína P (Dorr, 1988).

Absorción, destino y excreción. La mitomicina se administra por vía intravenosa. Después de inyectarla desaparece rápidamente de la sangre, con una semivida de 25 a 90 min. Las concentraciones máximas en plasma son de 0.4 μg/ml después de dosis de 20 mg/m^2 (Dorr, 1988). El fármaco se distribuye de manera generalizada en todo el cuerpo, pero no se detecta en sistema nervioso central (SNC). La inactivación se lleva a cabo por metabolismo o conjugación química. Menos de 10% del medicamento activo se elimina por la orina o la bilis.

Usos terapéuticos. La mitomicina (mitomicina-C; MUTAMYCIN) se administra por venoclisis; la extravasación ocasiona una lesión local grave. La dosis habitual (6 a 10 mg/m^2) se administra en bolo único cada seis semanas, y se modifica conforme a la recuperación hematológica. La mitomicina también puede administrarse por instilación directa en la vejiga para el tratamiento de carcinomas superficiales (Boccardo *et al.*, 1994).

Cada vez se utiliza con menos frecuencia la mitomicina combinada con 5-FU, cisplatino o doxorrubicina en carcinomas de cervix, estómago, mama, vejiga, ano, cabeza y cuello, y pulmón.

Toxicidades clínicas. El principal efecto adverso es mielosupresión, que se caracteriza por leucopenia y trombocitopenia notables; después de dosis altas, las cifras más bajas pueden ser tardías y acumulativas, con recuperación sólo después de seis a ocho semanas de pancitopenia. También se observan náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, dermatitis, fiebre y malestar. El efecto adverso más peligroso de la mitomicina es un síndrome hemolítico y urémico, y se piensa que resulta de daño endotelial inducido por el fármaco. Los pacientes que recibieron más de 50 mg/m^2 de dosis total pueden sufrir en forma aguda hemólisis, anormalidades neurológicas, neumonía intersticial y daño glomerular que da por resultado insuficiencia renal. La incidencia de esta última aumenta a 28% en enfermos que reciben dosis totales de 70 mg/m^2 o más altas (Valavaara y Nordman, 1985). No hay un tratamiento eficaz para el trastorno; la transfusión sanguínea puede causar edema pulmonar. La mitomicina produce fibrosis pulmonar intersticial, y dosis totales mayores de 30 mg/m^2 rara vez han originado insuficiencia cardíaca congestiva. También puede potenciar la cardiotoxicidad de la doxorrubicina cuando se administra aunada a este medicamento.

ENZIMAS

L-Asparaginasa

En 1953, Kidd publicó que el suero de cobayos tenía actividad antileucémica e identificó la L-*asparaginasa* (L-asp) como la causa de esta actividad (Kidd, 1953). Unos 15 años más tarde, se introdujo la enzima en la quimioterapia del cáncer en un intento por aprovechar una diferencia cualitativa, precisa, entre las células normales y las malignas (Broome, 1981). Es aún un fármaco estándar para el tratamiento de la leucemia linfocítica.

Mecanismo de acción. Si bien casi todos los tejidos normales son capaces de sintetizar L-asparagina en cantidades suficientes para síntesis de proteínas, algunos tipos de afecciones malignas linfoides derivan el aminoácido necesario del plasma. La L-asp cataliza la hidrólisis de asparagina circulante en ácidos aspártico y amoníaco, con lo que priva a esas células malignas de la asparagina necesaria para la síntesis de proteínas y conduce a muerte celular. La L-asp se emplea por lo general combinada con otros fármacos, que incluyen metotrexato, doxorrubicina, vincristina y prednisona para el tratamiento de ALL y linfomas de alto grado. En estas combinaciones puede ser crucial la secuencia de administración de los fármacos; por ejemplo, hay citotoxicidad sinérgica cuando el metotrexato precede a la enzima, pero la secuencia inversa suprime la citotoxicidad del metotrexato. Esto último es una consecuencia de la inhibición de la síntesis de proteínas por L-asp, un efecto que detiene la progresión de células a través del ciclo celular y suprime la acción del metotrexato, un fármaco cuyo efecto principal se lleva a cabo durante la fase de síntesis de DNA del ciclo celular (Capizzi y Handschumacher, 1982).

La resistencia se origina por inducción de sintetasa de asparagina en células tumorales. Por razones desconocidas, las células de ALL hiperdiploides son particularmente sensibles a L-asp (Pui *et al.*, 2004).

Absorción, destino, excreción y uso terapéutico. La L-asparaginasa (ELSPAR) se administra por vía parenteral. En clínica se utilizan tres preparados de L-asp diferentes. Sus farmacocinéticas e inmunogenicidad difieren de manera significativa. Después de la administración intravenosa, L-asp derivada de *E. coli* tiene un índice de depuración del plasma de 0.035 ml/min/kg, un volumen de distribución que se aproxima al del plasma en el ser humano y una semivida de 14 a 24 h (Asselin *et al.*, 1993). Se administra en dosis de 6 000 a 10 000 UI cada tercer día por tres a cuatro semanas, aunque en protocolos experimentales de ALL se han utilizado dosis hasta de 25 000 UI una vez a la semana. Se conservan valores de la enzima mayores de 0.03 UI/ml en plasma a fin de suprimir la asparagina en el torrente sanguíneo. Un preparado de *Erwinia* (*véase* más adelante en este capítulo), que se utiliza en pacientes hipersensibles a la enzima de *E. coli*, tiene una semivida más corta, de 16 h, y en consecuencia debe administrarse en dosis más altas. La *pegaspargasa* (PEG-L-ASPARAGINASE; ONCASPAR) es un preparado en el que la enzima se conjuga a 5 000 U dalton de polietilenglicol monometoxi y se depura con mucho menor rapidez. Su semivida en plasma es de seis días y se administra en dosis de 2 500 UI/m^2 por vía intramuscular cada semana. La pegaspargasa tiene una inmunogenicidad muy reducida (menos de 20% de los pacientes forma anticuerpos) (Hawkins *et al.*, 2004).

Los regímenes de dosis intermitentes tienen mayor riesgo de inducir anafilaxia. En individuos hipersensibles, anticuerpos circulantes originan una activación inmediata de la enzima, y después de administrar el medicamento es posible valorar con rapidez concentraciones de L-asp. No todos los enfermos con anticuerpos neutralizantes tienen hipersensibilidad, aunque puede inactivarse la enzima y no ser eficaz la terapéutica. En ALL no tratada previamente, la pegaspargasa produce una eliminación más rápida de linfoblastos de la médula ósea que el preparado de *E. coli* y evade la depuración rápida mediada por anticuerpo que se observa con enzimas de *E. coli* en pacientes con recaídas (Avramis *et al.*, 2002). Con los diversos preparados de asparaginasa que se utilizan en clínica sólo se logra una eliminación parcial de asparagina en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Toxicidad clínica. La L-asparaginasa tiene efectos mínimos en la médula ósea y la mucosa gastrointestinal. Sus efectos adversos más importantes provienen de su antigenicidad como una proteína extraña y su inhibición de la síntesis de proteínas. Ocurren reacciones de hipersensibilidad en 5 a 20% de los pacientes y pueden ser letales. Estas reacciones se anuncian por la aparición de anticuerpos neutralizantes en

la circulación en algunos enfermos hipersensibles. En estos pacientes, la pegaspargasa es una alternativa segura y puede usarse con cautela la enzima de *Erwinia.*

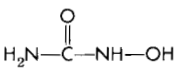
Otros efectos adversos se deben a la inhibición de la síntesis de proteínas en tejidos normales, e incluyen hiperglucemia por deficiencia de insulina, anormalidades de la coagulación por deficiencia de factores de coagulación e hipoalbuminemia. Los problemas de la coagulación pueden aparecer en forma de trombosis espontánea relacionada con deficiencia de los factores S o C, o de antitrombina III o, con menor frecuencia, con episodios hemorrágicos. A menudo no se identifica la trombosis de los vasos del seno cortical. En individuos tratados con L-asp que sufren convulsiones, dolor de cabeza y alteraciones del estado mental deben considerarse estudios de imágenes de resonancia magnética del cerebro (Bushara y Rust, 1997). La trombosis inducida por L-asparaginasa ocurre con mayor frecuencia en enfermos con trastornos hereditarios de la coagulación subyacentes, como factor V de Leiden, homocisteína sérica alta, deficiencia de proteína C o S, deficiencia de antitrombina III o la variante de protrombina 620210A (Nowak-Gottl *et al.,* 1999). Una complicación rara pero devastadora es hemorragia intracraneal en la primera semana del tratamiento con L-asp. La L-asparaginasa también suprime la función inmunitaria.

Además de estos efectos secundarios, rara vez se presenta coma, y se ha atribuido a toxicidad por amoníaco derivada de la hidrólisis de L-asparagina. Asimismo, se ha observado pancreatitis; se desconoce su causa.

IV. Fármacos diversos

HIDROXIUREA

Dresler y Stein sintetizaron originalmente la hidroxiurea en 1869, pero fue hasta 1928 que se reconoció su importancia biológica potencial, cuando se observaron leucopenia y anemia megaloblástica en animales de experimentación tratados con este compuesto. En el decenio de 1950, se valoró el fármaco en un gran número de modelos experimentales de tumores murinos y se descubrió que tiene una actividad antitumoral amplia en leucemias y tumores sólidos. En el decenio de 1960 se iniciaron estudios clínicos con la hidroxiurea. Desde entonces, este fármaco ha atraído el interés ya que tiene efectos biológicos únicos y sorprendentemente diversos que llevaron a explorar su utilidad clínica como un fármaco antileucémico, sensibilizador de la radiación e inductor de hemoglobina fetal en pacientes con enfermedad de células falciformes. Su empleo aumentó porque el medicamento se administra por vía oral en la mayoría de los pacientes y sus efectos adversos son moderados y se limitan a mielosupresión (Paz-Ares y Donehower, 2001). La fórmula estructural de la hidroxiurea es:



HIDROXIUREA

Acción citotóxica. La hidroxiurea (HU) inhibe la enzima reductasa de difosfato de ribonucleósido. Esta enzima, que cataliza la conversión reductiva de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos, es un paso crucial que limita el ritmo en la biosíntesis de DNA y representa un blanco lógico para la preparación de fármacos quimioterapéuticos. La HU destruye un radical libre tirosil que une hierro en el centro catalítico de la subunidad hRRM2 de la reductasa de ribonucleótido humano. El hierro es un mediador esencial de la reducción de nucleótidos y proporciona un electrón para esta reacción. El fármaco es específico para la fase S del ciclo celular, en la que son máximas las concentraciones de la reductasa blanco, y causa detención en la interfase G_1-S, o cerca de la misma. La supresión del ciclo celular por HU es mediada por mecanismos dependientes e independientes de p53 (Zhou *et al*., 2003). Tomando en cuenta que las células son muy sensibles a la radiación en los límites G_1-S, las combinaciones de HU y radiación causan efectos adversos sinérgicos (Schilsky *et al.,* 1992). A través del agotamiento de desoxinucleótidos, la HU también potencia los efectos antiproliferativos de fármacos que dañan el DNA, como cisplatino, medicamentos alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II, y facilita la incorporación de medicamentos como Ara-C, gemcitabina o fludarabina en el DNA. La HU también induce la expresión de varios genes (p. ej., TNF, interleucina 6) y acelera la pérdida de genes amplificados extracromosómicamente que se encuentran en cromosomas diminutos dobles que se forman en respuesta al tratamiento con metotrexato. Es incierta, pero intrigante, la función de la liberación del óxido nítrico en su actividad de diferenciación y en sus efectos antitumorales (Cokic *et al.,* 2003).

La HU disminuye fenómenos vasooclusivos en pacientes con enfermedad de células falciformes incluyendo sucesos dolorosos, síndrome torácico agudo y apoplejías secundarias a través de varios posibles mecanismos. El aumento de la expresión de hemoglobina fetal y la síntesis de la misma pueden deberse a que se suprime la proliferación del precursor eritroide con estimulación compensadora de un grupo preciso de células que producen hemoglobina (Hb) fetal. Se sugirió un mecanismo alternativo (Steinberg, 2003) por la capacidad de la HU de generar óxido nítrico tanto *in vitro* como *in vivo* y causar nitrosilación de trifosfatasas de guanosina (*guanosine triphosphatases,* GTPasas) de peso molecular pequeño que estimula la producción de globina γ en precursores eritroides. Mediante la inducción de HbF, favorece la solubilidad de la hemoglobina dentro de los glóbulos rojos. Asimismo, reduce la adherencia de estas células al endotelio vascular, suprime la producción de neutrófilos y disminuye su contribución a la oclusión vascular. Reduce de manera específica la expresión de moléculas de adherencia, como L-selectina, en neutrófilos (Halsey y Roberts, 2003).

El mecanismo principal por el que las células adquieren resistencia a la HU es un incremento de la síntesis de la subunidad hRRM2 de la reductasa de difosfato de ribonucleósido, que restablece en consecuencia la actividad enzimática.

Absorción, destino y excreción. La biodisponibilidad oral de la hidroxiurea es excelente (80 a 100%) y se observan concentraciones comparables en plasma después de dosis orales o intravenosas (Rodriguez *et al.,* 1998). Las concentraciones máximas en plasma se obtienen 1 a 1.5 h después de dosis orales de 15 a 80 mg/kg. La hidroxiurea desaparece del plasma con una semivida de 3.5 a 4.5 h. El fármaco cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y aparece en cantidades importantes en la leche materna. El 40 a 80% del medicamento se recupera en la orina en el transcurso de 12 h posteriores a la administración intravenosa u oral. Aunque no se dispone de pautas precisas, al parecer es prudente modificar las dosis en pacientes con función renal anormal en tanto puede valorarse la tolerancia individual. Los datos de varios sistemas de animales experimentales sugieren que ocurre metabolismo de la hidroxiurea, pero aún no se establecen la extensión e importancia del metabolismo de este medicamento en el ser humano.

Usos terapéuticos. En el tratamiento del cáncer, se utilizan con más frecuencia dos esquemas posológicos con hidroxiurea (HYDREA, DROXIA, otros), sola o combinada con otros fármacos, en varias situaciones clínicas: 1) tratamiento intermitente con 80 mg/kg administrados por vía oral en dosis única cada tercer día; o 2) terapéutica continua con 20 a 30 mg/kg/día en dosis única. En pacientes con trombocitopenia esencial y en la enfermedad de células falciformes, se administra la HU en dosis diarias de 15 a 30 mg/kg, dependiendo de la tolerancia y mielosupresión (Halsey y Roberts, 2003). Las dosis deben ajustarse según la cifra de leucocitos en sangre periférica. El tratamiento se continúa típicamente por un periodo de seis semanas en enfermedades malignas a fin de establecer su efectividad; si se obtienen resultados satisfactorios, puede continuarse la terapéutica por tiempo indefinido, aunque es aconsejable llevar a cabo cuentas de leucocitos a intervalos semanales.

El uso principal de la HU ha sido como fármaco mielosupresor en varios síndromes mieloproliferativos, en particular CML, policitemia verdadera y trombocitosis esencial. En la trombocitemia esencial, es el fármaco de elección en enfermos con una cifra de plaquetas mayor de 1.5 millones de células/mm^3 o con un antecedente de trombosis arteriales o venosas. En esta enfermedad disminuye de manera notable el riesgo de trombosis por reducción de la cifra de plaquetas, pero también por su efecto en las cuentas de neutrófilos y glóbulos rojos y por disminución de la expresión de L-selectina y aumento de la producción de óxido nítrico por neutrófilos (Finazzi *et al.*, 2003).

En la CML, se ha sustituido en gran parte la HU por imatinib (Silver *et al.*, 1999). En consecuencia, no es posible considerar a la HU como terapéutica estándar, aunque ha proporcionado remisiones temporales, anecdóticas, en pacientes con cánceres avanzados (p. ej., carcinomas de cabeza y cuello o genitourinarios, melanoma). La HU se incorporó en varios programas con radiación concurrente y es capaz de sincronizar las células en una fase del ciclo celular sensible a la radiación. Esta combinación mostró resultados prometedores en varias enfermedades, que incluyen carcinoma cervical, tumores primarios del cerebro, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de pulmón de célula no pequeña, aunque aún no se demuestra que es superior a los regímenes que incluyen cisplatino y radiación.

La FDA aprobó la HU (DROXIA) para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de células falciformes. Al parecer, la hidroxiurea también es eficaz en niños con enfermedad de células falciformes y en pacientes con talasemia α de célula falciforme y en la enfermedad por hemoglobina C de célula falciforme (Zimmerman *et al.*, 2004).

Toxicidad clínica. El principal efecto tóxico es depresión hemopoyética, que incluye leucopenia, anemia megaloblástica y en ocasiones trombocitopenia; la recuperación de la médula ósea suele ser rápida si se suspende el medicamento unos cuantos días. Otras reacciones adversas incluyen neumonitis intersticial descamativa, alteraciones gastrointestinales y reacciones dermatológicas leves; más rara vez, se observan estomatitis, alopecia y manifestaciones neurológicas. Puede haber aumento de la pigmentación de la piel y de las uñas de los dedos de la mano, así como úlceras dolorosas de las piernas. La hidroxiurea tiene un efecto incierto en el riesgo de leucemia secundaria en pacientes con trastornos mieloproliferativos, y debe utilizarse con cautela en enfermedades no malignas. La hidroxiurea es un teratógeno potente en todas las especies de animales estudiadas y no debe administrarse en mujeres con potencial de procreación.

FÁRMACOS DE DIFERENCIACIÓN

Una de las características distintivas de la transformación maligna es un bloqueo en la diferenciación. En algunas afecciones malignas, la alteración genética transformadora confiere directamente este bloqueo, y un ejemplo es la translocación t(15;17) en la leucemia promielocítica aguda (APL). Esta translocación incluye el receptor α de ácido retinoico, que forma una proteína de unión de retinoide heterodimérica crucial para la diferenciación, y el gen PML, que codifica un factor de transcripción importante para inhibir la proliferación y favorecer la diferenciación mieloide. El producto del nuevo gen, una proteína de fusión de porciones de RAR-α y PML, une retinoides con una afinidad mucho menor, carece de la función inhibidora de PML y bloquea la función de factores de transcripción como C/EBP, que facilitan la diferenciación mieloide (Jing, 2003). El gen de fusión también favorece la expresión de genes que aumentan la renovación de células madre leucémicas y suprime la expresión de las funciones de reparación del DNA, aumentando en consecuencia la mutabilidad de células de APL (Alcalay *et al.*, 2003). Varias entidades químicas, que incluyen la vitamina D y sus análogos, retinoides, benzamidas y otros inhibidores de desacetilasa de histona, diversos fármacos citotóxicos y biológicos e inhibidores de la metilación de DNA, pueden inducir diferenciación *in vitro* en líneas de células tumorales. Adecuadamente, el primer ejemplo y el mejor del tratamiento de diferenciación se descubrió en la terapéutica de la leucemia promielocítica aguda (APL).

Retinoides

Tretinoína. En el capítulo 62 se comentan ampliamente la biología y farmacología de los retinoides y compuestos relacionados. El más importante de ellos para el tratamiento del cáncer es la *tretinoína* (ácido retinoico todo-trans; [*all-trans retinoic acid*, ATRA]), que induce una tasa alta de remisión completa de APL como fármaco único, y combinado con antraciclinas se ha constituido en parte de un régimen curativo de esta enfermedad (Huang *et al.*, 1988).

Bajo condiciones fisiológicas, el receptor RAR-α se dimeriza con el receptor X retinoide para formar un complejo que une fuertemente ATRA y desplaza un represor de diferenciación. En células APL, son insuficientes las concentraciones fisiológicas de retinoides para desplazar el represor. Sin embargo, los valores farmacológicos son eficaces para desplazar el represor, activar el programa de diferenciación y promover la degradación del gen de fusión PML-RAR-α. La resistencia al ATRA surge por una mutación adicional del gen de fusión, que suprime la unión de ATRA, o por pérdida de la expresión del gen de fusión (Roussel y Lanotte, 2001). Es posible restaurar la sensibilidad mediante la transfección de un gen RAR-α funcional.

Farmacología clínica. La posología habitual de ATRA administrado por vía oral es de 45 mg/m^2/día hasta obtener la remisión. El ATRA, como fármaco único, revierte la diátesis hemorrágica que acompaña a la APL e induce una tasa alta de remisión temporal. Sin embargo, estudios clínicos establecieron claramente el beneficio de la administración de ATRA combinado con una antraciclina para inducir la remisión al obtenerse un 70% o más de supervivencia a largo plazo sin recaídas (Tallman *et al.*, 1997; Sanz *et al.*, 1999).

Las concentraciones de ATRA en plasma son de 400 ng/ml y se depuran por una eliminación mediada por CYP con una semivida menor de 1 h. El tratamiento con inductores de CYP origina una desaparición más rápida del medicamento y, en algunos pacientes, resistencia a ATRA (Gallagher, 2002). La tasa de remisión y el tiempo para inducirla mejora con la inclusión de otra quimioterapia. Los corticosteroides y la quimioterapia disminuyen los casos de "síndrome de ácido retinoico", que se caracteriza por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales pericárdicos. Cuando es utilizado como fármaco único para inducir remisiones, en especial en pacientes con $>5\,000$ células leucémicas/mm^3 en sangre periférica, el ATRA induce un derramamiento de citocinas y neutrófilos de aspecto maduro de origen leucémico. Estas células expresan concentraciones altas de integrinas y otras moléculas de adherencia en su superficie y obstruyen vasos pequeños en la circulación pulmonar, lo que da lugar a una morbilidad importante en 15 a 20% de los pacientes. El síndrome incluye insuficiencia respiratoria, derrames pleurales y pericárdicos, alteraciones del estado mental y muerte.

Toxicidad. Como clase, los retinoides, incluyendo el ATRA, causan resequedad de la piel, queilitis, anormalidades reversibles de las enzimas hepáticas, hipersensibilidad ósea e hiperlipidemia y, como se mencionó, el síndrome de ácido retinoico.

Trióxido de arsénico (ATO)

Aunque durante siglos se ha reconocido como una toxina metálica pesada, el *trióxido de arsénico* (*arsenic trioxide*, ATO) atrajo el interés como un fármaco medicinal hace casi un siglo para sífilis y enfermedades parasitarias y, finalmente, la leucemia mielógena crónica (CML). Por los esfuerzos de Shen *et al.*, en Shanghai (Shen *et al.*, 1997), se demostró que es un tratamiento muy eficaz para recaídas de APL y produce respuestas completas en más de 85% de esos pacientes. En el capítulo 65 se comentan en detalle la química y toxicidad del arsénico.

Aún es incierto el mecanismo de la acción farmacológica del ATO (Miller *et al.*, 2002). Causa diferenciación de células APL en cultivo y en clínica y también promueve apoptosis. El ATO es altamente reactivo con sulfhidrilos de glutatión y con proteínas ricas en cisteína. Genera radicales libres e inhibe la angiogénesis, que pueden ser importantes para sus efectos antileucémicos (Miller *et al.*, 2002). En células expuestas a ATO aumentan p53, la cinasa Jun y caspasas asociadas con la vía intrínseca de apoptosis (Davison *et al.*, 2004). Promueve la fosforilación, sumoilación y degradación de la proteína de fusión, así como la degradación de NF-κB, un factor de transcripción que estimula la angiogénesis y amortigua las respuestas apoptóticas en células con daño del DNA (Hayakawa y Privalsky, 2004).

Farmacología clínica. El ATO se administra por venoclisis durante 2 h en dosis de 0.15 mg/kg/día por 60 días inclusive, hasta comprobar la remisión. Después de un periodo de descanso de tres semanas se reanuda la terapéutica de consolidación complementaria. El mecanismo principal de eliminación es por metilación enzimática (Miller *et al.*, 2002). Los metabolitos metilados tienen efectos biológicos inciertos. Las concentraciones máximas de ATO en plasma son de 5 a 7 μM con conversión rápida a metabolitos. Aparece poco medicamento en la orina. No está indicado reducir las dosis por disfunción hepática o renal.

Toxicidad. Las dosis farmacológicas de ATO se toleran bien. Los pacientes pueden sufrir efectos secundarios reversibles que incluyen hiperglucemia, aumentos de enzimas hepáticas, fatiga, disestesias y aturdimientos. El 10% o menos de los enfermos experimentará un síndrome de maduración de leucocitos similar al que se observa con ATRA, que incluye insuficiencia pulmonar, derrames y alteraciones del estado mental. El oxígeno, los corticosteroides y la supresión temporal del ATO revierten totalmente este síndrome (Soignet *et al.*, 1998). Otro efecto secundario importante y potencialmente peligroso es la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma en 40% de los pacientes. Al parecer, la base de este defecto de la conducción es un aumento del flujo de Ca^{2+} e inhibición de los canales del K^+ en tejido miocárdico por As_2O_3. Esta alteración origina arritmias auriculares o ventriculares en una minoría pequeña de los pacientes, pero la terapéutica con ATO incluye como medidas estándar vigilancia diaria del electrocardiograma (ECG) y repleción del K^+ sérico en enfermos con hipopotasiemia.

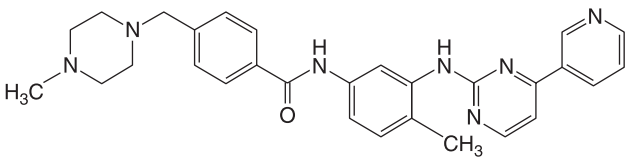
INHIBIDORES DE LA PROTEINCINASA DE TIROSINA

Las proteincinasas son componentes ubicuos y críticos de las vías de transducción de señales que transmiten información sobre estados extracelulares o citoplásmicos al núcleo e influyen en consecuencia en la transcripción génica, la síntesis de DNA, o ambos. El genoma humano contiene cerca de 550 proteincinasas y 130 fosfatasas de proteína adicionales que regulan la actividad de diversas proteincinasas. Estas últimas pueden clasificarse en tres categorías diferentes: cinasas de tirosina, con actividad específica en residuos de tirosina únicamente, cinasas de serina/treonina, con actividad sólo para residuos de serina y treonina, y cinasas con actividad en los tres residuos. Las cinasas de tirosina pueden subdividirse, además, en proteínas, que tienen un dominio de unión de ligando extracelular (receptor de cinasas de tirosina) y enzimas limitadas al citoplasma o al compartimiento nuclear celular (cinasas de tirosina no receptoras), o ambos (Hubbard y Till, 2000). En muchas neoplasias en el ser humano se demostró activación anormal de proteínas cinasas de tirosina específicas (Blume-Jensen y Hunter, 2001), tornándolas en blancos moleculares atractivos en la terapéutica del cáncer. En la actualidad hay tres inhibidores de la proteincinasa de tirosina de peso molecular pequeño aprobados por la FDA, y muchos otros se encuentran en estudios clínicos.

Imatinib

Química. El mesilato de imatinib (STI 571, GLEEVEC, GLIVEC) se identificó por el uso combinado de selección de alto rendimiento y química medicinal y es el metanosulfonato 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-fenil]benzamida. El compuesto principal de esta serie, una 2-fenilaminopirimidina, tiene potencia baja y poca especificidad e inhibe serina/treonina y cinasas de tirosina (Buchdunger *et al.*, 2001). La adición de un grupo 3′-piridil en la posición 3′ de la pirimidina aumenta la actividad celular de los derivados. Varias modificaciones químicas dieron por resultado una

mejoría de la actividad contra la cinasa de tirosina del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptor,* PDGFR) y pérdida de la inhibición de cinasa serina/treonina. Se observó también que estos compuestos poseen actividad inhibidora de la cinasa de tirosina ABL citoplásmica y la cinasa de tirosina receptora, KIT. La introducción de N-metilpiperazina como una cadena lateral polar mejoró considerablemente la hidrosolubilidad y biodisponibilidad oral, y produjo imatinib, cuya estructura química es:



IMATINIB

Mecanismo de acción. El imatinib tiene actividad inhibidora contra ABL y sus derivados activados v-ABL, BCR-ABL y EVT6-ABL (Buchdunger *et al.*, 1996; Druker *et al.*, 1996). Los valores IC_{50} son de 0.025 μM utilizando valores de cinasa *in vitro* con inmunoprecipitado de proteínas purificadas. La actividad contra PDGFR y KIT son de un límite similar. En contraste, los valores IC_{50} para un gran número de otras cinasas de tirosina y serina/treonina suelen ser cuando menos 100 veces más altos demostrando así que imatinib tiene un grado alto de selectividad (Buchdunger *et al.*, 2001).

Estudios celulares demostraron que imatinib inhibió de manera específica la proliferación de líneas de células mieloides que expresan la proteína de fusión BCR-ABL asociada con CML (Druker *et al.*, 1996). La IC_{50} para la fosforilación de BCR-ABL en células intactas es entre 0.25 y 0.5 μM (Buchdunger *et al.*, 2001). La inhibición completa de la proliferación con muerte celular a través de mecanismos apoptóticos ocurre a concentraciones entre 0.5 y 1 μM de imatinib. Valores similares de imatinib inhiben la proliferación de células que dependen de KIT o PDGFR para proliferar. Incluyen células que expresan isoformas mutantes de KIT asociadas con tumores del estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumors,* GIST) (Heinrich *et al.*, 2000), la fusión ETV6-PDGFR vinculada con un subgrupo de leucemia mielomonocítica crónica (*chronic myelomonocytic leukemia,* CMML) (Carroll *et al.*, 1997) y la fusión FIP1L1-PDGFRA relacionada con el síndrome hipereosinofílico (*hypereosinophilic syndrome,* HES) (Cools *et al.*, 2003).

Mecanismos de resistencia. La resistencia a imatinib puede ser primaria, es decir, imposibilidad de lograr una respuesta específica deseada, o secundaria (adquirida), o sea, pérdida de una respuesta deseada. La resistencia adquirida se debe de manera predominante a mutaciones en el dominio de cinasa (Shah *et al.*, 2002), aunque algunos pacientes tienen amplificación de BCR-ABL (Hochhaus *et al.*, 2002). Es un hecho interesante que en enfermos con CML cuya afección maligna es impulsada por la cinasa de tirosina BCR-ABL, sólo se han observado mutaciones en la cinasa ABL, en tanto que en GIST y HES, sólo se han descubierto mutaciones KIT y PDGFR, respectivamente (Cools *et al.*, 2003; Wakai *et al.*, 2004). Estos datos demuestran la dependencia crítica del tumor en la cinasa específica mutada. Las mutaciones ABL están dispersas en la totalidad del dominio de cinasa y la tornan variablemente menos sensible a imatinib (Corbin *et al.*, 2003). Las mutaciones afectan sitios que son puntos de contacto directos entre la cinasa e imatinib, o afectan residuos necesarios para que la cinasa adopte una conformación a la que puede unirse imatinib (Deininger y Druker, 2004; Shah *et al.*, 2002). En la actualidad se encuentran en desarrollo clínico inhibidores alternativos de cinasa que pueden impedir las mutaciones de resistencia a imatinib (Deininger y Druker, 2004).

En contraste con la resistencia adquirida, se desconocen los mecanismos que median la resistencia primaria. Las hipótesis incluyen vías alternas que permiten que escapen los tumores a los efectos antiapoptóticos de un fármaco dirigido a una vía aislada, latencia de una población de células en los tumores que no son susceptibles a los efectos antiproliferativos de esta clase de medicamentos, o concentraciones insuficientes del fármaco debidas a mala penetración del medicamento en el tumor, expulsión del fármaco, unión a proteínas o mutaciones inapreciadas que afectan la sensibilidad al medicamento.

Farmacocinética. Imatinib se absorbe bien después de su administración oral; se obtienen concentraciones máximas en plasma ($C_{máx}$) en el transcurso de 2 a 4 h (Peng *et al.,* 2004). La biodisponibilidad media absoluta de la formulación en cápsulas es de 98%. Después de su administración oral a voluntarios sanos, las semividas de eliminación de imatinib y su principal metabolito activo, el derivado N-desmetilo, son de alrededor de 18 y 40 h, respectivamente. El AUC media de imatinib aumenta de manera proporcional con la dosis creciente en los límites de 25 a 1 000 mg (Peng *et al.,* 2004). No hay un cambio importante en la farmacocinética de imatinib con dosis repetidas o la administración de alimentos. Dosis >300 mg/día proporcionan concentraciones mínimas de 1 μM, que corresponden a los valores *in vitro* necesarios para destruir células que expresan BCR-ABL. Es posible demostrar la inhibición farmacodinámica de la cinasa de tirosina BCR-ABL en glóbulos blancos de pacientes con CML con una meseta en la inhibición entre dosis de 250 y 750 mg (Druker *et al*., 2001). Estudios no aleatorios sugieren que es posible observar mejores respuestas con dosis de 600 u 800 mg/día en comparación con 400 mg/día (Kantarjian *et al.*, 2004; Talpaz *et al.*, 2002), un hecho compatible con la inhibición de la cinasa dependiente de la dosis.

La principal enzima que metaboliza imatinib es CYP3A4. Otras enzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, tienen funciones menos importantes en su metabolismo. Pueden aumentar las concentraciones en plasma de fármacos que son sustratos para estos citocromos si se administran en forma concurrente con imatinib, debido a la competencia por vías de biotransformación, y los que son inhibidores o inductores enzimáticos pueden aumentar o disminuir las concentraciones en plasma de imatinib, respectivamente. Una dosis aislada de *cetoconazol* aumenta la $C_{máx}$ media y el AUC de imatinib a 26 y 40%, respectivamente, con lo que se confirma que imatinib es un sustrato de CYP3A4 (Dutreix *et al*., 2004). Imatinib incrementó la $C_{máx}$ y el AUC de *simvastatina* dos a 3.5 veces, respectivamente, e indicó así la inhibición de CYP3A4 (O'Brien *et al*., 2003). La administración concurrente con *rifampicina,* un inductor de CYP3A4, reduce el AUC de imatinib en plasma aproximadamente 70% (Bolton *et al.,* 2004). Imatinib se elimina de manera predominante por las heces, principalmente como metabolitos.

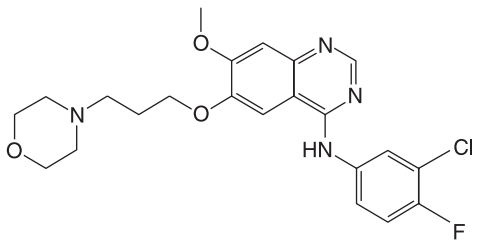
Usos terapéuticos. Imatinib es eficaz en enfermedades en las que ABL, KIT o PDGFR tienen funciones predominantes para estimular la proliferación del tumor. Esta función dominante se define por la presencia de una mutación que da por resultado activación constitutiva de la cinasa, sea por fusión con otra proteína o por mutaciones de punto. En consecuencia, imatinib muestra beneficios terapéuticos notables en pacientes con CML (BCR-ABL), GIST (mutación KIT positiva), CMML (EVT6-PDGFR), HES (FIP1L1-PDGFR) y dermatofibrosarcoma protuberante (producción constitutiva del ligando para PDGFR) (Druker, 2004). La situación en GIST es particularmente instructiva, ya que los pacientes con una mutación del exón 11 de KIT tienen un índice de respuesta parcial significativamente más alto (72%) que quienes no tienen mutaciones de KIT detectables (9%) (Heinrich *et al.,* 2003). En consecuencia, el estado mutacional KIT predice la respuesta. Las dosis de imatinib que se recomiendan en la actualidad son de 400 y 600 mg/día.

Toxicidad clínica. Los fenómenos adversos relacionados con el medicamento que se refieren con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, edema y calambres musculares (Deininger *et al.*, 2003). Casi todos son de grado leve a moderado y sólo 2 a 5% de los pacientes suspende el tratamiento de manera permanente, con mayor frecuencia por exantemas cutáneos y aumentos de transaminasas (cada uno en <1% de los enfermos). El edema puede manifestarse en cualquier sitio, más a menudo en los tejidos de los tobillos y periorbitarios. En 1 a 2% de los pacientes que toman imatinib se observa retención grave de líquidos (derrame pleural o pericárdico, edema pulmonar y ascitis). La probabilidad de edema aumenta con dosis más altas de imatinib y en personas >65 años de edad. En todos los estudios en pacientes con leucemia se observan constantemente neutropenia y trombocitopenia, con una frecuencia más alta con dosis ≥750 mg. Los casos de citopenias también dependen de la etapa de CML, con una frecuencia de neutropenia y trombocitopenia de grado tres o cuatro entre dos y tres veces mayor en crisis de blastos y la fase acelerada en comparación con la fase crónica. En individuos con tumores sólidos, se ha observado neutropenia grado 4 en <5% de los enfermos. Es mucho menos común trombocitopenia.

Gefitinib

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a una familia de cuatro cinasas de tirosina receptoras. El EGFR tipo 1 (ErbB1 o HER1) se expresa en exceso en muchas afecciones malignas comunes y puede activarse por asas autocrinas en muchas otras. En un subgrupo de pacientes con glioblastoma se observó una versión truncada de EGFR (EGFRvI-II) que perdió una porción del dominio de unión del ligando extracelular y es activada constitutivamente. Con base en estos datos, se consideró EGFR como un blanco molecular particularmente atractivo para medicamentos anticáncer (Grunwald e Hidalgo, 2003).

Química. Gefitinib (ZD1839, IRESSA, [4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfiolenopropoxi)quinazolina] es un derivado de la quinazolina de peso molecular bajo que se descubrió por la selección de una biblioteca de compuestos con la cinasa de tirosina EGFR, que identificó a las 4-anilinoquinazolinas como los compuestos principales (Barker *et al.*, 2001). Las relaciones entre estructura y actividad revelaron que se requería absolutamente la molécula de quinazolina para la actividad con sustituyentes donadores de electrones en las posiciones 6 y 7 que conducen a un incremento de la potencia. Otras modificaciones químicas mejoraron la potencia y las farmacocinéticas de estos compuestos. A partir de esta base se generó una variedad amplia de compuestos y se seleccionó gefitinib como el principal candidato para desarrollo clínico de acuerdo con su actividad antitumoral *in vivo* superior y sus propiedades farmacocinéticas (Barker *et al.*, 2001). La estructura química del gefitinib es:



GEFITINIB

Mecanismo de acción. Gefitinib es un inhibidor específico de la cinasa de tirosina EGFR que inhibe de manera competitiva la unión de ATP. Gefitinib inhibe el EGFR con una IC_{50} de 2.7 nM. Es 100 veces menos potente contra cinasas de tirosina altamente relacionadas como HER2 (ErbB2/neu) y no inhibe una variedad de cinasas de serina/treonina (Wakeling *et al.*, 2002). Estudios preclínicos demostraron que gefitinib inhibe el crecimiento de una diversidad de líneas celulares que dependen de la actividad de EGFR para crecer (Baselga y Averbuch, 2000; Grunwald e Hidalgo, 2003). El tratamiento con gefitinib se acompañó de interrupción del ciclo celular en los límites G_0/G_1. Estudios *in vivo* demostraron actividad antitumoral importante en una diversidad de modelos tumorales de xenoinjerto en el ser humano con expresión excesiva del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Aunque en estos estudios preclínicos el tratamiento con gefitinib originó una regresión rápida del tumor, creció nuevamente la neoplasia cuando se suspendió el fármaco, lo que sugiere que sería necesario administrarlo por tiempo prolongado a fin de conservar la actividad. Como hecho interesante, en modelos de xenoinjerto, los valores de expresión de EGFR no se correlacionaron con respuestas, lo que sugiere que pueden predecir más la respuesta otros factores aparte de la expresión de EGFR. Estudios preclínicos demostraron que las combinaciones de gefitinib con quimioterapia o radioterapia mejoran el resultado terapéutico final (Grunwald e Hidalgo, 2003).

Mecanismos de resistencia. El problema predominante con el uso clínico de gefitinib han sido índices de respuestas relativamente bajos (Dancey y Freidlin, 2003). Compatible con los estudios preclínicos, los valores de expresión de EGFR no se correlacionan con la respuesta. Igual que con el estado mutacional KIT en GIST, los pacientes cuyos tumores de pulmón de célula no pequeña tienen mutaciones de punto en el EGFR responden notablemente a gefitinib (Lynch *et al.*, 2004; Paez *et al.*, 2004). En consecuencia, la resistencia primaria podría deberse al hecho de que los tumores no dependen únicamente de la actividad de EGFR para sobrevivir. Aunque se demostró la inhibición del blanco por gefitinib en piel normal (Albanell *et al.*, 2002), tal vez la penetración deficiente del medicamento en el tumor conduce a la inhibición incompleta del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Alternativamente, es posible que la expulsión del fármaco, mutaciones no apreciadas que afectan la sensibilidad al medicamento, o una variedad de otros factores que pudieran afectar la inhibición del blanco tengan una función en la mediación de la falta de respuesta.

Farmacocinética. Después de la administración oral de gefitinib, se obtienen concentraciones máximas en plasma en el transcurso de 3 a 7 h (Baselga *et al.*, 2002; Ranson *et al.*, 2002). La biodisponibilidad media absoluta de la formulación oral es de 59%. La exposición a gefitinib no se altera de manera significativa por alimento; sin embargo, la administración concurrente de fármacos que originan aumentos sostenidos del pH gástrico a ≥5 reducen el AUC media de gefitinib un 47%. La administración de gefitinib una vez al día da por resultado una acumulación dos a ocho veces mayor, y las exposiciones en estado estable se alcanzan después de siete a 10 dosis. Típicamente, en estado estable las concentraciones circulantes en plasma se conservaron dentro de un límite del doble al triple durante el intervalo de posología de 24 h. La semivida terminal es de 41 h (Thomas y Grandis, 2004).

Estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo de gefitinib se lleva a cabo de manera predominante por la *vía* de CYP3A4 (Cohen *et al.*, 2004). El principal metabolito identificado en el plasma humano es gefitinib de O-desmetilo. Es 14 veces menos potente que el gefitinib para inhibir el crecimiento celular estimulado por EGFR y no es probable que contribuya de manera significativa a la actividad clínica de gefitinib. Las sustancias inductoras de la actividad de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones de gefitinib en plasma. En consecuencia, los inductores de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, *carbamazepina*, rifampicina, barbituratos o la *hierba de San Juan*)

pueden reducir su eficacia. La administración concurrente con *rifampicina* (un inductor potente conocido de CYP3A4) en voluntarios sanos disminuyó el AUC media de gefitinib 83%. La administración concurrente con *itraconazol* (un inhibidor de CYP3A4) dio por resultado un aumento del 80% del AUC media de gefitinib en voluntarios sanos (Cohen *et al.*, 2004). Este incremento puede tener importancia clínica ya que las experiencias adversas se relacionan con la dosis y exposición. Gefitinib se elimina principalmente por metabolismo y excreción fecal.

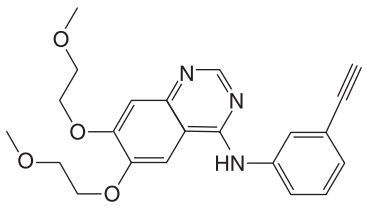
Usos terapéuticos. Gefitinib se aprobó para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en quienes la quimioterapia estándar no dio resultado. Las respuestas al fármaco único en estos pacientes tratados intensamente con anterioridad son entre 12 y 18% (Fukuoka *et al.*, 2003; Kris *et al.*, 2003). Sin embargo, hay un subgrupo de enfermos que responde de manera notable a gefitinib y son de manera predominante mujeres no fumadoras con tumores broncoalveolares (Miller *et al.*, 2004). Se demostró que este subgrupo de pacientes tiene mutaciones de EGFR que tornan hipersensible este último a ligando y a gefitinib (Lynch *et al.*, 2004; Paez *et al.*, 2004). Los tumores de pacientes que responden a los otros inhibidores de EGFR en desarrollo clínico, como *erlotinib* (TARCEVA), muestran mutaciones del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La dosis recomendada de gefitinib es de una tableta de 250 mg/día, con alimentos o sin ellos.

Toxicidad clínica. Las reacciones adversas al medicamento que se refieren con más frecuencia son diarrea, exantema, acné, prurito, resequedad de la piel, náuseas, vómitos y anorexia (Baselga *et al.*, 2002; Ranson *et al.*, 2002). Se observa una tasa más alta de la mayor parte de estos fenómenos adversos en pacientes que se tratan con 500 mg/día de gefitinib en comparación con el tratamiento con 250 mg/día. Casi todos los fenómenos adversos son de grado leve a moderado. Menos de 2% de los pacientes suspende de manera permanente el tratamiento. Las reacciones adversas al medicamento ocurren casi siempre en el transcurso del primer mes de tratamiento y, por lo general, son reversibles. Se han observado aumentos asintomáticos de transaminasas hepáticas y es necesario llevar a cabo pruebas periódicas de función hepática. Rara vez se observa en pacientes que reciben gefitinib afección pulmonar intersticial, que puede iniciarse en forma aguda y algunos casos han sido letales. La frecuencia total de afección pulmonar intersticial es de alrededor de 0.3% fuera de Japón (39 000 pacientes expuestos) y cerca de 2% en Japón (27 000 pacientes expuestos) (Cohen *et al.*, 2004).

Erlotinib

Farmacología y efectos citotóxicos. Erlotinib (TARCEVA) es un inhibidor de la cinasa de tirosina humana HER1/EGFR con la fórmula química siguiente: N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina. Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado localmente o metastásico.

La aprobación de la FDA se basó en un estudio clínico aleatorio multinacional, doblemente ciego, de 731 pacientes en el que se compararon 150 mg/día de erlotinib oral con placebo. Se llevó a cabo un análisis del efecto del estado de expresión de la proteína EGFR en la supervivencia con el tratamiento; sin embargo, sólo se conoció el estado de EGFR en un tercio de los pacientes. En el subgrupo positivo a EGFR, erlotinib prolongó la supervivencia en comparación con el placebo una mediana de 6.9 meses. No se observó un beneficio evidente en la supervivencia con erlotinib en el subgrupo negativo a EGFR. Sin embargo, los intervalos de confianza de los dos subgrupos no permitieron excluir un efecto en la supervivencia por erlotinib en el subgrupo negativo a EGFR. Se muestra la estructura química de erlotinib:



ERLOTINIB

Absorción, destino y excreción. Se absorbe alrededor del 60% de erlotinib después de la administración oral, y su biodisponibilidad aumenta sustancialmente a casi 100% con el alimento. Las concentraciones máximas en plasma ocurren 4 h después de una dosis oral. Después de su absorción, erlotinib se une aproximadamente al 93% a la proteína albúmina y a la glucoproteína ácida α_1. Su semivida es alrededor de 36 h. Erlotinib es metabolizado principalmente por CYP3A4, y en menor grado por CYP1A2 y citocromo P450 1A1.

Toxicidades clínicas. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que recibieron erlotinib fueron diarrea y exantema. Se publicó también afección pulmonar intersticial importante. Otros efectos adversos incluyen aumento de enzimas hepáticas y hemorragia, en especial en individuos que recibieron warfarina. Cabe esperar que la administración concurrente de inhibidores de CYP3A4 aumente la toxicidad a erlotinib.

TALIDOMIDA

La talidomida se creó originalmente en el decenio de 1950 para el tratamiento de la enfermedad matutina relacionada con el embarazo, pero se suprimió del mercado por las consecuencias trágicas de teratogenicidad y dismielia (interrupción del crecimiento de las extremidades) (Franks *et al.*, 2004). Sin embargo, desde esa épocas se introdujo de nuevo en la práctica clínica, en un principio por su eficacia clínica como un fármaco oral para el tratamiento del eritema nodular leproso, que aprobó la FDA en 1998 (*véase* cap. 47). Entre tanto, el reconocimiento de los efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores de la talidomida, incluyendo la inhibición del señalamiento de TNF-α, originó una expansión de los usos de la talidomida en otras enfermedades, más notablemente el mieloma múltiple (MM) (Franks *et al.*, 2004). De hecho, se ha adquirido una experiencia clínica importante sobre la actividad de la talidomida tanto en pacientes con MM recién diagnosticados como en los que sufren recaída/resistencia tratados intensamente con anterioridad. Además, la talidomida mostró actividad clínica en enfermos con síndromes mielodisplásicos, y se está valorando en estudios clínicos en curso la posible función de la talidomida en el tratamiento de otras neoplasias. Aunque aún no se aclara por completo el mecanismo preciso de la actividad antitumoral

de la talidomida, se obtuvo información importante gracias a estudios preclínicos extensos en mieloma múltiple (MM). En la actualidad se llevan a cabo estudios clínicos en MM y mielodisplasias con nuevos análogos derivados de la talidomida.

Química y farmacología de la talidomida y sus derivados. A un pH fisiológico, la talidomida (fig. 51-17) existe como una mezcla racémica no polar de isómeros con permeabilidad celular y de interconversión rápida S(−) y R(+), asociado el primero con las propiedades teratogénicas y el último con las actividades sedantes de la talidomida. La absorción de la talidomida en el tubo digestivo es lenta y muy variable (4 h como tiempo medio para alcanzar la concentración máxima [$t_{máx}$], con límites de 1 a 7 h) (Figg *et al.,* 1999). La talidomida se distribuye de manera generalizada en la mayor parte de los tejidos y órganos, sin unión importante a proteínas del plasma y con un volumen de distribución (V_d) aparente grande. Como hecho importante, la talidomida se detecta en el semen de pacientes después de un periodo de cuatro semanas de tratamiento, con valores correlacionados con las concentraciones séricas. El metabolismo de la talidomida por el sistema hepático CYP es limitado y no se ha observado inducción de su metabolismo propio con el uso prolongado. Sin embargo, la talidomida sufre segmentación hidrolítica no enzimática rápida y espontánea con pH fisiológico y genera >50 metabolitos, la mayor parte de los cuales son inestables *in vitro* o *in vivo*. Como hecho importante, hay diferencias sustanciales específicas de especie en los patrones y perfiles de los metabolitos de la talidomida en ratones en comparación con el ser humano, que probablemente explican la razón por la que no se detectó la teratogenicidad de la talidomida en modelos murinos preclínicos (Lenz, 1962).

La talidomida se elimina principalmente por hidrólisis espontánea, que ocurre en todos los líquidos corporales, con una depuración media aparente de 10 L/h para el enantiómero-(R) y 21 L/h el enantiómero-(S) en sujetos adultos. Ello conduce a concentraciones sanguíneas más altas del enantiómero-(R), en comparación con las del enantiómero-(S). Al parecer, la talidomida y sus metabolitos se excretan con rapidez por la orina, en tanto que la porción no absorbida del medicamento se elimina sin modificar por las heces, pero la depuración no es renal principalmente. Estudios de dosis únicas y múltiples de talidomida en pacientes de edad avanzada con cáncer de próstata mostraron una semivida significativamente más prolongada con dosis más altas (1 200 mg/día) comparadas con las más bajas (200 mg/día) (Figg *et al.,* 1999). Por el contrario, no se identificó algún efecto de la edad mayor en la semivida de eliminación entre los 55 a 80 años de edad. Aún es necesario aclarar plenamente el efecto de la disfunción renal o hepática en la depuración de la talidomida.

No se han abordado sistemáticamente las interacciones de la talidomida con otros fármacos, excepto la ausencia de interacción importante con anticonceptivos orales (Franks *et al.,* 2004) y el efecto de la talidomida en el incremento de los efectos sedantes de los barbitúricos y el alcohol y las acciones catatónicas de la *clorpromazina* y la *reserpina*. Por el contrario, los estimulantes del SNC (como *metanfetamina* y *metilfenidato*) contrarrestan los efectos depresores de la talidomida.

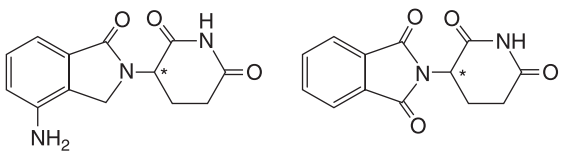


Figura 51-17. ***Estructuras de la talidomida y lenalidomida.*** El *asterisco* indica el centro quiral.

Farmacología de los derivados de la talidomida. La *lenalidomida* (fig. 15-17) constituye uno de los compuestos principales de la nueva clase de derivados inmunomoduladores de la talidomida (*immunomodulatory thalidomide derivatives,* IMID) y muestra un sinnúmero de propiedades farmacológicas que incluyen estimulación de células T y asesinas naturales (*natural killer,* NK), inhibición de la angiogénesis y proliferación de células tumorales, así como modulación de la diferenciación de células madre hemopoyéticas (Corral y Kaplan, 1999; Hideshima *et al*., 2000; Davies *et al.,* 2001). Este fármaco de administración oral se ha estudiado en MM, síndrome mielodisplásico y en un grupo cada vez mayor de otros problemas clínicos, por los datos preclínicos que sugieren una actividad más potente que su compuesto original, así como menos toxicidad y ausencia de efectos teratogénicos en comparación con la talidomida (Franks *et al.,* 2004). La lenalidomida se absorbe con rapidez después de su administración oral, con concentraciones máximas en plasma entre 0.6 y 1.5 h después de la dosis. Los valores de $C_{máx}$ y del AUC aumentaron en forma proporcional con dosis crecientes, ambos en límites de dosis única de 5 a 400 mg y después de dosis múltiples de 100 mg/día. La semivida aumenta con la dosis, de alrededor de 3 h con dosis de 5 mg, hasta alrededor de 9 h con dosis de 400 mg (se piensa que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida debido a la fase de eliminación prolongada). Cerca de 70% de la dosis de lenalidomida administrada por vía oral se excreta por los riñones. Estudios en curso están caracterizando el perfil de efectos adversos del uso de lenalidomida y abordando la posibilidad de interacciones farmacológicas con otros medicamentos. Se requiere una experiencia clínica más extensa para determinar si la lenalidomida carece por completo de algunos de los efectos secundarios de la talidomida.

Mecanismo(s) de acción de la talidomida y sus derivados inmunomoduladores. Aún no se aclaran completamente los mecanismos precisos que originan la actividad clínica de la talidomida. Su interconversión enantiomérica y segmentación espontánea en múltiples metabolitos de vida corta y mal caracterizados, así como su activación metabólica *in vivo* específica de especie, complican la interpretación de los estudios mecanísticos preclínicos tanto *in vitro* como *in vivo*. Se han propuesto cuando menos cuatro mecanismos distintos, posiblemente complementarios (fig. 51-18), a fin de explicar la actividad antitumoral de la talidomida y sus derivados: 1) efectos antitumorales antiproliferativos/proapoptóticos directos (Hideshima *et al.,* 2000), mediados tal vez por uno o más metabolitos de la talidomida, que incluyen inhibición de la actividad traduccional de NF-κB y sus genes blanco antiapoptóticos, incluyendo los inhibidores de la caspasa FLIP, cIAP-2 (inhibidor celular de apoptosis 2 [*cellular inhibitor of apoptosis-2*]), o el antiapoptótico Bcl-2 miembro de la familia A1/Bfl-1 (Mitsiades *et al.,* 2002a); 2) envío dirigido indirecto a células tumorales por eliminación de la protección conferida a las mismas por sus interacciones mediadas por molécula de adherencia celular, o citocina (p. ej., IL-6) con células del estroma de la médula ósea (Hideshima *et al.,* 2000); 3) inhibición de la producción, liberación y señalamiento de citocinas que conduce a efectos antiangiogénicos (D'Amato *et al.,* 1994); y 4) efectos inmunomodulares, incluyendo un incremento de la citotoxicidad mediada por células asesinas naturales (NK) contra células tumorales (Davies *et al*., 2001), lo que contribuye a la respuesta inmunitaria antitumoral potenciada. Es concebible que debido a que NF-κB protege a las células MM de los efectos proapoptóticos de los esteroides o de quimioterapéuticos citotóxicos (Mitsiades *et al.,* 2002b), el efecto inhibidor de la talidomida y sus derivados en la actividad de NF-κB pudiera explicar la capacidad de su combinación con dexametasona o quimioterapéuticos citotóxicos de lograr respuestas antitumorales sinérgicas (Weber *et al.,* 2003).

Efectos adversos. Por lo general, la talidomida se tolera bien en dosis menores de 200 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes referidos en pacientes con cáncer son sedación y estreñimiento (Franks *et al.,*

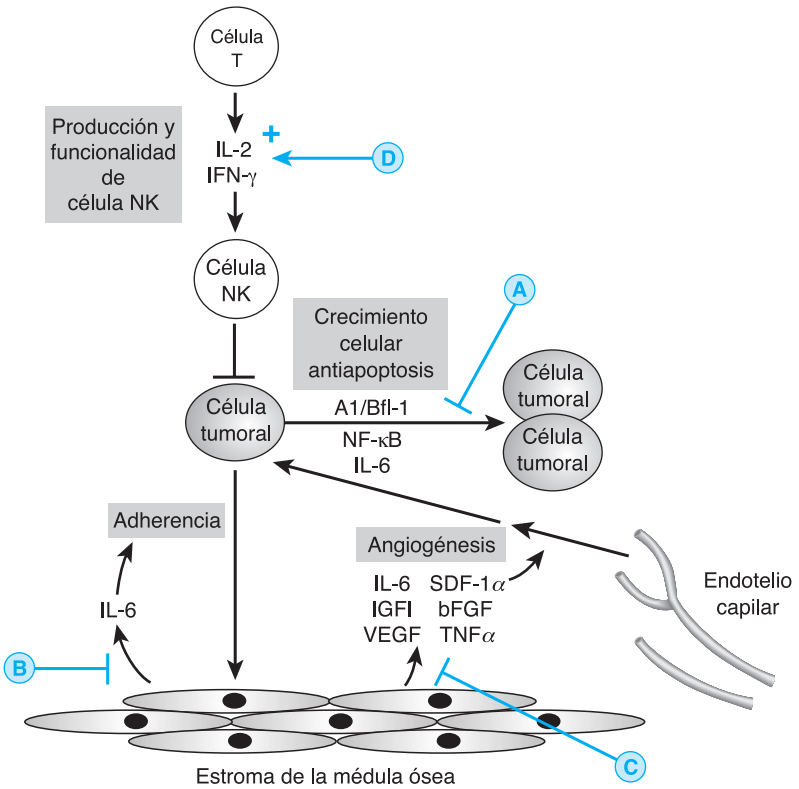


Figura 51-18. ***Revisión general esquemática de los mecanismos propuestos de actividad antimieloma de la talidomida y sus derivados.*** Algunas características fundamentales del fenotipo maligno se indican en el *cuadro gris claro.* Se piensa hipotéticamente que los sitios propuestos de acción de la talidomida (*letras azul oscuro dentro de los círculos*) operan también para derivados de la talidomida. ***A,*** Efecto anti-MM directo en células tumorales incluyendo detención del crecimiento en G1, apoptosis, o ambos, incluso contra células de MM resistentes a la terapéutica convencional. Ello se debe a la alteración del efecto antiapoptótico de los miembros de la familia Bcl-2, que bloquean el señalamiento de NF-κB y la inhibición de la producción de IL-6. ***B,*** Inhibición de la adherencia de las células de MM a las células estromáticas de la médula ósea debida parcialmente a reducción de la liberación de IL-6. ***C,*** Disminución de la angiogénesis debida a inhibición de la producción y liberación de citocinas y factor de crecimiento. ***D,*** Aumento de la producción de citocinas por células T, como IL-2 e IFN-γ, que incrementa el número y la funcionalidad citotóxica de células asesinas naturales (NK).

2004), en tanto que el más importante es la neuropatía sensorial periférica que surge durante el tratamiento y que ocurre en 10 a 30% de los individuos con MM u otras afecciones malignas en una forma dependiente de la dosis y el tiempo (Richardson *et al.*, 2004). La neuropatía relacionada con la talidomida es una parestesia periférica asimétrica, dolorosa, con pérdida sensorial que casi siempre se manifiesta con entumecimiento de los pies y los dedos, calambres musculares, debilidad, signos de afección de vía piramidal y síndrome del túnel del carpo. La incidencia de neuropatía periférica aumenta con dosis acumulativas más altas de talidomida, en especial en pacientes de edad avanzada. Aunque de manera característica ocurre una mejoría clínica cuando se suspende rápidamente el medicamento, es posible que haya una pérdida sensorial residual de larga duración. Es necesario tener cautela particular en enfermos de cáncer con neuropatía preexistente (p. ej., relacionada con diabetes) o exposición previa a medicamentos que pueden causar neuropatía periférica (como los alcaloides de la vinca o *bortezomib*), en especial tomando en cuenta que se ha progresado poco en la definición de estrategias eficaces para aliviar los síntomas neuropáticos. Se publicó una incidencia mayor de sucesos tromboembólicos en pacientes tratados con talidomida, pero principalmente en el contexto de sus combinaciones con otros medicamentos, incluyendo esteroides, y en particular quimioterapia basada en antraciclinas (Zangari *et al.*, 2001) y una incidencia muy baja en el tratamiento con talidomida como fármaco único.

ESTRAMUSTINA

Farmacología y efectos citotóxicos. La estramustina (EMCYT) es una combinación de *estradiol* acoplado a *normustina* (mostaza nitrogenada) por un enlace carbamato. La estramustina tiene una actividad estrogénica y antineoplásica más débil que el estradiol y otros fármacos alquilantes, respectivamente. Si bien la intención de la combinación fue incrementar la captación del fármaco alquilante en células de cáncer de próstata sensibles a estradiol, al parecer la estramustina no funciona *in vivo* como un fármaco alquilante. Por el contrario, la estramustina se une a tubulina β y proteínas asociadas con el microtúbulo y origina el desensamble de este último, así como acciones antimitóticas.

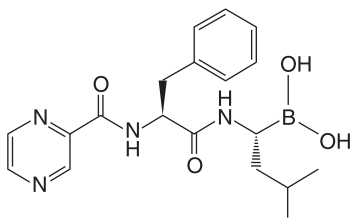
Se ha descrito resistencia a la estramustina (Laing *et al.*, 1998). Este fármaco se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico o progresivo (Kitamura, 2001) con una dosis inicial habitual de 10 a 16 mg/kg/día divididos en tres a cuatro dosis.

Absorción, destino y excreción. Después de la administración oral, se absorbe cuando menos 75% de una dosis de estramustina en el tubo digestivo y se desfosforila con rapidez. En el cuerpo la estramustina se encuentra principalmente en su isómero análogo 17-ceto oxidado, estramustina; las dos formas se acumulan en la próstata. Ocurre cierta hidrólisis del enlace carbamato en el hígado, que libera estradiol, estrona y el grupo normustina. La estramustina y la estromustina tienen semividas en plasma de 10 a 20 h, respectivamente, y se excretan con sus metabolitos principalmente por las heces (Bergenheim y Henriksson, 1998).

Toxicidades clínicas. Además de mielosupresión, la estramustina también posee efectos secundarios estrogénicos (ginecomastia, impotencia y un riesgo alto de trombosis y retención de líquidos) y se acompaña de hipercalciemia, ataques agudos de porfiria, deterioro de la tolerancia a la glucosa y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

Bortezomib

Química. El bortezomib (VELCADE) es [(1R)-3-metil-1-[[2S)-1-oxo-3-fenil-2-[(pirazinilcarbonil)amino]propil]amino]butil]ácido borónico, y su estructura es:



BORTEZOMIB

Mecanismo de acción. El bortezomib se une al núcleo 20S del proteosoma 26S y es un inhibidor reversible de su actividad parecida a la quimotripsina (Orlowski *et al.*, 2002). La inhibición del proteosoma altera cascadas múltiples de señalamiento dentro de la célula y conduce con frecuencia a muerte celular. Se piensa que las consecuencias más importantes de la inhibición del proteosoma se deben a la disminución de NF-κB, un factor de transcripción fundamental que favorece la supervivencia celular. Por lo general, NF-κB se une a IκB en el citosol y previene en consecuencia la transferencia al núcleo y la unión al DNA. En respuesta al estrés "ambiental", como hipoxia, quimioterapia y daño del DNA, se ubicuitiniza IκB, lo que da por resultado su degradación a través del proteosoma y liberación subsecuente de NF-κB al núcleo. Se piensa que NF-κB activa las proteínas de adherencia celular E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 y VEGF. NF-κB también activa ciclina-D1, cIAP, IL-6 y BCL-2, y favorece la proliferación y supervivencia celulares (Aghajanian *et al.*, 2002). Bortezomib bloquea la degradación de IκB, de tal manera que se silencia NF-κB. En forma similar, bortezomib altera la regulación por ubicuitina-proteosoma de p21, p27 y p53, que son proteínas reguladoras fundamentales en el ciclo celular e iniciadoras de apoptosis. Probablemente, la actividad antineoplásica de bortezomib en tumores se debe a una mayor dependencia en ciertas células que proliferan y promueven vías en el cáncer en relación con tejidos normales.

Toxicidad general y acción citotóxica. Estudios de efectos adversos en animales y en el ser humano demostraron que dosis cada vez mayores de bortezomib dieron por resultado toxicidades que limitan la dosis en los sistemas orgánicos siguientes: gastrointestinal, hemopoyético, linfático y renal.

Absorción, destino y excreción. Después de la administración intravenosa de 1 a 1.3 mg/m^2 de bortezomib en animales y pacientes sin deterioro renal o hepático, hay una fase de distribución rápida (<10 min), seguida de otra de eliminación más prolongada de 5 a 15 h (Papandreou *et al.*, 2001). La concentración máxima mediana en plasma fue de 509 ng/ml después de una inyección en bolo de 1.3 mg/m^2. La unión a proteínas del plasma fue en promedio de 83%. La eliminación terminal media en estudios fases I y II fue de 5.45 h, con una depuración promedio de 65.9 L/h siguiendo un modelo de dos compartimientos. La actividad farmacodinámica máxima (inhibición de proteosoma) ocurrió en 1 h, con una media de 61% de inhibición y una semivida de 24 h aproximadamente (Aghajanian *et al.*, 2002; Orlowski *et al.*, 2002). La inhibición de la subunidad 20S fue de 10 a 30% a las 96 h. La inhibición de proteosomas es muy sensible a las concentraciones de bortezomib y es de 0 a 60% en límites de concentraciones de 0.5 a 2 ng/mililitro.

Estudios *in vivo* y trabajos con microsomas hepáticos humanos demostraron que bortezomib es metabolizado principalmente en un metabolito inactivo por el sistema CYP y no por glucuronidación o sulfatación. La desboronación constituye más del 90% del metabolismo total, y es más activa CYP3A4 que CYP2D6. Se están llevando a cabo estudios en pacientes con deterioro hepático o renal que permitirán guiar la disminución de las dosis en estos enfermos y las vías de eliminación en el ser humano. No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas, pero se sabe que bortezomib es un inhibidor deficiente de enzimas microsómicas del citocromo P450 hepáticas humanas.

Preparados. Se dispone de bortezomib sólo para inyección intravenosa. Cada frasco ámpula contiene 3.5 mg de bortezomib en polvo liofilizado estéril y 35 mg de manitol. Antes de administrarse, es necesario reconstituir el contenido de cada frasco ámpula con 3.5 ml de solución salina normal (0.9%). El producto reconstituido debe ser transparente e incoloro y administrarse a los pacientes en el transcurso de 8 horas.

Dosis y vías de administración. La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1.3 mg/m^2 en bolo intravenoso, y debe proporcionarse en los días uno, cuatro, ocho y 11 de cada ciclo de 21 días (periodo de reposo de 10 días por ciclo). Es necesario que transcurran cuando menos 72 h entre las dosis. En el caso de que surjan toxicidades no hematológicas grado 3 y hematológicas grado 4, debe suspenderse la administración del medicamento hasta que se resuelvan, y reducirse 25% las dosis subsecuentes. En estudios clínicos, algunos pacientes recibieron 2 mg/m^2 sin efectos adversos graves y ocurrió extravasación de bortezomib sin daño tisular.

Usos terapéuticos y toxicidad clínica. La FDA aprobó el bortezomib en 2003 para uso en individuos con MM que recibieron dos tratamientos previos y están progresando con su terapéutica actual (Kane *et al.*, 2003). En un estudio clínico fase II en estos enfermos la tasa de respuesta completa fue de 4%, la parcial de 24% y la más baja de 7% (Richardson *et al.*, 2003). En la actualidad se estudia el medicamento combinado con otros fármacos en MM y otras neoplasias y tumores sólidos hematológicos.

Se han caracterizado bien los efectos adversos por el uso de bortezomib (Orlowski *et al.*, 2002; Richardson *et al.*, 2003). Con las dosis y el

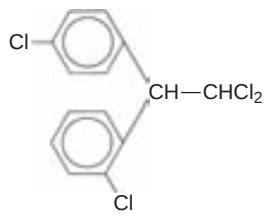
programa estándar, rara vez hubo toxicidad grado 4 (<4%) y la de grado 3 que se observó en >5% de los pacientes fue los siguientes: trombocitopenia (28%), fatiga (12%), neuropatía periférica (12%), neutropenia (11%), anemia (8%), vómitos (8%), diarrea (7%), dolor de las extremidades (7%), deshidratación (7%), náuseas (6%) y debilidad (5%). Se encontró con mayor frecuencia neuropatía periférica en pacientes con antecedentes de neuropatía o entumecimiento, dolor o ardor preexistentes. En estos enfermos se recomienda reducir la dosis de bortezomib. Por lo general, la neuropatía mejora o se resuelve por completo después de varios meses sin tratamiento. Rara vez se observó hipotensión relacionada con la inyección de bortezomib, y es necesario tener cautela en individuos con pérdida de volumen, antecedente de síncope o que reciben medicamentos antihipertensores. En estudios en animales se observó toxicidad cardíaca en forma de hipotensión e insuficiencia con dosis del doble de la que se recomienda. En estudios en el ser humano se ha observado muy poca toxicidad cardíaca.

Ácido zoledrónico

El *ácido zoledrónico* (ZOMETA) es un bisfosfonato (*véase* cap. 61) indicado para el tratamiento de pacientes con metástasis óseas y enfermos con mieloma múltiple. Se ha sugerido un efecto antitumoral directo en las células de mieloma (Aparicio *et al.*, 1998), y datos preclínicos sugieren la posibilidad de que la inhibición de las proteinasas de degradación de la matriz ósea inhiban la invasión por células tumorales en cánceres de mama y próstata (Bossier *et al.*, 2000).

Mitotano

La principal aplicación del *mitotano* (*o,p′*-DDD), un compuesto similar químicamente a los insecticidas DDT y DDD, es el tratamiento de neoplasias derivadas de la corteza suprarrenal. En estudios de la toxicología de insecticidas relacionados en perros, se observó daño grave de la corteza suprarrenal, un efecto debido a la presencia del isómero *o,p′*-DDD, cuya fórmula estructural es la siguiente:



MITOTANO

Acción citotóxica. Aún no se aclara el mecanismo de acción del mitotano, pero se ha establecido bien su ataque relativamente selectivo de células adrenocorticales, normales o neoplásicas. En consecuencia, la administración del medicamento origina una disminución rápida de las concentraciones de adrenocorticosteroides y sus metabolitos en sangre y orina, una respuesta que permite guiar la dosis y seguir el curso del hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing) derivado de un tumor o hiperplasia suprarrenales. No se ha observado daño hepático, renal o de médula ósea.

Absorción, destino y excreción. Después de la administración oral, se absorbe aproximadamente 40% del mitotano. Con dosis diarias de 5 a 15 g, se observan concentraciones sanguíneas de 10 a 90 μg/ml del fármaco sin modificar y 30 a 50 μg/ml de un metabolito. Una vez que se suspende el tratamiento, aún es factible medir valores de mitotano en plasma durante seis a nueve semanas. Aunque el fármaco se encuentra en todos los tejidos, el principal sitio de depósito es la grasa. Se observa en la orina un metabolito de mitotano hidrosoluble; se recupera en esta forma cerca del 25% de una dosis oral o parenteral. Alrededor de 60% de una dosis oral se excreta sin modificar por las heces.

Usos terapéuticos. El mitotano (LYSODREN) se administra en dosis orales diarias iniciales de 2 a 6 g, que casi siempre se administran divididas en tres o cuatro porciones, pero es posible que la dosis máxima tolerada varíe de 2 a 16 g/día. El tratamiento debe continuarse cuando menos durante tres meses; si se observan efectos favorables, se continúa en forma indefinida la terapéutica. No debe administrarse de manera concomitante *espironolactona,* ya que interfiere con la supresión suprarrenal que produce el mitotano (Wortsman y Soler, 1977).

Está indicado el tratamiento con mitotano para paliación del carcinoma adrenocortical inoperable y proporciona un beneficio sintomático en 30 a 50% de estos enfermos.

Toxicidad clínica. Aunque la administración del mitotano causa anorexia y náuseas en cerca del 80% de los pacientes, somnolencia y letargo en un 34% y dermatitis en 15 a 20%, estos efectos no contraindican el uso del medicamento en dosis más bajas. Ya que este fármaco daña la corteza suprarrenal, está indicado administrar corticosteroides, en particular en pacientes con prueba de insuficiencia suprarrenal, choque o traumatismo grave (Hogan *et al.*, 1978).

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

En contraste con las moléculas pequeñas, los modificadores de la respuesta biológica incluyen sustancias o conductas biológicas que afectan de manera favorable la respuesta biológica de los pacientes a una neoplasia. Comprenden agentes que actúan de manera indirecta para mediar sus efectos antitumorales (p. ej., mejorando la respuesta inmunitaria a células neoplásicas) o de manera directa en las células tumorales (como agentes de diferenciación). La tecnología de DNA recombinante facilitó de manera considerable la identificación y producción de varias proteínas humanas con efectos potentes en la función y el crecimiento de células tanto normales como neoplásicas. Las proteínas que actualmente están sometidas a estudios clínicos incluyen interferones (*véanse* caps. 49 y 52), interleucinas (*véase* cap. 52), factores de crecimiento hemopoyéticos (*véase* cap. 53) como *eritropoyetina,* filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), y *sargramostim* (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,* GM-CSF]), *factor de necrosis tumoral*

(TNF) y anticuerpos monoclonales como trastuzumab, *cetuximab* y rituximab.

Entre los agentes aprobados en la actualidad para uso clínico por su actividad en enfermedades neoplásicas específicas se encuentran el *interferón-alfa* para uso en leucemia de células pilosas, condilomas acuminados, CML y sarcoma de Kaposi asociado con SIDA; *interleucina 2* (IL-2) en cáncer renal; trastuzumab para cáncer de mama; y rituximab en linfomas de célula B.

Interleucina 2 (IL-2, ALDESLEUKIN, PROLEUKIN)

El aislamiento de un factor de crecimiento de células T llamado al inicio citocina, y que subsecuentemente se denominó IL-2, permitió los primeros intentos para tratar el cáncer mediante la producción de linfocitos específicamente citolíticos para las células malignas (Morgan *et al.*, 1976). La IL-2 no es citotóxica directamente; por el contrario, induce y expande una respuesta citolítica de células T para células tumorales. En estudios clínicos se ha estudiado la actividad antitumoral de IL-2 como agente único y con terapéutica celular adoptiva utilizando linfocitos autólogos estimulados con IL-2 obtenidos mediante leucoféresis, denominados *células asesinas activadas por linfocina* (*lymphokine-activated killer*, LAK). Estudios clínicos aleatorizados no han demostrado que la adición de células LAK al régimen terapéutico mejore los índices totales de respuesta (Rosenberg *et al.*, 1989). En estudios ulteriores de terapéutica celular adoptiva se utilizaron poblaciones expandidas de linfocitos obtenidos de biopsias de tumores y expandidos *in vitro*, llamados linfocitos infiltrantes de tumor (Rosenberg *et al.*, 1994).

Debido a que la semivida de IL-2 en el ser humano es corta (13 min la α y 85 min la β) (Konrad *et al.*, 1990), casi todos los programas clínicos valoraron venoclisis continuas o múltiples dosis intermitentes. Otros estudiaron el uso de IL-2 encapsulada en liposomas o la conjugación de IL-2 con polietilenglicol a fin de prolongar la semivida de IL-2 y mejorar su aporte a células inmunitarias en tumores. En la actualidad, estas formas alternativas de tratamiento con IL-2 son experimentales (Bukowski *et al.*, 2001). La actividad antitumoral más importante se demostró con los programas de dosificación más intensa: venoclisis continua durante cinco días cada tercer semana por dos ciclos, o dosis intravenosas en bolo cada 8 h diariamente por cinco días cada tercer semana.

Es probable que los efectos adversos de IL-2 se relacionen con la activación y expansión de linfocitos citotóxicos en órganos y dentro de vasos, que dan por resultado inflamación y escape vascular, y la liberación secundaria de otras citocinas por células activadas, como factor de necrosis tumoral e interferón. Cuando se administra en las dosis máximas toleradas de 600 000 U/kg cada 8 h hasta cinco días, IL-2 causa hipotensión, arritmias, edema periférico, hiperazoemia prerrenal, aumento de transaminasas hepáticas, anemia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, confusión y fiebre (Rosenberg *et al.*, 1989).

Se ha publicado actividad antitumoral reproducible en MM y cáncer de células renales avanzados en los que se obtienen índices de respuesta (parcial y completa) en 20 a 30% de los pacientes. Se observan respuestas completas en cerca de 5 a 10% de los pacientes, al parecer durables, con algunos enfermos sin la afección en la actualidad después de cinco años de tratamiento.

Se está estudiando IL-2 en la terapéutica de la AML, en la que es capaz de inducir remisiones en pacientes con recaídas (Meloni *et al.*, 1999). En algunos estudios en los que se administró IL-2 después del trasplante de médula ósea, al parecer IL-2 prolonga la duración de la remisión en comparación con testigos históricos (Fefer *et al.*, 1993). Se encuentran en curso estudios clínicos aleatorizados para estudiar esta hipótesis de un modo prospectivo.

Anticuerpos monoclonales

Desde que se descubrieron los métodos para fusionar células de mieloma de ratón con linfocitos B, ha sido posible producir una especie de anticuerpo que reconoce un antígeno específico. Las células cancerosas expresan una diversidad de antígenos que son blancos atractivos para terapéutica basada en anticuerpo monoclonal (cuadro 51-3). El desarrollo de anticuerpos monoclonales contra blancos específicos se logró en gran parte por el método empírico de inmunización de ratones contra células de tumores en el ser humano y selección de hibridomas para los anticuerpos de interés. Esta tecnología llevó a producir anticuerpos monoclonales terapéuticos para tratamiento del cáncer. Debido a que los anticuerpos murinos tienen una semivida corta e inducen una respuesta inmunitaria humana de anticuerpo antirratón, suelen ser quimerizados o humanizados cuando se utilizan como reactivos terapéuticos. En la actualidad, la FDA aprobó varios anticuerpos monoclonales para afecciones malignas linfoides y tumores sólidos, e incluyen rituximab y *alemtuzumab* para afecciones malignas linfoides, y trastuzumab para cáncer de mama (Keating *et al.*, 2002; Vogel *et al.*, 2002; Cobleigh *et al.*, 1999). La nomenclatura adoptada para denominar los anticuerpos monoclonales terapéuticos es terminar el nombre en *-ximab* para anticuerpos quiméricos y *-umab* en anticuerpos humanizados. Se ha descrito una diversidad de mecanismos de destrucción de células por anticuerpos monoclonales, que incluyen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) e inducción directa de apoptosis, pero aún no se conocen con certeza los mecanismos clínicamente importantes (Shan *et al.*, 1998).

También es posible preparar anticuerpos monoclonales mediante ingeniería a fin de combinar el anticuerpo con una toxina (inmunotoxina), como *ozogamicina de gemtuzumab* (MYLOTARG) o *diftitox de denileukin* (ONTAK), o combinarlo con un isótopo radiactivo, como en el caso de ^{90}*Y-tiuxetán de ibritumomab* (ZEVALIN) (cuadro 51-3). En fecha más reciente, se manipularon mediante ingeniería anticuerpos para incluir una segunda especificidad, y se conocen como anticuerpos biespecíficos (Onda *et al*., 2004; Silverman *et al*., 2004). Por ejemplo, un anticuerpo con especificidad para linfomas de célula B y CD3, que se une a células T normales y las activa, puede mejorar la lisis de células de linfoma mediada por células T. Otra estrategia terapéutica son los anticuerpos

Cuadro 51-3

Anticuerpos monoclonales aprobados para tumores hemopoyéticos y sólidos

ANTÍGENO Y BLANCOS DE CÉLULAS TUMORALES	FUNCIÓN DEL ANTÍGENO	ANTICUERPOS DESNUDOS	ANTICUERPOS BASADOS EN RADIOISÓTOPOS	ANTICUERPOS BASADOS EN TOXINAS
Antígeno: CD20 Tipo de tumor: linfoma de célula B y CLL	Proliferación/diferenciación	Rituximab (quimérico)	^{131}I-tositumomab; tiuxetán de ^{90}Y-ibritumomab	Ninguno
Antígeno: CD52 Tipo de tumor: CLL de célula B y linfoma de célula T	Desconocida	Alemtuzumab (humanizado)	Ninguno	Ninguno
Antígeno: subunidad α CD25 Tipo de tumor: micosis fungoides de célula T	Antígeno de activación	Daclizumab (humanizado)	Ninguno	Diftitox de denileukin (toxina diftérica)
Antígeno: CD33 Tipo de tumor: leucemia mieloide aguda	Desconocida	Gemtuzumab (humanizado)	Ninguno	Ozogamicina de gemtuzumab
Antígeno: HER2/neu (ErbB-2) Tipo de tumor: cáncer de mama	Cinasa de tirosina	Trastuzumab (humanizado)	Ninguno	Ninguno
Antígeno: EGFR (ErbB-1) Tipo de tumor: colorrectal; NSCLC, pancreático, mama	Cinasa de tirosina	Cetuximab (quimérico)	Ninguno	Ninguno
Antígeno: VEGF Tipo de tumor: cáncer colorrectal	Angiogénesis	Bevacizumab (humanizado)	Ninguno	Ninguno

Abreviaturas: CLL, leucemia linfocítica crónica; EGFR, receptor de factor de crecimiento epidérmico; NSCLC, cáncer de pulmón de célula no pequeña *(non-small cell lung cancer);* VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

monoclonales elaborados contra el idiotipo de inmunoglobulina en un linfoma de célula B (Miller *et al*., 1982).

Anticuerpos monoclonales desnudos

Rituximab. El rituximab (RITUXAN) es un anticuerpo monoclonal quimérico que se dirige al antígeno CD20 de célula B (cuadros 51-3 y 51-4) (Maloney *et al.*, 1994, 1997a y 1997b). CD20 se encuentra en las células desde la etapa de precélula B hasta la diferenciación terminal en células plasmáticas, y se expresa en 90% de las neoplasias de célula B (Stashenko *et al.*, 1980; Bhan, 1981). Son inciertas las funciones biológicas de CD20, aunque la incubación de células B con anticuerpo anti-CD20 tiene efectos variables en la progresión del ciclo celular, según el tipo de anticuerpo monoclonal (Tedder *et al*., 1986; Smeland *et al.*, 1985). La unión de anticuerpo monoclonal a CD20 genera señales transmembrana que producen autofosforilación y activación de cinasas de proteínas serina/tirosina e inducen la expresión del oncogén c-*myc* y moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad clase II (Deans *et al.*, 1993). Los estudios demostraron que CD20 también se asocia con la conductancia transmembrana de Ca^{2+}, mediante su posible función como un canal del Ca^{2+} (Deans *et al.*, 1993). Estos estudios demuestran la importancia de CD20 en la regulación de las células B, pero no indican por sí mismos cómo causa la muerte celular la ligadura del receptor independiente de ADCC o de vías mediadas por complemento.

Rituximab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA, y en un principio se autorizó para recaídas de linfomas indolentes. Sin embargo, mostró actividad en una variedad amplia de problemas clínicos (Coiffier *et al.*, 1998; Foran *et al*., 2000). En el estudio fase II inicial de rituximab en 37 pacientes con recaída de linfoma de grado bajo, 46% respondió con un tiempo mediano hasta la progresión de 10 meses (Maloney *et al.*, 1997a). Notablemente, rituximab también mostró su utilidad en 40% de enfermos que habían respondido con anterioridad a rituximab, pero tuvo un tiempo mediano más prolongado hasta la progresión de 18 meses (Davis *et al.*, 2000). Estudios recientes demostraron asimismo una actividad importante de rituximab en el linfoma de células en manto, recaídas de linfomas de célula B agresivos y CLL (Coiffier *et al.*, 1998; O'Brien *et al.*, 2001). Cada vez se acepta más el uso de rituximab para sostén, basándose en la demostración de un retraso del tiempo hasta la progresión, pero aún no se demuestran efectos en la supervivencia (Hainsworth, 2004). Son cada vez más evidentes los efectos sinérgicos de rituximab y la quimioterapia, que sugieren que sensibiliza células de linfoma a los efectos apoptóticos de la quimioterapia actuando directamente en células tumorales (Maloney *et al.*, 2002). Con base en estudios *in vitro* que mostraron efectos sinérgicos de la quimioterapia y rituximab, se está combinando clínicamente este último con fármacos como fludarabina y combinaciones como CHOP (Savage *et al.*, 2003). Un hecho muy importante es que en fecha reciente se observó que la adición de rituximab a la quimioterapia CHOP mejora de manera significativa la supervivencia sin sucesos en el linfoma difuso de célula B grande (Coiffier *et al*., 2002; Wilson *et al.*, 2003).

Rituximab muestra farmacocinéticas dependientes de la dosis. En dosis de 375 mg/m^2, la semivida sérica mediana fue de 76.3 h (límites, 32 a 153 h) después de una dosis y 205.8 h (límites, 84 a 407 h) después de la última dosis (Maloney *et al.*, 1997a y 1997b). Probablemente, la amplia variedad de semividas refleja las diferencias en la carga tumoral del paciente y poblaciones de células B normales. Los efectos adversos del rituximab se relacionan sobre todo con reacciones a la venoclisis, aunque cada vez se publican más neutropenias de inicio tardío y algunos informes raros de toxicidad cutánea grave (cuadro 51-4) (Maloney *et al.*, 1994; Lemieux, 2004).

Alemtuzumab. El alemtuzumab (CAMPATH) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al antígeno CD52 que se encuentra en neutrófilos y linfocitos normales, así como en la mayor parte de los linfomas de células B y T (cuadros 51-3 y 51-4) (Kumar *et al*., 2003). CD52 se expresa en valores razonables y no modula con la unión a anticuerpo, lo que lo convierte en un blanco adecuado para anticuerpos monoclonales no conjugados. Mecanísticamente, alemtuzumab puede inducir la muerte de células tumorales por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) (cuadro 51-4) (Villamor *et al.*, 2003). Se demostró actividad clínica en linfomas de grado bajo y CLL, incluyendo pacientes con afección resistente a análogos de la purina (Keating *et al.*, 2002; Rai *et al.*, 2002). En CLL resistente, se describieron índices de respuestas de 33 y 59%, con índices más altos en pacientes con CLL no tratada (Osterborg *et al.*, 1997).

Alemtuzumab muestra una conducta farmacocinética dependiente de la dosis. En estudios clínicos, tuvo una semivida mediana de 12 días y se alcanzaron valores de estado estable aproximadamente a las seis semanas de tratamiento, aunque hubo una variabilidad importante entre los pacientes. Los efectos secundarios más inquietantes son por reacciones agudas a la venoclisis y el agotamiento de células hemopoyéticas y células T (cuadro 51-4). Los pacientes también pueden sufrir pancitopenia grave y muerte. Un efecto secundario importante son infecciones oportunistas, en particular en individuos que recibieron análogos de la purina, y han causado la muerte de enfermos (Tang *et al.*, 1996). La expresión amplia de CD52 en células T llevó a estudiar el alemtuzumab en linfomas de células T. Estudios recientes demostraron un índice alto de respuestas en micosis fungoides, y se están llevando a cabo estudios clínicos de quimioterapia combinada en linfomas de células T agresivos (Kennedy *et al.*, 2003).

Trastuzumab. El trastuzumab (HERCEPTIN) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el miembro HER2/neu (ErbB-2) de la familia de receptores celulares de factor de crecimiento epidérmico (Noonberg y Benz, 2000). El dominio interno de la glucoproteína HER2/neu codifica una cinasa de tirosina que activa señales corriente abajo y mejora el potencial metastásico e inhibe apoptosis. HER2/neu se expresa en exceso hasta en 30% de cánceres de mama y se acompaña de resistencia clínica al tratamiento citotóxico y hormonal (Slamon *et al*., 1989). Se propusieron varios mecanismos de acción, que pueden conducir a efectos tanto citostáticos como citotóxicos (Nahta y Esteva, 2003). La disminución de la expresión de HER2/neu puede inhibir la proliferación celular, posiblemente por inducción de p27 y disminución de la ciclina D1, y se acompaña de efectos antiangiogénicos (Izumi *et al.*,

Cuadro 51-4

Dosis y toxicidad de fármacos basados en anticuerpo monoclonal

FÁRMACO	MECANISMO	DOSIS Y PROGRAMA	TOXICIDAD PRINCIPAL
Rituximab	ADCC; CDC; apoptosis	375 mg/m^2 en venoclisis semanal por 4 semanas	Toxicidad relacionada con la venoclisis, fiebre, exantema y disnea; eliminación de células B; neutropenia de inicio tardío
Alemtuzumab	ADCC; CDC; apoptosis	Aumento 3, 10, 30 mg/m^2 IV 3 veces a la semana seguidos por 30 mg/m^2 3 veces a la semana por 4 a 12 semanas	Toxicidad relacionada con la venoclisis; eliminación de células T con aumento de infección; supresión hemopoyética; pancitopenia
Trastuzumab	ADCC; apoptosis; inhibición del señalamiento HER2 con paro en G_1	Dosis de carga de 4 mg/kg en venoclisis seguida de 2 mg/kg semanales	Miocardiopatía; toxicidad relacionada con la venoclisis
Cetuximab	Inhibición del señalamiento de EGFR; apoptosis; ADCC	Dosis de carga de 400 mg/kg en venoclisis seguidos de 250 mg/kg semanales	Toxicidad relacionada con la venoclisis; exantema cutáneo en 75%
Bevacizumab	Inhibición de angiogénesis/neovascularización	5 mg/kg IV cada 14 días hasta progresión de la enfermedad	Hipertensión; hemorragia pulmonar; perforación gastrointestinal; proteinuria; insuficiencia cardíaca congestiva
Diftitox de denileukin	Toxina diftérica dirigida con inhibición de síntesis proteínica	9-18 μg/kg/día IV los 5 primeros días cada tres semanas	Fiebre; artralgia; astenia; hipotensión
Gemtuzumab-ozogamicin	Roturas de DNA de doble cadena y apoptosis	2 dosis de 9 mg/m^2 IV con diferencia de 14 días	Toxicidad relacionada con la venoclisis; supresión hemopoyética; (VOD) hepática mucosa, y toxicidad cutánea
Tiuxetán de y-ibritumomab	Radioterapia dirigida	0.4 mCi/kg IV	Toxicidad hematológica; mielodisplasia
^{131}I-Tositumomab	Radioterapia dirigida	Dosimetría específica de paciente	Toxicidad hematológica; mielodisplasia

Abreviaturas: ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos *(antibody-dependent cellular cytotoxicity);* CDC, citotoxicidad dependiente de complemento *(complement-dependent cytotoxicity);* EGFR, receptor de factor de crecimiento epidérmico; VOD, enfermedad venooclusiva.

2002). El trastuzumab también puede iniciar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo mediada por receptor Fcγ e inducir apoptosis directamente.

El trastuzumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de un tumor sólido. En la actualidad, está aprobado el trastuzumab para el cáncer de mama metastásico que expresa en exceso HER2/neu, combinado con paclitaxel como terapéutica inicial o en monoterapia después de recaídas de la quimioterapia (Vogel *et al.*, 2002; Cobleigh *et al.*, 1999). El trastuzumab también actúa sinérgicamente con otros fármacos citotóxicos pero, como cabría esperar, sólo se observa en cánceres que expresan en exceso HER2/neu (Slamon *et al.*, 2001; Seidman *et al.*, 2001; Baselga *et al.*, 1998; Baselga, 2000). En estudios fase III se están distribuyendo en forma aleatoria pacientes entre quimioterapia con trastuzumab o sin este último a fin de valorar el régimen óptimo (Hinoda *et al.*, 2004). También se encuentra expresión de HER2/neu en otros tumores sólidos, y se han publicado respuestas en el cáncer colorrectal y pulmonar de célula no pequeña (Vogel *et al.*, 2002; Langer *et al.*, 2004). Es probable que se lleven a cabo estudios clínicos de trastuzumab en otros tumores que expresan HER2/neu a una frecuencia relativamente alta, como páncreas y estómago.

Trastuzumab tiene farmacocinéticas dependientes de la dosis con una semivida mediana de 5.8 días con dosis de sostén de 2 mg/kg. Se obtuvieron valores en estado estable entre las 16 y 32 semanas con concentraciones mínima y máxima medias cercanas a 79 y 123 μg/ml, respectivamente (Cobleigh *et al.*, 1999; Baselga, 2000). Los efectos de la venoclisis de trastuzumab son típicos de otros anticuerpos monoclonales e incluyen fiebre, escalofrío, náuseas, disnea y exantemas. También es posible observar reacciones alérgicas. Un efecto secundario inesperado y potencialmente importante es disfunción cardíaca que se observó en el estudio clínico cardinal de trastuzumab y quimioterapia (Seidman *et al.*, 2002). Se observó más a menudo disfunción ventricular izquierda en pacientes que recibieron doxorrubicina y ciclofosfamida. En un modelo murino, los ratones con una deleción del gen HER2/neu restringida a ventrículos desarrollaron cardiomiopatía, indicando así que es importante el señalamiento de HER2/neu para el músculo cardíaco (Crone *et al.*, 2002).

Cetuximab. El cetuximab (ERBITUX) es un anticuerpo monoclonal quimérico que reconoce el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR; también ERBB1 o HER1) (Mendelsohn y Baselga, 2000; Grunwald e Hidalgo, 2003). La activación del señalamiento del receptor EGF a través de su dominio de cinasa de tirosina intercelular produce múltiples efectos celulares asociados con proliferación, supervivencia y angiogénesis (Kim *et al.*, 2001). Se observa expresión de EGFR en 60 a 75% de cánceres colorrectales, en donde se ha relacionado con progresión del tumor y mal pronóstico (Mayer *et al.*, 1993). Múltiples cánceres epiteliales, como las afecciones malignas de mama, pulmón, riñones, próstata, cerebro, páncreas, vejiga y cabeza y cuello, también expresan EGFR y son posibles blancos terapéuticos de cetuximab (Mendelsohn y Baselga, 2000; Kim *et al.*, 2001). Aunque es incierto el mecanismo de destrucción de las células tumorales por cetuximab, es probable que incluya inhibición de la unión y señalamiento de EGF, que puede conducir a inhibir factores proangiogénicos y apoptosis (Petit *et al.*, 1997). No es clara la función de mecanismos inmunitarios más clásicos, como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

La FDA aprobó el cetuximab en 2004 para la terapéutica del cáncer colorrectal metastásico positivo a EGFR como fármaco único en pacientes que no toleran el tratamiento basado en irinotecán, o combinado con este último, para enfermos resistentes (Saltz *et al.*, 2004; Cunningham *et al.*, 2004). Esta aprobación se basó, en parte, en un estudio aleatorizado de cetuximab solo comparado con cetuximab e irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal resistente. El grupo de tratamiento combinado tuvo un índice de respuestas significativamente más alto (22.9%) comparado con el de monoterapia (10.8%), y un tiempo mediano hasta la progresión más prolongado (4.1 comparado con 1.5 meses). Sin embargo, los tiempos medianos de supervivencia de 8.6 y 6.9 meses, respectivamente, no fueron significativamente diferentes (Cunningham *et al.*, 2004). Estudios en cáncer de cabeza y cuello combinado con radioterapia sugieren que cetuximab mejora el control local.

El cetuximab muestra características no lineales (Thomas y Grandis, 2004). Después del régimen posológico recomendado, se obtienen valores en estado estable hacia la tercera venoclisis semanal, con concentraciones máxima y mínima medias que varían de 168 a 235 y 41 a 85 μg/ml, respectivamente. La semivida mediana fue de 114 h (límites, 75 a 188 h). Los efectos secundarios tóxicos que se observan con cetuximab son típicos de otros anticuerpos monoclonales e incluyen reacciones por la venoclisis. La incidencia de exantemas cutáneos es significativamente mayor que la que se observa con otros anticuerpos monoclonales; pueden ocurrir en 75% de los pacientes y ser graves en 16% (Saltz *et al.*, 2004). Como hecho interesante, existe una correlación entre el desarrollo de un exantema y su intensidad con la duración del beneficio de cetuximab.

Bevacizumab. El *bevacizumab* (AVASTIN) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular-endothelial growth factor*, VEGF) e inhibe su interacción con los receptores VEGFR1 y VEGFR2 (Rosen, 2002). Funcionalmente, el VEGF es un factor de crecimiento angiogénico que regula la proliferación y permeabilidad vasculares e inhibe la apoptosis de nuevos vasos sanguíneos (Ferrara *et al.*, 1992; Aotake *et al.*, 1999). La expresión del VEGF es mayor en diversos tipos de tumores, que incluyen cánceres de mama, ovario, pulmonar de célula no pequeña y colorrectal, y su expresión se correlaciona con nuevas vascularizaciones dentro de las masas tumorales (Vermeulen *et al.*, 1999). Más aún, en el cáncer colorrectal, la densidad microvascular se asocia con progresión de adenomas en carcinomas y con el potencial metastásico y mal pronóstico (Vermeulen, 1999; Choi *et al.*, 1998).

La FDA aprobó bevacizumab para tratamiento del cáncer colorrectal metastásico combinado con 5-FU (Kabbinavar *et al.*, 2003; Hurwitz *et al.*, 2004). Un estudio fase III de irinotecán/5-FU/leucovorín con bevacizumab o sin él para el tratamiento inicial de cáncer colorrectal avanzado mostró un beneficio importante, aunque moderado, en la supervivencia mediana (20.3 comparado con 15.6 meses), y supervivencia sin progresión (10.6 comparado con 6.2 meses) en pacientes que recibieron bevacizumab (Hurwitz *et al.*, 2004). Existen pruebas de actividad biológica de bevacizumab en el cáncer renal de células claras como fármaco aislado, y en el cáncer de pulmón de célula no pequeña y el cáncer de mama combinado con quimioterapia (Yang *et al.*, 2003; Cobleigh *et al.*, 2003).

La farmacocinética de bevacizumab varía con el sexo, el peso corporal y la carga tumoral. La depuración es más alta en pacientes con una carga mayor de tumor, pero aún no se valora la relación con el resultado clínico final. El bevacizumab tiene una semivida estimada de

20 días (límites, 11 a 50 días) y un tiempo pronosticado hasta el estado estable de 100 días con dosis terapéuticas (Zondor y Medina, 2004). Los efectos adversos relacionados con la venoclisis son relativamente raros. Sin embargo, este fármaco tiene varios efectos adversos únicos y potencialmente importantes que incluyen hipertensión grave, proteinuria e insuficiencia cardíaca congestiva (Hurwitz *et al.*, 2004). Asimismo, diversas publicaciones indican que causa hemorragia y perforación gastrointestinal.

Conjugados anticuerpo monoclonal-citotóxicos

Ozogamicina de gemtuzumab. La ozogamicina de gemtuzumab (MYLOTARG) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD33 enlazado de manera covalente a un derivado semisintético de la *calicheamicina*, un anticuerpo antitumoral de la enediina potente (Bernstein, 2000). El antígeno CD33 se encuentra en la mayor parte de las células hemopoyéticas y en más de 80% de AML, así como en casi todas las mielodisplasias (Wellhausen y Peiper, 2002). Sin embargo, se expresa poco en otros tipos de células, lo que lo torna atractivo para el tratamiento dirigido. Se desconoce la función de CD33, aunque el enlace cruzado del anticuerpo monoclonal inhibe la proliferación de células normales y de leucemia mieloide (Bernstein, 2000). Después de la unión a CD33, ozogamicina de gemtuzumab sufre endocitosis con segmentación de la calicheamicina dentro del lisosoma, que a continuación penetra en el núcleo (van Der Velden *et al.*, 2001) y causa roturas de DNA de doble cadena y muerte celular (Zein *et al.*, 1988).

La ozogamicina de gemtuzumab fue aprobada por la FDA para el tratamiento de AML positiva a CD33 en la primera recaída, que ocurre en pacientes cuando menos de 60 años de edad y que no son candidatos para tratamiento citotóxico convencional. La aprobación se basó en su actividad como fármaco único en AML resistente, en la que 20% de los enfermos tuvo disminuciones de las cuentas de blastos (Sievers *et al.*, 2001). Sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren un beneficio clínico comparado con otros tratamientos. Múltiples estudios exploran nuevos sitios para ozogamicina de gemtuzumab, como en la combinación con quimioterapia o el trasplante de célula madre y para tratamiento de sostén. Estos estudios se están llevando a cabo en una diversidad de indicaciones clínicas que comprenden AML resistente y no tratada previamente (Amadori *et al.*, 2004; Damle, 2004).

La farmacocinética de ozogamicina de gemtuzumab con la dosis estándar de 9 mg/m^2 mostró una semivida de calicheamicina total y no conjugada de 41 y 143 h, respectivamente (Dowell *et al.*, 2001). Después de una segunda dosis, aumentó la semivida a 64 h y el área bajo la curva fue el doble del de la dosis inicial. Con ozogamicina de gemtuzumab pueden ocurrir efectos adversos importantes. Igual que con otros anticuerpos monoclonales, aparecen toxicidades relacionadas con la venoclisis en la primera administración intravenosa, pero mejoran con glucocorticoides. Los principales efectos adversos son supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad. Esta última puede ser importante y originar enfermedad venooclusiva letal. En el estudio fase II, se observó hiperbilirrubinemia grado 3 o 4 en 23% de los pacientes y puede representar una enfermedad venooclusiva subclínica en algunos casos (Sievers *et al.*, 2001).

Conjugados radioinmunitarios

Los conjugados radioinmunitarios proporcionan el aporte de partículas radiactivas dirigidas por un anticuerpo monoclonal a células tumorales (cuadros 51-3 y 51-4) (Kaminski *et al.*, 2001). El radioisótopo que se utiliza comúnmente es yodo-131 (^{131}I), ya que se dispone del mismo con facilidad, es relativamente barato y se conjuga fácilmente con un anticuerpo monoclonal. Las partículas gamma emitidas por ^{131}I pueden utilizarse tanto para imágenes como tratamiento, pero tienen el inconveniente de liberar ^{131}I libre y ^{131}I-tirosina en la sangre que implican un posible peligro para la salud de los cuidadores. Surgió el emisor β, Itrio-90 *(yttrium)* (^{90}Y) como una alternativa atractiva del ^{131}I, basándose en su energía más alta y longitud de vía más larga, que puede ser más eficaz en tumores con diámetros más grandes. También tiene una semivida corta y permanece conjugado, incluso después de la endocitosis, proporcionando así un perfil más seguro para uso en pacientes externos. Sin embargo, las desventajas incluyen incapacidad para imágenes, disponibilidad limitada y costo.

Clínicamente, se prepararon conjugados radioinmunitarios con anticuerpos monoclonales murinos contra CD20 conjugado con ^{131}I (^{131}*I-tositumomab* o BEXXAR) y tiuxetán de ^{90}Y-ibritumomab (ZEVALIN). Ambos fármacos han mostrado índices de respuesta en recaídas de linfoma de 65 a 80% (Kaminski *et al.*, 2001). Estos fármacos se han tolerado bien y casi toda la toxicidad se atribuye a supresión de la médula ósea. Sin embargo, hay informes inquietantes de leucemias secundarias (cuadro 51-4).

Se ha utilizado el establecimiento previo de blancos a fin de incrementar el índice terapéutico de conjugados radioinmunitarios aprovechando la afinidad de unión alta de avidina y biotina. Los pacientes se tratan al inicio con un anticuerpo monoclonal marcado con avidina, seguido uno a dos días más tarde, después de la unión máxima del anticuerpo monoclonal al blanco, por la administración de biotina conjugada con itrio. Esta técnica puede mejorar la especificidad del aporte del radioisótopo a células tumorales y aumentar el índice terapéutico.

Inmunotoxinas

Diftitox de denileukin. El diftitox de denileukin (ONTAK) es una inmunotoxina elaborada a partir de la recombinación genética de IL-2 y el fragmento catalíticamente activo de toxina diftérica (Foss, 2001). El receptor IL-2 humano (IL-2R) consiste en tres subunidades discretas, CD25 (cadena α, Tac, p55), CD122 (cadena β, p70) y CD132 (cadena γ, p64), ensamblados como un complejo trimolecular a fin de generar IL-2R de alta afinidad. CD25, el IL-2R de afinidad baja, es incapaz de internalizar IL-2, en tanto que CD122, la cadena β del IL-2R, internaliza IL-2 y tiene una afinidad intermedia. En un complejo con CD25, CD122 produce IL-2R de alta afinidad con una afinidad 100 veces mayor que la del receptor de afinidad intermedia. IL-2R de alta afinidad no se expresa en células T en reposo, pero aumenta por activación del antígeno y se expresa constitutivamente en linfocitos malignos

de origen en célula T y célula B. La expresión tisular limitada de IL-2R de alta afinidad determina que sea un blanco atractivo para tratamientos del cáncer, ya que las células que no expresan IL-2R o que expresan sólo los tipos de afinidad intermedia o baja son significativamente menos sensibles a este medicamento.

El diftitox de denileukin está aprobado por la FDA para el tratamiento de linfomas cutáneos de célula T recurrentes/resistentes. Con diftitox de denileukin se han logrado índices de respuestas de 30 a 37% en estos pacientes, con una duración mediana de la respuesta de 6.9 meses en un estudio (Olsen *et al.*, 2001). Una gran proporción de los enfermos mostró beneficio clínico pero no satisfizo los criterios objetivos para respuesta. Se está valorando diftitox de denileukin en pacientes con tumores negativos a CD25 y combinando modulares de la expresión de CD25 como intento para incrementar las tasas de respuesta. Este último método puede permitir el aporte de concentraciones más altas de toxina intracelular. *Bexaroteno* aumenta el valor de expresión de CD25 en células T malignas y proporciona una justificación para combinar estos medicamentos (Gorgun y Foss, 2002).

La exposición sistémica a diftitox de denileukin es variable pero proporcional a la dosis (LeMaistre *et al*., 1998). Tiene una semivida de distribución de 2 a 5 min con una semivida terminal cercana a 70 min. Virtualmente en todos los pacientes es posible detectar reactividad inmunitaria a diftitox de denileukin después del tratamiento, pero no impide un beneficio clínico con la continuación del mismo. La depuración de diftitox de denileukin en los ciclos subsecuentes de tratamiento se acelera dos a tres veces como resultado del desarrollo de anticuerpos, pero las concentraciones séricas son mayores de las necesarias para causar muerte celular en líneas de células que expresan IL-2R (1 a 10 ng/ml por más de 90 min). Los enfermos con un antecedente de reacciones de hipersensibilidad a toxina diftérica o IL-2 no deben tratarse. Los efectos adversos importantes relacionados con diftitox de denileukin son reacciones de hipersensibilidad típicamente agudas, un síndrome de escape vascular y toxicidades constitucionales; la premedicación con glucocorticoides disminuye de manera significativa la toxicidad (cuadro 51-4) (Foss, 2001).

Factores estimulantes de colonias

Como se comentó, muchos agentes que se utilizan para quimioterapia del cáncer suprimen la producción de múltiples tipos de células hemopoyéticas y, con frecuencia, la supresión de la médula ósea limita el suministro de quimioterapia conforme a programas y en las dosis prescritas. La disponibilidad de factores de crecimiento recombinantes para eritrocitos (es decir, eritropoyetinas), granulocitos (o sea, factor estimulante de colonias de granulocitos) y granulocitos y macrófagos (es decir, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos) mejoró enormemente la posibilidad de utilizar la terapéutica combinada o el tratamiento en dosis altas con disminución de complicaciones como neutropenia febril. Aún es necesario determinar con estudios clínicos si esto da por resultado una mejoría de los índices de supervivencia para cánceres específicos. En el capítulo 53 se describen ampliamente los factores de crecimiento individuales y la especificidad de la terapéutica.

V. Hormonas y fármacos relacionados

GLUCOCORTICOIDES

En el capítulo 59 se incluyen la farmacología, los principales usos terapéuticos y los efectos tóxicos de los glucocorticoides. En este inciso sólo se consideran las aplicaciones de las hormonas en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Debido a sus efectos linfolíticos y su capacidad de suprimir mitosis en linfocitos, el mayor valor de estos esteroides como fármacos citotóxicos es en el tratamiento de leucemia aguda en niños y linfoma maligno en niños y adultos.

En la leucemia linfoblástica aguda o no diferenciada de la niñez, los glucocorticoides pueden proporcionar una mejoría clínica rápida y remisiones hematológicas objetivas hasta en 30% de los niños. Aunque estas respuestas a menudo de caracterizan por la desaparición completa de todas las células leucémicas detectables de sangre periférica y médula ósea, la duración de la remisión es breve. Ocurren remisiones más rápidamente con glucocorticoides que con los antimetabolitos, y hay pruebas de resistencia cruzada a fármacos no relacionados. Por estas razones, se inicia el tratamiento con prednisona y vincristina, seguido con frecuencia por una antraciclina o metotrexato y L-asparaginasa. Los glucocorticoides son un componente valioso de regímenes curativos para enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, así como para tratamiento del mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica (CLL). Los glucocorticoides son extremadamente útiles para controlar la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia asociada con leucemia linfocítica crónica (CLL).

Los glucocorticoides, en particular la dexametasona, se utilizan aunados a radioterapia para reducir el edema relacionado con tumores en áreas críticas como mediastino superior, cerebro y médula espinal. En dosis de 4 a 6 mg cada 6 h tienen efectos notables para restablecer la función neurológica en individuos con metástasis cerebrales, pero estos efectos son temporales. Los cambios agudos de las dosis de dexametasona pueden conducir a un recrudecimiento rápido de los síntomas. La dexametasona no debe suspenderse súbitamente en pacientes que reciben radioterapia y quimioterapia por metástasis cerebrales. Puede disminuirse gradualmente la dosis si se logró una respuesta clínica al tratamiento antitumoral definitivo. Los efectos antitumorales de los glucocorticoides son mediados por su unión al receptor glucocorticoide, que activa un programa de expresión génica que conduce a apoptosis.

Están a la disposición varios glucocorticoides, y en dosis equivalentes tienen efectos similares (*véase* cap. 59). Por ejemplo, la prednisona suele administrarse por vía oral en dosis de hasta 60 a 100 mg, o incluso mayores, durante los primeros días y reducirse de manera gradual a valores de 20 a 40 mg/día. Debe intentarse continuamente establecer la dosis más baja posible necesaria para controlar las manifestaciones de la enfermedad.

Cuando se administran por tiempo prolongado estos medicamentos, se acompañan de una amplia variedad de efectos secundarios que incluyen intolerancia a la glucosa, inmunosupresión, osteoporosis y psicosis (*véase* cap. 59).

PROGESTÁGENOS

Se han utilizado medicamentos progestacionales (*véase* cap. 57) como tratamiento hormonal de segunda línea del cáncer de mama metastásico hormonodependiente y en la terapéutica del carcinoma endometrial tratado previamente con cirugía y radioterapia. Además, los progestágenos estimulan el apetito y restablecen una sensación de bienestar en pacientes caquécticos en etapas avanzadas de cáncer y SIDA. Si bien la progesterona en sí misma se absorbe mal cuando se administra por vía oral y debe utilizarse con un vehículo oleoso cuando se administra por vía intramuscular, hay preparados sintéticos de progesterona.

La *hidroxiprogesterona* casi siempre se administra por vía intramuscular en dosis de 1 000 mg una o más veces a la semana; la *medroxiprogesterona* (DEPO-PROVERA) puede utilizarse por vía intramuscular en dosis de 400 a 1 000 mg semanales. Un medicamento oral alternativo y que se utiliza con más frecuencia es el *acetato de megestrol* (MEGACE, otros; 40 a 320 mg/día, en dosis divididas). Se han observado efectos favorables en cerca de un tercio de pacientes con cáncer endometrial. La respuesta del cáncer de mama al megestrol se predice por la presencia de receptores hormonales y la prueba de respuesta a una terapéutica hormonal previa. Al parecer, el tratamiento del cáncer de mama con progesterona depende de la dosis y las pacientes muestran segundas respuestas después del aumento gradual de megestrol a 1 600 mg/día. El uso clínico de progestágenos en el cáncer de mama se sustituyó en gran parte por el advenimiento de los inhibidores de aromatasa (*véase* más adelante en este capítulo). Se han publicado, asimismo, respuestas a medicamentos progestacionales en carcinomas metastásicos de próstata y renales.

ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS

En los capítulos 57 y 58 se aborda la farmacología de los estrógenos y andrógenos, respectivamente. Tienen valor en ciertas enfermedades neoplásicas, en especial de la próstata y glándulas mamarias, porque estos órganos dependen de hormonas para su crecimiento, función e integridad morfológica. Los carcinomas que se originan en estos órganos suelen conservar por un tiempo variable parte de la respuesta hormonal de sus equivalentes normales. Con la modificación del ambiente hormonal de estos tumores, es posible alterar el curso del proceso neoplásico.

Tratamiento del carcinoma de próstata mediante el control de andrógenos

Huggins *et al.*, contribuyeron en gran parte a la elaboración del tratamiento antiandrogénico del carcinoma de próstata. Aunque la terapéutica hormonal del metastásico es paliativa, aumenta la esperanza de vida y miles de pacientes han disfrutado su beneficio.

Es factible curar el cáncer de próstata localizado, con cirugía o radioterapia. Sin embargo, cuando ya hay metástasis distantes, la terapéutica hormonal es el principal tratamiento. Los métodos estándar para reducir las concentraciones de andrógenos endógenos o inhibir sus efectos incluyen orquiectomía bilateral, antiandrógenos o, más a menudo, la administración de agonistas o antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) con antiandrógenos o sin ellos (*véase* más adelante en este capítulo).

En la mayoría de pacientes con enfermedad metastásica, se observan rápidamente mejorías subjetivas y objetivas después de instituir el tratamiento para controlar los andrógenos, y estos beneficios duran en promedio un año. Desde el punto de vista del paciente, lo más satisfactorio es el alivio del dolor óseo. Ello se acompaña de un aumento del apetito y el peso, así como una sensación de bienestar. En términos objetivos, hay regresiones del tumor primario y de las metástasis de tejido blando, pero las células neoplásicas no desaparecen por completo. La concentración del antígeno específico de próstata (*prostate-specific antigen*, PSA) en plasma es un marcador útil de la respuesta. A la larga, los tumores prostáticos se tornan insensibles a la supresión de andrógeno por pérdida o mutación del receptor de andrógeno, que en algunos individuos reconoce antagonistas androgénicos, por ejemplo, la *flutamida*, como agonistas (*véase* más adelante en este capítulo y el cap. 58). En estos casos, la supresión del antagonista puede dar lugar a una respuesta.

Estrógenos y andrógenos en el tratamiento del carcinoma de mama

A pesar de observarse remisiones de la enfermedad con dosis farmacológicas de estrogenoterapia en pacientes con cáncer de mama, los efectos secundarios indeseables llevaron a la elaboración de estrategias alternativas. Paradójicamente, a menudo también es eficaz antagonizar los efectos del estrógeno, como lo demuestra la remisión de la enfermedad que se obtiene con la ooforectomía. En consecuencia, debido a la escasez relativa de efectos secundarios y a que su eficacia es equivalente, el uso de antiestrógenos como el *tamoxifén* sustituyó a la terapéutica con estrógenos o andrógenos como hormonoterapia del cáncer de mama. La detección de receptores de estrógeno (*estrogen receptors*, ER) y progesterona (*progesterone receptors*, PR) mediante anticuerpos monoclonales permitió mejorar la selección de pacientes para tratamientos hormonales. Una minoría importante de enfermas con tumores positivos a ER o PR responde al tratamiento hormonal, e inclusive tiene mejor pronóstico total independiente del tipo de terapéutica. En contraste, los carcinomas negativos a ER y PR no responden a la hormonoterapia.

Las respuestas a la hormonoterapia detectables clínicamente pueden ser lentas y con frecuencia requieren ocho a 12 semanas para detectarlas. Si la enfermedad responde o permanece estable con un tratamiento determinado, típicamente se continúa esta terapéutica por tiempo indefinido hasta que progresa la afección o surgen toxicidades indeseables. La remisión inducida dura en promedio seis a 12 meses, pero en ocasiones perdura muchos años.

Terapéutica antiestrogénica

Los métodos antiestrogénicos para el tratamiento del cáncer de mama positivo a receptor hormonal incluyen el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (*selective estrogen-receptor modulators*, SERM), reductores selectivos de receptor de estrógeno (*selective estrogen-receptor down-regulators*, SERD) e inhibidores de aromatasa (*aromatase inhibitors*, AI).

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno. El citrato de tamoxifén es el principal compuesto de la clase de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM). Estos fármacos se unen al receptor de estrógeno y ejercen sus efectos estrogénicos o antiestrogénicos según el órgano específico. El uso de tamoxifén es el tratamiento antiestrogénico que se ha estudiado más ampliamente en el cáncer de mama. Se piensa que la disminución reciente de la mortalidad por cáncer de mama en países occidentales se debe en parte al empleo generalizado de este medicamento (Hermon y Beral, 1996). Sin embargo, además de sus efectos antagonistas de estrógenos en el cáncer de mama, el tamoxifén también tiene efectos estrogénicos agonistas en tejidos no mamarios, que influyen en el índice terapéutico total del medicamento. En consecuencia, se prepararon varios compuestos antiestrogénicos novedosos que ofrecen la posibilidad de mejorar la eficacia y reducir la toxicidad comparados con el tamoxifén. Estos antiestrógenos nuevos pueden dividirse en análogos del tamoxifén (como *toremifén, droloxifén* e *idoxifén*), compuestos de "anillo fijo" (p. ej., *raloxifén, lasofoxifén, arzoxifén, miproxifén, levormeloxifén* y EM652) y los reductores selectivos del receptor de estrógeno (SERD) (como *fulvestrant*, SR 1634 y ZK 191703, este último también denominado "antiestrógenos puros") (Howell *et al.*, 2004a).

Tamoxifén. Este medicamento es el que se utiliza más ampliamente en la terapéutica antiestrogénica. Se sintetizó por primera vez en 1966, y al inicio se preparó como un anticonceptivo oral pero se descubrió que inducía la ovulación. El tamoxifén se ha estudiado y perfeccionado durante más de tres decenios para utilizarse en varias etapas del cáncer de mama. Su empleo generalizado se relaciona con su actividad anticancerosa y perfil de tolerancia favorable que permite dosificaciones diarias por tiempo prolongado. El tamoxifén se prescribe para prevenir el cáncer de mama en pacientes de alto riesgo, como tratamiento coadyuvante de esta afección maligna en etapa temprana, y como terapéutica del cáncer de mama avanzado.

Mecanismos de acción. El tamoxifén es un inhibidor competitivo de la unión del estradiol al receptor de estrógeno (ER). Hay dos subtipos de receptores de estrógeno: ER α y ER β, que tienen diferentes distribuciones tisulares y pueden homodimerizar o heterodimerizar. La unión de estradiol y SERM a los sitios de unión de estrógenos de los ER inicia una serie de fenómenos que incluyen cambio en la conformación alterada del ER, disociación de proteínas de choque por calor y dimerización del receptor de estrógeno (ER). Esta última facilita la unión del ER a los elementos específicos de respuesta a estrógeno del DNA (*estrogen-response elements*, ERE) en la cercanía de genes regulados por estrógeno. Como se comenta en detalle en el capítulo 57, muchas proteínas correguladoras interactúan con el receptor para actuar como correpresoras o coactivadoras, en tanto que cuando menos 50 factores activadores traduccionales modulan los efectos del estrógeno en los genes blanco. Las diferencias en la distribución de subtipos de ER en los tejidos, la función de las proteínas correguladoras y los diversos factores activadores traduccionales explicarían la respuesta variable al tamoxifén en el cáncer de mama positivo a receptor hormonal. Otros órganos y funciones que se afectan con la administración de tamoxifén incluyen endometrio uterino (hipertrofia endometrial, hemorragia vaginal y cáncer de endometrio), sistema de coagulación (tromboembolia), metabolismo óseo (modulación de la densidad mineral ósea) y función hepática (alteraciones del perfil sanguíneo de lípidos) (Ellis y Swain, 2001).

Absorción, destino y excreción. El tamoxifén se absorbe con facilidad después de su administración oral, con concentraciones máximas valorables después de 3 a 7 h y valores de estado estable a las cuatro a seis semanas (Jordan, 1982). El fármaco se metaboliza de manera predominante en *N*-desmetiltamoxifén y en 4-hidroxitamoxifén, un metabolito más potente. Estos dos metabolitos pueden convertirse, además, en 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifén, que conserva una afinidad alta por el receptor de estrógeno (ER). El fármaco original tiene una semivida terminal de siete días, en tanto que las semividas de *N*-desmetiltamoxifén y 4-hidroxitamoxifén son significativamente más prolongadas, de alrededor de 14 días (Ellis y Swain, 2001). Después de la circulación enterohepática, se excretan por las heces glucurónidos y otros metabolitos; la excreción urinaria es mínima.

Usos terapéuticos. La dosis oral habitual de tamoxifén (NOLVADEX) en Estados Unidos es de 10 mg dos veces al día. Se han administrado dosis de hasta 200 mg/día en el tratamiento del cáncer de mama, pero las dosis altas se acompañan de degeneración de la retina.

El tamoxifén se utiliza para el tratamiento endocrino de mujeres con cáncer metastásico de mama positivo a ER, o después de la excisión del tumor primario como terapéutica coadyuvante, en la que se administra solo o en secuencia con quimioterapia coadyuvante.

El tamoxifén también se utiliza en premenopáusicas con tumores positivos a ER. Los índices de respuesta de la enfermedad son similares a los que se observan en posmenopáusicas. Las estrategias antiestrogénicas alternativas o complementarias en premenopáusicas incluyen ooforectomía o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (*véase* cap. 55). Se demostró que el uso combinado de tamoxifén y un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (a fin de reducir las concentraciones altas de estrógeno derivadas de los efectos del tamoxifén en el eje gonadal-hipofisario) proporciona mejores índices de respuesta y mayor supervivencia total que cualesquiera de los medicamentos aislados (Klijn *et al.*, 2000).

El estudio NOLVADEX Adjuvant Trial Organization (NATO) indicó una ventaja en la supervivencia total sin enfermedad en pacientes que reciben tamoxifén. El tratamiento coadyuvante durante cinco años con tamoxifén proporcionó resultados superiores comparados con uno o

dos años de terapéutica (Swedish Breast Cancer Cooperative Group, 1996; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998). En consecuencia, aunque todavía no se determina plenamente la duración óptima del tratamiento con tamoxifén, estudios clínicos aleatorizados demostraron la superioridad de cinco años en comparación con tiempos más cortos. En un estudio clínico en el que se valoró la administración de tamoxifén durante más de cinco años no se observaron beneficios con la continuación del tratamiento y mostró una tendencia hacia peores resultados en las mujeres con el uso más prolongado (Fisher *et al*., 2001).

Asimismo, el tamoxifén mostró efectividad en estudios clínicos iniciales para prevención del cáncer de mama en mujeres con un riesgo mayor (Strasser-Weippl y Goss, 2004). Estos estudios se iniciaron porque experimentos preclínicos mostraron la posibilidad de prevenir tumores en modelos animales y, asimismo, porque se observó una disminución de nuevos tumores de mama contralaterales primarios en mujeres que recibieron tamoxifén coadyuvante para cáncer de mama en etapa temprana (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998; Fisher *et al.*, 2001). El tamoxifén sólo reduce tumores positivos a ER sin afectar los negativos a ER, que contribuyen de manera desproporcionada a la mortalidad por cáncer de mama. Se encuentran en curso estudios clínicos complementarios (Riggs y Hartmann, 2003).

Toxicidad clínica. Las reacciones adversas al tamoxifén que ocurren más a menudo incluyen síntomas vasomotores (bochornos), atrofia del revestimiento vaginal, pérdida de pelo, náuseas y vómitos. Pueden aparecer hasta en 25% de las pacientes y rara vez son lo bastante graves para requerir que se interrumpa el tratamiento. Ocurren con frecuencia irregularidades menstruales, hemorragia y exudados vaginales, prurito vulvar y dermatitis, según el estado menopáusico de la paciente. Aunque son comunes los efectos secundarios en mujeres que reciben tamoxifén, al parecer no se deteriora la calidad global de vida (Day *et al.*, 1999).

El tamoxifén también aumenta dos a tres veces la incidencia de cáncer endometrial, en particular en posmenopáusicas de edad avanzada que reciben 20 mg/día durante dos años o más. En general, los cánceres endometriales asociados con tamoxifén publicados son tumores de grado bajo y en las primeras etapas (O'Regan y Jordan, 2001). Los lineamientos de la práctica estándar de la National Comprehensive Cancer Network recomiendan vigilar e informar hemorragias vaginales anormales, con valoración inmediata para cáncer endometrial en mujeres con útero intacto (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2004).

El tamoxifén aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos, pero dependen de la edad y casi siempre se relacionan con procedimientos quirúrgicos. En consecuencia, se recomienda suspenderlo antes de una cirugía electiva. Debido a que el tamoxifén se acompaña de tromboembolias, se ha sugerido seleccionar a las pacientes en que se piensa utilizar este medicamento a fin de estimar el factor V de Leiden y los valores de proteína C activada, aunque aún no se constituye en un estándar de la práctica clínica (Cushman *et al.*, 2003). Igual que el estrógeno, el tamoxifén es un carcinógeno hepático en animales, aunque no se ha publicado un incremento de carcinoma hepatocelular primario en pacientes que reciben el medicamento. El tamoxifén causa depósitos en la retina, disminución de la agudeza visual y cataratas en algunos pacientes, aunque no se conoce con certeza la frecuencia de estas alteraciones.

Además de su capacidad para prevenir la recurrencia o el desarrollo de cáncer primario de la mama, el tamoxifén tiene otros beneficios en órganos finales relacionados con su acción estrogénica parcial. Por ejemplo, puede retardar la osteoporosis en premenopáusicas (Fornander *et al.*, 1990). Además, igual que ciertos estrógenos, el tamoxifén disminuye el colesterol sérico total y lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoproteins*, LDL) y las lipoproteínas y aumenta las concentraciones de apolipoproteína A-I, y en consecuencia puede disminuir el riesgo de infarto del miocardio (Love *et al.*, 1994).

Toremifén. El toremifén (FARESTON) es un derivado trifeniletileno del tamoxifén y tiene un perfil farmacológico similar. Está indicado para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres con tumores positivos a ER o en las que se desconoce el estado de receptor.

En modelos preclínicos, el toremifén tiene actividad contra células de cáncer de mama *in vitro* e *in vivo* similar a la del tamoxifén. Sin embargo, a diferencia de este último, el toremifén no es hepatocarcinógeno en animales de experimentación. Se iniciaron dos estudios coadyuvantes para comparar la eficacia de estos dos medicamentos, y en particular la tolerancia y seguridad a largo plazo en el cáncer de mama en etapa temprana. En el más grande de estos estudios, se asignaron en forma aleatoria 1 480 posmenopáusicas con ganglios linfáticos positivos para recibir tamoxifén coadyuvante (20 mg/día) o toremifén (40 mg/día) por cinco años. Aunque se requiere una vigilancia más prolongada, no hubo diferencias importantes en la eficacia o tolerancia después de una vigilancia mediana de 4.4 años, y el número de segundos cánceres subsecuentes fue similar (Howell *et al.*, 2004a). Otras comparaciones uno a uno de toremifén y tamoxifén en estudios clínicos prospectivos con asignación aleatoria demostraron que el toremifén tiene en general una eficacia y efectos adversos similares al tamoxifén (Riggs y Hartmann, 2003). Sin embargo, *in vitro*, en un ambiente con bajo contenido de estrógenos, el toremifén tiene un efecto agonista estrogénico aproximadamente 40 veces menor que el tamoxifén. Tal vez esto indique que el toremifén puede ser más eficaz combinado con un inhibidor de la aromatasa que el tamoxifén (Di Salle *et al.*, 1990), y es el tema de estudios clínicos en curso.

Reductores selectivos del receptor de estrógeno

Los reductores selectivos del receptor de estrógeno (SERD), denominados asimismo "antiestrógenos puros", incluyen compuestos como fulvestrant, RU 58668, SR 16234, ZD 164384 y ZK 191703. A diferencia de los SERD, los SERM carecen de cualquier actividad agonista estrogénica. El principal compuesto de esta clase aprobado en la actualidad para tratamiento del cáncer de mama avanzado es el fulvestrant.

Fulvestrant. Este medicamento (FASLODEX) es el primer fármaco aprobado por la FDA de la nueva clase de reductores del receptor de estrógeno, que hipotéticamente tendría mejor perfil de seguridad, inicio más rápido y acción más prolongada que los SERM debido a su actividad antagonista de ER pura (Robertson, 2002). El fulvestrant se aprobó en el año 2002 para posmenopáusicas con cáncer metastásico de mama positivo a receptor hormonal que ha progresado a pesar del tratamiento antiestrogénico.

Mecanismo de acción. El fulvestrant es un antiestrógeno esteroide que se une al ER con una afinidad 100 veces mayor que la del tamoxifén, inhibe su dimerización y aumenta su degradación. Al parecer, ello ocurre porque la cadena lateral voluminosa, larga, del fulvestrant en la posición 7α obstaculiza estéricamente la dimerización del receptor, y conduce a un incremento del recambio de ER y una alteración de la localización nuclear. A diferencia del tamoxifén, que estabiliza o incluso aumenta la expresión de ER, el fulvestrant reduce el número de moléculas de ER en las células, tanto *in vitro* como *in vivo* (Howell *et al.*, 2004b).

Estudios preclínicos sugieren que como consecuencia de esta "disminución" de ER, se suprime la transcripción mediada por este último, con lo que se elimina por completo la expresión de genes dependientes de estrógeno (Howell *et al.*, 2004b). Esta diferencia en la actividad del fulvestrant explica probablemente la razón por la que este fármaco es eficaz en el cáncer de mama resistente a tamoxifén. Sin embargo, en un estudio clínico que comparó el fulvestrant (250 mg mensuales intramusculares) con tamoxifén (20 mg/día orales) como terapéutica de primera línea del cáncer metastásico de mama (Howell *et al.*, 2004a) no se confirmó la hipótesis de una actividad antiestrogénica más eficaz del fulvestrant.

Absorción, destino y excreción. Se obtienen concentraciones máximas en plasma alrededor de siete días después de la administración intramuscular de fulvestrant, y se conservan durante un mes. La semivida en plasma es de cerca de 40 días. Los valores en estado estable se alcanzan después de tres a seis inyecciones mensuales. Se distribuye en forma extensa y rápida, de manera predominante en el compartimiento extravascular.

El fulvestrant se metaboliza extensamente por varias vías, similares a las del metabolismo de esteroides, que incluyen oxidación, hidroxilación aromática y conjugación. Al parecer, CYP3A4 es la única isoenzima CYP que participa en la oxidación del fulvestrant. Varios estudios preclínicos y clínicos confirmaron que este medicamento no está sujeto a interacciones con CYP3A4 que pudieran afectar su seguridad y eficacia. Los posibles metabolitos no poseen actividad estrogénica y sólo los compuestos 17-ceto muestran un grado de actividad antiestrogénica alrededor de 4.5 veces menor que el fulvestrant. La principal vía de excreción es por las heces y menos del 1% se elimina por la orina (Robertson y Harrison, 2004).

Usos terapéuticos. Típicamente, el fulvestrant se administra en una inyección intramuscular de 250 mg a intervalos mensuales. Se utiliza en posmenopáusicas como tratamiento antiestrogénico del cáncer de mama metastásico positivo a receptores hormonales después de su progresión durante el tratamiento antiestrogénico de primera línea como el tamoxifén (Strasser-Weippl y Goss, 2004). El fulvestrant es cuando menos tan eficaz en estos casos como el inhibidor de aromatasa de tercera generación *anastrozol.*

Se comparó, asimismo, el fulvestrant, 250 mg (en inyección intramuscular de 5 ml una vez al mes) con 20 mg de tamoxifén (por vía oral una vez al día) en un estudio clínico de posmenopáusicas con receptor positivo a ER, a progesterona (PR), o ambos, o cáncer metastásico de mama con ER/PR desconocido en el que no se había administrado previamente endocrinoterapia o quimioterapia. No hubo diferencia entre fulvestrant y tamoxifén en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la población total en estudio ni el subgrupo de pacientes con enfermedad positiva a ER, PR, o ambos. Las diferencias observadas en otros puntos finales de eficacia fueron favorables para tamoxifén, y no se demostró equivalencia con fulvestrant (Vergote y Robertson, 2004). El tiempo prolongado para alcanzar las concentraciones en estado estable en plasma con fulvestrant ha hecho dudar de los resultados de los estudios que existían, y se encuentran en curso estudios para valorar la eficacia relativa de la administración de una dosis inicial de carga seguida de inyecciones mensuales regulares.

Toxicidad clínica. El fulvestrant por lo general se tolera bien y los efectos adversos más comunes son náuseas, astenia, dolor, vasodilatación (bochornos) y dolor de cabeza. En cerca de 7% de las pacientes se observan reacciones en el sitio de inyección, que se reducen si se administra con lentitud. En el estudio en que se compararon anastrozol y fulvestrant, se conservaron con el tiempo las medidas del resultado final en la calidad de vida sin diferencias importantes entre los medicamentos (Vergote y Robertson, 2004).

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

La aromatasa es el producto del gen *CYP19*, que se expresa altamente en la placenta humana y en células granulosas de los folículos ováricos, en las que su expresión depende de la estimulación cíclica por gonadotropina. La aromatasa también se encuentra en concentraciones más bajas en varios tejidos no glandulares, que incluyen grasa subcutánea, hígado, músculo, encéfalo, mama normal y tejido mamario canceroso (Smith y Dowsett, 2003). La enzima aromatasa tiene a su cargo la conversión de la androstenediona y testosterona en los estrógenos, estrona (E1) y estradiol (E2), respectivamente. En posmenopáusicas, esta conversión ocurre en especial en tejidos periféricos en tanto que la producción de estrógeno en premenopáusicas se lleva a cabo principalmente en el ovario.

Los inhibidores de la aromatasa (AI) son una clase nueva de medicamentos que inhiben la función de la enzima aromatasa. En posmenopáusicas, los AI pueden detener la mayor parte de la actividad periférica de aromatasa y originar una supresión estrogénica profunda. Esta estrategia de supresión de estrógeno en células de cáncer de mama positivas a ER contrasta con la actividad antagonista de unión a ER de los SERM y los reductores selectivos del receptor de estrógeno (SERD).

Con base en la época en que se crearon, los AI se clasifican en primera, segunda o tercera generaciones. Asimismo, se dividen además en inhibidores tipo 1 (inactivador de la aromatasa esteroide) o tipo 2 (inhibidor de la aromatasa no esteroides), según su mecanismo de acción. Los inhibidores tipo 1 son análogos esteroides de la androstenediona. Estos últimos se unen al mismo sitio en la molécula de aromatasa, pero a diferencia de la androstenediona se unen de manera irreversible por su conversión en intermedios reactivos por la aromatasa. En consecuencia, se conocen comúnmente como inactivadores de aromatasa. Los inhibidores tipo 2 no son esteroides y se unen de manera reversible al grupo hemo de la enzima mediante un átomo de nitrógeno básico (Smith y Dowsett, 2003) (fig. 51-19).

Inhibidores de la aromatasa de primera y segunda generaciones

La *aminoglutetimida* (CYTADREN; AG), un AI tipo 2 de primera generación, se concibió originalmente como un an-

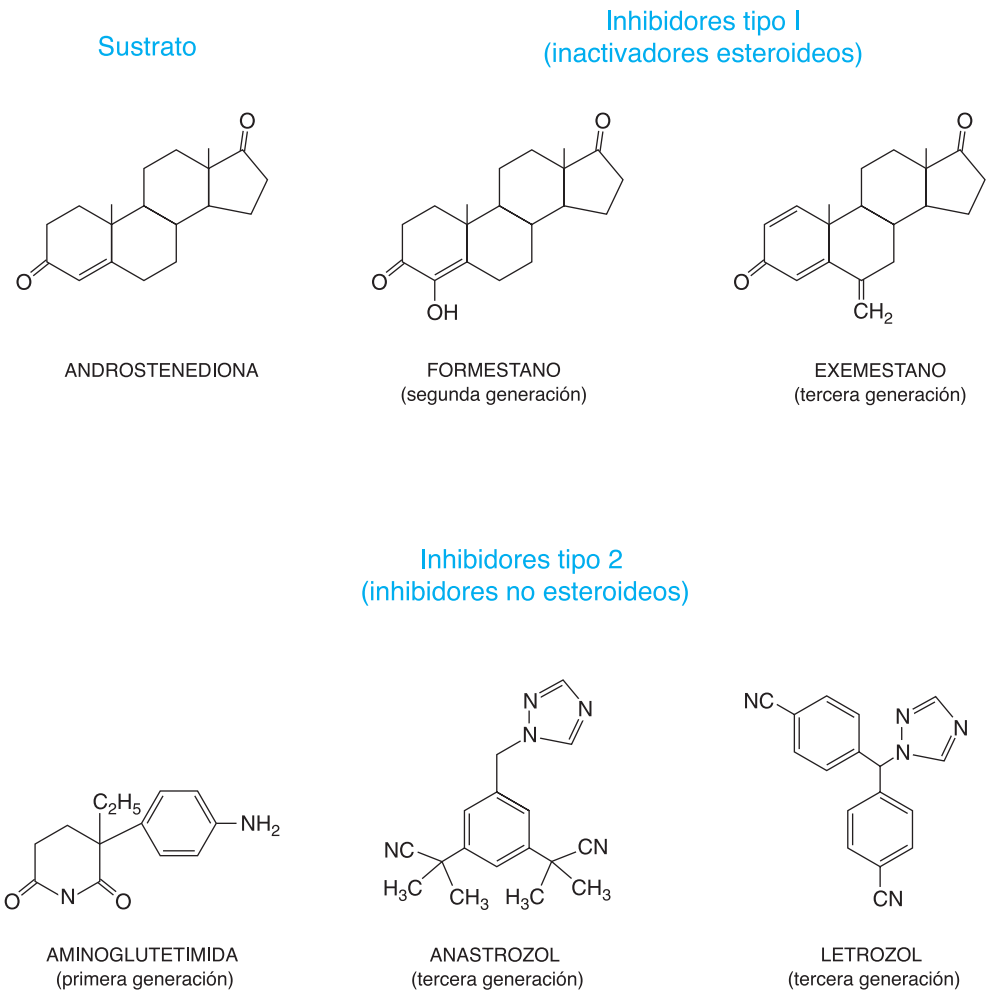


Figura 51-19. ***Estructura de los principales inhibidores de la aromatasa y el sustrato natural androstenediona.***

ticonvulsivo, pero más adelante se descubrió que inhibe la síntesis de esteroides corticosuprarrenales (*véase* cap. 59). La AG es un AI débil inespecífico, que se administra en dosis de 250 mg cuatro veces al día con suplementos de *hidrocortisona* por la supresión suprarrenal indeseable. Debido a las toxicidades importantes relacionadas con su estructura anticonvulsiva y su inhibición relativamente débil de la aromatasa, su uso disminuyó de manera considerable con el advenimiento de los AI más recientes.

Los AI de segunda generación incluyen *formestano* (4-hidroxi-androstenediona; LENTARON), un inactivador esteroide de tipo 1; *fadrozol*, un imidazol tipo 2; y *rogletimida* (piridoglutetimida), un inhibidor tipo 2 con estructura similar a la aminoglutetimida. El formestano fue el primer activador esteroide de la aromatasa que se utilizó de manera generalizada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama (Goss, 1986). Debido a la mayor inhibición de la aromatasa *in vivo* después de su administración parenteral, se administra por inyección intramuscular de depósito. Sin embargo, el formestano también ha mostrado actividad cuando se administra por vía oral. Suprime la globulina de unión de hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) en plasma, que se interpreta como un efecto secundario androgénico. Los índices de respuesta en estudios clínicos fase II y III fueron de cerca de 25 a 40%. Debido a la introducción de compuestos novedosos, en especial el *exemestano*, en la actualidad no se utiliza de manera generalizada el formestano (Geisler, 2003).

Inhibidores de la aromatasa de tercera generación

Los inhibidores de tercera generación, creados en el decenio de 1990, incluyen el fármaco esteroide tipo 1 exemestano y los imidazoles no esteroides tipo 2 anastrozol y *letrozol*. En la actualidad, los AI de tercera generación se utilizan más comúnmente para el tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana y avanzada.

Anastrozol. ***Mecanismo de acción.*** El anastrozol es un AI del triazol potente y selectivo; igual que el letrozol, se une de

manera competitiva y específica al hemo de CYP19. El anastrozol administrado en dosis de 1 a 10 mg una vez al día por 28 días, reduce la aromatización en la totalidad del cuerpo 96.7 y 98.1%, respectivamente. Además, el anastrozol disminuye la aromatización local en tumores de mama grandes positivos a receptor de estrógeno (ER).

El anastrozol no tiene una acción clínicamente importante en la síntesis suprarrenal de glucocorticoides o mineralocorticoides en posmenopáusicas; tampoco tiene efecto en la liberación de cortisol o aldosterona estimulada por la hormona adrenocorticotrópica ni en las concentraciones en plasma de las hormonas luteinizante o estimulante del folículo. A diferencia de la AG, el anastrozol no tiene efecto en la hormona estimulante de la tiroides (Wellington y Faulds, 2002).

Absorción, destino y excreción. El anastrozol se absorbe con rapidez después de administrarlo por vía oral, y la concentración máxima en plasma ocurre después de 2 h. Las dosis repetidas aumentan los valores de anastrozol en plasma, y el estado estable se alcanza después de siete días. Aunque el índice de absorción se retrasa después de un desayuno con abundante grasa, por lo general no se afectan las concentraciones en estado estable con múltiples dosis. El anastrozol se metaboliza por *N*-desalquilación, hidroxilación y glucuronidación; su principal metabolito es un triazol. Además, se forman otros varios metabolitos sin actividad farmacológica. Menos de 10% del fármaco se excreta como compuesto original no metabolizado. La principal vía de eliminación es el hígado. Las farmacocinéticas del anastrozol, que pueden modificarse por interacciones farmacológicas a través del sistema CYP, no se afectan por la administración concurrente de tamoxifén o cimetidina (Köberle y Thürlimann, 2001).

Usos terapéuticos. El anastrozol (ARIMIDEX), en dosis de 1 mg por vía oral diariamente, ha sido eficaz en el tratamiento de posmenopáusicas con cáncer de mama en etapa temprana o avanzada, positivo a receptor hormonal. En el cáncer de mama en etapa temprana, el anastrozol fue significativamente más eficaz que el tamoxifén en términos del tiempo hasta la recurrencia del tumor y las posibilidades de un tumor contralateral primario (Baum *et al.*, 2002).

En pacientes con cáncer avanzado de mama, los resultados de dos estudios clínicos grandes con asignación aleatoria, en posmenopáusicas con progresión de la enfermedad en tanto recibían tamoxifén, mostraron una ventaja estadísticamente significativa en la supervivencia con 1 mg/día de anastrozol comparado con 40 mg cuatro veces al día de acetato de megestrol. En otro estudio clínico fase III que incluyó >1 000 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, el anastrozol mostró una ventaja estadísticamente significativa sobre el tamoxifén en el tiempo mediano hasta la progresión de la enfermedad en más de 600 pacientes de quienes se sabía que tenían enfermedad positiva a ER o receptor de progesterona.

Toxicidad clínica. El anastrozol se acompaña de una incidencia significativamente más baja de hemorragia y exudados vaginales, bochornos, cáncer de endometrio, fenómenos cerebrovasculares isquémicos y tromboembólicos venosos y trombosis venosa profunda, incluyendo embolia pulmonar. El tamoxifén se asocia con una incidencia más baja de trastornos musculoesqueléticos y fracturas. En la enfermedad avanzada, el anastrozol se tolera tan bien como el megestrol, en tanto que el aumento de peso es significativamente mayor con este último comparado con el primero. Asimismo, la tolerancia del anastrozol es tan buena como la del tamoxifén, con un índice bajo de interrupción del tratamiento por efectos adversos relacionados con el fármaco (2%). Además, el anastrozol se ha acompañado de menos acontecimientos tromboembólicos y episodios de hemorragia vaginal que el tamoxifén (Wellington y Faulds, 2002; Nabholtz y Reese, 2002).

Letrozol. ***Mecanismo de acción.*** En posmenopáusicas con cáncer de mama primario, el letrozol inhibe la aromatización total del cuerpo y disminuye la aromatización local dentro de los tumores. El medicamento no tiene ningún efecto importante en la síntesis de esteroides suprarrenales ni de hormona tiroidea y no modifica los valores de varias otras hormonas. El letrozol también reduce los marcadores celulares de proliferación en un grado significativamente mayor que el tamoxifén en tumores humanos dependientes de estrógeno que expresan en exceso receptores 1 de factor de crecimiento epidérmico humano (*human epidermal growth factor receptors*, HER), HER2/neu, o ambos.

El letrozol aumenta las concentraciones de marcadores de resorción ósea en posmenopáusicas sanas y en quienes tienen un antecedente de afección de la mama pero sin enfermedad activa actual. El letrozol no ha mostrado un efecto consistente en los valores séricos de lípidos en mujeres sanas o posmenopáusicas con cáncer de mama (Simpson *et al.*, 2004).

Absorción, destino y excreción. El letrozol se absorbe con rapidez después de su administración oral, y se obtienen valores máximos en plasma alrededor de 1 h más tarde. El letrozol tiene una biodisponibilidad de 99.9%. Las concentraciones plasmáticas de letrozol en estado estable se obtienen a las dos a seis semanas del tratamiento. Después de su metabolismo por CYP2A6 y CYP3A4, el letrozol se elimina como un metabolito carbinol inactivo principalmente por los riñones. Debido a la baja depuración total del cuerpo (2.21 L/h), la semivida de eliminación es de alrededor de 40 a 42 h (Geisler, 2003).

Usos terapéuticos. El letrozol (FEMARA), 2.5 mg por vía oral una vez al día, ha sido eficaz en el tratamiento de posmenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptor hormonal en etapa temprana o avanzada.

En la enfermedad en etapa temprana, la extensión del tratamiento endocrino coadyuvante con letrozol (por encima del periodo estándar de cinco años del tamoxifén) mejoró la supervivencia sin enfermedad en comparación con el placebo (Goss *et al.*, 2003), así como la supervivencia total en el subgrupo de pacientes con ganglios axilares positivos (Goss *et al.*, 2004).

En el cáncer de mama avanzado, el letrozol es superior al tamoxifén como tratamiento de primera línea; el tiempo hasta la progresión de la enfermedad es significativamente más prolongado y el índice de respuesta objetiva mucho mayor con letrozol, pero la supervivencia mediana total es similar entre cada uno de los grupos. Como tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado que progresó durante el tratamiento antiestrogénico, el letrozol tiene una eficacia equivalente a la del anastrozol y similar, o aun mejor, que la del megestrol (Simpson *et al.*, 2004).

Toxicidad clínica. Igual que el tamoxifén, el letrozol casi siempre se tolera bien; los fenómenos adversos más comunes relacionados con el tratamiento son bochornos, náuseas y adelgazamiento del pelo. En pacientes con tumores que progresaron durante el tratamiento antiestrogénico, el letrozol se toleró cuando menos tan bien, o mejor, que el megestrol. En el estudio clínico del tratamiento coadyuvante extendido, los fenómenos adversos referidos con más frecuencia con letrozol que con placebo fueron bochornos, artralgia, mialgia y artritis, pero en este estudio clínico doblemente ciego no se suspendió el letrozol con mayor frecuencia que el placebo. En mujeres que recibían letrozol hubo un número mayor de nuevos diagnósticos de osteoporosis, pero aún es necesario determinar sus efectos a largo plazo en la densidad mineral ósea o el metabolismo de lípidos.

Exemestano. ***Mecanismo de acción.*** El exemestano (AROMASIN) es un análogo del sustrato natural androstenediona de administración oral, más potente, que disminuye las concen-

traciones de estrógeno con más efectividad que el formestano. En contraste con los inhibidores competitivos reversibles, anastrozol y letrozol, el exemestano inactiva de manera irreversible la enzima y en consecuencia se denomina "sustrato suicida". Dosis de 25 mg/día inhiben la actividad de aromatasa 98% y reducen las concentraciones en plasma de estrona y estradiol alrededor de 90%. Tiene una actividad androgénica menor que el formestano, pero por otra parte su perfil de toxicidad es similar.

Absorción, destino y excreción. El exemestano se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y alcanza valores máximos en plasma después de 2 h. Su absorción aumenta 40% después de una comida abundante en grasa. El exemestano se une extensamente a las proteínas del plasma y tiene una semivida terminal de alrededor de 24 h. Se metaboliza ampliamente en el hígado en metabolitos inactivos. Un metabolito fundamental, 17-hidroxiexemestano, que se forma por reducción del grupo 17-oxo a través de la deshidrogenasa 17-β-hidroxiesteroide, tiene una actividad androgénica débil, que también podría contribuir a la actividad antitumoral (Lønning *et al.,* 2000). La eliminación se distribuye casi por igual entre la orina y las heces. Debido a que se excretan por la orina cantidades importantes de metabolitos activos, es necesario ajustar la dosis de exemestano en pacientes con disfunción renal.

Usos terapéuticos. Se valoró el exemestano en un estudio clínico con asignación aleatoria en posmenopáusicas con cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno. Las pacientes que habían concluido dos a tres años de tratamiento con tamoxifén coadyuvante se distribuyeron aleatoriamente para completar un total de cinco años de terapéutica coadyuvante con tamoxifén o exemestano (Coombes *et al.,* 2004). La relación de riesgo no ajustada en el grupo con exemestano frente al del tamoxifén fue de 0.68, que representa una disminución de 32% del riesgo y corresponde a un beneficio absoluto en términos de supervivencia sin la enfermedad de 4.7% a los tres años de la asignación aleatoria. La supervivencia total no fue significativamente diferente en los dos grupos.

Se valoró el exemestano en el cáncer de mama avanzado en un estudio clínico fase III comparado con megestrol en mujeres con enfermedad que progresó durante el tratamiento previo con antiestrógeno. Las pacientes que recibieron exemestano tuvieron un índice de respuesta similar pero mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad o fracaso del tratamiento y una supervivencia más prolongada en comparación con las enfermas a las que se administró acetato de megestrol. También se han demostrado respuestas al tratamiento en mujeres con progresión de la enfermedad durante la terapéutica previa con inhibidores de la aromatasa no esteroideos.

Toxicidad clínica. El exemestano en general se tolera bien. No es común suspenderlo por toxicidad (2.8%). Se han publicado bochornos, náuseas, fatiga, mayor sudación, edema periférico y aumento del apetito. En el estudio clínico en que se comparó el exemestano con el tamoxifén en el cáncer de mama en etapa temprana, el exemestano se acompañó con mayor frecuencia de artralgia y diarrea, pero los síntomas ginecológicos, hemorragia vaginal y calambres musculares, fueron más frecuentes con tamoxifén. Con el exemestano fueron más comunes alteraciones visuales y fracturas clínicas (Coombes *et al.,* 2004).

TERAPÉUTICA ANTIANDROGÉNICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El carcinoma de próstata depende de manera exclusiva de la estimulación hormonal con andrógenos. Huggins *et al.,* valoraron hace más de medio siglo el uso del tratamiento antiandrogénico en la terapéutica del cáncer de próstata. Los estudios iniciales indicaron que la castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o la administración de tratamientos hormonales inyectables que inducían castración médica eran tratamientos eficaces. Desde esa época, la terapéutica de supresión de andrógenos (*androgen deprivation therapy,* ADT) mediante castración quirúrgica o médica, ha sido la parte fundamental del tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

En varones con cáncer de próstata metastásico, >90% tiene una respuesta inicial favorable a la terapéutica hormonal primaria mediante la supresión de andrógenos (ADT). Se manifiesta por regresión o estabilización de la enfermedad y alivio de los síntomas relacionados con el cáncer. El tiempo promedio hasta la progresión es de 18 a 36 meses, lo que convierte a la ADT en uno de los tratamientos beneficiosos de más larga duración en cualquier tumor sólido avanzado. En un estudio clínico grande se observó un beneficio en la supervivencia con ADT (Byar y Corle, 1988; Seidenfeld *et al.,* 2000). En numerosos estudios clínicos de ADT, los efectos positivos se diluyeron en cierta medida por el incremento de la toxicidad cardiovascular en varones que recibieron dosis altas de estrógeno como forma primaria de ADT (Seidenfeld *et al.,* 2000; Hedlund y Henriksson, 2000).

La progresión de la enfermedad después de la ADT significa un estado independiente de andrógenos, con una supervivencia mediana subsecuente de sólo 12 meses. Sin embargo, muchos varones responderán a la hormonoterapia secundaria incluso después de que la terapéutica de supresión de andrógenos (ADT) no de resultados. Los tratamientos hormonales secundarios incluyen bloqueadores del receptor de andrógenos (*androgen receptor,* AR), inhibidores de la síntesis suprarrenal de andrógenos y fármacos estrogénicos. Las respuestas son más variables que en la terapéutica hormonal primaria, pero con estas formas de tratamiento bien toleradas se beneficia una porción sustancial de varones. Cuando los pacientes se tornan resistentes a cualquier forma de hormonoterapia, su tratamiento suele incluir fármacos quimioterapéuticos.

Los efectos secundarios frecuentes de todas las formas de tratamiento hormonal antiandrogénico incluyen rubores vasomotores, pérdida de la libido, ginecomastia, aumento de peso, pérdida de la densidad mineral ósea (*bone mineral density,* BMD) y de la masa muscular. Estos efectos secundarios son variables. Por ejemplo, comparados con los agonistas GnRH, los bloqueadores de AR causan más ginecomastia, pero menos pérdida ósea, rubor vasomotor y pérdida de la BMD (Spetz *et al.,* 2001; Smith *et al.,* 2004). Como hecho importante, el incremento de la toxicidad cardiovascular observado con dosis altas de estrógeno no ocurre con otras formas de terapéutica de supresión de andrógenos (ADT).

Agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

La forma más común de ADT incluye la supresión química de la hipófisis con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Estos medicamentos originan un aumento súbito inicial de las concentraciones de hormona luteinizante (*luteinizing hormone,* LH) y hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone,* FSH), seguido de inhibición de la liberación de gonadotropinas (*véase* cap. 55). Ello da por resultado una disminución de la producción testicular de testosterona a valores de castración. Los agonistas de GnRH que se utilizan comúnmente incluyen *leuprolida* (LUPRON, otros), *goserelina* (ZOLADEX), *triptorelina* (TRELSTAR)

y *buserelina* (SUPREFACT; no disponible en Estados Unidos). Estudios clínicos con asignación aleatoria demostraron que los análogos de GnRH son tan eficaces como el *dietilestilbestrol* y la orquiectomía bilateral en el tratamiento de varones con cáncer de próstata (Seidenfeld *et al.*, 2000). El aumento súbito inicial de gonadotropinas puede dar por resultado un efecto secundario importante, una exacerbación pasajera de la enfermedad, y puede evitarse mediante la administración temporal (dos a cuatro semanas) de bloqueadores de AR o utilizando antagonistas de GnRH (*véase* más adelante en este capítulo).

El bloqueo completo de andrógenos (*complete androgen blockade*, CAB) se refiere a una terapéutica combinada con bloqueadores del receptor de andrógenos y agonistas GnRH. Sin embargo, son dudosas las ventajas del CAB por tiempo prolongado comparado con agonistas de GnRH solos. Metaanálisis grandes de múltiples estudios clínicos mostraron una ventaja pequeña del CAB, que es clínicamente insignificante (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000; Samson *et al.*, 2002).

El tratamiento con antagonistas de GnRH reduce con rapidez las concentraciones séricas de testosterona, sin el incremento inicial pasajero que se observa con los agonistas de GnRH (Tomera *et al.*, 2001). Uno de estos compuestos es *abarelix* (PLENAXIS), que en el transcurso de una semana disminuye con efectividad la testosterona sérica a valores de castración en la mayoría de los varones (Trachtenberg *et al.*, 2002). Aparte de evitar la exacerbación inicial, la terapéutica con antagonistas de GnRH no ofrece ventajas en comparación con los agonistas de GnRH, y en la actualidad sólo se dispone de antagonistas de GnRH en la formulación de depósito para un mes.

Bloqueadores del receptor de andrógeno

Los compuestos que inhiben por competencia los ligandos naturales del receptor de andrógeno (AR) se denominan bloqueadores de AR, que con frecuencia se mencionan simplemente como antiandrógenos. Como se comentó, cuando se administran con agonistas de GnRH, la terapéutica combinada se denomina CAB, ya que se bloquean los andrógenos de las suprarrenales, además de los derivados de las gónadas. En la actualidad no están indicados los bloqueadores de AR como monoterapia en el tratamiento de primera línea, rutinario, de pacientes con cáncer de próstata avanzado, aunque algunas pruebas indican una disminución de los efectos adversos de los bloqueadores de AR en relación con los agonistas de GnRH en la densidad ósea y la composición del cuerpo (Smith *et al.*, 2004).

Desde un punto de vista estructural, los bloqueadores de AR se clasifican en esteroideos, que incluyen *ciproterona* (ANDROCUR) y megestrol, o no esteroideos, como flutamida (EULEXIN, otros), *nilutamida* (NILANDRON) y *bicalutamida* (CASODEX) (Reid *et al.*, 1999). En la práctica clínica se utilizan más comúnmente bloqueadores de AR no esteroideos (fig. 51-20). Inhiben la unión del ligando y, en consecuencia, la translocación del AR del citoplasma al núcleo. A diferencia de los fármacos esteroideos, los bloqueadores de AR no esteroideos interrumpen la retroalimentación negativa del eje hipófisis-hipotálamo por testosterona, lo que da por resultado un incremento de las concentraciones séricas de testosterona, que atenúa, en consecuencia, la pérdida de la libido y la potencia (Knuth *et al.*, 1984).

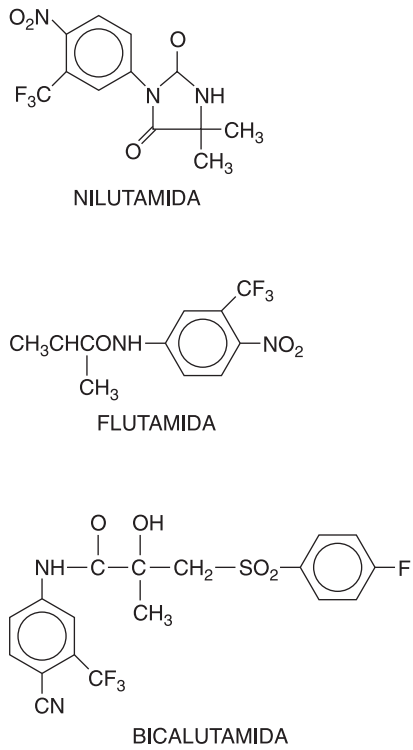


Figura 51-20. ***Bloqueadores no esteroideos del receptor de andrógenos.***

Todos los bloqueadores del AR no esteroideos pueden causar rubores vasomotores, ginecomastia, mastodinia y grados variables de disminución de la libido y la potencia. La bicalutamida tiene una semivida de cinco a seis días y se administra en dosis de 50 mg/día cuando se combina con el tratamiento mediante un agonista de GnRH. La bicalutamida también se tolera bien en dosis más altas, y rara vez hay otros efectos secundarios. Los dos enantiómeros de la bicalutamida se glucuronidan en metabolitos inactivos, y tanto éstos como los compuestos originales se eliminan por la bilis y la orina. La semivida de eliminación de la bicalutamida aumenta en la insuficiencia hepática grave y no se modifica en la insuficiencia renal. La flutamida se administra en dosis de 250 mg tres veces al día y puede causar diarrea, náuseas y anormalidades hepáticas reversibles. Sólo tiene un metabolito importante, la hidroxiflutamida, que es activo biológicamente, y cuando menos otros cinco metabolitos menores. El compuesto original y los metabolitos se excretan principalmente por la orina. La nilutamida causa menos diarrea que la flutamida, pero origina una disminución de la adaptación a la oscuridad y otras alteraciones visuales en 25 a 40%, intolerancia al alcohol en 5 a 20% y neumonitis alérgica idiopática en 1 a 2% de los pacientes. Se metaboliza extensamente, con cinco metabolitos conocidos. Cuando menos uno de ellos es activo biológicamente, y todos se eliminan por la orina. La semivida de eliminación de la nilutamida es de 38 a 40 h, lo que permite una dosificación una vez al día, de 150 mg/día.

SUMARIO CLÍNICO

La terapéutica del cáncer mejoró de manera notable durante la mitad del último siglo. Este adelanto puede atribuirse a varios factores: mejores conocimientos de las causas y evolución del cáncer, tecnologías superiores para la detección y diagnóstico tempranos, mejoría del control de tumores primarios mediante cirugía y radioterapia, y medicamentos más eficaces. Es interesante recordar que al final de la Segunda Guerra Mundial no se disponía de medicamentos para el tratamiento de este grupo de enfermedades (Chabner y Roberts, 2005). La evolución de la farmacoterapia del cáncer progresó con rapidez, desde los fármacos alquilantes y antimetabolitos hasta productos naturales y, en fecha más reciente, medicamentos dirigidos molecularmente como imatinib y gefitinib. A medida que mejora el conocimiento de la biología del cáncer, se identifican cada día nuevos blancos para tratamiento y se crean moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales a fin de estudiar la validez de estos blancos en el cáncer humano.

Aunque imatinib ha tenido un éxito notable en el control de la fase crónica de la CML, es evidente que no erradica la enfermedad. Las células de CML desarrollan resistencia a través de mutaciones de punto en la proteína blanco o mediante amplificación de la expresión del gen blanco, el gen de cinasa de BCR-ABL. Como hecho importante, estas mutaciones de resistencia existen antes de la exposición al medicamento e indican la mutabilidad inherente de las células cancerosas, como lo indicó con anterioridad la experiencia con medicamentos citotóxicos. En consecuencia, parece probable que los fármacos aislados, sean citotóxicos o dirigidos molecularmente, no curarán el cáncer. Los esfuerzos futuros incluirán determinar la forma en que se utilice la lista cada vez mayor de posibles fármacos en combinación, la única estrategia que puede afrontar la capacidad inherente del cáncer de escapar a fármacos aislados.

Hay dos tareas por delante para lograr un tratamiento más eficaz del cáncer. La primera es la búsqueda de mejores medicamentos con base en nuestro conocimiento, que evoluciona con rapidez, de la biología del cáncer. La segunda tarea, que nunca se ha abordado lo suficiente en la era de la quimioterapia citotóxica, es identificar los determinantes de la respuesta (Roberts y Chabner, 2004) y seleccionar fármacos para pacientes individuales. Tradicionalmente, se administraron tratamientos citotóxicos basados en regímenes diseñados para categorías histológicas amplias de cánceres, como los de pulmón, mama o colon. Los índices de respuesta a un medicamento aislado rara vez excedieron del 30% en estos tumores. Sin embargo, cada vez más, con el advenimiento de tecnologías para medir los blancos en muestras tumorales, ha sido posible seleccionar pacientes con índices más altos de respuesta a fármacos hormonales, anticuerpos monoclonales, y en la actualidad, a las terapéuticas con blancos definidos, como gefitinib. En consecuencia, en el futuro, se seleccionarán tratamientos basándose tanto en la histología como en las características moleculares del tumor. Más aún, a través de la caracterización de polimorfismos genéticos, también será posible predecir la susceptibilidad individual a la toxicidad. En consecuencia, la selección farmacológica se guiará por pruebas moleculares del paciente y el tumor. El resultado será una terapéutica para el cáncer más eficaz, en la que se desperdicie menos tiempo y dinero, y menos tóxica.

BIBLIOGRAFÍA

Abbruzzese, J.L., Grunewald, R., Weeks, E.A., *et al*. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J. Clin. Oncol.*, **1991,** *9:*491–498.

Aghajanian, C., Soignet, S., Dizon, D.S., *et al*. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin. Cancer Res.*, **2002,** *8:*2505–2511.

Albanell, J., Rojo, F., Averbuch, S., *et al*. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J. Clin. Oncol.*, **2002,** *20:*110–124.

Alberts, D.S., Chang, S.Y., Chen, H.S., *et al*. Kinetics of intravenous melphalan. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1979,** *26:*73–80.

Alcalay, M., Meani, N., Gelmetti, V., *et al*. Acute myeloid leukemia fusion proteins deregulate genes involved in stem cell maintenance and DNA repair. *J. Clin. Invest.*, **2003,** *112:*1751–1761.

Allegra, C.J., Chabner, B.A., Tuazon, C.U., *et al*. Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **1987a,** *317:*978–985.

Allegra, C.J., Hoang, K., Yeh, G.C., Drake, J.C., and Baram, J. Evidence for direct inhibition of de novo purine synthesis in human MCF-7 breast cells as a principal mode of metabolic inhibition by methotrexate. *J. Biol. Chem.*, **1987b,** *262:*13520–13526.

Amadori, S., Suciu, S., Willemze, R., *et al*. Sequential administration of gemtuzumab ozogamicin and conventional chemotherapy as first line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase II study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA leukemia groups. *Haematologica*, **2004,** *89:*950–956.

Anand, S., Penrhyn-Lowe, S., and Venkitaraman, A.R. AURORA-A amplification overrides the mitotic spindle assembly checkpoint, inducing resistance to Taxol. *Cancer Cell*, **2003,** *3:*51–62.

Aotake, T., Lu, C.D., Chiba, Y., Muraoka, R., and Tanigawa, N. Changes of angiogenesis and tumor cell apoptosis during colorectal carcinogenesis. *Clin. Cancer Res.*, **1999,** *5:*135–142.

Aparicio A., Gardner, A., Tu, Y., *et al*. *In vitro* cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia*, **1998,** *12:*220–229.

Arbuck, S.G., Douglass, H.O., Crom, W.R., *et al*. Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function. *J. Clin. Oncol.*, **1986,** *4:*1690–1695.

Assaraf, Y.G., Rothem, L., Hooijberg, J.H., *et al*. Loss of multidrug resistance protein 1 expression and folate efflux activity results in a highly concentrative folate transport in human leukemia cells. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278:*6680–6686.

Asselin, B.L., Whitin, J.C., Coppola, D.J., *et al*. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J. Clin. Oncol.*, **1993,** *11:*1780–1786.

Avramis, V.I., Sencer, S., Periclou, A.P., *et al*. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*, **2002,** *99:*1986–1994.

Baker, D.K., Relling, M.V., Pui, C.H., *et al*. Increased teniposide clearance with concomitant anticonvulsant therapy. *J. Clin. Oncol.*, **1992,** *10:*311–315.

Baker, S.D., Wirth, M., Statkevich, P., *et al*. Absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.*, **1999,** *5:*309–317.

Barbour, K.W., Berger, S.H., and Berger, F.G. Single amino acid substitution defines a naturally occurring genetic variant of human thymidylate synthase. *Mol. Pharmacol.*, **1990,** *37:*515–518.

Barker, A.J., Gibson, K.H., Grundy, W., *et al*. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001,** *11:*1911–1914.

Baselga, J. Clinical trials of single-agent trastuzumab (Herceptin). *Semin. Oncol.*, **2000,** *27:*20–26.

Baselga, J., and Averbuch, S.D. ZD1839 ('Iressa') as an anticancer agent. *Drugs*, **2000,** *60*(Suppl. 1):33–40.

Baselga, J., Norton, L., Albanell, J., Kim, Y.M., and Mendelsohn, J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res.*, **1998,** *58:*2825–2831. Erratum in: *Cancer Res.*, **1999,** *59:*2020.

Baselga, J., Rischin, D., Ranson, M., *et al*. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J. Clin. Oncol.*, **2002,** *20:*4292–4302.

Bergenheim A.T., and Henriksson, R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of estramustine phosphate. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34:*163–172.

Baum, M., Budzar, A.U., Cuzick, J., *et al*. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, **2002,** *359:*2131–2139.

Bernstein, I.D. Monoclonal antibodies to the myeloid stem cells: therapeutic implications of CMA-676, a humanized anti-CD33 antibody calicheamicin conjugate. *Leukemia*, **2000,** *14:*474–475.

Bhan, A.K., Nadler, L.M., Stashenko, P., McCluskey, R.T., and Schlossman, S.F. Stages of B cell differentiation in human lymphoid tissue. *J. Exp. Med.*, **1981,** *154:*737–749.

Bianchi Scarra, G.L., Romani, M., Coviello, D.A., *et al*. Terminal erythroid differentiation in the K-562 cell line by 1-β-D-arabinofuranosylcytosine: accompaniment by c-myc messenger RNA decrease. *Cancer Res.*, **1986,** *46:*6327–6332.

Blakley, R.L., and Sorrentino, B.P. In vitro mutations in dihydrofolate reductase that confer resistance to methotrexate: potential for clinical application. *Hum. Mutat.*, **1998,** *11:*259–263.

Blume-Jensen, P., and Hunter, T. Oncogenic kinase signaling. *Nature*, **2001,** *411:*355–365.

Boccardo, F., Cannata, D., Rubagotti, A., *et al*. Prophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin or interferon alfa-2b: results of a multicentric Italian study. *J. Clin. Oncol.*, **1994,** *12:*7–13.

Bo, J., Schroder, H., Kristinsson, J., *et al*. Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells: relation to thiopurine metabolism. *Cancer*, **1999,** *86:*1080–1086.

Bossier, S., Ferreras, M., Peyruchaud, O., *et al*. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res.*, **2000,** *60:*2949–2954.

Bollag, W. The tumor-inhibitory effects of the methylhydrazine derivative Ro 4-6467/1 (NSC-77213). *Cancer Chemother. Rep.*, **1963,** *33:*1–4.

Bolton, A.E., Peng, B., Hubert, M., *et al*. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2004,** *53:*102–106.

Boogerd, W., van der Sande, J.J., and van Zandwijk, N. Teniposide sometimes effective in brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J. Neurooncol.*, **1999,** *41:*285–289.

Bracken, R.B., Johnson, D.E., Rodriquez, L., Samuels, M.L., and Ayala, A. Treatment of multiple superficial tumors of bladder with intravesical bleomycin. *Urology*, **1977,** *9:*161–163.

Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC). Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet*, **1987,** *2:*171–175.

Bruckner, H.W., and Schleifer, S.J. Orthostatic hypotension as a complication of hexamethylmelamine antidepressant interaction. *Cancer Treat. Rep.*, **1983,** *67:*516.

Buchdunger, E., Matter, A., and Druker, B.J. Bcr-Abl inhibition as a modality of CML therapeutics. *Biochem. Biophys. Acta*, **2001,** *1551:*M11–M18.

Buchdunger, E., Zimmermann, J., Mett, H., *et al*. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.*, **1996,** *56:*100–104.

Burger, R.M. Cleavage of nucleic acids by bleomycin. *Chem. Rev.*, **1998,** *98:*1153–1169.

Bushara, K.O., and Rust, R.S. Reversible MRI lesions due to pegaspargase treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr. Neurol.*, **1997,** *17:*185–187.

Byar, D.P., and Corle, D.K. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group studies. *NCI Monogr.*, **1988,** *7:*165–170.

Cabral, F.R. Isolation of Chinese hamster ovary cell mutants requiring the continuous presence of Taxol for cell division. *J. Cell Biol.*, **1983,** *97:*22–29.

Calvert, A.H., and Egorin M.J. Carboplatin dosing formulae: gender bias and the use of creatinine-based methodologies. *Eur. J. Cancer*, **2002,** *38:*11–16.

Calvert, A.H., Newell, D.R., Gumbrell, L.A., *et al*. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.*, **1989,** *7:*1748–1756.

Cardoen, S., Van Den Neste, E., Small, C., *et al*. Resistance to 2-Chloro-2′-deoxyadenosine of the human B-cell leukemia cell line EHEB. *Clin. Cancer Res.*, **2001,** *7:*3559–3566.

Carroll, M., Ohno-Jones, S., Tamura, S., *et al*. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood*, **1997,** *90:*4947–4952.

Chao, Y., Teng, H.C., Hung, H.C., *et al*. Successful initial treatment with weekly etoposide, epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin chemotherapy in advanced gastric cancer patients with disseminated intravascular coagulation. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **2000,** *30:*122–125.

Chen, V.J., Bewley, J.R., Andis, S.L., *et al*. Preclinical cellular pharmacology of LY231514 (MTA): a comparison with methotrexate, LY309887 and raltitrexed for their effects on intracellular folate and nucleoside triphosphate pools in CCRF-CEM cells. *Br. J. Cancer*, **1998,** *78*(Suppl. 3): 27–34.

Chen, T.L., Passos-Coelho, J.L., Noe, D.A., *et al*. Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Cancer Res.*, **1995,** *55:*810–816. Erratum in: *Cancer Res.*, **1995,** *55:*1600.

Cheson, B.D., Vena, D.A., Barrett, J., and Freidlin, B. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17:*2454–2460.

Choi, H.J., Hyun, M.S., Jung, G.J., Kim, S.S., and Hong, S.H. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. *Oncology*, **1998,** *55:*575–581.

Chu, E., Koeller, D.M., Casey, J.L., *et al*. Autoregulation of human thymidylate synthase messenger RNA translation by thymidylate synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1991,** *88:*8977–8981.

Citron, M.L., Berry, D.A., Cirrincione, C., *et al*. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*1431–1439.

Clark, S.J., and Rivory, L.P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36:*99–114.

Cobleigh, M.A., Langmuir, V.K., Sledge, G.W., *et al*. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin. Oncol.*, **2003,** *30:*117–124.

Cobleigh, M.A., Vogel, C.L., Tripathy, D., *et al*. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17:*2639–2648.

Cohen, M.H., Williams, G.A., Sridhara, R., *et al*. United States Food and Drug Administration drug approval summary: gefitinib (ZD1839, Iressa) tablets. *Clin. Cancer Res.*, **2004,** *10:*1212–1218.

Coiffier, B., Haioun, C., Ketterer, N., *et al*. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*, **1998,** *92:*1927–1932.

Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., *et al*. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*235–242.

Cokic, V.P., Smith, R.D., Beleslin-Cokic, B., *et al*. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. *J. Clin. Invest.*, **2003,** *111:*231–239.

Cole, B.F., Glantz, M.J., Jaeckle, K.A., *et al*. Quality-of-life-adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer*, **2003,** *97:*3053–3060.

Cools, J., DeAngelo, D.J., Gotlib, J., *et al*. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348:*1201–1214.

Coombes, R.C., Hall, E., Gibson, L.J., *et al*. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*1081–1092. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *351:*2461.

Corbin, A.S., La Rosée, P., Stoffregen, E., Druker, B.J., and Deininger, M.W. Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood*, **2003,** *101:*4611–4614.

Cornwell, G.G. III, Pajak, T.F., McIntyre, O.R., *et al*. Influence of renal failure on myelosuppressive effects of melphalan: Cancer and Leukemia Group B Experience. *Cancer Treat. Rep.*, **1982,** *66:*475–481.

Corral, L.G., and Kaplan, G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann. Rheum. Dis.*, **1999,** *58*(Suppl. 1):1107–1113.

Cortes, J., Kantarjian, H., Talpaz, M., *et al*. Treatment of chronic myelogenous leukemia with nucleoside analogs deoxycoformycin and fludarabine. *Leukemia*, **1997,** *11:*788–791.

Cresteil, T., Monsarrat, B., Alvinerie, P., *et al*. Taxol metabolism by human liver microsomes: identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. *Cancer Res.*, **1994,** *54:*386–392.

Crone, S.A., Zhao, Y.Y., Fan, L., *et al*. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat. Med.*, **2002,** *8:*459–465.

Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., *et al*. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *351:*337–345.

Curt, G.A., Jolivet, J., Carney, D.N., *et al*. Determinants of the sensitivity of human small-cell lung cancer cell lines to methotrexate. *J. Clin. Invest.*, **1985,** *76:*1323–1329.

Cushman, M., Costantino, J.P., Bovill, E.G., *et al*. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial. *Br. J. Haematol.*, **2003,** *120:*109–116.

Dalgleish, A.G., Woods, R.L., and Levi, J.A. Bleomycin pulmonary toxicity: its relationship to renal dysfunction. *Med. Pediatr. Oncol.*, **1984,** *12:*313–317.

D'Amato, R.J., Loughnan, M.S., Flynn, E., and Folkman, J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1994,** *91:*4082–4085.

Damia, G., and D'Incalci, M. Clinical pharmacokinetics of altretamine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1995,** *28:*439–448.

Damle, N.K. Tumor-targeted chemotherapy with immunoconjugates of calicheamicin. *Expert Opin. Biol. Ther.*, **2004,** *4:*1445–1452.

Dancey, J.E., and Freidlin, B. Targeting epidermal growth factor receptor—are we missing the mark? *Lancet*, **2003,** *362:*62–64.

Danenberg, P.V., Shea, L.C., and Danenberg, K. Effect of 5-fluorouracil substitution on the self-splicing activity of *Tetrahymena* ribosomal RNA. *Cancer Res.*, **1990,** *50:*1757–1763.

Davis, T.A., Grillo-Lopez, A.J., White, C.A., *et al*. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J. Clin. Oncol.*, **2000,** *18:*3135–3143.

Davies, F.E., Raje, N., Hideshima, T., *et al*. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*, **2001,** *98:*210–216.

Davison, K., Mann, K.K., Waxman, S., *et al*. JNK activation is a mediator of arsenic trioxide–induced apoptosis in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*, **2004,** *103:*3496–3502.

Day, R., Ganz, P.A., Costatino, J.P., *et al*. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17:*2659–2669.

DeAngelis, L.M., Tong, W.P., Lin, S., Fleisher, M., and Berting, J.R. Carboxypeptidase G2 rescue after high-dose methotrexate. *J. Clin. Oncol.*, **1996,** *14:*2145–2149.

Deans, J.P., Schieven, G.L., Shu, G.L., *et al*. Association of tyrosine and serine kinases with the B cell surface antigen CD20. Induction via CD20 of tyrosine phosphorylation and activation of phospholipase Cga-

mma 1 and PLC phospholipase C-gamma 2. *J. Immunol.*, **1993,** *151:* 4494–4504.

Dearden, C.E., Matutes, E., Hilditch, B.L., Swansbury, G.J., and Catovsky, D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br. J. Haematol.*, **1999,** *106:*515–519.

DeFronzo, R.A., Braine, H., Colvin, M., and Davis, P.J. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation. *Ann. Intern. Med.*, **1973,** *78:*861–869.

Deguchi, Y., Yokoyama, Y., Sakamoto, T., *et al.* Brain distribution of 6-mercaptopurine is regulated by the efflux transport system in the blood–brain barrier. *Life Sci.*, **2000,** *66:*649–662.

Deininger, M.W., and Druker, B.J. Circumventing imatinib resistance. *Cancer Cell*, **2004,** *6:*108–110.

Deininger, M.W., O'Brien, S.G., Ford, J.M., and Druker, B.J. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*1637–1647.

van Der Velden, V.H., te Marvelde, J.G., Hoogeveen, P.G., *et al.* Targeting of the CD33-calicheamicin immunoconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: in vivo and in vitro saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells. *Blood*, **2001,** *97:*3197–3204.

Di Salle, E., Zaccheo, T., and Ornati, G. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene derivative toremifene in the rat. *J. Steroid Biochem.*, **1990,** *36:*203–206.

Dolan, M.E., Moschel, R.C., and Pegg, A.E. Depletion of mammalian O^6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity by O^6-benzylguanine provides a means to evaluate the role of this protein in protection against carcinogenic and therapeutic alkylating agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990,** *87:*5368–5372.

Douillard, J.Y., Cunningham, D., Roth, A.D., *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, **2000,** *355:*1041–1047.

Dowell, J.A., Korth-Bradley, J., Liu, H., King, S.P., and Berger, M.S. Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin, an antibody-targeted chemotherapy agent for the treatment of patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Pharmacol.*, **2001,** *41:*1206–1214.

Doyle, L.A., Yang, W., Abruzzo, L.V., *et al.* A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998,** *95:*15665–15670.

Druker, B.J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *Adv. Cancer Res.*, **2004,** *91:*1–30.

Druker, B.J., Talpaz, M., Resta, D.J., *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *344:*1031–1037.

Druker, B.J., Tamura, S., Buchdunger, E., *et al.* Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nat. Med.*, **1996,** *2:*561–566.

Duggan, D.B., Petroni, G.R., Johnson, J.L., *et al.* Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*607–614.

Dutreix, C., Peng, B., Mehring, G., *et al.* Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Gleevec) in healthy subjects. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2004,** *54:*290–294.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N. Engl. J. Med.*, **1988,** *319:*1681–1692.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, **1998,** *351:*1451–1467.

Elwood, P.C. Molecular cloning and characterization of the human folate-binding protein cDNA from placenta and malignant tissue culture (KB) cells. *J. Biol. Chem.*, **1989,** *264:*14893–14901.

Emmanouilides, C., Rosen, P., Rasti, S., Territo, M., and Kunkel, L. Treatment of indolent lymphoma with fludarabine/mitoxantrone combination: a phase II trial. *Hematol. Oncol.*, **1998,** *16:*107–116.

Endicott, J.A., and Ling, V. The biochemistry of P-glycoprotein–mediated multidrug resistance. *Annu. Rev. Biochem.*, **1989,** *58:*137–171.

Erikson, J.M., Tweedie, D.J., Ducore, J.M., and Prough, R.A. Cytotoxicity and DNA damage caused by the azoxy metabolites of procarbazine in L1210 tumor cells. *Cancer Res.*, **1989,** *49:*127–133.

Esteller, M., and Herman, J.G. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene*, **2004,** *23:*1–8.

Farber, S., Diamond, L.K., Mercer, R.D., Sylvester, R.F., and Wolff, V.A. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist 4-amethopteroylglutamic acid (aminopterin). *N. Engl. J. Med.*, **1948,** *238:*787–793.

Fefer, A., Benyunes, M.C., Massumoto, C., *et al.* Interleukin-2 therapy after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Semin. Oncol.*, **1993,** *20:*41–45.

Ferrajoli, A., O'Brien, S.M., Cortes, J.E., *et al.* Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer*, **2003,** *98:*773–778.

Ferrara, N., Houck, K., Jakeman, L., and Leung, D.W. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr. Rev.*, **1992,** *13:*18–32.

Figg, W.D., Raje, S., Bauer, K.S., *et al.* Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *J. Pharm. Sci.*, **1999,** *88:*121–125.

Fink, D., Nebel, S., Aebi, S., *et al.* The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Res.*, **1996,** *56:*4881–4886.

Fischel, J.L., Formento, P., Ciccolini, J., *et al.* Impact of the oxaliplatin-5 fluorouracil-folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity. *Br. J. Cancer*, **2002,** *86:*1162–1168.

Fisher, B., Dignam, J., Bryant, J., and Wolmark, N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node–negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2001,** *93:*684–690.

Foran, J.M., Rohatiner, A.Z., Cunningham, D., *et al.* European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, **2000,** *18:*317–324.

Fornander, T., Rutqvist, L.E., Sjoberg, H.E., *et al.* Long-term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: effect on bone mineral density in postmenopausal women. *J. Clin. Oncol.*, **1990,** *8:*1019–1024.

Foss, F.M., Bacha, P., Osann, K.E., *et al.* Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication. *Clin. Lymphoma*, **2001,** *1:*298–302.

Friesen, C., Herr, I., Krammer, P.H., and Debatin, K.M. Involvement of the CD95 (APO-1/FAS) receptor/ligand system in drug-induced apoptosis in leukemia cells. *Nat. Med.*, **1996,** *2:*574–577.

Fukuoka, M., Niitani, H., Suzuki, A., *et al.* A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **1992,** *10:*16–20.

Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., *et al*. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*2237–2246.

Fumoleau, P., Delgado, F.M., Delozier, T., *et al*. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, **1993,** *11:*1245–1252.

Gallagher, R.E. Retinoic acid resistance in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, **2002,** *16:*1940–1958.

Garanziotis, S., Steele, M.P., and Schwartz, D.A. Pulmonary fibrosis: thinking outside of the lung. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *114:*319–321.

Garcia, S.T., McQuillan, A., and Panasci, L. Correlation between the cytotoxicity of melphalan and DNA crosslinks as detected by the ethidium bromide fluorescence assay in the F_1 variant of B_{16} melanoma cells. *Biochem. Pharmacol.*, **1988,** *37:*3189–3192.

Garcia-Carbonero, R., and Supko, J.G. Current perspectives on the clinical experience, pharmacology, and continued development of the camptothecins. *Clin. Cancer Res.*, **2002,** *8:*641–661.

Gewirtz, D.A. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem. Pharmacol.*, **1999,** *57:*727–741.

Gilbert, M.R., Supko, J.G., Batchelor, T., *et al*. Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. *Clin. Cancer Res.*, **2003,** *9:*2940–2949.

Gilman, A., and Philips, F.S. The biological actions and therapeutic applications of the *β*-chlorethylamines and sulfides. *Science*, **1946,** *103:*409–415.

Giverhaug, T., Loennechen, T., and Aarbakke, J. The interaction of 6-mercaptopurine (6-MP) and methotrexate (MTX). *Gen. Pharmacol.*, **1999,** *33:*341–346.

Glantz, M.J., LaFollette, S., Jaeckle, K.A., *et al*. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17:*3110–3116.

Go, R.S., and Adjei, A.A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17:*409–422.

Goker, E., Waltham, M., Kheradpour, A., *et al*. Amplification of the dihydrofolate reductase gene is a mechanism of acquired resistance to methotrexate in patients with acute lymphoblastic leukemia and is correlated with p53 gene mutations. *Blood*, **1995,** *86:*677–684.

Goldberg, I.H., Beerman, T.A., and Poon, R. Antibiotics: nucleic acids as targets in chemotherapy. In, *Cancer: A Comprehensive Treatise. Vol. 5: Chemotherapy.* (Becker, F.F., ed.) Plenum Press, New York, **1977,** pp. 427–456.

Gong, J.G., Costanzo, A., Yang, H.Q., *et al*. The tyrosine kinase c-Abl regulates p73 in apoptotic response to cisplatin-induced DNA damage. *Nature*, **1999,** *399:*806–809.

Gorgun, G., and Foss, F. Immunomodulatory effects of RXR rexinoids: modulation of high-affinity IL-2R expression enhances susceptibility to denileukin diftitox. *Blood*, **2002,** *100:*1399–1403.

Goss, P.E., Ingle, J.N., Martino, S., *et al*. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*1793–1802.

Goss P.E., Ingle, J.N., Martino, S., *et al*. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **2004,** *22*(Suppl. 14):847.

Goss, P.E., Powles, T.J., Dowsett, M., *et al*. Treatment of advanced postmenopausal breast cancer with an aromatase inhibitor, 4-hydroxyandrostenedione: phase II report. *Cancer Res.*, **1986,** *46:*4823–4826.

Grossman, S.A., Levin, V., Sawaya, R., *et al*. National Comprehensive Cancer Network Adult Brain Tumor Practice Guidelines. *Oncology (Huntingt.)*, **1997,** *11:*237–277.

Grunewald, R., Abbruzzese, J.L., Tarassoff, P., and Plunkett, W. Saturation of 2′,2′-difluorodeoxycytidine 5′-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1991,** *27:*258–262.

Grunewald, R., Kantarjian, H., Du, M., *et al*. Gemcitabine in leukemia: a phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study. *J. Clin. Oncol.*, **1992,** *10:*406–413.

Grunwald, V., and Hidalgo, M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2003,** *95:*851–867.

Hainsworth, J.D. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin. Oncol.*, **2004,** *31:*17–21.

Halsey, C., and Roberts, I.A. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br. J. Haematol.*, **2003,** *120:*177–186. Erratum in: *Br. J. Haematol.*, **2003,** *121:*200.

Hande, K.R. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur. J. Cancer*, **1998,** *34:*1514–1521.

Hausknecht, R.U. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *333:*537–540.

Hayakawa, F., and Privalsky, M.L. Phosphoration of PML by mitogen activated protein kinases plays a key role in arsenic trioxide–mediated apoptosis. *Cancer Cell*, **2004,** *5:*389–401.

He, X., Batchelor, T.A., Grossman, S., Supko, J.G., and New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) CNS Consortium. Determination of procarbazine in human plasma by high performance liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **2004,** *799:*281–291.

Hedlund, P.O., and Henriksson, P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. *Urology*, **2000,** *55:*328–333.

Heinemann, V., Hertel, L.W., Grindey, G.B., and Plunkett, W. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2′,2′-difluorodeoxycytidine and 1-*β*-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.*, **1988,** *48:*4024–4031.

Heinrich, M.C., Corless, C.L., Demetri, G.D., *et al*. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*4342–4349.

Heinrich, M.C., Wait, C.L., Yee, K.W.H., and Griffith, D.J. STI571 inhibits the kinase activity of wild type and juxtamembrane c-kit mutants but not the exon 17 D816V mutation associated with mastocytosis. *Blood*, **2000,** *96:*173b.

Heizer, W.D., and Peterson, J.L. Acute myeloblastic leukemia following prolonged treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *Dig. Dis. Sci.*, **1998,** *43:*1791–1793.

Henningsson, A., Karlsson, M.O., Vigano, L., *et al*. Mechanism-based pharmacokinetic model for paclitaxel. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19:*4065–4073.

Hermon, C., and Beral, V. Breast cancer mortality rates are leveling off or beginning to decline in many western countries: analysis of time trends, age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries. *Br. J. Cancer*, **1996,** *73:*955–960.

Hertel, L.W., Boder, G.B., Kroin, J.S., *et al*. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2′,2′-difluoro-2′-deoxycytidine). *Cancer Res.*, **1990,** *50:*4417–4422.

Herzog, T.J. Update on the role of topotecan in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Oncologist*, **2002,** *7*(Suppl. 5):3–10.

Hideshima, T., Chauhan, D., Shima, Y., *et al*. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*, **2000,** *96:*2943–2950.

Hinoda, Y., Sasaki, S., Ishida, T., and Imai, K. Monoclonal antibodies as effective therapeutic agents for solid tumors. *Cancer Sci*., **2004,** *95:*621–625.

Hochhaus, A., Kreil, S., Corbin, A.S., *et al*. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*, **2002,** *16:*2190–2196.

Hoffmeister, R.T. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am. J. Med*., **1983,** *75:*69–73.

Hogan, T.F., Citrin, D.L., Johnson, B.M., *et al*. o,p′-DDD (mitotane) therapy of adrenal cortical carcinoma: observations on drug dosage, toxicity, and steroid replacement. *Cancer*, **1978,** *42:*2177–2181.

Holmes, F.A., and Rowinsky, E.K. Pharmacokinetic profiles of doxorubicin in combination with taxanes. *Semin. Oncol*., **2001,** *28:*8–14.

Howell, A., Robertson, J.F., Abram, P., *et al*. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J. Clin. Oncol*., **2004a,** *22:*1605–1613.

Howell, S.J., Johnston, S.R., and Howell, A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*., **2004b,** *18:*47–66.

Hsiang, Y.H., Hertzberg, R., Hecht, S., and Liu, L.F. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J. Biol. Chem*., **1985,** *260:*14873–14878.

Huang, C.H., and Treat, J. New advances in lung cancer chemotherapy: topotecan and the role of topoisomerase I inhibitors. *Oncology*, **2001,** *61*(Suppl. 1):14–24.

Huang, M.E., Ye, Y.C., Chen, S.R., *et al*. Use of all-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **1988,** *72:*567–572.

Hubbard, S.R., and Till, J.H. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu. Rev. Biochem*., **2000,** *69:*373–398.

Huizing, M.T., Keung, A.C., Rosing, H., *et al*. Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients. *J. Clin. Oncol*., **1993,** *11:*2127–2135.

Humphreys, B.D., Sharman, J.P., Henderson, J.M., *et al*. Gemcitabine associated thrombotic microangiopathy. *Cancer*, **2004,** *100:*2664–2670.

Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., *et al*. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med*., **2004,** *350:*2335–2342.

Ibrado, A.M., Huang, Y., Fang, G., Liu, L., and Bhalla, K. Overexpression of Bcl-2 or Bcl-xL inhibits Ara-C-induced CPP32/Yama protease activity and apoptosis of human acute myelogenous leukemia HL-60 cells. *Cancer Res*., **1996**, *56:*4743–4748.

Innocenti, F., Danesi, R., Di Paolo, A., *et al*. Clinical and experimental pharmacokinetic interaction between 6-mercaptopurine and methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol*., **1996,** *37:*409–414.

Ishikawa, T., Sekiguchi, F., Fukase, Y., Sawada, N., and Ishitsuka, H. Positive correlation between the efficacy of capecitabine and doxifluridine and the ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase activities in tumors in human cancer xenografts. *Cancer Res*., **1998,** *58:*685–690.

Iwasaki, H., Huang, P., Keating, M.J., and Plunkett, W. Differential incorporation of ara-C, gemcitabine, and fludarabine into replicating and repairing DNA in proliferating human leukemia cells. *Blood*, **1997,** *90:*270–278.

Iyer, L., King, C.D., Whitington, P.F., *et al*. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J. Clin. Invest*., **1998,** *101:*847–854.

Izumi, Y., Xu, L., di Tomaso, E., Fukumura, D., and Jain, R.K. Tumor biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature*, **2002,** *416:*279–280.

Jaffrezou, J.P., Levade, T., Bettaieb, A., *et al*. Daunorubicin-induced apoptosis: triggering of ceramide generation through sphingomyelin hydrolysis. *EMBO J*., **1996,** *15:*2417–2424.

Jao, J.Y., Jusko, W.J., and Cohen, J.L. Phenobarbital effects on cyclophosphamide pharmacokinetics in man. *Cancer Res*., **1972,** *32:*2761–2764.

Jarvinen, T.A., Holli, K., Kuukasjarvi, T., and Isola, J.J. Predictive value of topoisomerase II α and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer. *Br. J. Cancer*, **1998,** *77:*2267–2273.

Jing, Y. The PML-RAR α Fusion protein and targeted therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, **2003,** *45:*639–648.

Jordan, V.C. Metabolites of tamoxifen in animals and man: identification, pharmacology, and significance. *Breast Cancer Res. Treat*., **1982,** *2:*123–138.

Josting, A., Reiser, M., Wickramanayake, P.D., *et al*. Dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (dexa-BEAM) followed by high-dose chemotherapy and stem cell rescue—a highly effective regimen for patients with refractory or relapsed indolent lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, **2000,** *37:*115–123.

Kabbinavar, F., Hurwitz, H.I., Fehrenbacher, L., *et al*. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*., **2003,** *21:*60–65.

Kaminski, M.S., Zelenetz, A.D., Press, O.W., *et al*. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol*., **2001,** *19:*3918–3928.

Kamiya, K., Huang, P., and Plunkett, W. Inhibition of the 3′→5′ exonuclease human DNA polymerase by fludarabine-terminated DNA. *J. Biol. Chem*., **1996,** *271:*19428–19435.

Kane, R.C., Bross, P.F., Farrell, A.T., and Pazdur, R. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist*, **2003,** *8:*508–513.

Kang, M.H., Figg, W.D., Ando, Y., *et al*. The p-glycoprotein antagonist PSC833 increases the plasma concentrations of 6 α-hydroxypaclitaxel, a major metabolite of paclitaxel. *Clin. Cancer Res*., **2001,** *7:*1610–1617.

Kantarjian, H., Talpaz, M., O'Brien, S., *et al*. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome–positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*, **2004,** *103:*2873–2878.

Kasid, U.N., Halligan, B., Liu, L.F., Dritschilo, A., and Smulson, M. Poly(ADP-ribose)-mediated post-translational modification of chromatin-associated human topoisomerase I. Inhibitory effects on catalytic activity. *J. Biol. Chem*., **1989,** *264:*18687–18692.

Kastan, M.B. Molecular determinants of sensitivity to antitumor agents. *Biochem. Biophys. Acta*, **1999,** *1424:*R37–R42.

Keating, M.J., Flinn, I., Jain, V., *et al*. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, **2002,** *99:*3554–3561.

Kemeny, N., Huang, Y., Cohen, A.M., *et al*. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *341:*2039–2048.

Kennedy, G.A., Seymour, J.F., Wolf, M., *et al*. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur. J. Haematol.*, **2003,** *71:*250–256.

Kharbanda, S., Rubin, E., Gunji, H., *et al*. Camptothecin and its derivatives induce expression of the c-jun proto-oncogene in human myeloid leukemia cells. *Cancer Res.*, **1991,** *51:*6636–6642.

Kidd, J.G. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. 1. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J. Exp. Med.*, **1953,** *98:*565–582.

Kim, E.S., Khuri, F.R., and Herbst, R.S. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr. Opin. Oncol.*, **2001,** *13:*506–513.

Kitamura, T. Necessity of re-evaluation of estramustine phosphate sodium (EMP) as a treatment option for first-line monotherapy in advanced prostate cancer. *Int. J. Urol.*, **2001,** *8:*33–36.

Klijn, J.G., Beex, L.V., Mauriac, L., *et al*. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2000,** *92:*903–911.

Knuth, U.A., Hano, R., and Nieschlag, E. Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1984,** *59:*963–969.

Köberle, D., and Thürlimann, B. Anastrozole: pharmacological and clinical profile in postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **2001,** *1:*169–176.

Kohn, E.C., Sarosy, G., Bicher, A., *et al*. Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1994,** *86:*18–24.

Konrad, M.W., Hemstreet, G., Hersh, E.M., *et al*. Pharmacokinetics of recombinant interleukin 2 in humans. *Cancer Res.*, **1990,** *50:*2009–2017.

Korelitz, B.I., Fuller, S.R., Warman, J.I., and Goldberg, M.D. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, **1999,** *94:*424–426.

Kris, M.G., Natale, R.B., Herbst, R.S., *et al*. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*, **2003,** *290:*2149–2158.

Krishna, R., Webb, M.S., St. Onge, G., *et al*. Liposomal and nonliposomal drug pharmacokinetics after administration of liposome-encapsulated vincristine and their contribution to drug tissue distribution properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001,** *298:*1206–1212.

Kumar, S., Kimlinger, T.K., Lust, J.A., Donovan, K., and Witzig, T.E. Expression of CD52 on plasma cells in plasma cell proliferative disorders. *Blood*, **2003,** *102:*1075–1077.

Kuss, B.J., Deeley, R.G., Cole, S.P., *et al*. Deletion of gene for multidrug resistance in acute myeloid leukemia with inversion in chromosome 16: prognostic implications. *Lancet*, **1994,** *343:*1531–1534.

Laing, N.M., Belinsky, M.G., Kruh, G.D., *et al*. Amplification of the ATP-binding cassette 2 transporter gene is functionally linked with enhanced efflux of estramustine in ovarian carcinoma cells. *Cancer Res.*, **1988,** *58*:1332–1337.

Langer, C.J., Stephenson, P., Thor, A., Vangel, M., and Johnson, D.H. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group study 2598. *J. Clin. Oncol.*, **2004,** *22:*1180–1187.

Lee, C.R., and Faulds, D. Altretamine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cancer chemotherapy. *Drugs*, **1995,** *49:*932–953.

LeMaistre, C.F., Saleh, M.N., Kuzel, T.M., *et al*. Phase I trial of a ligand fusion-protein (DAB389IL-2) in lymphomas expressing the receptor for interleukin-2. *Blood*, **1998,** *91:*399–405.

Lemieux, B., Tartas, S., Traulle, C., *et al*. Rituximab-related late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.*, **2004,** *33:*921–923.

Lenz, W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, **1962,** *1:*45.

Lerner, H.J. Acute myelogenous leukemia in patients receiving chlorambucil as long-term adjuvant chemotherapy for stage II breast cancer. *Cancer Treat. Rep.*, **1978,** *62:*1135–1138.

Levin, V.A., Hoffman, W., and Weinkam, R.J. Pharmacokinetics of BCNU in man: a preliminary study of 20 patients. *Cancer Treat. Rep.*, **1978,** *62:*1305–1312.

Li, W.W., Lin, J.T., Schweitzer, B.I., *et al*. Intrinsic resistance to methotrexate in human soft tissue sarcoma cell lines. *Cancer Res.*, **1992,** *52:*3908–3913.

Liliemark, J., and Juliusson, G. On the pharmacokinetics of 2-chloro-2 -deoxyadenosine in humans. *Cancer Res.*, **1991,** *51:*5570–5572.

Lipshultz, S.E., Rifai, N., Dalton, V.M., *et al*. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J Med.*, **2004,** *351:*145–153.

Lønning, P.E., Bajetta, E., Murray, R., *et al*. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.*, **2000,** *18:*2234–2244.

Loo, T.L., Housholder, G.E., Gerulath, A.H., Saunders, P.H., and Farquhar, D. Mechanism of action and pharmacology studies with DTIC (NSC-45388). *Cancer Treat. Rep.*, **1976,** *60:*149–152.

Love, R.R., Wiebe, D.A., Feyzi, J.M., Newcomb, P.A., and Chappell, R.J. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1994,** *86:*1534–1539.

Lowe, S.W., Ruley, H.E., Jacks, T., and Housman, D.E. p53-Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*, **1993,** *74:*957–967.

Ludlum, D.B. DNA alkylation by the haloethylnitrosoureas: nature of modifications produced and their enzymatic repair or removal. *Mutat. Res.*, **1990,** *233:*117–126.

Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*2129–2139.

Ma, X.J., Wang, Z., Ryan, P.D., *et al*. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell*, **2004,** *5:*607–616.

Mackey, J.R., Mani, R.S., Selner, M., *et al*. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res.*, **1998,** *58:*4349–4357.

Maloney, D.G., Grillo-Lopez, A.J., White, C.A., *et al*. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, **1997a,** *90:*2188–2195.

Maloney, D.G., Grillo-Lopez, A.J., Bodkin, D.J., *et al*. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, **1997b,** *15:*3266–3674.

Maloney, D.G., Liles, T.M., Czerwinski, D.K., *et al*. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclo-

nal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*, **1994,** *84:*2457–2466.

Maloney, D.G., Smith, B., and Rose, A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin. Oncol.*, **2002,** *29:*2–9.

Mansson, E., Flordal, E., Liliemark, J., *et al*. Down-regulation of deoxycytidine kinase in human leukemic cell lines resistant to cladribine and clofarabine and increased ribonucleotide reductase activity contributes to fludarabine resistance. *Biochem. Pharmacol.*, **2003,** *65:*237–247.

Marquet, P., Lachatre, G., Debord, J., *et al*. Pharmacokinetics of vinorelbine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1992,** *42:*545–547.

Matherly, L.H., Taub, J.W., Wong, S.C., *et al*. Increased frequency of expression of elevated dihydrofolate reductase in T-cell versus B-precursor acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood*, **1997,** *90:*578–589.

Matijasevic, Z., Boosalis, M., Mackay, W., *et al*. Protection against chloroethylnitrosourea cytotoxicity by eukaryotic 3-methyladenine DNA glycosylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993,** *90:*11855–11859.

Matthews, D.A., Bolin, J.T., Burridge, J.M., *et al*. Refined crystal structures of *Escherichia coli* and chicken liver dihydrofolate reductase containing bound trimethoprim. *J. Biol. Chem.*, **1985,** *260:*381–391.

Mayer, R.J., Davis, R.B., Schiffer, C.A., *et al*. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *331:*896–903.

Mayer, A., Takimoto, M., Fritz, E., *et al*. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer*, **1993,** *71:*2454–2460.

McGuire, W.P., Hoskins, W.J., Brady, M.F., *et al*. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *334:*1–6.

Meijer, C., Mulder, N.H., Hospers, G.A., Uges, D.R., and de Vries, E.G. The role of glutathione in resistance to cisplatin in a human small cell lung cancer cell line. *Br. J. Cancer*, **1990,** *62:*72–77.

Mello, J.A., Acharya, S., Fischel, R., *et al*. The mismatch repair protein hMSH2 binds selectively to DNA adducts of the anticancer drug cisplatin. *Chem. Biol.*, **1996,** *3:*579–589.

Meloni, G., Foa, R., Vignetti, M., *et al*. Interleukin-2 may induce prolonged remissions in advanced acute myelogenous leukemia. *Blood*, **1994,** *84:*2158–2163.

Mendelsohn, J., and Baselga, J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene*, **2000,** *19:*6550–6565.

Middleton, M.R., and Margison, G.P. Improvement of chemotherapy efficacy by inactivation of a DNA-repair pathway. *Lancet Oncol.*, **2003,** *4:*37–44.

Milano, G., Etienne, M.C., Pierrefite, V., *et al*. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br. J. Cancer*, **1999,** *79:*627–630.

Miller, V.A., Kris, M.G., Shah, N., *et al*. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **2004,** *22:*1103–1109.

Miller, R.A., Maloney, D.G., Warnke, R., and Levy, R. Treatment of B cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. *N. Engl. J. Med.*, **1982,** *306:*517–522.

Miller, W.H. Jr., Schipper, H.M., Lee, J.S., *et al*. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res.*, **2002,** *62:*3893–3903.

Mitsiades, N., Mitsiades, C.S., Poulaki, V., *et al*. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood*, **2002a,** *99:*4525–4530.

Mitsiades, N., Mitsiades, C.S., Poulaki, V., *et al*. Biologic sequelae of nuclear factor- κB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood*, **2002b,** *99:*4079–4086.

Miyake, K., Mickley, L., Litman, T., *et al*. Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Res.*, **1999,** *59:*8–13.

Morgan, D.A., Ruscetti, F.W., and Gallo, R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*, **1976,** *193:*1007–1008.

Munger, J.S., Huang, X., Kawakatsu, H., *et al*. The integrin α v β6 binds and activates latent TGF β1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell*, **1999,** *96:*319–328.

Nabholtz, J.M., and Reese, D. Anastrozole in the management of breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.*, **2002,** *3:*1329–1339.

Nahta, R., and Esteva, F.J. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin. Cancer Res.*, **2003**, *9*:5078–5084.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer risk reduction, v.1.2004. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast_risk.pdf. Accessed January 9, 2005.

Nemati, F., Livartowski, A., De Cremoux, P., *et al*. Distinctive potentiating effects of cisplatin and/or ifosfamide combined with etoposide in human small cell lung carcinoma xenografts. *Clin. Cancer Res.*, **2000,** *6:*2075–2086.

Ng, S.F., and Waxman, D.J. N,N′,N″-triethylenethiophosphoramide (thioTEPA) oxygenation by constitutive hepatic P450 enzymes and modulation of drug metabolism and clearance in vivo by P450-inducing agents. *Cancer Res.*, **1991,** *51:*2340–2345.

Nicolao, P., and Giometto, B. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology*, **2003,** *65:*11–16.

Nicolaou, K.C., Yang, Z., Liu, J.J., *et al*. Total synthesis of Taxol. *Nature*, **1994,** *367:*630–634.

Niitsu, N., Yamaguchi, Y., Umeda, M., and Honma, Y. Human monocytoid leukemia cells are highly sensitive to apoptosis induced by 2′-deoxycoformycin and 2′-deoxyadenosine: association with dATP-dependent activation of caspase-3. *Blood*, **1998,** *92:*3368–3375.

Nilsson, C., Aschan, J., Ringden, O., *et al*. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hemapoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **2003,** *31:*429–435.

Noonberg, S.B., and Benz, C.C. Tyrosine kinase inhibitors targeted to the epidermal growth factor receptor subfamily: role as anticancer agents. *Drugs*, **2000,** *59:*753–767.

Nowak-Gottl, U., Wermes, C., Junker, R., *et al*. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood*, **1999,** *93:*1595–1599.

O'Brien, S.M., Kantarjian, H., Thomas, D.A., *et al*. Rituximab doseescalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19:*2165–2170.

O'Brien, S.G., Meinhardt, P., Bond, E., *et al*. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukemia. *Br. J. Cancer*, **2003,** *89:*1855–1859.

O'Regan, R.M., and Jordan, V.C. Tamoxifen to raloxifene and beyond. *Semin. Oncol.*, **2001,** *28:*260–273.

O'Reilly, S., Rowinsky, E.K., Slichenmyer, W., *et al*. Phase I and pharmacologic study of topotecan in patients with impaired renal function. *J. Clin. Oncol.*, **1996,** *14:*3062–3073.

Odom, L.F., and Gordon, E.M. Acute monoblastic leukemia in infancy and early childhood: successful treatment with an epipodophyllotoxin. *Blood*, **1984,** *64:*875–882.

Oliverio, V.T., Denham, C., DeVita, V.T., and Kelly, M.G. Some pharmacologic properties of a new antitumor agent, *N*-isopropyl- α-(2-methylhydrazino)-*p*-toluamide, hydrochloride (NSC-77213). *Cancer Chemother. Rep.*, **1964,** *42:*1–7.

Olsen, E., Duvic, M., Frankel, A., *et al*. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol*., **2001,** *19:*376–388.

Onda, M., Wang, Q.C., Guo, H.F., Cheung, N.K., and Pastan, I. In vitro and in vivo cytotoxic activities of recombinant immunotoxin 8H9(Fv)-PE38 against breast cancer, osteosarcoma, and neuroblastoma. *Cancer Res.*, **2004,** *64:*1419–1424.

Orlowski, R.Z., Stinchcombe, T.E., Mitchell B.S., *et al*. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol*., **2002,** *20:*4420–4427.

Osterborg, A., Dyer, M.J., Bunjes, D., *et al*. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol*., **1997,** *15:*1567–1574.

Paez, J.G., Janne, P.A., Lee, J.C., *et al*. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, **2004,** *304:*1497–1500.

Papandreou, C., Daliani, D., Millikan, R.E., *et al*. Phase I study of intravenous (I.V.) proteasome inhibitor PS-341 in patients with advanced malignancies. *Am. Soc. Clin. Oncol. Ann. Meeting*, **2001,** abstract 340.

Park, J.W., Kerbel, R.S., Kelloff, G.J., *et al*. Rationale for biomarkers and surrogate endpoints in mechanism-driven oncology drug development. *Clin. Cancer Res.*, **2004,** *10:*3885–3896.

Parker, R.J., Eastman, A., Bostick-Bruton, F., and Reed, E. Acquired cisplatin resistance in human ovarian cancer cells is associated with enhanced repair of cisplatin-DNA lesions and reduced drug accumulation. *J. Clin. Invest*., **1991,** *87:*772–777.

Peng, B., Hayes, M., Resta, D., *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase 1 trial with chronic myeloid leukemia patients. *J. Clin. Oncol*., **2004,** *22:*935–942.

Petit, A.M., Rak, J., Hung, M.C., *et al*. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am. J. Pathol.*, **1997,** *151:*1523–1530.

Pommier, Y., Kerrigan, D., Hartman, K.D., and Glazer, R.I. Phosphorylation of mammalian DNA topoisomerase I and activation by protein kinase *C. J. Biol. Chem*., **1990,** *265:*9418–9422.

Postmus, P.E., Smit, E.F., Haaxma-Reiche, H., *et al*. Teniposide for brain metastases of small-cell lung cancer: a phase II study. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, **1995,** *13:*660–665.

Preisler, H.D., Rustum, Y., and Priore, R.L. Relationship between leukemic cell retention of cytosine arabinoside triphosphate and the duration of remission in patients with acute non-lymphocytic leukemia. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol*., **1985,** *21:*23–30.

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of randomized trials. *Lancet*, **2000,** *355:*1491–1498.

Pui, C.H., Relling, M.V., Rivera, G.K., *et al*. Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia*, **1995,** *9:*1990–1996.

Pullarkat, S.T., Stoehlmacher, J., Ghaderi, V., *et al*. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J.*, **2001,** *1:*65–70.

Rai, K.R., Freter, C.E., Mercier, R.J., *et al*. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J. Clin. Oncol.*, **2002,** *20:*3891–3897.

Rajapakse, R.O., Korelitz, B.I., Zlatanic, J., *et al*. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol*., **2000,** *95:*684–688.

Ramaswamy, S., Ross, K.N., Lander, E.S., and Golub, T.R. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat. Genet.*, **2003,** *33:*49–54.

Ranson, M., Hammond, L.A., Ferry, D., *et al*. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J. Clin. Oncol*., **2002,** *20:*2240–2250.

Read, W.L., Mortimer, J.E., and Picus, J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer*, **2002,** *94:*847–853.

Reed, E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer Treat. Rev.*, **1998,** *24:*331–344.

Reed, E., Yuspa, S.H., Zwelling, L.A., *et al*. Quantitation of cis-diamminedichloroplatinum II (cisplatin)-DNA-intrastrand adducts in testicular and ovarian cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *J. Clin. Invest*., **1986,** *77:*545–550.

Reid, P., Kantoff, P., and Oh, W. Antiandrogens in prostate cancer. *Invest. New Drugs*, **1999,** *17:*271–284.

Relling, M.V., Hancock, M.L., Boyett, J.M., *et al*. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **1999,** *93:*2817–2823.

Richardson, P.G., Barlogie, B., Berenson, J., *et al*. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med*., **2003,** *348:*2609–2617.

Richardson, P., Schlossman, R., Jagannath, S., *et al*. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin. Proc.*, **2004,** *79:*875–882.

Riggs, B.L., and Hartmann, L.C. Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. *N. Engl. J. Med*., **2003,** *348:*618–629.

Robertson, J.F. Estrogen receptor down regulators: new antihormonal therapy for advanced breast cancer. *Clin. Ther.*, **2002,** *24:*A17–A30.

Robertson, J.F., and Harrison, M. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. *Br. J. Cancer*, **2004,** *90:*S7–S10.

Robieux, I., Sorio, R., Borsatti, E., *et al*. Pharmacokinetics of vinorelbine in patients with liver metastases. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1996,** *59:*32–40.

Rodriguez, G.I., Kuhn, J.G., Weiss, G.R., *et al*. A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea. *Blood*, **1998,** *91:*1533–1541.

Rosell, R., Taron, M., Barnadas, A., *et al*. Nucleotide excision repair pathways involved in cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer. *Cancer Control*, **2003,** *10:*297–305.

Rosen, L.S. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control*, **2002,** *9:*36–44.

Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Yang, J.C., *et al*. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann. Surg.*, **1989,** *210:*474–484.

Rosenberg, S.A., Yannelli, J.R., Yang, J.C., *et al*. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1994,** *86:*1159–1166.

Rothenberg, M.L. Irinotecan (CPT-11): recent developments and future directions—colorectal cancer and beyond. *Oncologist*, **2001,** *6:*66–80.

Roussel, M.J., and Lanotte, M. Maturation sensitive and resistant t(15,17) NB4 cell lines as tools for APL physiopathology, nomenclature of cells and repertory of their known genetic alterations and phenotypes. *Oncogene*, **2001,** *20:*7287–7291.

Saltz, L.B., Meropol, N.J., Loehrer, P.J. Sr., *et al*. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J. Clin. Oncol.*, **2004,** *22:*1201–1208.

Samson, D.J., Seidenfeld, J., Schmitt, B., *et al*. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*, **2002,** *95:*361–376.

Sandler, E.S., Friedman, D.J., Mustafa, M.M., *et al*. Treatment of children with epipodophyllotoxin-induced secondary acute myeloid leukemia. *Cancer*, **1997,** *79:*1049–1054.

Santi, D.V., McHenry, C.S., and Sommer, H. Mechanism of interaction of thymidylate synthetase with 5-fluorodeoxyuridylate. *Biochemistry*, **1974,** *13:*471–481.

Sanz, M.A., Martín, G., Rayón, C., *et al*. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **1999,** *94:*3015–3021.

Savage, D.G., Cohen, N.S., Hesdorffer, C.S., *et al*. Combined fludarabine and rituximab for low grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, **2003,** *44:*477–481.

Saven, A., and Burian, C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. *Blood*, **1999,** *93:*4125–4130.

Sawyer, M., and Ratain, M.J. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest. New Drugs*, **2001,** *19:*171–177.

Scagliotti, G.V., Shin, D.M., Kindler, H.L., *et al*. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B_{12} as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncology*, **2003,** *21:*1556–1561.

Schimke, R.T., Kaufman, R.J., Alt, F.W., and Kellems, R.F. Gene amplification and drug resistance in cultured murine cells. *Science*, **1978,** *202:*1051–1055.

Sebti, S.M., DeLeon, J.C., and Lazo, J.S. Purification, characterization, and amino acid composition of rabbit pulmonary bleomycin hydrolase. *Biochemistry*, **1987,** *26:*4213–4219.

Sebti, S.M., Jani, J.P., Mistry, J.S., Gorelik, E., and Lazo, J.S. Metabolic inactivation: a mechanism of human tumor resistance to bleomycin. *Cancer Res.*, **1991,** *51:*227–232.

Seidenfeld, J., Samson, D.J., Hasselblad, V., *et al*. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, **2000,** *132:*566–577.

Seidman, A.D., Fornier, M.N., Esteva, F.J., *et al*. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19:*2587–2595.

Seidman, A., Hudis, C., Pierri, M.K., *et al*. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.*, **2002,** *20:*1215–1221.

Serrano, J., Palmeira, C.M., Kuehl, D.W., and Wallace, K.B. Cardioselective and cumulative oxidation of mitochondrial DNA following subchronic doxorubicin administration. *Biochem. Biophys. Acta*, **1999,** *1411:*201–205.

Shan, D., Ledbetter, J.A., and Press, O.W. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood*, **1998,** *91:*1644–1652.

Shah, N.P., Nicoll, J.M., Nagar, B., *et al*. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*, **2002,** *2:*117–125.

Shao, R.G., Cao, C.X., Shimizu, T., O'Connor, P.M., Kohn, K.W., and Pommier, Y. Abrogation of an S-phase checkpoint and potentiation of camptothecin cytotoxicity by 7-hydroxystaurosporine (UCN-01) in human cancer cell lines, possibly influenced by p53 function. *Cancer Res.*, **1997,** *57:*4029–4035.

Shen, Z.X., Chen, G.Q., Ni, J.H., *et al*. Use of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood*, **1997,** *89:*3345–3353.

Shiba, D.A., and Weinkam, R.J. Quantitative analysis of procarbazine, procarbazine metabolites and chemical degradation products with application to pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr.*, **1982,** *229:*397–407.

Shiba, D.A., and Weinkam, R.J. The in vivo cytotoxic activity of procarbazine and procarbazine metabolites against L1210 ascites leukemia cells in CDF1 mice and the effects of pretreatment with procarbazine, phenobarbital, diphenylhydantoin, and methylprednisolone upon in vivo procarbazine activity. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1983,** *11:*124–129.

Sievers, E.L., Larson, R.A., Stadtmauer, E.A., *et al*. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19:*3244–3254.

Silver, R.T., Woolf, S.H., Hehlmann, R., *et al*. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*, **1999,** *94:*1517–1536.

Silverman, D.H., Delpassand, E.S., Torabi, F., *et al*. Radiolabeled antibody therapy in non-Hodgkins lymphoma: radiation protection, isotope comparisons and quality of life issues. *Cancer Treat. Rev.*, **2004,** *30:*165–172.

Simpson, D., Curran, M.P., and Perry, C.M. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs*, **2004,** *64:*1213–1230.

Sinha, B.K., Mimnaugh, E.G., Rajagopalan, S., and Myers, C.E. Adriamycin activation and oxygen free radical formation in human breast tumor cells: protective role of glutathione peroxidase in adriamycin resistance. *Cancer Res.*, **1989,** *49:*3844–3848.

Skinner, R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med. Pediatr. Oncol.*, **2003,** *41:*190–197.

Slamon, D.J., Godolphin, W., Jones, L.A., *et al*. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, **1989,** *244:*707–712.

Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *344:*783–792.

Smeland, E., Godal, T., Ruud, E., *et al*. The specific induction of myc protooncogene expression in normal human B cells is not a sufficient event for acquisition of competence to proliferate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1985,** *82:*6255–6259.

Smith, I.E., and Dowsett, M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348:*2431–2442.

Smith, M.R., Goode, M., Zietman, A.L., *et al*. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J. Clin. Oncol.*, **2004,** *22:*2546–2553.

Smith, M.A., Rubinstein, L., Anderson, J.R., *et al*. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17:*569–577.

Soignet, S.L., Maslak, P., Wang, Z.G., *et al*. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*1341–1348.

Sonneveld, P., Schultz, F.W., Nooter, K., and Hahlen, K. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate in plasma and bone marrow of children receiving low-dose oral methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1986,** *18:*111–116.

Souliotis, V.L., Dimopoulos, M.A., and Sfikakis, P.P. Gene-specific formation and repair of DNA monoadducts and interstrand cross-links after therapeutic exposure to nitrogen mustards. *Clin. Cancer Res.*, **2003,** *9:*4465–4474.

Souliotis, V.L., Kaila, S., Boussiotis, V.A., Pangalis, G.A., and Kyrtopoulos, S.A. Accumulation of *O*6-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationships with dose and repair. *Cancer Res.*, **1990,** *50:*2759–2764.

Spetz, A.C., Hammar, M., Lindberg, B., Spangberg, A., and Varenhorst, E. Prospective evaluation of hot flashes during treatment with parenteral estrogen or complete androgen ablation for metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **2001,** *166:*517–520.

Speyer, J.L., Green, M.D., Kramer, E., *et al*. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **1988,** *319:*745–752.

Srimatkandada, S., Schweitzer, B.I., Moroson, B.A., Dube, S., and Bertino, J.R. Amplification of a polymorphic dihydrofolate reductase gene expressing an enzyme with decreased binding to methotrexate in a human colon carcinoma cell line, HCT-8R4, resistant to this drug. *J. Biol. Chem.*, **1989,** *264:*3524–3528.

Stashenko, P., Nadler, L.M., Hardy, R., and Schlossman, S.F. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J. Immunol.*, **1980,** *125:*1678–1685.

Steinberg, M.H. Therapies to increase fetal hemoglobin in sickle cell disease. *Curr. Hem. Reports*, **2003,** *2:*95–101.

Steis, R.G., Urba, W.J., Kopp, W.C., *et al*. Kinetics of recovery of CD4+ T cells in peripheral blood of deoxycoformycin-treated patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991,** *83:*1678–1679.

Stewart, C.F., Arbuck, S.G., Fleming, R.A., and Evans, W.E. Relation of systemic exposure to unbound etoposide and hematologic toxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1991,** *50:*385–393.

Stoica, G.S., Greenberg, H.E., and Rossoff, L.J. Corticosteroid responsive fludarabine pulmonary toxicity. *Am. J. Clin. Oncol.*, **2002,** *25:*340–341.

Stoller, R.G., Hande, K.R., Jacobs, S.A., Rosenberg, S.A., and Chabner, B.A. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N. Engl. J. Med.*, **1977,** *297:*630–634.

Sugimoto, Y., Tsukahara, S., Oh-hara, T., Isoe, T., and Tsuruo, T. Decreased expression of DNA topoisomerase I in camptothecin-resistant tumor cell lines as determined by monoclonal antibody. *Cancer Res.*, **1990,** *50:*6925–6930.

Swaffar, D.S., Horstman, M.G., Jaw, J.-Y., *et al*. Methylazoxyprocarbazine, the active metabolite responsible for the anticancer activity of procarbazine against L1210 leukemia. *Cancer Res.*, **1989,** *49:*2442–2447.

Swain, S.M., Whaley, F.S., Gerber, M.C., *et al*. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **1997,** *15:*1318–1332.

Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1996,** *88:*1543–1549.

Takimoto, C.H., Remick, S.C., Sharma, S., *et al*. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute organ dysfunction working group study. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*2664–2672.

Tallman, M.S., Andersen, J.W., Schiffer, C.A., *et al*. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*1021–1028.

Talpaz, M., Silver, R.T., Druker, B.J., *et al*. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*, **2002,** *99:*1928–1937.

Tamura, H., Kohchi, C., Yamada, R., *et al*. Molecular cloning of a cDNA of a camptothecin-resistant human DNA topoisomerase I and identification of mutation sites. *Nucleic Acids Res.*, **1991,** *19:*69–75.

Tang, S.C., Hewitt, K., Reis, M.D., and Berinstein, N.L. Immunosuppressive toxicity of CAMPATH1H monoclonal antibody in the treatment of patients with recurrent low grade lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, **1996,** *24:*93–101.

Taniguchi, T., Tischkowitz, M., Ameziane, N., *et al*. Disruption of the Fanconi anemia–BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. *Nat. Med.*,**2003,** *9:*568–574.

Taussig, D.C., Davies, A.J., Cavenagh, J.D., *et al*. Durable remissions of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after reduced-intensity allografting. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*3060–3065.

Taylor, E.C., Kuhnt, D., Shih, C., *et al*. A dideazatetrahydrofolate analog lacking a chiral center at C-6, N-[4-[2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H–pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid, is an inhibitor of thymidylate synthase. *J. Med. Chem.*, **1992,** *35:*4450–4454.

Tedder, T.F., Forsgren, A., Boyd, A.W., Nadler, L.M., and Schlossman, S.F. Antibodies reactive with the B1 molecule inhibit cell cycle progression but not activation of human B lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, **1986,** *16:*881–887.

Tempero, M., Plunkett, W., Van Haperen, V.R., *et al*. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: 30-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*3402–3408.

Thomas, S.M., and Grandis, J.R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of EGFR inhibitors under clinical investigation. *Cancer Treat. Rev.*, **2004,** *30:*255–268.

Thyss, A., Milano, G., Kubar, J., Namer, M., and Schneider, M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet*, **1986,** *1:*256–258.

Tomera, K., Gleason, D., Gittelman, M., *et al*. The gonadotropin-releasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer. *J. Urol.*, **2001,** *165:*1585–1589.

Tondini, C., Balzarotti, M., Rampinelli, I., *et al*. Fludarabine and cladribine in relapsed/refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a phase II randomized study. *Ann. Oncol.*, **2000,** *11:*231–233.

Trachtenberg, J., Gittleman, M., Steidle, C., *et al*. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J. Urol.*, **2002,** *167:*1670–1674.

Tran, H.T., Madden, T., Petropoulos, D., *et al*. Individualizing highdose oral busulfan: prospective dose adjustment in a pediatric population undergoing allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant.*, **2000,** *26:*463–470.

Travis, L.B., Holowaty, E.J., Bergfeldt, K., *et al*. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *340:*351–357.

Trippett, T., Schlemmer, S., Elisseyeff, Y., *et al*. Defective transport as a mechanism of acquired resistance to methotrexate in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **1992,** *80:*1158–1162.

Tsao, Y.P., Russo, A., Nyamuswa, G., Silber, R., and Liu, L.F. Interaction between replication forks and topoisomerase I-DNA cleavable complexes: studies in a cell-free SV40 DNA replication system. *Cancer Res.*, **1993,** *53:*5908–5914.

Tucker, M.A., Coleman, C.N., Cox, R.S., Varghese, A., and Rosenberg, S.A. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, **1988,** *318:*76–81.

Tung, N., Berkowitz, R., Matulonis, U., *et al*. Phase I trial of carboplatin, paclitaxel, etoposide, and cyclophosphamide with granulocyte colony stimulating factor as first-line therapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, **2000,** *77:*271–277.

Twelves, C.J., Dobbs, N.A., Gillies, H.C., *et al*. Doxorubicin pharmacokinetics: the effect of abnormal liver biochemistry tests. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1998,** *42:*229–234.

Twelves, C., Glynne-Jones, R., Cassidy, J., *et al*. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin. Cancer Res.*, **1999,** *5:*1696–1702.

Twentyman, P.R. Bleomycin: mode of action with particular reference to the cell cycle. *Pharmacol. Ther.*, **1983,** *23:*417–441.

Vaisman, A., Varchenko, M., Umar, A., *et al*. The role of hMLH1, hMSH3, and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts. *Cancer Res.*, **1998,** *58:*3579–3585.

Valavaara, R., and Nordman, E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer*, **1985,** *55:*47–50.

Van Ark-Otte, J., Kedde, M.A., van der Vijgh, W.J., *et al*. Determinants of CPT-11 and SN-38 activities in human lung cancer cells. *Br. J. Cancer*, **1998,** *77:*2171–2176.

Van Barneveld, P.W., Sleijfer, D.T., van der Mark, T.W., *et al*. Natural course of bleomycin-induced pneumonitis. A follow-up study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1987,** *135:*48–51.

Van Kuilenburg, A.B., Meinsma, R., Zoetekouw, L., and Van Gennip, A.H. High prevalence of the IVS14 + 1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics*, **2002,** *12:*555–558.

Van Moorsel, C.J., Pinedo, H.M., Veerman, G., *et al*. Mechanisms of synergism between cisplatin and gemcitabine in ovarian and nonsmall-cell lung cancer cell lines. *Br. J. Cancer*, **1999,** *80:*981–990.

Van Triest, B., Pinedo, H.M., Blaauwgeers, J.L., *et al*. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, **2000,** *6:*1063–1072.

Vassal, G., Challine, D., Koscielny, S., *et al*. Chronopharmacology of high-dose busulfan in children. *Cancer Res.*, **1993,** *53:*1534–1537.

Vergote, I., and Robertson, J.F. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *Br. J. Cancer*, **2004,** *90:*S11–S14.

Vermeulen, P.B., Van den Eynden, G.G., Huget, P., *et al*. Prospective study of intratumoral microvessel density, p53 expression and survival in colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, **1999,** *79:*316–322.

Villamor, N., Montserrat, E., and Colomer, D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin. Oncol.*, **2003,** *30:*424–343.

Vogel, C.L., Cobleigh, M.A., Tripathy, D., *et al*. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **2002,** *20:*719–726.

Vogelzang, N.J., Rusthoven, J.J., Symanowski, J., *et al*. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*2636–2644.

Wakai, T., Kanda, T., Hirota, S., *et al*. Late resistance to imatinib therapy in a metastatic gastrointestinal stromal tumor is associated with a second KIT mutation. *Br. J. Cancer*, **2004,** *90:*2059–2061.

Wakeling, A.E., Guy, S.P., Woodburn, J.R., *et al*. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res.*, **2002,** *62:*5749–5754.

Wall, S.M., Johansen, M.J., Molony, D.A., *et al*. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am. J. Kidney Dis.*, **1996,** *28:*846–854.

Wang, Z.M., Chen, Z.P., Xu, Z.Y., *et al*. In vitro evidence for homologous recombinational repair in resistance to melphalan. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2001,** *93:*1473–1478.

Wang, Y., Zhao, R., Chattopadhyay, S., *et al*. A novel folate transport activity in human mesothelioma cell lines with high affinity and specificity for the new-generation antifolate, pemetrexed. *Cancer Res.*, **2002,** *62:*6434–6437.

Wani, M.C., Taylor, H.L., Wall, M.E., Coggon, P., and McPhail, A.T. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971,** *93:*2325–2327.

Washtein, W.L. Thymidylate synthetase levels as a factor in 5-fluorodeoxyuridine and methotrexate cytotoxicity in gastrointestinal tumor cells. *Mol. Pharmacol.*, **1982,** *21:*723–728.

Weber, D., Rankin, K., Gavino, M., Delasalle, K., and Alexanian, R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, **2003,** *21:*16–19.

Wellhausen, S.R., and Peiper, S.C. CD33: biochemical and biological characterization and evaluation of clinical relevance. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, **2002,** *16:*139–143.

Wellington, K., and Faulds, D.M. Anastrozole: in early breast cancer. *Drugs*, **2002,** *62:*2483–2490.

Westerhof, G.R., Rijnboutt, S., Schornagel, J.H., *et al*. Functional activity of the reduced folate carrier in KB, MA104, and IGROV-I cells expressing folate-binding protein. *Cancer Res.*, **1995,** *55:*3795–3802.

Widemann, B.C., Balis, F.M., Kempf-Bielack, B., *et al*. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*, **2004,** *100:*2222–2230.

Widemann, B.C., Balis, F.M., Murphy, R.F., *et al*. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J. Clin. Oncol.*, **1997,** *15:*2125–2134.

Wijnholds, J., Mol., C.A., van Deemter, L., *et al*. Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000,** *97:*7476–7481.

Williams, M.E., Walker, A.N., Bracikowski, J.P., *et al*. Ascending myeloencephalopathy due to intrathecal vincristine sulfate. A fatal chemotherapeutic error. *Cancer*, **1983,** *51:*2041–2147.

Wilson, W.H., Berg, S.L., Bryant, G., *et al*. Paclitaxel in doxorubicin refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: a phase I/II trial of 96-hour infusion. *J. Clin. Oncol.*, **1994,** *12:*1621–1629.

Wilson, W.H., Pittaluga, S., Gutierrez, M., *et al*. Dose-adjusted EPOCH rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma: benefit of rituximab appears restricted to tumors harboring anti-apoptotic mechanisms. *Am. Soc. Hematol. Ann. Meeting,* **2003,** abstract 356.

Witherspoon, R.P., Deeg, H.J., Storer, B., *et al*. Hematopoietic stem-cell transplantation for treatment-related leukemia or myelodysplasia. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19:*2134–2141.

Wortsman, J., and Soler, N.G. Mitotane. Spironolactone antagonism in Cushing's syndrome. *JAMA*, **1977,** *238:*2527.

Xie, H.J., Yasar, U., Lundgren, S., *et al*. Role of polymorphic human CYP2B6 in cyclophosphamide bioactivation. *Pharmacogenomics*, **2003,** *3:*53–61.

Yang, S.W., Burgin, A.B. Jr., Huizenga, B.N., *et al*. A eukaryotic enzyme that can disjoin dead-end covalent complexes between DNA and type I topoisomerases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996,** *93:*11534–11539.

Yang, J.C., Haworth, L., Sherry, R.M., *et al*. A randomized trial of bevacizumab, an anti–vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*427–434.

Zaffaroni, N., Pennati, M., Colella, G., *et al*. Expression of the antiapoptotic gene survivin correlates with taxol resistance in human ovarian cancer. *Cell Mol. Life Sci.*, **2002,** *59:*1406–1412.

Zangari, M., Anaissie, E., Barlogie, B., *et al*. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, **2001,** *98:*1614–1615.

Zein, N., Sinha, A.M., McGahren, W.J., and Ellestad, G.A. Calicheamicin gamma 1I: an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. *Science*, **1988,** *240:*1198–1201.

Zhou, B., Liu, X., Mo, M., *et al*. The human ribonucleotide reductase subunit hRRM2 complements p53R2 in response to UV-induced DNA repair in cells with mutant p53. *Cancer Res.*, **2003,** *63:*6583–6594.

Zimmerman, S.H., Schultz, W.H., Davis, J.S., *et al*. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*, **2004,** *103:*2039–2045.

Zinzani, P.L., Magagnoli, M., Bendandi, M., *et al*. Efficacy of fludarabine and mitoxantrone (FN) combination regimen in untreated indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Ann. Oncol.*, **2000,** *11:*363–365.

Zondor, S.D., and Medina, P.J. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. *Ann. Pharmacother.*, **2004,** *38:*1258–1264.

Zuckerman, J.E., Raffin, T.A., Brown, J.M., *et al*. In vitro selection and characterization of a bleomycin-resistant subline of B16 melanoma. *Cancer Res.*, **1986,** *46:*1748–1753.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Alberts, D.S., Chang, S.Y., Chen, H.S., Larcom, B.J., and Jones, S.E. Pharmacokinetics and metabolism of chlorambucil in man: a preliminary report. *Cancer Treat. Rev.*, **1979,** *6*(Suppl.):9–17.

Andre, T., Louvet, C., and De Gramont, A. Colon cancer: what is new in 2004? *Bull. Cancer,* **2004,** *91:*75–80.

Berlin, N.I., Rall, D., Mead, J.A., *et al*. Folic acid antagonist. Effects on the cell and the patient. Combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann. Intern. Med.*, **1963,** *59:*931–956.

Beutler, E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*, **1992,** *340:*952–956.

Bleyer, W.A. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer,* **1978,** *41:*36–51.

Borst, P., and Oude Elfrink, K. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Ann. Rev. Biochem.*, **2002,** *71:*537–592.

Broome, J.D. L-Asparaginase: discovery and development as a tumor-inhibitory agent. *Cancer Treat. Rep.*, **1981,** *65*(Suppl. 4):111–114.

Budman, D.R. Vinorelbine (Navelbine): a third-generation vinca alkaloid. *Cancer Invest.*, **1997,** *15:*475–490.

Bukowski, R.M., McLain, D., and Finke, J. Clinical pharmacokinetics of interleukin-1, interleukin-2, interleukin-3, tumor necrosis factor, and macrophage colony-stimulating factor. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** pp. 779–828.

Calvert, A.H., Boddy, A., Bailey, N.P., *et al*. Carboplatin in combination with paclitaxel in advanced ovarian cancer: dose determination and pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Semin. Oncol.*, **1995,** *22:*91–98. Erratum in: *Semin. Oncol.*, **1996,** *23:*781.

Canman, C.E., Lawrence, T.S., Shewach, D.S., Tang, H.Y., and Maybaum, J. Resistance to fluorodeoxyuridine-induced DNA damage and cytotoxicity correlates with an elevation of deoxyuridine triphosphatase activity and failure to accumulate deoxyuridine triphosphate. *Cancer Res.*, **1993,** *53:*5219–5224.

Capizzi, R.L., and Handschumacher, R.E. Asparaginase. In, *Cancer Medicine*, 2nd ed. (Holland, J.F., and Frei, E., eds.) Lea & Febiger, Philadelphia, **1982,** pp. 920–932.

Chabner, B.A., and Roberts, T.G. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer,* **2005,** *5:*65–72.

Crooke, S.T. Antitumor antibiotics II: actinomycin D, bleomycin, mitomycin C and other antibiotics. In *The Cancer Pharmacology Annual*. (Chabner, B.A., and Pinedo, H.M., eds.) Excerpta Medica, Amsterdam, **1983,** pp. 69–79.

De Gramont, A., Louvet, C., Andre, T., Tournigand, C., and Krulik, M. A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOD). *Eur. J. Cancer,* **1998,** *34:*619–626.

DeVita, V.T. Jr. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: The 10th David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer,* **1981,** *47:*1–13.

Dighiero, G. Adverse and beneficial immunological effects of purine nucleoside analogs. *Hematol. Cell Ther.*, **1996,** *38*(Suppl. 2):S75–S81.

Dillman, R.O. A new chemotherapeutic agent: deoxycoformycin (pentostatin). *Semin. Hematol.*, **1994,** *31:*16–27.

Dorr, R.T. New findings in the pharmacokinetic, metabolic, and drug resistance aspects of mitomycin C. *Semin. Oncol.*, **1988,** *15:*32–41.

Ellis, M., and Swain, S.M. Steroid hormone therapies for cancer. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** pp. 85–138.

Finazzi, G., Ruggeri, M., Rodeghiero, F., and Barbui, T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood*, **2003,** *101:*3749–3750.

Fisher, D.E. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell*, **1994,** *78:*539–542.

Fox, E., Curt, G.A., and Balis, F.M. Clinical trial design for target-based therapy. *Oncologist*, **2002,** *7:*401–409.

Franks, M.E., Macpherson, G.R., and Figg, W.D. Thalidomide. *Lancet*, **2004,** *363:*1802–1811.

Friedman, H.S., Auerbuch, S.D., and Kurtzberg, J. Nonclassic alkylating agents. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** pp. 415–446.

Furlanut, M., and Franceschi, L. Pharmacology of ifosfamide. *Oncology*, **2003,** *65:*2–6.

Garcia-Carbonero, R., Ryan, D.P., Chabner, B.A. Cytidine analogs. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** pp. 265–294.

Goldberg, R.M., Sargent, D.J., Morton, R.F., *et al*. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **2004,** *22:*23–30.

Grem, J.L. 5-Fluropyrimidines. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** 185–264.

Grever, M.R., Doan, C.A., and Kraut, E.H. Pentostatin in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, **2003,** *16:*91–99.

Grochow, L.B. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin. Oncol.*, **1993,** *20:*18–25.

Grogan, L., Sotos, G.A., and Allegra, C.J. Leucovorin modulation of fluorouracil. *Oncology (Huntingt.)*, **1993,** *7:*63–72.

Hawkins, D.S., Park, J.R., Thomson, B.G., *et al*. Asparaginase pharmacokinetics following intensive polyethylene glycol conjugated Lasparaginase (PEG-ASNase) therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Cancer Res.*, **2004,** *10:*5335–5341.

Huang, P., and Plunkett, W. Induction of apoptosis by gemcitabine. *Semin. Oncol.*, **1995,** *22:*19–25.

Ibrahim, A., Hirschfeld, S., Cohen, M.H., *et al*. FDA drug approval summaries: oxaliplatin. *Oncologist*, **2004,** *9:*8–12.

Kruh, G.D. Lustrous insights into cisplatin accumulation: copper transporters. *Clin. Cancer Res.*, **2003,** *9:*5807–5809.

Kufe D.W., Munroe, D., Herrick, D., *et al*. Effects of 1- β-D-arabinofuranosylcytosine incorporation on eukaryotic DNA template function. *Mol. Pharmacol.*, **1984,** *26:*128–134.

Lane, D.P., and Fischer, P.M. Turning the key on p53. *Nature*, **2004,** *427:*789–790.

Lawrence, T.S., Eisbruch, A., McGinn, C.J., *et al*. Radiosensitization by gemcitabine. *Oncology*, **1999,** *13:*55–60.

Levine, E.G., and Bloomfield, C.D. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin. Oncol.*, **1992,** *19:*47–84.

Malspeis, L., Grever, M.R., Staubus, A.E., and Young, D. Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9- β-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during the phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. *Semin. Oncol.*, **1990,** *17:*18–32.

Manegold, C. Pemetrexed: its promise in treating non-small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt.)*, **2004,** *18:*43–48.

Myers, C.E. Role of iron in anthracycline action. In, *Organ-Directed Toxicities of Anticancer Drugs.* (Hacker, M.P., Lazo, J.S., and Tritton, T.R., eds.) Nijhoff, Boston, **1988,** pp. 17–30.

Paz-Ares, L., and Donehower, R. Hydroxyurea. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** 315–328.

Pinkel, D., and Howarth, C.B. Pediatric neoplasms. In, *Medical Oncology: Basic Principles and Clinical Management of Cancer.* (Calabresi, P., Schein, P.S., and Rosenberg, S.A., eds.) Macmillan, New York, **1985,** pp. 1226–1258.

Plunkett, W., and Gandhi, V. Cellular metabolism of nucleoside analogs in CLL: implications for drug development. In, *Chronic Lymphocytic Leukemia: Scientific Advances and Clinical Developments.* (Cheson, B., ed.) Marcel Dekker, New York, **1993,** p. 197.

Pommier, Y., Fesen, M.R., and Goldwasser, F. Topoisomerase II inhibitors: the epipodophyllotoxins, m-AMSA, and the ellipticine derivatives. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** pp. 538–578.

Pratt, W.B., Ruddon, R.W., Ensminger, W.D., and Maybaum, J. *The Anticancer Drugs*, 2nd ed. Oxford University Press, New York, **1994.**

Pui, C.H., Relling, M.V., and Downing, J.R. Mechanisms of disease: acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*1535–1548.

Reid, P., Kantoff, P., and Oh, W. Antiandrogens in prostate cancer. *Invest. New Drugs*, **1999,** *17:*271–284.

Richardson, P. Hemostatic complications of hematopoietic stem cell transplantation: from hemorrhage to microangiopathies and VOD. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, **2003,** *33*(Suppl. 1):50–53.

Roberts, T., and Chabner, B.A. Beyond fast track for drug approvals. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *351:*501–505.

Rowinsky, E.K., and Donehower, R.C. Paclitaxel. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *332:*1004–1014.

Rubin, E.H., and Hait, W.N. Anthracyclines and DNA intercalators/epipodophyllotoxins/ camptothecins/DNA topoisomerases. In, *Cancer Medicine 5.* (Bast, R.C., *et al.* eds.) B.C. Decker, New York, **2000,** pp. 670–679.

Schilsky, R.L., Ratain, M.J., Vokes, E.E., *et al.* Laboratory and clinical studies of biochemical modulation by hydroxyurea. *Semin. Oncol.*, **1992,** *19:*84–89.

Schultz, R.M., Chen, V.J., Bewley, J.R., *et al*. Biological activity of the multitargeted antifolate, MTA (LY231514), in human cell lines with different resistance mechanisms to antifolate drugs. *Semin. Oncol.*, **1999,** *26:*68–73.

Seidman, A.D. One-hour paclitaxel via weekly infusion: dose-density with enhanced therapeutic index. *Oncology (Huntingt.)*, **1998,** *12:*19–22.

Smets, L.A. Programmed cell death (apoptosis) and response to anticancer drugs. *Anticancer Drugs*, **1994,** *5:*3–9.

Sobell, H.M. The stereochemistry of actinomycin binding to DNA and its implications in molecular biology. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **1973,** *13:*153–190.

Stark, G.R., and Wahl, G.M. Gene amplification. *Annu. Rev. Biochem.*, **1984,** *53:*447–491.

Strasser-Weippl, K. and Goss, P.E. Counteracting estrogen as breast cancer prevention. In, *Cancer Chemoprevention.* (Kelloff, G.J., Hawk, E.T., and Sigman, C.C., eds.) Humana Press, Totowa, N.J., **2005,** pp. 249–264.

Tew, K., Colvin, M., and Chabner, B.A. Alkylating agents. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** pp. 373–414.

Van Echo, D.A., Egorin, M.J., and Aisner, J. The pharmacology of carboplatin. *Semin. Oncol.*, **1989,** *16:*1–6.

Venkitaraman, A.R. Tracing the network connecting BRCA and Fanconi anaemia proteins. *Nature Rev. Cancer*, **2004,** *4:*266–276.

Verweij, J., Sparreboom, A., and Nooter, K. Antitumor antibiotics. In, *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001,** pp. 482–499.

Watters, J.W., and McLeod, H.L. Recent advances in the pharmacogenetics of cancer chemotherapy. *Curr. Opinion in Mol. Therapeutics*, **2002,** *4*:565–571.

Williams, S.D., and Einhorn, L.H. Neoplasms of the testis. In, *Medical Oncology: Basic Principles and Clinical Management of Cancer.* (Calabresi, P., Schein, P.S., and Rosenberg, S.A., eds.) Macmillan, New York, **1985,** pp. 1077–1088.

Zhou, X.J., and Rahmani, R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids. *Drugs*, **1992,** *44*(Suppl. 4):1–16.

SECCIÓN X

Inmunomoduladores

CAPÍTULO 52

INMUNOSUPRESORES, TOLERÓGENOS E INMUNOESTIMULANTES

Alan M. Krensky, Flavio Vincenti y William M. Bennett

RESPUESTA INMUNITARIA

El sistema inmunitario evolucionó para discriminar entre lo "propio" y lo no propio o "ajeno". Los organismos multicelulares afrontan el problema de destruir invasores infectantes (microbios) o elementos desregulados del propio cuerpo (tumores), en tanto dejan intactas las células normales. Los organismos mencionados reaccionaron por medio del desarrollo de un conjunto rico de mecanismos captores y efectores mediados por receptores, descritos en general como innatos o adaptativos. Los primeros, o naturales, incluyen la inmunidad como elemento primitivo, no necesitan "estimulación", tienen afinidad relativamente pequeña, pero su capacidad de reacción es muy amplia. Los segundos, es decir, los adaptativos o aprendidos, abarcan la inmunidad con especificidad de antígeno, dependen de la exposición al antígeno o su "preparación", y pueden tener afinidad muy grande. Los dos componentes de la inmunidad actúan en estrecha relación, y el sistema innato es el más activo en los comienzos de la respuesta inmunitaria, en tanto que el adaptativo con el paso del tiempo se torna dominante de manera progresiva. Los efectores principales de la inmunidad innata son complemento, granulocitos, monocitos y macrófagos, linfocitos citolíticos naturales, células cebadas y basófilos. Los efectores principales de la inmunidad adaptativa son los linfocitos B y T. Los primeros elaboran anticuerpos y los segundos poseen funciones auxiliar, citolítica y reguladora (supresora). Las células mencionadas son importantes en la respuesta inmunitaria normal contra la infección y los tumores, pero también median el rechazo a trasplantes y la autoinmunidad (Janeway *et al.*, 2001; Paul, 1999). Las inmunoglobulinas (anticuerpos) en la superficie de los linfocitos B son receptoras de una variedad enorme de "configuraciones" estructurales específicas. A diferencia de ello, los linfocitos T reconocen a los antígenos como fragmentos péptidos en el contexto de los antígenos (propios) del complejo principal de histocompatibilidad ([*major histocompatibility complex*, MHC], llamado antígeno leucocítico humano [*human leukocyte antigen*, HLA]), en la superficie de las células presentadoras de antígeno, como las dendríticas, los macrófagos y otros tipos que expresan los antígenos de MHC de las clases I (HLA-A, B y C) y clase II (HLA-DR, DP y DQ) en seres humanos. Los linfocitos B y T, una vez que son activados al reconocer antígenos específicos a través de sus receptores respectivos que desde el punto de vista clonal están restringidos a la superficie celular, se diferencian y dividen, de modo que liberan mediadores solubles (citocinas, linfocinas), los cuales actúan como efectores y reguladores de la respuesta inmunitaria.

La trascendencia del sistema inmunitario en las enfermedades del ser humano es enorme. Uno de los problemas más difíciles que ha afrontado la comunidad de investigadores a

escala internacional es la obtención de vacunas contra nuevos agentes infectantes, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus Ébola. Las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario constituyen problemas asistenciales de enorme magnitud. Las de tipo inmunitario han llegado a tener proporciones epidémicas, al grado de requerir planes intensivos e innovadores para la creación de tratamientos nuevos. Ellas comprenden trastornos muy diversos de tipo autoinmunitario como la artritis reumatoide, la diabetes tipo I, el lupus eritematoso diseminado y la esclerosis múltiple; tumores sólidos y cánceres de la sangre; enfermedades infecciosas; asma, y diversos trastornos alérgicos. Además, una de las grandes oportunidades terapéuticas para tratar muchas entidades patológicas es el trasplante de órganos. A pesar de él, la barrera de mayor magnitud que se opone al uso general de esta técnica es el rechazo del injerto mediado por el sistema inmunitario. La ampliación de los conocimientos relativos al sistema inmunitario ha permitido crear nuevos tratamientos para combatir enfermedades mediadas por el sistema en cuestión.

El capítulo presente revisa de manera somera todos los datos de fármacos utilizados para regular la respuesta inmunitaria en tres formas: inmunosupresión, tolerancia e inmunoestimulación. Se comentan cuatro clases mayores de inmunosupresores: glucocorticoides (*véase* cap. 59), inhibidores de la calcineurina, fármacos antiproliferativos y antimetabólicos (*véase* cap. 51) y anticuerpos. El "grial" de la inmunomodulación es la inducción y sostenimiento de tolerancia inmunitaria, el estado activo de falta de respuesta específica de antígeno. Se revisan los métodos que se espera que superen los riesgos de infecciones y tumores con la inmunosupresión. Incluyen bloqueo coestimulador, quimerismo de célula donadora, antígenos leucocíticos humanos (HLA) solubles y terapéuticas basadas en antígenos. Se presenta un comentario general del número limitado de inmunoestimulantes, seguido de una revisión general de la inmunización activa y pasiva y concluye con el estudio breve de un caso de inmunoterapia por esclerosis múltiple.

INMUNOSUPRESIÓN

Los inmunosupresores se utilizan para aplacar la respuesta inmunitaria en el trasplante de órganos y en enfermedades autoinmunitarias. En el primer contexto, algunas de las clases más importantes de fármacos que se utilizan son: 1) *glucocorticoides;* 2) *inhibidores de calcineurina;* 3) *antiproliferativos/antimetabólicos*, y 4) *agentes biológicos (anticuerpos)*. Los fármacos de esta categoría han generado un porcentaje grande de buenos resultados clínicos para tratar trastornos como el rechazo inmunitario agudo de órganos trasplantados, y enfermedades autoinmunitarias graves. Sin embargo, las terapéuticas en cuestión obligan a utilizarlas de modo permanente y suprimen de manera inespecífica todo el sistema inmunitario, de modo que los pacientes quedan expuestos al riesgo enorme de infecciones y de cáncer. Los inhibidores de calcineurina y los glucocorticoides, en particular, son nefrotóxicos y diabetógenos, efectos que limitan su utilidad en diversas situaciones clínicas.

Los preparados de anticuerpos monoclonales y policlonales dirigidos a células T reactivas son terapéuticas complementarias importantes y proporcionan una oportunidad única para dirigirse de manera específica a células inmunitarias-reactivas. Por último, moléculas pequeñas y anticuerpos recientes han expandido el arsenal de inmunosupresores. En particular, los inhibidores mTOR (blanco de rapamicina en mamíferos [m*ammalian* t*arget* o*f* r*apamycin*]) *(sirolimús, everolimús)* y los anticuerpos anti-CD25 (receptor de interleucina [IL] 2) *(basiliximab, daclizumab)* se dirigen a vías de factor del crecimiento, limitan sustancialmente la expansión clonal y en consecuencia pueden promover tolerancia. A continuación se describen los inmunosupresores que se usan más a menudo en la actualidad. Se encuentran en desarrollo muchos agentes terapéuticos más selectivos y se espera que revolucionen la inmunoterapia en el siguiente decenio.

Plan general para el tratamiento orientado a trasplante de órganos

El tratamiento orientado al trasplante de órganos gira alrededor de cinco principios generales. El primero sería la preparación cuidadosa del paciente y la selección del órgano con mejor compatibilidad de HLA y ABO disponible para servir de injerto. En segundo lugar, seguir un programa multifásico en la farmacoterapia inmunosupresora, semejante al que se utiliza en la quimioterapia oncológica. Se usan de manera simultánea varios agentes, cada uno orientado a un "destino" molecular diferente dentro de la reacción al aloinjerto (cuadro 52-1; Hong y Kahan, 2000a). Se obtienen efectos sinérgicos por la aplicación de agentes en dosis relativamente pequeñas y así se limitan los efectos tóxicos específicos, por un lado, y por el otro, se lleva al nivel máximo el efecto inmunosupresor. El tercer principio sería que se necesita mayor inmunosupresión con objeto de obtener desde fecha temprana "prendimiento" o aceptación, o para tratar el rechazo establecido (u obtención de ambos fines), que para conservar la inmunosupresión a largo plazo. Por todo lo comentado, se utilizan métodos de inducción intensiva y de conservación con dosis bajas. En cuarto lugar, se necesita la investigación cuidadosa de cada disfunción del trasplante, incluida la valoración en busca de manifestaciones de rechazo, efectos tóxicos de fármacos e infección, sin olvidar que tales problemas a menudo coexisten. También deben considerarse problemas específicos de órgano (p. ej., obstrucción en caso de trasplantes de riñón). El quinto principio, que es común a todos los fármacos, es que debe reducirse o suprimirse el medicamento si la toxicidad excede a su beneficio.

Terapéutica de inducción biológica. La terapéutica de inducción con anticuerpos policlonales y monoclonales (*monoclonal antibodies*, mAb) ha sido un componente importante de la inmunosupresión que data del decenio de 1960, cuando Starzl *et al*. demostraron el efecto beneficioso de la globulina antilinfocítica (*antilymphocyte globulin,* ALG) en la profilaxia del rechazo en receptores de trasplante renal. Durante los últimos 40 años, se han utilizado varios preparados antilinfocíticos policlonales en trasplantes renales; sin embargo, en la actualidad sólo están aprobados por la FDA dos preparados: *inmunoglobulina linfocítica* (ATGAM) y *globulina antitimocítica* (THYMOGLOBULIN) (Howard *et al.*, 1997; Monaco, 1999). Otro elemento fundamental importante de la terapéutica biológica fue el desarrollo de mAb y la introducción del mAb anti-CD3 murino (*muromonab-CD3* u OKT3) (Ortho Multicenter Transplant Study Group, 1985).

Cuadro 52-1
Sitios de acción de inmunosupresores elegidos, en la activación de linfocitos T

FÁRMACO	SITIOS DE ACCIÓN
Glucocorticoides	Elemento de reacción de glucocorticoides en DNA (regula la transcripción génica)
Muromonab-CD3	Complejo de receptores de célula T (bloquea el reconocimiento del antígeno)
Ciclosporina	Calcineurina (inhibe la actividad de fosfatasa)
Tacrolimús	Calcineurina (inhibe la actividad de fosfatasa)
Azatioprina	Ácido desoxirribonucleico (incorporación de nucleótido falso)
Mofetilo de micofenolato	Deshidrogenasa de monofosfato de inosina (inhibe la actividad)
Daclizumab, basiliximab	Receptor de interleucina 2 (bloquea la activación de linfocitos T mediada por IL-2)
Sirolimús	Cinasa de proteína que interviene en la progresión del ciclo celular (mTOR) (inhibe la actividad)

En muchos centros de trasplantes, se utiliza la terapéutica de inducción con agentes biológicos a fin de retardar el uso de inhibidores de la calcineurina nefrotóxicos o intensificar el tratamiento inmunosupresor inicial en enfermos con riesgo alto de rechazo (es decir, trasplantes repetidos, pacientes altamente presensibilizados, enfermos afroestadounidenses o pacientes pediátricos). Casi todas las limitaciones de los mAb de base murina se superaron por lo general con la introducción de mAb quiméricos o humanizados que carecen de antigenicidad y tienen semividas séricas prolongadas. Los antirreceptores mAb de interleucina 2 (IL-2R) (que con frecuencia se denominan anti-CD25) fueron los primeros agentes biológicos que se comprobaron eficaces para inducción en estudios clínicos prospectivos aleatorios, doble ciego (Vincenti *et al.*, 1998; Nashan *et al.*, 1997; Nashan *et al.*, 1999; Kahn *et al.*, 1999b).

En la actualidad se utilizan agentes biológicos para la terapéutica de inducción en la profilaxia del rechazo en casi 70% de los pacientes de trasplante *de novo* y se impulsaron por varios factores, que incluyen la introducción de los anticuerpos anti-IL-2R seguros y el surgimiento de la globulina antitimocitos como una alternativa segura y más eficaz de la inmunoglobulina linfocítica o mAb muromonab-CD3. Los agentes biológicos para inducción pueden dividirse en dos grupos: fármacos de eliminación y moduladores inmunitarios. Los fármacos que causan eliminación consisten en inmunoglobulina linfocítica, globulina antitimocítica y mAb muromonab-CD3 (el último también produce modulación inmunitaria); su eficacia deriva de su capacidad para eliminar células CD3-positivas del receptor al momento del trasplante y la presentación de antígenos. El segundo grupo de agentes biológicos, los mAb anti-IL-2R no eliminan linfocitos T, sino más bien bloquean la activación de la célula T mediada por IL-2 uniéndose a la cadena α del receptor de interleucina 2.

En pacientes con valores altos de anticuerpos anti-HLA, es posible modificar el rechazo humoral mediado por células B mediante plasmaféresis, que suele llevarse a cabo cada tercer día por cuatro a cinco tratamientos seguidos de inmunoglobulina intravenosa para suprimir la producción de anticuerpos (Akalin *et al.*, 2003; Zachary *et al.*, 2003).

Inmunoterapia de sostén. El método inmunosupresor básico que utilizan muchos de los centros de la especialidad entraña el uso simultáneo de múltiples fármacos. De manera característica, el tratamiento comprende un inhibidor de calcineurina, glucocorticoides y mofetilo de micofenolato (inhibidor del metabolismo de purinas; *véase* más adelante en este capítulo), y cada uno está "predirigido" a un sitio particular, en la activación de linfocitos T (Suthanthiran *et al.*, 1996; Perico y Remuzzi, 1997). Están aprobados para utilizar en trasplantes productos como glucocorticoides, azatioprina, ciclosporina, tacrolimús, mofetilo de micofenolato, sirolimús y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los regímenes sin glucocorticoides han logrado una importancia especial en los éxitos recientes en el uso de trasplantes de islotes pancreáticos para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I. Se están valorando en muchos centros de trasplantes procedimientos en los que se suprimen o evitan esteroides. Los resultados a corto plazo son buenos, pero se desconocen los efectos en la función del injerto a largo plazo (Hricik *et al.*, 2003). Datos recientes sugieren que los inhibidores de la calcineurina pueden acortar la semivida del injerto por sus efectos nefrotóxicos (Ojo *et al.*, 2003; Colvin, 2003). Los métodos que se valoran son reducción de la dosis de calcineurina y cambio de calcineurina a terapéutica inmunosupresora basada en sirolimús a los tres a cuatro meses (Oberbauer *et al.*, 2003).

Tratamiento del rechazo establecido. Para evitar el rechazo celular agudo, son eficaces dosis pequeñas de prednisona, inhibidores de calcineurina, inhibidores del metabolismo de purinas o el sirolimús, pero no tienen tanta eficacia para bloquear los linfocitos T una vez activados, y tampoco son muy eficaces contra el rechazo agudo establecido o para la prevención total del rechazo crónico (Monaco *et al.*, 1999). Por todo lo comentado, el tratamiento del rechazo establecido obliga a utilizar agentes dirigidos contra los linfocitos T activados; incluyen glucocorticoides en dosis altas (tratamiento en pulsos); anticuerpos policlonales contra linfocitos o el anticuerpo monoclonal muromonab-CD3.

Glucocorticoides

La introducción de los glucocorticoides como inmunosupresores en el decenio de 1960 tuvo una participación decisiva en la factibilidad de los trasplantes de órganos. Las propiedades químicas, la farmacocinética y las interacciones medicamentosas de esta categoría de fármacos se describen en el capítulo 59. La prednisona, la prednisolona y otros glucocorticoides se utilizan solos y en combinación con otros inmunosupresores para tratar el rechazo del trasplante, y contra trastornos autoinmunitarios.

Mecanismo de acción. Desde hace mucho se conocen los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, pero no hay conocimientos muy exactos respecto de los mecanismos específicos de su acción en este sentido. Los glucocorticoides causan lisis (en algunas especies) e inducen la redistribución de los linfocitos, con lo cual disminuye de manera rápida y transitoria el número de ellos en la sangre periférica. Para obtener reacciones a mayor plazo, los esteroides se ligan a receptores del interior de la célula, y estos últimos o las proteínas inducidas por los glucocorticoides se ligan a proteínas muy cerca de los elementos "reactivos" que regulan la transcripción de otros muchos genes (*véase* cap. 59). Como aspecto adicional, los complejos de glucocorticoide-receptor incrementan la expresión de IκB y así frenan la activación del factor nuclear κB (*nuclear factor-κB*, NFκB), con lo cual aumenta la apoptosis

de células activadas (Auphan *et al.*, 1995). Posee importancia capital la regulación descendente de citocinas proinflamatorias principales, como las interleucinas 1 y 6. Las células T se inhiben a partir de la síntesis de IL-2 y la proliferación de linfocitos T. Se inhibe la activación de linfocitos T citotóxicos. Los neutrófilos y los monocitos presentan quimiotaxia lenta y deficiente y una menor liberación de enzimas lisosómicas. Por todo lo comentado, los glucocorticoides poseen efectos antiinflamatorios amplios en la inmunidad de tipo celular. A diferencia de ello, es muy pequeño su efecto en la inmunidad de tipo humoral.

Aplicaciones terapéuticas. Los glucocorticoides tienen numerosas indicaciones (Zoorob y Cender, 1998). Suelen combinarse con otros inmunosupresores a fin de prevenir y tratar el rechazo de trasplantes. Se utilizan dosis altas intermitentes de *succinato sódico de metilprednisolona* (SOLU-MEDROL, A-METHAPRED) intravenoso para revertir el rechazo agudo de trasplantes y exacerbaciones agudas de trastornos inmunitarios seleccionados (Shinn *et al.*, 1999; Laan *et al.*, 1999). Los glucocorticoides también son eficaces para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra el hospedador en el trasplante de médula ósea. Estos medicamentos se utilizan de manera sistemática para la terapéutica de trastornos autoinmunitarios, como artritis reumatoide y otras artritis, lupus eritematoso diseminado, dermatomiositis generalizada, psoriasis y varios padecimientos de la piel, asma y otros trastornos alérgicos, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias oftálmicas, trastornos hematológicos autoinmunitarios y exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple (*véase* más adelante en este capítulo). Además, los glucocorticoides limitan las reacciones alérgicas que ocurren con otros inmunosupresores y se utilizan en receptores de trasplantes a fin de bloquear la tempestad de citocinas de la primera dosis causada por el tratamiento con muromonad-CD3 y en menor grado la timoglobulina (*véase* más adelante en este capítulo).

Toxicidad. Por desgracia, el uso extenso de esteroides suele originar efectos adversos incapacitantes y que ponen en peligro la vida. Tales efectos abarcan retraso del crecimiento en niños, necrosis avascular de huesos, osteopenia, mayor peligro de infección, lentitud en la cicatrización de heridas, cataratas, hiperglucemia e hipertensión (*véase* cap. 59). El hecho de utilizar de manera concomitante programas con glucocorticoides y ciclosporina ha permitido disminuir las dosis de los primeros, aunque en muchos sujetos receptores de trasplantes siguen siendo un problema grave las complicaciones inducidas por este grupo de medicamentos.

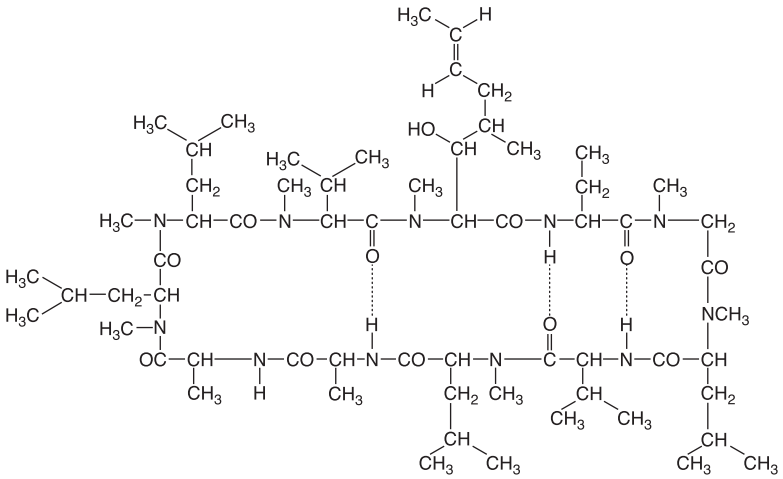
Inhibidores de calcineurina

Es posible que los inmunosupresores más eficaces de uso clínico corriente sean los inhibidores de calcineurina, *ciclosporina* y *tacrolimús*, cuya acción se orienta a las vías de señales intracelulares, inducidas como consecuencia de la activación de receptores de células T (Schreiber y Crabtree, 1992). No guardan relación estructural (fig. 52-1) y se unen a diferentes "blancos" moleculares aunque afines, pero comparten los mismos mecanismos de acción (ciclosporina y tacrolimús) en la inhibición de la transducción normal de señales de linfocitos T (fig. 52-2). La ciclosporina y el tacrolimús no actúan por sí mismos como inmunosupresores. Por el contrario, estos medicamentos se unen a una inmunofilina (ciclofilina en la ciclosporina o FKBP-12 en el tacrolimús), que lleva a la interacción subsecuente con calcineurina para bloquear su actividad de fosfatasa. Se necesita la desfosforilación catalizada por calcineurina para que penetre al núcleo un componente del factor nuclear de los linfocitos T activados (*nuclear factor of activated T lymphocytes*, NFAT) (fig. 52-2). A su vez, se necesita NFAT para la inducción de diversos genes de citocinas, incluidas la interleucina 2 (IL-2), que es un factor prototípico de proliferación y diferenciación de linfocitos T.

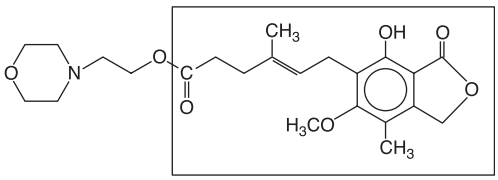
Ciclosporina. ***Propiedades químicas.*** La ciclosporina (ciclosporina A), un polipéptido cíclico compuesto de 11 aminoácidos, es producido por la especie de hongo *Beauveria nivea*. Como aspecto interesante, todos los nitrógenos amídicos están ligados a hidrógeno o metilados; el D-aminoácido único se encuentra en posición 8; la metilamida entre los residuos 9 y 10 está en configuración *cis* y todas las fracciones metilamídicas restantes se hallan en la forma *trans* (fig. 52-1). Debido a que la ciclosporina es lipófila y altamente hidrofóbica, se formula para administración clínica utilizando aceite de ricino u otras estrategias a fin de asegurar la solubilización.

Mecanismo de acción. La ciclosporina suprime parte de la inmunidad de tipo humoral, pero es más eficaz contra los mecanismos inmunitarios que dependen de linfocitos T, como los que intervienen para desencadenar el rechazo de un órgano en trasplante, y algunas formas de autoinmunidad (Kahan, 1989). Inhibe de preferencia la transacción de señales activada por antígeno, en los linfocitos T, con lo cual se reduce la expresión de innumerables linfocinas, incluida la interleucina 2, y también la expresión de proteínas antiapoptóticas. La ciclosporina forma un complejo con la ciclofilina, proteína del receptor citoplásmico que aparece en las células a las que se dirige la acción del fármaco ("blanco"). Dicho complejo se liga a la calcineurina, e inhibe la desfosforilación estimulada por calcio del componente citosólico de NFAT (Schreiber y Crabtree, 1992). Una vez desfosforilado el NFAT citoplásmico, es translocado al núcleo, sitio en el cual forma complejos con componentes nucleares necesarios para la activación completa del linfocito T, incluida la transactivación de los genes de IL-2 y otras linfocinas. La actividad de la fosfatasa de la calcineurina es inhibida después de la interacción física con el complejo de ciclosporina con ciclofilina. Ello previene la desfosforilación de NFAT de tal manera que estos últimos no penetran en el núcleo, no se activa la transcripción génica y el linfocito T no responde a una estimulación antigénica específica. La ciclosporina también aumenta la expresión de factor de transformación del crecimiento β (*transforming growth factor-*β, TGF-β), un inhibidor potente de la proliferación de células T estimulada por IL-2 y la generación de linfocitos T citotóxicos (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) (Khanna *et al.*, 1994).

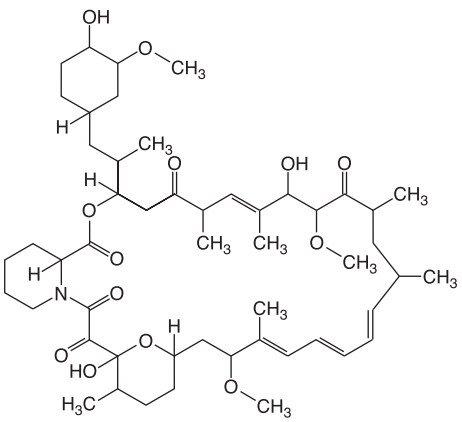
Biotransformación, eliminación y farmacocinética. La ciclosporina puede administrarse por vía intravenosa u oral. La preparación para usar por la vena (inyección SANDIMMUNE) se expende en la forma de solución en un vehículo de aceite de ricino polioxietilado-etanol, que hay que diluir todavía más en una solución de cloruro de sodio al 0.9% o glucosada al 5% antes de inyectarla. Las presentaciones ingeribles comprenden cápsulas de gelatina blanda y soluciones. La ciclosporina que se expende en la cápsula original de gelatina blanda (SANDIMMUNE) se absorbe de manera lenta



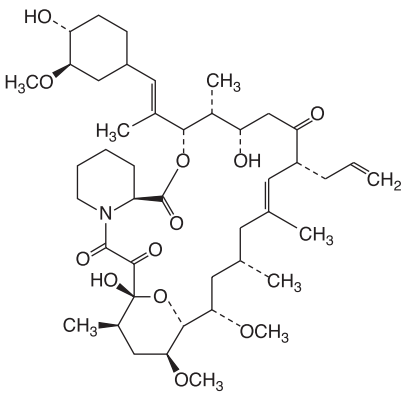
CICLOSPORINA



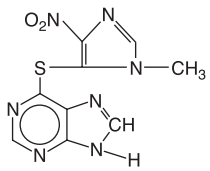
MOFETILO DE MICOFENOLATO



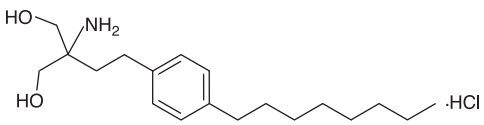
SIROLIMÚS



TACROLIMÚS



AZATIOPRINA



FTY720

Figura 52-1. ***Estructuras químicas de inmunosupresores: azatioprina, mofetilo de micofenolato, ciclosporina, tacrolimús y sirolimús.***

y su biodisponibilidad es de 20 a 50% después de ingerida. Está disponible una presentación de microemulsión modificada (NEORAL) para mejorar la absorción (Noble y Markham, 1995). Tiene una biodisponibilidad más uniforme y un poco mayor en comparación con SANDIMMUNE y se encuentra en el mercado en cápsulas de gelatina blanda con 25 y 100 mg del fármaco y una solución que tiene 100 mg/ml, ingerible. SANDIMMUNE y NEORAL no son bioequivalentes y por ello no es posible utilizarlos de manera indistinta, sin supervisión de un médico, y medición seriada de la concentración de los fármacos en el plasma. La comparación de las concentraciones hemáticas en las publicaciones y en la práctica clínica debe hacerse con conocimiento detallado del sistema de cuantificación utilizado. Se dispone de preparados genéricos tanto de NEORAL como de SANDIMMUNE que son bioequivalentes según los criterios de la FDA. En voluntarios normales se demostró que los preparados genéricos de NEORAL son bioequivalentes y, en algunos estudios, también en receptores de trasplantes. Una conferencia de consenso auspiciada por la American Society of Transplantation recomendó que podían utilizarse *de novo* preparados genéricos de ciclosporina en trasplantes a fin de sustituir al NEORAL (Alloway *et al.*, 2003). Sin embargo, cuando se cambia entre presentaciones genéricas y NEORAL, se recomienda mayor vigilancia para comprobar que los valores del fármaco permanecen en los límites terapéuticos. Esta necesidad de mayor vigilancia se basa en experiencia anecdótica más que en diferencias validadas. De hecho, en casi todos los estudios los preparados

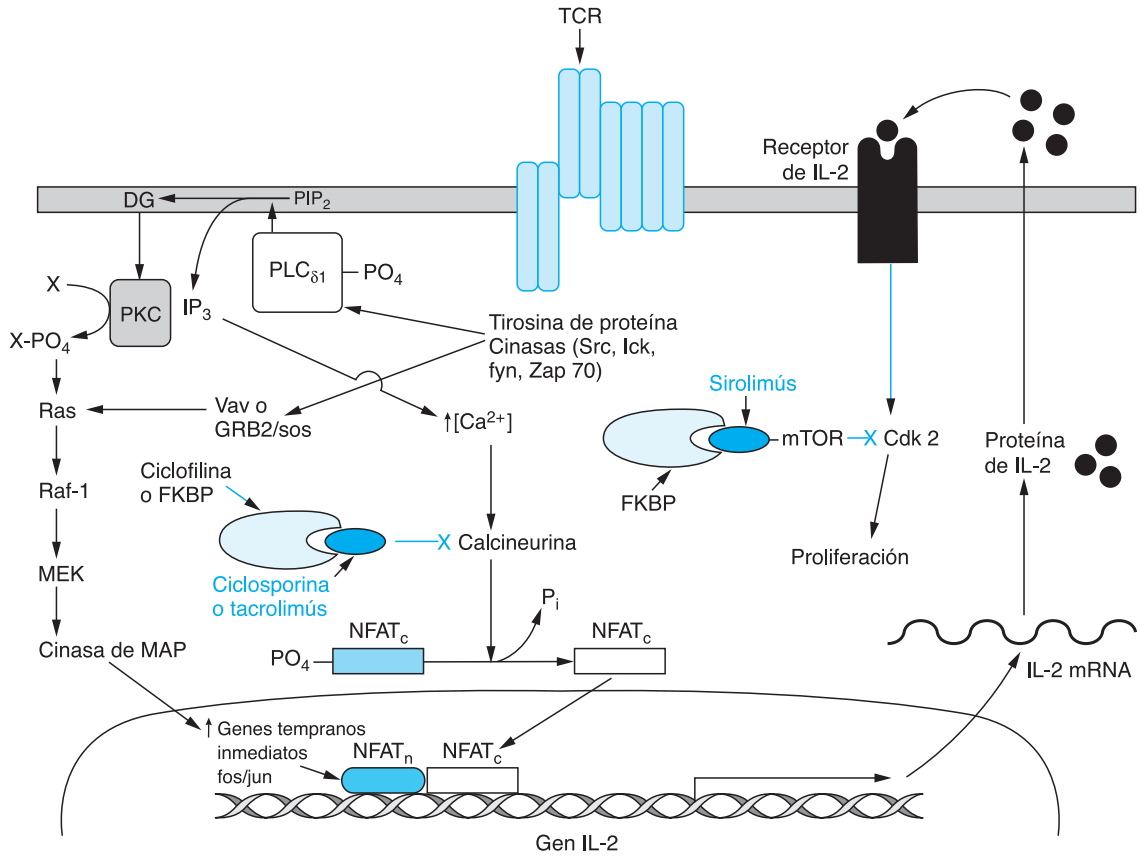


Figura 52-2. ***Mecanismos de acción de ciclosporina, tacrolimús y sirolimús en los linfocitos T.*** La ciclosporina y el tacrolimús se ligan a inmunofilinas (ciclofilina y proteína que se une a FK506 [*FK506-binding protein*, FKBP], respectivamente), y forman un complejo que se une a la fosfatasa de calcineurina e inhibe la desfosforilación catalizada por esta última, que es esencial para que el factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT) penetre en el núcleo. Se necesita dicho factor nuclear para la transcripción de interleucina 2 (IL-2) y otras citocinas que intervienen en el crecimiento o proliferación y la diferenciación (linfocinas). El sirolimús (rapamicina) actúa en una etapa ulterior de la activación de linfocitos T, en un punto más abajo del receptor de interleucina 2. Dicho fármaco también se liga a FKBP, pero el complejo de sirolimús-FKBP se liga a un "blanco" de rapamicina de mamífero y lo inhibe (mTOR), cinasa que interviene en la progresión del ciclo celular (proliferación). TCR, receptor de célula T *(T-cell receptor);* PLC, fosfolipasa C *(phospholipase C);* IP3, trifosfato de inositol *(inositol triphosphate).* (Con autorización de Pattison *et al.*, 1997.)

genéricos fueron comparables a NEORAL con fines de inmunosupresión. *Debido a que* SANDIMMUNE *y* NEORAL *difieren en términos de su farmacocinética y definitivamente no son bioequivalentes, no es posible usar de modo intercambiable sus versiones genéricas.* Ello ha sido una causa de confusión de farmacéuticos y pacientes. Las unidades de trasplantes necesitan indicar a los pacientes que SANDIMMUNE y sus genéricos no son lo mismo que NEORAL y sus genéricos, de suerte que no es posible sustituir un preparado por otro sin el riesgo de inmunosupresión inadecuada o mayor toxicidad.

Se dispone de radioinmunovaloración y valoraciones de cromatografía líquida de alta ejecución para ciclosporina y tacrolimús. Debido a que este método difiere, cuando vigilan a un paciente individual los médicos que prescriben deben comprobar que los métodos son congruentes. Antes de la siguiente dosis es más conveniente obtener una muestra de sangre, sobre todo un valor C_0 o mínimo. Si bien ello es conveniente, se ha demostrado en repetidas ocasiones que las concentraciones C_0 no reflejan el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) para la exposición a ciclosporina en pacientes individuales. Como una solución práctica de este problema y a fin de medir mejor la exposición total de un enfermo al medicamento, se ha propuesto obtener las concentraciones 2 h después de administrar una dosis, los valores llamados C_2 (Cole *et al.*, 2003). Algunos estudios demostraron una correlación más adecuada de C_2 con el AUC, pero ningún punto de tiempo único puede simular la exposición como la medición mediante muestreo más frecuente del medicamento. En pacientes complejos con absorción tardía, como los diabéticos, el valor C_2 puede subestimar la concentración máxima de ciclosporina obtenida, y en otros que absorben con rapidez, el valor C_2 puede llegar al máximo antes de obtener la muestra de sangre. En la práctica, si un paciente tiene signos o síntomas clínicos de toxicidad, o hay un rechazo o disfunción renal inexplicables, puede utilizarse un perfil farmacocinético a fin de estimar la exposición al me-

dicamento de esa persona. Muchos clínicos, en particular quienes cuidan a pacientes de trasplante algún tiempo después de este último, vigilan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina sólo cuando ocurre un suceso clínico (p. ej., disfunción renal o rechazo). En estos casos, el valor C_0 o C_2 ayuda a precisar si hay inmunosupresión inadecuada o toxicidad farmacológica. Como se describió, la ciclosporina se absorbe de manera incompleta después de la administración oral y varía con el paciente individual y la presentación. La eliminación de la ciclosporina desde la sangre suele seguir dos fases, con una semivida terminal de 5 a 18 h (Faulds *et al.*, 1993; Noble y Markham, 1995). Después de goteo intravenoso, la eliminación es de 5 a 7 ml/min/kg de peso en adultos que han recibido riñón en trasplante, pero los resultados difieren con la edad y las poblaciones de pacientes. Por ejemplo, la eliminación es más lenta en personas que han recibido trasplante de corazón, y es más rápida en niños. Por tanto, la variabilidad entre sujetos es tan considerable que se requiere vigilancia individual (Faulds *et al.*, 1993; Noble y Markham, 1995).

Una vez ingerida la ciclosporina (en la forma de NEORAL) transcurren 1.5 a 2 h para que alcance sus concentraciones máximas en sangre (Faulds *et al.*, 1993; Noble y Markham, 1995). La administración con alimentos retrasa y disminuye la absorción. Los alimentos con mucha o poca grasa consumidos en un lapso de 30 min del suministro del fármaco disminuyen el AUC 13% en promedio y la concentración máxima en 33%; ello obliga a individualizar programas posológicos para pacientes ambulatorios.

Fuera del compartimiento vascular la ciclosporina se distribuye extensamente. Después de administrarla por vía intravenosa, según los señalamientos, el volumen en "estado estable" de la distribución llega a 3 a 5 L/kg de peso entre quienes han recibido un órgano sólido en trasplante.

Sólo 0.1% de la ciclosporina se excreta sin cambios por la orina (Faulds *et al.*, 1993). El medicamento es metabolizado de manera extensa en el hígado por citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) 3A y en grado menor por tubo digestivo y riñones (Fahr, 1993). En bilis, heces, sangre y orina de seres humanos se han identificado como mínimo 25 metabolitos (Christians y Sewing, 1993). La estructura péptida cíclica de la ciclosporina es relativamente resistente al metabolismo, pero las cadenas laterales son objeto de éste de manera extensa. Todos los metabolitos poseen escasa actividad biológica y pocos efectos tóxicos en comparación con el fármaco "original". La ciclosporina y sus metabolitos se excretan de modo principal por la bilis y de ahí a las heces y sólo se elimina, en promedio, 6% por la orina. También se excreta en la leche materna. En presencia de disfunción del hígado se necesita ajustar las dosis. Casi nunca se requieren los ajustes en caso de individuos con diálisis o con insuficiencia renal.

Aplicaciones terapéuticas. Entre las indicaciones clínicas para usar ciclosporina están trasplantes de órganos, como riñones, hígado, corazón y otros más; artritis reumatoide, y psoriasis (Faulds *et al.*, 1993). Su uso en dermatología se expone en el capítulo 62. Por lo regular, se le considera uno de los primeros agentes que abrió la puerta para la época actual de trasplantes de órganos, que mejoró las cifras de aceptación temprana del trasplante, amplió la supervivencia de los riñones trasplantados e hizo factible el trasplante de corazón y de hígado. Por lo regular se le usa en combinación con otros agentes, en particular glucocorticoides y azatioprina o mofetilo de micofenolato o en fecha reciente, sirolimús. La dosis de ciclosporina utilizada es muy variable y depende del órgano en trasplante y de los demás fármacos utilizados en los procedimientos terapéuticos específicos. Casi nunca se administra la dosis antes del trasplante, por aspectos no resueltos de neurotoxicidad. Sobre todo en el caso de individuos que recibirán riñones en injerto, se han creado algoritmos terapéuticos para diferir la introducción de la ciclosporina hasta que se alcanza la función renal "límite" o umbral. La dosis inicial y la disminución de la misma hasta una dosis de sostén son bastante variables, al grado de que es imposible hacer alguna recomendación específica en ese sentido. La posología es orientada por signos de rechazo (dosis demasiado pequeña), efectos tóxicos en riñones u otros órganos (dosis excesivas) y por la vigilancia y medición seriadas de sus valores en sangre. Hay que tener gran cuidado para diferenciar entre los efectos tóxicos renales y las manifestaciones del rechazo en sujetos que han recibido riñones en trasplante. El mejor medio para valorar la razón de la disfunción renal es una biopsia del aloinjerto guiada con ultrasonido. Se han atribuido las reacciones adversas a la presentación intravenosa, razón por la cual esta vía de administración se dejará de usar tan pronto la persona pueda ingerir el fármaco.

En la artritis reumatoide se utiliza la ciclosporina en caso de crisis grave que no ha mejorado con *metotrexato*. La ciclosporina se usa en combinación con este último fármaco, pero es importante medir con gran detenimiento y de manera seriada las concentraciones de los dos productos (Baraldo *et al.*, 1999). En la psoriasis, la ciclosporina está indicada para tratar adultos con inmunodeficiencia con enfermedad grave e incapacitante, en quienes han sido ineficaces otras terapéuticas generales (Linden y Weinstein, 1999). Dado su mecanismo de acción, hay planteamientos teóricos para utilizar la ciclosporina en otras enfermedades mediadas por linfocitos T (Faulds *et al.*, 1993). Según señalamientos, la ciclosporina es eficaz en el síndrome agudo de Behçet en ojos, uveítis endógena, dermatitis atópica, enteropatía y el síndrome nefrótico, después que han sido ineficaces los tratamientos corrientes.

Toxicidad. Las principales reacciones adversas a la ciclosporina son disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, hiperlipidemia e hiperplasia gingival (Burke *et al.*, 1994). La hiperuricemia puede originar empeoramiento de la gota, mayor actividad de glucoproteína P e hipercolesterolemia. En la mayoría de los pacientes tratados ocurre nefrotoxicidad y es la principal indicación para suprimir o modificar el tratamiento. Aproximadamente en 50% de los enfermos de trasplante renal y en casi todos los de trasplante de corazón se presenta hipertensión. El uso combinado de inhibidores de la calcineurina y glucocorticoides es muy diabetógeno, aunque

al parecer es más problemático en pacientes tratados con tacrolimús (*véase* más adelante en este capítulo). Tienen riesgo en especial pacientes obesos, receptores afroestadounidenses o hispanos o en quienes hay antecedentes familiares de diabetes tipo II u obesidad. En comparación con el tacrolimús, es más probable que la ciclosporina produzca aumentos del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) (Artz *et al.*, 2003; Kramer *et al.*, 2003; Tanabe 2003).

Interacciones farmacológicas. La ciclosporina interactúa con muy diversos fármacos de uso común y hay que prestar atención especial y minuciosa a las interacciones mutuas. Cualquier medicamento que modifique las enzimas microsómicas, en particular el sistema CYP3A, puede alterar las concentraciones de ciclosporina en la sangre (Faulds *et al.*, 1993). Las sustancias que inhiben dicha isoforma enzimática pueden disminuir el metabolismo de la ciclosporina e incrementar sus concentraciones en sangre; comprenden bloqueadores de canales del calcio (como *verapamilo, nicardipina*), antimicóticos (es decir, *fluconazol, cetoconazol*), antibióticos (p. ej., *eritromicina*), glucocorticoides (como metilprednisolona), inhibidores de proteasa de VIH (como el *indinavir*) y otros medicamentos (como el *alopurinol* y la *metoclopramida*). La toronja y el jugo de toronja bloquean el CYP3A y la bomba de expulsión de múltiples fármacos, y deben evitarlos los pacientes que toman ciclosporina; estos efectos pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de esta última. A diferencia de ello, los fármacos que inducen la actividad de CYP3A aumentan el metabolismo de la ciclosporina y con ello aminoran sus concentraciones en sangre. Entre tales fármacos están los antibióticos (como *nafcilina, rifampicina*); anticonvulsivos (p. ej., *fenobarbital, fenilhidantoína*) y otros productos (como *octreótido, ticlopidina*). En general, si se utilizan tales combinaciones, se necesita la medición minuciosa y seriada de los valores de ciclosporina y de los otros fármacos en sangre.

Las interacciones entre ciclosporina y sirolimús (*véase* más adelante en este capítulo) han hecho que se recomiende administrarlos después de lapsos precisos, es decir, separados cronológicamente. El sirolimús agrava la disfunción renal inducida por la ciclosporina y esta última intensifica la hiperlipidemia y la mielosupresión causadas por el sirolimús. Otras interacciones farmacológicas inquietantes son nefrotoxicidad aditiva cuando se administra ciclosporina de modo concurrente con antiinflamatorios no esteroideos y otros medicamentos que causan disfunción renal; aumento de los valores de metotrexato cuando se administran al mismo tiempo los dos medicamentos, y depuración reducida de otros fármacos, entre ellos *prednisolona, digoxina* y estatinas.

Tacrolimús. Este fármaco (PROGRAF, FK506) es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis* (Goto *et al.*, 1987). Su fórmula se incluye en la figura 52-1.

Mecanismo de acción. A semejanza de la ciclosporina, el tacrolimús anula la activación de linfocitos T al inhibir la calcineurina (Schreiber y Crabtree, 1992). Se liga a una proteína intracelular, la proteína 12 de unión FK506 (*FK506-binding protein-12*, FKBP-12), que es una inmunofilina estructuralmente similar a la ciclofilina. Se forma en tal situación un complejo de tacrolimús-FKBP-12, calcio, calmodulina y calcineurina, que inhibe la actividad de la fosfatasa de calcineurina. Como se describe en el caso de la ciclosporina y se muestra en la figura 52-2, la inhibición de la actividad de la fosfatasa impide la desfosforilación y la translocación nuclear de NFAT, y culmina en la inhibición de la activación de linfocitos T. Por todo lo comentado, si bien difieren los receptores intracelulares, ciclosporina y tacrolimús al parecer comparten una sola vía común para la inmunosupresión (Plosker y Foster, 2000).

Biotransformación, eliminación y farmacocinética. El tacrolimús se expende en cápsulas ingeribles (0.5, 1 y 5 mg) y en solución estéril para inyección (5 mg/ml). La actividad inmunosupresora reside de modo primario en el fármaco original. Dada la gran variación de la farmacocinética de un sujeto a otro, es necesario individualizar las dosis para obtener resultados óptimos (Fung y Starzl, 1995). El compartimiento más adecuado para obtener muestras es la sangre entera y no el plasma, para así conocer la farmacocinética del tacrolimús. En este fármaco, al parecer, el valor C_0 se correlaciona mejor con sucesos clínicos que en la ciclosporina. Las concentraciones blanco en muchos centros son 200 a 400 ng/ml en el preoperatorio temprano y 100 a 200 ng/ml tres meses después del trasplante. A diferencia de la ciclosporina, no se ha valorado formalmente la posología más frecuente del tacrolimús. La absorción gastrointestinal es completa y variable. Los alimentos disminuyen la rapidez y la magnitud de la absorción. La unión del tacrolimús a proteínas plasmáticas va de 75 a 99%, y lo hace sobre todo con la albúmina y la glucoproteína ácida α_1. Su semivida es de unas 12 h. La CYP3A metaboliza al tacrolimús extensamente en el hígado, con una semivida de casi 12 h, y por lo menos algunos de sus metabolitos son activos. La mayor excreción del fármaco original y sus metabolitos ocurre por las heces, y menos de 1% del tacrolimús administrado se excreta sin modificaciones por la orina.

Aplicaciones terapéuticas. El tacrolimús está indicado para impedir el rechazo de un órgano sólido (aloinjerto) de manera semejante a como se utiliza la ciclosporina y es un tratamiento de último recurso en sujetos con crisis de rechazo, a pesar de haber alcanzado concentraciones "terapéuticas" con la ciclosporina (Mayer *et al.*, 1997; U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group, 1994). La dosis inicial recomendada del tacrolimús inyectable es de 0.03 a 0.05 mg/kg/día en goteo intravenoso continuo. Las dosis ingeribles iniciales aconsejadas son de 0.15 a 0.2 mg/kg de peso/día, en el caso de un adulto que ha recibido riñones en trasplante; 0.1 a 0.15 mg/kg/día en el adulto con trasplante de hígado, y 0.15 a 0.2 mg/kg/día para niños que han recibido trasplante de hígado, en dos dosis fraccionadas, con una diferencia de 12 h. Se pretende con las dosis anteriores lograr valores clásicos mínimos en sangre, que se encuentren en límites de 5 a 15 ng/ml. Los niños por lo general necesitan dosis mayores que los adultos (Shapiro, 1998).

Toxicidad. El uso de tacrolimús se acompaña de nefrotoxicidad, neurotoxicidad (temblores, cefalea, alteraciones motoras, convulsiones); molestias gastrointestinales, hipertensión, hiperpotasiemia, hiperglucemia y diabetes (Plosker y Foster, 2000). Como ocurre con la ciclosporina, la nefrotoxicidad es un factor que limita el uso del medicamento (Mihatsch *et al.*, 1998; Henry, 1999). El tacrolimús tiene un efecto negativo en las células beta de los islotes pancreáticos, y entre las complicaciones identificadas de la inmunosupresión con dicho fármaco están intolerancia a la glucosa y diabetes. Al igual que sucede con otros inmunosupresores, surge un mayor peligro de cánceres consecutivos e infecciones oportunistas. Notablemente, el tacrolimús no afecta de manera adversa al ácido úrico ni el colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Interacciones farmacológicas. Ante la posibilidad de que surjan efectos nefrotóxicos, es importante medir de manera precisa y seriada las concentraciones de tacrolimús en sangre, y la función de los riñones, en particular cuando el fármaco se utiliza con otros productos que

pueden ser nefrotóxicos. La administración simultánea con ciclosporina origina nefrotoxicidad aditiva o sinérgica; por tal causa, se necesita que medien como mínimo 24 h cuando se cambie de ciclosporina a tacrolimús en algún paciente. El tacrolimús es metabolizado de modo predominante por CYP3A, razón por la cual las interacciones posibles descritas para la ciclosporina (*véase* antes en este capítulo) son válidas también para el tacrolimús (Venkataramanan *et al.*, 1995; Yoshimura *et al.*, 1999).

Fármacos antiproliferativos y antimetabólicos

Sirolimús. Este medicamento (*rapamicina;* RAPAMUNE) es una lactona macrocíclica producida por *Streptomyces hygroscopicus* (Vezina *et al.*, 1975). Su estructura se muestra en la figura 52-1.

Mecanismo de acción. El sirolimús inhibe la activación y la proliferación de linfocitos T en un punto corriente abajo de los receptores de IL-2 y otros receptores del factor del crecimiento de dichos linfocitos (fig. 52-2) (Kuo *et al.*, 1992). El sirolimús, a semejanza de ciclosporina y tacrolimús, es un fármaco que para tener actividad terapéutica necesita formar un complejo con la inmunofilina, en este caso FKBP-12. Sin embargo, el complejo de sirolimús-FKPB-12 no afecta la actividad de la calcineurina. Se une a una cinasa de proteína y la inhibe, denominada *blanco de rapamicina en mamíferos* (mTOR), que es una enzima fundamental en la progresión del ciclo celular (Brown *et al.*, 1994). La inhibición de mTOR bloquea la progresión del ciclo celular en la fase de transición $G_1 \rightarrow S$. En modelos animales, el sirolimús no sólo inhibe el rechazo de trasplantes, la enfermedad del injerto contra el hospedador y una diversidad de enfermedades autoinmunitarias, sino que su efecto también perdura varios meses después de suspender la terapéutica, lo que sugiere un efecto de tolerancia (*véase* "Tolerancia", más adelante en este capítulo; Groth *et al.*, 1999). Una indicación más reciente del sirolimús es evitar inhibidores de la calcineurina, aun cuando los pacientes son estables, a fin de proteger la función renal (Stegall *et al.*, 2003).

Biotransformación, eliminación y farmacocinética. Después de la administración oral, el sirolimús se absorbe rápido y en la sangre alcanza concentraciones máximas al término de 1 h de haber recibido una sola dosis un sujeto sano, y unas 2 h luego de múltiples dosis ingeridas, entre quienes han recibido trasplante de riñones (Napoli y Kahan, 1996; Zimmerman y Kahan, 1997). La disponibilidad general es de 15%, en promedio, y la concentración en sangre es proporcional a las dosis, entre 3 y 12 mg/m^2. Las comidas con abundante grasa disminuyen 34% la concentración máxima sanguínea; por tal razón, el sirolimús debe ingerirse siempre con alimentos o sin ellos y hay que medir con gran detenimiento sus cifras sanguíneas. En promedio, 40% del medicamento en plasma está ligado a proteína, y en particular albúmina. El fármaco muestra partición entre los elementos formes de la sangre y hay una proporción entre sangre y plasma de 38, en individuos con trasplante de riñón. El sirolimús es metabolizado extensamente por CYP3A4 y transportado por la glucoproteína P. En sangre entera se han identificado siete metabolitos mayores (Salm *et al.*, 1999). Se detectan también en heces y orina, y la excreción principal total se realiza por las heces. Algunos de los metabolitos son activos, pero el sirolimús en sí mismo es el componente mayor en la sangre entera y genera más de 90% del efecto inmunosupresor. La semivida sanguínea después de dosis múltiples en sujetos estables que han recibido riñón en trasplante es de 62 h (Napoli y Kahan, 1996; Zimmerman y Kahan, 1997). Con una dosis inicial tres veces mayor que la de sostén se obtendrán concentraciones casi de estado estable después de un lapso de 24 h en casi todos los enfermos.

Aplicaciones terapéuticas. El sirolimús está indicado para evitar el rechazo de un órgano trasplantado, en combinación con un inhibidor de calcineurina y glucocorticoides (Kahan *et al.*, 1999a). En personas que presentan nefrotoxicidad que surge con el inhibidor de calcineurina o que están expuestos a un gran peligro de mostrarla, cabe utilizar sirolimús con glucocorticoides y mofetilo de micofenolato para evitar daño renal permanente. La dosis inicial en personas de 13 años de edad o mayores que pesan menos de 40 kg se ajustará con base en el área de superficie corporal (1 mg/m^2/día) con una dosis inicial de 3 mg/m^2. Por el momento no se cuenta con datos relativos a las dosis para niños y ancianos (Kahan, 1999). En personas con deterioro de la función hepática se recomienda disminuir la dosis de sostén a un 33% (Watson *et al.*, 1999). El sirolimús también se incorpora en prótesis a fin de inhibir la proliferación local de células y la oclusión del vaso sanguíneo.

Toxicidad. El uso de sirolimús en personas con trasplante de riñón se acompaña de incremento del colesterol y los triglicéridos séricos que dependen de la dosis y que puede obligar a emprender medidas para corregirlo (Murgia *et al.*, 1996). La inmunoterapia con sirolimús por sí solo no es nefrotóxica, pero quienes reciben la combinación de él con ciclosporina muestran merma de la función renal, en comparación con pacientes tratados con ciclosporina, combinada con *azatioprina* o placebo. El sirolimús puede prolongar asimismo el retraso de la función del injerto en trasplantes de riñón de donador muerto, quizá por su acción antiproliferativa (Smith *et al.*, 2003; McTaggart *et al.*, 2003). Por las razones anteriores, hay que vigilar con gran detenimiento la función de los riñones en tales enfermos. El linfocele, una complicación quirúrgica propia del trasplante de riñones, ha surgido con una frecuencia mucho mayor en una forma que depende de la dosis, entre quienes reciben sirolimús, lo cual obliga a emprender una vigilancia posoperatoria minuciosa. Otros efectos adversos son anemia, leucopenia, trombocitopenia (Hong y Kahan, 2000b), hipopotasiemia o hiperpotasiemia, fiebre y efectos en tubo digestivo. Cuando se usa sirolimús es posible observar demora en la cicatrización. Como con otros inmunosupresores, surge un mayor peligro de neoplasias, en particular linfomas e infecciones. Se recomienda aplicar medidas profilácticas contra la neumonía por *Pneumocystis carinii* y citomegalovirus (Groth *et al.*, 1999).

Interacciones farmacológicas. El sirolimús sirve de sustrato del citocromo CYP3A4 y es transportado por glucoproteína P, razón por la cual hay que prestar gran atención a sus interacciones con otros fármacos metabolizados o transportados por tales proteínas (Yoshimura *et al.*, 1999). Como se

anotó en párrafos anteriores, ciclosporina y sirolimús interactúan, y debe haber un lapso que medie en su administración por separado. Quizá sea necesario ajustar las dosis cuando se administra de modo concurrente sirolimús con *diltiazem* o rifampicina. Tal vez, la combinación de sirolimús con tacrolimús es más nefrotóxica que la de ciclosporina más sirolimús. Al parecer no se necesita tal ajuste cuando se suministra el sirolimús junto con *aciclovir*, digoxina, *glibenclamida, nifedipina, norgestrel con etinilestradiol*, prednisolona o *trimetoprim-sulfametoxazol*. La lista anterior es incompleta y hay que medir con gran detenimiento los valores en sangre y vigilar las posibles interacciones con otros fármacos.

Everolimús. El everolimús (40-*0*-[2-hidroxi] etil-rapamicina) se relaciona cercanamente desde el punto de vista químico y clínico con el sirolimús, pero su farmacocinética es distinta. La principal diferencia es una semivida más corta y en consecuencia un tiempo más breve para lograr concentraciones del fármaco en estado estable. La dosis en base de miligramo por kilogramo es similar a la del sirolimús. Aparte de la semivida más corta, en ningún estudio se ha comparado el everolimús con el sirolimús en regímenes de inmunosupresión estándar (Eisen *et al.*, 2003). Igual que con el sirolimús, la combinación de un inhibidor de la calcineurina y un inhibidor mTOR empeora más la función renal a un año que la terapéutica con un inhibidor de la calcineurina únicamente, lo que sugiere una interacción farmacológica entre los inhibidores mTOR y los inhibidores de la calcineurina para incrementar la toxicidad y reducir el rechazo. La toxicidad del everolimús y las interacciones farmacológicas publicadas hasta la fecha al parecer son iguales que las del sirolimús.

Azatioprina. Ésta (IMURAN) constituye un antimetabolito purínico. Es un derivado imidazólilo de la 6-mercaptopurina (fig. 52-1).

Mecanismo de acción. La azatioprina, después de exponerse a los nucleófilos como el glutatión, se desdobla hasta la forma de 6-mercaptopurina, la cual a su vez se convierte en más metabolitos que inhiben la síntesis *de novo* de la purina (*véase* cap. 51). La 6-tio-IMP, un nucleótido fraudulento, es transformado en 6-tio-GMP (monofosfato de guanosina *[guanosine monophosphate]*) y por último en 6-tio-GTP (trifosfato de guanosina *[guanosine triphosphate]*), que se incorpora en DNA. Se evita la proliferación celular y con ello se inhiben muy diversas funciones de linfocitos. La azatioprina al parecer es un inmunosupresor más potente que la propia 6-mercaptopurina, lo cual quizás exprese diferencias en la captación del fármaco o de tipo farmacocinético en los metabolitos resultantes.

Biotransformación, eliminación y farmacocinética. Después de ingerida se absorbe de manera satisfactoria la azatioprina hasta alcanzar valores máximos en sangre luego de 1 a 2 h de administrada. La semivida de este fármaco es de unos 10 min, y la de su metabolito 6-mercaptopurina, una hora, aproximadamente. Otros metabolitos tienen semividas incluso de 5 h. Las concentraciones en sangre poseen escaso valor predictivo, por factores como el metabolismo extenso, la notable actividad de muchos metabolitos y los valores hísticos altos alcanzados. Azatioprina y *mercaptopurina* se unen de manera moderada a las proteínas plasmáticas y pueden extraerse en parte por diálisis. Uno y otro fármacos se eliminan con rapidez de la sangre por oxidación o metilación en hígado, eritrocitos o ambos sitios. La captación y la eliminación por riñones tienen poca trascendencia en la eficacia biológica o sus efectos tóxicos, pero en caso de insuficiencia renal habrá que disminuir la dosis.

Aplicaciones terapéuticas. En 1961 se utilizó la azatioprina por primera vez como inmunosupresor, y ello abrió la puerta para la práctica de alotrasplante de riñón. Está indicado su uso como auxiliar para evitar el rechazo de órganos trasplantados y en la artritis reumatoide grave (Hong y Kahan, 2000a; Gaffney y Scott, 1998). La dosis de azatioprina necesaria para evitar el rechazo de órganos y llevar al mínimo los efectos tóxicos, varía de un paciente a otro, pero la dosis inicial común es de 3 a 5 mg/kg/día. En el tratamiento de la artritis reumatoide se utilizan dosis iniciales menores (1 mg/kg/día). En la vigilancia se harán biometrías hemáticas completas y pruebas de función hepática.

Toxicidad. El principal efecto adverso de la azatioprina es la supresión de médula ósea, con leucopenia (frecuente), trombocitopenia (menos frecuente), anemia (poco común) o estas dos últimas complicaciones. Otros efectos adversos importantes comprenden mayor sensibilidad a infecciones (en particular por virus de varicela y herpes simple), hepatotoxicidad, alopecia, toxicidad en tubo digestivo, pancreatitis y un mayor peligro de neoplasias.

Interacciones farmacológicas. La oxidasa de xantina, enzima de gran importancia en la catabolia de metabolitos de la azatioprina, es bloqueada por alopurinol. Si la misma persona recibe azatioprina y alopurinol, habrá que disminuir 25 a 33% la dosis usual de azatioprina, pero es mejor no utilizar los dos fármacos en combinación. Los efectos adversos que surgen por la administración simultánea de azatioprina y otros mielosupresores o inhibidores de enzima convertidora de angiotensina son leucopenia, trombocitopenia, anemia o los tres problemas juntos, como resultado de la mielosupresión.

Mofetilo de micofenolato. Éste (CELLCEPT) es el éster 2-morfolinoetilo del ácido micofenólico (*mycophenolic acid*, MPA) (Allison y Eugui, 1993). Su estructura se muestra en la figura 52-1.

Mecanismo de acción. El mofetilo de micofenolato es un profármaco hidrolizado rápidamente hasta la forma de fármaco activo, que es el ácido micofenólico (MPA), que es un inhibidor selectivo, no competitivo ni reversible de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina (*inosine monophosphate dehydrogenase*, IMPDH) (Natsumeda y Carr, 1993), enzima importante en la vía *de novo* de la síntesis de nucleótidos de guanina. Los linfocitos B y T dependen de modo importante de dicha vía para su proliferación, en tanto que otros tipos celulares pueden utilizar vías de "reutilización"; por las razones comentadas, el MPA inhibe de manera selectiva la proliferación y las funciones de los linfocitos, incluidas la formación de anticuerpos, la adherencia celular y la migración.

Biotransformación, eliminación y farmacocinética. El mofetilo de micofenolato tiene metabolismo rápido y com-

pleto hasta la forma de MPA después de ingerido o administrado por vía intravenosa. A su vez, el MPA se metaboliza hasta la forma de glucurónido fenólico inactivo, MPAG. El fármaco original sale y se elimina de la sangre en cuestión de minutos. La semivida del MPA es de unas 16 h. Por la orina se excretan cantidades insignificantes de MPA (<1%) (Bardsley-Elliot *et al.*, 1999). Gran parte del producto (87%) se excreta en la orina en la forma de MPAG. En personas con insuficiencia renal aumentan las concentraciones plasmáticas de MPA y MPAG. En pacientes que no cumplen 40 días de haber recibido un trasplante de riñón, las cifras plasmáticas de MPA después de una sola dosis de mofetilo de micofenolato son, en promedio, 50% de las medidas en voluntarios sanos o en individuos estables con trasplante de riñón. Los estudios en niños son escasos; no se han definido la inocuidad (seguridad) y la eficacia del producto (Butani *et al.*, 1999).

Aplicaciones terapéuticas. El mofetilo de micofenolato está indicado para evitar el rechazo de un trasplante y se utiliza de manera característica en combinación con glucocorticoides y un inhibidor de la calcineurina, pero no con azatioprina (Kimball *et al.*, 1995; Ahsan *et al.*, 1999; Kreis *et al.*, 2000). Es posible combinarlo con el sirolimús, si bien las posibles interacciones farmacológicas obligan a la medición cuidadosa de sus concentraciones en sangre. En el caso de personas que han recibido trasplante de riñón, se suministra 1 g por vía oral o intravenosa (en un lapso de 2 h), dos veces al día (2 g/día). En afroestadounidenses que han recibido riñón en trasplante y en todos los sujetos con trasplante de corazón se recomienda una dosis mayor, que es de 1.5 g dos veces al día (3 g/día). Está en fase de investigación el uso del mofetilo de micofenolato en otras situaciones clínicas.

Toxicidad. Los principales efectos tóxicos del mofetilo de micofenolato se sitúan en tubo digestivo y en la sangre (Fulton y Markham, 1996; Bardsley-Elliot *et al.*, 1999). Abarcan leucopenia, diarrea y vómito. También se advierte una mayor incidencia de algunas infecciones, en particular sepsis por citomegalovirus. El tacrolimús combinado con mofetilo de micofenolato se ha acompañado de infecciones víricas devastadoras, como nefritis por poliomavirus (Zavos *et al.*, 2004; Elli *et al.*, 2002).

Interacciones farmacológicas. Se han estudiado las posibles interacciones entre el mofetilo de micofenolato y otros medicamentos que suelen utilizarse en individuos que han recibido trasplantes (Bardsley-Elliot *et al.*, 1999). Al parecer no surgen efectos adversos producto de la combinación con ciclosporina, trimetoprim-sulfametoxazol o anticonceptivos orales. A diferencia de la ciclosporina, el tacrolimús retrasa la eliminación del mofetilo de micofenolato deteriorando la conversión de MPA en MPAG. Ello puede aumentar la toxicidad gastrointestinal. No se ha estudiado al mofetilo de micofenolato con la azatioprina. La administración simultánea con antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio disminuye la absorción del mofetilo de micofenolato y, por tal razón, es mejor no administrarlos de manera simultánea. El mofetilo de micofenolato no se proporcionará con *colestiramina* ni otros productos que alteran la circulación enterohepática. Tales agentes disminuyen las concentraciones plasmáticas de MPA, tal vez al ligar MPA libre en los intestinos. El aciclovir y *ganciclovir* pueden competir con MPAG por la secreción tubular y ello quizás origine mayores concentraciones de MPAG y los antivíricos en sangre. El efecto anterior se complica en personas con insuficiencia renal.

Otros antiproliferativos y citotóxicos. Muchos de los citotóxicos y antimetabólicos utilizados en la quimioterapia oncológica (*véase* cap. 51) son inmunosupresores, porque actúan en linfocitos y otras células del sistema inmunitario. Entre los citotóxicos que se han utilizado como inmunosupresores están metotrexato, *ciclofosfamida* (CYTOXAN), *talidomida* y *clorambucilo* (LEUKERAN). El metotrexato se utiliza para tratar la enfermedad del injerto contra el hospedador, la artritis reumatoide y la psoriasis, y también como antineoplásico (*véase* cap. 51) (Grosflam y Weinblatt, 1991). Ciclofosfamida y clorambucilo se han utilizado en el tratamiento del síndrome nefrótico de niños (Neuhaus *et al.*, 1994) y para diversos cánceres (*véase* cap. 51). La ciclofosfamida también se utiliza ampliamente para combatir el lupus eritematoso generalizado grave (Valeri *et al.*, 1994) y otros trastornos vasculíticos como granulomatosis de Wegener. La *leflunomida* (ARAVA) es un inhibidor de la síntesis de pirimidina indicado en el tratamiento de adultos con artritis reumatoide (Prakash y Jarvis, 1999). Se ha encontrado que este medicamento es útil en el tratamiento de la nefropatía por poliomavirus que se observa en receptores de trasplante renal con inmunosupresión, y cada vez se utiliza más con este propósito. Sin embargo, no existen estudios de nefropatía por poliomavirus que demuestren la eficacia comparada con pacientes testigo que se tratan con supresión o reducción de la inmunosupresión únicamente. El fármaco inhibe la deshidrogenasa de dihidroorotato en la vía *de novo* de la síntesis de pirimidina. Es hepatotóxico y puede ocasionar daño del feto si se administra a embarazadas.

FTY720

FTY720, un profármaco, es el primer medicamento de una clase nueva de fármacos, agonistas del receptor 1-fosfato de esfingosina (*sphingosine 1-phosphate receptor,* S1P-R), que reducen la recirculación de linfocitos del sistema linfático a la sangre y tejidos periféricos, que comprenden lesiones inflamatorias e injertos de órganos (*véase* fig. 52-1).

Aplicaciones terapéuticas. El FTY720 puede tener un sitio importante en la terapéutica de la inmunosupresión combinada para prevenir rechazo agudo. No es útil en monoterapia; se ha demostrado su eficacia en estudios clínicos con ciclosporina y *prednisona* o combinado con el inhibidor mTOR everolimús y glucocorticoides. En estudios clínicos fase II con ciclosporina, dosis diarias de FTY720 de 2.5 y 5 mg mostraron una eficacia comparable en la prevención de

rechazos agudos en pacientes con trasplante renal *de novo* cuando se comparó con la inmunosupresión mediante ciclosporina, mofetilo de micofenolato y prednisona. FTY720 se encuentra en la actualidad en estudios clínicos fase III.

Mecanismo de acción. A diferencia de otros inmunosupresores, el FTY720 actúa a través de un "alojamiento de linfocitos". Secuestra de manera específica y reversible linfocitos del hospedador en ganglios linfáticos y placas de Peyer y, en consecuencia, lejos de la circulación. Ello protege al injerto del ataque mediado por células T. El FTY720 secuestra linfocitos pero no deteriora las funciones de las células T o B. Es fosforilado por la cinasa-2 de esfingosina y el producto FTY720-fosfato es un agonista potente de receptores S1P. La alteración del tránsito de linfocitos inducida por FTY720 resulta claramente de su efecto en receptores S1P.

Toxicidad. La linfopenia, el efecto secundario más común de FTY720, se predice por su efecto farmacológico y es plenamente reversible cuando se suspende el medicamento. Preocupa más el efecto cronotrópico negativo de FTY720 en el corazón, que se ha observado con la primera dosis de este medicamento hasta en 30% de los pacientes. En la mayoría de los enfermos, se recupera la frecuencia cardíaca a la basal en el transcurso de 48 h de la administración de la primera dosis de FTY720, y el resto regresa luego a la cifra basal. El efecto cronotrópico negativo de FTY720 se relaciona probablemente con la presencia de S1P-R en miocitos auriculares humanos, que afecta en consecuencia las vías de señalamiento de S1P. Este efecto puede antagonizarse de modo funcional mediante agonistas del receptor β_1 o con el antagonista del receptor muscarínico *atropina*. Como hecho importante, en pacientes tratados por tiempo prolongado con FTY720 no se afectó el ritmo cardíaco; no obstante, aún es necesario determinar la seguridad de la respuesta a la primera dosis de FTY720 en la frecuencia cardíaca en pacientes con cardiopatía coronaria subyacente.

Anticuerpos

Se han usado anticuerpos policlonales y monoclonales contra antígenos de superficie de linfocitos, para evitar y combatir el rechazo de un órgano trasplantado. Se generan antisueros policlonales por las inyecciones repetidas de timocitos humanos (globulina antitimocítica [*antithymocyte globulin,* ATG]), o contra linfocitos (globulina antilinfocítica [*antilymphocyte globulin,* ALG]) en animales, como caballos, conejos, corderos o cabras y después se purifica la fracción de inmunoglobulina del suero. Los preparados mencionados, a pesar de ser muy eficaces como inmunosupresores, muestran eficacia y toxicidad variables de un lote a otro. El advenimiento de la tecnología de hibridoma para producir anticuerpos monoclonales constituyó un progreso importante en inmunología (Kohler y Milstein, 1975). Con ella es posible elaborar cantidades casi ilimitadas de un solo anticuerpo, con especificidad definida (fig. 52-3). Estos "reactivos" monoclonales han superado los problemas de variabilidad de

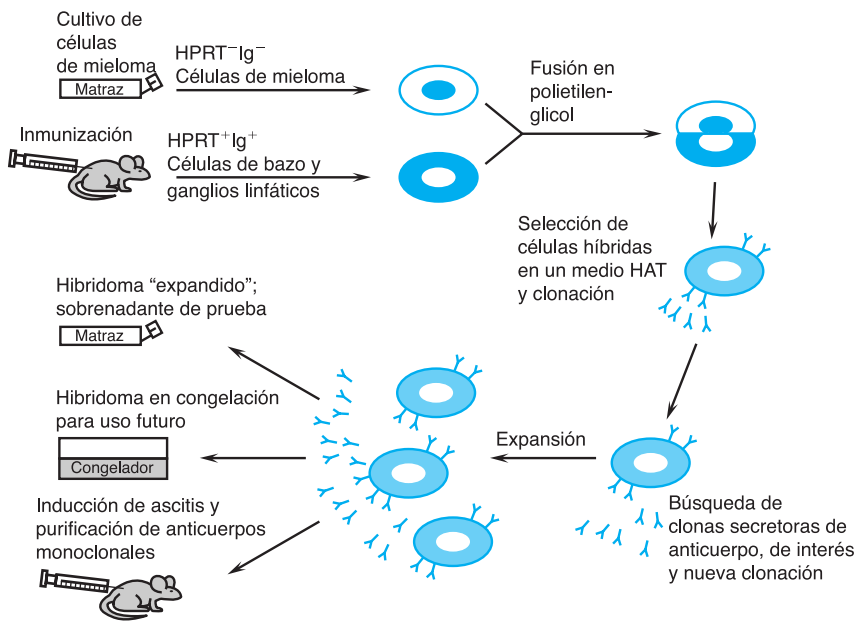


Figura 52-3. ***Generación de anticuerpos monoclonales.*** Los ratones son inmunizados con antígenos elegidos y se les extrae bazo o ganglios linfáticos y se separan las células B. Dichas células se fusionan con un mieloma de células B idóneo, elegido por su incapacidad de proliferar en un medio complementado con hipoxantina, aminopterina y timidina (HAT). Sólo los mielomas que se fusionan con linfocitos B sobreviven en el medio complementado con HAT. Los hibridomas se expanden en cultivo. Los hibridomas de interés (con base en una técnica de "selección" específica) se eligen y clonan por medio de dilución limitante. Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse de manera directa como material sobrenadante o líquido de ascitis, en técnicas experimentales, pero se purifican para uso en seres humanos. HPRT, fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina *(hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase).* (Con autorización de Krensky, 1999.)

la eficacia y efectos tóxicos que surgen con los productos policlonales, pero su especificidad respecto de "blancos" es mucho más limitada. Los anticuerpos monoclonales murinos de primera generación se han sustituido por anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados más recientes que carecen de antigenicidad, tienen semividas prolongadas y pueden mutagenizarse para alterar su afinidad por receptores Fc. En consecuencia, tanto los productos policlonales como los monoclonales tienen un sitio en la terapéutica inmunosupresora.

Globulina antitimocítica. Ésta es una gammaglobulina purificada obtenida del suero de conejos inmunizados con timocitos de seres humanos (Regan *et al.*, 1999). Se le expende en la forma de un producto liofilizado estéril para administración intravenosa después de reconstituirlo con agua estéril.

Mecanismo de acción. La globulina antitimocítica contiene anticuerpos citotóxicos que se ligan a las moléculas de CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 y HLA de clases I y II en las superficies de los linfocitos T de seres humanos (Bourdage y Hamlin, 1995). Los anticuerpos agotan los linfocitos circulantes por citotoxicidad directa (mediada por complemento y por mecanismo celulares), y bloquean la función linfocítica al unirse a moléculas de la superficie de las células y que intervienen en la regulación de su función.

Aplicaciones terapéuticas. La globulina antitimocítica está indicada para inducir inmunosupresión, aunque la indicación aprobada sólo es para el tratamiento de rechazo agudo de trasplante de riñones, en combinación con otros inmunosupresores (Mariat *et al.*, 1998). Los fármacos eliminadores antilinfocíticos (THYMOGLOBULIN, ATGAM y OKT3) no se han valorado de manera rigurosa en estudios clínicos ni aprobado para la inducción de inmunosupresión. Sin embargo, un metaanálisis (Szczech *et al.*, 1997) demostró que la inducción antilinfocítica mejora la supervivencia del injerto. Con frecuencia se administra un curso terapéutico de globulina antitimocítica en pacientes con trasplante renal y retraso de la función del injerto a fin de evitar el tratamiento temprano con los inhibidores de la calcineurina nefrotóxicos y en consecuencia ayuda en la recuperación de la lesión isquémica por reanudación del riego. La dosis que se aconseja en el rechazo agudo de injertos renales es de 1.5 mg/kg/día (durante 4 a 6 h) por 7 a 14 días. Las cifras medias de células T disminuyen alrededor del segundo día de tratamiento. También se utiliza globulina antitimocítica para el rechazo agudo de otros tipos de trasplantes de órganos y la profilaxia de rechazo (Wall, 1999).

Toxicidad. Los anticuerpos policlonales son proteínas xenógenas que causan efectos secundarios mayores, como fiebre y escalofrío con posibilidad de hipotensión. La premedicación con corticosteroides, *acetaminofén*, un antihistamínico, o todos ellos, y la administración del antisuero por venoclisis lenta (durante 4 a 6 h) en un vaso de diámetro grande reducen al mínimo estas reacciones. Puede haber enfermedad del suero y glomerulonefritis; rara vez se observa anafilaxia. Las complicaciones hematológicas son leucopenia y trombocitopenia. Igual que otros inmunosupresores, hay un riesgo mayor de infección y afecciones malignas, en especial cuando se combinan múltiples inmunosupresores. No se han descrito interacciones farmacológicas; se forman anticuerpos anti-ATG, aunque no limiten el uso repetido.

Anticuerpos monoclonales. ***Anticuerpos monoclonales anti-CD3.*** Desde el inicio del decenio de 1980, se han utilizado con gran eficacia en trasplantes en seres humanos anticuerpos dirigidos a la cadena ε de CD3, una molécula trimérica adyacente al receptor de célula T en la superficie de linfocitos T humanos. Aún se utiliza el anticuerpo monoclonal anti-CD3 antihumano de tipo IgG_{2a} murino, muromonab-CD3 (OKT3, ORTHOCLONE OKT3) para revertir los rechazos resistentes a corticosteroides (Cosimi *et al.*, 1981).

Mecanismos de acción. El muromonab-CD3 se liga a CD3, un componente monomórfico del complejo del receptor del linfocito T que interviene en el reconocimiento del antígeno, el envío de señales a células y la proliferación (Hooks *et al.*, 1991). La administración de dicho anticuerpo induce internalización rápida del receptor de célula T y así evita el reconocimiento ulterior del antígeno. Después de administrar el anticuerpo a muy breve plazo surge agotamiento y extravasación de la mayor parte de los linfocitos T, desde la corriente sanguínea y órganos linfoides periféricos, como ganglios linfáticos y bazo. Esta ausencia de linfocitos T detectables en las regiones linfoides corrientes es consecuencia del óbito celular después de activación del complemento, y la muerte celular inducida por la activación y también la marginación de linfocitos T y su cercanía con la pared del endotelio vascular y la redistribución de linfocitos T en órganos no linfoides como los pulmones. Muromonab-CD3 induce también una disminución en la función de los linfocitos T restantes, que se define por la falta de producción de interleucina 2 y la enorme reducción de la generación de citocinas de diverso tipo, quizá con la excepción de las interleucinas 4 y 10.

Aplicaciones terapéuticas. Muromonab-CD3 está indicado para tratar el rechazo agudo de órganos en trasplante (Ortho Multicenter Transplant Study Group, 1985; Woodle *et al.*, 1999; Rostaing *et al.*, 1999). El producto se expende en la forma de una solución estéril que contiene 5 mg por ampolleta. La dosis recomendada es de 5 mg/día (para adultos; pero es menor para niños) en una sola inyección intravenosa que dura menos de 1 min, en un lapso de 10 a 14 días. Las concentraciones de anticuerpo aumentan en los primeros tres días, para estabilizarse. Los linfocitos T circulantes desaparecen de la sangre después de minutos de administrar dicho producto, y reaparecen en un lapso de una semana después de terminar su uso. El uso repetido de muromonab-CD3 ocasiona inmunización del enfermo contra los elementos "determinantes" del anticuerpo murino, y con ello neutraliza y anula su eficacia inmunosupresora (Jaffers *et al.*, 1983). En consecuencia, suele estar contraindicado el tratamiento repetido con muromonab-CD3 u otros anticuerpos monoclonales de ratón. En los últimos cinco años disminuyó de modo sustancial el uso de muromonab-CD3 para inducción y tratamiento de rechazos debido a su toxicidad y la disponibilidad de globulina antitimocítica.

Toxicidad. El principal efecto secundario de la terapéutica anti-CD3 es el "síndrome de liberación de citocinas" (Wilde y Goa, 1996; Ortho Multicenter Transplant Study Group, 1985). Típicamente, el síndrome se inicia 30 min después de la venoclisis del anticuerpo (pero puede ocurrir más tarde) y suele persistir algunas horas. El origen de las propiedades de activación inicial de dicho medicamento es la unión del anticuerpo con el complejo de receptor en la célula T, combinado con el enlace mediado por el receptor Fc (*Fc receptor,* FcR). El síndrome se vincula con mayores cifras séricas de citocinas y se atribuye a ellas (incluidos el factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor,* TNF] α, IL-2, IL-6 e interferón γ), liberadas por linfocitos T, monocitos o ambos tipos de célula, activadas. En algunos estudios, se ha demostrado que el origen principal de tal efecto tóxico (Herbelin *et al.*, 1995) ha sido la producción de la citocina factor de necrosis tumoral α. Los síntomas suelen ser más graves con la primera dosis; con las subsecuentes disminuye la frecuencia y gravedad. Las manifestaciones clínicas comunes son fiebre alta, escalofrío/rigidez, dolor de cabeza, temblor, náusea/vómito, diarrea, dolor abdominal, malestar, mialgias, artralgias y debilidad generalizada. Las molestias menos comunes comprenden reacciones cutáneas y trastornos cardiorrespiratorios y del sistema nervioso central (SNC), que incluyen meningitis aséptica. Se han descrito edema pulmonar grave potencialmente letal, síndrome apneico agudo, colapso cardiovascular, paro cardíaco y arritmias.

La administración de glucocorticoides antes de inyectar muromonab-CD3 evita la liberación de citocinas y reduce de modo considerable las reacciones a la primera dosis y en la actualidad es un procedimiento estándar. Antes de la terapéutica, también es necesario vigilar con cuidado el estado de volumen de los pacientes; en enfermos que reciben su primera de varias dosis de este tratamiento deben administrarse previamente esteroides y otros medicamentos y hay que tener a disposición inmediata una instalación para reanimación plenamente competente.

Otras toxicidades relacionadas con la terapéutica anti-CD3 son anafilaxia y las infecciones y neoplasias usuales relacionadas con la terapéutica inmunosupresora. Se ha observado rechazo "de rebote" cuando se suspende el tratamiento con muromonab-CD3 (Wilde y Goa, 1996). Las terapéuticas anti-CD3 pueden limitarse por anticuerpos antiidiotípicos o antimurinos en el receptor.

Anticuerpos anti-CD3 de la nueva generación. En fecha reciente se han obtenido anticuerpos monoclonales anti-CD3 modificados genéticamente, que han sido "humanizados" para llevar al mínimo la aparición de reacciones antianticuerpos y mutados para evitar la unión a FcR (Friend *et al.*, 1999). Las bases teóricas para la obtención de esta nueva generación de anticuerpos monoclonales anti-CD3 es que pueden inducir inmunorregulación selectiva en ausencia de efectos tóxicos vinculados con la administración de anticuerpos monoclonales corrientes anti-CD3. En estudios iniciales en seres humanos, un anticuerpo monoclonal anti-CD3 humanizado que no se ligó a FcR revirtió el rechazo agudo del aloinjerto de riñón en ausencia del síndrome de liberación de citocinas con la primera dosis (Woodle *et al.*, 1999). Está en fase de valoración la eficacia clínica de estos medicamentos en las enfermedades autoinmunitarias (Herold *et al.*, 2002).

Anticuerpos antirreceptor de IL-2 (anti-CD25). Por medio de técnicas de DNA recombinante (Wiseman y Faulds, 1999) se han obtenido anticuerpos monoclonales quiméricos hechos de IgG_1 humana/región que determina la complementariedad (*complementarity-determining region,* CDR), de origen murino humanizados como el daclizumab (ZENAPAX) y el basiliximab (SIMULECT), un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano. El anticuerpo daclizumab compuesto consiste en dominios humanos constantes (90%) de IgG_1 y regiones estructurales variables del anticuerpo contra el mieloma Eu y CDR murino (10%) del anticuerpo contra Tac.

Mecanismo de acción. Daclizumab tiene una afinidad un poco más baja que basiliximab, pero una semivida más prolongada (20 días). No se comprende por completo el mecanismo de acción exacto de los mAb anti-CD25 pero probablemente resulta de la unión de mAb anti-CD25 al receptor IL-2 en la superficie de células T activadas, pero no en reposo (Vincenti *et al.*, 1998; Amlot *et al.*, 1995). La eliminación importante de células T no tiene un sitio importante en el mecanismo de acción de estos anticuerpos monoclonales (mAb). Sin embargo, es posible que otros mecanismos de acción medien el efecto de estos anticuerpos. En un estudio de pacientes tratados con daclizumab, hubo una disminución moderada de linfocitos circulantes teñidos con 7G7, un anticuerpo conjugado con fluoresceína que une un epítopo de cadena α diferente al que reconoce y une daclizumab (Vincenti *et al.*, 1998). Se obtuvieron resultados semejantes en estudios con basiliximab (Amlot *et al.*, 1995). Estos hallazgos indican que el tratamiento con mAb anti-IL-2R da por resultado una disminución relativa de la expresión de la cadena α, sea por eliminación de linfocitos recubiertos o modulación de la cadena α secundaria a disminución de la expresión o aumento de la eliminación. También hay pruebas recientes que indican que el anticuerpo anti-CD25 puede reducir la cadena β.

Aplicaciones terapéuticas. Los anticuerpos monoclonales antirreceptor IL-2 se utilizan para profilaxia del rechazo agudo de órganos en pacientes adultos. Hay dos preparados anti-IL-2R para uso en trasplantes clínicos: daclizumab y basiliximab (Vincenti *et al.*, 1998; Nashan *et al.*, 1999). En estudios clínicos fase III se administró daclizumab en cinco dosis (1 mg/kg por vía intravenosa durante 15 min en 50 a 100 ml de solución salina normal) comenzando de inmediato en el preoperatorio y después a intervalos bisemanales. La semivida del daclizumab fue de 20 días y produjo saturación de IL-2Rα en linfocitos circulantes hasta 120 días luego del trasplante. En estos estudios clínicos se utilizó daclizumab con regímenes de sostén de inmunosupresión (ciclosporina, azatioprina y esteroides; ciclosporina y esteroides). Luego, se utilizó con éxito daclizumab con un régimen de sostén de triple terapéutica, con ciclosporina o tacrolimús, esteroides y sustitución de azatioprina por mofetilo de micofenolato (*mycophenolate mofetil,* MMF) (Ciancio *et al.*, 2003; Pescovitz *et al.*, 2003). En estudios clínicos fase III se administró basiliximab en dosis fija de 20 mg en el preopera-

torio y los días cero y cuatro después del trasplante (Nashan *et al.,* 1997; Kahan *et al.,* 1999a). Este régimen de basiliximab originó una concentración de ≥0.2 μg/ml, suficiente para saturar IL-2R en linfocitos circulantes durante 25 a 35 días después del trasplante. La semivida de este fármaco fue de siete días. En los estudios clínicos fase III se utilizó basiliximab con un régimen de sostén que consistió en ciclosporina y prednisona. En un estudio clínico aleatorio, basiliximab fue seguro y eficaz cuando se utilizó en un régimen de sostén que consistió en ciclosporina, MMF y prednisona (Lawen *et al.,* 2000).

En la actualidad no existe un marcador o una prueba para vigilar la eficacia de la terapéutica anti-IL-2R. La saturación de la cadena α en linfocitos circulantes durante la terapéutica con mAb anti-IL-2R no predice rechazo. La duración del bloqueo de IL-2R con basiliximab fue similar en pacientes con crisis agudas de rechazo o sin ellos (34 ± 14 días comparado con 37 ± 14 días, media + desviación estándar [*standard deviation,* SD]) (Kovarik *et al.,* 1999). En otro estudio clínico con daclizumab, se encontró que los pacientes con rechazo agudo tenían linfocitos circulantes y en el injerto con IL-2R saturados (Vincenti *et al.,* 2001). Una posible explicación es que en pacientes con rechazo a pesar del bloqueo anti-IL-2R éste se lleva a cabo por un mecanismo que deriva la vía de IL-2 debido a la redundancia de receptor citocina-citocina (es decir, IL-7, IL-15).

Toxicidad. Con estos anticuerpos no se ha observado el síndrome de liberación de citocinas, pero puede haber reacciones anafilácticas. Aunque es posible que se presenten trastornos linfoproliferativos e infecciones por oportunistas igual que con los agentes antilinfocíticos eliminadores, la incidencia atribuida al tratamiento anti-CD25 al parecer es notablemente baja. No se han descrito interacciones farmacológicas importantes con anticuerpos antirreceptor IL-2 (Hong y Kahan, 1999).

Campath-1H. *Campath-1H* (ALEMTUZUMAB) es un mAb humanizado aprobado para uso en leucemia linfocítica crónica. El anticuerpo se dirige a CD52, una glucoproteína que se expresa en linfocitos, monocitos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales. En consecuencia, el fármaco causa linfólisis extensa induciendo apoptosis de las células blanco. Ha adquirido cierto uso en trasplantes renales porque produce eliminación prolongada de células T y B y permite minimizar el fármaco. No se dispone de estudios con testigos grandes de la eficacia o seguridad. Aunque los resultados a corto plazo son prometedores, se requiere más experiencia clínica antes de aceptar a Campath-1H en el arsenal clínico en trasplantes.

Reactivos anti-TNF. *Infliximab.* Este medicamento (REMICADE) es un anticuerpo monoclonal contra TNF-α, de forma quimérica, que contiene una región humana constante y otra murina variable. Se liga ávidamente al factor de necrosis tumoral α y evita que las citocinas se unan a sus receptores.

Los pacientes con artritis reumatoide tienen valores altos de TNF-α en sus articulaciones, en tanto que quienes padecen enfermedad de Crohn tienen concentraciones altas de TNF-α en sus heces. En un estudio clínico, infliximab aunado a metotrexato mejoró los signos y síntomas de artritis reumatoide más que el metotrexato solo. Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que no respondieron a los otros tratamientos con inmunosupresores también mejoraron cuando se trataron con infliximab, incluidos quienes presentaron fístulas relacionadas con la enfermedad de Crohn. Infliximab se aprobó en Estados Unidos para la terapéutica de síntomas de artritis reumatoide y se utiliza combinado con metotrexato en pacientes que no responden a este último solo. El infliximab también se aprobó para tratar síntomas de enfermedad de Crohn moderada a grave en pacientes que no respondieron a la terapéutica ordinaria y en el tratamiento para reducir el número de fístulas con drenaje en pacientes con enfermedad de Crohn (*véase* cap. 38). Alrededor de uno de seis pacientes que reciben infliximab tiene una reacción a la venoclisis que se caracteriza por fiebre, urticaria, hipotensión y disnea en el transcurso de 1 a 2 h de administrar el anticuerpo. También ha habido infecciones importantes en enfermos tratados con infliximab, con mayor frecuencia de vías respiratorias superiores y urinarias. Se publicó el desarrollo de anticuerpos antinucleares, y rara vez un síndrome parecido a lupus, después del tratamiento con infliximab.

Aunque no es un anticuerpo monoclonal, el *etanercept* (ENBREL) se relaciona mecanísticamente con el infliximab porque también se dirige a TNF-α. El etanercept contiene la porción de unión del ligando de un receptor humano de TNF-α fusionado a la porción Fc de IgG_1 humana y se une a TNF-α e impide que interactúe con sus receptores. Se ha aprobado en Estados Unidos para tratar los síntomas de artritis reumatoide en personas que no han mejorado con otros tratamientos. El etanercept puede utilizarse en combinación con metotrexato en sujetos que no han mejorado de manera adecuada con este último fármaco solo. Como ocurre con el infliximab, se han observado infecciones graves después del uso de etanercept. Ha habido reacciones en el sitio de la inyección (eritema, prurito, dolor e hinchazón) en más de 33% de personas tratadas con etanercept.

El *adalimumab* (HUMIRA) es otro producto anti-TNF para uso intravenoso. Este anticuerpo monoclonal IgG_1 humano recombinante se desarrolló mediante la tecnología de exhibición de fago y está aprobado para utilizarse en artritis reumatoide.

Inhibición de LFA-1. *Efalizumab* es un mAb IgG_1 humanizado dirigido a la cadena CD11a de LFA-1 (antígeno asociado con la función de linfocitos *[lymphocyte function associated antigen]*). Se une a LFA-1 y previene la interacción LFA-1-ICAM (molécula de adherencia intercelular *[intercellular adhesion molecule]*) para bloquear la adherencia, el transporte y la activación de células T (Arnaout, 1990). La terapéutica anterior al trasplante con anti-CD11a prolongó la supervivencia de aloinjertos murinos de piel y corazón y aloinjertos de corazón de mono (Nakakura *et al.,* 1996). En un estudio clínico multicéntrico, aleatorio, un mAb anti-ICAM-1 (ENLIMOMAB) murino no redujo la tasa de rechazo agudo ni mejoró la función tardía del injerto de trasplantes

renales de cadáver (Salmela *et al.*, 1999). Es posible que ello se debiera a la naturaleza murina del mAb o la redundancia de las moléculas de adherencia intercelular (ICAM). Efalizumab también se aprobó para pacientes con psoriasis. En un estudio clínico multicéntrico abierto fases I/II, de múltiples dosis, con dosis variables, se administró dicho fármaco (dosis de 0.5 o 2 mg/kg) por vía subcutánea durante 12 semanas después de trasplante renal (Vincenti *et al.*, 2001). Las dos dosis disminuyeron la incidencia de rechazo agudo. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos demostraron que efalizumab produjo saturación y 80% de modulación de CD11a en el transcurso de 24 h del tratamiento. En un subgrupo de 10 pacientes que recibieron la dosis más alta (2 mg/kg) con dosis completa de ciclosporina, MMF y esteroides, tres pacientes presentaron enfermedades linfoproliferativas después del trasplante. Si bien al parecer efalizumab es un inmunosupresor eficaz, quizá sea mejor utilizarlo en una dosis más baja con un régimen inmunosupresor que ahorra inhibidores de calcineurina.

TOLERANCIA

La inmunosupresión conlleva riesgos de infecciones por oportunistas y neoplasias consecutivas. Por ello, el objetivo final de la investigación en trasplantes de órgano y enfermedades autoinmunitarias sería inducir y conservar la tolerancia inmunitaria, que es el estado activo de falta de reacción específica a un antígeno (Clayberger y Krensky, 1994; Hackett y Dickler, 1999). Si se lograra la tolerancia, constituiría una cura verdadera de los cuadros expuestos en párrafos anteriores, sin los efectos adversos de los inmunosupresores comentados. Los inhibidores de calcineurina evitan la inducción de tolerancia en algunos modelos preclínicos, aunque no en todos (Wood, 1991; Van Parijs y Abbas, 1998). A diferencia de ello, en los mismos modelos el sirolimús no impidió la tolerancia y de hecho en algunos casos estimuló su inducción (Li *et al.*, 1998). Otros planes son promisorios y novedosos, y están en fase de evaluación en investigaciones en seres humanos. Los planes mencionados son aún de índole experimental, razón por la cual se expondrán sólo de manera somera en este capítulo.

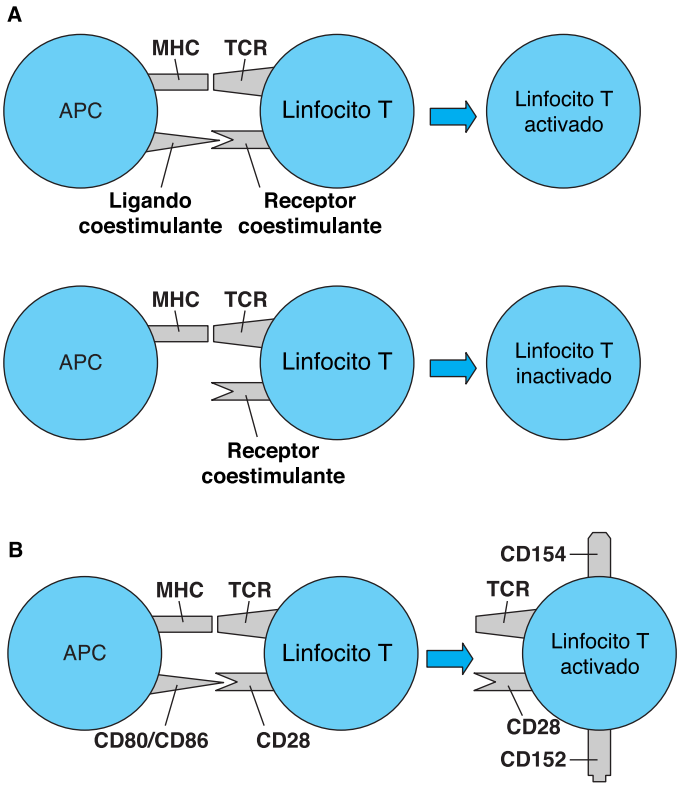


Figura 52-4. ***Coestimulación. A,*** Se necesitan dos señales para activar el linfocito T. La señal 1 pasa a través del receptor de dicho linfocito (receptor de células T, TCR) y la señal 2 lo hace a través de un par de receptor/ligando coestimulante. Se necesitan más señales para activar el linfocito mencionado. La señal 1, en caso de no haber señal 2, origina un linfocito T inactivado. ***B,*** Una vía coestimulante importante comprende CD28 en el linfocito T y B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) en la célula presentadora de antígeno (APC). Una vez activado el linfocito T, expresa moléculas coestimulantes adicionales. CD152 es un ligando de CD40 que interactúa con dicho receptor (CD40) como par coestimulante. CD154 (CTLA4) interactúa con CD80 y CD86 para aplacar o minusregular una respuesta inmunitaria. Están en fase de valoración como posibles agentes terapéuticos anticuerpos anti-CD80, CD86 y CD152. También se ha estudiado como posible agente terapéutico CTLA4-Ig, proteína quimérica compuesta de una parte de molécula de inmunoglobulina y otra parte de CD154. (Con autorización de Clayberger y Krensky, 2001.)

Bloqueo coestimulante

La inducción de respuestas inmunitarias específicas por parte de linfocitos T obliga a contar con dos señales: una señal específica de antígeno *a través del* receptor de linfocito T, y otra complementaria o coestimulante que generan las moléculas como CD28 en el linfocito T, que interactúa con CD80 y CD86 en la célula presentadora de antígeno (fig. 52-4) (Khoury *et al.*, 1999). Datos de estudios preclínicos han indicado que la inhibición de la señal coestimulante induce tolerancia (Larsen *et al.*, 1996; Kirk *et al.*, 1997). Entre los planes experimentales para inhibir la coestimulación está el uso de la molécula de proteína de fusión, de tipo recombinante, CTLA4Ig, y anticuerpos monoclonales anti-CD80, CD86 o ambos receptores. Los anticuerpos h1F1 y h3D1 son anti-CD80 humanizados y mAb anti-CD86, respectivamente. *In vitro*, se demostró que h1F1 y h3D1 bloquean la proliferación de células T dependientes de CD28 y disminuyen las reacciones de linfocitos mixtos. Estos mAb deben utilizarse en tándem, ya que CD80 o CD86 es suficiente para estimular células T *por la vía de* CD28. En primates no humanos, mAb anti-CD80 y CD86 fueron eficaces en trasplante renal, sea en monoterapia o combinados con esteroides o ciclosporina (Kirk *et al.*, 2001; Ossevoort *et al.*, 1999), pero no indujeron una tolerancia durable. Se llevó a cabo un estudio fase I de h1F1 y h3D1 en receptores de trasplante renal en pacientes que recibieron tratamiento de sostén que consistió en ciclosporina, mofetilo de micofenolato y esteroides (Vincenti, 2002). Si bien aún no se publican los resultados de este estudio, los datos preliminares al parecer muestran que estos mAb son seguros y quizás eficaces.

El CTLA4Ig contiene la región de unión de CTLA4, que es un homólogo CD28 y la región constante de la IgG_1 humana. Inhibe competi-

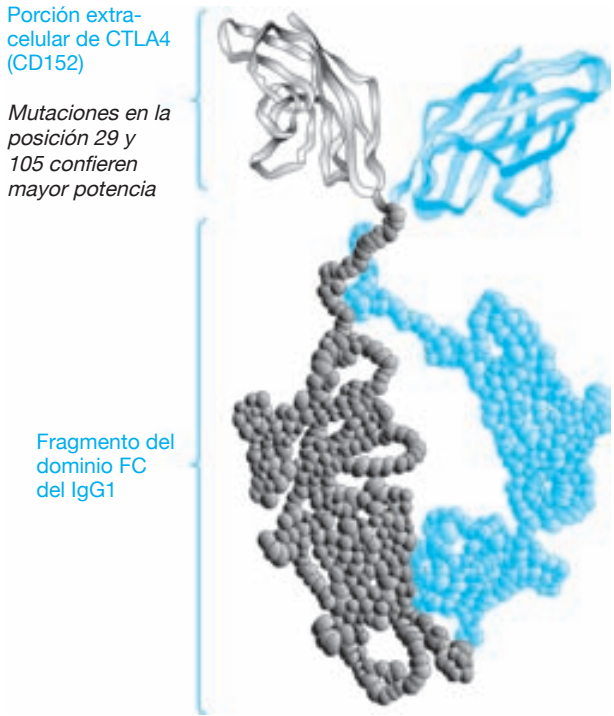


Figura 52-5. ***Estructura de LEA29Y, un congénere de CLTA41g.*** Para detalles, *véanse* el texto y la figura 52-4.

tivamente CD28. Múltiples estudios en animales confirmaron la eficacia de CTLA4Ig para inhibir respuestas aloinmunitarias, dando por resultado éxito en el trasplante de órganos. En fecha más reciente, se demostró que CTLA4Ig es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, fue menos eficaz cuando se utilizó en modelos de primates no humanos de trasplante renal. LEA29Y (*véase* figura 52-5) es una CTLA4Ig de segunda generación con dos sustituciones de aminoácidos. LEA29Y tiene una afinidad más alta por CD80 (el doble) y CD86 (cuádruple) que produce un incremento 10 veces mayor de la potencia *in vitro* comparada con CTLA4Ig. Estudios preclínicos de trasplante renal en primates no humanos demostraron que LEA29Y no induce tolerancia pero prolonga la supervivencia del injerto. El LEA29Y (administrado por vía intravenosa cada cuatro a ocho semanas) se encuentra en estudios clínicos en regímenes de inmunosupresión sin inhibidor de calcineurina.

Una segunda vía coestimulante incluye la interacción de CD40 en células T activadas con ligando CD40 (CD154) en células B, endotelio, células presentadoras de antígeno, o todos ellos (figura 52-4). Entre las supuestas actividades del tratamiento con anticuerpo anti-CD154 se encuentra el bloqueo de la expresión B7 inducido por activación inmunitaria. Se han utilizado dos anticuerpos monoclonales anti-CD154 humanizados en estudios clínicos en trasplante renal y enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, se detuvo el desarrollo de estos anticuerpos por sucesos tromboembólicos concomitantes. Un método alternativo para bloquear la vía CD154-CD40 es dirigirse a CD40 con anticuerpos monoclonales.

Quimera de células donadas

Otro método promisorio es la inducción de quimeras (coexistencia de células de dos líneas genéticas en una sola persona) por algunos de los métodos que en primer lugar disminuyen o eliminan la función inmunitaria en el receptor, por medio de radiación ionizante, fármacos como ciclofosfamida, tratamiento con anticuerpos, o alguna combinación de estas modalidades para así contar con una nueva fuente de función inmunitaria por transferencia adoptiva (transfusión) de células madre de médula ósea o hematopoyéticas (Starzl *et al.*, 1997; Fuchimoto *et al.*, 1999; Spitzer *et al.*, 1999; Hale *et al.*, 2000). Una vez reconstituida la función inmunitaria, el receptor ya no reconoce a los nuevos antígenos "aportados" durante un periodo crítico, como "no propios". La tolerancia mencionada es duradera y muestra menor posibilidad de presentar complicaciones por el uso de inhibidores de calcineurina. Los planes más promisorios en este terreno han sido las terapéuticas que estimulan la aparición de una quimera mixta o macroquimera, en que están en la circulación células donadas en número importante, pero algunas técnicas de microquimera han sido promisorias en la obtención de la falta de reactividad a largo plazo (anergia).

Antígeno leucocítico humano soluble

Antes de contar con la ciclosporina, se observó que las transfusiones de sangre mejoraban los resultados en personas que habían recibido riñón en trasplante (Opelz y Terasaki, 1978). Los datos en cuestión fueron el punto de partida para elaborar métodos de transfusión con especificidad hacia el donante, que mejoraban los resultados de estas técnicas (Opelz *et al.*, 1997). Sin embargo, una vez que se pudo contar con la ciclosporina, perdieron vigencia los efectos de las transfusiones de sangre, tal vez por la eficacia de dicho fármaco para bloquear la activación de linfocitos T. A pesar de ello, es irrefutable la existencia de un efecto de inducción-tolerancia de las transfusiones. Es posible que tal efecto se haya debido a moléculas de antígeno leucocítico humano (HLA) en la superficie de las células, o en forma soluble. En fecha reciente, se ha demostrado que HLA soluble y péptidos que corresponden a las secuencias lineales de tales moléculas inducen tolerancia inmunitaria en modelos animales, *por* muy diversos mecanismos (Murphy y Krensky, 1999).

Antígenos

Antígenos específicos suministrados en diversas formas (por lo general en la de péptidos) inducen tolerancia inmunitaria en modelos preclínicos de diabetes, artritis y esclerosis múltiple. Están en marcha investigaciones de tales planes en los seres humanos. El último decenio fue testigo de una revolución en los conocimientos de las bases de la tolerancia inmunitaria. Se sabe con certeza que la unión del complejo antígeno/complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en el complejo del receptor de célula T/CD3 con señales coestimulantes solubles y unidas a la membrana desencadena una cascada de señales que culminan en la inmunidad "productiva" o útil. Además, la respuesta inmunitaria también es regulada por diversas señales negativas que controlan la supervivencia y la expansión celular. Por primera vez estudios *in vitro* y preclínicos *in vivo* señalaron que un operador puede inhibir de manera selectiva respuestas inmunitarias a antígenos específicos, sin los efectos tóxicos concomitantes de las terapéuticas inmunosupresoras actuales (Van Parijs y Abbas, 1998). Los nuevos conocimientos han traído consigo la posibilidad enorme de contar con inmunoterapias específicas para tratar el enorme conjunto de trastornos inmunitarios, desde la autoinmunidad hasta el rechazo de trasplantes. Estas nuevas terapéuticas aprovecharán la combinación de fármacos "que actúan selectivamente" en las señales primarias mediadas por receptores de células T, al bloquear las interacciones con los receptores en la superficie celular o inhibir las transducciones incipientes de señales. Los fármacos se combinarán con otras modalidades que bloqueen de manera eficaz la coestimulación, para evitar la expansión de las células y la diferenciación de aquellas que han estado expuestas al antígeno, en tanto se conserva un medio no inflamatorio.

INMUNOESTIMULACIÓN

Principios generales

A diferencia de los inmunosupresores que inhiben la respuesta inmunitaria en el rechazo de un órgano trasplantado y la autoinmunidad, se han obtenido y estudiado muy pocos inmunoestimulantes que pudieran ser aplicados a situaciones como infecciones, inmunodeficiencia o cáncer. Entre los principales problemas con tales productos están los efectos generalizados, por un lado, o su escasa eficacia, por el otro.

Inmunoestimulantes

Levamisol. Éste (ERGAMISOL) se sintetizó originalmente como antihelmíntico, pero al parecer "restauraba" la función inmunitaria disminuida de los linfocitos B y T, monocitos y macrófagos. Su única indicación clínica es como coadyuvante, junto con 5-fluorouracilo, después de la extirpación quirúrgica del cáncer del colon en etapa C de Dukes (Moertel *et al.*, 1990; Figueredo *et al.*, 1997). Su uso se ha vinculado a veces con agranulocitosis letal.

Talidomida. Ésta (THALOMID) ha tenido gran renombre por haber originado defectos congénitos graves y letales cuando se administró a embarazadas (Smithells y Newman, 1992; Lary *et al.*, 1999). Por la razón mencionada, se le obtiene sólo bajo un programa de distribución restringida y la puede recetar y proporcionar únicamente un médico con licencia especial que sepa de los peligros de teratogenia si se utiliza durante el embarazo. *La talidomida nunca debe suministrarse a mujeres embarazadas o que pueden embarazarse en el lapso en que la reciben.* Sin embargo, está indicada para tratar personas con eritema nodular leproso (Sampaio *et al.*, 1993) (*véase* cap. 47) y también se usa en trastornos como el mieloma múltiple. No se ha dilucidado su mecanismo de acción (Tseng *et al.*, 1996). Sus efectos inmunitarios varían de modo sustancial en diversas situaciones. Por ejemplo, se ha señalado que la talidomida disminuye TNF-α circulante en personas con eritema nodular leproso, pero lo incrementa en sujetos seropositivos para VIH (Jacobson *et al.*, 1997). Como otra posibilidad, se ha sugerido que este fármaco afecta la angiogénesis (Miller y Stromland, 1999). El efecto que dicho fármaco tiene contra TNF-α ha hecho que se le estudie para tratar la artritis reumatoide grave y resistente (Keesal *et al.*, 1999).

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). El BCG de bacilos vivos (TICE BCG, THERACYS) es un bacilo de la cepa *Mycobacterium bovis* de Calmette y Guérin de bacilos vivos atenuados. Induce una reacción granulomatosa en el sitio de su administración. El preparado comentado muestra actividad contra tumores, por mecanismos no explicados, y está indicado para tratamiento y profilaxia del carcinoma *in situ* de la vejiga y con fin profiláctico en los tumores papilares en etapas Ta, T1 o ambas, de tipo primario o recurrente después de extirpación transuretral (Morales *et al.*, 1981; Paterson y Patel, 1998; Patard *et al.*, 1998). Entre los efectos adversos están hipersensibilidad, choque, escalofríos, fiebre, malestar general y enfermedad por complejos inmunitarios.

Citocinas recombinantes. ***Interferones.*** Los interferones (alfa, beta y gamma) fueron identificados originalmente por su actividad antivírica, pero también muestran acciones inmunomoduladoras importantes (Johnson *et al.*, 1994; Tilg y Kaser, 1999; Ransohoff, 1998). Se ligan a receptores específicos en la superficie celular y ello desencadena una serie de fenómenos intracelulares: inducción de algunas enzimas, inhibición de la proliferación celular e intensificación de las actividades inmunitarias, que incluyen una mayor fagocitosis por macrófagos y amplificación de la citotoxicidad específica por parte de linfocitos T (Tompkins, 1999). El *interferón alfa-2b* recombinante (IFN-alfa-2, INTRON A) se obtiene por expresión recombinante, de *Escherichia coli.* Es miembro de una familia de proteínas pequeñas naturales cuyo peso molecular va de 15 000 a 27 600 daltones, producidas y secretadas por células en reacción a virosis y otros inductores. El interferón alfa-2b está indicado en el tratamiento de diversos tumores, entre ellos leucemia por tricoleucocitos, melanoma maligno, linfoma folicular y sarcoma de Kaposi que surge en el SIDA (Punt, 1998; Bukowski, 1999; Sinkovics y Horvath, 2000). También está indicado en enfermedades infecciosas, hepatitis crónica B y condilomas acuminados. Además, algunos preparados se expenden en combinación con *ribavirina* (REBETRON) para tratar la hepatitis C crónica en personas con función hepática compensada, que no habían recibido interferón alfa-2b o que tuvieron recurrencia después de administrar este producto (Lo Iacono *et al.*, 2000). Entre los efectos adversos más frecuentes después de proporcionar el interferón alfa-2b están síntomas similares a los del resfriado, que comprenden fiebre, escalofríos y cefalea. Otros efectos adversos menos frecuentes son situaciones anormales en el aparato cardiovascular (hipotensión, arritmias y, en raras ocasiones, miocardiopatía e infarto de miocardio) y en el sistema nervioso central (depresión, confusión).

El *interferón gamma-1b* (ACTIMMUNE) es un polipéptido recombinante que difiere de otros interferones en que activa los fagocitos y genera en su interior metabolitos de oxígeno que son tóxicos para diversos microorganismos. Su uso está indicado para disminuir la frecuencia e intensidad de infecciones graves que surgen en enfermedades granulomatosas crónicas. Entre las reacciones adversas que origina a veces están fiebre, cefalea, exantema, fatiga, molestias gastrointestinales, anorexia, pérdida de peso, mialgias y depresión.

El *interferón beta-1a* (AVONEX, REBIF), una glucoproteína recombinante de 166 aminoácidos y el *interferón beta-1b* (BETASERON), es una proteína recombinante de 165 aminoácidos, y ambos poseen propiedades antivíricas e inmunomoduladoras. En Estados Unidos han sido aprobados por la FDA para tratar la esclerosis múltiple recurrente y la modalidad recurrente-remitente, y así aminorar la frecuencia de exacerbaciones clínicas (*véase* más adelante en este capítulo). No se ha identificado el mecanismo de su acción en la enfermedad mencionada. Entre los efectos adversos más frecuentes que ocasiona están los síntomas similares a resfrío (fiebre, escalofríos, mialgia), y reacciones en el sitio de su inyección.

En el capítulo 49 se incluyen mayores comentarios sobre estos interferones y otros en el tratamiento de enfermedades por virus.

Interleucina 2. La interleucina 2 recombinante humana *(aldesleukin,* PROLEUKIN; des-alanil-1, serina, 125, IL-2 humana) es producida por técnicas de DNA recombinante en *E. coli* (Taniguchi y Minami, 1993). La forma recombinante

difiere del producto original (IL-2), en que no está glucosilada, no posee una alanina amino terminal y muestra, en vez de cisteína en el aminoácido 125, una serina (Doyle *et al.*, 1985). La potencia del preparado se expresa en Unidades Internacionales (UI) en un método de proliferación de linfocitos, de modo que 1.1 mg de proteína de IL-2 recombinante equivalen a 18 millones de UI. La aldesleucina muestra las siguientes actividades biológicas *in vitro*, propias de IL-2 original: intensificación de la proliferación de linfocitos y de líneas celulares que dependen de IL-2; intensificación de la actividad citotóxica y citolítica mediada por linfocitos, e inducción de la actividad de interferón γ (Winkelhake *et al.*, 1990; Whittington y Faulds, 1993). La administración *in vivo* de aldesleucina a animales origina múltiples efectos inmunitarios que dependen de su dosis. Se advierte activación profunda de la inmunidad de tipo celular, con linfocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y liberación de citocinas múltiples (TNF, IL-1, interferón γ). La aldesleucina está indicada en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico y el melanoma de los adultos. La administración de esta interleucina ha ocasionado graves efectos tóxicos en aparato cardiovascular que son consecuencia del síndrome de "fuga" o derrame capilar, en que hay pérdida del tono vascular y salida de proteínas plasmáticas y líquidos hacia el espacio extravascular. Pueden surgir hipotensión, disminución del riego de órganos y muerte. También el tratamiento de aldesleucina ha conllevado un mayor peligro de infección diseminada, al disminuir la función de neutrófilos.

Inmunización

La inmunización (vacunación) puede ser activa o pasiva. La primera entraña la estimulación con un antígeno, para que surjan defensas inmunitarias, contra una exposición futura. La segunda o pasiva incluye administrar anticuerpos preformados a una persona que estuvo ya expuesta o a punto de estarlo, a un antígeno.

Vacunas. La inmunización activa o vacunación entraña la administración de un antígeno en formas, como microorganismos enteros muertos, atenuados vivos o una proteína o péptido específico que es componente de dichos microorganismos. A menudo se necesitan dosis de refuerzo, en particular cuando se utilizan como inmunógenos microorganismos muertos (inactivados). En Estados Unidos, la vacunación ha desterrado o disminuido de manera neta la frecuencia de diversas infecciones de gran trascendencia, como difteria, sarampión, parotiditis, tos ferina, rubéola, tétanos y la causada por *Haemophilus influenzae* tipo b y neumococo (Dorner y Barrett, 1999; The National Vaccine Advisory Committee, 1999).

Las investigaciones con vacunas se han centrado en enfermedades infecciosas, pero se está en el umbral de una nueva generación de estos productos, con acción contra cánceres o enfermedades autoinmunitarias específicas (Lee *et al.*, 1998; Del Vecchio y Parmiani, 1999; Simone *et al.*, 1999). Dado que de manera óptima los linfocitos T son activados por péptidos y ligandos coestimulantes que aparecen en células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells*, APC), un plan de vacunación ha incluido inmunizar pacientes con APC que expresan un antígeno tumoral. En la primera generación de vacunas antineoplásicas se utilizaron células completas de cáncer o lisados de células tumorales como fuente de antígenos, en combinación con diversos coadyuvantes, y dependían de APC del hospedador para "procesar" y presentar los antígenos oncoespecíficos (Sinkovics y Horvath, 2000). Las vacunas anticancerosas comentadas originaron a veces reacciones clínicas y han sido objeto de pruebas en investigaciones prospectivas en seres humanos. La segunda generación de vacunas contra el cáncer utilizó las APC específicas incubadas *ex vivo* con antígeno o transducidas para expresar el antígeno y más adelante introducidas de nuevo a los pacientes. En animales de laboratorio, la inmunización con células dendríticas impulsada previamente con péptidos restringidos en MHC clase I derivados de antígenos específicos de tumor originó respuestas notables de linfocitos T citotóxicos antitumorales e inmunidad protectora tumoral (Tarte y Klein, 1999). Por último, innumerables estudios han indicado la eficacia de las vacunas a base de DNA en modelos de animales pequeños y grandes, de enfermedades infecciosas y cáncer (Lewis y Babiuk, 1999; Liljegvist y Stahl, 1999). La ventaja de las vacunas a base de DNA en comparación con las que utilizan péptidos es que permite la generación de proteínas completas que logran la selección de determinantes en el hospedador, sin tener que restringir la inmunización a pacientes que poseen alelos de HLA específicos. Sin embargo, un problema no resuelto de inocuidad con esta técnica es la posibilidad de integrar DNA de plásmido en el genoma del hospedador, y con ello la posibilidad de desorganizar genes importantes, lo cual ocasionaría mutaciones fenotípicas o carcinogenicidad. Un plan final para generar o intensificar respuestas inmunitarias contra antígenos específicos incluiría infectar células con virus recombinantes que codifiquen el antígeno proteínico de interés. Se han utilizado para este fin tipos diferentes de vectores víricos que infectan células de mamíferos, como los de vaccinia, viruela aviar *(avipox)*, lentivirus o adenovirus.

Inmunoglobulina. La inmunización pasiva está indicada cuando la persona muestra deficiencia de anticuerpos, por inmunodeficiencia congénita o adquirida; en el caso de una persona con alto riesgo, que esté expuesta a un agente y no haya tiempo suficiente para inmunización activa (sarampión, rabia, hepatitis B), o cuando existe ya una enfermedad, pero puede ser aplacada por medio de anticuerpos pasivos (botulismo, difteria, tétanos). La inmunización pasiva se logra con diferentes productos (cuadro 52-2). Con base en las indicaciones clínicas, cabe utilizar inmunoglobulinas inespecíficas u otras altamente específicas. La protección obtenida suele durar uno a tres meses. La inmunoglobulina se obtiene de plasma de muchos adultos, por un método de fraccionamiento con alcohol. Incluye en gran medida IgG (95%), y su uso está indicado en trastornos por deficiencia de anticuer-

Cuadro 52-2
Preparados elegidos de inmunoglobulinas (nombres comerciales)

Inmunoglobulinas intravenosas	BAYGAM
	GAMMAGARD S/D
	GAMMAR-P.I.V.
	IVEEGAM
	SANDOGLOBULIN I.V.
	Otros
Inmunoglobulina contra citomegalovirus	CYTOGAM
Inmunoglobulina contra virus sincitial respiratorio	RESPIGAM
Inmunoglobulina de hepatitis B	BAYHEP B
	HYPERHEP
	H-BIG
Inmunoglobulina de rabia	BAYRAB
	IMOGAM RABIS-HT
	HYPER-AB
Inmunoglobulina Rho(D)	BAY-RHO-D
	WINRHO SDF
	MICRHOGAM
	RHOGAM
	Otros
Inmunoglobulina del tétanos	BAYTET
	HYPERTET

pos, exposición a infecciones como hepatitis A y sarampión, y enfermedades inmunitarias específicas como púrpura trombocitopénica inmunitaria y síndrome de Guillain-Barré (Ballow, 1997; Jordan *et al.*, 1998a; Jordan *et al.*, 1998b). A diferencia de lo comentado, las inmunoglobulinas específicas ("hiperinmunitarias") difieren de otros preparados de inmunoglobulina, en que se elige a donadores que tienen títulos altos de anticuerpos buscados. Se cuenta con preparados de inmunoglobulinas específicas contra hepatitis B, rabia, tétanos, varicela-zoster, citomegalovirus y virus sincitial respiratorio. La inmunoglobulina Rho(D) es una globulina hiperinmunitaria específica que se usa para evitar enfermedades hemolíticas del neonato, por incompatibilidad de Rh entre la madre y el feto. Todos los productos derivados de plasma, de esa categoría, conllevan el riesgo teórico de transmisión de enfermedades infecciosas.

Inmunoglobulina Rho(D). Las formas comerciales de dicha inmunoglobulina (cuadro 52-2) son inmunoglobulinas G que contienen un título grande de anticuerpos contra el antígeno Rh(D) en la superficie de los eritrocitos. Se sujeta a selección sistemática cuidadosa a todos los donantes para disminuir el peligro de transmitir microorganismos de enfermedades infecciosas. El fraccionamiento del plasma se realiza por precipitación con alcohol en frío, seguida del paso por un sistema de eliminación de virus (Bowman, 1998; Contreras, 1998; Lee, 1998).

Mecanismo de acción. La inmunoglobulina Rho(D) actúa al unirse a antígenos Rho y con ello evitar la sensibilización (Peterec, 1995). Las mujeres Rh negativas pueden quedar sensibilizadas al antígeno Rh "heterólogo" o extraño en los eritrocitos *a través del* feto en el momento del parto, aborto espontáneo, embarazo ectópico o cualquier hemorragia transplacentaria. Si continúa la reacción hasta llegar a una reacción inmunitaria primaria, la mujer elaborará anticuerpos contra el antígeno Rh que cruzarán la placenta y dañarán más adelante al feto por hemólisis de sus eritrocitos. El síndrome en cuestión, llamado enfermedad hemolítica del neonato, puede ser letal. La forma causada por incompatibilidad de Rh se puede evitar en gran medida con la inmunoglobulina Rho(D).

Aplicaciones terapéuticas. La inmunoglobulina Rho(D) está indicada en casos en que se sabe o sospecha que han penetrado eritrocitos fetales en la circulación de una madre Rh negativa, salvo que se sepa que el feto también es Rh negativo. El preparado se administra por vía intramuscular. La semivida de la inmunoglobulina circulante va de 21 a 29 días.

Toxicidad. Se han señalado casos de molestias en el sitio de la inyección y febrículas. Las reacciones generales son muy raras pero a veces han surgido mialgias, letargo y choque anafiláctico. Como ocurre con todos los productos obtenidos de plasma, existe el riesgo teórico de transmisión de enfermedades infecciosas.

Inmunoglobulina intravenosa (IVIG). En años recientes, se expandieron las indicaciones para el uso de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin,* IVIG) más allá de la terapéutica de restitución en agammaglobulinemia y otras inmunodeficiencias a fin de incluir una diversidad de infecciones bacterianas y virosis y un grupo de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tan diverso como púrpura trombocitopénica, enfermedad de Kawasaki y enfermedades autoinmunitarias de la piel, neuromusculares y neurológicas (Dalakas, 2004). Aunque aún se desconoce en gran parte el mecanismo de acción de la IVIG en la modulación inmunitaria, los mecanismos propuestos consisten en modulación de la expresión y función de receptores Fc en leucocitos y células endoteliales, interferencia con la activación del complemento y la producción de citocinas, provisión de anticuerpos antiidiotípicos (teoría de la red de Jerne) y efectos en la activación y función efectora de linfocitos T y B (Larroche *et al.*, 2002; Rutter y Luger, 2002). Aunque IVIG es eficaz en muchas enfermedades autoinmunitarias, se desconoce su gama de eficacia y posología apropiada (en especial la duración del tratamiento). Se requieren estudios adicionales con testigos de IVIG para identificar las dosis apropiadas, el costo para el beneficio y los parámetros de calidad de vida.

ESTUDIO DE UN CASO: INMUNOTERAPIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Características clínicas y anatomopatología. La esclerosis múltiple (*multiple sclerosis,* MS) es una enfermedad in-

flamatoria desmielinizante de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) que muestra una tríada de síntomas patogénicos: infiltración de células mononucleares, desmielinización y cicatrización (gliosis). No se afecta el sistema nervioso periférico. La enfermedad, que puede ser episódica o progresiva, ocurre en la vida adulta temprana a madura con incremento de la prevalencia de la adolescencia tardía a los 35 años de edad y a continuación declina. En general, la MS es dos veces más común en mujeres y ocurre principalmente en las latitudes más altas de climas templados. Estudios epidemiológicos sugieren un sitio de factores ambientales en la patogenia de MS; a pesar de muchas sugerencias, las asociaciones con agentes infecciosos no han sido concluyentes, aun cuando varios virus pueden causar enfermedades desmielinizantes similares en animales de laboratorio y seres humanos. Un enlace más fuerte es el genético: las personas de origen del norte de Europa tienen una susceptibilidad más alta a MS y estudios en gemelos y hermanos sugieren un componente genético de susceptibilidad a esclerosis múltiple (MS). El enlace genético en la patogenia de MS es complejo. Varios estudios indican que un determinante de MS puede ser el dominio clase II (o HLA-DR) del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 que codifica los antígenos de histocompatibilidad. Otros loci en estudio abarcan polimorfismos para transferasa de GSH y CD45. También hay pruebas sustanciales de un componente autoinmunitario de MS: en pacientes con esta afección, hay células T activadas reactivas a diferentes antígenos de mielina incluyendo proteína básica de mielina (*myelin basic protein*, MBP); además, se ha comprobado la presencia de autoanticuerpos a glucoproteína de mielina de oligodendrocitos (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG) y la MBP que puede eluirse del tejido de la placa del SNC, aunque no parece probable que se encuentren en la circulación autoanticuerpos de alta afinidad. Estos anticuerpos pueden actuar con células T patógenas para producir parte de la patología celular de la esclerosis múltiple (MS). El resultado neurofisiológico es una alteración de la conducción (tanto positiva como negativa) en fibras mielinizadas dentro del SNC (sustancia blanca cerebral, tallo encefálico, haz cerebeloso, nervios ópticos, médula espinal); algunas alteraciones al parecer resultan de la exposición de canales del K^+ dependientes de voltaje que normalmente están cubiertos por mielina.

Los ataques se clasifican por el tipo y gravedad y probablemente corresponden a grados específicos de daño y procesos patológicos del sistema nervioso central (SNC). Así, los médicos se refieren a MS aguda (un ataque agudo), MS recidivante-remitente (la forma en 85% de los pacientes más jóvenes), MS secundaria progresiva (deterioro neurológico progresivo después de un periodo largo de enfermedad recidivante-remitente) y MS progresiva primaria (alrededor del 15% de pacientes, en los que es evidente al inicio un deterioro con relativamente poca inflamación). En fecha reciente, Keegan y Noseworthy (2002) revisaron los conceptos actuales de la causa, evolución natural y terapéutica actual de la esclerosis múltiple (MS).

Farmacoterapia para MS. Los tratamientos específicos se dirigen a resolver ataques agudos, reducir las recurrencias y exacerbaciones y retardar el progreso de la incapacidad (cuadro 52-3). Las terapéuticas inespecíficas se enfocan a conservar la función y la calidad de vida. En ataques agudos suelen utilizarse glucocorticoides intermitentes (típicamente, 1 g/día de metilprednisolona durante tres a cinco días). No se ha comprobado que sea útil o incluso aconsejable disminuir gradualmente la dosis de prednisona oral.

En ataques recidivantes-remitentes, están aprobados tratamientos inmunomoduladores (interferón beta-1a, interferón beta-1b y *acetato de glatiramer* [COPAXONE]). Los interferones suprimen la proliferación de linfocitos T, inhiben su paso al SNC desde la periferia y cambian el perfil de citocinas del tipo proinflamatorio al antiinflamatorio.

Se han propuesto como posibles "APL universales (ligandos péptidos alterados)" polímeros aleatorios que contienen aminoácidos que se utilizan comúnmente como fijadores de MHC y residuos de contacto del receptor de células T. El acetato de glatiramer (*glatiramer acetate*, GA) es un polipéptido de secuencia aleatoria que consiste en cuatro aminoácidos (alanina [A], lisina [K], glutamato [E] y tirosina [Y] en una relación molar de A:K:E:Y de 4.5:3.6:1.5:1) con una longitud promedio de 40 a 100 aminoácidos. El GA marcado de manera directa se une con eficiencia a diferentes moléculas murinas H2 I-A, y asimismo a sus equivalentes humanas, moléculas DR MHC clase II, pero *in vitro* no se une a moléculas MHC clase II DQ o MHC clase I. En estudios clínicos fase III, la administración subcutánea de GA a pacientes con MS recidivante-remitente, disminuyó el índice de exacerbaciones un 30% (Steinman, 2004; Hafler, 2004). La administración *in vivo* de GA induce células T $CD4^+$ con reactividad cruzada alta que se desvían inmunitariamente para secretar citocinas Th2 y prevenir la aparición de nuevas lesiones detectables mediante resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Ello representa uno de los primeros usos con éxito de un agente que aminora una enfermedad autoinmunitaria alterando señales a través del complejo de receptor de célula T (Steinman, 2004; Hafler, 2004).

En ataques recidivantes y remitentes y para MS progresiva secundaria, en la actualidad se utilizan el fármaco alquilante ciclofosfamida (revisado en Weiner, 2004) y la *mitoxantrona* (NOVATRONE) derivada de la antracenedionona, en pacientes resistentes a otros inmunomoduladores. Estos medicamentos, que se utilizan sobre todo para quimioterapia del cáncer, se acompañan de toxicidades importantes (*véanse* en el capítulo 51 las estructuras y farmacologías). Si bien es posible que en pacientes con MS no se limite la ciclofosfamida por exposición a una dosis acumulada, la mitoxantrona sólo puede tolerarse hasta una dosis acumulada de 100 a 140 mg/m^2 (Crossley, 1984). Aún no se aclara la utilidad de la terapéutica con interferón en pacientes con MS progresiva secundaria. En la MS progresiva primaria, sin ataques discretos y la observación de menos inflamación, al parecer, es menos útil la supresión de esta última. Una minoría de pacientes en esta etapa responderá a dosis altas de glucocorticoides. En el

Cuadro 52-3
Farmacoterapia de la esclerosis múltiple

MEDICAMENTO	NOMBRE COMERCIAL (DOSIS, régimen)	INDICACIONES	RESULTADOS	MECANISMO DE ACCIÓN
IFNβ-1a	AVONEX (30 μg, IM, por semana) REBIFF (22 o 44 μg, SC, 3 veces a la semana)	Tratamiento de RRMS	Reducción de recaídas en un 33% Reducción de nuevas lesiones en MRI T2 y el volumen de lesiones T2 crecientes Reducción del número y volumen de lesiones Gd crecientes Retraso de atrofia cerebral	Actúa en la barrera hematoencefálica interfiriendo con la adherencia de células T al endotelio por unión de VLA-4 en células T o inhibición de la expresión de MMP en células T Reducción de la activación de células T por interferencia con HLA clase II y moléculas coestimuladoras B7/CD28 y CD40: CD40L Desviación inmunitaria del perfil de citocinas Th2 sobre Th1
IFNβ-1b	BETASERON (0.3 mg, SC, cada tercer día)	Tratamiento de RRMS	Igual que IFNβ-1a, arriba	Igual que IFNβ-1a, arriba
Acetato de glatiramer	COPAXONE (20 μg, SC, diariamente)	Tratamiento de RRMS	Reducción de recaídas en un 33% Reducción del número y volumen de lesiones Gd crecientes	Induce la penetración de células T colaboradoras tipo 2 en SNC; media la supresión casual en sitios de inflamación
Mitoxantrona	NOVANTRONE (12 mg/m^2, en venoclisis corta [5-15 min], cada 3 meses)	Formas de empeoramiento de RRMS SPMS	Reducción de recaídas en 67% Retraso de la progresión en la EDSS, índice de ambulación y actividad de la enfermedad en MRI	Intercala DNA (*véase* cap. 51) Suprime la respuesta inmunitaria celular y humoral

IFN, interferón; IM, intramuscular; RRMS, MS recidivante-remitente *(relapsing-remitting MS);* SC, subcutáneo; SPMS, MS secundaria progresiva *(secondary progressive MS);* IV, intravenosa; Gd, gadolinio, utilizado en MRI con realce mediante Gd para valorar número y tamaño de lesiones inflamatorias del cerebro; EDSS, *Expanded Disability Status Scale* (escala expandida del estado de incapacidad), una escala de valoración neurológica para patología de MS (*véase* Ravnborg *et al.*, 2005); MMP, metaloproteasa de matriz *(matrix metalloprotease)*.

cuadro 52-3 se resumen los tratamientos inmunomoduladores actuales para esclerosis múltiple (MS).

Cada uno de los medicamentos mencionados tiene efectos secundarios y contraindicaciones que pueden limitarlos: infecciones (glucocorticoides); hipersensibilidad y embarazo (inmunomoduladores), y uso previo de antraciclina/antracendiona, radiación mediastínica o cardiopatía (mitoxantrona). Con todos estos medicamentos, es claro que cuanto más temprano se utilicen, más eficaces son para prevenir recaídas de la enfermedad. Aún no se aclara si cualesquiera de estos fármacos evitará o disminuirá el inicio posterior de la enfermedad progresiva secundaria, que causa la forma más grave de incapacidad. Tomando en cuenta la naturaleza fluctuante de esta afección, sólo estudios prolongados durante decenios resolverán esta duda.

Se están terminando en estudios clínicos fase III varios otros tratamientos inmunomoduladores nuevos. Uno de ellos es un anticuerpo monoclonal, *natalizumab* (ANTEGREN), que se dirige contra la molécula de adherencia integrina α_4; natalizumab se une a la integrina α_4 y antagoniza las interacciones con heterodímeros de integrina que contienen integrina α_4, como la integrina $\alpha_4\beta_1$ que se expresa en la superficie de linfocitos y monocitos activados. Datos preclínicos sugieren que para el tránsito de las células T de la periferia al SNC es indispensable la interacción de la integrina $\alpha_4\beta_1$ con VCAM-1 (molécula de adherencia vascular celular 1 *[vascular cellular-adhesion molecule 1]*) (Steinman, 2004); en consecuencia, hipotéticamente el bloqueo de esta interacción muestra exacerbaciones de la enfermedad. De hecho, estudios clínicos fase II demostraron una disminución importante

del número de nuevas lesiones determinadas mediante resonancia magnética y ataques clínicos en pacientes con MS que reciben natalizumab (Miller *et al.*, 2003). También están ingresando en estudios clínicos fase III anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor IL-2. Weiner (2004) revisó la farmacoterapia de la esclerosis múltiple; Steinman (2004) revisó la utilidad de la inmunoterapia para enfermedades autoinmunitarias.

RESUMEN CLÍNICO

Casi todos los centros de trasplantes utilizan cierta combinación de inmunosupresores con tratamiento de inducción antilinfocítico mediante un anticuerpo monoclonal o policlonal. La inmunosupresión de sostén consiste en un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), glucocorticoides y un antimetabolito (azatioprina o mofetilo de micofenolato). El mofetilo de micofenolato ha sustituido en gran parte a la azatioprina como un elemento del régimen de inmunosupresión estándar después de un trasplante. En la actualidad, varios centros están llevando a cabo estudios clínicos con nuevas combinaciones farmacológicas, que comprenden ciclosporina o tacrolimús combinados con glucocorticoides y mofetilo de micofenolato, con terapéutica de inducción de anticuerpo o sin ella o FTY70 con ciclosporina. Se está utilizando sirolimús para limitar la exposición a los inhibidores de la calcineurina nefrotóxicos, en tanto que cada vez se evitan esteroides o se utilizan estrategias para reducirlos al mínimo. Los inmunosupresores más recientes están proporcionando un control más eficaz de rechazos y permitiendo que el trasplante se constituya en un procedimiento aceptado con varios diferentes órganos que abarcan riñones, hígado, páncreas y corazón. La aparente eficacia de nuevas combinaciones farmacológicas ha dado por resultado un resurgimiento del interés en la abstinencia de glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA

Ahsan, N., Hricik, D., Matas, A., *et al.* Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil—a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group. *Transplantation*, **1999,** *68:*1865–1874.

Akalin, E., Ames, S., Sehgal, V., *et al.* Intravenous immunoglobulin and thymoglobulin facilitate kidney transplantation in complement-dependent cytotoxicity B-cell and blow cytometry T- or B-cell crossmatch positive patients. *Transplantation*, **2003,** *76:*1444–1447.

Alloway, R.R., Isaacs, R., Lake, K., *et al.* Report of the American Society of Transplantation Conference on Immunosuppressive Drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am. J. Transplant.*, **2003,** *3:*1211–1215.

Amlot, P.L., Rawlings, E., Fernando, O.N., *et al.* Prolonged action of chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, **1995,** *60:*748–756.

Arnaout, M.A. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood*, **1990,** *75:*1037–1050.

Artz, M.A., Boots, J.M.M., Ligtenberg, G., *et al.* Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2003,** *14:*1880–1888.

Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., *et al.* Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-κB activity through induction of I κB synthesis. *Science*, **1995,** *270:*286–290.

Ballow, M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1997,** *100:*151–157.

Baraldo, M., Ferraccioli, G., Pea, F., *et al.* Cyclosporine A pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients after 6 months of methotrexate therapy. *Pharmacol. Res.*, **1999,** *40:*483–486.

Bourdage, J.S., and Hamlin, D.M. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation*, **1995,** *59:*1194–1200.

Bowman, J.M. RhD hemolytic disease of the newborn. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*1775–1777.

Brown, E.J., Albers, M.W., Shin, T.B., *et al.* A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature*, **1994,** *369:*756–758.

Burke, J.F. Jr., Pirsch, J.D., Ramos, E.L., *et al.* Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *331:*358–363.

Butani, L., Palmer, J., Baluarte, H.J., and Polinsky, M.S. Adverse effects of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients with presumed chronic rejection. *Transplantation*, **1999,** *68:*83–86.

Christians, U., and Sewing, K.F. Cyclosporin metabolism in transplant patients. *Pharmacol. Ther.*, **1993,** *57:*291–345.

Ciancio, G., Burke, G.W., Suzart, K., *et al.* Efficacy and safety of daclizumab induction for primary kidney transplant recipients in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids as maintenance immunosuppression. *Transplant Proc.*, **2003,** *35:*873–874.

Cole, E., Maham, N., Cardella, C., *et al.* Clinical benefits of Neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation*, **2003,** *75:*2086–2090.

Colvin, R.B. Chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*2288–2290.

Contreras, M. The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn—general background. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **1998,** *105*(Suppl. 18):7–10.

Cosimi, A.B., Burton, R.C., Colvin, R.B., *et al.* Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation*, **1981,** *32:*535–539.

Crossley, R.J. Clinical safety and tolerance of mitoxantrone. *Semin. Oncol.*, **1984,** *11:*54–58.

Dalakas, M.C. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*, **2004,** *291:*2367–2375.

Doyle M.V., Lee, M.T., and Fong, S. Comparison of the biological activities of human recombinant interleukin-2 (125) and native interleukin-2. *J. Biol. Response Mod.*, **1985,** *4:*96–109.

Eisen, H.J., Tuzcu, E.M., Dorent, R., *et al.*, for the RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*847–858.

Elli, A., Banfi, G., Fogazzi, G.B., *et al.* BK polyomavirus interstitial nephritis in a renal transplant patient with no previous acute rejection episodes. *J. Nephrol.*, **2002,** *15:*313–316.

Fahr, A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24:*472–495.

Figueredo, A., Germond, C., Maroun, J., *et al.* Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev. Control*, **1997,** *1:*379–392.

Friend, P.J., Hale, G., Chatenoud, L., *et al.* Phase I study of an engineered aglycosylated humanized CD3 antibody in renal transplant rejection. *Transplantation*, **1999,** *68:*1632–1637.

Fuchimoto, Y., Yamada, K., Shimizu, A., *et al.* Relationship between chimerism and tolerance in a kidney transplantation model. *J. Immunol.*, **1999,** *162:*5704–5711.

Gaffney, K., and Scott, D.G. Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, **1998,** *37:*824–836.

Goto, T., Kino, T., Hatanaka, H., *et al*. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc.*, **1987,** *19:*4–8.

Groth, C.G., Backman, L., Morales, J.M., *et al*. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, **1999,** *67:*1036–1042.

Hafler, D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *113:*788–794.

Hale, D.A., Gottschalk, R., Umemura, A., *et al*. Establishment of stable multilineage hematopoietic chimerism and donor-specific tolerance without irradiation. *Transplantation*, **2000,** *69:*1242–1251.

Henry, M.L. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clin. Transplant.*, **1999,** *13:*209–220.

Herbelin, A., Chatenoud, L., Roux-Lombard, P., *et al*. *In vivo* soluble tumor necrosis factor receptor release in OKT3-treated patients. Differential regulation of TNF-sR55 and TNF-sR75. *Transplantation*, **1995,** *59:*1470–1475.

Herold, K.C., Hagopian, W., Auger, J.A., *et al*. Anti-CD3 Monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **2002,** *346:*1692–1698.

Hong, J.C., and Kahan, B.D. Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation*, **2000b,** *69:*2085–2090.

Hong, J.C., and Kahan, B.D. Use of anti-CD25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. *Transplantation*, **1999,** *68:*701–704.

Howard, R.J., Condie, R.M., Sutherland, D.E., *et al*. The use of antilymphoblast globulin in the treatment of renal allograft rejection: a double-blind, randomized study. *Transplantation*, **1997,** *24:*419–423.

Hricik, D.E., Knauss, T.C., Bodziak, K.A., *et al*. Withdrawal of steroid therapy in African American kidney transplant recipients receiving sirolimus and tacrolimus. *Transplantation*, **2003,** *76:*938–942.

Jacobson, J.M., Greenspan, J.S., Spritzler, J., *et al*. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *336:*1487–1493.

Jaffers, G.J., Colvin, R.B., Cosimi, A.B., *et al*. The human immune response to murine OKT3 monoclonal antibody. *Transplant. Proc.*, **1983,** *15:*646–648.

Jordan, S.C., Quartel, A.W., Czer, L.S., *et al*. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation*, **1998a,** *66:*800–805.

Jordan, S.C., Tyan, D., Czer, L., and Toyoda, M. Immunomodulatory actions of intravenous immunoglobulin (IVIG): potential applications in solid organ transplant recipients. *Pediatr. Transplant.*, **1998b,** *2:*92–105.

Kahan, B.D., Julian, B.A., Pescovitz, M.D., *et al*. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in Caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation*, **1999a,** *68:*1526–1532.

Kahan, B.D., Rajagopalan, P.R., and Hall, M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation*, **1999b,** *67:*276–284.

Kahan, B.D. The potential role of rapamycin in pediatric transplantation as observed from adult studies. *Pediatr. Transplant.*, **1999,** *3:*175–180.

Keegan, B.M., and Noseworthy, J.H. Multiple sclerosis. *Annu. Rev. Med.*, **2002,** *53:*285–302.

Keesal, N., Wasserman, M.J., Bookman, A., *et al*. Thalidomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, **1999,** *26:*2344–2347.

Khanna, A., Li, B., Stenzel, K.H., and Suthanthiran, M. Regulation of new DNA synthesis in mammalian cells by cyclosporine. Demonstration of a transforming growth factor beta-dependent mechanism of inhibition of cell growth. *Transplantation*, **1994,** *57:*577–582.

Kimball, J.A., Pescovitz, M.D., Book, B.K., and Norman, D.J. Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*, **1995,** *60:*1379–1383.

Kirk, A.D., Harlan, D.M., Armstrong, N.N., *et al*. CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997,** *94:*8789–8794.

Kirk, A.D., Tadaki, D.K., Celniker, A., *et al*. Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD80 and CD86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates. *Transplantation*, **2001,** *72:*377–384.

Kohler, G., and Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, **1975,** *256:*495–497.

Kovarik, J.M., Kahan, B.D., Rajagopalan, P.R., *et al*. Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. The U.S. Simulect Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, **1999,** *68:*1288–1294.

Kramer, B.K., Zulke, C., Kammerl, M.C., *et al*., and the European Tacrolimus vs. Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Am. J. Transplant.*, **2003,** *3:*982–987.

Kreis, H., Cisterne, J.M., Land, W., *et al*. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, **2000,** *69:*1252–1260.

Kuo, C.J., Chung, J., Fiorentino, D.F., *et al*. Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S6 kinase. *Nature*, **1992,** *358:*70–73.

Larroche, C., Chanseaud, Y., de la Pena-Lefebvre, G., *et al*. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in the treatment of autoimmune disorders. *BioDrugs*, **2002,** *16:*47–55.

Larsen, C.P., Alexander, D.Z., Hollenbaugh, D., *et al*. CD40-gp39 interactions play a critical role during allograft rejection. Suppression of allograft rejection by blockade of the CD40-gp39 pathway. *Transplantation*, **1996,** *61:*4–9.

Lary, J.M., Daniel, K.L., Erickson, J.D., *et al*. The return of thalidomide: can birth defects be prevented? *Drug Saf.*, **1999,** *21:*161–169.

Lawen, J., Davies, E., Morad, F., *et al*. Basiliximab (Simulect) is safe and effective in combination with triple therapy of Neoral, steroids and CellCept in renal transplant patients. *Transplantation*, **2000,** *69:*S260.

Lee, D. Preventing RhD haemolytic disease of the newborn. Revised guidelines advocate two doses of anti-D immunoglobulin for antenatal prophylaxis. *BMJ*, **1998,** *316:*1611.

Li, Y., Zheng, X.X., Li, X.C., *et al*. Combined costimulation blockade plus rapamycin but not cyclosporine produces permanent engraftment. *Transplantation*, **1998,** *66:*1387–1388.

Lo Iacono, O., Castro, A., Diago, M., *et al*. Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2000,** *14:*463–469.

Mariat, C., Alamartine, E., Diab, N., *et al*. Randomized prospective study comparing low-dose OKT3 to low-dose ATG for the treatment of acute steroid-resistant rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplant. Int.*, **1998,** *11:*231–236.

Mayer, A.D., Dmitrewski, J., Squifflet, J.P., *et al*. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*, **1997,** *64:*436–443.

McTaggart, R.A., Gottlieb, D., Brooks, J.H., *et al*. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am. J. Transplant*, **2003,** *3:*416–423.

Mihatsch, M.J., Kyo, M., Morozumi, K., *et al*. The side-effects of cyclosporine-A and tacrolimus. *Clin. Nephrol.*, **1998,** *49:*356–363.

Miller, D.H., Khan, O.A., Sheremata, W.A., *et al*. International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *348:*68–72.

Moertel, C.G., Fleming, T.R., Macdonald, J.S., *et al*. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **1990,** *322:*352–358.

Monaco, A.P. A new look at polyclonal antilymphocyte antibodies in clinical transplantation. *Graft*, **1999,** *2:*S2–S5.

Morales, A., Ottenhof, P., and Emerson, L. Treatment of residual, noninfiltrating bladder cancer with bacillus Calmette-Guérin. *J. Urol.*, **1981,** *125:*649–651.

Murgia, M.G., Jordan, S., and Kahan, B.D. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int.*, **1996,** *49:*209–216.

Nakakura, E.K., Shorthouse, R.A., Zheng, B., *et al*. Long-term survival of solid organ allografts by brief anti-lymphocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody monotherapy. *Transplantation*, **1996,** *62:*547–552.

Napoli, K.L., and Kahan, B.D. Routine clinical monitoring of sirolimus (rapamycin) whole-blood concentrations by HPLC with ultraviolet detection. *Clin. Chem.*, **1996,** *42:*1943–1948.

Nashan, B., Light, S., Hardie, I.R., *et al*. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation*, **1999,** *67:*110–115.

Nashan, B., Moore, R., Amlot, P., *et al*. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet*, **1997,** *350:*1193–1198.

Oberbauer, R., Kreis, H., Johnson, R.W.G., *et al*., for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation*, **2003,** *76:*364–370.

Ojo, A.O., Held, P.J., Port, F.K., *et al*. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*931–940.

Opelz, G., and Terasaki, P.I. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N. Engl. J. Med.*, **1978,** *299:*799–803.

Opelz, G., Vanrenterghem, Y., Kirste, G., *et al*. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation*, **1997,** *63:*964–967.

Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N. Engl. J. Med.*, **1985,** *313:*337–342.

Ossevoort, M.A., Ringers, J., Kuhn, E.M., *et al*. Prevention of renal allograft rejection in primates by blocking the B7/CD28 pathway. *Transplantation*, **1999,** *68:*1010–1018.

Pescovitz, M.D., Bumgardner, G.L., Gaston, R.S., *et al*. Addition of daclizumab to mycophenolate mofetil, cyclosporine, and steroids in renal transplantation: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Clinical Transplantation*, **2003,** *17:*511-517.

Ravnborg, M., *et al*. Responsiveness of the Multiple Sclerosis Impairment Scale in comparison with the Expanded Disability Status Scale. *Mult. Scler.*, **2005,** *11:*81–84.

Regan, J.F., Campbell, K., Van Smith, L., *et al*. Sensitization following Thymoglobulin and Atgam rejection therapy as determined with a rapid enzyme-linked immunosorbent assay. US Thymoglobulin Multi-Center Study Group. *Transplant. Immunol.*, **1999,** *7:*115–121.

Rostaing, L., Chabannier, M.H., Modesto, A., *et al*. Predicting factors of long-term results of OKT3 therapy for steroid resistant acute rejection following cadaveric renal transplantation. *Am. J. Nephrol.*, **1999,** *19:*634–640.

Rutter, A., and Luger, T.A. Intravenous immunoglobulin: an emerging treatment for immune-mediated skin diseases. *Curr. Opin. Investig. Drugs.*, **2002,** *3:*713–719.

Salmela, K., Wramner, L., Ekberg, H., *et al*. A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: a report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, **1999,** *67:*729–736.

Salm, P., Taylor, P.J., and Pillans, P.I. Analytical performance of microparticle enzyme immunoassay and HPLC-tandem mass spectrometry in the determination of sirolimus in whole blood. *Clin. Chem.*, **1999,** *45:*2278–2280.

Sampaio, E.P., Kaplan, G., Miranda, A., *et al*. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J. Infect. Dis.*, **1993,** *168:*408–414.

Shinn, C., Malhotra, D., Chan, L., *et al*. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplant recipients with acute allograft rejection. *Am. J. Kidney Dis.*, **1999,** *34:*304–307.

Simone, E.A., Wegmann, D.R., and Eisenbarth, G.S. Immunologic "vaccination" for the prevention of autoimmune diabetes (type 1A). *Diabetes Care*, **1999,** *22*(Suppl. 2):B7–B15.

Smith, K.D., Wrenshall, L.E., Nicosia, R.F., *et al*. Delayed graft function and case nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2003,** *14:*1037–1045.

Spitzer, T.R., Delmonico, F., Tolkoff-Rubin, N., *et al*. Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. *Transplantation*, **1999,** *68:*480–484.

Stegall, M.D., Larson, T.S., Prieto, M., *et al*. Kidney transplantation without calcineurin inhibitors using sirolimus. *Transplant Proc.*, **2003,** *35:*125S–127S.

Steinman, L. Immune therapy for autoimmune diseases. *Science*, **2004,** *305:*212–216.

Szczech, L.A., Berlin, J.A., Aradhye, S., *et al*. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1997,** *8:*1771–1777.

Tanabe, K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation. What is the best option? *Drugs*, **2003,** *63:*1535–1548.

The National Vaccine Advisory Committee. Strategies to sustain success in childhood immunizations. *JAMA*, **1999,** *282:*363–370.

The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *331:*1110–1115.

Valeri, A., Radhakrishnan, J., Estes, D., *et al*. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five year study. *Clin. Nephrol.*, **1994,** *42:*71–78.

Venkataramanan, R., Swaminathan, A., Prasad, T., *et al*. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin. Pharmacokinet.*, **1995,** *29:*404–430.

Vezina, C., Kudelski, A., and Sehgal, S.N. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1975,** *28:*721–726.

Vincenti, F., Kirkman, R., Light, S., *et al*. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *338:*161–165.

Vincenti, F., Mendez, R., Rajagopalan, P.R., *et al*. A phase I/II trial of anti-CD11a monoclonal antibody in renal transplantation. *Am. J. Transplant*, **2001,** *1*(Suppl. 1):276.

Vincenti, F. What's in the pipeline. New immunosuppressive drugs in transplantation. *Am. J. Transplant.*, **2002,** *2:*898–903.

Wall, W.J. Use of antilymphocyte induction therapy in liver transplantation. *Liver Transplant. Surg.*, **1999,** *5:*S64–S70.

Watson, C.J., Friend, P.J., Jamieson, N.V., *et al*. Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation*, **1999,** *67:*505–509.

Weiner, H.L. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *J. Neurological Sci.*, **2004,** *223:*1–11.

Woodle, E.S., Xu, D., Zivin, R.A., *et al*. Phase I trial of a humanized, Fc receptor nonbinding OKT3 antibody, huOKT3gamma1(Ala-Ala) in the treatment of acute renal allograft rejection. *Transplantation*, **1999,** *68:*608–616.

Yoshimura, R., Yoshimura, N., Ohyama, A., *et al*. The effect of immunosuppressive agents (FK-506, rapamycin) on renal P450 systems in rat models. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1999,** *51:*941–948.

Zachary, A.A., Montgomery, R.A., Ratner, L.E., *et al*. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation*, **2003,** *76:*1519–1525.

Zavos, G., Gazouli, M., Psimenou, E., *et al*. Polyomavirus BK infection in Greek renal transplant recipients. *Transplant Proc.*, **2004,** *36:*1413–1414.

Zimmerman, J.J., and Kahan, B.D. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37:*405–415.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Allison, A.C., and Eugui, E.M. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunol. Rev.*, **1993,** *136:*5–28.

Bardsley-Elliot, A., Noble, S., and Foster, R.H. Mycophenolate mofetil: a review of its use in the management of solid organ transplantation. *BioDrugs*, **1999,** *12:*363–410.

Bukowski, R.M. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology (Huntingt.)*, **1999,** *13:*801–810.

Clayberger, C., and Krensky, A.M. Mechanisms of allograft rejection. In, *Immunologic Renal Diseases*. (Neilson, E.G., and Couser, W.G., eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **2001.**

Del Vecchio, M., and Parmiani, G. Cancer vaccination. *Forum (Genova)*, **1999,** *9:*239–256.

Dorner, F., and Barrett, P.N. Vaccine technology: looking to the future. *Ann. Med.*, **1999,** *31:*51–60.

Faulds, D., Goa, K.L., and Benfield, P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacotherapeutic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs*, **1993,** *45:*953–1040.

Fulton, B., and Markham, A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs*, **1996,** *51:*278–298.

Fung, J.J., and Starzl, T.E. FK506 in solid organ transplantation. *Ther. Drug Monit.*, **1995,** *17:*592–595.

Grosflam, J., and Weinblatt, M.E. Methotrexate: mechanism of action, pharmacokinetics, clinical indications, and toxicity. *Curr. Opin. Rheumatol.*, **1991,** *3:*363–368.

Hackett, C.J., and Dickler, H.B. Immunologic tolerance for immune system-mediated diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1999,** *103:*362–370.

Hong, J.C., and Kahan, B.D. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. *Semin. Nephrol.*, **2000a,** *20:*108–125.

Hooks, M.A., Wade, C.S., and Millikan, W.J. Jr. Muromonab CD-3: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use in transplantation. *Pharmacotherapy*, **1991,** *11:*26–37.

Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., and Shlomchik M., eds. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5th ed. Garland, New York, **2001.**

Johnson, H.M., Bazer, F.W., Szente, B.E., and Jarpe, M.A. How interferons fight disease. *Sci. Am.*, **1994,** *270:*68–75.

Kahan, B.D. Cyclosporine. *N. Engl. J. Med.*, **1989,** *32:*1725–1738.

Khoury, S., Sayegh, M.H., and Turka, L.A. Blocking costimulatory signals to induce transplantation tolerance and prevent autoimmune disease. *Int. Rev. Immunol.*, **1999,** *18:*185–199.

Krensky, A.M., and Clayberger, C. Prospects for induction of tolerance in renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.*, **1994,** *8:*772–779.

Krensky, A.M. Transplantation immunobiology. In, *Pediatric Nephrology*, 4th ed. (Barratt, T.M., Auner, E.D., and Harmon, W., eds.) Williams & Wilkins, Baltimore, **2001,** pp. 1289–1307.

Laan, R.F., Jansen, T.L., and van Riel, P.L. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, **1999,** *38:*6–12.

Lee, D.J., Corr, M., and Carson, D.A. Control of immune responses by gene immunization. *Ann. Med.*, **1998b,** *30:*460–468.

Lewis, P.J., and Babiuk, L.A. DNA vaccines: a review. *Adv. Virus Res.*, **1999,** *54:*129–188.

Liljeqvist, S., and Stahl, S. Production of recombinant subunit vaccines: protein immunogens, live delivery systems and nucleic acid vaccines. *J. Biotechnol.*, **1999,** *73:*1–33.

Linden, K.G., and Weinstein, G.D. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am. J. Med.*, **1999,** *107:*595–605.

Miller, M.T., and Stromland, K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology*, **1999,** *60:*306–321.

Monaco, A.P., Burke, J.F. Jr., Ferguson, R.M., *et al*. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am. J. Kidney Dis.*, **1999,** *33:*150–160.

Murphy, B., and Krensky, A.M. HLA-derived peptides as novel immunomodulatory therapeutics. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10:*1346–1355.

Natsumeda, Y., and Carr, S.F. Human type I and II IMP dehydrogenases as drug targets. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1993,** *696:*88–93.

Neuhaus, T.J., Fay, J., Dillon, M.J., *et al*. Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch. Dis. Child*, **1994,** *71:*522–526.

Noble, S., and Markham, A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion based formulation (Neoral). *Drugs*, **1995,** *50:*924–941.

Patard, J.J., Saint, F., Velotti, F., *et al*. Immune response following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations in superficial bladder cancer: a review. *Urol. Res.*, **1998,** *26:*155–159.

Paterson, D.L., and Patel, A. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: review of complications and their treatment. *Aust. N.Z. J. Surg.*, **1998,** *68:*340–344.

Pattison, J.M., Sibley, R.K., and Krensky, A.M. Mechanisms of allograft rejection. *In, Immunologic Renal Diseases*. (Neilson, E.G., and Couser, W.G., eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 331–354.

Paul, W.E., ed. *Fundamental Immunology*, 4th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, **1999.**

Perico, N., and Remuzzi, G. Prevention of transplant rejection: current treatment guidelines and future developments. *Drugs*, **1997,** *54:*533–570.

Peterec, S.M. Management of neonatal Rh disease. *Clin. Perinatol.*, **1995,** *22:*561–592.

Plosker, G.L., and Foster, R.H. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*, **2000,** *59:*323–389.

Prakash, A., and Jarvis, B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*, **1999,** *58:*1137–1164.

Punt, C.J. The use of interferon-alpha in the treatment of cutaneous melanoma: a review. *Melanoma Res.*, **1998,** *8:*95–104.

Ransohoff, R.M. Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *338:*616–618.

Schreiber, S.L., and Crabtree, G.R. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol. Today*, **1992,** *13:*136–142.

Shapiro, R. Tacrolimus in pediatric renal transplantation: a review. *Pediatr. Transplant.*, **1998,** *2:*270–276.

Sinkovics, J.G., and Horvath, J.C. Vaccination against human cancers (review). *Int. J. Oncol.*, **2000,** *16:*81–96.

Smithells, R.W., and Newman, C.G. Recognition of thalidomide defects. *J. Med. Genet.*, **1992,** *29:*716–723.

Starzl, T.E., Demetris, A.J., Murase, N., *et al*. Chimerism after organ transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **1997,** *6:*292–298.

Suthanthiran, M., Morris, R.E., and Strom, T.B. Immunosuppressants: cellular and molecular mechanisms of action. *Am. J. Kidney Dis.*, **1996,** *28:*159–172.

Taniguchi, T., and Minami, Y. The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. *Cell*, **1993,** *73:*5–8.

Tarte, K., and Klein, B. Dendritic cell-based vaccine: a promising approach for cancer immunotherapy. *Leukemia*, **1999,** *13:*653–663.

Tilg, H., and Kaser, A. Interferons and their role in inflammation. *Curr. Pharm. Des.*, **1999,** *5:*771–785.

Tompkins, W.A. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. *J. Interferon Cytokine Res.*, **1999,** *19:*817–828.

Tseng, S., Pak, G., Washenik, K., *et al*. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1996,** *35:*969–979.

Van Parijs, L., and Abbas, A.K. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science*, **1998,** *280:*243–248.

Whittington, R., and Faulds, D. Interleukin-2. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with cancer. *Drugs*, **1993,** *46:*446–514.

Wilde, M.I., and Goa, K.L. Muromonab CD3: a reappraisal of its pharmacology and use as prophylaxis of solid organ transplant rejection. *Drugs*, **1996,** *51:*865–894.

Winkelhake, J.L., and Gauny, S.S. Human recombinant interleukin-2 as an experimental therapeutic. *Pharmacol. Rev.*, **1990,** *42:*1–28.

Wiseman, L.R., and Faulds, D. Daclizumab: a review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs*, **1999,** *58:*1029–1042.

Wood, K.J. Transplantation tolerance. *Curr. Opin. Immunol.*, **1991,** *3:*710–714.

Zoorob, R.J., and Cender, D. A different look at corticosteroids. *Am. Fam. Physician*, **1998,** *58:*443–450.

SECCIÓN XI

Fármacos que actúan en sangre y órganos hematopoyéticos

CAPÍTULO 53

FÁRMACOS HEMATOPOYÉTICOS

Factores del crecimiento, minerales y vitaminas

Kenneth Kaushansky y Thomas J. Kipps

El periodo de vida finito de la mayor parte de las células sanguíneas maduras requiere su renovación constante, proceso que se denomina hematopoyesis. La nueva producción celular debe responder a las necesidades basales y los estados de mayor demanda. La producción de glóbulos rojos puede aumentar más de 20 veces en respuesta a anemia o hipoxemia, la de glóbulos blancos se incrementa notablemente cuando se presenta una infección generalizada y la de plaquetas suele ser 10 a 20 veces mayor si su consumo causa trombocitopenia.

La regulación de la producción de células sanguíneas es compleja. Las células madre hematopoyéticas son células raras de la médula que se caracterizan por autorrenovación y compromiso de linaje que da por resultado células destinadas a diferenciarse en los nueve linajes distintos de células sanguíneas. Este proceso ocurre casi por completo en las cavidades medulares del cráneo, los cuerpos vertebrales, la pelvis y los huesos largos proximales; comprende interacciones entre las células madre y progenitoras hematopoyéticas y células y macromoléculas complejas del estroma medular y está influido por varios factores del crecimiento hematopoyético solubles y unidos a la membrana. Se han identificado y clonado varias de estas hormonas y citocinas, y ello ha permitido producirlas en cantidades suficientes para uso terapéutico. La gama de aplicaciones clínicas varía del tratamiento de enfermedades hematológicas primarias al uso de coadyuvantes en la terapéutica de infecciones graves y el tratamiento de pacientes que reciben quimioterapia por cáncer o trasplante medular.

La hematopoyesis requiere asimismo un aporte adecuado de minerales (p. ej., hierro, cobalto y cobre) y vitaminas (como ácido fólico, vitamina B_{12}, piridoxina, ácido ascórbico y riboflavina) y las carencias suelen originar anemias características o, con menor frecuencia, insuficiencia general de la hematopoyesis (Hoffbrand y Herbert, 1999). La corrección terapéutica de un estado carencial específico depende del diagnóstico preciso del estado anémico y el conocimiento de la dosis correcta, el uso de estos fármacos en varias combinaciones y la respuesta esperada. Este capítulo se refiere a los factores del crecimiento, vitaminas, minerales y medicamentos que afectan la sangre y los órganos que la forman.

I. Factores del crecimiento hematopoyéticos

Historia. Los conceptos modernos del crecimiento y la diferenciación de células hematopoyéticas surgieron en el decenio de 1950, cuando se demostró que las células del bazo y la médula tenían un sitio importante en el restablecimiento del tejido hematopoyético en animales radiados.

En 1961, Till y McCulloch demostraron que células hematopoyéticas individuales podían formar colonias hematopoyéticas macroscópicas en el bazo de ratones radiados. Su trabajo estableció el concepto de la existencia de células madre hematopoyéticas discretas, que pueden identificarse experimentalmente, aunque en retrospectiva (es decir, la presencia de una colonia esplénica clonal de múltiples linajes que aparecía 11 días después del trasplante implicaba que se alojó y expandió una célula aislada en varios linajes celulares). Este concepto se ha ampliado en la actualidad para incluir células de médula humana normales. Más aún, hoy en día es posible reconocer de manera prospectiva estas células.

La base para la identificación de factores del crecimiento solubles la proporcionaron Sachs y de manera independiente Metcalf, quienes desarrollaron valoraciones clonales *in vitro* para células hematopoyéticas progenitoras. Al inicio, estas colonias hematopoyéticas sólo se desarrollaron en presencia de un medio de cultivo condicionado de leucocitos o líneas de células tumorales. A continuación se aislaron factores del crecimiento individuales con base en sus actividades en dichas valoraciones. Muchas de estas mismas cuantificaciones fueron instrumentales en la purificación de una jerarquía de células progenitoras comprometidas para células sanguíneas maduras individuales y combinaciones de ellas (Kondo *et al.*, 1997; Akashi *et al.*, 2000; Sawada *et al.*, 1990; Nakorn *et al.*, 2003).

La existencia de un factor del crecimiento circulante que controla el desarrollo de glóbulos rojos la sugirieron por primera vez los experimentos de Paul Carnot en 1906. Este autor observó un aumento de la cifra de eritrocitos en conejos inyectados con suero obtenido de animales anémicos y postuló la existencia de un factor que denominó *hematopoyetina.* Sin embargo, no fue sino hasta el decenio de 1950 cuando Reissmann, Erslev, y Jacobsen *et al*. definieron el origen y las acciones de la hormona, llamada en la actualidad *eritropoyetina.* Subsecuentemente, se llevaron a cabo estudios extensos de la eritropoyetina en pacientes con anemia y policitemia, que condujeron a su purificación a partir de la orina y la clonación subsecuente de su gen. La expresión de alto nivel de eritropoyetina en líneas celulares y su purificación a partir de ellas permitió utilizarla en personas con anemia.

De igual modo, se sugirió la existencia de factores del crecimiento de leucocitos específicos por la capacidad de diferentes medios de cultivo condicionados para inducir *in vitro* el crecimiento de colonias que contenían distintas combinaciones de granulocitos y monocitos. Mediante un proceso de purificación en múltiples pasos, que se inició con un medio de cultivo condicionado de fibroblastos, se purificó el factor estimulante de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor,* M-CSF) y se identificó el gen correspondiente (Wong *et al.*, 1987). Se purificó una actividad que estimulaba la producción tanto de granulocitos como de monocitos a partir de un medio condicionado con pulmón murino, que condujo a la clonación de su cDNA (Gough *et al.*, 1984), y asimismo una actividad que estimuló la producción exclusiva de neutrófilos y permitió clonar el factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor,* G-CSF) (Welte *et al.*, 1985). En fecha más reciente, se purificó y clonó un factor estimulante de colonias de megacariocitos denominado *trombopoyetina* (Kaushansky, 1998).

Los factores del crecimiento que apoyan el desarrollo de linfocitos no se identificaron mediante valoraciones formadoras de colonias *in vitro,* sino más bien con estudios que midieron la capacidad de las citocinas para promover la proliferación de linfocitos *in vitro*. Ello permitió identificar las propiedades promotoras del crecimiento de las interleucinas 7, 4 o 15 para todos los linfocitos, células B, o citolíticos naturales (*natural killer,* NK), respectivamente (Goodwin *et al.*, 1989; Yokota *et al.*, 1986; Grabstein *et al.*, 1994). Una vez más, la expresión recombinante de estos cDNA permitió producir cantidades suficientes de factores del crecimiento biológicamente activos para investigaciones clínicas y demostrar el potencial clínico de estos factores.

Fisiología del factor del crecimiento. La hematopoyesis en estado constante incluye la producción de más de 400 000 millones de células sanguíneas diariamente. Esta producción está regulada de manera muy rígida y puede aumentar varias veces cuando son mayores las demandas. El órgano hematopoyético también tiene una fisiología única en adultos porque un número mucho más pequeño de progenitores multipotentes deriva de varios tipos de células maduras, que se desarrollan a partir de una cifra mucho más limitada de células madre hematopoyéticas pluripotentes. Estas células son capaces de conservar su número y diferenciarse por la influencia de factores celulares y humorales que producen la cantidad considerable y diversa de células sanguíneas maduras.

La diferenciación de la célula madre puede describirse como una serie de pasos que producen las llamadas unidades formadoras de brote (*burst-forming units,* BFU) y unidades formadoras de colonias (*colony-forming units,* CFU) para cada una de las principales líneas celulares (Quesenberry y Levitt, 1979). Estos progenitores iniciales (BFU y CFU) son capaces de proliferar y diferenciarse además, incrementando su cantidad alrededor de 30 veces. Después se forman colonias de células distintas desde el punto de vista morfológico, bajo el control de un grupo que se superpone de otros factores del crecimiento (G-CSF, M-CSF, eritropoyetina y trombopoyetina). La proliferación y la maduración de la CFU para cada línea de células pueden amplificar más el producto de célula madura en otras 30 veces o más, lo que da por resultado la producción de más de 1 000 células maduras por cada célula madre comprometida.

Los factores del crecimiento hematopoyéticos y linfopoyéticos son glucoproteínas elaboradas por varias células medulares y tejidos periféricos. Son activas a concentraciones muy bajas y típicamente afectan más de un linaje de células comprometidas. Casi todas actúan sinérgicamente con otros factores y asimismo estimulan la producción de factores del crecimiento adicionales, un proceso denominado *red.* Los factores del crecimiento suelen actuar en varios puntos del proceso de proliferación y diferenciación celulares y en la función de células maduras (Metcalf, 1985). Sin embargo, la red de factores del crecimiento que contribuye a cualquier linaje celular depende en absoluto de un factor específico de linaje, no redundante, de tal manera que la ausencia de factores que estimulan progenitores tempranos del desarrollo es compensada por las citocinas redundantes, pero la pérdida del factor específico de linaje conduce a una citopenia específica. En la figura 53-1 se ilustran algunos de los efectos superpuestos y no redundantes de los factores del crecimiento hematopoyéticos más importantes y se incluyen en una lista en el cuadro 53-1.

ERITROPOYETINAS

Si bien la eritropoyetina no es el único factor del crecimiento que tiene a su cargo la eritropoyesis, es el regulador más

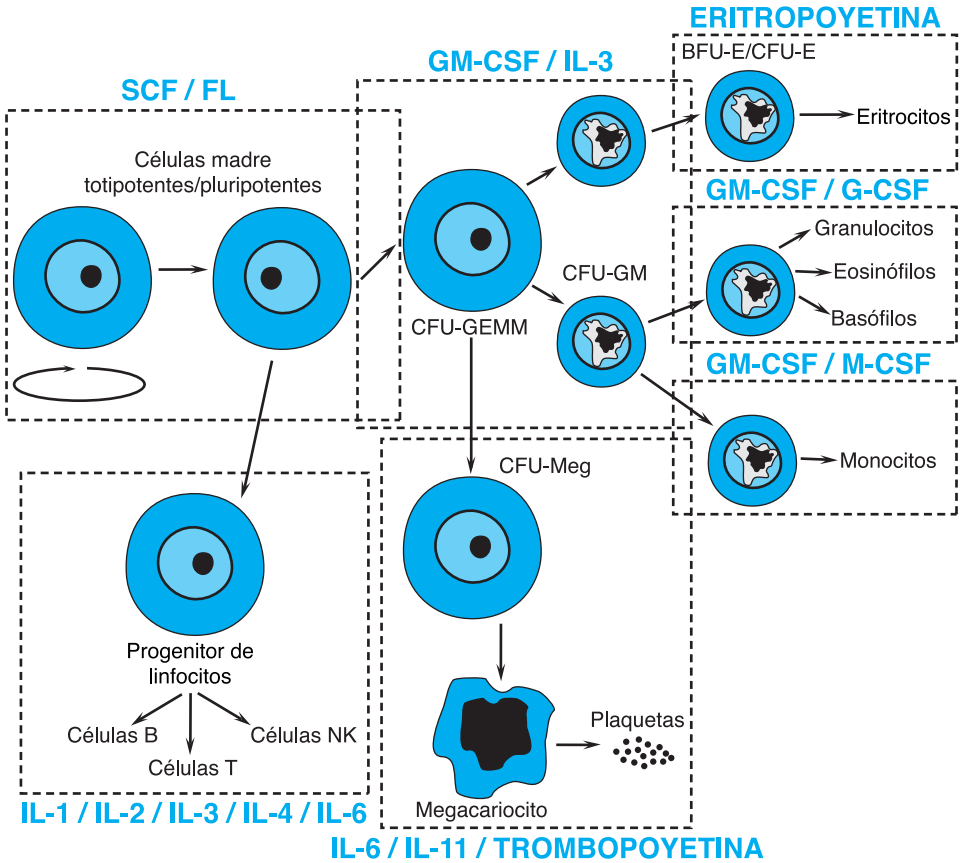


Figura 53-1. ***Sitios de acción de factores del crecimiento hematopoyéticos en la diferenciación y maduración de líneas de células de la médula ósea.*** Un fondo común autosostenido de células madre de la médula ósea se diferencia bajo la influencia de factores del crecimiento hematopoyéticos específicos, para formar diversas células hematopoyéticas y linfopoyéticas. El factor de células madre (SCF), ligando (FL), la interleucina 3 (IL-3), y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), junto con interacciones entre células de la médula ósea, estimulan a las células madre para formar una serie de unidades formadoras de brotes (BFU) y unidades formadoras de colonias (CFU): CFU-GEMM (granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos); CFU-GM (granulocitos y macrófagos); CFU-Meg (megacariocitos); BFU-E (eritrocitos). Después de proliferación considerable, se estimula una mayor diferenciación mediante interacciones sinérgicas con factores del crecimiento para cada una de las principales líneas de células: factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de monocitos-macrófagos (M-CSF), trombopoyetina y eritropoyetina. Cada uno de esos factores influye también en la proliferación, maduración y, a veces, la función de la línea celular derivada (*véase* cuadro 53-1).

importante de la proliferación de progenitores comprometidos (CFU-E) y su progenie inmediata. Cuando no existe, se presenta de modo invariable anemia grave. La eritropoyesis está controlada por un sistema de retroalimentación que responde altamente en el que un sensor en el riñón detecta cambios en el aporte de oxígeno a fin de modular la secreción de eritropoyetina. En la actualidad se conoce el mecanismo sensor a nivel molecular (Maxwell *et al.*, 2001). El factor inducible por hipoxia (*hypoxia-inducible factor,* HIF-1) es un factor de transcripción heterodimérico (HIF-1α y HIF-1β) que aumenta la expresión de múltiples genes inducibles por hipoxia, como el factor del crecimiento endotelial vascular y la eritropoyetina. HIF-1α es lábil debido a su prolilhidroxilación y poliubicuitinación y degradación subsecuentes, ayudados por la proteína de von Hippel-Lindau (VHL). Durante estados de hipoxia, la prolilhidroxilasa es inactiva y permite la acumulación de HIF-1α y la activación de la expresión de eritropoyetina que, a su vez, estimula una expansión rápida de progenitores eritroides. La alteración específica de VHL conduce a un defecto en la detección de oxígeno, que se caracteriza por valores constitutivamente altos de HIF-1α y eritropoyetina, con la consiguiente policitemia (Gordeuk *et al.*, 2004).

La eritropoyetina es codificada por un gen en el cromosoma humano 7 que se expresa sobre todo en células intersticiales peritubulares del riñón. La eritropoyetina contiene 193 aminoácidos, de los cuales se segmentan los 27 primeros durante la secreción. La hormona final está intensamente glucosilada y tiene una masa molecular aproximada de 30 000 daltones. Después de secretarse, la eritropoyetina se une a un receptor en la superficie de progenitores eritroides comprometidos en la médula y se internaliza. Cuando hay anemia o hipoxemia, aumenta rápido la síntesis 100 veces o más, se incrementan los valores séricos de eritropoyetina y se

Cuadro 53-1

Factores del crecimiento hematopoyéticos

ERITROPOYETINA (EPO)

- Estimula la proliferación y maduración de progenitores eritroides comprometidos para aumentar la producción de eritrocitos

FACTOR DE CÉLULAS MADRE (SCF, ligando C-kit, factor acero) y LIGANDO FLT-3 (FL)

- Actúa de manera sinérgica con una amplia gama de otros factores estimulantes de colonias, e interleucinas, para estimular células madre pluripotentes y comprometidas
- El FL también estimula células dendríticas y linfocitos citolíticos naturales (respuesta contra neoplasias)
- El SCF también estimula células cebadas y melanocitos

INTERLEUCINAS

IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-11

- Actúan de manera sinérgica entre sí y con el SCF, GM-CSF, G-CSF y EPO para estimular el crecimiento de BFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-E y CFU-Meg
- Tiene muchas funciones inmunitarias, entre ellas estimulación del crecimiento de células B y células T
- La IL-6 estimula la proliferación de las células del mieloma humano
- La IL-6 y la IL-11 estimulan a la BFU-Meg para aumentar la producción de plaquetas

IL-5

- Controla la supervivencia y la diferenciación de eosinófilos

IL-1, IL-2, IL-4, IL-7 e IL-12

- Estimulan el crecimiento y la función de células T, células B, células NK y monocitos
- Coestimulan células B, T y LAK

IL-8 e IL-10

- Tienen muchas actividades inmunitarias, que comprenden las funciones de las células B y T
- La IL-8 actúa como un factor quimiotáctico para basófilos y neutrófilos

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS-MACRÓFAGOS (GM-CSF)

- Actúa de manera sinérgica con SCF, IL-1, IL-3 e IL-6 para estimular la CFU-GM y CFU-Meg para aumentar la producción de neutrófilos y monocitos
- Con la EPO puede favorecer la formación de BFU-E
- Aumenta la emigración, fagocitosis, producción de superóxido y toxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos, de neutrófilos, monocitos y eosinófilos
- Impide la proteinosis alveolar

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF)

- Estimula la CFU-G para aumentar la producción de neutrófilos
- Aumenta las actividades fagocíticas y citotóxicas de neutrófilos

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE MONOCITOS-MACRÓFAGOS (M-CSF, CSF-1)

- Estimula la CFU-M para aumentar los precursores de monocitos
- Activa y aumenta la función de monocitos/macrófagos

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE MACRÓFAGOS (M-CSF)

- Estimula la CFU-M para aumentar precursores de monocitos/macrófagos
- Actúa junto con tejidos y otros factores del crecimiento para determinar la proliferación, diferenciación y supervivencia de una gama de células del sistema de fagocitos mononucleares

TROMBOPOYETINA (TPO, ligando *Mpl*)

- Estimula la autorrenovación y la expansión de las células madre hematopoyéticas
- Estimula la diferenciación de células madre hacia progenitores de megacariocitos
- Estimula de manera selectiva la megacariocitopoyesis para aumentar la producción de plaquetas
- Actúa de manera sinérgica con otros factores del crecimiento, en especial IL-6 e IL-11

ABREVIATURAS: BFU, unidad formadora de brotes; CFU, unidad formadora de colonias; E, eritrocito; G, granulocito; M, macrófago; Meg, megacariocito; células NK, linfocitos citolíticos naturales; células LAK, linfocitos citolíticos activados por linfocina *(lymphokine-activated killer cells)*.

estimula de manera notable la supervivencia, proliferación y maduración de la célula progenitora de la médula. Esta asa de retroalimentación ajustada finamente puede alterarse por una enfermedad renal, el daño de la médula o la carencia de hierro o una vitamina esencial. En una infección o un estado inflamatorio, citocinas inflamatorias suprimen la secreción de eritropoyetina, el aporte de hierro y la proliferación de progenitores, pero ello sólo explica una parte de la anemia resultante; la interferencia en el metabolismo del hierro también es un efecto de las acciones mediadoras inflamatorias en la proteína hepática hepcidina (Nemeth *et al.*, 2004).

La eritropoyetina humana recombinante *(epoyetina alfa)*, que se produce mediante ingeniería utilizando células de ovario de criceto chino, es casi idéntica a la hormona endógena excepto por dos diferencias sutiles. Primero, la característica de modificación de carbohidratos de la epoyetina alfa varía ligeramente de la proteína natural, pero al parecer esta diferencia no altera la cinética, potencia o inmunorreactividad del fármaco. Sin embargo, valoraciones modernas permiten detectar estas variaciones (Skibeli *et al.*, 2001), que tienen importancia para descubrir a los atletas que utilizan el producto recombinante para "dopado con sangre". La segunda diferencia se relaciona quizá con el proceso de elaboración, ya que en fecha reciente una forma comercial disponible del medicamento se acompañó del desarrollo de anticuerpos antieritropoyetina recombinante que reaccionan de manera cruzada con la eritropoyetina del paciente y pueden causar aplasia pura de glóbulos rojos (Macdougall, 2004). Casi todos estos casos se debieron a un preparado del fármaco poco después de eliminar la albúmina de la presentación (Casadevall, 2003).

Los preparados de epoyetina alfa disponibles incluyen EPOGEN, PROCRIT y EXPREX, que se proporcionan en frascos ámpula de 2 000 a 40 000 U/ml para utilizarse una vez por administración intravenosa o subcutánea. Cuando se inyecta por vía intravenosa, la epoyetina alfa se depura del plasma con una semivida de 4 a 8 h. Sin embargo, se sostiene lo suficiente el efecto en los progenitores medulares y sólo es necesario administrarla tres veces a la semana a fin de lograr una respuesta adecuada. La combinación de la dosis semanal en una inyección aislada también puede proporcionar resultados casi idénticos. La administración intravenosa o subcutánea de eritropoyetina alfa no se ha acompañado de reacciones alérgicas importantes y (excepto por lo que se comentó) no se han detectado anticuerpos incluso después de la administración prolongada.

En fecha más reciente, se aprobó una nueva proteína estimulante de la eritropoyesis (*novel erythropoiesis-stimulating protein*, NESP) o darbepoyetina alfa (ARANESP) para uso clínico en pacientes con indicaciones semejantes a las de la epoyetina alfa. Es una forma de eritropoyetina modificada genéticamente en la que se mutaron cuatro aminoácidos, de suerte que durante su síntesis se añaden cadenas laterales de carbohidratos adicionales, que prolongan la supervivencia del medicamento en la circulación a 24 a 26 h (Jelkmann, 2002).

Aplicaciones terapéuticas, vigilancia y efectos adversos. El tratamiento con eritropoyetina recombinante, aunado al consumo adecuado de hierro, suele ser muy eficaz en varias anemias, en especial las que se acompañan de una respuesta eritropoyética deficiente. Hay una relación clara de dosis-respuesta entre la dosis de epoyetina alfa y el aumento del hematócrito en pacientes anéfricos, con alivio de su anemia mediante dosis más altas (Eschbach *et al.*, 1987). La epoyetina alfa también es eficaz en el tratamiento de anemias relacionadas con cirugía, SIDA, quimioterapia para cáncer, prematurez y ciertos padecimientos inflamatorios crónicos. Se aprobó la darbapoyetina alfa para utilizarse en pacientes con la anemia acompañada de afecciones renales crónicas y en la actualidad se revisa para varias otras indicaciones.

Durante el tratamiento con eritropoyetina, puede presentarse carencia absoluta o funcional de hierro. La carencia funcional de hierro (es decir, valores normales de ferritina pero saturación de transferrina baja) resulta probablemente de la incapacidad para desplazar los depósitos de hierro con la rapidez suficiente para apoyar el incremento de la eritropoyesis. Por último, casi todos los pacientes requerirán complementos de hierro a fin de incrementar o conservar la saturación de transferrina a los valores que apoyarán de manera adecuada la eritropoyesis estimulada. Se recomienda tratamiento complementario con hierro en todos los pacientes cuya ferritina sérica es menor de 100 μg/L o su saturación sérica de transferrina inferior al 20% (*véase* más adelante en este capítulo).

Durante el tratamiento inicial y después de cualquier ajuste de la dosis, se determina el hematócrito una (en pacientes infectados con VIH y con cáncer) o dos veces a la semana (enfermos con insuficiencia renal) hasta que se estabilizan los límites blanco y se establece la dosis de sostén; a continuación se vigila el hematócrito a intervalos regulares; si aumenta más de cuatro puntos en cualquier periodo de dos semanas, debe disminuirse la dosis. Debido al tiempo necesario para la eritropoyesis y la semivida de los eritrocitos, los cambios del hematócrito se presentan dos a seis semanas después de los ajustes posológicos. Es necesario disminuir la dosis de darbepoyetina si el aumento de la hemoglobina excede de 1 g/100 ml en cualquier periodo de dos semanas por la relación de un ritmo excesivo de aumento de la hemoglobina con sucesos cardiovasculares adversos.

Durante hemodiálisis, los pacientes que reciben epoyetina alfa o darbepoyetina tal vez requieran un incremento de la anticoagulación. Se han publicado sucesos tromboembólicos importantes, entre ellos tromboflebitis migratoria, trombosis microvascular, embolia pulmonar y trombosis de la arteria de la retina y venas temporales y renales. El riesgo de acontecimientos trombóticos, que abarcan trombosis en el acceso vascular, fue más alto en adultos con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva que se trataron con epoyetina alfa con el objetivo de obtener un hematócrito normal (42%) que en quienes el hematócrito blanco fue menor de 30%. El riesgo más alto de sucesos cardiovasculares por los tratamientos con eritropoyetina suele relacionarse con una hemoglobina más alta o índices mayores de aumento de la misma. Es necesario controlar el valor de la hemoglobina a fin de no exceder una concentración blanco de 12 g/100 ml. Aunque la epoyetina alfa no se acompaña de efectos presores directos, puede aumentar la presión arterial, en especial durante las fases iniciales del tratamiento cuando está aumentando el hematócrito. Las eritropoyetinas no deben utilizarse en pacientes con hipertensión no controlada preexistente. Es posible que los enfermos requieran que se inicie, o incremente, el tratamiento antihipertensor. Han ocurrido encefalopatía y convulsiones hipertensivas en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con epoyetina alfa. Al parecer, la incidencia de convulsiones es más alta durante los 90 primeros días del tratamiento con epoyetina alfa en enfermos con diálisis (ocurre casi en 2.5% de los pacientes) cuando se compararon con periodos subsecuentes de 90 días. También se han publicado cefalea, taquicardia, edema, acortamiento de la respiración, náusea, vómitos, diarrea, punzadas en el sitio de la inyección y síntomas parecidos a influenza (p. ej., artralgias y mialgias) aunados al tratamiento

con epoyetina alfa. Se ha observado aplasia pura de glóbulos rojos relacionada con anticuerpos neutralizantes de eritropoyetina natural, en pacientes tratados con eritropoyetina recombinante (*véase* antes en este capítulo); procesos infecciosos, inflamatorios o malignos subyacentes; hemorragia oculta; enfermedades hematológicas subyacentes (p. ej., talasemia, anemia resistente, u otros trastornos mielodisplásicos); carencia de ácido fólico o vitamina B_{12}; hemólisis; intoxicación por aluminio; fibrosis de la médula ósea, y osteítis fibrosa quística.

Anemia propia de insuficiencia renal crónica. Los pacientes que presentan este tipo de anemia son ideales para tratamiento con epoyetina alfa. La respuesta en sujetos antes de diálisis, así como en quienes reciben diálisis peritoneal y hemodiálisis, depende de la gravedad de la insuficiencia renal, la dosis de eritropoyetina y la vía de administración, así como de la disponibilidad de hierro (Eschbach *et al.*, 1989; Kaufman *et al.*, 1998; Besarab *et al.*, 1999). La vía de administración subcutánea se prefiere en lugar de la intravenosa, porque la absorción es más lenta y la cantidad de fármaco necesaria se reduce hacia 20 a 40 por ciento.

La dosis de epoyetina alfa debe ajustarse a fin de obtener un aumento gradual del hematócrito durante un periodo de dos a cuatro meses hasta un hematócrito final de 33 a 36%. No se recomienda el tratamiento hasta valores de hematócrito mayores de 36%, ya que los pacientes que se trataron hasta un hematócrito mayor de 40% mostraron una incidencia más alta de infarto de miocardio y muerte (Besarab *et al.*, 1998). No debe utilizarse el medicamento como sustitutivo de transfusiones urgentes en pacientes en los que es necesario corregir de inmediato una anemia que pone en peligro la vida.

Las dosis iniciales en pacientes son 80 a 120 U/kg de epoyetina alfa, por vía subcutánea, tres veces a la semana. Puede proporcionarse con un programa de una vez a la semana, pero se requiere poco más del medicamento para un efecto equivalente. Si la respuesta es mala, debe aumentarse progresivamente la dosis. La dosis final de sostén de epoyetina alfa puede variar de tan poco como 10 hasta más de 300 U/kg, con una dosis promedio de 75 U/kg tres veces a la semana. Los niños de menos de cinco años de edad por lo general requieren una dosis más alta. Suele observarse resistencia a la terapéutica en sujetos que presentan una enfermedad inflamatoria o carencia de hierro, de modo que es esencial la vigilancia estrecha de la salud general y del estado en cuanto a hierro. Las causas menos frecuentes de resistencia comprenden pérdida oculta de sangre, carencia de ácido fólico, carencia de carnitina, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio y osteítis fibrosa quística consecutiva a hiperparatiroidismo.

El efecto secundario más frecuente del tratamiento con epoyetina alfa es agravamiento de la hipertensión, que se observa en 20 a 30% de los pacientes y se relaciona más a menudo con un aumento demasiado rápido del hematócrito. La presión arterial por lo general puede controlarse al aumentar el tratamiento antihipertensor o con ultrafiltración en receptores de diálisis, o al reducir la dosis de epoyetina alfa a fin de aminorar la respuesta del hematócrito.

La darbepoyetina alfa también se aprobó para utilizarse en pacientes con anemia secundaria a una enfermedad renal crónica. La dosis de inicio recomendada es de 0.45 µg/kg por vía intravenosa o subcutánea una vez a la semana, con ajustes de la dosis según la respuesta. Igual que la epoyetina alfa, tienden a ocurrir efectos secundarios cuando los pacientes tienen un aumento rápido de la concentración de hemoglobina; suele considerarse seguro un incremento menor de 1 g/100 ml cada dos semanas.

Anemia en pacientes con SIDA. El tratamiento con epoyetina alfa ha quedado aprobado para la terapéutica de pacientes con infección por VIH, en especial los que reciben *zidovudina* (Fischl *et al.*, 1990). En sujetos con anemia inducida por zidovudina por lo general se observan excelentes respuestas a dosis de 100 a 300 U/kg, administradas por vía subcutánea tres veces por semana. En presencia de enfermedad avanzada, daño de la médula ósea y concentraciones séricas altas de eritropoyetina (más de 500 UI/L), el tratamiento es menos eficaz.

Anemias relacionadas con cáncer. La terapéutica con epoyetina alfa, 150 U/kg tres veces a la semana o 450 a 600 U/kg una vez a la semana, puede reducir la necesidad de transfusiones en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Se publicaron lineamientos basados en pruebas para el uso terapéutico de eritropoyetina recombinante en enfermos con cáncer (Rizzo *et al.*, 2002). Brevemente, los lineamientos recomendaron utilizar epoyetina alfa en enfermos con anemia vinculada con quimioterapia cuando disminuyen los valores de la hemoglobina de 10 g/100 ml, basando la decisión para tratar una anemia menos grave (hemoglobina entre 10 y 12 g/100 ml) en las circunstancias clínicas. En la anemia relacionada con afecciones malignas hematológicas, los lineamientos apoyan el uso de eritropoyetina recombinante en pacientes con síndrome mielodisplásico de grado bajo, aunque son menos sólidas las pruebas que indican la eficacia del medicamento en enfermos anémicos con mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica que no reciben quimioterapia. Un valor sérico basal de eritropoyetina suele ayudar a predecir la respuesta; no es probable que la mayoría de los pacientes con valores sanguíneos mayores de 500 UI/L responda a cualquier dosis del medicamento. Casi en todos los enfermos que se tratan con epoyetina alfa se observa una mejoría de su anemia, la sensación de bienestar y la calidad de vida (Demetri *et al.*, 1998; Littlewood *et al.*, 2001). Esta mejoría de la sensación de bienestar, sobre todo en pacientes con cáncer, tal vez no se deba únicamente al aumento del hematócrito. Se demostraron receptores de eritropoyetina en células del SNC, y en varios modelos de isquemia del SNC se encontró que la eritropoyetina actúa como un citoprotector (Juul, 2002; Prass *et al.*, 2003; Martinez-Estrada *et al.*, 2003). En consecuencia, es posible que los valores altos de la hormona afecten de manera directa la sensación de bienestar de pacientes con cáncer.

También se ha estudiado la darbepoyetina alfa en enfermos con cáncer que reciben quimioterapia (Bloomfield *et al.*, 2003; Hesketh *et al.*, 2004) y estudios preliminares parecen prometedores. Sin embargo, informes recientes de casos sugirieron un efecto directo tanto de la epoyetina alfa como de la darbepoyetina alfa en la estimulación de células tumorales. Por ejemplo, enfermos con cáncer de cabeza y cuello asignados al azar a recibir eritropoyetina recombinante tuvieron un aumento estadísticamente significativo de la posibilidad de progresión del tumor durante la duración del estudio (Henke *et al.*, 2003). La FDA está valorando este hallazgo y justifica una atención importante.

Intervención quirúrgica y donación de sangre autóloga. La epoyetina alfa se ha utilizado durante el perioperatorio para tratar anemia y reducir la necesidad de transfusión. Los pacientes en quienes se practican procedimientos ortopédicos y cardíacos electivos se han tratado con 150 a 300 U/kg de epoyetina alfa una vez al día durante los 10 días que preceden a la operación, el día de esta última, y durante cuatro días luego de la intervención quirúrgica. Como una alternativa, pueden administrarse 600 U/kg en los días 21, 14 y 7 antes de la operación, con otra dosis el día de esta última. Esto puede corregir una anemia preoperatoria moderada, hematócrito de 30 a 36% y reducir la necesidad de transfusión. La epoyetina alfa también se ha utilizado para mejorar la donación de sangre autóloga (Goodnough *et al.*, 1989). Sin embargo, cuando se administra de manera sistemática, el beneficio potencial es pequeño en tanto el costo es considerable. Los individuos tratados durante tres a cuatro semanas con epoyetina alfa (300 a 600 U/kg dos veces a la semana) sólo son capaces de donar una o dos unidades más que los no tratados, y esta sangre casi nunca se utiliza. Aun así, la habilidad para estimular la eritropoyesis para almacenamiento de sangre puede ser inestimable en sujetos con aloanticuerpos múltiples contra eritrocitos homólogos.

Otras aplicaciones. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos ha designado a la epoyetina alfa un fármaco huérfano para el tratamiento de anemia propia de la prematurez, infección por VIH y mielodisplasia. En este último caso, incluso dosis muy altas de más de 1 000 U/kg dos a tres veces por semana han tenido éxito limitado.

El posible uso de tratamiento con dosis muy altas en otros trastornos hematológicos, como anemia drepanocítica, aún se encuentra en estudio. Los atletas que participan en competencias muy rigurosas han utilizado epoyetina alfa para aumentar sus concentraciones de hemoglobina ("dopado con sangre") y mejorar el rendimiento. Lamentablemente, este uso inadecuado del fármaco ha quedado comprendido en la muerte de varios atletas y debe desalentarse.

FACTORES DEL CRECIMIENTO MIELOIDES

Son glucoproteínas que estimulan la proliferación y la diferenciación de una o más líneas de células mieloides. También aumentan la función de granulocitos y monocitos maduros. Se han producido formas recombinantes de varios de los factores del crecimiento, entre ellos factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor,* GM-CSF) (Wong *et al.,* 1985), G-CSF (Welte *et al.,* 1985), IL-3 (Yang *et al.,* 1986), M-CSF o CSF-1 (Kawasaki *et al.,* 1985) y SCF (Huang *et al.,* 1990) (cuadro 53-1).

Los factores del crecimiento mieloides se producen de manera natural en diversas células, entre ellas fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células T (fig. 53-2). Son activos a concentraciones demasiado bajas y actúan a través de receptores de membrana de la superfamilia de receptores de citocinas para activar la vía de transducción de señal JAK/STAT. El GM-CSF es capaz de estimular la proliferación, diferenciación y función de varios de los linajes de células mieloides (fig. 53-1). Actúa sinérgicamente con otros factores del crecimiento, que abarcan la eritropoyetina, a nivel de las unidades formadoras de brotes (BFU). El GM-CSF estimula el CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-M, CFU-E y CFU-Meg para aumentar la producción celular. También mejoran la migración, fagocitosis, producción de superóxido y las toxicidades dependientes de anticuerpo mediadas por células de neutrófilos, monocitos y eosinófilos (Weisbart *et al.,* 1987).

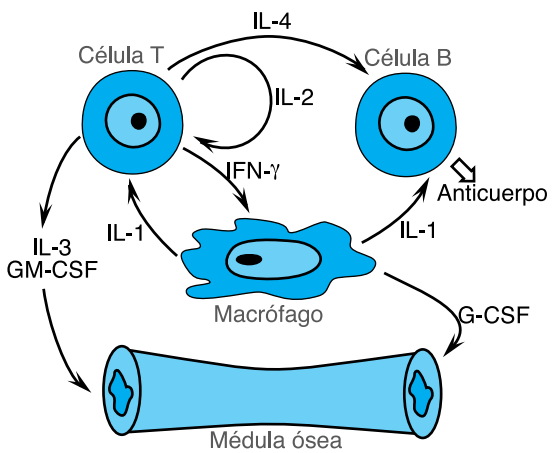


Figura 53-2. ***Interacciones entre citocina y célula.*** Los macrófagos, las células T, las células B y las células madre de la médula ósea interactúan *por medio de* varias citocinas (IL [interleucinas]-1, IL-2, IL-3, IL-4, IFN [interferón]-γ, GM-CSF y G-CSF) en respuesta a la exposición a bacterias o a un antígeno extraño. *Véanse,* en el cuadro 53-1, las actividades funcionales de esas diversas citocinas.

La actividad de G-CSF se restringe a neutrófilos y sus progenitores y estimula su proliferación, diferenciación y función. Actúa sobre todo en el CFU-G, aunque también puede tener una acción sinérgica con IL-3 y GM-CSF en la estimulación de otras líneas celulares. El G-CSF incrementa las actividades fagocíticas y citotóxicas de los neutrófilos. A diferencia del GM-CSF, el G-CSF tiene poco efecto en monocitos, macrófagos y eosinófilos, y reduce la inflamación por inhibición de la IL-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón γ. El G-CSF también desplaza células hematopoyéticas primitivas, entre ellas células madre hematopoyéticas, de la médula ósea a la sangre periférica (Sheridan *et al.,* 1992). Esta observación transformó virtualmente la práctica del trasplante de células madre, de suerte que en la actualidad en más de 90% de todos estos procedimientos se utilizan como producto donador células madre de sangre periférica desplazadas mediante factor estimulante de colonias de granulocitos.

Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El GM-CSF humano recombinante *(sargramostim)* es una glucoproteína de 127 aminoácidos producida en levaduras. Salvo por la sustitución de una leucina en la posición 23, y cifras variables de glucosilación, es idéntico al GM-CSF endógeno. Si bien el sargramostim, al igual que el GM-CSF natural, tiene una amplia gama de efectos en células en cultivo, su efecto terapéutico primario es la estimulación de la mielopoyesis. La aplicación clínica inicial del sargramostim se hizo en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea. Al acortar la duración de la neutropenia, se redujo mucho la morbilidad por el trasplante, sin cambio de la supervivencia a largo plazo o el riesgo de inducir una recidiva temprana del proceso maligno (Brandt *et al.,* 1988; Rabinowe *et al.,* 1993).

Está menos clara la función del tratamiento con GM-CSF ante trasplante alógeno. El efecto del factor del crecimiento sobre la recuperación de neutrófilos es menos pronunciado en quienes reciben tratamiento profiláctico para enfermedad del injerto contra el hospedador (*graft-versus-host disease,* GVHD), y los estudios no han logrado mostrar un efecto importante sobre la morbilidad por trasplante, la supervivencia a largo plazo, la aparición de GVHD, o recidiva de enfermedad. No obstante, puede mejorar la supervivencia en receptores de trasplante que muestran fracaso temprano del injerto (Nemunaitis *et al.,* 1990). También se ha utilizado para movilizar células progenitoras positivas para CD34, a fin de recolectar células madre de sangre periférica para trasplante después de quimioterapia mieloablativa (Haas *et al.,* 1990). Se ha utilizado sargramostim para acortar el periodo de neutropenia y reducir la morbilidad en pacientes que reciben

quimioterapia intensiva (Gerhartz *et al.*, 1993). También estimulará la mielopoyesis en algunos individuos con neutropenia cíclica, mielodisplasia, anemia aplásica o neutropenia relacionada con SIDA (Groopman *et al.*, 1987).

El *sargramostim* (leukine) se administra en inyección subcutánea o por aplicación lenta y continua a razón de 125 a 500 μg/m^2/día. Las concentraciones plasmáticas de GM-CSF aumentan con rapidez después de inyección subcutánea y declinan con semivida de 2 a 3 h. Por vía intravenosa, el goteo debe conservarse durante 3 a 6 h. Con el inicio de la terapéutica, hay una reducción transitoria del recuento absoluto de leucocitos consecutivo a marginación en los pulmones y secuestro en los mismos. Esto va seguido por un aumento bifásico, y dependiente de la dosis, de los recuentos de leucocitos en el transcurso de los siguientes siete a 10 días. Una vez que se suspende el fármaco, el recuento de leucocitos vuelve a la basal en el transcurso de dos a 10 días. Cuando se administra GM-CSF en dosis más bajas, la respuesta es principalmente neutrófila, en tanto que en dosis mayores se observan monocitosis y eosinofilia. Después de trasplante de médula ósea hematopoyética o de quimioterapia intensiva, el sargramostim se administra a diario durante el periodo de neutropenia máxima hasta que se observa incremento sostenido del recuento de granulocitos. La biometría hemática frecuente resulta esencial para evitar un incremento excesivo del recuento de granulocitos. Es posible incrementar la dosis si el paciente no muestra respuesta después de siete a 14 días de tratamiento. Con todo, las dosis más altas se relacionan con efectos adversos más pronunciados, entre ellos dolor óseo, malestar general, síntomas parecidos a los de gripe, fiebre, diarrea, disnea y exantema. En pacientes sensibles ocurre una reacción aguda a la primera dosis, que se caracteriza por rubor, hipotensión, náusea, vómito y disnea con caída de la saturación arterial de oxígeno debido al secuestro de granulocitos en la circulación pulmonar. Con la administración prolongada, algunos pacientes pueden tener síndrome de escape capilar, con edema periférico y derrames pleural y pericárdico. Otros efectos secundarios importantes han incluido arritmia supraventricular pasajera, disnea y aumentos séricos de creatinina, bilirrubina y enzimas hepáticas.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

El G-CSF recombinante (*filgrastim*, NEUPOGEN) es una glucoproteína de 175 aminoácidos producida en *Escherichia coli*. Al contrario del G-CSF natural, no está glucosilado y porta una metionina *N*-terminal adicional. El principal efecto del filgrastim es la estimulación de las CFU-G para incrementar la producción de neutrófilos (fig. 53-1). También aumenta las funciones fagocítica y citotóxica de los neutrófilos.

Es eficaz el filgrastim en el tratamiento de neutropenia grave consecutiva a trasplante autólogo de médula ósea y quimioterapia en dosis altas (Lieschke y Burgess, 1992). Al igual que el GM-CSF, el filgrastim acorta el periodo de neutropenia grave y reduce la morbilidad aunada a infecciones bacterianas y micóticas. Cuando se usa como parte de un régimen de quimioterapia intensivo, puede disminuir la frecuencia tanto de hospitalización por neutropenia febril, como las interrupciones del procedimiento de quimioterapia; no se ha demostrado un efecto positivo en la supervivencia del paciente. El G-CSF también es eficaz en el tratamiento de neutropenias congénitas graves. En pacientes con neutropenia cíclica, el tratamiento con G-CSF aumentará la concentración de neutrófilos y acortará lo suficiente la duración del ciclo como para prevenir infecciones bacterianas recurrentes (Hammond *et al.*, 1989). El tratamiento con filgrastim puede mejorar los recuentos de neutrófilos en algunos pacientes con mielodisplasia o daño de la médula ósea (anemia aplásica moderadamente grave o infiltración tumoral de la médula ósea). También es posible revertir de modo parcial o total la neutropenia de pacientes con SIDA que reciben zidovudina. El filgrastim ahora se utiliza de manera sistemática en pacientes en quienes se practica recolección de células madre de sangre periférica (*peripheral blood stem cell*, PBSC) y reciben un trasplante de células madre. Estimula la liberación de células progenitoras CD34$^+$ desde la médula ósea, lo que reduce el número de recolecciones necesarias para trasplante. Más aún, las PBSC movilizadas con filgrastim parecen tener más capacidad para establecerse con rapidez en el hospedador. Los pacientes con trasplante de PBSC requieren menos días de transfusiones de plaquetas y eritrocitos, y una hospitalización más breve que los que reciben trasplantes autólogos de médula ósea.

El filgrastim se administra en inyección subcutánea o por vía intravenosa durante por lo menos 30 min, 1 a 20 μg/kg/día. La dosis inicial común en sujetos que reciben quimioterapia mielosupresora es de 5 μg/kg/día. La distribución y la tasa de depuración desde el plasma (semivida de 3.5 h) son parecidas para ambas vías de administración. Al igual que con el tratamiento con GM-CSF, el filgrastim administrado a diario después de trasplante de médula ósea o quimioterapia intensiva aumentará la producción de granulocitos y acortará el periodo de neutropenia grave. Es necesario hacer biometría hemática frecuente para evaluar la eficacia del tratamiento y ajustar la dosis. En personas con trasplante de médula ósea y quimioterapia mielosupresora intensiva para cáncer, puede requerirse administración diaria continua durante 14 a 21 días o más, para corregir la neutropenia. Con quimioterapia menos intensiva, suelen bastar menos de siete días de tratamiento. En pacientes con SIDA que reciben zidovudina o sujetos con neutropenia cíclica, a menudo se requerirá tratamiento crónico con factor estimulante de colonias de granulocitos.

Una indicación del G-CSF que en la actualidad se investiga es su uso para incrementar el número de neutrófilos de sangre periférica en donadores de leucocitos. Durante muchos años, se ha tenido la esperanza de que, igual que las transfusiones de plaquetas en hemorragias relacionadas con trombocitopenia grave, la transfusión de neutrófilos disminuya las complicaciones infecciosas de la neutropenia. Sin embargo, dada la semivida circulante corta de los neutrófilos (alrededor de 6 h) y la necesidad de un gran número de células, los hematólogos aún no han logrado la obtención práctica de suficientes cantidades de células. Con pocas complicaciones del tratamiento en más de 15 años de experiencia clínica, hoy en día se utiliza G-CSF para aumentar las cifras de neutrófilos periféricos en donadores prospectivos y en transfusiones de neutrófilos (Hubel *et al.*, 2002). Si bien los resultados iniciales fueron modestos, es probable que se optime la terapéutica y se anticipa mayor eficacia.

Las reacciones adversas al filgrastim comprenden dolor óseo leve a moderado en quienes reciben dosis altas durante un periodo prolongado, reacciones cutáneas locales después de la inyección subcutánea y, rara vez, una vasculitis necrosante cutánea. Los individuos con antecedente de hipersensibilidad a proteínas producidas por *E. coli* no han de recibir el fármaco. En quienes se administra filgrastim durante un periodo prolongado, puede sobrevenir granulocitosis notoria, con recuentos de más de 100 000/μl. De cualquier modo, esto no se relaciona con morbilidad clínica o mortalidad informada, y se resuelve pronto una vez que se suspende el tratamiento. Se ha observado esplenomegalia leve a moderada en pacientes en tratamiento a largo plazo.

El G-CSF humano recombinante pegilado *pegfilgrastim* (NEULASTA) se obtiene por conjugación de una molécula de polietilenglicol de 20 000 daltones con el residuo de metionil de la N-terminal de la glucoproteína G-CSF de 175 aminoácidos producida en *E. coli*. Se reduce al mínimo la depuración de pegfilgrastim por filtración glomerular y ello determina que la principal vía de eliminación sea la depuración mediada por neutrófilos. Así, la semivida circulante de pegfilgrastim es más prolongada que la de filgrastim, lo que permite una duración de la acción más sostenida y dosis menos frecuentes (Waladkhani, 2004). Estudios clínicos sugieren que la depuración de pegfilgrastim mediada por neutrófilos puede regularse por sí misma y por tanto es específica de la recuperación hematopoyética de cada paciente (Crawford, 2002). Por esta razón, se recomienda una dosis de pegfilgrastim fija de 6 mg por vía subcutánea.

Aún es necesario definir los sitios terapéuticos de otros factores del crecimiento, aunque se eliminaron de los estudios IL-3 e IL-6 por su poca eficacia, toxicidad importante, o ambos. El M-CSF puede tener un sitio para estimular la producción de monocitos y macrófagos, aunque con efectos secundarios importantes, que incluyen esplenomegalia y trombocitopenia. Se demostró que el factor de célula madre (*stem cell factor,* SCF) aumenta el desplazamiento a sangre periférica de células progenitoras hematopoyéticas primitivas (Molineux *et al.,* 1991; Moskowitz *et al.,* 1997).

FACTORES DEL CRECIMIENTO TROMBOPOYÉTICOS

Interleucina 11. Se clonó la interleucina 11 con base en su actividad para promover la proliferación de una línea celular de mieloma dependiente de IL-6 (Du *et al.,* 1994). La citocina de 23 000 daltones contiene 178 aminoácidos y estimula la hematopoyesis, el crecimiento de células epiteliales intestinales y la osteoclastogénesis e inhibe la adipogénesis. La IL-11 aumenta la maduración de megacariocitos *in vitro* (Teramura *et al.,* 1992; Debili *et al.,* 1993) y su administración *in vivo* a animales incrementa de manera moderada los recuentos de plaquetas de sangre periférica (Neben *et al.,* 1993; Farese *et al.,* 1994). Estudios clínicos en pacientes que presentaron previamente trombocitopenia importante inducida por quimioterapia mostraron que la administración de citocina recombinante se acompañó de trombocitopenia menos grave y disminuyó el uso de transfusiones de plaquetas (Tepler *et al.,* 1996; Isaacs *et al.,* 1997), lo que dio lugar a su aprobación por la FDA para uso clínico.

La interleucina 11 humana recombinante, *oprelvekin* (NEUMEGA), es un polipéptido de 19 000 daltones, derivado de bacterias, de 177 aminoácidos que difiere de la proteína natural sólo porque carece del residuo de prolina en el amino terminal y no está glucosilada. La proteína recombinante tiene una semivida de 7 h después de su inyección subcutánea. En personas normales, la administración diaria de oprelvekin origina una respuesta trombopoyética en cinco a nueve días.

El fármaco se encuentra disponible en frascos ámpula para uso único que incluyen 5 mg y se administra a pacientes en dosis de 25 a 50 μg/kg/día por vía subcutánea. El oprelvekin se aprobó para uso en enfermos que reciben quimioterapia por afecciones malignas no mieloides que mostraron trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $<$20 000/μl) en un ciclo previo de la misma quimioterapia y se administra hasta que el recuento de plaquetas regresa a más de 100 000/μl. Las principales complicaciones del tratamiento son retención de líquidos y otros síntomas cardíacos relacionados, como taquicardia, palpitación, edema y acortamiento de la respiración; ello implica una preocupación importante en pacientes de edad avanzada y requiere con frecuencia tratamiento concomitante con diuréticos. La retención de líquidos se revierte al suspender el medicamento, pero es necesario vigilar con cuidado el estado de volumen en personas de edad avanzada, quienes tienen un antecedente de insuficiencia cardíaca o en enfermos con acumulaciones preexistentes de líquidos en pleura, pericardio o cavidad peritoneal. También se han publicado visión borrosa, exantema o eritema en el sitio de inyección y parestesias.

Trombopoyetina. La clonación y expresión de trombopoyetina recombinante, una citocina que estimula de manera predominante la megacariopoyesis, es posiblemente otro adelanto importante en el desarrollo de factores del crecimiento hematopoyéticos como agentes terapéuticos (Lok *et al.,* 1994; de Sauvage *et al.,* 1994; Kaushansky *et al.,* 1994) (cuadro 53-1). La trombopoyetina es una glucoproteína de 45 000 a 75 000 daltones que contiene 332 aminoácidos, y se producen en hígado, células estromáticas de la médula y muchos otros órganos. Tanto en el ser humano como en ratones, la eliminación genética de la trombopoyetina o su receptor reduce los recuentos de plaquetas a 10% de los valores normales. Más aún, las concentraciones sanguíneas de la hormona se relacionan inversamente con el recuento de plaquetas en sangre, indicando en conjunto que la hormona es el principal regulador de la producción de plaquetas.

La administración de trombopoyetina recombinante origina un incremento logarítmico lineal del recuento de plaquetas en ratones, ratas, perros y primates no humanos (Harker, 1999) que se inicia al tercer día de la aplicación. En varios estudios preclínicos en el ser humano en varios modelos de mielosupresión inducida por quimioterapia y por radiación, la trombopoyetina aceleró la recuperación de los recuentos de plaquetas y otros parámetros hematológicos (Kaushansky, 1998). Sin embargo, como hecho importante, el medicamento no afectó de modo sustancial la recuperación hematopoyética cuando se administró después del tratamiento mieloablativo y el trasplante de células madre, a menos que se administrara al donador de células madre (Fibbe *et al.,* 1995).

Se desarrollaron para uso clínico dos formas de trombopoyetina recombinante. Una es una versión truncada del polipéptido natural, denominada *factor del crecimiento y desarrollo de megacariocitos humanos* recombinante (*recombinant human megakaryocyte growth and development factor*, rHuMGDF), que se produce en bacterias y a continuación se modifica de manera covalente con polietilenglicol a fin de incrementar la semivida circulatoria. La segunda es el polipéptido de longitud completa denominado *trombopoyetina humana recombinante* (*recombinant human thrombopoietin*, rHuTPO), que se produce en células de mamíferos. *In vitro*, ambos medicamentos tienen la misma potencia para estimular el crecimiento de megacariocitos.

En estudios clínicos, los dos fármacos fueron seguros en la población de pacientes seleccionada para estudio (Basser *et al.*, 1996; Fanucchi *et al.*, 1997; Vadhan-Raj *et al.*, 1997). Sin embargo, los resultados sobre la eficacia con el uso de estos medicamentos han sido mixtos. En un número pequeño de enfermas con cánceres ginecológicos que estaban recibiendo *carboplatino* (Vadhan-Raj *et al.*, 2000), el tratamiento con trombopoyetina humana recombinante disminuyó la duración de la trombocitopenia grave y la necesidad de transfusiones de plaquetas. En un estudio similar de pacientes tratados con carboplatino más *ciclofosfamida*, quienes recibieron un ciclo de quimioterapia complementada con G-CSF aunada a trombopoyetina tuvieron recuentos de plaquetas más altas en la fase mínima y una duración mediana más corta de trombocitopenia grave que la que presentaron después de ciclos de tratamiento que se complementaron sólo con G-CSF (Basser *et al.*, 2000). Cuando se utilizó para aumentar las cifras en sangre periférica en preparación para la donación de plaquetas, una dosis aislada de trombopoyetina a los donadores de plaquetas triplicó su cifra y permitió un incremento del triple del número de plaquetas que pudieron reunirse en una aféresis aislada y cuadruplicó el aumento del recuento medio de plaquetas observado en los receptores de la transfusión (Kuter *et al.*, 2001). Sin embargo, este régimen particular se acompañó de varios casos de anticuerpos antitrombopoyetina recombinante que reaccionaron de manera cruzada con la hormona natural y dio por resultado trombocitopenia subsecuente (Li *et al.*, 2001).

En varios estudios no fue eficaz rHuMGDF, aunque el medicamento fue seguro. En dos estudios de pacientes que se trataron durante siete días con terapéutica enérgica, estándar, por leucemia aguda, la adición de trombopoyetina recombinante no aceleró la recuperación de plaquetas (Archimbaud *et al.*, 1999; Schiffer *et al.*, 2000). Se observó una falta similar de eficacia cuando se utilizó el medicamento después del trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (Bolwell *et al.*, 2000). La falta de mejoría de la hematopoyesis en algunos de estos estudios tal vez resultó del régimen de posología utilizado; aún es necesario establecer la dosis y el programa óptimo de administración en varios cuadros clínicos. Después de una inyección rápida aislada, hubo un aumento detectable de las cifras de plaquetas alrededor del día 4, que llegó al máximo a los 12 a 14 días y a continuación regresó a los valores normales en las cuatro semanas siguientes. La respuesta máxima de plaquetas sigue una respuesta a la dosis lineal logarítmica. No se afectan la activación y agregación de plaquetas y los enfermos no tienen un riesgo mayor de afección tromboembólica, a menos que se permita que aumente la cifra de plaqueta a valores muy altos. Es necesario tomar en cuenta estas cinéticas cuando se planea el tratamiento en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

Debido a preocupaciones sobre la inmunogenicidad de estos medicamentos, y a otras consideraciones, en la actualidad se está tratando de desarrollar imitaciones moleculares pequeñas de trombopoyetina recombinante, descubiertas a través de la selección de bibliotecas de péptidos con exhibición de fagos (Broudy *et al.*, 2004) o de moléculas orgánicas pequeñas (Kimura *et al.*, 1998). Varios de estos medicamentos se encuentran en estudios clínicos.

II. Fármacos eficaces en la anemia ferropénica y otras anemias hipocrómicas

HIERRO Y SALES DEL HIERRO

La carencia de hierro, o ferropenia, es la causa más frecuente de anemia carencial en seres humanos. Puede depender de ingestión inadecuada de hierro, malabsorción, pérdida de sangre o aumento de los requerimientos, como con el embarazo. Cuando la carencia es grave, se produce una anemia microcítica, hipocrómica, característica. El impacto de la carencia de hierro no se limita al eritrón (Dallman, 1982). El hierro también es un componente esencial de la mioglobina; de enzimas del hemo como los citocromos, la catalasa y la peroxidasa, y de enzimas metaloflavoproteínas, entre ellas oxidasa de xantina y la enzima mitocondrial oxidasa de glicerofosfato α. La carencia de hierro puede afectar el metabolismo en los músculos, independientemente del efecto de la anemia en el aporte de oxígeno. Esto bien puede reflejar un decremento de la actividad de las enzimas mitocondriales dependientes de hierro. La carencia de este metal también se ha relacionado con problemas conductuales y de aprendizaje en el niño, y con anormalidades del metabolismo de las catecolaminas y, posiblemente, de la producción de calor. El conocimiento de la función omnipresente del hierro ha estimulado considerable interés por la detección temprana y precisa de la ferropenia y su prevención.

Historia. La comprensión moderna del metabolismo del hierro empezó en 1937 con el trabajo de McCance y Widdowson acerca de la absorción del hierro y la excreción del mismo, y la medición del hierro en el plasma por Heilmeyer y Plotner (Beutler, 2002). Después, en 1947,

Laurell describió una proteína de transporte de hierro en el plasma que denominó *transferrina*. Hahn *et al*. fueron los primeros en utilizar isótopos radiactivos para cuantificar la absorción de hierro y definir la participación de la mucosa intestinal para regular esta función. Durante el decenio siguiente, Huff *et al*. iniciaron estudios con isótopos del metabolismo interno del hierro. La creación subsiguiente de mediciones clínicas prácticas del hierro sérico, la saturación de transferrina, la ferritina plasmática y la protoporfirina eritrocítica permitió la definición del estado del organismo en cuanto a reservas de hierro y la eritropoyesis con carencia de hierro, y la detección de los mismos.

El hierro y el ambiente. En la naturaleza, el hierro se presenta en gran parte en la forma de óxido o hidróxido férrico, o de polímeros. En dicho estado, su biodisponibilidad biológica es limitada a menos que se haga soluble mediante ácidos o quelantes. Por ejemplo, las bacterias y algunos vegetales producen quelantes de alta afinidad que extraen este elemento del entorno. Casi todos los mamíferos tienen pocas dificultades para obtener hierro, dada su amplia ingestión, y quizá una mayor eficiencia de su absorción. No obstante, los seres humanos parecen ser una excepción. Aun cuando la ingestión total de hierro elemental en la dieta por lo general excede las cantidades requeridas, la biodisponibilidad del metal ingerido es limitada.

Metabolismo del hierro. Las reservas corporales de hierro se dividen entre compuestos que contienen hierro esencial y hierro excesivo, que se conserva en reservas. Desde un punto de vista cuantitativo, la hemoglobina domina la fracción esencial (cuadro 53-2). Esta proteína, con peso molecular de 64 500 daltones, contiene cuatro átomos de hierro por molécula, lo que asciende a 1.1 mg de hierro/ml de eritrocitos (20 mmol). Otras formas de hierro esencial son mioglobina y diversas enzimas dependientes de hierro en hemo y no hemo. La ferritina es un complejo de proteína-almacenamiento de hierro, y existe como moléculas individuales o de manera agregada. La apoferritina tiene peso molecular de unos 450 000 daltones y está compuesta de 24 subunidades de polipéptidos; éstas forman un armazón externo dentro del cual reside una cavidad de almacenamiento para fosfato hidratado polinuclear de óxido férrico. Más de 30% del peso de la ferritina puede ser hierro (4 000 átomos del metal por molécula de ferritina). La ferritina agregada, denominada *hemosiderina* y visible al microscopio óptico, constituye cerca de 33% de las reservas normales, fracción que aumenta conforme lo hacen las reservas. Los dos sitios predominantes de almacenamiento de hierro son el sistema reticuloendotelial y los hepatocitos, aunque también hay cierto almacenamiento en el músculo.

El intercambio interno de hierro se logra mediante la proteína plasmática transferrina. Esta glucoproteína β_1 tiene peso molecular de cerca de 76 000 daltones, y dos sitios de unión para hierro férrico. El hierro se libera de la transferrina para ocupar sitios intracelulares por medio de receptores de transferrina específicos en la membrana plasmática. El complejo de hierro-transferrina se une al receptor, y el complejo ternario es captado mediante endocitosis mediada por el receptor. El hierro se disocia después en un compartimiento vesicular intracelular acídico (los endosomas), y el receptor regresa la apotransferrina a la superficie celular, donde se libera hacia el medio extracelular (Klausner *et al.*, 1983).

Cuadro 53-2
Contenido corporal de hierro

	mg/kg DE PESO CORPORAL	
	Varones	*Mujeres*
Hierro esencial		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina y enzimas	6	5
Almacenamiento de hierro	13	4
Total	50	37

Las células regulan su expresión de ferritina intracelular y de receptores de transferrina, en respuesta al aporte de hierro. Cuando el hierro es abundante, se reduce la síntesis de receptores de transferrina y aumenta la producción de ferritina (Rouault, 2002). Por el contrario, en la insuficiencia, las células expresan mayor número de receptores de transferrina y reducen las concentraciones de ferritina para aumentar al máximo la captación y evitar desviación del hierro hacia reservas. La síntesis de apoferritina está regulada por un sistema de proteínas de unión citoplásmicas (IRP-1 e IRP-2) y un elemento regulador de hierro en el mRNA (*iron-regulating element on mRNA*, IRE). Cuando hay carencia de hierro, la IRP se une al mRNA IRE e inhibe la traducción de apoferritina. Por el contrario, cuando hay abundancia de hierro, la unión queda bloqueada y aumenta la síntesis de apoferritina (Klausner *et al.*, 1993).

El flujo de hierro a través del plasma asciende a un total de 30 a 40 mg/día en adultos (unos 0.46 mg/kg del peso corporal) (Finch y Huebers, 1982). La principal circulación interna de este elemento comprende el eritrón y las células reticuloendoteliales (fig. 53-3). Cerca de 80% del hierro en el plasma va a la médula ósea eritroide para quedar integrado en eritrocitos nuevos; éstos normalmente circulan unos 120 días, antes de someterse a catabolia por el sistema reticuloendotelial. En ese momento, una parte del hierro regresa de inmediato al plasma unido a transferrina, si bien otra se incorpora a las reservas de ferritina de las células reticuloendoteliales, y regresa a la circulación de manera más gradual. Estudios con isótopos indican cierto grado de pérdida de hierro en este proceso, en el cual las células defectuosas o partes no usadas del metal que contienen se transfieren a las células reticuloendoteliales durante la maduración, sin pasar por la sangre circulante. Cuando hay anormalidades de la maduración de eritrocitos, la porción predominante de hierro asimilada por la médula ósea eritroide puede localizarse con rapidez en las células reticuloendoteliales conforme los precursores defectuosos de eritrocitos se desintegran; es lo que se denomina *eritropoyesis ineficaz*. Con la aplasia eritrocítica, la tasa de recambio de hierro en el plasma puede estar reducida hasta 50% o más; en esas circunstancias, todo el hierro va al hepatocito para almacenamiento.

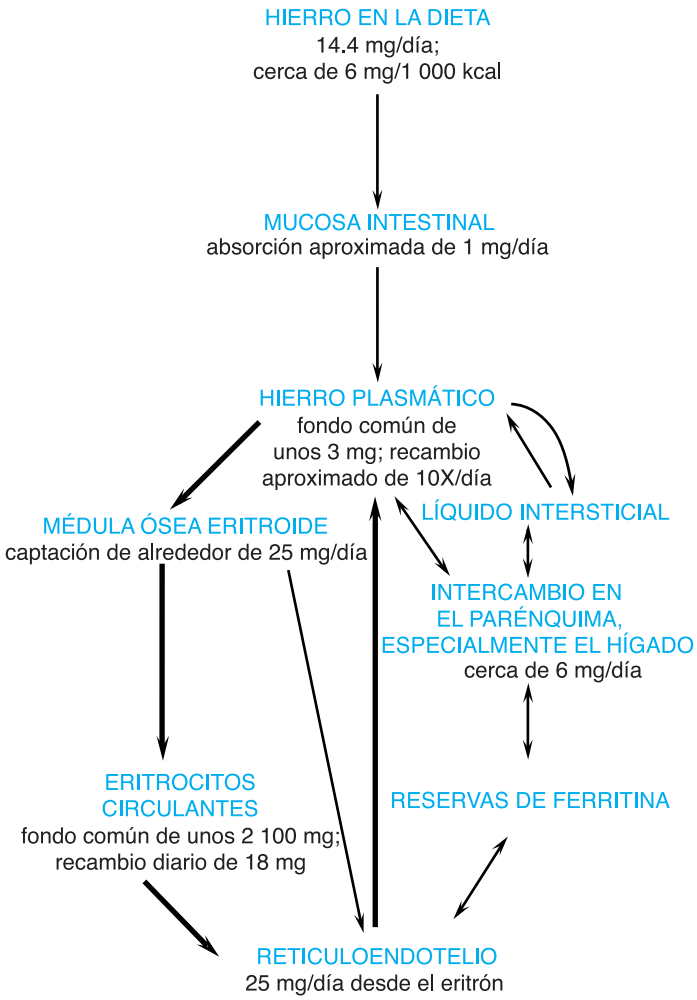


Figura 53-3. ***Vías del metabolismo del hierro en seres humanos (se omite la excreción).***

La característica más notoria del metabolismo del hierro es el grado en que se conservan las reservas corporales. Los varones normales sólo pierden 10% del total al año, es decir, cerca de 1 mg/día. Hasta 66% de este hierro se excreta a partir del tubo digestivo como eritrocitos extravasados, hierro en la bilis y hierro en células de mucosa exfoliadas. El otro 33% se explica por pequeños volúmenes de hierro en la piel descamada y en la orina. Las pérdidas fisiológicas de hierro en varones varían mucho, desde 0.5 mg en el individuo con carencia de hierro hasta 1.5 a 2 mg/día cuando el mineral se consume en exceso. En mujeres sobrevienen pérdidas adicionales debido a la menstruación. Si bien la pérdida promedio en mujeres que menstrúan es de alrededor de 0.5 mg/día, 10% de las mujeres que tienen menstruación normal pierde más de 2 mg/día. El embarazo impone una necesidad aún mayor del metal (cuadro 53-3). Otras causas de pérdida de hierro son la donación de sangre, el uso de antiinflamatorios que originan hemorragia de la mucosa gástrica y enfermedad gastrointestinal con hemorragia concomitante. Son mucho más raras la hemosiderinuria que aparece luego de hemólisis intravascular, y la siderosis pulmonar, en la cual el hierro se deposita en los pulmones y deja de estar disponible para el resto del organismo.

Cuadro 53-3
Necesidad de hierro durante el embarazo

	PROMEDIO, *mg*	LÍMITES, *mg*
Pérdida externa de hierro	170	150-200
Expansión de la masa eritrocítica	450	200-600
Hierro fetal	270	200-370
Hierro en la placenta y el cordón	90	30-170
Pérdida de sangre en el momento del parto	150	90-310
Necesidad total*	980	580-1 340
Costo del embarazo†	680	440-1 050

*No incluye la pérdida de sangre durante el parto. †Hierro perdido por la madre; no incluye la expansión de la masa eritrocítica.
FUENTE: Council on Foods and Nutrition. Iron deficiency in the United States. *JAMA* 1968, 203:407-412. Con autorización.

Lo limitado de las pérdidas fisiológicas de hierro subraya la primordial importancia de la absorción como factor determinante del contenido corporal. Lamentablemente, este proceso se entiende apenas en términos generales (Roy y Enns, 2000; Morgan y Oates, 2002). Después de la acidificación y digestión parcial de los alimentos en el estómago, su contenido del metal se presenta a la mucosa intestinal en la forma de hierro inorgánico o hierro hemo. Esas fracciones son captadas por las células de absorción del duodeno y la parte alta del intestino delgado, y el hierro se transporta de manera directa hacia el plasma o se almacena como ferritina en las mucosas. La absorción parece estar regulada por dos transportadores separados: DCT1, que controla la captación desde la luz intestinal, y un segundo transportador, que rige el movimiento de hierro en células de la mucosa a través de la membrana basolateral para unirse a proteínas plasmáticas. El transporte de hierro en células de la mucosa y el aporte de este último a la transferrina desde reservas reticuloendoteliales están determinados por el gen HFE, una nueva molécula clase 1 del complejo principal de histocompatibilidad localizada en el cromosoma 6 (Peters *et al.*, 1993; Beutler, 2003). La regulación está bien afinada para evitar sobrecarga de hierro durante periodos de exceso del mismo, en tanto permite absorción y movilización aumentadas de las reservas de hierro cuando hay carencia de este último (Roy y Andrews, 2001; Sheth y Brittenham, 2000). Un regulador negativo predominante de la absorción de hierro en intestino delgado es la hepcidina, un péptido de 25 aminoácidos elaborado por hepatocitos (Ganz, 2003). La síntesis de hepcidina se estimula de modo notable por inflamación o sobrecarga del hierro. Una respuesta de

Cuadro 53–4
Ingestión y absorción diarias de hierro

SUJETO	NECESIDADES DE HIERRO, *mg/kg*	HIERRO DISPONIBLE EN UNA DIETA INADECUADA Y UNA ADECUADA, *mg/kg*	FACTOR DE SEGURIDAD, *HIERRO DISPONIBLE/REQUERIDO*
Lactante	67	33-66	0.5-1
Niño	22	48-96	2-4
Adolescente (varón)	21	30-60	1.5-3
Adolescente (mujer)	20	30-60	1.5-3
Adulto (varón)	13	26-52	2-4
Adulto (mujer)	21	18-36	1-2
Media a final del embarazo	80	18-36	0.22-0.45

hepcidina deficiente a una carga de hierro puede contribuir a sobrecarga de este último y un tipo de hemocromatosis. En la anemia de enfermedades crónicas, es posible incrementar la producción de hepcidina 100 veces, lo que explica posiblemente las características distintivas de este padecimiento, o sea, captación gastrointestinal deficiente y aumento del secuestro de hierro en el sistema reticuloendotelial.

La absorción normal de hierro es de sólo alrededor de 1 mg/día en varones adultos, y de 1.4 mg/día en mujeres adultas; lo más que puede absorberse en circunstancias normales son 3 a 4 mg de hierro en la dieta. Se observa incremento de la absorción de hierro siempre que hay agotamiento de las reservas del mismo, o cuando la eritropoyesis está aumentada y es ineficaz. Los pacientes con hemocromatosis hereditaria, consecutiva a un gen HFE defectuoso, también muestran incremento de la absorción de hierro, así como pérdida de la regulación normal del aporte de hierro hacia la transferrina por las células reticuloendoteliales (Beutler, 2003; Ajioka y Kushner, 2003). La saturación aumentada resultante de transferrina permite el depósito anormal de hierro en tejidos no hematopoyéticos.

Necesidad diaria y disponibilidad de hierro en la dieta. La necesidad de este elemento está determinada por las pérdidas fisiológicas obligatorias y las necesidades impuestas por el crecimiento. De este modo, los varones adultos requieren sólo 13 µg/kg/día (cerca de 1 mg), y las mujeres que menstrúan alrededor de 21 µg/kg/día (cerca de 1.4 mg). Durante los últimos dos trimestres del embarazo, la ración recomendada aumenta a cerca de 80 µg/kg/día (5 a 6 mg) y el lactante tiene necesidades semejantes debido a su crecimiento rápido. Esas cantidades requeridas (cuadro 53-4) deben tenerse en cuenta en el contexto del volumen de hierro en la dieta disponible para absorción.

En países industrializados, la dieta del adulto contiene alrededor de 6 mg de hierro por 1 000 calorías; por tanto, la ingestión diaria promedio de varones adultos es de 12 a 20 mg y de mujeres adultas de 8 a 15 mg. Son alimentos con alto contenido del mineral (más de 5 mg/100 g) algunas vísceras (p. ej., hígado y corazón), la levadura de cerveza, el germen de trigo, la yema de huevo, las ostras y algunas frutas y leguminosas secas (habas, frijoles); tienen bajo contenido de hierro (menos de 1 mg/100 g) la leche y productos lácteos, así como la mayor parte de los vegetales no verdes. El contenido de este metal en los alimentos depende también de su preparación, puesto que aumenta también cuando éstos se cocinan en utensilios de hierro.

No obstante la importancia evidente del contenido de hierro en la dieta, tiene mayor trascendencia en la nutrición la biodisponibilidad del metal contenido en los alimentos. El hierro hemo, que constituye sólo 6% del metal en la dieta, es mucho más utilizable, y su absorción es independiente de la composición de la dieta; por ende, representa 30% del hierro absorbido (Conrad y Umbreit, 2002).

Con todo, la fracción no hemo representa con mucho la mayor cantidad del hierro de la dieta que consumen los no privilegiados económicamente. En una dieta vegetariana, se absorbe muy mal el hierro no hemo por la acción inhibidora de varios componentes de la dieta, en particular fosfatos. El ácido ascórbico y la carne facilitan la absorción de hierro no hemo. El ascorbato forma complejos con el hierro férrico, reduce este último en hierro ferroso, o ambos. La carne facilita la absorción de hierro porque estimula la producción de ácido gástrico; también pueden participar otros efectos. Cualesquiera de estas sustancias suele aumentar la disponibilidad varias veces. Así, la valoración del hierro disponible en la dieta debe incluir tanto la cantidad de hierro consumido como una estimación de su disponibilidad (fig. 53-4) (Monsen *et al.*, 1978).

En el cuadro 53-4 se comparan las raciones necesarias con la cantidad de hierro disponible en la dieta. Resulta evidente que el embarazo y la lactancia representan periodos de balance negativo. Las mujeres que menstrúan también tienen riesgo, si bien el balance de hierro en varones adultos y mujeres que no menstrúan es razonablemente seguro; la diferencia entre el aporte en la dieta y las raciones necesarias se refleja en el volumen de las reservas de este elemento, que serán bajas o nulas cuando el balance de hierro sea precario,

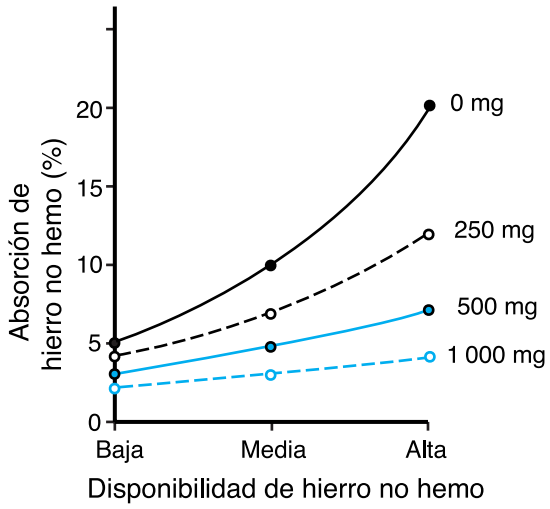


Figura 53-4. ***Efecto del estado en cuanto a hierro sobre la absorción del hierro no hemo en los alimentos.*** Porcentajes de hierro absorbido durante dietas de biodisponibilidad baja, media y alta en individuos con reservas de hierro de 0, 250, 500 y 1 000 mg. (Con autorización de Monsen *et al.*, 1978.)

y altas cuando sea favorable (cuadro 53-2). De este modo, en lactantes mayores de tres meses, y en embarazadas que han superado el primer trimestre, las reservas de hierro son insignificantes. Las reservas de hierro en mujeres que menstrúan son cerca de 33% de las que se encuentran en varones adultos, lo que indica el grado en que la pérdida diaria promedio adicional de unos 0.5 mg de hierro afecta el balance de este componente.

Carencia de hierro. La carencia de hierro es el trastorno de la nutrición más común (Organización Mundial de la Salud, 2003; Hoffbrand y Herbert, 1999). La prevalencia de anemia ferropénica en Estados Unidos es del orden de 1 a 4% (Anónimo, 2002) y depende del estado económico de la población. En países en desarrollo, pueden afectarse hasta 20 a 40% de lactantes y mujeres embarazadas. El balance del hierro mejoró por la práctica de enriquecer harinas, el uso de productos industrializados para lactantes enriquecidos con hierro y la prescripción de complementos medicinales de hierro durante el embarazo.

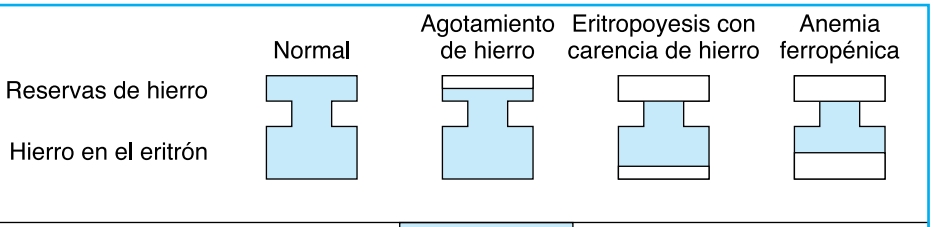
La anemia ferropénica resulta del consumo dietético de hierro inadecuado para satisfacer las necesidades normales (carencia nutritiva de hierro), hemorragia, o interferencia con la absorción de hierro. La mayor parte de la carencia nutritiva de hierro en Estados Unidos suele ser leve. La carencia más grave de hierro es resultado de una hemorragia, sea del tubo digestivo o, en mujeres, del útero. El deterioro de la absorción de hierro de los alimentos se debe con mayor frecuencia a gastrectomía parcial o malabsorción en intestino delgado. Por último, el tratamiento de pacientes con eritropoyetina puede culminar en una carencia funcional del hierro (Beutler, 2003).

La carencia de hierro en lactantes y niños pequeños puede dar lugar a alteraciones conductuales y deteriorar el desarrollo, que tal vez no sean plenamente reversibles. La carencia de hierro en niños también puede conducir a incremento del riesgo de toxicidad por plomo consecutiva a pica, y absorción aumentada de metales pesados. Los prematuros y los lactantes con peso bajo al nacer tienen mayor riesgo de presentar carencias de hierro, en especial cuando no reciben alimentación al seno materno, o no reciben leche maternizada enriquecida con hierro. Después de los dos a tres años de edad, el requerimiento de hierro declina hasta la adolescencia, cuando el crecimiento rápido, combinado con hábitos de dieta irregulares, de nuevo aumentan el riesgo de carencia de hierro. Las adolescentes tienen mayor riesgo; la ingestión de hierro en la dieta en la mayoría de las niñas de 11 a 18 años de edad no basta para satisfacer sus necesidades.

El reconocimiento de la carencia de hierro se fundamenta en una apreciación de la secuencia de fenómenos que conducen a agotamiento de las reservas (Hillman y Finch, 1997; Beutler, 2003). Un balance negativo origina primero reducción de las reservas y, con el tiempo, un decremento paralelo del hierro en los eritrocitos y las enzimas relacionadas con el metal (fig. 53-5). En adultos, el agotamiento de las reservas puede expresarse por valores de ferritina plasmática de menos de 12 µg/L, y por la falta de hemosiderina reticuloendotelial en el material aspirado de médula ósea. La eritropoyesis ferropénica se identifica por una saturación disminuida de transferrina a menos de 16% o por un incremento anormal de la protoporfirina eritrocítica. La anemia ferropénica se relaciona con decremento identificable de la concentración de hemoglobina en la sangre. Sin embargo, la variación fisiológica de las cifras de hemoglobina es tan grande, que sólo 50% de los individuos con eritropoyesis ferropénica se identifica con base en la anemia. Además, durante la lactancia y la niñez los valores "normales" de hemoglobina y hierro difieren, a causa del aporte más restringido del metal en preescolares (Dallman *et al.*, 1980).

La importancia de la carencia leve de hierro radica más en la identificación de la causa fundamental de la carencia que en cualquier síntoma relacionado con el estado insuficiente. Dada la frecuencia de la ferropenia durante la lactancia y en la mujer menstruante o la embarazada, la necesidad de una valoración exhaustiva en esos casos suele estar determinada por la gravedad de la anemia. No obstante, la carencia de hierro en varones o mujeres posmenopáusicas exige la búsqueda de un sitio de hemorragia.

Aun cuando la anemia microcítica es el indicador más frecuente de la carencia de hierro, se requieren pruebas de laboratorio, como cuantificación de la saturación de transferrina, protoporfirina eritrocítica y ferritina plasmática, para distinguir entre la ferropenia y otras causas de microcitosis. Estas mediciones son de especial utilidad cuando los eritrocitos circulantes todavía no son microcíticos debido a la naturaleza reciente de la pérdida de sangre, pero el aporte de hierro está limitando la eritropoyesis. Es más difícil distinguir entre la ferropenia verdadera y la eritropoyesis con carencia de hierro debida a inflamación. En esta última situación, las reservas de hierro en realidad están aumentadas, pero está bloqueada la liberación del metal de las células reticuloendoteliales; la concentración plasmática de hierro está disminuida, y su aporte a la médula ósea eritroide se torna insuficiente. En estas circunstancias, el aumento de las reservas puede demostrarse de manera directa mediante examen de material aspirado de la médula ósea, o deducirse de la cuantificación de una concentración alta de ferritina en el plasma.



	Normal	Agotamiento de hierro	Eritropoyesis con carencia de hierro	Anemia ferropénica
Fe médula ósea RE	2–3+	0–1+	0	0
Transferrina μg/100 ml (μM)	330 ± 30 (59 ± 5)	360 (64)	390 (70)	410 (73)
Ferritina plasmática, μg/L	100 ± 60	20	10	<10
Absorción de hierro, %	5–10	10–15	10–20	10–20
Hierro plasmático μg/100 ml (μM)	115 ± 50 (21 ± 9)	115 (21)	<60 (<11)	<40 (<7)
Saturación de transferrina, %	35 ± 15	30	<15	<10
Sideroblastos, %	40–60	40–60	<10	<10
Protoporfirina en los RBC μg/100 ml de RBC (μmol de RBC)	30 (0.53)	30 (0.53)	100 (1.8)	200 (3.5)
Eritrocitos	Normal	Normal	Normal	Microcítica/ hipocrómica

Figura 53-5. ***Cambios secuenciales (de izquierda a derecha) en la aparición de carencia de hierro en adultos.*** Los rectángulos encierran resultados anormales de pruebas. Fe médula ósea RE, hemosiderina reticuloendotelial; RBC, eritrocitos *(red blood cells).* (Adaptado con autorización de Hillman y Finch, 1997.)

Tratamiento de la ferropenia

Principios terapéuticos generales. La respuesta de la anemia ferropénica al tratamiento con dicho elemento está influida por varios factores, entre ellos la gravedad de la anemia, la capacidad del paciente para tolerar hierro medicinal y absorberlo, y la presencia de otras enfermedades que generan complicaciones. La eficacia terapéutica puede medirse mejor a partir del incremento resultante de la tasa de producción de eritrocitos. La magnitud de la respuesta de la médula ósea al tratamiento con hierro es proporcional a la gravedad de la anemia (magnitud de estimulación con eritropoyetina), y a la cantidad de hierro suministrada hacia precursores de la médula ósea.

La capacidad del paciente para tolerar y absorber el hierro medicinal es un factor fundamental en la valoración del índice de respuesta al tratamiento. El intestino delgado regula la absorción y, en presencia de dosis cada vez mayores de hierro por vía oral, limita la entrada de este último hacia la corriente sanguínea. Esto proporciona un techo o límite superior natural sobre cuánto hierro puede suministrarse por vía oral. En pacientes con anemia ferropénica moderada, las dosis tolerables de hierro por vía oral suministrarán, a lo mucho, 40 a 60 mg de hierro/día a la médula eritroide. Ésta es una cantidad que basta para que haya tasas de producción de dos a tres veces lo normal.

La enfermedad complicante también puede interferir con la respuesta de una anemia ferropénica al tratamiento con este último. La enfermedad intrínseca de la médula ósea puede menguar la respuesta, al disminuir el número de precursores de eritrocitos. Las enfermedades inflamatorias suprimen la tasa de producción de eritrocitos, tanto al reducir la absorción de hierro y la liberación reticuloendotelial del mismo, como por inhibición directa de eritropoyetina y precursores eritroides. La pérdida continua de sangre puede enmascarar la respuesta según se mide por la recuperación de la hemoglobina o el hematócrito.

En clínica, la eficacia del tratamiento con hierro se valora mejor al vigilar la respuesta de reticulocitos y el aumento de la hemoglobina o el hematócrito. No se observa un aumento del recuento de reticulocitos durante cuatro a siete días o más después del inicio de la terapéutica. Un aumento susceptible de medición de la concentración de hemoglobina requiere aún más tiempo. No es posible juzgar la eficacia del tratamiento a sólo tres a cuatro semanas de haberlo iniciado. En ese momento, un aumento de 20 g/L o más de la concentración de hemoglobina debe considerarse como una respuesta positiva, siempre y cuando ningún otro cambio en el estado clínico pueda explicar la mejoría y el enfermo no haya recibido transfusión durante ese periodo.

Si la respuesta al hierro por vía oral resulta inadecuada, es necesario reconsiderar el diagnóstico. Se llevará a cabo una valoración de laboratorio completa, y han de valorarse factores como la presencia de una enfermedad inflamatoria concurrente o apego inadecuado a la prescripción. Resulta evidente que debe buscarse alguna causa de hemorragia continua. Cuando no se encuentre otra explicación, ha de considerarse una valoración de la capacidad del paciente para absorber el hierro por vía oral. Si no hay respuesta favorable, no se justifica prolongar tres o cuatro semanas más el tratamiento.

Una vez que se demuestre respuesta a la administración oral, el tratamiento debe continuar hasta que la hemoglobina se normalice. Puede extenderse cuando sea deseable establecer reservas del metal, lo cual puede requerir un periodo considerable, puesto que la tasa de absorción de hierro por el intestino disminuirá mucho conforme se reconstituyen las reservas del elemento. El uso profiláctico de hierro por vía oral se reservará para pacientes de alto riesgo, entre ellos embarazadas, mujeres con pérdida excesiva de sangre menstrual y lactantes. Los complementos de hierro pueden ser útiles para lactantes en crecimiento rápido que llevan dietas subestándar, y para adultos con una causa identificada de pérdida crónica de sangre. Salvo en lactantes, en quienes se utilizan de manera sistemática productos complementados, no son recomendables mezclas de vitaminas y minerales de libre venta (no prescritos) para prevenir la ferropenia.

Tratamiento con hierro por vía oral. El *sulfato ferroso* por vía oral es el más adecuado para tratar la carencia de dicho elemento. Las sales ferrosas se absorben unas tres veces mejor que las férricas, y la discrepancia se hace aún mayor ante posologías altas. Las variaciones en el tipo de sal ferrosa que se utilice influyen relativamente poco en la biodisponibilidad, y las sales de sulfato, fumarato, succinato, gluconato y otras se absorben casi igual.

El sulfato ferroso (feosol, otros compuestos) es la sal hidratada, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, que contiene 20% de hierro. También se cuenta con *sulfato ferroso seco* (32% de hierro elemental). El *fumarato ferroso* (feostat, otros compuestos) contiene 33% de hierro y es moderadamente hidrosoluble, estable y casi insípido. El *gluconato ferroso* (fergon, otros compuestos) se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de la anemia ferropénica. El gluconato contiene 12% de hierro. El *complejo de polisacárido-hierro* (niferex, otros compuestos), un compuesto de ferrihidrita y carbohidrato, es otra preparación con absorción comparable. La dosis efectiva de todos esos preparados se basa en el contenido de hierro.

Otros compuestos de hierro tienen utilidad en el enriquecimiento de alimentos. El hierro reducido (hierro metálico, hierro elemental) es igual de eficaz que el sulfato ferroso, siempre y cuando el material utilizado tenga partículas pequeñas. El *ferrum reductum* y las sales fosfato de hierro, de partículas grandes, tienen mucha menor biodisponibilidad, y su uso para el enriquecimiento de alimentos sin duda es la causa de parte de la confusión respecto a la eficacia. Se ha demostrado que el *edetato férrico* tiene biodisponibilidad adecuada, y ofrece ventajas en cuanto a la conservación del aspecto y sabor normales de los alimentos.

En las tabletas de hierro tiene mayor importancia la cantidad del metal que la masa de la sal total. También es esencial que la cubierta de la tableta se disuelva con rapidez en el estómago. Dado que el hierro regularmente se absorbe en la parte alta del intestino delgado, se ha informado que ciertos preparados de liberación tardía resultan eficaces, y se ha dicho que lo son aún más que el sulfato ferroso cuando se toman con las comidas. Con todo, varían los informes acerca de la absorción cuando se utiliza este tipo de preparados. A pesar de que se cuenta con diversos preparados de liberación tardía, la información respecto a su biodisponibilidad es limitada, por lo que su eficacia resulta cuestionable.

Se han comercializado diversas sustancias diseñadas para aumentar la absorción de hierro, entre ellas fármacos que actúan en la superficie, carbohidratos, sales inorgánicas, aminoácidos y vitaminas. Cuando está presente en un volumen de 200 mg o más, dicho ácido aumenta en por lo menos 30% la absorción del hierro medicinal. Aun así, la captación aumentada se relaciona con un incremento importante de la incidencia de efectos adversos; por tanto, la adición de ácido ascórbico parece plantear pocas ventajas sobre el incremento del volumen de hierro administrado. No es recomendable utilizar preparados que contienen otros compuestos con acciones terapéuticas propias, como vitamina B_{12}, folato o cobalto, puesto que es difícil interpretar la respuesta a la combinación.

La dosis promedio para el tratamiento de la anemia ferropénica es de unos 200 mg de hierro/día (2 a 3 mg/kg), administrados en tres dosis iguales de 65 mg. Los niños que pesan 15 a 30 kg pueden tomar 50% de la dosis promedio para adultos, si bien los preescolares y los lactantes pueden tolerar dosis relativamente grandes, por ejemplo, 5 mg/kg. La dosis utilizada es un término medio práctico entre el efecto terapéutico deseado y los efectos tóxicos. Para profilaxia, y ante una carencia nutritiva leve del metal, pueden utilizarse dosis modestas. Cuando el objetivo es prevenir la ferropenia en embarazadas, por ejemplo, dosis de 15 a 30 mg de hierro/día resultan suficientes para satisfacer la ración diaria recomendada de 3 a 6 mg durante los últimos dos trimestres. Cuando el propósito es tratar anemia ferropénica, pero las circunstancias no demandan prisa, puede utilizarse una dosis total de unos 100 mg (35 mg tres veces al día).

En el cuadro 53-5 se presentan las respuestas esperadas para diferentes regímenes de administración por vía oral. Esos efectos varían según la gravedad de la anemia ferropénica y la hora de ingestión del hierro respecto a las comidas. La biodisponibilidad del que se ingiere con los alimentos tiende a ser 50 o 33% de la que se observa en ayunas (Grebe *et al.*, 1975). Los antiácidos también reducen su absorción si se toman a la misma hora. Siempre es preferible administrar el metal en estado de ayuno, si bien es necesario reducir la dosis, debido a efectos adversos gastrointestinales. Los pacientes que requieren tratamiento máximo, para estimular una respuesta rápida o contrarrestar hemorragia continua, pueden recibir hasta 120 mg de hierro cuatro veces al día. Las tasas altas y sostenidas de producción de eritrocitos requieren un aporte ininterrumpido de este elemento, y las dosis orales deben darse a intervalos regulares, para conservar una concentración alta en el plasma.

La duración del régimen depende de la tasa de recuperación de hemoglobina y del deseo de crear reservas de hierro. La primera depende de la gravedad de la anemia. Con una tasa diaria de reparación de 2 g de hemoglobina por litro de sangre entera, la masa eritrocítica por lo general se reconstituye en el transcurso de uno a dos meses. De este modo, un individuo con hemoglobina de 50 g/L puede alcanzar un complemento normal de 150 g/L en unos 50 días, si bien es posible que en un individuo con hemoglobina de 100 g/L sólo se requiera la mitad de ese tiempo. La creación de reservas de hierro es otra cuestión y requiere muchos meses de administración oral. La tasa de absorción disminuye con rapidez tras la recuperación luego de anemia, y, después de tres a cuatro meses de tratamiento, las reservas pueden aumentar a un ritmo

Cuadro 53-5

Respuesta promedio a la administración oral de hierro

DOSIS TOTAL, mg de hierro/día	ABSORCIÓN ESTIMADA		INCREMENTO DE LA HEMOGLOBINA, g/L de sangre/día
	Porcentaje	*mg*	
35	40	14	0.7
105	24	25	1.4
195	18	35	1.9
390	12	45	2.2

no mucho mayor de 100 mg al mes. Gran parte de la estrategia de tratamiento continuo depende del balance futuro estimado de hierro del individuo. Las personas con dieta inadecuada pueden requerir tratamiento continuo con dosis bajas. El individuo cuya hemorragia ha cesado no requerirá más tratamiento después que la hemoglobina vuelva a lo normal. En sujetos con hemorragia continua, está claramente indicado el tratamiento a largo plazo y en dosis altas.

Efectos adversos de los preparados de hierro para administración oral. La intolerancia a los preparados de hierro para administración oral depende principalmente del volumen de hierro soluble en la parte alta del tubo digestivo y de factores psicológicos. Son efectos secundarios pirosis, náusea, molestias en la parte alta del estómago, estreñimiento y diarrea. Una norma adecuada es iniciar el tratamiento con una dosis pequeña, demostrar que no haya síntomas con esas cifras y, después, aumentar de modo gradual la posología hasta el nivel deseado. Con una dosis de 200 mg de hierro/día, dividida en tres porciones iguales, aparecen síntomas en cerca de 25% de los individuos, en comparación con una incidencia de 13% en quienes reciben placebo; la cifra aumenta hasta 40% cuando se duplica la dosis. La náusea y el dolor en la parte alta del abdomen son manifestaciones cada vez más frecuentes cuando la posología es grande. El estreñimiento y la diarrea, quizá relacionados con cambios de la flora bacteriana intestinal inducidos por el hierro, no son más prevalecientes con posologías más altas; lo mismo sucede con la pirosis. Si se administra una presentación líquida, la solución puede depositarse con un gotero en la parte posterior de la lengua, para evitar pigmentación transitoria de los dientes.

Las personas normales son capaces aparentemente de controlar la absorción de hierro a pesar de un consumo alto y sólo aquellos pacientes con trastornos subyacentes que aumentan la absorción de hierro tienen el peligro de una sobrecarga de hierro (hemocromatosis). Sin embargo, esta última es un trastorno genético relativamente común que se presenta en 0.5% de la población.

Intoxicación por hierro. Los volúmenes grandes de sales ferrosas de hierro son tóxicos. Sin embargo, los fallecimientos son raros en adultos. Casi todas las muertes ocurren durante la niñez, en particular entre los 12 y 24 meses de edad. La ingestión de apenas 1 a 2 g de hierro puede causar la muerte, pero la mayor mortalidad se produce por ingestión de 2 a 10 g. La frecuencia de la intoxicación por hierro se relaciona con su disponibilidad en el hogar, particularmente el medicamento que sobra después de un embarazo. La cubierta de azúcar coloreada de muchas de las tabletas disponibles en el comercio les da el aspecto de dulces. *Todos los preparados de hierro deben conservarse en frascos "a prueba de niños".*

Los signos y síntomas de intoxicación grave pueden sobrevenir en el transcurso de 30 min, o retrasarse varias horas después de la ingestión. En su mayor parte consisten en dolor abdominal, diarrea o vómito de contenido gástrico pardo o sanguinolento en el que se encuentran píldoras. Despierta preocupación particular la palidez o la cianosis, laxitud, somnolencia, hiperventilación por acidosis y colapso cardiovascular. Si no sobreviene la muerte en el transcurso de 6 h, puede haber un periodo transitorio de recuperación aparente, seguido de fallecimiento en 12 a 24 h. La lesión corrosiva del estómago puede culminar en estenosis pilórica o cicatrización gástrica. La gastroenteritis hemorrágica y el daño hepático son datos notorios en la necropsia. En la valoración de niños que se piensa han ingerido hierro, pueden efectuarse una prueba de color para su detección en el contenido gástrico y una cuantificación urgente de la concentración plasmática del metal. Si esta última es de menos de 63 μmol (3.5 mg/L), el niño no estará en peligro inmediato. No obstante, se debe inducir el vómito cuando haya hierro en el estómago, y obtener una radiografía para valorar el número de píldoras que quedan en el intestino delgado (las tabletas de hierro son radiopacas). El hierro presente en la parte alta del tubo digestivo puede precipitarse mediante lavado con solución de bicarbonato de sodio o fosfato, aunque el beneficio clínico es cuestionable. Cuando la concentración plasmática sea mayor que la capacidad total de unión al metal (63 μmol; 3.5 mg/L) se administrará *deferoxamina;* las posologías y las vías de administración se detallan en el capítulo 65. El choque, la deshidratación y las anormalidades acidobásicas deben tratarse de manera ordinaria. Tiene mayor importancia la prontitud del diagnóstico y el tratamiento. Con el tratamiento eficaz temprano, la mortalidad por intoxicación por hierro puede reducirse desde 45 hasta casi 1 por ciento.

Tratamiento con hierro por vía parenteral. Cuando el tratamiento con hierro por vía oral fracasa, la administración de hierro por vía parenteral puede ser una alternativa eficaz (Silverstein y Rodgers, 2004). La tasa de respuesta al tratamiento por vía parenteral es similar a la que se observa después de administrar dosis habituales por vía oral. Las indicaciones comunes son malabsorción de hierro (p. ej., esprue, síndrome de intestino corto), intolerancia grave al hierro por vía oral, como complemento sistemático para la nutrición parenteral total, y en pacientes con nefropatía que están recibiendo eritropoyetina (Eschbach *et al.*, 1987). También se ha administrado hierro por vía parenteral a pacientes con carencia de hierro y a embarazadas, a fin de crear reservas de hierro, algo que requeriría meses si se utilizara la vía oral. *El tratamiento con hierro por vía parenteral sólo debe utilizarse cuando esté indicado con claridad, porque en 0.2 a 3% de los pacientes puede haber hipersensibilidad aguda, incluso reacciones anafilácticas y anafilactoides.* La creencia de que la respuesta al hierro por vía parenteral, en especial al *dextrano férrico,* es más rápida que al hierro por vía oral está abierta a debate. En individuos por lo demás sanos, la tasa de respuesta de la hemoglobina depende del equilibrio entre la gravedad de la anemia (la magnitud del estímulo con eritropoyetina) y el aporte de hierro hacia la médula ósea a partir de la absorción de hierro y las reservas del mismo. Cuando se administra una dosis grande de dextrano férrico por vía intravenosa a un paciente con anemia grave, la respuesta hematológica puede exceder la que se observa con administración de hierro por vía oral durante una a tres semanas. Sin embargo, después la respuesta no supera a la que se observa con el hierro por vía oral.

La FDA aprobó tres preparados de hierro para tratamiento parenteral, el complejo de gluconato férrico de sodio en sacarosa (ferrlecit), sacarosa de hierro (saccharate) y dextrano férrico (infed, dexferrum). A diferencia de este último, que requiere un procesamiento por macrófagos que tal vez necesite varias semanas, casi 80% del gluconato férrico de sodio se proporciona a la transferrina en el transcurso de 24 h. Este

preparado también tiene un riesgo mucho más bajo de inducir reacciones anafilácticas importantes que el dextrano férrico (Michael *et al.*, 2002). No se ha publicado mortalidad en 25 millones de venoclisis de gluconato férrico de sodio, en tanto que hubo 31 muertes relacionadas con la venoclisis publicadas de aproximadamente la mitad del número de pacientes tratados con dextrano férrico (Faich y Strobos, 1999). Así, el medicamento más adecuado para el tratamiento parenteral con hierro es el gluconato férrico de sodio. En la actualidad, el dextrano férrico se reserva para pacientes no adaptables o en quienes son muy incómodas las venoclisis múltiples que quizá se requieran para el tratamiento con gluconato férrico de sodio (Beutler, 2003). El *gluconato férrico de sodio en complejo con sacarosa* (ferrlecit) lo aprobó la FDA para el tratamiento de la carencia de hierro en pacientes que se someten a hemodiálisis crónica y reciben tratamiento complementario con eritropoyetina (Eichbaum *et al.*, 2003).

Se aprobó asimismo la *sacarosa de hierro* (saccharate) para uso en Estados Unidos y proporciona otra forma más de hierro parenteral para el tratamiento de pacientes con carencia de hierro no factible de tratarse con hierro oral. Igual que el gluconato férrico de sodio, al parecer se tolera mejor la sacarosa de hierro que el dextrano férrico (Fishbane y Kowalski, 2000; Michaud *et al.*, 2002). Sin embargo, la experiencia con sacarosa de hierro es mucho más limitada que con el dextrano férrico o el gluconato férrico de sodio.

El dextrano férrico inyectable (infed, dexferrum) es una solución coloide de oxihidróxido férrico en complejo con dextrano polimerizado (peso molecular aproximado de 180 000) que contiene 50 mg/ml del hierro elemental. Puede inyectarse por vía intramuscular o intravenosa (de preferencia). Cuando se utiliza inyección intramuscular profunda, se moviliza de manera gradual *mediante* los linfáticos, y se transporta hacia las células reticuloendoteliales; a continuación se libera el hierro desde el complejo de dextrano. La administración por vía intravenosa proporciona una respuesta más fiable. El complejo de dextrano férrico por vía intravenosa, en una dosis de menos de 500 mg, se depura de manera exponencial, con una semivida plasmática de 6 h. Cuando se administra 1 g o más por vía intravenosa como tratamiento con dosis total, la depuración por las células reticuloendoteliales es constante a 10 a 20 mg/h. Esta tasa de depuración lenta suscita pigmentación pardusca del plasma durante varios días y aumento de la concentración sérica de hierro durante una a dos semanas.

Una vez que el hierro se libera del dextrano dentro de la célula reticuloendotelial, se incorpora en reservas o se transporta mediante la transferrina hacia la médula ósea eritroide. En tanto una porción del hierro procesado queda con rapidez a disposición de la médula ósea, una fracción importante sólo se convierte de manera gradual en reservas de hierro utilizables. A la postre todo el hierro se libera, aunque se requieren muchos meses antes que se complete el proceso. Durante este tiempo, la aparición de reservas de dextrano férrico visibles en células reticuloendoteliales puede confundir al médico que intenta valorar el estado del paciente en cuanto a hierro.

La inyección intramuscular de dextrano férrico sólo debe iniciarse después de una dosis de prueba de 0.5 ml (25 mg de hierro). Si no se observan reacciones adversas, puede proseguirse con las inyecciones. Por lo general, la dosis diaria no debe exceder de 0.5 ml (25 mg de hierro) en lactantes que pesan menos de 4.5 kg, 1 ml (50 mg de hierro) en niños con un peso menor de 9 kg y 2 ml (100 mg de hierro) en otros pacientes. El dextrano férrico sólo debe inyectarse en la masa muscular del cuadrante superior externo del glúteo mediante una técnica de trayecto en "Z" (desplazamiento lateral de la piel antes de inyectarlo). Sin embargo, las reacciones locales y la preocupación sobre alteraciones malignas en el sitio de inyección (Weinbren *et al.*, 1978) determinan que no sea apropiada la administración intramuscular excepto cuando no es accesible la vía intravenosa.

La administración intravenosa de una dosis terapéutica de dextrano férrico también debe ir precedida de una inyección de prueba de 0.5 ml de dextrano férrico sin diluir o una cantidad equivalente (25 mg de hierro) diluida en solución salina. Es necesario observar al paciente durante la inyección por si aparecieran signos de anafilaxia inmediata, y durante una hora después de la inyección por si aparecieran cualesquier signos de inestabilidad vascular o hipersensibilidad, incluso dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia o dolor de espalda o precordial. Cuando se utiliza tratamiento ampliamente espaciado con administración de dosis totales por vía intravenosa lenta, debe inyectarse una dosis de prueba antes de cada administración por vía intravenosa lenta, porque en cualquier momento puede aparecer hipersensibilidad. Además, se requiere vigilancia estrecha durante toda la administración por si surgieran signos de inestabilidad cardiovascular. También se observan reacciones de hipersensibilidad tardía, sobre todo en sujetos con artritis reumatoide o con antecedente de alergias. Pueden aparecer fiebre, malestar general, linfadenopatía, artralgias y urticaria días o semanas después de la inyección, y tener duración prolongada. Por ende, el dextrano férrico debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con artritis reumatoide, otras enfermedades del tejido conjuntivo y durante la fase aguda de una enfermedad inflamatoria. Una vez que se corrobora hipersensibilidad, el tratamiento con dextrano férrico ha de abandonarse.

Antes de iniciar terapéutica con dextrano férrico, es necesario calcular la dosis total de hierro necesaria para corregir el estado de carencia de este metal. Los factores por tomar en cuenta son el déficit de hemoglobina, la necesidad de reconstituir las reservas de hierro, y las pérdidas excesivas continuas de este último, como se observa con la hemodiálisis y la hemorragia gastrointestinal crónica. Puede administrarse solución de dextrano férrico (50 mg de hierro elemental/ml) sin diluir en dosis diarias de 2 ml hasta que se alcance la dosis total, o se administra la dosis total como una dosis única por vía intravenosa lenta. En este último caso, el dextrano férrico se debe diluir en 250 a 1 000 ml de solución salina al 0.9%, y administrar en el transcurso de 1 h o más.

Cuando se inicia tratamiento con eritropoyetina en pacientes sometidos a hemodiálisis, la terapéutica con hierro por vía oral solo por lo general no basta para asegurar una respuesta óptima de la hemoglobina. Por ende, se recomienda que se administre suficiente hierro por vía parenteral para mantener una concentración plasmática de ferritina de 100 a 800 μg/L, y una saturación porcentual de transferrina de 20 a 50% (Goodnough *et al.*, 2000). Un método es administrar una dosis inicial por vía intravenosa de 200 a 500 mg, seguida por inyecciones semanales o cada dos semanas de 25 a 100 mg de dextrano férrico para reemplazar la pérdida activa de sangre (Besarab *et al.*, 1999). Con dosis repetidas de dextrano férrico (en especial múltiples administraciones de dosis total por vía intravenosa lenta, como se utiliza a veces en el tratamiento de pérdida gastrointestinal crónica de sangre), las acumulaciones de reservas de dextrano férrico que se metaboliza con lentitud, en las células reticuloendoteliales, pueden ser impresionantes. Asimismo, es posible que la concentración plasmática de ferritina aumente hasta cifras vinculadas con sobrecarga de hierro. En tanto la sobrecarga de hierro vinculada con enfermedad (hemocromatosis) se ha relacionado con aumento del riesgo tanto de infecciones como de enfermedad cardiovascular, no se ha mostrado que esto sea cierto en receptores de hemodiálisis tratados con dextrano férrico (Owen, 1999). De cualquier modo, parece prudente suspender el fármaco siempre que la ferritina plasmática aumente por arriba de 800 μg/litro.

Las reacciones al hierro administrado por vía intravenosa comprenden cefalea, malestar general, fiebre, linfadenopatía generalizada, artralgias, urticaria y, en algunos pacientes con artritis reumatoide, exacerbación de la enfermedad. Es posible que sobrevenga flebitis tras la administración prolongada de soluciones concentradas, o cuando se utiliza por error un preparado intramuscular que contiene 0.5% de fenol. Causa mayor preocupación la reacción anafiláctica que, aunque rara, puede ser letal a pesar de tratamiento (Faich y Strobos, 1999).

COBRE

La carencia de cobre es en extremo rara, porque la cantidad presente en los alimentos es más que suficiente para proporcionar el complemento corporal necesario de un poco más de 100 mg. No hay pruebas de que alguna vez se requiera agregar cobre, con fines profilácticos o terapéuticos, a la dieta normal. Incluso en estados clínicos relacionados con hipocupremia (esprue, enfermedad celíaca, síndrome nefrótico), por lo general no son demostrables los efectos de la carencia de este metal. No obstante, se ha descrito anemia por carencia de cobre en individuos que se han sometido a intervención quirúrgica de derivación intestinal (Zidar *et al.*, 1977), en quienes reciben nutrición parenteral (Dunlap *et al.*, 1974), en lactantes desnutridos (Graham y Cordano, 1976) y en pacientes que ingieren volúmenes excesivos de zinc (Hoffman *et al.*, 1988). Si bien un trastorno hereditario que afecta el transporte de este elemento en seres humanos (enfermedad de Menkes; síndrome del pelo acerado) se relaciona con actividad reducida de varias enzimas dependientes del cobre, esta enfermedad no se relaciona con anormalidades hematológicas.

En animales de experimentación, la carencia de cobre interfiere con la absorción y la liberación del hierro de células reticuloendoteliales (Lee *et al.*, 1976). La anemia microcítica concomitante se relaciona tanto con un decremento de la disponibilidad de hierro para los normoblastos, y quizá lo más importante, para la producción mitocondrial disminuida de hemo. Es posible que el defecto específico en este último caso sea un decremento de la actividad de citocromooxidasa. En animales de experimentación carentes de cobre, se han observado otros efectos patológicos que afectan los sistemas esquelético, cardiovascular y nervioso. En seres humanos, los datos que resaltan han sido leucopenia, en particular granulocitopenia y anemia. Las concentraciones plasmáticas de hierro son variables y la anemia no siempre es microcítica. Cuando se obtiene una concentración baja de cobre en presencia de leucopenia y anemia, es apropiado un intento terapéutico de complementación. Se han administrado dosis diarias de hasta 0.1 mg/kg de *sulfato cúprico* por vía oral, o pueden agregarse 1 a 2 mg/día a la solución de nutrimentos para administración parenteral.

PIRIDOXINA

En 1956, Harris *et al*. describieron el primer caso de anemia con capacidad de respuesta a la piridoxina. Informes subsecuentes sugirieron que la vitamina podría mejorar la hematopoyesis en hasta 50% de los sujetos con anemias sideroblásticas hereditarias o adquiridas. Es característico que esos pacientes muestren deterioro de la síntesis de hemoglobina y acumulación de hierro en las mitocondrias perinucleares de células precursoras eritroides, los denominados sideroblastos con anillo. La anemia sideroblástica hereditaria es un carácter recesivo ligado a X con penetración y expresión variables que resulta de mutaciones en la forma eritrocítica de sintasa de aminolevulinato δ. Los varones afectados muestran típicamente una población doble de eritrocitos normales y células microcíticas e hipocrómicas en la circulación. En contraste, la anemia sideroblástica adquirida idiopática y la sideroblastosis que se observa en relación con diversos fármacos, estados inflamatorios, trastornos neoplásicos y síndromes preleucémicos muestran un cuadro morfológico variable. Además, estudios de eritrocinética demuestran una gama de anormalidades que va desde un defecto hipoproliferativo con poca tendencia a la acumulación de hierro, hasta una eritropoyesis notoriamente ineficaz, con sobrecarga de hierro en los tejidos (Solomon y Hillman, 1979a).

El tratamiento con piridoxina por vía oral genera beneficio comprobado en la corrección de anemias sideroblásticas relacionadas con los antifímicos *isoniazida* y *pirazinamida*, que actúan como antagonistas de la vitamina B_6. Una dosis diaria de 50 mg de piridoxina corrige por completo el defecto sin interferir con el tratamiento, y a menudo se recomienda la complementación sistemática con piridoxina (*véase* cap. 47). En contraste, si se da ésta para contrarrestar la anormalidad sideroblástica relacionada con la administración de levodopa, disminuye la eficacia de esta última para controlar la enfermedad de Parkinson. El tratamiento con piridoxina no corrige las anormalidades sideroblásticas producidas por cloranfenicol y plomo.

Los pacientes con anemia sideroblástica adquirida idiopática por lo general no muestran respuesta a la piridoxina por vía oral, y quienes parecen tener anemia con capacidad de respuesta a la piridoxina requieren tratamiento prolongado con dosis grandes de la vitamina (50 a 500 mg/día). Desafortunadamente, los resultados de estudios posteriores no reforzaron el entusiasmo temprano por el tratamiento con piridoxina (Chillar *et al.*, 1976; Solomon y Hillman, 1979a). Además, cuando un paciente con anemia sideroblástica muestra respuesta, la mejoría sólo es parcial, puesto que persisten los sideroblastos con anillo como defecto eritrocítico y el hematócrito rara vez vuelve a lo normal. Sin embargo, dada la baja toxicidad de la piridoxina por vía oral, resulta apropiado integrarla en el esfuerzo terapéutico.

Como se muestra en estudios de sujetos normales, la piridoxina por vía oral, 100 mg tres veces al día, produce incremento máximo de la cinasa de piridoxina eritrocítica, y de la principal enzima dependiente de fosfato de piridoxal, aminotransferasa glutámica aspártica (Solomon y Hillman, 1978). Para un esfuerzo terapéutico adecuado, es necesario administrar el fármaco al menos durante tres meses, si bien se vigila la respuesta a través de medición del índice de reticulocitos y la concentración de hemoglobina. El paciente ocasional que es resistente a la piridoxina por vía oral puede mostrar respuesta a la administración parenteral de fosfato de piridoxal. No obstante, la piridoxina por vía oral, 200 a 300 mg/día, produce concentraciones intracelulares de fosfato de piridoxal iguales a las generadas mediante el tratamiento con la vitamina fosforilada, o mayores (Solomon y Hillman, 1979b).

RIBOFLAVINA

En pacientes con agotamiento de proteínas e infecciones complicantes se informó una aplasia eritrocítica pura que muestra respuesta a la administración de riboflavina. Lane *et al*. indujeron carencia de riboflavina en seres humanos, y demostraron que sobrevino una anemia hipoproliferativa en el transcurso de un mes. Sin lugar a dudas, en el ser humano es rara o nula la incidencia de aplasia eritrocítica por falta de riboflavina. Se le ha visto en combinación con infección y carencia de proteínas, las cuales pueden producir una anemia hipoproliferativa. Con todo, parece razonable incluir riboflavina en el tratamiento de pacientes con desnutrición generalizada macroscópica.

III. VITAMINA B_{12}, ÁCIDO FÓLICO Y TRATAMIENTO DE ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

La *vitamina* B_{12} y el *ácido fólico* son esenciales en la dieta. La carencia de cualquiera de los dos da por resultado síntesis defectuosa de DNA en cualquier célula en la cual esté ocurriendo replicación y división cromosómicas. Puesto que los tejidos con tasa mayor de recambio celular muestran los cambios más notorios, el sistema hematopoyético es especialmente sensible a las carencias de esas vitaminas. Un signo temprano de carencia es una anemia megaloblástica. Se producen eritrocitos macrocíticos anormales y sobreviene anemia grave. Esta forma de hematopoyesis anormal, que se reconoció en el siglo XIX, denominada *anemia perniciosa*, estimuló investigaciones que condujeron por último al descubrimiento de la vitamina B_{12} y al ácido fólico. Incluso hoy, la anormalidad característica de la morfología de los eritrocitos tiene importancia para el diagnóstico y como guía terapéutica después de la administración de las vitaminas.

Historia. El descubrimiento de la vitamina B_{12} y el ácido fólico constituye un hecho histórico relevante que se inició hace más de 180 años y que significó la entrega de dos premios Nobel. Las primeras descripciones de lo que debieron ser anemias megaloblásticas aparecieron en el trabajo de Combe y Addison, quienes publicaron una serie de informes de casos a partir de 1824; todavía es frecuente que se llame anemia perniciosa addisoniana a la anemia megaloblástica. Si bien Combe sugirió que el trastorno podría tener cierta relación con la digestión, fue Austin Flint quien en 1860 describió por vez primera la atrofia gástrica grave y llamó la atención respecto a su posible vínculo con la anemia.

Después que en 1925 Whipple observó que el hígado es fuente de una potente sustancia hematopoyética para perros con carencia de hierro, Minot y Murphy llevaron a cabo experimentos que les hicieron acreedores al premio Nobel, y que demostraban la eficacia de la alimentación con hígado para revertir la anemia perniciosa. Años después, Castle definió la necesidad tanto de factor intrínseco, una sustancia secretada por las células parietales de la mucosa gástrica, como de factor extrínseco, materia similar a vitamina presente en extractos de hígado crudo. No obstante, hubieron de pasar casi 20 años para que Rickes *et al.*, así como Smith y Parker, aislaran la vitamina B_{12} y la cristalizaran; Dorothy Hodgkin recibió el premio Nobel por determinar su estructura cristalina mediante rayos X.

Mientras se realizaban esfuerzos por purificar el factor extrínseco, Wills *et al*. describieron una anemia macrocítica en mujeres hindúes que respondían a un factor presente en extractos de hígado crudo, pero no en las fracciones purificadas que se sabía eran eficaces en la anemia perniciosa. Este factor, denominado inicialmente factor de Wills, y más tarde vitamina M, es lo que hoy conocemos como ácido fólico. Este nombre fue acuñado en 1941 por Mitchell *et al.*, quienes aislaron el factor a partir de vegetales de hojas grandes.

Investigación más reciente ha demostrado que ni la vitamina B_{12} ni el ácido fólico purificados en productos alimenticios son la coenzima activa en seres humanos. Durante los procedimientos de extracción, las formas lábiles activas se convierten en congéneres estables de la vitamina B_{12} y el ácido fólico, *cianocobalamina* y *ácido pteroilglutámico*, respectivamente. Esos congéneres deben modificarse *in vivo* para que resulten eficaces. Si bien se ha aprendido mucho acerca de las vías metabólicas intracelulares en las cuales estas vitaminas funcionan como los cofactores requeridos, persisten muchas preguntas por responder. La más importante es la relación entre la carencia de vitamina B_{12} y las anormalidades neurológicas que conlleva este trastorno (Chanarin *et al.*, 1985).

Relaciones entre vitamina B_{12} y ácido fólico. En la figura 53-6 se resumen las principales funciones de la vitamina B_{12} y el ácido fólico en el metabolismo intracelular. La vitamina B_{12} intracelular se conserva como dos coenzimas activas: metilcobalamina y desoxiadenosilcobalamina. Esta última (desoxiadenosilo B_{12}) es un cofactor para la mutasa mitocondrial que cataliza la isomerización de L-metilmalonil CoA hacia succinil CoA, importante reacción en el metabolismo tanto de carbohidratos como de lípidos. Esta reacción no guarda relación directa con las vías metabólicas que comprenden al folato. En contraste, la metilcobalamina (CH_3B_{12}) apoya la reacción de sintasa de metionina, que es esencial para el metabolismo normal del folato (Weir y Scott, 1983). Los grupos metilo aportados por el metiltetrahidrofolato ($CH_3H_4PteGlu_1$) se utilizan para formar metilcobalamina, que actúa entonces como donador de grupo metilo para la conversión de homocisteína en metionina. Esta interacción entre folato y cobalamina es esencial para la síntesis normal de purinas y pirimidinas y, por tanto, de DNA. La reacción de sintasa de metionina se encarga en gran parte del control del reciclaje de cofactores de folato; la conservación de concentraciones intracelulares de folilpoliglutamatos, y, por medio de la síntesis de metionina y su producto *S*-adenosilmetionina, la conservación de diversas reacciones de metilación.

Puesto que el metiltetrahidrofolato es el principal congénere del folato que llega a las células, la transferencia del grupo metilo a la cobalamina es esencial para el aporte adecuado

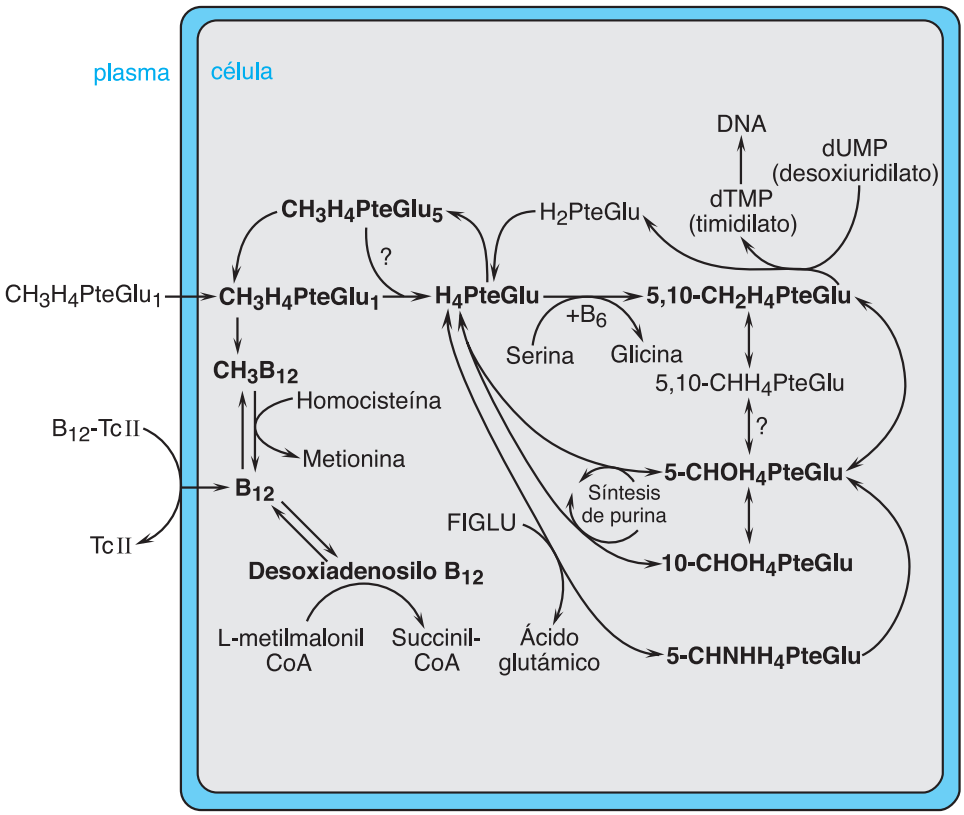


Figura 53-6. ***Interrelaciones y funciones metabólicas de la vitamina B_{12} y el ácido fólico.*** *Véase* la explicación en el texto y en la figura 53-9 las estructuras de las diversas coenzimas de folato. FIGLU, ácido formiminoglutámico, que surge de la catabolia de la histidina. TcII, transcobalamina II. $CH_3H_4PteGlu_1$, metiltetrahidrofolato.

de tetrahidrofolato ($H_4PteGlu_l$), el sustrato de diversas fases metabólicas. El tetrahidrofolato es un precursor para la formación de folilpoliglutamatos intracelulares; también actúa como aceptor de una unidad de un carbono en la conversión de serina en glicina, con la formación resultante de 5,10-metilenotetrahidrofolato (5,10-$CH_2H_4PteGlu$). Este último derivado dona el grupo metileno al desoxiuridilato (dUMP) para la síntesis de timidilato (dTMP), una reacción de importancia extrema en la síntesis de DNA. En el proceso, el 5,10-$CH_2H_4PteGlu$ se convierte en dihidrofolato ($H_2PteGlu$). El ciclo se completa entonces mediante la reducción de $H_2PteGlu$ en $H_4PteGlu$ mediante la reductasa de dihidrofolato, el paso que queda bloqueado por antagonistas del folato como el metotrexato (*véase* cap. 51). Algunas otras vías también conducen a la síntesis de 5,10-metilenotetrahidrofolato (fig. 53-6). Esas vías tienen importancia en el metabolismo de ácido formiminoglutámico (FIGLU) y tanto de purinas como de pirimidinas (*véanse* las revisiones efectuadas por Weir y Scott, 1983; Chanarin *et al.*, 1985).

En presencia de una carencia de vitamina B_{12} o folato, la síntesis disminuida de metionina y *S*-adenosilmetionina interfiere con la biosíntesis de proteínas, diversas reacciones de metilación y la síntesis de poliaminas. Además, la célula responde a la carencia al redirigir las vías metabólicas del folato para proporcionar volúmenes crecientes de metiltetrahidrofolato; esto tiende a preservar las reacciones de metilación esenciales, a expensas de la síntesis de ácidos nucleicos. Con la falta de vitamina B_{12} aumenta la actividad de la reductasa de metilenotetrahidrofolato, lo que dirige los folatos intracelulares disponibles hacia el fondo común de metiltetrahidrofolato (que no se muestra en la figura 53-6). A continuación, el metiltetrahidrofolato queda atrapado por la falta de suficiente vitamina B_{12} para aceptar grupos metilo y transferirlos, y los pasos subsecuentes del metabolismo del folato que requieren tetrahidrofolato quedan privados de sustrato. Este proceso proporciona una base común para la aparición de anemia megaloblástica por carencia de vitamina B_{12} o ácido fólico.

Se entienden menos los mecanismos de los cuales dependen las lesiones neurológicas propias de la carencia de vitamina B_{12} (Weir y Scott, 1983). El daño de la vaina de mielina es la lesión más evidente en esta neuropatía. Dicha observación condujo a la sugerencia temprana de que la reacción de mutasa de metilmalonil-CoA dependiente de desoxiadenosilo B_{12}, un paso en el metabolismo del propionato, se relaciona con la anormalidad. Sin embargo, otras pruebas sugieren que hay más probabilidades de que la causa sea una insuficiencia de sintasa de metionina y bloqueo de la conversión de metionina en *S*-adenosilmetionina (Scott *et al.*, 1981).

El óxido nitroso (N_2O), usado para anestesia (*véase* cap. 13), puede causar cambios megaloblásticos en la médula ósea, y una neuropatía que semeja la de la carencia de vitamina B_{12} (Chanarin *et al.*, 1985). Estudios con N_2O han demostrado reducción de la sintasa de metionina y concentraciones reducidas de metionina y *S*-adenosilmetionina. Esta última se requiere para reacciones de metilación, incluso las necesarias para la síntesis de fosfolípidos y mielina. Es un dato importante que la neuropatía inducida por N_2O puede evitarse en parte con la inclusión de metionina en la dieta. En odontólogos expuestos a N_2O usado como anestésico, se ha informado una neuropatía similar a la que se presenta en la carencia de vitamina B_{12}.

VITAMINA B_{12}

Propiedades químicas. La fórmula estructural de la vitamina B_{12} se muestra en la figura 53-7. Las tres porciones principales de la molécula son:

Un grupo planar o núcleo corrin: una estructura en anillo similar a la de porfirina, con cuatro anillos pirrol reducidos (A a D en la fig. 53-7) enlazados a un átomo de cobalto central, y extensamente sustituidos con residuos metilo, acetamida y propionamida.

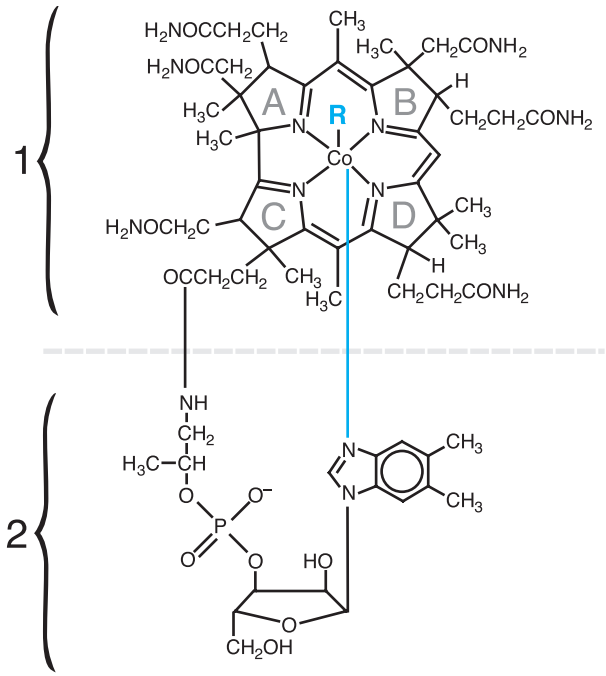
Un nucleótido 5,6-dimetilbenzimidazolil, que se enlaza casi en ángulo recto con el núcleo corrin unido al átomo de cobalto y a la cadena lateral propionato del anillo pirrol C.

Un grupo R variable, cuyo tipo más importante se encuentra en los compuestos estables cianocobalamina e *hidroxocobalamina* y las coenzimas activas metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina.

Los términos *vitamina B_{12}* y *cianocobalamina* se aplican como nombres genéricos sinónimos para todas las cobamidas activas en seres humanos. Los preparados de vitamina B_{12} para uso terapéutico contienen cianocobalamina o hidroxocobalamina, puesto que sólo esos derivados permanecen activos después de almacenamiento.

Funciones metabólicas. Las coenzimas activas metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina son esenciales para el crecimiento y la replicación celulares. La metilcobalamina se requiere para la formación de metionina y su derivado *S*-adenosilmetionina a partir de homocisteína. Además, cuando las concentraciones de vitamina B_{12} son inadecuadas, el folato queda "atrapado" como metiltetrahidrofolato para causar una carencia funcional de otras formas intracelulares requeridas de ácido fólico (*véanse* figs. 53-6 y 53-7, y la exposición anterior). Las anormalidades hematológicas que se observan en pacientes con carencia de vitamina B_{12} son resultado de este proceso. La 5-desoxiadenosilcobalamina se requiere para la isomerización de L-metilmalonil CoA hacia succinil CoA (fig. 53-6).

Fuentes naturales. Los seres humanos dependen de fuentes exógenas de vitamina B_{12}. En la naturaleza, las fuentes primarias son ciertos microorganismos que crecen en el suelo, aguas negras, agua o la luz intestinal de animales, y que sintetizan la vitamina. Los productos vegetales no contienen



Congéneres de vitamina B_{12}

Nombre permisivo	Grupo R
Cianocobalamina (vitamina B_{12})	–CN
Hidroxocobalamina	–OH
Metilcobalamina	$–CH_3$
5'-Desoxiadenosilcobalamina	–5'Desoxiadenosilo

Figura 53-7. ***Estructuras y nomenclatura de los congéneres de la vitamina B_{12}.***

vitamina B_{12} a menos que estén contaminados con esos microorganismos, de modo que los animales dependen de la síntesis en su propio tubo digestivo, o de la ingestión de productos animales que contengan vitamina B_{12}. La ración diaria recomendada, de 3 a 5 µg, debe obtenerse de subproductos animales en la dieta. Al mismo tiempo, los vegetarianos estrictos rara vez presentan carencia de vitamina B_{12}; ésta se halla presente en legumbres que se han contaminado con bacterias capaces de sintetizar la vitamina, y los vegetarianos por lo general enriquecen sus dietas con una amplia variedad de vitaminas y minerales.

Absorción, distribución, eliminación y necesidades diarias. La vitamina B_{12} de la dieta, en presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas, se libera a partir de una

proteína de unión salival y alimento, y se une al factor intrínseco gástrico. Cuando el complejo de vitamina B_{12}-factor intrínseco llega al íleon, interactúa con un receptor en la superficie de las células de la mucosa y se transporta de manera activa hacia la circulación. El transporte ileal de vitamina B_{12} requiere factor intrínseco, bilis y bicarbonato de sodio (pH idóneo) adecuados. La carencia de vitamina B_{12} en adultos rara vez depende de una dieta deficiente en sí; más bien, por lo general refleja un defecto en un aspecto u otro de esta compleja secuencia de absorción (fig. 53-8). La aclorhidria y la secreción disminuida de factor intrínseco por las células parietales consecutivas a atrofia gástrica o intervención quirúrgica del estómago constituyen causas frecuentes de carencia de vitamina B_{12} en adultos. Los anticuerpos contra células parietales o complejo de factor intrínseco también pueden ser importantes en la producción de una insuficiencia. Diversas enfermedades intestinales pueden interferir con la absorción, por ejemplo trastornos pancreáticos (pérdida de secreción de proteasa pancreática), crecimiento bacteriano excesivo, parásitos intestinales, esprue y daño localizado de células de la mucosa ileal por enfermedad o como resultado de intervención quirúrgica.

Una vez absorbida, la vitamina B_{12} se une a la transcobalamina II, una globulina β plasmática, para transporte hacia los tejidos. En el plasma hay también otras dos transcobalaminas (I y III), cuyas concentraciones se relacionan con la tasa de recambio de granulocitos; pueden representar proteínas de almacenamiento intracelular que se liberan con la muerte celular. La vitamina B_{12} unida a transcobalamina II se elimina con rapidez del plasma y se distribuye de preferencia hacia las células del parénquima hepático. El hígado es un depósito de almacenamiento para otros tejidos. En adultos normales, hasta 90% de las reservas corporales de vitamina B_{12}, entre 1 y 10 mg, están en el hígado. La vitamina B_{12} se almacena como coenzima activa, con una tasa de recambio de 0.5 a 8 µg/día, dependiendo del sitio de las reservas corporales. La ingestión diaria recomendada de la vitamina en adultos es de 2.4 microgramos.

Cada día se secretan en la bilis aproximadamente 3 µg de cobalaminas, 50 a 60% de lo cual no se destina a resorción. Este ciclo enterohepático es importante, puesto que la interferencia con la resorción por enfermedad intestinal puede dar por resultado agotamiento continuo de las reservas hepáticas de la vitamina. Este proceso puede ayudar a explicar porqué los pacientes presentarán carencia de vitamina B_{12} en el transcurso de tres a cuatro años después de intervención quirúrgica gástrica mayor, aun cuando no se esperaría que una ración diaria requerida de 1 a 2 µg agotara las reservas hepáticas de más de 2 a 3 mg durante este tiempo.

El aporte de vitamina B_{12} disponible para los tejidos se relaciona de manera directa con el tamaño del fondo común hepático de almacenamiento y la cantidad de vitamina B_{12} unida a transcobalamina II (fig. 53-8). La concentración en plasma de vitamina B_{12} es la mejor medida sistemática de la carencia de B_{12} y normalmente varía de 150 a 660 pmol (alrededor de 200 a 900 pg/ml). Debe sospecharse carencia siempre que la concentración sea menor de 150 pmol. La correlación es excelente, excepto cuando están aumentadas las concentraciones en plasma de transcobalamina I y III, como ocurre en una afección hepática o un trastorno mieloproliferativo. Tomando en cuenta que la vitamina B_{12} unida a estas proteínas de transporte no está relativamente disponible para las células, los tejidos pueden tener insuficiencia cuando la concentración de vitamina B_{12} en plasma es normal o incluso alta. En pacientes con ausencia congénita de transcobalamina II, se presenta anemia megaloblástica a pesar de concentraciones de vitamina B_{12} en plasma relativamente normales; la anemia responderá a dosis parenterales de vitamina B_{12} mayores que la depuración renal (Hakami *et al.*, 1971).

Se han informado defectos del metabolismo intracelular de vitamina B_{12} en niños con aciduria metilmalónica y homocistinuria. Los mecanismos posibles son incapacidad de las células para transportar vitamina B_{12} o para acumularla, debido a fracaso para sintetizar un aceptor intracelular, un defecto en la formación de desoxiadenosilcobalamina, o una falta congénita de isomerasa de metilmalonil coenzima A (CoA).

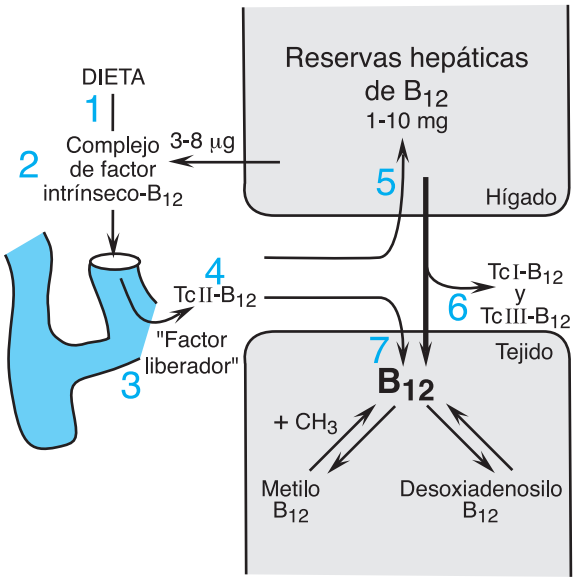


Figura 53-8. ***Absorción y distribución de la vitamina B_{12}.*** La carencia de vitamina B_{12} puede originarse por cualesquiera de los defectos congénitos o adquiridos que siguen: 1) aporte insuficiente en la dieta; 2) secreción deficiente de factor intrínseco (anemia perniciosa clásica); 3) enfermedad ileal; 4) falta congénita de transcobalamina II (TcII), o 5) agotamiento rápido de las reservas hepáticas por interferencia con la resorción de vitamina B_{12} excretada en la bilis. La utilidad de las mediciones de la concentración de vitamina B_{12} en el plasma para estimar el aporte disponible para los tejidos puede disminuir por hepatopatía, y 6) la aparición de cantidades anormales de transcobalaminas I y III (TcI y III) en el plasma. Por último, la formación de metilcobalamina requiere (7) transporte normal hacia células, y aporte adecuado de ácido fólico en la forma de $CH_3H_4PteGlu_1$.

Carencia de vitamina B_{12}.

Se reconoce en clínica por su impacto en los sistemas tanto hematopoyético como nervioso. La sensibilidad del sistema hematopoyético se relaciona con su tasa alta de recambio de células. Otros tejidos con tasas altas de recambio celular (p. ej., mucosas y epitelio

cervical) muestran necesidades igual de grandes de la vitamina.

A causa del aporte inadecuado de la vitamina B_{12}, la replicación de DNA se vuelve muy anormal. Una vez que una célula madre hematopoyética queda comprometida para ingresar en una serie programada de divisiones celulares, el defecto de la replicación cromosómica lleva a la incapacidad de las células en maduración para completar divisiones nucleares, si bien la maduración citoplásmica continúa a un ritmo relativamente normal. Esto origina la producción de células con morfología anormal, y muerte de células durante la maduración, fenómeno denominado *hematopoyesis ineficaz*. Esas anormalidades se identifican con facilidad mediante examen de la médula ósea y la sangre periférica. La maduración de precursores eritrocíticos es altamente anormal (eritropoyesis megaloblástica). Las células que salen de la médula ósea también son anormales, y aparecen en sangre periférica muchos fragmentos de célula, poiquilocitos y macrocitos. El volumen eritrocítico medio aumenta a cifras de más de 110 fl. Cuando la carencia es notoria, puede haber afección de todas las líneas celulares y sobreviene pancitopenia pronunciada.

La carencia de vitamina B_{12} por lo general puede diagnosticarse por medio de mediciones de las cifras séricas de dicha vitamina, o de la concentración sérica de ácido metilmalónico. Esta última es un poco más sensible y se ha utilizado para identificar insuficiencia metabólica en pacientes con cifras séricas normales de vitamina B_{12}. Como parte del tratamiento clínico de un paciente con anemia megaloblástica grave, puede utilizarse una prueba terapéutica con dosis muy pequeñas de la vitamina para confirmar el diagnóstico. Se efectúan mediciones seriadas del recuento de reticulocitos, el hierro sérico y el hematócrito para definir la recuperación característica de la producción de eritrocitos normales. La prueba de Schilling se utiliza para cuantificar la absorción de la vitamina y delinear el mecanismo de la enfermedad. Al efectuar la prueba de Schilling con factor intrínseco agregado y sin él, es posible distinguir entre insuficiencia de factor intrínseco, por sí misma, y enfermedad primaria de células ileales.

La carencia de vitamina B_{12} puede ocasionar daño irreversible del sistema nervioso. Se observan tumefacción progresiva de neuronas mielinizadas, desmielinización y muerte de células neuronales en la médula espinal y la corteza cerebral. Esto causa una amplia gama de signos y síntomas neurológicos, entre ellos parestesias de las manos y los pies, disminución de los sentidos de vibración y posición, con inestabilidad resultante, merma de los reflejos tendinosos profundos y, en etapas más tardías, confusión, mal humor, pérdida de memoria e incluso pérdida de la visión central. El paciente puede mostrar ideas delirantes, alucinaciones o incluso una psicosis manifiesta. Dado que el daño neurológico puede disociarse de los cambios del sistema hematopoyético, la carencia de vitamina B_{12} debe considerarse como una posibilidad en pacientes con demencia y trastornos psiquiátricos, incluso en ausencia de anemia (Lindenbaum *et al.*, 1988).

Tratamiento con vitamina B_{12}. La vitamina B_{12} está disponible para inyección o administración oral, o en combinación con otras vitaminas y minerales para darse por vía oral o parenteral. El preparado debe elegirse siempre con base en el reconocimiento de la causa de la carencia. Aun cuando los preparados en presentación oral pueden usarse para complementar dietas insuficientes, tienen relativamente poca utilidad en el tratamiento de enfermos con insuficiencia de factor intrínseco o enfermedad ileal. Si bien cantidades pequeñas de vitamina B_{12} pueden absorberse mediante difusión simple, no es posible confiar en la vía oral para el tratamiento eficaz en pacientes con carencia notoria de vitamina B_{12} y hematopoyesis anormal o déficit neurológicos. Por tanto, el preparado más conveniente para tratar un estado de carencia de vitamina B_{12} es la cianocobalamina, y debe administrarse por vía intramuscular o subcutánea profunda.

La inyección de cianocobalamina es segura si se administra por vía intramuscular o subcutánea profunda, pero nunca debe aplicarse por vía intravenosa. Se han emitido raros informes de exantema transitorio y anafilaxia después de la inyección. Si un paciente señala sensibilidad previa a inyecciones de vitamina B_{12}, debe llevarse a cabo una prueba cutánea intradérmica antes de administrar la dosis completa.

La cianocobalamina se utiliza en dosis de 1 a 1 000 µg. Su captación, almacenamiento y utilización en los tejidos dependen de la disponibilidad de transcobalamina II (*véase* antes en este capítulo). Dosis de más de 100 µg se depuran con rapidez del plasma hacia la orina, y la administración de cantidades mayores de vitamina B_{12} no dará por resultado mayor retención de la vitamina. La administración de 1 000 µg es útil en la práctica de la prueba de Schilling. Luego de la administración oral de vitamina B_{12} marcada con isótopos, el compuesto que se absorbe puede recuperarse cuantitativamente en la orina si se aplican 1 000 µg de cianocobalamina por vía intramuscular. Este material no marcado satura el sistema de transporte y los sitios de unión en los tejidos, de modo que durante las 24 h siguientes se excreta más de 90% de la vitamina marcada y no marcada.

Diversos preparados multivitamínicos se comercializan como complementos alimenticios o para el tratamiento de la anemia. Muchos de ellos contienen hasta 80 µg de cianocobalamina, en algunos casos combinada con concentrado de factor intrínseco obtenido de estómago de cerdo u otros animales domésticos. Una unidad oral de factor intrínseco se define como la cantidad de material que se unirá a 15 µg de cianocobalamina y los transportará. Casi todos los preparados multivitamínicos complementados con factor intrínseco contienen 0.5 unidades orales por tableta. Si bien la combinación de vitamina B_{12} y factor intrínseco para administración oral parecería ideal para pacientes con insuficiencia de dicho factor, estos preparados no son confiables. Con el tratamiento prolongado, algunos pacientes presentan fenómeno refractario al factor intrínseco por vía oral, quizá relacionado con producción de un anticuerpo intraluminal contra la proteína de cerdo. Los pacientes que toman esos preparados deben someterse a revaloración periódica a fin de identificar cualquier signo de recurrencia de la anemia perniciosa.

Se ha informado que la hidroxocobalamina, 100 µg por vía intramuscular, tiene efecto más sostenido que la cianocobalamina; una sola dosis conserva las concentraciones plasmáticas de vitamina B_{12} dentro de límites normales durante hasta tres meses. Aun así, algunos enfermos muestran reducciones de la concentración plasmática de vitamina B_{12} en el transcurso de 30 días, similar a lo que se observa después de administrar cianocobalamina. Además, la administración de hidroxocobalamina ha dado por resultado la formación de anticuerpos contra el complejo de transcobalamina II-vitamina B_{12}.

La vitamina B_{12} tiene una reputación inmerecida como "tónico para la salud", y se ha usado en diversos estados morbosos. El uso eficaz de la vitamina depende del diagnóstico exacto y de una comprensión de los principios generales del tratamiento:

1. La vitamina B_{12} debe administrarse con fines meramente profilácticos cuando haya una probabilidad razonable de carencia. La falta de esta vitamina en la dieta vegetariana estricta, su malabsorción predecible en pacientes sometidos a gastrectomía, y ciertas enfermedades del intestino delgado constituyen esas indicaciones. Cuando la función gastrointestinal es normal, puede estar indicada la administración oral de un complemento profiláctico de vitaminas y minerales, incluso vitamina B_{12}. De otro modo, el paciente debe recibir inyecciones mensuales de cianocobalamina.
2. La facilidad relativa del tratamiento con vitamina B_{12} no debe evitar una investigación completa de la causa de la carencia. El diagnóstico inicial suele estar sugerido por una anemia macrocítica o un trastorno neuropsiquiátrico inexplicable. La comprensión completa de la causa de la carencia de vitamina B_{12} comprende estudios de aporte en la dieta, absorción gastrointestinal y transporte.
3. El tratamiento siempre ha de ser lo más específico posible. Si bien hay muchos preparados multivitamínicos, el uso de regímenes vitamínicos de "escopetazo" en el tratamiento de la carencia de vitamina B_{12} puede ser peligroso. Dicha estrategia conlleva el peligro de administrar tal cantidad de ácido fólico que se produzca recuperación hematológica, con el consecuente enmascaramiento de una insuficiencia continua de vitamina B_{12}, y el surgimiento o agravamiento de un posible daño neurológico.
4. Si bien la prueba terapéutica clásica que consiste en dar cantidades pequeñas de vitamina B_{12} puede ayudar a confirmar el diagnóstico, los ancianos con enfermedad aguda pueden no tolerar retrasos en la corrección de una anemia grave. Esos pacientes requieren transfusiones sanguíneas complementarias y tratamiento inmediato, tanto con ácido fólico como con vitamina B_{12}, para asegurar una pronta recuperación.
5. El tratamiento a largo plazo con vitamina B_{12} debe valorarse a intervalos de seis a 12 meses en pacientes que por lo demás están sanos. En caso de otra enfermedad, o situaciones que puedan aumentar la necesidad de la vitamina (p. ej., embarazo), la revaloración debe efectuarse con mayor frecuencia.

Tratamiento de pacientes con enfermedad aguda. El método terapéutico depende de la gravedad de la enfermedad. Los individuos con anemia perniciosa no complicada, en quienes la anormalidad se restringe a anemia leve o moderada sin leucopenia, trombocitopenia ni signos o síntomas neurológicos, mostrarán respuesta a la administración de vitamina B_{12} sola. Además, el tratamiento puede retrasarse hasta haber excluido otras causas de anemia megaloblástica, y haber efectuado suficientes estudios de la función gastrointestinal para revelar la causa fundamental de la enfermedad. En estas circunstancias, una prueba terapéutica con volúmenes pequeños de vitamina B_{12} por vía parenteral (1 a 10 μg/día) puede confirmar la presencia de una carencia no complicada de vitamina B_{12}.

Por el contrario, los enfermos con cambios neurológicos o leucopenia o trombocitopenia graves en relación con infección o hemorragia requieren tratamiento urgente. Es probable que las personas de mayor edad con anemia grave (hematócrito de menos de 20%) tengan hipoxia hística (tisular), insuficiencia cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento eficaz no debe esperar a la práctica de pruebas diagnósticas detalladas. Una vez confirmada la eritropoyesis megaloblástica, y reunida la cantidad suficiente de sangre para mediciones posteriores de las cifras de vitamina B_{12} y ácido fólico, el paciente debe recibir inyecciones intramusculares de 100 μg de cianocobalamina, y 1 a 5 mg de ácido fólico. Durante la primera o primeras dos semanas siguientes, se administrarán a diario inyecciones intramusculares de 100 μg de cianocobalamina, junto con un complemento diario por vía oral de 1 a 2 mg de ácido fólico. Dado que no ocurrirá incremento efectivo de la masa eritrocítica durante 10 a 20 días, los enfermos con notorio decremento del hematócrito e hipoxia hística también deben recibir una transfusión de 2 a 3 U de eritrocitos aglomerados. En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, pueden administrarse diuréticos para prevenir sobrecarga de volumen.

Los pacientes suelen informar incremento de la sensación de bienestar durante las primeras 24 h que siguen al inicio del tratamiento. De manera objetiva, la memoria y la orientación pueden mostrar mejoría notoria, aunque la recuperación completa de la función mental puede llevar meses o, en realidad, nunca ocurrir. Además, incluso antes que quede de manifiesto una respuesta hematológica obvia, el paciente puede informar incremento de la fuerza, mejor apetito y disminución de las molestias en la boca y la lengua.

El primer cambio hematológico objetivo es la desaparición de la morfología megaloblástica de la médula ósea. Al corregirse la eritropoyesis ineficaz, la concentración plasmática de hierro disminuye en grado notorio conforme el metal se utiliza en la formación de hemoglobina. Esto suele ocurrir en el transcurso de las primeras 48 h. La corrección completa de la maduración de precursores en la médula ósea, con producción de un mayor número de reticulocitos, empieza hacia el segundo o tercer día, y alcanza un máximo tres a cinco días más tarde. Cuando la anemia es moderada a grave, el índice máximo de reticulocitos será tres a cinco veces mayor que la cifra normal (es decir, un recuento de reticulocitos de 20 a 40%). La capacidad de la médula ósea para sostener una alta tasa de producción determina la tasa de recuperación del hematócrito. Los pacientes con carencia de hierro complicante, una infección u otro estado inflamatorio, o nefropatía, pueden no ser capaces de corregir la anemia. Por tanto, es importante vigilar el índice de reticulocitos durante las primeras semanas. Si dicho índice no continúa a cifras altas, pese a un hematócrito de menos de 35%, se cuantificarán de nuevo las cifras plasmáticas de hierro y ácido fólico, y se revalorará al paciente en busca de alguna enfermedad que pueda estar inhibiendo la respuesta de la médula ósea.

El grado y la rapidez de disminución de los síntomas y signos neurológicos dependen de la gravedad y la duración de las anormalidades. Las que sólo han estado presentes algunos meses tienen probabilidades de desaparecer con rapidez relativa. Cuando un defecto ha estado presente muchos meses, o años, es posible que nunca se recupere por completo la función normal.

Tratamiento a largo plazo con vitamina B_{12}. Una vez iniciado, el tratamiento con vitamina B_{12} debe conservarse de por vida. Es necesario que esto quede claro para el paciente y la familia, así como establecer un sistema que asegure inyecciones mensuales continuas de ciano-

cobalamina. Una inyección de 100 µg de cianocobalamina cada cuatro semanas por vía intramuscular basta para conservar cifras plasmáticas normales de vitamina B_{12} y aporte adecuado para los tejidos. Los pacientes con síntomas y signos neurológicos graves pueden tratarse con dosis mayores de vitamina B_{12} durante el periodo que sigue inmediatamente al diagnóstico. Pueden prescribirse dosis de 100 µg/día o varias veces a la semana durante varios meses, con la esperanza de estimular una recuperación más rápida y más completa. Es importante vigilar las concentraciones de vitamina B_{12} en el plasma y hacer biometría hemática a intervalos de tres a seis meses para confirmar la utilidad del tratamiento. Dado que el fenómeno refractario ante este último puede aparecer en cualquier momento, la valoración debe continuar durante toda la vida del enfermo.

Otros usos terapéuticos de la vitamina B_{12}. La vitamina B_{12} se ha utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas neuralgia del trigémino, esclerosis múltiple y otras neuropatías, diversos trastornos psiquiátricos, crecimiento o nutrición inadecuados, y como "tónico" para pacientes que se quejan de cansancio o fatigabilidad fácil. No hay pruebas de la validez de ese tipo de tratamiento en alguna de dichas enfermedades. Se ha constatado cierta eficacia de un régimen de sostén de vitamina B_{12} para el tratamiento de la aciduria metilmalónica en niños.

ÁCIDO FÓLICO

Propiedades químicas y funciones metabólicas. En la figura 53-9 se muestra la fórmula estructural del ácido pteroilglutámico (PteGlu). Las porciones importantes de la molécula incluyen un anillo pteridina enlazado por un puente metileno al ácido paraaminobenzoico, que está unido mediante un enlace amida al ácido glutámico. Si bien el ácido pteroilglutámico es la forma farmacéutica frecuente del ácido fólico, no es el principal congénere folato en los alimentos ni la coenzima activa para el metabolismo intracelular. Después de la absorción, el PteGlu se reduce con rapidez en las posiciones 5, 6, 7 y 8 hacia ácido tetrahidrofólico (H_4PteGlu), que actúa entonces como un aceptor de diversas unidades de un carbono. Éstas se fijan en la posición 5 o 10 del anillo de pteridina y pueden establecer puentes con esos átomos para formar un nuevo anillo de cinco miembros. En la figura 53-9 se enumeran las formas más importantes de la coenzima que se sintetizan por medio de esas reacciones. Cada una tiene una función específica en el metabolismo intracelular, que se resume como sigue (*véase* antes en este capítulo "Relaciones entre vitamina B_{12} y ácido fólico" así como la figura 53-6):

Conversión de homocisteína en metionina. Esta reacción requiere CH_3H_4PteGlu, como donador de metilo, y utiliza vitamina B_{12} como cofactor.

Conversión de serina en glicina. Esta reacción requiere tetrahidrofolato como aceptor de un grupo metileno proveniente de la serina, y utiliza fosfato de piridoxal como cofactor. Esto da por resultado la formación de 5,10-CH_2H_4PteGlu, una coenzima esencial para la síntesis de timidilato.

Síntesis de timidilato. El 5,10-CH_2H_4PteGlu dona un grupo metileno y equivalentes reductores al desoxiuridilato para la síntesis de timidilato: un paso que limita la tasa en la síntesis de ácido desoxirribonucleico.

Metabolismo de histidina. El H_4PteGlu también actúa como aceptor de un grupo formimino en la conversión de ácido formiminoglutámico en ácido glutámico.

Síntesis de purinas. Dos pasos en la síntesis de nucleótidos purínicos requieren la participación de derivados del ácido fólico. El ribonucleótido de glicinamida es objeto de formilación por el 5,10-CHH_4PteGlu; el ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-carboxamida es objeto de formilación por el 10-$CHOH_4$PteGlu. Mediante esas reacciones, se incorporan átomos de carbono en las posiciones 8 y 2, respectivamente, en el anillo purina en crecimiento.

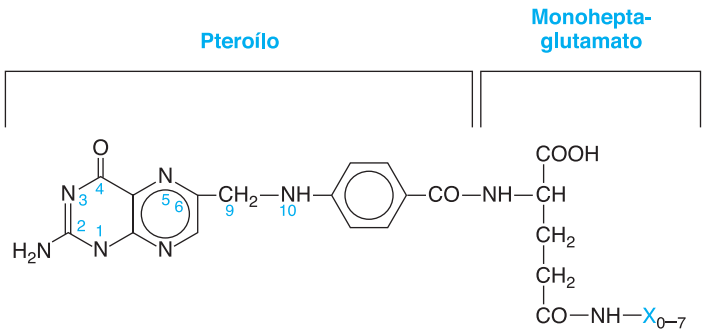
Utilización o generación de formato. Esta reacción reversible utiliza H_4PteGlu y 10-$CHOH_4$PteGlu.

Necesidad diaria. Muchas fuentes de alimentos tienen alto contenido de folatos, en especial los vegetales verdes frescos, hígado, levadura y algunas frutas. Sin embargo, la cocción prolongada puede destruir hasta 90% del contenido de folato en esos alimentos. Por lo general, una dieta estadounidense estándar proporciona 50 a 500 µg de folato absorbible al día, aunque los individuos que consumen gran cantidad de vegetales frescos y carnes ingerirán hasta 2 mg/día. En el adulto normal, la ingestión diaria recomendada es de 400 µg, si bien la mujer embarazada o en lactación, y los pacientes con tasas altas de recambio de células (como los que padecen anemia hemolítica) pueden requerir 500 a 600 µg o más al día. Para la prevención de defectos del tubo neural, se aconseja una ingestión diaria de al menos 400 µg de folato en los alimentos o en complementos, a partir de un mes antes del embarazo, con continuación durante al menos el primer trimestre. Los complementos de folato también se están considerando en pacientes con cifras altas de homocisteína plasmática (*véase* más adelante en este capítulo).

Absorción, distribución y eliminación. Al igual que con la vitamina B_{12}, el diagnóstico y tratamiento de carencias de ácido fólico dependen de la comprensión de las vías de transporte y del metabolismo intracelular de la vitamina (fig. 53-10). Los folatos presentes en los alimentos se encuentran en gran parte en forma de poliglutamatos reducidos, y la absorción requiere transporte y el efecto de una carboxipeptidasa de pteroilglutamilo relacionada con membranas de células de la mucosa. Las mucosas del duodeno y la parte alta del yeyuno tienen alto contenido de reductasa de dihidrofolato, y capacidad para causar metilación de todo o casi todo el folato reducido que se absorbe. Dado que la mayor parte de la absorción se produce en la porción proximal del intestino delgado, con cierta frecuencia hay carencia de folato en caso de enfermedades del yeyuno. El esprue no tropical y el tropical son causa frecuente de carencia de folato y anemia megaloblástica.

Una vez que se absorbe, el folato se transporta con rapidez hacia los tejidos, en la forma de CH_3H_4PteGlu. Si bien ciertas proteínas plasmáticas se unen a derivados del folato, tienen mayor afinidad por los análogos no metilados. No se comprende del todo bien la participación de esas proteínas de unión en la homeostasia del folato. En casos de carencia de folato, y en ciertos estados morbosos, como uremia, cáncer y alcoholismo, es detectable un incremento de la capacidad de unión, pero se requiere investigar más el modo en que la unión afecta el transporte y el aporte a tejidos.

Mediante los alimentos, y un ciclo enterohepático de la vitamina, se conserva un aporte constante de CH_3H_4PteGlu. El hígado reduce y metila de manera activa el PteGlu (y el H_2



Posición	Radical	Congénere	
N^5	—CH_3	CH_3H_4PteGlu	Metiltetrahidrofolato
N^5	—CHO	5-$CHOH_4$PteGlu	Ácido folínico (factor citrovoro)
N^{10}	—CHO	10-$CHOH_4$PteGlu	10-Formiltetrahidrofolato
$N^{5,10}$	—CH—	5,10-CHH_4PteGlu	5,10-Meteniltetrahidrofolato
$N^{5,10}$	—CH_2—	5,10-CH_2H_4PteGlu	5,10-Metilenotetrahidrofolato
N^5	—CHNH	$CHNHH_4$PteGlu	Formiminotetrahidrofolato
N^{10}	—CH_2OH	CH_2OHH_4PteGlu	Hidroximetiltetrahidrofolato

Figura 53-9. ***Estructuras y nomenclatura del ácido pteroilglutámico (ácido fólico) y congéneres.*** "X" representa residuos adicionales de glutamato; los poliglutamatos son las formas de almacenamiento y activa de la vitamina. A menudo se omiten los subíndices que designan el número de residuos de glutamato, porque esta cifra es variable.

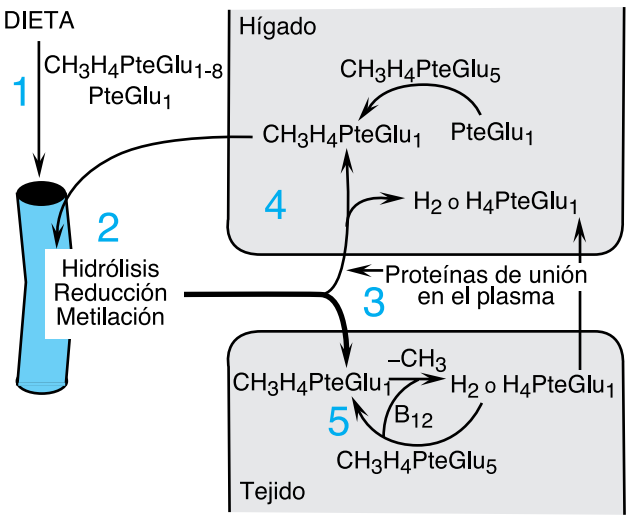


Fig. 53-10. ***Absorción y distribución de derivados de folato.*** Las fuentes dietéticas de poliglutamato de folato se hidrolizan en monoglutamato, reducido y metilado y en CH_3H_4PteGlu$_1$ durante el transporte gastrointestinal. La carencia de folato suele resultar (1) del aporte dietético inadecuado y (2) una enfermedad del intestino delgado. En pacientes con uremia, alcoholismo o afección hepática puede haber defectos en (3) la concentración de proteínas de unión de folato en plasma y (4) el flujo de CH_3H_4PteGlu$_1$ a la bilis para resorción y transporte a los tejidos (ciclo enterohepático del folato). Por último, la carencia de vitamina B_{12} (5) "atrapará" folato como CH_3H_4PteGlu, reduciendo en consecuencia la disponibilidad de H_4PteGlu$_1$ para sus funciones esenciales en la síntesis de purina y pirimidina.

o H_4PteGlu), y después transporta el CH_3H_4PteGlu hacia la bilis para su resorción por el intestino y su liberación subsecuente en los tejidos (Steinberg *et al.*, 1979). Esta vía puede proporcionar 200 μg o más de folato al día para recirculación hacia los tejidos. La importancia del ciclo enterohepático es sugerida por estudios en animales que muestran reducción rápida de la concentración plasmática de folato después de drenaje de bilis o ingestión de alcohol, que al parecer bloquea la liberación de CH_3H_4PteGlu a partir de células del parénquima hepático (Hillman *et al.*, 1977).

Después de captación hacia las células, el CH_3H_4PteGlu actúa como donador de metilo para la formación de metilcobalamina, y como fuente de H_4PteGlu y otros congéneres del folato, como se describió. Éste se almacena dentro de las células en la forma de poliglutamatos.

Carencia de folato. Se trata de una complicación frecuente de enfermedades del intestino delgado, que interfieren con la absorción de folato a partir de los alimentos, y su recirculación por el ciclo enterohepático. En casos de alcoholismo agudo o crónico, puede haber restricción grave de la ingestión diaria de folatos en los alimentos, y los efectos tóxicos del alcohol sobre las células del parénquima hepático pueden alterar el ciclo enterohepático de la vitamina; esto es quizá la causa más frecuente de eritropoyesis megaloblástica con carencia de folato. Sin embargo, también es la que se presta más al tratamiento, en vista de que la reinstitución de una dieta normal basta para superar el efecto del alcohol. Los estados mórbidos que se caracterizan por una tasa alta de recambio celular, como las anemias hemolíticas, también

pueden complicarse por insuficiencia de folato. Además, los medicamentos que inhiben la reductasa de dihidrofolato (p. ej., metotrexato, trimetoprim) o que interfieren con la absorción y el almacenamiento de folato en los tejidos (o sea, ciertos anticonvulsivos, anticonceptivos orales) son capaces de disminuir la concentración de folato en el plasma, y a veces pueden causar una anemia megaloblástica (Stebbins y Bertino, 1976).

La carencia de folato ha quedado comprendida en la incidencia de defectos del tubo neural, incluso espina bífida, encefaloceles y anencefalia. Esto es cierto incluso en ausencia de anemia por falta de folato o alcoholismo. Una ingestión de folato menor que la adecuada también puede originar aumentos de las concentraciones plasmáticas de homocisteína (Green y Miller, 1999). Dado que incluso la hiperhomocisteinemia moderada se considera un factor de riesgo independiente para arteriopatía coronaria y vasculopatía periférica, así como para trombosis venosa, se está poniendo más atención a la participación del folato como un donador de metilo en la conversión de homocisteína en metionina. Los pacientes heterocigotos para uno u otro defecto enzimático, y que tienen homocisteína plasmática normal alta o con incrementos moderados pueden mejorar con tratamiento con ácido fólico.

La carencia de folato se reconoce por su impacto sobre el sistema hematopoyético. Al igual que con la vitamina B_{12}, este hecho refleja una mayor necesidad, relacionada con tasas altas de recambio celular. La anemia megaloblástica originada por insuficiencia de folato no puede distinguirse de la que depende de una carencia de vitamina B_{12}. Este dato es de esperar, debido a la vía común final de las principales funciones metabólicas intracelulares de las dos vitaminas. Al mismo tiempo, es muy improbable que la carencia de folato se relacione con anormalidades neurológicas. De este modo, la observación de anormalidades características del sentido vibratorio y de posición, así como de las vías motoras y sensoriales, va en contra de la presencia de una carencia aislada de ácido fólico.

Después de la pérdida de folato, se desarrolla anemia megaloblástica con mucho mayor rapidez que cuando se interrumpe la absorción de vitamina B_{12} (p. ej., cirugía gástrica). Esta observación indica que los depósitos corporales de folato son limitados. Aunque puede variar el ritmo de inducción de eritropoyesis megaloblástica, es posible que se presente un estado de carencia de folato en una a cuatro semanas, según las costumbres dietéticas y los depósitos de la vitamina del individuo.

La carencia de folato se diagnostica mejor midiendo el folato en plasma y en glóbulos rojos. Sin embargo, se ha propuesto que es más eficaz para el costo un estudio empírico de folato en los pacientes en que se sospecha carencia (Robinson y Mladenovic, 2001). De hecho, la concentración plasmática de folato es en extremo sensible a los cambios de la ingestión de la vitamina en la dieta, y a la influencia de inhibidores del metabolismo o el transporte de folato, como el alcohol. Las concentraciones plasmáticas normales de folato varían de 9 a 45 nmol (4 a 20 ng/ml); por debajo de 9 nmol se considera que hay carencia de folato. La concentración plasmática disminuye con rapidez hasta cifras indicativas de insuficiencia en el transcurso de 24 a 48 h de ingestión constante de alcohol (Eichner y Hillman, 1971, 1973). La concentración plasmática de folato regresará pronto a lo normal una vez que se suspenda esa ingestión, aun cuando la médula ósea todavía sea megaloblástica. Estas fluctuaciones rápidas tienden a disminuir la utilidad clínica de la concentración plasmática de folato. El volumen de este último en los eritrocitos o la suficiencia de las reservas en linfocitos (según se mide mediante la prueba de supresión con desoxiuridina) pueden usarse para diagnosticar carencia de larga evolución de ácido fólico. Un resultado positivo en una u otra prueba muestra que debió haber un estado de insuficiencia durante un tiempo que bastó para que se produjera una población de células con reservas deficientes de folato.

El ácido fólico se comercializa como tabletas por vía oral que contienen 0.4, 0.8 y 1 mg de ácido pteroilglutámico, como una solución acuosa para inyección (5 mg/ml), y en combinación con otras vitaminas y otros minerales.

El *ácido folínico (folinato cálcico, factor citrovorum, leucovorina)* es el derivado 5-formilo del ácido tetrahidrofólico. Los principales usos terapéuticos del ácido folínico son evitar la inhibición de la reductasa de dihidrofolato como parte del tratamiento con metotrexato en dosis altas, y potenciar el fluorouracilo en el tratamiento del cáncer colorrectal (*véase* cap. 51). También se ha utilizado como antídoto para contrarrestar la toxicidad de antagonistas del folato, como pirimetamina o trimetoprim. En tanto puede utilizarse para tratar cualquier estado de carencia de folato, el ácido folínico no proporciona ventaja sobre el ácido fólico, es más caro y, por ende, no se recomienda. Una excepción es la anemia megaloblástica vinculada con carencia congénita de reductasa de dihidrofolato. El ácido folínico nunca debe usarse para tratar anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas consecutivas a carencia de vitamina B_{12}. Al igual que con el ácido fólico, aunque su uso llegue a producir una respuesta evidente del sistema hematopoyético, puede enmascarar la aparición o empeoramiento de un eventual daño neurológico.

Efectos adversos. Se han notificado reacciones a la inyección parenteral, tanto de ácido fólico como de ácido folínico. Si un enfermo señala antecedentes de reacción antes de administrarle el fármaco, se requiere cautela. Por vía oral, el ácido fólico no suele ser tóxico. Incluso con dosis de 15 mg/día, no se han emitido informes valederos de efectos adversos. El ácido fólico en volúmenes grandes puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del *fenobarbital*, la *fenilhidantoína* y la *primidona*, así como incrementar la frecuencia de crisis convulsivas en niños susceptibles (Reynolds, 1968). Si bien algunos estudios no han apoyado esas afirmaciones, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda que las tabletas de ácido fólico por vía oral se limiten a 1 mg o menos.

Principios generales del tratamiento. El uso terapéutico de ácido fólico se limita a la prevención y el tratamiento de la hipovitaminosis. Como en el caso de la B_{12}, el uso eficaz de esta vitamina depende del diagnóstico exacto y de una comprensión de los mecanismos que operan en un estado mórbido específico. Es necesario respetar los principios generales que siguen:

1. La administración profiláctica de ácido fólico se emprenderá para indicaciones claras. Se necesitan complementos de la dieta cuando hay una necesidad que no

puede satisfacerse por medio de una dieta "normal". La ingestión diaria de un preparado de polivitaminas que contenga 400 a 500 µg de ácido fólico se ha convertido en una práctica estándar antes del embarazo y durante el mismo a fin de reducir la incidencia de defectos del tubo neural, y durante el periodo de amamantamiento. En mujeres con antecedente de un embarazo complicado por un defecto del tubo neural, se ha recomendado una dosis aún más grande, de 4 mg/día (MRC Vitamin Study Research-Group, 1991). En pacientes que reciben nutrición parenteral total deben administrarse complementos de ácido fólico como parte de su régimen de líquidos, porque las reservas hepáticas de folato son limitadas. Los adultos con un estado morboso caracterizado por recambio celular alto (p. ej., anemia hemolítica) por lo general necesitan dosis más grandes, 1 mg de ácido fólico una o dos veces al día. La dosis de 1 mg también se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con cifras altas de homocisteína.

2. Al igual que en el caso de la vitamina B_{12}, cualquier individuo con carencia de folato y anemia megaloblástica ha de someterse a valoración cuidadosa para establecer la causa fundamental del estado de carencia. Esto incluirá valoración de los efectos de medicamentos, el volumen de ingestión de alcohol, los antecedentes de viaje del paciente y la función del tubo digestivo.
3. Es necesario que el tratamiento siempre sea lo más específico posible. Deben evitarse los preparados multivitamínicos a menos que haya buenas razones para sospechar carencias de varias vitaminas.
4. *Se requiere tener en mente el potencial de tratar de modo erróneo con ácido fólico a un paciente que tiene carencia de vitamina B_{12}.* La administración de grandes dosis de ácido fólico puede originar mejoría aparente de la anemia megaloblástica, en vista de que el PteGlu se convierte mediante la reductasa de dihidrofolato en H_4PteGlu; esto evita la "trampa" de metilfolato. No obstante, el tratamiento con folato no evita ni alivia los síntomas neurológicos de la carencia de vitamina B_{12}, y éstos pueden progresar y tornarse irreversibles.

Tratamiento de pacientes con enfermedad aguda. Como se describió en detalle en la sección referente a la vitamina B_{12}, el tratamiento de individuos con anemia megaloblástica aguda debe empezar con inyecciones intramusculares tanto de vitamina B_{12} como de ácido fólico. Dado que se requiere tratamiento antes de definir la causa exacta de la enfermedad, es importante evitar el problema potencial de una carencia combinada tanto de vitamina B_{12} como de ácido fólico. Cuando hay carencias de ambos, el tratamiento con sólo una vitamina no suscitará una respuesta óptima. El esprue no tropical de larga evolución es un ejemplo de una enfermedad en la cual suele haber carencia combinada de vitamina B_{12} y folato. Cuando esté indicado, se aplicarán por vía intramuscular tanto vitamina B_{12} (100 µg) como ácido fólico (1 a 5 mg), y se mantendrá al paciente en un régimen de complementos diarios por vía oral de 1 a 2 mg de ácido fólico durante una o dos semanas después.

La administración oral de folato suele ser satisfactoria en pacientes que no tienen enfermedad aguda, independientemente de la causa del estado de carencia. Incluso las personas con esprue tropical o no tropical, y un defecto demostrable de la absorción de ácido fólico mostrarán respuesta adecuada a ese tipo de tratamiento. Las anormalidades de la actividad de la carboxipeptidasa de pteroil-γ-glutamilo, y de la función de células de la mucosa no impedirán la difusión pasiva de volúmenes suficientes de PteGlu a través de la barrera mucosa si la dosificación es adecuada, y la ingestión continua de alcohol u otros fármacos tampoco evitará una respuesta terapéutica adecuada. Los efectos de casi todos los inhibidores del transporte de folato o de la reductasa de dihidrofolato se superan con facilidad mediante la administración de dosis farmacológicas de la vitamina. El ácido folínico es la forma apropiada de la vitamina para uso en métodos de quimioterapia, incluso el "rescate" luego de la administración de metotrexato (*véase* cap. 51). Quizá la única situación en que la administración oral de folato resultará ineficaz es cuando hay carencia grave de vitamina C. El paciente con escorbuto puede padecer anemia megaloblástica a pesar de aumento de la ingestión de folato y concentraciones normales o altas de la vitamina en el plasma y las células.

La respuesta terapéutica puede vigilarse mediante estudio del sistema hematopoyético, de manera idéntica a como se describió en el caso de la vitamina B_{12}. Antes de 48 h de iniciar el tratamiento apropiado, desaparece la eritropoyesis megaloblástica, y, conforme empieza eritropoyesis eficaz, la concentración plasmática de hierro disminuye a cifras normales o aun inferiores. El recuento de reticulocitos empieza a aumentar al segundo o tercer día, y alcanza un máximo hacia el quinto o séptimo; el índice de reticulocitos refleja el estado proliferativo de la médula ósea. Por último, el hematócrito empieza a aumentar durante la segunda semana.

Es posible utilizar el tipo de recuperación como base para emprender un estudio terapéutico. Con este fin, el paciente ha de recibir una inyección parenteral diaria de 50 a 100 µg de ácido fólico. Dosis mayores de 100 µg/día conllevan el riesgo de inducir una respuesta hematopoyética en sujetos con carencia de vitamina B_{12}, si bien la administración oral de la vitamina puede no ser confiable a causa de una eventual malabsorción intestinal. Varias otras complicaciones también pueden interferir con el estudio terapéutico. El paciente con esprue y carencias de otras vitaminas o hierro puede no mostrar respuesta a causa de esas faltas de adecuación. En casos de alcoholismo, la presencia de hepatopatía, inflamación o carencia de hierro puede actuar para disminuir la respuesta proliferativa de la médula ósea y para evitar la corrección de la anemia. Por ello, el estudio terapéutico para la valoración del paciente con una carencia potencial de ácido fólico no ha ganado mayor aceptación.

RESUMEN CLÍNICO

Se dispone para uso clínico de varios factores del crecimiento hematopoyético. Se utiliza de manera sistemática eritropoyetina recombinante en pacientes con anemia por insuficiencia renal, inflamación, y relacionada con cáncer o el tratamiento de este último. Cada vez se utilizan más los factores del crecimiento de acción más prolongada que permiten programas de posología menos frecuentes. Uno de los primeros de estos medicamentos es la nueva proteína estimulante de la eritropoyesis (NESP) elaborada mediante la inserción de dos cadenas laterales extra de ácido siálico enlazadas en N en la molécula de eritropoyetina. Se utilizan factores del crecimiento mieloide (p. ej., GM-CSF y G-CSF) a fin de acelerar la recuperación de granulocitos después del tratamiento mielosupresor, para ayudar a desplazar células madre hematopoyéticas a la

sangre periférica a fin de permitir recolectarlas para trasplante y para incrementar el número de leucocitos maduros en la sangre periférica de suerte que puedan utilizarse en pacientes con una infección siderante. Por último, el desarrollo de IL-11 para uso en trombocitopenias y en investigación de trombopoyetina o semejantes de la molécula pueden proporcionar muchos de los mismos adelantos terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

Ajioka, R.S., and Kushner, J.P. Clinical consequences of iron overload in hemochromatosis homozygotes. *Blood*, **2003,** *101:*3351–3353.

Akashi, K., Traver D., Miyamoto T., and Weissman, I.L. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature*, **2000,** *404:*193–197.

Archimbaud, E., Ottmann, O., Liu Yin, J.A., *et al*. A randomised, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEGrHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood*, **1999,** *94:*3694–3701.

Basser, R.L., Rasko, J.E.J., Clarke, K., *et al*. Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer. *Lancet*, **1996,** *348:*1279–1281.

Basser, R.L., Underhill, C., Davis, I., *et al*. Enhancement of platelet recovery after myelosuppressive chemotherapy by recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.*, **2000,** *18:*2852–2861.

Besarab, A., Bolton, W.K., Browne, J.K., *et al*. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*584–590.

Besarab, A., Kaiser, J.W., and Frinak, S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, **1999,** *34:*21–28.

Beutler, E. History of iron in medicine. *Blood Cells Mol. Dis.*, **2002,** *29:*297–308.

Beutler, E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood*, **2003,** *101:*3347–3450.

Bloomfield, M., Jaresko, G., Zarek, J., and Dozier, N. Guidelines for using darbepoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia. *Pharmacotherapy*, **2003,** *23:*110S–118S.

Bolwell, B., Vredenburgh, J., Overmoyer, B., *et al*. Phase 1 study of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in breast cancer patients after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC). *Bone Marrow Transpl.*, **2000,** *26:*141–145.

Brandt, S.J., Peters, W.P., Atwater, S.K., *et al*. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **1988,** *318:*869–876.

Broudy, V.C., and Lin, N.L. AMG531 stimulates megakaryopoiesis *in vitro* by binding to Mpl. *Cytokine*, **2004,** *25:*52–60.

Casadevall, N. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2003,** *18*(suppl. 8):viii, 37–41.

Chillar, R.K., Johnson, C.S., and Beutler, E. Erythrocyte pyridoxine kinase levels in patients with sideroblastic anemia. *N. Engl. J. Med.*, **1976,** *295:*881–883.

Conrad, M.E., and Umbreit, J.N. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol. Dis.*, **2002,** *29:*336–355.

Crawford, J. Neutrophil growth factors. *Curr. Hematol. Rep.*, **2002,** *1:*95–102.

Dallman, P.R., Siimes, M.A., and Stekel, A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1980,** *33:*86–118.

Debili, N., Massé, J.M., Katz, A., *et al*. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood*, **1993,** *82:*84–95.

Demetri, G.D., Kris, M., Wade, J., *et al*. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J. Clin. Oncol.*, **1998,** *16:*3412–3425.

Dunlap, W.M., James, G.W. III, and Hume, D.M. Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann. Intern. Med.*, **1974,** *80:*470–476.

Du, X.X., and Williams, D.A. Interleukin 11: A multifunctional growth factor derived from the hematopoietic microenvironment. *Blood*, **1994,** *83:*2023–2030.

Eichbaum, Q., Foran, S., and Dzik, S. Is iron gluconate really safer than iron dextran? *Blood*, **2003,** *101:*3756–3757.

Eichner, E.R., and Hillman, R.S. Effect of alcohol on serum folate level. *J. Clin. Invest.*, **1973,** *52:*584–591.

Eichner, E.R., and Hillman, R.S. The evolution of anemia in alcoholic patients. *Am. J. Med.*, **1971,** *50:*218–232.

Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Downing, M.R., *et al*. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N. Engl. J. Med.*, **1987,** *316:*73–78.

Eschbach, J.W., Kelly, M.R., Haley, N.R., *et al*. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N. Engl. J. Med.*, **1989,** *321:*158–163.

Faich, G., and Strobos, J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextran. *Am. J. Kidney Dis.*, **1999,** *33:*464–470.

Fanucchi, M., Glaspy, J., Crawford, J., *et al*. Effects of polyethylene glycol-conjugated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *336:*404–409.

Farese, A.M., Myers, L.A., and MacVittie, T.J. Therapeutic efficacy of recombinant human leukemia inhibitory factor in a primate model of radiation-induced marrow aplasia. *Blood*, **1994,** *84:*3675–3678.

Fibbe, W.E., Heemskerk, D.P.M., Laterveer, L., *et al*. Accelerated reconstitution of platelets and erythrocytes following syngeneic transplantation of bone marrow cells derived from thrombopoietin pretreated donor mice. *Blood*, **1995,** *86:*3308–3313.

Fischl, M., Galpin, J.E., Levine, J.D., *et al*. Recombinant human erythropoietin therapy for AIDS patients treated with AZT: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *N. Engl. J. Med.*, **1990,** *322:*1488–1493.

Fishbane, S., and Kowalski, E.A. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Sem. Dialysis*, **2000,** *13:*381–384.

Ganz, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, **2003,** *102:*783–788.

Gerhartz, H.H., Engellhard, M., Meusers, P., *et al*. Randomized, double blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*, **1993,** *82:*2329–2339.

Goodnough, L.T., Rudnick, S., Price, T.H., *et al*. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N. Engl. J. Med.*, **1989,** *321:*1163–1168.

Goodnough, L.T., Skikne, B., and Brugnara, C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*, **2000,** *96:*823–833.

Goodwin, R.G., Lupton, S., Schmierer, A., *et al*. Human interleukin 7: molecular cloning and growth factor activity on human and murine B-lineage cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1989,** *86:*302–306.

Gordeuk, V.R., Sergueeva, A.I., Miasnikova, G.Y., *et al*. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood*, **2004,** *103:*3924–3932.

Gough, N.M., Gough, J., Metcalf, D., *et al*. Molecular cloning of cDNA encoding a murine hematopoietic growth regulator, granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Nature*, **1984,** *309:*763–767.

Grabstein, K.H., Eisenman, J., Shanebeck, K., *et al*. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the β chain of the interleukin-2 receptor. *Science*, **1994,** *264:*965–968.

Grebe, G., Martinez-Torres, C., and Layrisse, M. Effect of meals and ascorbic acid on the absorption of a therapeutic dose of iron as ferrous and ferric salts. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, **1975,** *17:*382–397.

Groopman, J.E., Mitsuyasu, R.T., DeLeo, M.J., *et al*. Effect of recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **1987,** *317:*593–598.

Haas, R., Ho, A.D., Bredthauer, U., *et al*. Successful autologous transplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp. Hematol.*, **1990,** *18:*94–98.

Hakami, N., Neiman, P.E., Canellos, G.P., and Lazerson, J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *N. Engl. J. Med.*, **1971,** *285:*1163–1170.

Hammond, W.P. IV, Price, T.H., Souza, L.M., and Dale, D.C. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N. Engl. J. Med.*, **1989,** *320:*1306–1311.

Henke, M., Laszig, R., Rube, C., *et al*. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, **2003,** *18:*1255–1260.

Hesketh, P.J., Arena, F., Patel, D., *et al*. A randomized controlled trial of darbepoetin alfa administered as a fixed or weight-based dose using a front-loading schedule in patients with anemia who have nonmyeloid malignancies. *Cancer*, **2004,** *100:*859–868.

Hillman, R.S., McGuffin, R., and Campbell, C. Alcohol interference with the folate enterohepatic cycle. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **1977,** *90:*145–156.

Hoffbrand, A.V., and Herbert, V. Nutritional anemias. *Semin. Hematol.*, **1999,** *36:*23–23.

Hoffman, H.N. II, Phyliky, R.L., and Fleming, C.R. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*, **1988,** *94:*508–512.

Huang, E., Nocka, K., Beier, D.R., *et al*. The hematopoietic growth factor K1 is encoded at the S1 locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus. *Cell*, **1990,** *63:*225–233.

Hubel, K., Carter, R.A., Liles, W.C., *et al*. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion*, **2002,** *42:*1414–1421.

Isaacs, C., Robert, N.J., Bailey, F.A., *et al*. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin. *J. Clin. Oncol.*, **1997,** *15:*3368–3377.

Jelkmann, W. The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (Epo) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rhEpo and NESP. *Eur. J. Haematol.*, **2002,** *69:*265–274.

Juul, S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta. Paediatr. Suppl.*, **2002,** *91:*36–42.

Kaufman, J.S., Reda, D.J., Fye, C.L., *et al*. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*578–583.

Kaushansky, K., Lok, S., Holly, R.D., *et al*. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mp1 ligand thrombopoietin. *Nature*, **1994,** *369:*568–571.

Kaushansky, K. Thrombopoietin. Drug Therapy Series. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*746–754.

Kawasaki, E.S., Ladner, M.B., Wang, A.M., *et al*. Molecular cloning of a complementary DNA encoding human macrophage-specific colony-stimulating factor (CSF-l). *Science*, **1985,** *230:*291–296.

Kimura, T., Kaburaki, H., Tsujino, T., *et al*. A non-peptide compound which can mimic the effect of thrombopoietin via c-Mpl. *FEBS Lett.*, **1998,** *428:*250–254.

Klausner, R.D., Rouault, T.A., and Harford, J.B. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell*, **1993,** *72:*19–28.

Kondo, M., Weissman, I.L., and Akashi, K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell*, **1997,** *91:*661–672.

Kuter, D.J., Goodnough, L.T., Romo, J., *et al*. Thrombopoietin therapy increases platelet yields in healthy platelet donors. *Blood*, **2001,** *98:*1339–1345.

Lindenbaum, J., Healton, E.B., Savage, D.G., *et al*. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N. Engl. J. Med.*, **1988,** *318:*1720–1728.

Littlewood, T.J., Bajetta, E., Nortier, J.W., *et al*., and Epoetin/Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19:*2865–2874.

Lok, S., Kaushansky, K., Holly, R.D., *et al*. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production *in vivo*. *Nature*, **1994,** *369:*565–568.

Macdougall, I.C. Pure red cell aplasia with anti-erythropoietin antibodies occurs more commonly with one formulation of epoetin alfa than another. *Curr. Med. Res. Opin.*, **2004,** *20:*83–86.

Martinez-Estrada, O.M., Rodriguez-Millan, E., Gonzalez-De Vicente, E., *et al*. Erythropoietin protects the *in vitro* blood-brain barrier against VEGF-induced permeability. *Eur. J. Neurosci.*, **2003,** *18:*2538–2544.

Maxwell, P.H., Pugh, C.W., and Ratcliffe, P.J. The pVHL-hIF-1 system. A key mediator of oxygen homeostasis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **2001,** *502:*365–376.

Michael, B., Coyne, D.W., Fishbane, S., *et al*. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: Adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kid. Int.*, **2002,** *61:*1830–1839.

Michaud, L., Guimber, D., Mention, K., *et al*. Tolerance and efficacy of intravenous iron saccharate for iron deficiency anemia in children and adolescents receiving long-term parenteral nutrition. *Clin. Nut.*, **2002,** *21:*403–407.

Monsen, E.R., Hallberg, L., Layrisse, M., *et al*. Estimation of available dietary iron. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1978,** *31:*134–141.

Morgan, E.H., and Oates, P.S. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol. Dis.*, **2002,** *29:*384–399.

Moskowitz, C.H., Stiff, P., Gordon, M.S., *et al*. Recombinant methionyl human stem cell factor and filgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization and transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients—results of a phase I/II trial. *Blood*, **1997,** *89:*3136–3147.

Nakorn, T.N., Miyamoto, T., and Weissman, I.L. Characterization of mouse clonogenic megakaryocyte progenitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003,** *100:*205–210.

Neben, T.Y., Loebelenz, J., Hayes, L., *et al*. Recombinant human interleukin-11 stimulates megakaryocytopoiesis and increases peripheral platelets in normal and splenectomized mice. *Blood*, **1993,** *81:*901–908.

Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., *et al*. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.*, **2004,** *113:*1271–1276.

Nemunaitis, J., Singer, J.W., Buckner, C.D., *et al*. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood*, **1990,** *76:*245–253.

Owen, W.F. Jr. Optimizing the use of parenteral iron in end-stage renal disease patients: focus on issues of infection and cardiovascular disease. Introduction. *Am. J. Kidney Dis.*, **1999,** *34:*S1–S2.

Peters, L.L., Andrews, N.C., Eicher, E.M., *et al*. Mouse microcytic anemia caused by a defect in the gene encoding the globin enhancer binding protein NF-E2. *Nature*, **1993,** *362:*768–770.

Prass, K., Scharff, A., Ruscher K, *et al*. Hypoxia-induced stroke tolerance in the mouse is mediated by erythropoietin. *Stroke*, **2003,** *34:*1981–1986.

Rabinowe, S.N., Neuberg, D., Bierman, P.J., *et al*. Long-term follow-up of a phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancies. *Blood*, **1993,** *81:*1903–1908.

Reynolds, E.H. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain*, **1968,** *91:*197–214.
Rizzo, J.D., Lichtin, A.E., Woolf, S.H., *et al*., American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood*, **2002,** *100:*2303–2320.
Robinson, A.R., and Mladenovic, J. Lack of clinical utility of folate levels in the evaluation of macrocytosis or anemia. *Am. J. Med.*, **2001,** *110:*88–90.
Rouault, T.A. Post-transcriptional regulation of human iron metabolism by iron regulatory proteins. *Blood Cells Mol. Dis.*, **2002,** *29:*309–314.
Roy, C.N., and Andrews, N.C. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms, and modifiers. *Hum. Mol. Genet.*, **2001,** *10:*2181–2186.
Roy, C.N., and Enns, C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*, **2000,** *96:*4020–4027.
de Sauvage, F.J., Hass, P.E., Spencer, S.D., *et al*. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature*, **1994,** *369:*533–538.
Sawada, K., Krantz, S.B., Dai, C.H., *et al*. Purification of human blood burst-forming units-erythroid and demonstration of the evolution of erythropoietin receptors. *J. Cell. Physiol.*, **1990,** *142:*219–230.
Schiffer, C.A., Miller, K., Larson, R.A., *et al*. A double-blind, placebo controlled trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor as an adjunct to induction and consolidation therapy for patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, **2000,** *95:*2530–2535.
Scott, J.M., Dinn, J.J., Wilson, P., and Weir, D.G. Pathogenesis of subacute combined degeneration: a result of methyl group deficiency. *Lancet*, **1981,** *2:*334–337.
Sheridan, W.P., Begley, C.G., Juttner, C.A., *et al*. Effect of peripheral blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet*, **1992,** *339:*640–644.
Sheth, S., and Brittenham, G.M. Genetic disorders affecting proteins of iron metabolism: clinical implications. *Annu. Rev. Med.*, **2000,** *51:*443–464.
Silverstein, S.B., and Rodgers, G.M. Parenteral iron therapy options. *Am. J. Hematol.*, **2004,** *76:*74–78.
Solomon, L.R., and Hillman, R.S. Vitamin B_6 metabolism in anaemic and alcoholic man. *Br. J. Haematol.*, **1979b,** *41:*343–356.
Solomon, L.R., and Hillman, R.S. Vitamin B_6 metabolism in human red blood cells. I. Variation in normal subjects. *Enzyme*, **1978,** *23:*262–273.
Solomon, L.R., and Hillman, R.S. Vitamin B_6 metabolism in idiopathic sideroblastic anaemia and related disorders. *Br. J. Haematol.*, **1979a,** *42:*239–253.
Steinberg, S.E., Campbell, C.L., and Hillman, R.S. Kinetics of the normal folate enterohepatic cycle. *J. Clin. Invest.*, **1979,** *64:*83–88.
Teramura, M., Kobayashi, S., Hoshino, S., *et al*. Interleukin 11 enhances human megakaryocytopoiesis *in vitro*. *Blood*, **1992,** *79:*327–331.
Vadhan-Raj, S., Vershragen, C.F., Bueso-Ramos, C., *et al*. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann. Intern. Med.*, **2000,** *132:*364–368.
Waladkhani, A.R. Pegfilgrastim: A recent advance in the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia. *Eur. J. Cancer Care*, **2004,** *13:*371–379.
Weinbren, K., Salm, R., and Greenberg, G. Intramuscular injections of iron compounds and oncogenesis in man. *Br. Med. J.*, **1978,** *1:*683–685.
Weisbart, R.H., Kwan, L., Golde, D.W., and Gasson, J.C. Human GM-CSF primes neutrophils for enhanced oxidative metabolism in response to the major physiological chemoattractants. *Blood*, **1987,** *69:*18–21.
Wong, G.G., Witek, J.S., Temple, P.A., *et al*. Human GM-CSF: molecular cloning of the complementary DNA and purification of the natural recombinant proteins. *Science*, **1985,** *228:*810–815.
Yang, Y.C., Ciarletta, A.B., Temple, P.A., *et al*. Human IL-3 (multi-CSF): identification by expression cloning of a novel hematopoietic growth factor related to murine IL-3. *Cell*, **1986,** *47:*3–10.
Zidar, B.L., Shadduck, R.K., Zeigler, Z., and Winkelstein, A. Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. *Am. J. Hematol.*, **1977,** *3:*177–185.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Anonymous. Iron Deficiency—United States 1999–2000. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **2002,** *51:*897–899.
Chanarin, I., Deacon, R., Lumb, M., *et al*. Cobalaminfolate interrelationships: a critical review. *Blood*, **1985,** *66:*479–489.
Dallman, P.R. Manifestations of iron deficiency. *Semin. Hematol.*, **1982,** *19:*19–30.
Finch, C.A., and Huebers, H. Perspectives in iron metabolism. *N. Engl. J. Med.*, **1982,** *306:*1520–1528.
Graham, G.G., and Cordano, A. Copper deficiency in human subjects. In, *Trace Elements in Human Health and Disease*, Vol. 1, *Zinc and Copper.* (Prasad, A.S., and Oberleas, D., eds.) Academic Press, New York, **1976,** pp. 363–372.
Green, R., and Miller, J.W. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. *Semin. Hematol.*, **1999,** *36:*47–64.
Harker, L.A. Physiology and clinical applications of platelet growth factors. *Curr. Opin. Hematol.*, **1999,** *6:*127–134.
Hillman, R.S., and Finch, C.A. *Red Cell Manual*, 7th ed. F.A. Davis Co., Philadelphia, **1997.**
Klausner, R.D., Ashwell, G., van Renswoude, J., *et al*. Binding of apotransferrin to k562 cells: explanation of the transferrin cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1983,** *80:*2263–2266.
Lee, G.R., Williams, D.M., and Cartwright, G.E. Role of copper in iron metabolism and heme biosynthesis. In, *Trace Elements in Human Health and Disease*, Vol. 1, *Zinc and Copper.* (Prasad, A.S., and Oberleas, D., eds.) Academic Press, New York, **1976,** pp. 373–390.
Lieschke, G.J., and Burgess, A.W. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (1). *N. Engl. J. Med.*, **1992,** *327:*28–35.
Li, J., Yang, C., Xia, Y., *et al*. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*, **2001,** *98:*3241–3248.
Metcalf, D. The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Science*, **1985,** *229:*16–22.
Micronutrient deficiencies: Battling iron deficiency anemia. World Health Organization. Available at: http://www.who.int/nut/ida/htm. Accessed September 3, 2003.
Molineux, G., Migdalska, A., Szmitkowski, M., *et al*. The effects on hematopoiesis of recombinant stem cell factor (ligand for c-kit) administered *in vivo* to mice either alone or in combination with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, **1991,** *78:*961–966.
MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, **1991,** *338:*131–137.
Quesenberry, P., and Levitt, L. Hematopoietic stem cells. *N. Engl. J. Med.*, **1979,** *301:*755–761; 819–823; 868–872.
Skibeli, V., Nissen-Lie, G., and Torjesen, P. Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. *Blood*, **2001,** *98:*3626–3634.
Stebbins, R., and Bertino, J.R. Megaloblastic anemia produced by drugs. *Clin. Haematol.*, **1976,** *5:*619–630.
Tepler, I., Elias, L., Smith, J.W. II, *et al*. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood*, **1996,** *87:*3607–3614.
Vadhan-Raj, S., Murray, L.J., Bueso-Ramos, C., *et al*. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in cancer patients. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *126:*673–681.
Weir, D.G., and Scott, J.M. Interrelationships of folates and cobalamins. In, *Contemporary Issues in Clinical Nutrition*, Vol. 5, *Nutrition in Hematology.* (Lindenbaum, J., ed.) Churchill Livingstone, New York, **1983,** pp. 121–142.
Welte, K., Platzer, E., Lu, L., *et al*. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1985,** *82:*1526–1530.
Wong, G.G., Temple, P.A., Leary, A.C., *et al*. Human CSF-1: Molecular cloning and expression of 4-kb cDNA encoding the urinary protein. *Science*, **1987,** *235:*1504–1508.

Wong, G.G., Witek, J.S., Temple, P.A., *et al*. Human GM-CSF: Molecular cloning of the complementary DNA and purification of the natural and recombinant proteins. *Science*, **1985,** *228:*810–815.

Yang, Y.C., Ciarletta, A.B., Temple, P.A., *et al*. Human IL-3 (multi-CSF): Identification by expression cloning of a novel hematopoietic growth factor related to murine IL-3. *Cell*, **1986,** *47:*3–10.

Yokota, T., Otsuka, T., Mosmann, T., *et al*. Isolation and characterization of a human interleukin cDNA clone, homologous to mouse B cell stimulatory factor 1, that expresses B-cell- and T-cell-stimulating activities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1986,** *83:*5894–5898.

CAPÍTULO 54

COAGULACIÓN SANGUÍNEA Y ANTICOAGULANTES, TROMBOLÍTICOS Y ANTIPLAQUETARIOS

Philip W. Majerus y Douglas M. Tollefsen

Los sistemas fisiológicos que regulan la fluidez de la sangre son complejos y precisos. Ésta debe permanecer fluida dentro de la vasculatura, y aun así coagular con rapidez cuando entre en contacto con superficies no endoteliales en sitios de lesión vascular. Cuando aparecen trombos intravasculares, se activa un sistema de fibrinólisis para restituir la fluidez. En condiciones normales, un equilibrio delicado evita tanto la trombosis como la hemorragia, y permite la fibrinólisis fisiológica sin fibrinogenólisis patológica excesiva. Pese a lo diverso de sus mecanismos de acción, todos los fármacos que se describen en el presente capítulo alteran el equilibrio entre reacciones procoagulantes y anticoagulantes. La eficacia y la toxicidad de esos medicamentos necesariamente están interrelacionados. Por ejemplo, el efecto terapéutico deseado de anticoagulación puede quedar anulado por el efecto tóxico de una hemorragia ocasionada por sobredosis de anticoagulantes. Del mismo modo, la estimulación excesiva de la fibrinólisis puede originar destrucción generalizada de fibrinógeno y factores de la coagulación. En este capítulo se revisan los principales fármacos para controlar la fluidez sanguínea, entre ellos: 1) heparina anticoagulante parenteral y sus derivados, que estimulan un inhibidor natural de proteasas coagulantes; 2) anticoagulantes de la cumarina, que bloquean múltiples pasos en la cascada de la coagulación; 3) fibrinolíticos, que lisan trombos patológicos, y 4) antiplaquetarios, en especial la aspirina (ácido acetilsalicílico).

ASPECTOS GENERALES SOBRE HEMOSTASIA: FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS, COAGULACIÓN SANGUÍNEA Y FIBRINÓLISIS

Se llama hemostasia al cese del escape de sangre por un vaso lesionado. Las plaquetas se adhieren en primer término a macromoléculas en las regiones subendoteliales del vaso sanguíneo lesionado; a continuación se agrupan (agregan) para formar el tapón hemostático primario. Al estimular la activación local de factores de la coagulación plasmáticos, llevan a la generación de un coágulo de fibrina que refuerza el "agregado" o cúmulo de plaquetas. Más tarde, al cicatrizar la herida, este agregado y el coágulo de fibrina se desintegran. En las figuras 54-1 y 54-2 se resumen los procesos de agregación de plaquetas y coagulación sanguínea. En la figura 54-3 se muestra la vía de eliminación de coágulos, fibrinólisis, aunada a los sitios de acción de los fibrinolíticos.

La coagulación comprende una serie de reacciones de activación de cimógeno (fig. 54-2) (Mann *et al.*, 2003). En cada etapa, una proteína precursora, o *cimógeno*, se convierte en una proteasa activa mediante desdoblamiento de uno o más enlaces peptídicos en la molécula precursora. Los componentes que pueden quedar comprendidos en cada etapa abarcan una proteasa proveniente de la etapa previa, un cimógeno, un cofactor proteínico no enzimático, Ca^{2+}, y una superficie organizadora proporcionada por una emulsión de fosfolípidos *in vitro* o por plaquetas *in vivo*. La proteasa final por generar es la trombina (factor IIa).

Conversión de fibrinógeno en fibrina. El fibrinógeno es una proteína de 330 000 daltones que consta de tres pares de cadenas polipeptídicas (designadas Aα, Bβ y γ) unidas de manera covalente por enlaces disulfuro. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina al desdoblar los fibrinopéptidos A (16 residuos aminoácidos) y B (14 residuos de aminoácidos) de los extremos amino terminales de las cadenas Aα y Bβ, respectivamente. La eliminación de los fibrinopéptidos permite que los monómeros de fibrina formen un gel, que constituye el punto final de las pruebas de coagulación *in vitro* (*véase* más adelante en este capítulo). Al principio, los monómeros de fibrina están enlazados entre sí de manera no covalente. Después, el factor XIIIa cataliza una reacción de transglutaminación intercadena que entrecruza monómeros de fibrina adyacentes para aumentar la fuerza del coágulo.

Estructura de los cimógenos de proteasa de la coagulación. Los cimógenos de proteasa comprendidos en la coagulación son los factores II (protrombina), VII, IX, X, XI, XII y precalicreína. Alrededor de 200 residuos aminoácidos en el extremo carboxilo terminal de cada cimóge-

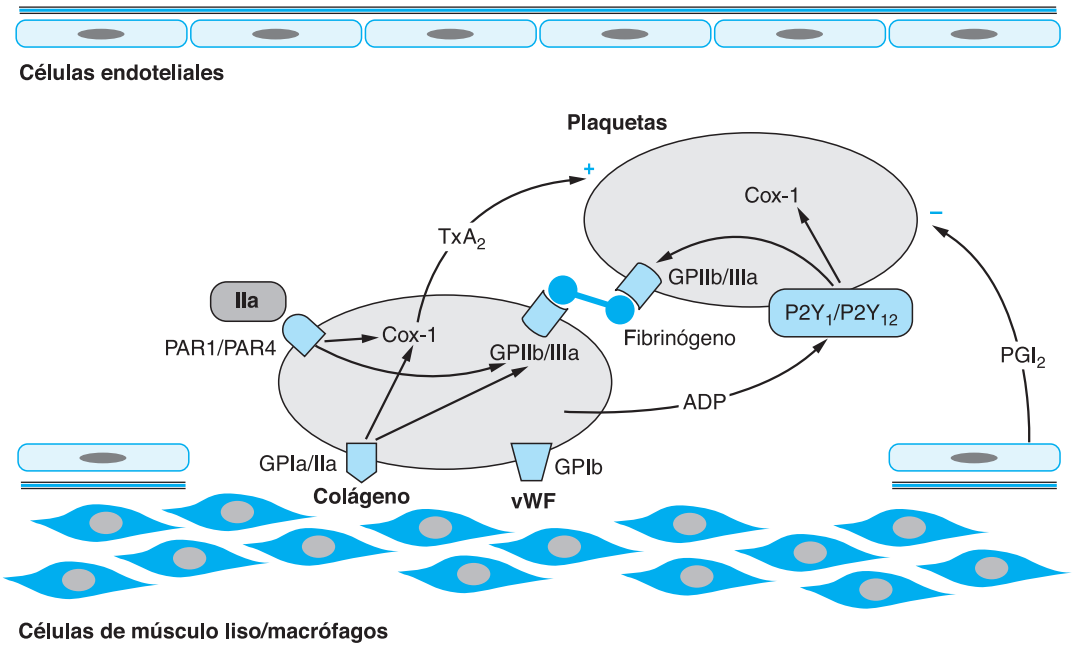


Figura 54-1. ***Adherencia y agregación de plaquetas.*** GPIa/IIa y GPIb son proteínas de membrana de las plaquetas que se unen a colágeno y el factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF), y origina la adherencia de plaquetas al subendotelio de un vaso sanguíneo dañado. PAR1 y PAR4 son receptores activados de proteasa *(protease-activated receptors)* que responden a la trombina (IIa); $P2Y_1$ y $P2Y_2$ son receptores de ADP (difosfato de adenosina); cuando son estimulados por agonistas, estos receptores activan la proteína de unión de fibrinógeno GPIIb/IIIa y la ciclooxigenasa 1 (COX-1) para promover agregación y secreción de plaquetas. El tromboxano A_2 (TXA_2) es el principal producto de COX-1 relacionado con la activación de plaquetas. La prostaglandina I_2 (PGI_2), sintetizada por células endoteliales, inhibe la activación plaquetaria.

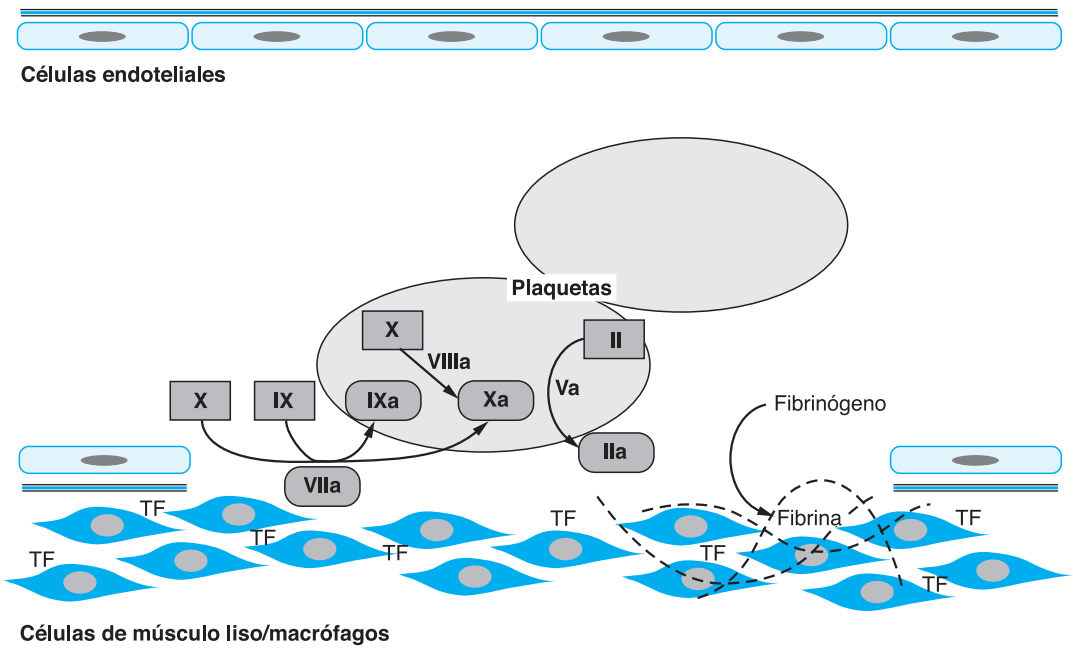


Figura 54-2. ***Principales reacciones de la coagulación sanguínea.*** Se muestran las interacciones entre proteínas de las vías de la coagulación "extrínseca" (factor hístico y factor VII), "intrínseca" (factores IX y VIII) y "común" (factores X, V y II) importantes *in vivo*. Los cuadros encierran los factores de coagulación cimógenos (indicados por números romanos) y los recuadros redondeados representan las proteasas activas. TF, factor hístico; los factores de coagulación activados van seguidos de una letra "a"; II, protrombina; IIa, trombina.

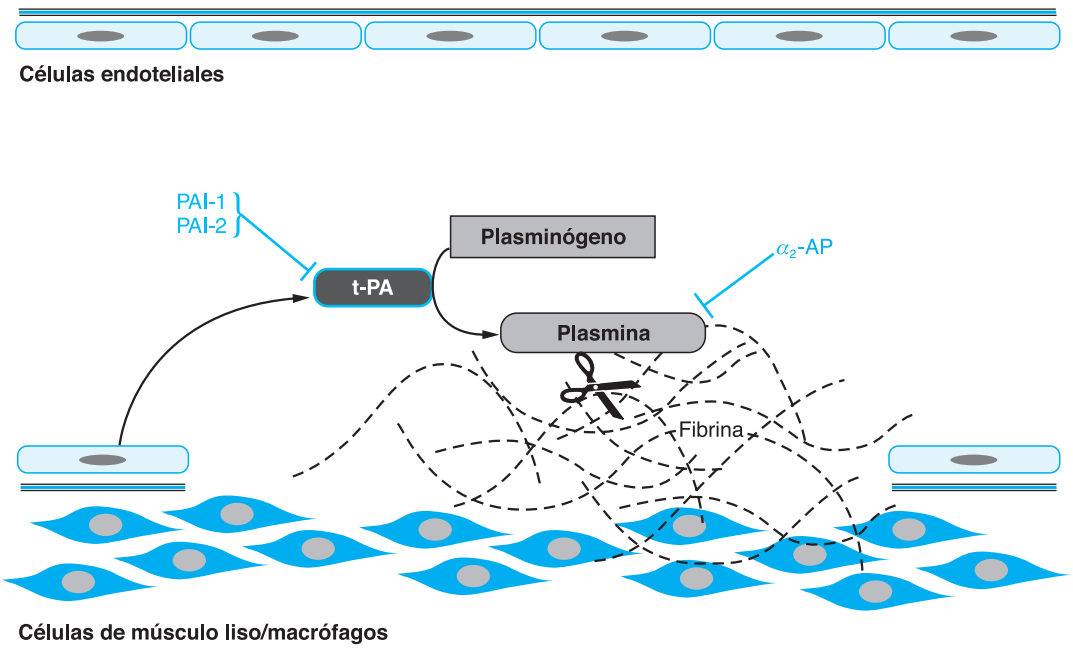


Fig. 54-3. ***Fibrinólisis.*** Las células endoteliales secretan el activador del plasminógeno hístico (t-PA) en sitios de lesión. Este último se une a fibrina y segmenta el plasminógeno en plasmina y da por resultado la digestión de fibrina. Los inhibidores 1 y 2 del activador de plasminógeno (PAI-1, PAI-2 *[plasminogen activator inhibitors]*) inactivan t-PA; la antiplasmina α_2 inactiva plasmina (α_2-AP).

no son homólogos a la tripsina y contienen el sitio activo de la proteasa. Además, nueve a 12 residuos de glutamato cerca de los extremos amino terminales de los factores II, VII, IX y X se convierten en residuos de carboxiglutamato γ (Gla) durante la biosíntesis en el hígado. Los residuos de Gla se unen al Ca^{2+} y se requieren para las actividades coagulantes de esas proteínas.

Cofactores proteínicos no enzimáticos. Los factores V y VIII son proteínas homólogas de 350 000 daltones. El factor VIII circula en el plasma unido al factor de von Willebrand, en tanto el factor V está libre en el plasma y como componente de plaquetas. La trombina desdobla a los factores V y VIII para proporcionar factores activados (Va y VIIIa) que tienen al menos 50 veces la actividad coagulante de las formas precursoras. Los factores Va y VIIIa no tienen actividad enzimática por sí mismos, pero sirven como cofactores que incrementan la eficiencia proteolítica de Xa y IXa, respectivamente. El factor hístico (*tissue factor,* TF) es un cofactor lipoproteínico no enzimático que incrementa mucho la eficiencia proteolítica del factor VIIa. Se encuentra en la superficie de células que normalmente no están en contacto con plasma (p. ej., fibroblastos y células de músculo liso), e inicia la coagulación fuera de un vaso sanguíneo roto. Los monocitos y las células endoteliales también pueden expresar factor hístico cuando reciben diversos estímulos, como la presencia de endotoxina, factor de necrosis tumoral e interleucina 1. De este modo, estas células pueden quedar comprendidas en la formación de trombo en circunstancias patológicas. El cininógeno de alto peso molecular es una proteína plasmática que sirve como cofactor para XIIa cuando la coagulación se inicia *in vitro* en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time,* aPTT).

Activación de la protrombina. El factor Xa desdobla dos enlaces peptídicos en la protrombina para formar trombina. La activación de ésta por el factor Xa es promovida por el factor Va, fosfolípidos y Ca^{2+}. En presencia de todos esos componentes, la protrombina se activa casi 20 000 veces más rápido que la tasa alcanzada mediante factor Xa y Ca^{2+} solos. La tasa máxima de activación sólo ocurre cuando tanto la protrombina como el factor Xa contienen residuos de Gla y, por ello, tienen la capacidad para unirse a fosfolípidos. Éstos y el factor Va pueden sustituirse por plaquetas purificadas para facilitar la activación de la protrombina *in vitro*, a condición de que las plaquetas se estimulen para liberar factor Va plaquetario endógeno, o que se agregue factor Va de manera exógena a plaquetas no estimuladas. La superficie de plaquetas que están agregadas en el sitio de hemostasia concentra los factores necesarios para la activación de protrombina.

Inicio de la coagulación. La coagulación se inicia *in vivo* por la vía extrínseca. Después de una lesión vascular, se unen pequeñas cantidades del factor VIIa en el plasma al factor hístico subendotelial. Este último acelera la activación del factor X por VIIa, fosfolípidos y Ca^{2+} alrededor de 30 000 veces. El factor VIIa también puede activar el IX en presencia del factor hístico y proporcionar una convergencia entre las vías extrínsecas e intrínsecas.

La coagulación por la vía intrínseca se inicia *in vitro* cuando el factor XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular interactúan con caolín, vidrio u otra superficie para generar pequeños volúmenes de factor XIIa. Después ocurre activación del factor XI hacia XIa, y del IX hacia el IXa. Este último activa entonces al factor X en una reacción apresurada por el factor VIIIa, fosfolípidos y Ca^{2+}. La activación del factor X por el IXa parece darse por un mecanismo similar al que funciona para la activación de protrombina, y también puede apresurarse por las plaquetas *in vivo*. La activación del factor XII no se requiere para la hemostasia, puesto que los pacientes con carencia de dicho factor, precalicreína o cininógeno de alto peso molecular no presentan hemorragia

anormal, aun cuando sus valores de aPTT estén prolongados. La carencia de factor XI se relaciona con un trastorno hemorrágico variable y por lo general leve. Se desconoce el mecanismo de activación del factor XI *in vivo*, aunque la trombina activa al factor XI *in vitro*.

Fibrinólisis y trombólisis. El sistema fibrinolítico disuelve coágulos intravasculares como resultado de la acción de la plasmina, una enzima que digiere la fibrina. El plasminógeno, un precursor inactivo, se convierte en plasmina por segmentación de un enlace peptídico único. La plasmina es una proteasa relativamente inespecífica; digiere coágulos de fibrina y otras proteínas del plasma, que abarcan varios factores de coagulación. El tratamiento con trombolíticos tiende a disolver tanto trombos patológicos como depósitos de fibrina en sitios de lesión vascular. En consecuencia, los fármacos son tóxicos y causan hemorragia como un efecto secundario mayor.

El sistema fibrinolítico está regulado de tal manera que se eliminan trombos de fibrina indeseable, en tanto que persiste la fibrina en heridas con la finalidad de conservar la hemostasia (Lijnen y Collen, 2001). En respuesta a varias señales que comprenden estasis producida por oclusión vascular se libera *activador del plasminógeno hístico* (*tissue plasminogen activator,* t-PA) de células endoteliales. Se depura rápido de la sangre o es bloqueado por inhibidores circulantes, los inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2, y por lo tanto tiene poco efecto en el plasminógeno circulante. El t-PA se une a la fibrina y convierte el plasminógeno, el cual también se une a la fibrina, en plasmina. El plasminógeno y la plasmina se unen a la fibrina en sitios de unión localizados cerca de las amino terminales que son abundantes en residuos de lisina (*véase* más adelante en este capítulo). También se requieren estos sitios para la unión de la plasmina al inhibidor antiplasmina α_2. Así, se protege la inhibición de la plasmina unida a fibrina. Cualquier plasmina que escapa a este medio local es inhibida de manera rápida. Parte de la antiplasmina α_2 se une de manera covalente a la fibrina y en consecuencia protege a esta última de su lisis prematura. Cuando se administran activadores del plasminógeno para tratamiento trombolítico, se inicia una fibrinólisis masiva y se abruman los controles inhibidores. En la figura 54-3 se resume la vía de fibrinólisis y los sitios de alteración farmacológicos.

Coagulación in vitro. La sangre se coagula en 4 a 8 min cuando se coloca en un tubo de vidrio. La coagulación se impide si se añade un quelante como el ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) o citrato a fin de unir Ca^{2+}. El plasma calcificado de nuevo se coagula en 2 a 4 min. El tiempo de coagulación después de la recalcificación se acorta a 26 a 33 s por la adición de fosfolípidos de carga negativa y una sustancia particulada como el caolín (silicato de aluminio). Ello se denomina *tiempo de tromboplastina parcial activada* (aPTT). De manera alternativa, el plasma recalcificado se coagulará en 12 a 14 s después de la adición de "tromboplastina" (una mezcla de factor hístico y fosfolípidos); ello se denomina *tiempo de protrombina* (*prothrombin time,* PT).

Se conocen dos vías de coagulación. Se considera que una persona con un aPTT prolongado y un PT normal tiene un defecto en la *vía de coagulación intrínseca*, porque todos los componentes de la prueba aPTT (excepto el caolín) son intrínsecos del plasma. Un paciente con un PT prolongado y aPTT normal tiene un defecto en la *vía de coagulación extrínseca*, ya que la tromboplastina es extrínseca al plasma. La prolongación de aPTT y de PT sugiere un defecto en una vía común.

Mecanismos anticoagulantes naturales. En situaciones normales, dentro de un vaso sanguíneo intacto no ocurren activación plaquetaria ni coagulación (Edelberg *et al.*, 2001). La trombosis se evita mediante varios mecanismos reguladores que requieren un endotelio vascular normal. La prostaglandina I_2 (PGI_2), un metabolito del ácido araquidónico, se sintetiza en las células endoteliales e inhibe la agregación y la secreción plaquetarias (*véase* cap. 25). La antitrombina es una proteína plasmática que inhibe los factores de la coagulación de las vías intrínseca y común (*véase* más adelante en este capítulo). Los proteoglucanos de sulfato de heparán sintetizados por células endoteliales estimulan la actividad de la antitrombina. La proteína C es un cimógeno plasmático homólogo a los factores II, VII, IX y X; su actividad depende de la unión de Ca^{2+} a residuos de Gla dentro de su dominio amino terminal. La proteína C activada, en combinación con su cofactor no enzimático que contiene Gla (proteína S), desintegra a los cofactores Va y VIIIa, con lo que disminuyen mucho las tasas de activación de protrombina y factor X (Esmon, 2003). La trombina sólo activa a la proteína C en presencia de trombomodulina, una proteína de membrana integral de las células endoteliales. Al igual que la antitrombina, la proteína C parece ejercer un efecto anticoagulante en la vecindad de células endoteliales intactas. El inhibidor de la vía del factor hístico (*tissue factor pathway inhibitor,* TFPI) se encuentra en la fracción de lipoproteínas del plasma. Cuando está unido a factor Xa, el inhibidor de la vía del factor hístico inhibe al factor Xa y al complejo de factor VIIa-factor hístico. Mediante este mecanismo, el factor Xa puede regular su propia producción.

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Heparina

Propiedades bioquímicas. La heparina es un glucosaminoglucano que se encuentra en los gránulos secretores de las

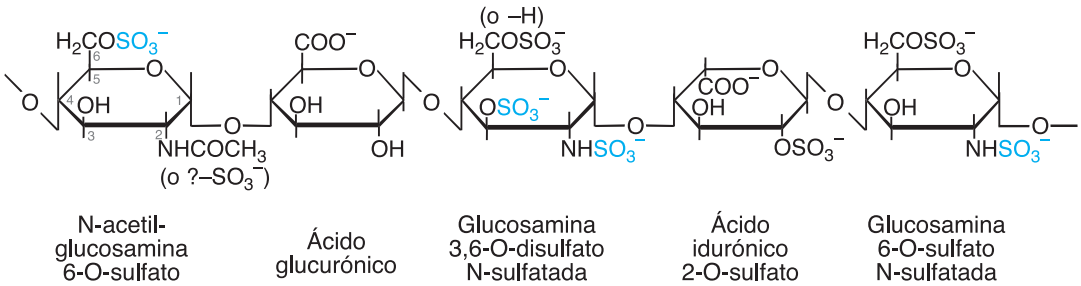


Figura 54-4. ***Estructura de la unión antitrombínica de la heparina.*** Los grupos sulfato necesarios para la unión antitrombínica se muestran en *azul*.

células cebadas. Se sintetiza a partir de precursores 5′-difosfato de uridina (*uridine 5′-diphosphate*, UDP)-azúcar, como un polímero de residuos alternantes de ácido D-glucurónico y *N*-acetil-D-glucosamina (fig. 54-4) (Sugahara y Kitagawa, 2002). Entre 10 y 15 cadenas de glucosaminoglucanos, cada una de las cuales contiene 200 a 300 U de monosacáridos, se fijan a una proteína central para producir un proteoglucano con una masa molecular de 750 000 a 1 000 000 daltones. El glucosaminoglucano sufre entonces una serie de modificaciones, que abarcan las siguientes: *N*-desacetilación y *N*-sulfatación de residuos de glucosamina, epimerización de ácido D-glucurónico hacia ácido L-idurónico, *O*-sulfatación de residuos de ácido idurónico y glucurónico en la posición C2, y *O*-sulfatación de residuos de glucosamina en las posiciones C3 y C6. Cada una de esas reacciones de modificación es incompleta, y da origen a diversas estructuras de oligosacárido. Después que el proteoglucano de heparina se ha transportado hacia el gránulo de la célula cebada, una endo-*β*-D-glucuronidasa desintegra las cadenas de glucosaminoglucano hacia fragmentos de 5 000 a 30 000 daltones (promedio, 12 000 daltones o 40 U de monosacárido) durante un periodo de horas.

Sulfato de heparán. El sulfato de heparán se sintetiza a partir del mismo precursor disacárido repetido (ácido D-glucurónico enlazado a *N*-acetil-D-glucosamina) como la heparina. Sin embargo, el sulfato de heparán sufre una modificación menor del polímero que la heparina y en consecuencia contiene proporciones más altas de ácido glucurónico y *N*-acetilglucosamina y menos grupos sulfato. El sulfato de heparán en la superficie de células endoteliales vasculares o en la matriz subendotelial extracelular interactúa con antitrombina circulante (*véase* más adelante en este capítulo) para proporcionar un mecanismo antitrombótico natural. Los pacientes con afecciones malignas pueden presentar hemorragias relacionadas con el sulfato de heparán circulante o glucosaminoglucanos relacionados que tal vez se originan por lisis de las células tumorales.

Fuente. La heparina por lo general se extrae de la mucosa intestinal de cerdos o pulmones de bovinos. Estos preparados pueden contener pequeños volúmenes de otros glucosaminoglucanos. A pesar de la heterogeneidad de la composición entre diferentes preparados comerciales de heparina, sus actividades biológicas son semejantes (alrededor de 150 U de la farmacopea estadounidense [*United States Pharmacopeia, USP*]/miligramo). La unidad USP es la cantidad de heparina que evita que 1 ml de plasma citratado de oveja se coagule durante 1 h después de la adición de 0.2 ml de $CaCl_2$ al 1 por ciento.

Las heparinas de bajo peso molecular (1 000 a 10 000 daltones; media, 4 500 daltones, o 15 U de monosacárido) se aíslan a partir de la heparina estándar mediante cromatografía de filtración en gel, precipitación con etanol, o despolimerización parcial con ácido nitroso y otros reactivos químicos o enzimáticos. Las heparinas de bajo peso molecular difieren de la heparina estándar y entre sí en sus propiedades farmacocinéticas y mecanismo de acción (*véase* más adelante en este capítulo). La actividad biológica de la heparina de bajo peso molecular por lo general se mide con una valoración de inhibición del factor Xa, que es mediada por antitrombina (*véase* más adelante en este capítulo).

Mecanismo de acción. La heparina cataliza la inhibición de varias proteasas de la coagulación mediante antitrombina, un polipéptido de cadena lateral glucosilada, compuesto de 432 residuos aminoácidos (Olson y Chuang, 2002). La antitrombina se sintetiza en el hígado y circula a una concentración plasmática de alrededor de 2.6 μM. Inhibe los factores de la coagulación activados de las vías intrínseca y común, entre ellos trombina, Xa, IXa; sin embargo, tiene relativamente poca actividad contra factor VIIa. La antitrombina es un "sustrato suicida" para esas proteasas; ocurre inhibición cuando la proteasa ataca un enlace peptídico Arg-Ser específico en el sitio reactivo de la antitrombina y queda atrapada como un complejo 1:1 estable.

La heparina aumenta en por lo menos 1 000 veces la tasa de reacción entre trombina y antitrombina, al servir como una plantilla catalítica a la cual se unen tanto el inhibidor como la proteasa. La unión de la heparina también induce un cambio de conformación en la antitrombina que hace que el sitio reactivo esté más accesible a la proteasa. Una vez que la trombina se une a la antitrombina, se libera la molécula de heparina desde el complejo. El sitio de unión para la antitrombina en la heparina es una secuencia pentasacárida específica que contiene un residuo glucosamina 3-*O*-sulfatado (fig. 54-4). Esta estructura se presenta en cerca de 30% de las moléculas de heparina, y con menor abundancia en el sulfato de heparán. Otros glucosaminoglucanos (p. ej., sulfato de dermatán, condroitín-4-sulfato y condroitín-6-sulfato) carecen de la estructura de unión a antitrombina, y no estimulan a esta última. Las moléculas de heparina que contienen menos de 18 U de monosacárido (<5 400 daltones) no catalizan la inhibición de la trombina por la antitrombina. Se requieren moléculas de 18 monosacáridos o mayores para inhibir a la

trombina y la antitrombina a la vez. En contraste, el pentasacárido que se muestra en la figura 54-4 cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina. En este caso, la catálisis puede ocurrir únicamente por inducción de un cambio de conformación en la antitrombina, que facilita la reacción con la proteasa. Los preparados de heparina de peso molecular bajo producen un efecto anticoagulante sobre todo por inhibición del factor Xa mediante la antitrombina, porque la longitud de casi todas las moléculas es insuficiente para catalizar la inhibición de trombina.

Cuando la concentración de heparina en el plasma es de 0.1 a 1 U/ml, la antitrombina (semivida de menos de 0.1 s) inhibe con rapidez a la trombina, al factor IXa y al factor Xa. Este efecto prolonga el aPTT y el tiempo de trombina (o sea, el tiempo necesario para que el plasma coagule cuando se agrega trombina exógena); el tiempo de protrombina (PT) se altera en menor grado. El factor Xa enlazado a plaquetas en el complejo de protrombinasa, y la trombina unida a fibrina quedan protegidos contra inhibición mediante antitrombina en presencia de heparina. Así, esta última sólo puede favorecer la inhibición del factor Xa y la trombina después que se difunden lejos de esos sitios de unión. El factor 4 plaquetario, liberado a partir de los gránulos α durante la agregación plaquetaria, bloquea la unión de antitrombina a heparina o sulfato de heparán, y favorece la formación local de coágulo en el sitio de hemostasia.

Efectos diversos. La heparina en dosis altas puede interferir con la agregación plaquetaria, y así prolongar el tiempo de coagulación. No está claro en qué grado el efecto antiplaquetario de la heparina contribuye a las complicaciones hemorrágicas del tratamiento con el fármaco. La heparina "limpia" el plasma lipidémico *in vivo* al causar la liberación de lipasa de lipoproteína hacia la circulación. Esta última enzima hidroliza triglicéridos hacia glicerol y ácidos grasos libres. La depuración del plasma lipidémico puede ocurrir en concentraciones de heparina inferiores a las necesarias para producir un efecto anticoagulante. Puede sobrevenir hiperlipidemia de rebote después que se suspende la administración de heparina.

Aplicación clínica. La heparina se utiliza para comenzar el tratamiento de trombosis venosa y embolia pulmonar por su inicio de acción rápido (Hirsh *et al.*, 2001). Suele administrarse al mismo tiempo un anticoagulante oral y continuarse la heparina cuando menos cuatro a cinco días a fin de permitir que el primero logre su efecto terapéutico completo (*véanse* "Aplicación clínica" y "Vigilancia del tratamiento anticoagulante"). Los pacientes que presentan tromboembolias recurrentes a pesar de la anticoagulación oral adecuada (p. ej., enfermos con síndrome de Trousseau) suelen beneficiarse con la administración de heparina por tiempo prolongado. Esta última se utiliza en el tratamiento inicial de pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio, durante la angioplastia o colocación de prótesis coronarias y después de ellas, y en el curso de cirugía que requiere circulación extracorpórea. La heparina también se usa en el tratamiento de pacientes seleccionados con coagulación intravascular diseminada. Los regímenes de dosis bajas de heparina son eficaces para prevenir tromboembolias venosas en ciertos enfermos de alto riesgo. Se revisaron las recomendaciones específicas para el uso de heparina (Hirsh *et al.*, 2001).

Las preparaciones de heparina de bajo peso molecular se aprobaron primero para la prevención de tromboembolia venosa. También son eficaces en la terapéutica de trombosis venosa, embolia pulmonar y angina inestable (Hirsh *et al.*, 2001). La principal ventaja de la heparina de bajo peso molecular sobre la heparina estándar es un perfil farmacocinético más previsible, que permite administración por vía subcutánea, ajustada para el peso, sin vigilancia de laboratorio. De este modo, el tratamiento de muchos pacientes con tromboembolia venosa aguda puede ser ambulatorio. Otras ventajas de la heparina de bajo peso molecular son una incidencia más baja de trombocitopenia inducida por heparina, y posiblemente menores riesgos de hemorragia y osteopenia.

En contraste con la warfarina, la heparina no cruza la placenta y no se ha relacionado con malformaciones fetales; por ende, es el mejor fármaco para anticoagulación durante el embarazo. La heparina no parece aumentar la incidencia de mortalidad fetal ni de prematurez. Si es posible, el fármaco debe suspenderse 24 h antes del parto a fin de minimizar el riesgo de hemorragia posparto. La seguridad del uso de heparina de bajo peso molecular y la eficacia de la misma durante el embarazo no se han valorado de manera adecuada.

Absorción y farmacocinética. La heparina no se absorbe por la mucosa gastrointestinal, de ahí que se dé por la vía intravenosa continua o por inyección subcutánea. La heparina por vía intravenosa tiene inicio de acción inmediato. En contraste, hay considerable variación de la biodisponibilidad de heparina por vía subcutánea, y el inicio de acción se retrasa 1 a 2 h; las heparinas de peso molecular bajo se absorben de manera más uniforme.

La semivida de la heparina en el plasma depende de la dosis. Cuando se inyectan por vía intravenosa 100, 400 u 800 U/kg de heparina, la semivida de la actividad anticoagulante es de alrededor de 1, 2.5 y 5 h, respectivamente (*véanse* datos farmacocinéticos en el Apéndice II). Al parecer, la heparina se depura y desintegra de manera primaria en el sistema reticuloendotelial; también aparece una pequeña cantidad de heparina no desintegrada en la orina. La semivida del anticoagulante puede estar un poco acortada en sujetos con embolia pulmonar, y prolongada en aquellos con cirrosis hepática o nefropatía en etapa terminal. Las heparinas de bajo peso molecular tienen semividas biológicas más largas que los preparados estándar del compuesto.

Administración y vigilancia. El tratamiento con dosis completas de heparina suele administrarse por vía intravenosa lenta y continua. El tratamiento de tromboembolia venosa se inicia con una inyección rápida de 5 000 U, seguida por 1 200 a 1 600 U/h, suministradas por medio de una bomba para administración. El tratamiento se vigila de manera sistemática mediante el aPTT. Se considera que el límite terapéutico para la heparina estándar es aquel equivalente a una concentración plasmática de heparina de 0.3 a 0.7 U/ml cuantificada con una valoración antifactor Xa (Hirsh *et al.*, 2001). El valor de aPTT que corresponde a este límite varía dependiendo del reactivo y del instrumento utilizados para

efectuar la valoración. En general se supone que un tiempo de coagulación de 1.8 a 2.5 veces el valor medio normal de aPTT es terapéutico; sin embargo, los valores dentro de este límite obtenidos con algunas valoraciones de aPTT pueden estimar en exceso la cantidad de heparina circulante y, por ende, ser subterapéuticos. El riesgo de recurrencia de tromboembolia es mayor en personas que no alcanzan este nivel de anticoagulación en el transcurso de las primeras 24 h. Al principio, el aPTT debe medirse, o ajustar la tasa de administración cada 6 h; es posible agregar ajustes de la dosis mediante un nomograma (Hirsh *et al.*, 2001). Una vez que se establece un programa de posología estable, basta con la vigilancia diaria.

Se requieren dosis muy altas de heparina para evitar coagulación durante derivación cardiopulmonar. El aPTT se prolonga de manera indefinida en el límite de administración. En estas circunstancias se utiliza otra prueba de anticoagulación, como el tiempo de coagulación activado para vigilar el tratamiento.

Puede usarse la vía subcutánea para el tratamiento a largo plazo de pacientes en quienes está contraindicada la warfarina (p. ej., durante el embarazo). Una dosis total diaria de alrededor de 35 000 U, dividida en aplicaciones cada 8 a 12 h, suele ser suficiente para alcanzar un aPTT de 1.5 veces el valor testigo (medido a la mitad del intervalo entre dosis). Por lo general no se requiere vigilancia una vez que se establece un programa de posología estable.

El tratamiento con dosis bajas de heparina se utiliza de manera profiláctica para prevenir trombosis venosas profundas y tromboembolias en pacientes susceptibles. (Hasta fecha reciente, un régimen sugerido para este tratamiento era de 5 000 U de heparina administradas cada 8 a 12 h.) En la actualidad, casi todas las pruebas sugieren que este régimen es clínicamente menos eficaz que la administración de heparina cada 8 h en pacientes médicos y quirúrgicos hospitalizados con riesgo alto de tromboembolia venosa (Cade, 1982; Gardlund, 1996; Belch *et al.*, 1981). No se requiere vigilancia de laboratorio, ya que este régimen no prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).

Preparados de heparina de peso molecular bajo. La *enoxaparina* (LOVENOX), *dalteparina* (FRAGMIN), *tinzaparina* (INNOHEP, otros compuestos), *ardeparina* (NORMIFLO), *nadroparina* (FRAXIPARINE, otros compuestos) y *reviparina* (CLIVARINE) difieren sobremanera en su composición y no es posible suponer que dos preparados con una actividad antifactor Xa similar tendrán efectos antitrombóticos equivalentes. Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas más predecibles de las heparinas de peso molecular bajo permiten administrar un régimen con dosis fijas o ajustadas al peso una o dos veces al día mediante inyección subcutánea. Ya que tienen un efecto mínimo en las pruebas de coagulación *in vitro*, no se vigilan de manera sistemática. Los pacientes con insuficiencia renal en etapa final tal vez requieran vigilarse midiendo el antifactor Xa porque este padecimiento puede prolongar la semivida de la heparina de peso molecular bajo. En la literatura del fabricante pueden obtenerse recomendaciones específicas sobre dosis de varias heparinas de peso molecular bajo. En Estados Unidos no se dispone en la actualidad de nadroparina y reviparina.

Derivados de la heparina sintéticos. El *fondaparinux* (ARIXTRA) es un pentasacárido sintético basado en la estructura de la región de unión de antitrombina de la heparina. Media la inhibición del factor Xa por antitrombina pero no inhibe la trombina debido a su longitud de polímero corta. Se administra por inyección subcutánea, alcanza valores máximos en plasma en 2 h y se excreta por la orina con una semivida de 17 a 21 h. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Dado que no interactúa de manera significativa con células sanguíneas ni proteínas del plasma aparte de la antitrombina, el fondaparinux puede administrarse una vez al día en dosis fija sin vigilar la coagulación. Al parecer, es mucho menos probable que dicho fármaco origine el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina que esta última o que la heparina de peso molecular bajo (*véase* más adelante en este capítulo). El fondaparinux se aprobó para tromboprofilaxia de pacientes en que se llevan a cabo cirugía de cadera o rodilla (Buller *et al.*, 2003) y para el tratamiento de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. El *idraparinux* (que se encuentra en estudios clínicos fase III desde 2004) es un derivado del fondaparinux más altamente sulfatado que tiene una semivida de cinco a seis días; la falta de un antídoto adecuado puede limitar su aplicación clínica.

Resistencia a la heparina. La dosis de heparina necesaria para producir un aPTT terapéutico es variable, debido a diferencias de las concentraciones de proteínas de unión a heparina en el plasma, como la glucoproteína con alto contenido de histidina, vitronectina y el factor plaquetario 4; esas proteínas inhiben de manera competitiva la unión de la heparina a la antitrombina. En ocasiones, el aPTT de un paciente no se prolongará a menos que se den dosis muy altas de heparina (>50 000 U/día). Estos pacientes pueden presentar concentraciones "terapéuticas" del anticoagulante en el plasma con la dosis habitual cuando los valores se miden por medio de otras pruebas (p. ej., actividad contra factor Xa o titulación de sulfato de protamina). Esos pacientes pueden tener valores de aPTT muy breves antes del tratamiento, debido a la presencia de una concentración aumentada de factor VIII, y quizá no ser resistentes a la heparina. Otros enfermos pueden requerir dosis grandes de esta última a consecuencia de depuración apresurada del fármaco, como quizá ocurra en caso de embolia pulmonar muy extensa. Por lo regular, los individuos con carencia hereditaria de antitrombina tienen 40 a 60% de la concentración plasmática normal de este inhibidor, y muestran respuesta normal a la heparina por vía intravenosa. No obstante, la insuficiencia adquirida de antitrombina (concentración inferior a 25% de lo normal) puede sobrevenir en pacientes con cirrosis hepática, síndrome nefrótico o coagulación intravascular diseminada; la heparina en dosis grandes quizá no prolongue el aPTT en esos individuos.

Toxicidades. ***Hemorragias.*** El principal efecto indeseable de la heparina es hemorragia. Ocurren hemorragias mayores en 1 a 5% de los pacientes que se tratan con heparina intravenosa

por tromboembolia venosa (Hirsh *et al.*, 2001). La incidencia de hemorragia es un poco menor en enfermos que se tratan con heparina de peso molecular bajo para esta indicación. Aunque al parecer el número de hemorragias se incrementa con la dosis diaria total de heparina y el grado de prolongación del aPTT, estas correlaciones son débiles y los pacientes pueden tener una hemorragia con valores de aPTT dentro de los límites terapéuticos. Con frecuencia, existe una causa subyacente para la hemorragia, por ejemplo, cirugía, traumatismos recientes, enfermedad ulcerosa péptica o disfunción plaquetaria.

El efecto anticoagulante de la heparina desaparece en el transcurso de horas luego de suspender el fármaco. La hemorragia leve debida a heparina por lo general puede controlarse sin la administración de un antagonista. Si ocurre hemorragia que pone en peligro la vida, el efecto de la heparina puede revertirse con rapidez mediante la administración por vía intravenosa lenta de *sulfato de protamina*, una mezcla de polipéptidos básicos aislados a partir de esperma de salmón. La protamina se une de manera estrecha a la heparina y, así, neutraliza su efecto anticoagulante. La protamina también interactúa con las plaquetas, el fibrinógeno y con otras proteínas plasmáticas, y puede causar un efecto anticoagulante por sí misma. Por ende, es necesario administrar la cantidad mínima de protamina necesaria para neutralizar la heparina presente en el plasma. Esta cantidad es de alrededor de 1 mg de protamina por cada 100 U de heparina que permanezcan en el paciente, administrado por vía intravenosa a una tasa lenta (hasta 50 mg en el transcurso de 10 min).

La protamina se utiliza de manera sistemática para revertir el efecto anticoagulante de la heparina después de intervención quirúrgica cardíaca y de otros procedimientos vasculares. Hay reacciones anafilácticas en alrededor de 1% de los diabéticos que han recibido insulina que contiene protamina (*insulina NPH* o *insulina zinc protamina*), pero no se limitan a este grupo. Después de administración de protamina también puede haber una reacción menos frecuente que consta de vasoconstricción pulmonar, disfunción del ventrículo derecho, hipotensión general y neutropenia transitoria.

Trombocitopenia inducida por heparina. Se caracteriza por un recuento de plaquetas $<$150 000/ml o un decremento de 50% en comparación con el valor previo a la terapéutica, y ocurre en alrededor de 0.5% de los pacientes 5 a 10 días después del inicio del tratamiento con heparina estándar (Warkentin, 2003). Su incidencia es más baja durante tratamiento con heparina de bajo peso molecular. En alrededor de 50% de estos pacientes sobrevienen complicaciones trombóticas que pueden poner en peligro la vida o conducir a amputación, y suelen preceder al inicio de trombocitopenia. La incidencia de trombocitopenia inducida por heparina y trombosis es más alta en pacientes quirúrgicos. La tromboembolia venosa es más frecuente, pero también ocurren trombosis arteriales que suscitan isquemia de las extremidades, infarto de miocardio y apoplejía. La trombocitopenia inducida por heparina puede acompañarse de necrosis suprarrenal bilateral, lesiones cutáneas en el sitio de inyección de heparina por vía subcutánea y diversas reacciones generalizadas. Todas estas reacciones parecen depender de aparición de anticuerpos IgG contra complejos de heparina con factor 4 plaquetario (o, rara vez, otras quimiocinas). Estos complejos activan plaquetas al unirse a receptores FcγIIa, que originan agregación de plaquetas, liberación de más factor 4 plaquetario y generación de trombina. Los anticuerpos también pueden desencadenar lesión vascular al unirse al factor 4 plaquetario fijo a sulfato de heparán en el endotelio.

La heparina debe suspenderse de inmediato si cinco o más días después del inicio del tratamiento aparece trombocitopenia inexplicable, o cualesquiera de las manifestaciones clínicas mencionadas, independientemente de la dosis o de la vía de administración. El inicio de trombocitopenia inducida por heparina puede aparecer en etapas más tempranas en pacientes que han recibido heparina en el transcurso de los tres a cuatro meses previos y tienen anticuerpos circulantes residuales. El diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina puede confirmarse por medio de una valoración de activación de plaquetas dependiente de heparina, o una valoración para anticuerpos que reaccionan con complejos de heparina/factor 4 de plaquetas. Dado que puede haber complicaciones trombóticas después del cese del tratamiento, en pacientes con tal trombocitopenia es necesario administrar un anticoagulante alternativo, como *lepirudina*, *argatrobán* o *danaparoide* (*véase* más adelante en este capítulo). Se evitarán las heparinas de bajo peso molecular, porque a menudo muestran reacción cruzada con la heparina estándar en valoraciones de anticuerpos dependientes de heparina. La warfarina puede causar gangrena venosa de las extremidades o necrosis cutánea multicéntrica en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, y no debe utilizarse sino hasta que la trombocitopenia se haya resuelto y el paciente tenga anticoagulación adecuada con otro fármaco.

Otras toxicidades. Las anormalidades de los resultados de las pruebas de función hepática son frecuentes en sujetos que están recibiendo heparina por vía intravenosa o subcutánea. Sobrevienen aumentos leves de las actividades de las transaminasas hepáticas en el plasma, sin aumento de las concentraciones de bilirrubina ni de la actividad de fosfatasa alcalina. Aunque con poca frecuencia, es posible que sobrevenga osteoporosis que da por resultado fracturas vertebrales espontáneas en sujetos que han recibido dosis terapéuticas completas de heparina (más de 20 000 U/día) durante periodos prolongados, por ejemplo, tres a seis meses. La heparina puede inhibir la síntesis de aldosterona por las suprarrenales, y a veces causa hiperpotasiemia, aun cuando se administran dosis bajas. Las reacciones alérgicas a la heparina (además de trombocitopenia) son raras.

Otros anticoagulantes por vía parenteral

Lepirudina. La *lepirudina* (REFLUDAN) es un derivado recombinante (Leu^1-Tre^2-63-desulfohirudina) de la hirudina,

un inhibidor directo de la trombina presente en las glándulas salivales de la sanguijuela medicinal. Es un polipéptido de 65 aminoácidos que se une de manera estrecha tanto al sitio catalítico como al sitio de reconocimiento de sustrato extendido (exositio I) de la trombina. La lepirudina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Se administra por vía intravenosa en dosis ajustadas para conservar el aPTT en 1.5 a 2.5 veces la mediana de los límites normales de laboratorio para el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). El fármaco se excreta por los riñones y tiene una semivida de alrededor de 1.3 h. La lepirudina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal porque puede acumularse y causar hemorragia en los mismos. Los individuos pueden presentar anticuerpos contra hirudina que en ocasiones originan un aumento paradójico del aPTT; por ende, se recomienda vigilancia diaria de este último. No hay antídoto para la lepirudina.

Bivalirudina. La *bivalirudina* (ANGIOMAX) es un polipéptido sintético de 20 aminoácidos que inhibe directamente la trombina por un mecanismo similar al de la lepirudina. Contiene la secuencia Phe^{1}-Pro^{2}-Arg^{3}-Pro^{4}, que ocupa el sitio catalítico de la trombina, seguida de un enlazador poliglicina y una secuencia parecida a la hirudina que se une al exositio I. La trombina segmenta lentamente el enlace peptídico Arg^{3}-Pro^{4} y en consecuencia recupera su actividad. La bivalirudina se administra por vía intravenosa y se utiliza como una alternativa de la heparina en quienes se lleva a cabo angioplastia coronaria. La semivida del fármaco en pacientes con función renal normal es de 25 min; se recomienda disminuir la dosis en enfermos con deterioro renal moderado o grave.

Argatrobán. El argatrobán, como un compuesto sintético basado en la estructura de la L-arginina, se une de manera reversible al sitio catalítico de la trombina. Se administra por vía intravenosa y su acción se inicia de inmediato. Su semivida es de 40 a 50 min. El argatrobán es metabolizado por enzimas del citocromo P450 en el hígado y se excreta por la bilis; por tanto, es necesario disminuir las dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis se ajusta para conservar un aPTT de 1.5 a 3 veces el valor basal. Puede utilizarse argatrobán como una alternativa de la lepirudina para la profilaxia o el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina o el riesgo de presentar esta alteración.

Danaparoide. El *danaparoide* (ORGARAN) es una mezcla de glucosaminoglucanos no heparínicos aislados a partir de la mucosa intestinal porcina (84% de sulfato de heparán, 12% de sulfato de dermatán y 4% de sulfato de condroitina), con una masa media de 5 500 daltones. El danaparoide está aprobado en Estados Unidos para profilaxia de trombosis venosa profunda. También es un anticoagulante eficaz para sujetos con trombocitopenia inducida por heparina, y tiene una tasa baja de reactividad cruzada con heparina en valoraciones de activación de plaquetas. El danaparoide favorece sobre todo la inhibición del factor Xa mediante antitrombina, pero a la posología recomendada no prolonga el PT ni el aPTT. El danaparoide se administra por vía subcutánea a una dosis fija para uso profiláctico, y por vía intravenosa a una dosis más alta, ajustada para peso, para anticoagulación completa. Su semivida es de alrededor de 24 h. Los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir vigilancia con una valoración contra factor Xa debido a la semivida prolongada del fármaco. No se dispone de antídoto. Ya no se dispone más en Estados Unidos del danaparoide.

Drotrecogin α. El *drotrecogin α* (XIGRIS) es una forma recombinante de proteína C activa humana que inhibe la coagulación por inactivación proteolítica de factores Va y VIIIa. También tiene efectos antiinflamatorios (Esmon, 2003). Una venoclisis continua durante 96 h de drotrecogin α disminuye la mortalidad en pacientes adultos que tienen el riesgo alto de muerte por sepsis grave si se administra en el transcurso de 48 h del inicio de la disfunción orgánica (p. ej., choque, hipoxemia, oliguria). El principal efecto adverso es hemorragia.

ANTICOAGULANTES ORALES

Warfarina

Historia. Después del informe de un trastorno hemorrágico en ganado que resultó del consumo de trébol de silos descompuesto, Campbell y Link identificaron en 1939 el agente hemorrágico como la bishidroxicumarina (dicumarol). En 1948, se introdujo un congénere sintético más potente como un raticida muy eficaz; el compuesto se denominó *warfarina*, acrónimo derivado del nombre del dueño de la patente, Wisconsin Alumni Research Foundation. Se reconoció pero no se aceptó ampliamente el potencial de la warfarina como anticoagulante terapéutico, en parte debido al temor de una toxicidad inaceptable. Sin embargo, en 1951, un recluta del ejército sobrevivió sin problemas a un intento de suicidio con dosis masivas de un preparado de warfarina diseñado para controlar roedores. Desde entonces, estos anticoagulantes han constituido fármacos fundamentales para prevenir enfermedades tromboembólicas.

Propiedades químicas. Se han sintetizado muchos anticoagulantes como derivados de la 4-hidroxicumarina, y el compuesto relacionado, indan-1,3-diona (fig. 54-5). Sólo los derivados de la cumarina se utilizan ampliamente; el residuo 4-hidroxicumarina, con un sustitutivo carbono no polar en la posición 3, es el requisito estructural mínimo para la actividad. Este carbono es asimétrico en la warfarina (y en el *fenprocumón* y el *acenocumarol*). Los enantiómeros difieren en cuanto a potencia anticoagulante, metabolismo, eliminación e interacciones con algunos otros fármacos. Los preparados comerciales de esos anticoagulantes son mezclas racémicas. No se ha establecido una ventaja de la administración de un enantiómero único.

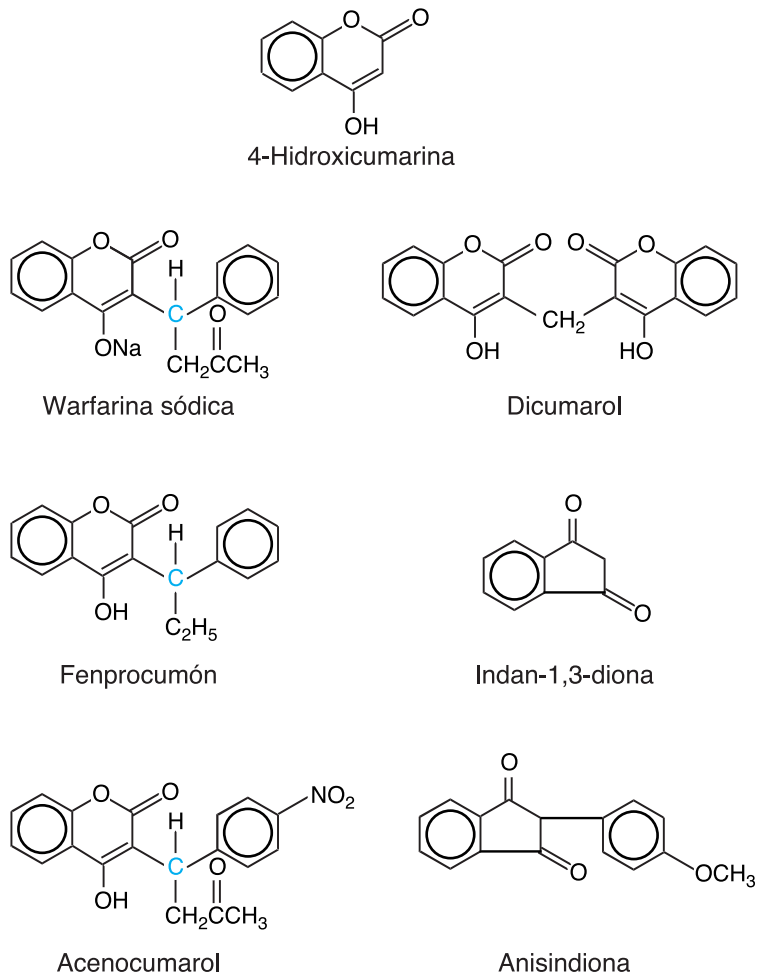


Figura 54-5. ***Fórmulas estructurales de los anticoagulantes orales.*** Se incluyen la 4-hidroxicumarina y la indan-1,3-diona para indicar las moléculas originales de donde derivan los anticoagulantes orales. Los átomos de carbono asimétricos en las cumarinas se muestran en *azul*.

Mecanismo de acción. Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K (*véase* sección sobre vitamina K, más adelante en este capítulo). Los factores de coagulación II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S se sintetizan sobre todo en el hígado y son biológicamente inactivas a menos que se carboxilen los residuos de glutamato de la amino terminal 9 a 13 para formar los residuos de carboxiglutamato γ (Gla) que unen Ca^{2+}. Esta reacción de la proteína descarboxi precursora requiere dióxido de carbono, oxígeno molecular y vitamina K reducida y es catalizada por glutamilcarboxilasa γ en el retículo endoplásmico rugoso (fig. 54-6). La carboxilación es acoplada de manera directa a la oxidación de la vitamina K en su epóxido correspondiente.

La vitamina K reducida debe regenerarse a partir del epóxido por carboxilación sostenida y síntesis de proteínas con capacidad biológica. La enzima que cataliza el paso anterior, la reductasa de epóxido de vitamina K, se inhibe por dosis terapéuticas de warfarina. La vitamina K (no así el epóxido de vitamina K) también puede convertirse en la hidroquinona por medio de una segunda reductasa, la DT-diaforasa. Esta última enzima requiere concentraciones altas de vitamina K y es menos sensible a los fármacos tipo cumarina, lo que puede explicar porqué la administración de suficiente vitamina K puede contrarrestar incluso dosis grandes de anticoagulantes orales.

Las dosis terapéuticas de warfarina disminuyen hacia 30 a 50% la cantidad total de cada factor de la coagulación dependiente de vitamina K sintetizado por el hígado; además, las moléculas que se secretan están subcarboxiladas, lo que da por resultado decremento de la actividad biológica (10 a 40% de lo normal). Las carencias congénitas de las proteínas procoagulantes a esas cifras causan trastornos hemorrágicos leves. Los anticoagulantes orales no tienen efecto sobre la actividad de moléculas por completo carboxiladas en la circulación. Así, el tiempo que se necesita para que la actividad de cada factor en el plasma alcance un nuevo estado estable después que se inicia o ajusta el tratamiento depende de su tasa de depuración individual. Las semividas aproximadas (en horas) son como sigue: factor VII, 6; factor IX, 24;

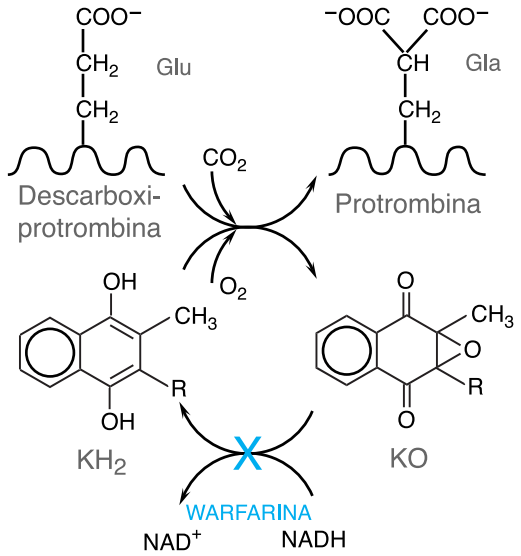


Figura 54-6. ***Ciclo de la vitamina K: glutamilcarboxilación γ de proteínas dependientes de la vitamina K.*** La enzima glutamilcarboxilasa γ acopla la oxidación de la forma hidroquinona reducida (KH_2) de la vitamina K_1 o K_2, a la carboxilación γ de residuos de Glu en proteínas dependientes de la vitamina K, y genera el epóxido de la vitamina K (KO) y residuos de carboxiglutamato γ (Gla) en proteínas precursoras dependientes de la vitamina K en el retículo endoplásmico. La reductasa de 2,3-epóxido regenera la vitamina KH_2 y es el paso sensible a warfarina. La R en la molécula de vitamina K representa una cadena lateral fitilo de 20 carbonos en la vitamina K_1 y una cadena lateral prenilo de cinco a 65 carbonos en la vitamina K_2. NAD es dinucleótido de nicotinamida y adenina *(nicotinamide-adenine dinucleotide),* y NADH su forma reducida.

factor X, 36; factor II, 50; proteína C, 8, y proteína S, 30. Debido a la semivida prolongada de algunos de los factores de la coagulación, en particular el factor II, el efecto antitrombótico completo después del inicio del tratamiento con warfarina no se alcanza durante varios días, aun cuando el tiempo de protrombina puede estar prolongado poco después de la administración, debido a la reducción más rápida de factores de semivida más breve, en particular el factor VII. No hay selectividad evidente del efecto de la warfarina sobre algún factor particular de la coagulación dependiente de la vitamina K, aunque el beneficio antitrombótico y el riesgo hemorrágico del tratamiento pueden correlacionarse con la cifra funcional de protrombina y, en menor grado, de factor X (Zivelin *et al.*, 1993).

Posología. La dosis habitual de warfarina (COUMADIN) es de 5 mg/día durante dos a cuatro días, seguidos por 2 a 10 mg/día según esté indicado por las mediciones de la razón normalizada internacional (*international normalized ratio,* INR), un valor derivado a partir del PT del paciente (*véase* más adelante en este capítulo la definición de INR en la sección "Vigilancia del tratamiento anticoagulante"). Debe administrarse una dosis inicial más baja a pacientes con un riesgo mayor de hemorragia, entre ellos personas de edad avanzada. La warfarina suele administrarse por vía oral; la edad se correlaciona con un incremento de la sensibilidad a anticoagulantes orales. La warfarina también puede administrarse por vía intravenosa sin modificar la dosis. No se recomienda la inyección intramuscular por el riesgo de formación de hematomas.

Absorción. La biodisponibilidad de la warfarina es casi completa cuando el fármaco se administra por vía oral, intramuscular, intravenosa o rectal. Ha sobrevenido hemorragia por contacto repetido de la piel con soluciones de warfarina utilizadas como raticidas. De cualquier modo, los distintos preparados comerciales de tabletas de warfarina tienen velocidades de disolución distintas, lo cual genera cierta variación de la tasa de absorción y el grado de esta última. Los alimentos en el tubo digestivo también pueden disminuir la tasa de absorción. La warfarina suele ser detectable en el plasma antes de 1 h luego de su administración oral, y las concentraciones alcanzan un máximo en 2 a 8 horas.

Distribución. La warfarina está unida casi por completo (99%) a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, y el fármaco se distribuye con rapidez en un volumen equivalente al espacio de albúmina (0.14 L/kg). Las concentraciones en el plasma fetal se aproximan a las cifras maternas, pero no se encuentra warfarina activa en la leche (al contrario de otras cumarinas e indandionas).

Biotransformación y eliminación. La warfarina es una mezcla racémica de enantiómeros anticoagulantes R (débil) y S (potente). La warfarina S se transforma en metabolitos inactivos por acción del citocromo P450 (*cytochrome P450,* CYP) 2C9 y la warfarina R por CYP1A2, CYP2C19 (vía menor) y CYP3A4 (vía menor). Los metabolitos inactivos de la warfarina se secretan por la orina y las heces. El índice promedio de depuración del plasma es de 0.045 $ml/min^{-1}/kg^{-1}$. La semivida varía de 25 a 60 h, con una media de 40 h aproximadamente; la acción de la warfarina dura dos a cinco días.

Interacciones farmacológicas y de otros tipos. La lista de fármacos y otros factores que pueden influir en la acción de los anticoagulantes orales es prodigiosa y está en expansión (Hirsh *et al.*, 2003). Cualquier sustancia o padecimiento es potencialmente peligroso si altera: 1) la captación o el metabolismo del anticoagulante oral o la vitamina K; 2) la síntesis, función o depuración de cualquier factor o célula comprendido en la hemostasia o la fibrinólisis, o 3) la integridad de cualquier superficie epitelial. Es necesario pedir a los pacientes que informen la adición o eliminación de cualquier medicamento, incluso fármacos no prescritos y complementos alimenticios. Algunos de los factores descritos con mayor frecuencia que originan un efecto disminuido de los anticoagulantes orales son absorción reducida del fármaco causada por unión a *colestiramina* en el tubo digestivo; incremento del volumen de distribución y semivida breve, a consecuencia de hipoproteinemia, como en el síndrome nefrótico; aumento de la depuración metabólica del medicamento por inducción de enzimas hepáticas (en especial CYP2C9) por barbitúricos, *carbamazepina* o *rifampicina;* ingestión de grandes cantidades de alimentos o complementos con alto contenido de vitamina K, y cifras aumentadas de factores de la coagulación durante el embarazo. Por tanto, el PT estará acortado en casi todas esas situaciones.

Las interacciones citadas con frecuencia que aumentan el riesgo de hemorragia en pacientes que toman anticoagulantes son disminución del metabolismo debido a inhibición de CYP2C9 por *amiodarona,* antimicóticos del azol, *cimetidina, clopidogrel, cotrimoxazol, disulfiram, fluoxetina, isoniazida, metronidazol, sulfinpirazona, tolcapona* o *zafirlukast* y desplazamiento de los sitios de unión de proteínas causados por diuréticos de asa o *valproato.* La carencia relativa de vitamina K puede

resultar de una dieta inadecuada (p. ej., pacientes en posoperatorio que reciben líquidos parenterales), en especial cuando se aúna a eliminación de la flora intestinal por antimicrobianos. Las bacterias del intestino sintetizan la vitamina K y en consecuencia son una fuente importante de la misma. Por ello, los antibióticos pueden causar una prolongación excesiva del PT en pacientes que reciben warfarina controlados de manera adecuada. Además de tener un efecto en la disminución de la flora intestinal, las cefalosporinas que contienen cadenas laterales heterocíclicas también inhiben pasos en el ciclo de la vitamina K. Las concentraciones bajas de factores de coagulación pueden resultar del deterioro de la función hepática, insuficiencia cardíaca congestiva o estados hipermetabólicos, como el hipertiroidismo. Por lo general, estos estados prolongan más el tiempo de protrombina (PT). Las interacciones importantes que no alteran el PT incluyen inhibición de la función de las plaquetas por medicamentos como la *aspirina* y la gastritis o ulceración franca inducida por antiinflamatorios. Los medicamentos pueden tener más de un efecto; por ejemplo, el *clofibrato* aumenta el índice de recambio de factores de coagulación e inhibe la función de las plaquetas. Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los anticoagulantes orales.

Resistencia a la warfarina. Algunos enfermos requieren más de 20 mg/día de warfarina para lograr una INR terapéutica. Estos pacientes suelen consumir en exceso vitamina K de la dieta o complementos parenterales. Otras causas de aparente resistencia a la warfarina son falta de adaptabilidad y errores de laboratorio. Se han publicado unos cuantos pacientes con resistencia hereditaria, en quienes concentraciones en plasma muy altas de warfarina se acompañaron de depresión mínima de la biosíntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K; en algunos de estos enfermos se identificaron mutaciones en el gen de reductasa de epóxido de vitamina K (Rost *et al.*, 2004).

Sensibilidad a la warfarina. Alrededor de 10% de los pacientes requiere menos de 1.5 mg/día de warfarina para alcanzar una INR de 2 a 3. Estas personas tienen más probabilidades de poseer uno o dos alelos variantes de CYP2C9, que es la principal enzima que se encarga de convertir la warfarina S en sus metabolitos inactivos (Daly y King, 2003). En comparación con el alelo CYP2C9*1 natural, se ha mostrado que los alelos variantes CYP2C9*2 y CYP2C9*3 inactivan a la warfarina S con mucho menor eficiencia *in vitro*. Los alelos variantes se encuentran en 10 a 20% de los caucásicos, pero en <5% de los afroestadounidenses o los asiáticos.

Toxicidad. ***Hemorragia.*** La hemorragia es la principal toxicidad de los anticoagulantes por vía oral (Hirsh *et al.*, 2003). El riesgo de hemorragia aumenta con la intensidad del tratamiento anticoagulante y la duración del mismo, el uso de otros medicamentos que interfieren con la hemostasia, y la presencia de una fuente anatómica potencial de hemorragia. Los episodios especialmente graves comprenden sitios donde puede sobrevenir daño irreversible por compresión de estructuras vitales (p. ej., intracraneal, pericárdica, vaina de nervios o médula espinal) o por hemorragia interna abundante que no se diagnostica pronto (es decir, gastrointestinal, intraperitoneal, retroperitoneal). Aunque la incidencia informada de hemorragias copiosas varía mucho, en general es de menos de 5% por año en pacientes tratados con una INR establecida como objetivo de 2 a 3. El riesgo de hemorragia intracraneal aumenta de manera notoria con una INR de más de 4, sobre todo en sujetos de mayor edad. En una clínica grande de anticoagulación ambulatoria, los factores más frecuentes relacionados con aumento transitorio de la INR (más de 6) fueron el uso de un nuevo medicamento que se sabe potencia la warfarina (p. ej., *paracetamol*), enfermedad maligna avanzada, enfermedad diarreica reciente, decremento de la ingestión y administración de más warfarina que la prescrita (Hylek *et al.*, 1998). Es necesario informar a los pacientes los signos y síntomas de hemorragia, y ha de efectuarse vigilancia de laboratorio a menudo durante enfermedades intercurrentes o en presencia de cualesquiera modificaciones del medicamento o la dieta.

Si la INR está por arriba del límite terapéutico pero es <5, y el paciente no está presentando hemorragia ni necesita un procedimiento quirúrgico, la warfarina se puede suspender de manera temporal y reiniciar a una dosis más baja una vez que la INR se encuentre dentro del límite terapéutico (Hirsh *et al.*, 2003). Si la INR es ≥5, puede administrarse vitamina K_1 *(fitonadiona,* MEPHYTON, AQUAMEPHYTON) por vía oral, en una dosis de 1.0 a 2.5 mg (para obtener una INR de 5 a 9), o de 3 a 5 mg (para alcanzar una INR de más de 9). Las dosis de vitamina K_1 por vía oral regularmente hacen que la INR disminuya de manera considerable en el transcurso de 24 a 48 h sin hacer que el individuo sea resistente al tratamiento adicional con warfarina. Es posible que se requieran dosis más altas cuando se necesita corrección más rápida de la INR. El efecto de la vitamina K_1 se retrasa durante al menos varias horas, porque la reversión de la anticoagulación exige la síntesis de factores de la coagulación por completo carboxilados. Si se requiere competencia hemostática inmediata debido a hemorragia grave o posología excesiva y profunda de warfarina (INR >20), pueden restituirse concentraciones adecuadas de factores de la coagulación dependientes de vitamina K por medio de transfusión de plasma fresco congelado (10 a 20 ml/kg), complementado con 10 mg de vitamina K_1, por vía intravenosa lenta. Quizá sea necesario repetir la transfusión de plasma, porque los factores transfundidos (en particular el factor VII) se depuran de la circulación con mayor rapidez que el anticoagulante por vía oral residual. La vitamina K_1 administrada por vía intravenosa conlleva el riesgo de reacciones anafilactoides; por ende, debe utilizarse con precaución. Quienes reciben dosis altas de vitamina K_1 pueden perder la capacidad de respuesta a la warfarina durante varios días, pero es posible utilizar heparina si se requiere anticoagulación continua.

Defectos congénitos. El empleo de warfarina durante el embarazo es causa de defectos congénitos y aborto. La ingestión materna de warfarina durante el primer trimestre puede originar un síndrome que se caracteriza por hipoplasia nasal y calcificaciones epifisarias punteadas, que semeja condrodisplasia punteada. Se han informado anormalidades del sistema nervioso central después de exposición durante el segundo y tercer trimestres. Tal vez sobrevengan hemorragia fetal o neonatal, y muerte intrauterina, aun cuando las cifras maternas de PT estén dentro del margen terapéutico. No se usarán anticoagulantes orales durante el embarazo, pero como se indicó en la sección previa, en estas circunstancias la heparina puede usarse sin riesgos.

Necrosis de la piel. La necrosis de la piel inducida por warfarina es una complicación rara que se caracteriza por la aparición de lesiones en la piel 3 a 10 días después de iniciar el tratamiento. Las lesiones son más frecuentes en las extremidades, pero puede haber afección del tejido adiposo, el pene y las mamas femeninas. Las lesiones se caracterizan por trombosis diseminada de la microvasculatura, y pueden difundir

con rapidez; a veces se hacen necróticas y requieren desbridamiento desfigurante o, en ocasiones, amputación. A últimas fechas se han informado casos en sujetos heterocigotos para carencia de proteína C o de proteína S. Dado que la proteína C tiene una semivida más breve que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (salvo en factor VII), su actividad funcional disminuye con mayor rapidez en respuesta a la dosis inicial del antagonista de la vitamina K. Se ha postulado que la necrosis cutánea sea manifestación de un desequilibrio temporal entre la proteína C anticoagulante y uno o más de los factores procoagulantes, y se exagera en pacientes con carencia parcial de proteínas C o S. Sin embargo, no todos los pacientes con carencia heterocigótica de proteína C o S presentan necrosis cutánea cuando se tratan con warfarina, y también puede haber afección de individuos con actividades normales de esas proteínas. A veces surgen lesiones morfológicamente similares en sujetos con falta de vitamina K.

Otras toxicidades. Tres a ocho semanas después de iniciado el tratamiento con warfarina puede aparecer una pigmentación reversible de tonalidad azul, a veces dolorosa, en las superficies plantares y los lados de los dedos de los pies, que desaparece con la presión y disminuye al elevar las piernas (síndrome de dedos morados); se ha atribuido su origen a émbolos de colesterol liberados de la placa ateromatosa. Otras reacciones poco frecuentes son alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náusea, diarrea, cólicos abdominales y anorexia.

La warfarina parece precipitar los síndromes de gangrena venosa de las extremidades y de necrosis cutánea multicéntrica que a veces se relacionan con trombocitopenia inducida por heparina (Warkentin, 2003). Debe utilizarse otro anticoagulante, como lepirudina o argatrobán, hasta que se haya resuelto la trombocitopenia inducida por heparina (*véase* antes en este capítulo la sección sobre toxicidad por heparina).

Aplicación clínica

Los anticoagulantes por vía oral se utilizan para evitar la progresión de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, aguda, o la recurrencia de la misma, después de un periodo inicial de tratamiento con heparina. También son eficaces para prevenir tromboembolia venosa en pacientes en quienes se practican intervenciones quirúrgicas ortopédicas o ginecológicas, y embolización generalizada en sujetos con infarto agudo de miocardio, válvulas cardíacas protésicas, o fibrilación auricular crónica. Se revisaron las recomendaciones específicas para el uso de anticoagulantes orales para estas indicaciones y otras (The Sixth American College of Chest Physicians Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis, 2001).

Antes de iniciar el tratamiento, se ordenan pruebas de laboratorio que, junto con el interrogatorio y la exploración física, permitirán descubrir defectos de la hemostasia que podrían hacer más peligrosa la administración de anticoagulantes orales (carencia congénita de un factor de la coagulación, trombocitopenia, insuficiencia hepática o renal, anormalidades vasculares y otras). Después, se usa la INR calculada a partir del PT del paciente para vigilar la eficacia y el apego a la prescripción. Los límites terapéuticos para diversas indicaciones clínicas se han establecido de manera empírica y reflejan las posologías que reducen la morbilidad por enfermedad tromboembólica en tanto incrementan lo menos posible el riesgo de hemorragia grave. Para casi todas las indicaciones, la INR establecida como objetivo es de 2 a 3. En general se recomienda establecer como objetivo una INR más alta (p. ej., 2.5 a 3.5) para pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas (Hirsh *et al.*, 2003).

Para el tratamiento de tromboembolia venosa aguda, la heparina por lo general se continúa durante al menos cuatro a cinco días después que se inicia anticoagulación por vía oral, y hasta que la INR se encuentra dentro del límite terapéutico durante dos días consecutivos. Esta superposición permite el agotamiento adecuado de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K que tienen vida media prolongada, en especial el factor II. Están indicadas mediciones cotidianas de la INR al principio del tratamiento para protegerse contra anticoagulación excesiva en pacientes que muestran sensibilidad extraordinaria. El intervalo de práctica de pruebas puede aumentarse de manera gradual hasta cada semana, y después hasta cada mes, en sujetos que reciben tratamiento a largo plazo en quienes los resultados de las pruebas han sido estables.

Vigilancia del tratamiento anticoagulante: INR (razón normalizada internacional). Para vigilar el tratamiento, por lo general se obtiene una muestra de sangre con el paciente en ayunas, 8 a 14 h después de la última dosis de un anticoagulante por vía oral, y se cuantifica el PT del sujeto junto con el de una muestra de plasma combinado normal. Antes, los resultados se informaban como una proporción simple de los dos valores del PT. De cualquier modo, esta proporción puede variar mucho dependiendo del reactivo tromboplastina y del instrumento utilizado para iniciar la formación de coágulos y para detectarla. El PT se prolonga cuando las concentraciones funcionales de fibrinógeno, factor V o los factores dependientes de la vitamina K II, VII o X están disminuidos. Las concentraciones reducidas de factor IX o de proteína C o S no tienen efecto sobre el PT. Las mediciones del PT se convierten en mediciones de INR mediante la ecuación que sigue:

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{PT}_{\text{pt}}}{\text{PT}_{\text{ref}}}\right)^{\text{ISI}} \qquad (54\text{-}1)$$

donde INR = razón normalizada internacional

ISI = índice internacional de sensibilidad (*international sensitivity index*)

El valor ISI, por lo general proporcionado por el fabricante, indica la sensibilidad relativa del PT, cuantificado con una tromboplastina dada, a decrementos de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, en comparación con un estándar de tromboplastina humana emitido por la Organización Mundial de la Salud. Los reactivos con valores de ISI más bajos son más sensibles a los efectos de los anticoagulantes orales (esto es, el PT se prolonga más en comparación con el obtenido con un reactivo menos sensible que tiene un ISI más alto). En condiciones óptimas, el valor del ISI de cada lote de tromboplastina debe confirmarse en cada laboratorio clínico por medio de una serie de plasmas de referencia a fin de ejercer control para variables locales de la manipulación de las muestras y de la instrumentación.

La principal consecuencia práctica de la estandarización para la INR ha sido una apreciación de que las tromboplastinas comerciales que provienen de tejido de conejos, utilizadas sobre todo en la parte no latina de América, son relativamente insensibles. Esta propiedad condujo a la administración de dosis más grandes de anticoagulantes orales que se consideraron óptimas en muchos de los estudios clínicos originales en los cuales en general se utilizaron tromboplastinas de cerebro humano más sensibles. Así, la INR establecida como objetivo de 2 a 3 corresponde a una proporción de PT de 1.2 a 1.5 si se utiliza tromboplastina de conejo, o de 2 a 3 si se utiliza tromboplastina humana.

La INR no proporciona una indicación confiable del grado de anticoagulación en pacientes con el anticoagulante de lupus, en quienes el PT y otras pruebas de la coagulación dependientes de fosfolípidos están prolongados en la basal. En esos individuos, puede utilizarse una valoración contra factor Xa cromógena o la valoración del tiempo de protrombina-proconvertina, para vigilar el tratamiento (Moll y Ortel, 1997).

Otros anticoagulantes orales

Fenprocumón y acenocumarol. Estos compuestos, difíciles de obtener en Estados Unidos, se prescriben en Europa y otros sitios. El fenprocumón (MARCUMAR) tiene una semivida plasmática más larga (cinco días) que la warfarina, así como inicio de acción un poco más lento y duración más prolongada (siete a 14 días). Se administra en dosis de sostén diarias de 0.75 a 6 mg. En contraste, el acenocumarol (SINTHROME) tiene semivida más breve (10 a 24 h), efecto más rápido en el PT y menor duración de acción (dos días). La dosis de sostén es de 1 a 8 mg/día.

Derivados de la indandiona. La *anisindiona* (MIRADON) está disponible para uso clínico en algunos países. Tiene cinética de acción similar a la de la warfarina; sin embargo, no ofrece ventajas claras y puede causar con mayor frecuencia efectos adversos. La *fenindiona* (DINDEVAN) disponible en algunos países. A las pocas semanas de iniciado el tratamiento puede despertar reacciones de hipersensibilidad graves, a veces letales, lo que impide recomendar su uso.

Raticidas. *Bromadiolona, brodifacum, difenadiona, clorofacinona* y *pindona* son fármacos de acción prolongada (la prolongación del PT puede persistir semanas). La importancia de estos compuestos radica en que se les encuentra en algunos casos de envenenamiento accidental o intencional. En estos casos, la reversión de la coagulopatía suele requerir dosis muy grandes de vitamina K (es decir, >100 mg/día) durante semanas o meses.

Ximelagatrán. Es un medicamento nuevo que se absorbe fácilmente después de su administración oral y se metaboliza con rapidez en *melagatrán*, un inhibidor directo de la trombina. Con frecuencia, su acción se inicia con mucho mayor rapidez que la de la warfarina. El ximelagatrán se administra dos veces al día en dosis fijas y al parecer no es necesario vigilar la coagulación. Se excreta principalmente por los riñones; en consecuencia, quizá sea necesario reducir las dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dicho fármaco se ha utilizado con éxito en estudios clínicos para prevenir tromboembolias venosas (Francis *et al.*, 2003; Schulman *et al.*, 2003). El ximelagatrán aumenta las transaminasas hepáticas en 6% de los pacientes aproximadamente, pero este efecto secundario suele ser asintomático y con frecuencia es pasajero. Este medicamento aún no se aprueba para uso en Estados Unidos.

FIBRINOLÍTICOS

En la figura 54-3 se resume la vía fibrinolítica. La acción de los fibrinolíticos se comprende mejor cuando se conocen las características de los componentes fisiológicos.

Plasminógeno. El plasminógeno es una proteína de cadena única que contiene 791 residuos aminoácidos; se convierte en una proteasa activa por segmentación en la arginina 560. Sitios de unión de alta afinidad median la unión del plasminógeno (o plasmina) a residuos de lisina en el carboxilo terminal de fibrina degradada de modo parcial; ello incrementa la fibrinólisis. Una carboxipeptidasa en plasma denominada *inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina* (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor,* TAFI) puede eliminar estos residuos de lisina y en consecuencia atenuar la fibrinólisis. Los sitios de unión a lisina están en el dominio "anular" (*kringle*) amino terminal del plasminógeno entre los aminoácidos 80 y 165, y favorecen también la formación de complejos de plasmina con antiplasmina α_2, el principal inhibidor fisiológico de la plasmina. Las concentraciones de plasminógeno en el plasma humano promedian 2 μM. Una forma desintegrada del plasminógeno denominada *lis-plasminógeno* se une a la fibrina con mucha mayor rapidez que el plasminógeno intacto.

Antiplasmina α_2. Es una glucoproteína compuesta de 452 residuos aminoácidos. Forma un complejo estable con plasmina, con lo que la inactiva. Las concentraciones plasmáticas de antiplasmina α_2 (1 μM) bastan para inhibir alrededor de 50% de la plasmina potencial. Cuando ocurre activación masiva del plasminógeno, el inhibidor se agota y la plasmina libre causa un "estado lítico generalizado" en el cual hay alteraciones de la hemostasia. En dicho estado, se destruye el fibrinógeno, y los productos de la desintegración del mismo alteran la formación de fibrina, con lo que incrementan la hemorragia de heridas. La antiplasmina α_2 inactiva a la plasmina de manera casi instantánea, en tanto los sitios de unión a la lisina en la plasmina no estén ocupados por fibrina u otros antagonistas, como *ácido aminocaproico* (*véase* más adelante en este capítulo).

Estreptocinasa. La *estreptocinasa* (STREPTASE) es una proteína de 47 000 daltones producida por estreptococos hemolíticos β. No tiene actividad enzimática intrínseca, pero forma un complejo estable, no covalente, a razón de 1:1, con el plasminógeno. Produce un cambio de conformación que expone el sitio activo en el plasminógeno que desdobla la arginina 560 sobre moléculas de plasminógeno libres para formar plasmina libre. Rara vez se utiliza clínicamente la estreptocinasa para fibrinólisis desde el advenimiento de fármacos más recientes.

Activador del plasminógeno hístico. Esta proteasa de serina, que contiene 527 residuos aminoácidos, es mal activador del plasminógeno cuando no existe fibrina (Lijnen y Collen, 1994). El activador del plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator,* t-PA) se enlaza a la fibrina *por medio de* sitios de unión a lisina en su amino terminal, y activa al plasminógeno unido con una rapidez varios cientos de veces mayor que al plasminógeno en la circulación. Los sitios de unión a lisina en el t-PA están en un dominio "en dedo", que es homólogo a sitios similares en la fibronectina. En situaciones fisiológicas (concentraciones de t-PA de 5 a 10 ng/ml),

la especificidad del t-PA para la fibrina limita la formación diseminada de plasmina y la inducción de un estado lítico generalizado. Con todo, durante el uso terapéutico de t-PA, las concentraciones aumentan entre 300 y 3 000 ng/ml. Dicho compuesto se depura de modo primordial por metabolismo hepático, y la semivida de la proteína es de 5 a 10 min. El t-PA es eficaz para lisar trombos como parte del tratamiento de infarto agudo de miocardio. El t-PA (*alteplasa*, ACTIVASE) se produce mediante tecnología de DNA recombinante. El régimen que hoy se recomienda ("acelerado") para trombólisis coronaria consiste en una inyección intravenosa rápida de 15 mg, seguida de 0.75 mg/kg de peso corporal durante 30 min (sin exceder de 50 mg), y 0.5 mg/kg (hasta una dosis acumulada de 35 mg) durante la hora siguiente. En la actualidad se dispone de variantes mutantes recombinantes de t-PA (*reteplasa*, RETAVASE, y *tenecteplasa*, TNKase). Difieren del t-PA natural porque debido a que tienen semividas en plasma mayores permiten dosis rápidas convenientes (dos dosis de 15 mU administradas con diferencia de 30 min). También son relativamente resistentes a la inhibición por el inhibidor activador del plasma 1. A pesar de estas ventajas aparentes, la eficacia y toxicidad de estos fármacos son semejantes a las del activador del plasminógeno hístico (t-PA) (GUSTO III Investigators, 1997).

Toxicidad hemorragípara del tratamiento trombolítico.

El principal efecto tóxico de todos los trombolíticos es la hemorragia, que depende de dos factores: 1) la lisis de fibrina en "trombos fisiológicos" en sitios de lesión vascular, y 2) un estado lítico general derivado de la formación generalizada de plasmina, que produce fibrinogenólisis y destrucción de otros factores de la coagulación (en especial V y VIII). La toxicidad real de la estreptocinasa y el activador del plasminógeno hístico (t-PA) es difícil de valorar. En los primeros estudios clínicos, muchas hemorragias se debieron a lo prolongado y traumático del tratamiento establecido. Muchos estudios para valorar la trombólisis comprenden heparinización generalizada concurrente, que también contribuye a complicaciones hemorrágicas. El análisis de estudios clínicos recientes sugiere que la heparina no confiere beneficio en sujetos que están recibiendo tratamiento fibrinolítico más aspirina (Collins *et al.*, 1997; Zijlstra *et al.*, 1999).

En el cuadro 54-1 se señalan las contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico. No procede su aplicación en alguna de las situaciones ahí mencionadas; y debe evitarse todo procedimiento que requiera penetración corporal (p. ej., cateterismo cardíaco y gases arteriales). Si se utiliza heparina junto con estreptocinasa o t-PA, sobrevendrá hemorragia grave en 2 a 4% de los pacientes. La hemorragia intracraneal es, con mucho, el problema más grave. Ocurre apoplejía hemorrágica con todos los regímenes y es más frecuente cuando se utiliza heparina. En varios estudios grandes, el t-PA se relacionó con un exceso de apoplejías hemorrágicas de alrededor de 0.3% de los pacientes tratados. Con base en los datos de tres estudios clínicos grandes que incluyeron casi 100 000 pacientes, las eficacias de t-PA y de la estreptocinasa son esencialmente idénticas en el tratamiento del infarto de miocardio. Ambos fármacos reducen la mortalidad y nuevos infartos alrededor del 30% en regímenes que contienen aspirina (Zijlstra *et al.*, 1999). Estudios recientes sugieren que la angioplastia con colocación de una prótesis o sin ella, cuando es factible, es superior al tratamiento trombolítico, aunque aún no se llevan a cabo comparaciones directas mediante regímenes idénticos por otra parte (Armstrong *et al.*, 2003; Andersen *et al.*, 2003).

Cuadro 54-1
Contraindicaciones para el tratamiento trombolítico

1. Intervención quirúrgica en los 10 días previos, incluso biopsia de órganos, punción de vasos no compresibles, traumatismo grave, reanimación cardiopulmonar
2. Hemorragia gastrointestinal profusa en los tres meses previos
3. Antecedente de hipertensión (presión diastólica >110 mmHg)
4. Hemorragia activa o trastorno hemorrágico
5. Enfermedad cerebrovascular previa o padecimiento intracraneal activo
6. Disección aórtica
7. Pericarditis aguda

Inhibición de la fibrinólisis

Ácido aminocaproico. El *ácido aminocaproico* (AMICAR) es un análogo de la lisina que se une a sitios de unión de esta última en el plasminógeno y la plasmina, lo que impide la unión del plasminógeno a la fibrina blanco. Por tanto, el ácido aminocaproico es un inhibidor potente de la fibrinólisis, y puede revertir estados que se relacionan con fibrinólisis excesiva. El principal problema de este método es que los trombos que se forman durante el tratamiento no se lisan. Por ejemplo, en pacientes con hematuria, la obstrucción ureteral por coágulos puede originar insuficiencia renal después del tratamiento con ácido aminocaproico. Este último se ha utilizado para reducir la hemorragia después de intervención quirúrgica prostática y luego de exodoncias en hemofílicos. El ácido aminocaproico para tratar otros trastornos hemorrágicos no ha dado buen resultado, sea por su beneficio limitado o por trombosis (p. ej., después de hemorragia subaracnoidea). El ácido aminocaproico se absorbe con rapidez por vía oral y 50% se excreta sin cambios en la orina en el transcurso de 12 h. Para uso intravenoso, se aplica una dosis de saturación de 4 a 5 g durante 1 h, seguida de administración intravenosa lenta de 1 g/h hasta controlar la hemorragia. No deben darse más de 30 g en un lapso de 24 h. Algunas veces el fármaco causa miopatía y necrosis de músculo.

ANTIPLAQUETARIOS

Las plaquetas establecen el tapón hemostático inicial en sitios de lesión vascular. También participan en trombosis pa-

tológica que da pie a infarto de miocardio, apoplejía y trombosis vasculares periféricas. Durante los últimos años se han creado inhibidores potentes de la función plaquetaria. Estos fármacos actúan por medio de mecanismos separados; así, en combinación sus efectos son aditivos o incluso sinérgicos. Su disponibilidad ha conducido a una revolución de la medicina cardiovascular, por la cual la angioplastia y la colocación de endoprótesis en lesiones vasculares ahora es factible con una tasa baja de reaparición de la estenosis, y de trombosis, cuando se usa inhibición eficaz de las plaquetas.

Aspirina (ácido acetilsalicílico). Los procesos que incluyen trombosis, inflamación, cicatrización y alergia están regulados por metabolitos oxigenados del araquidonato y ácidos grasos poliinsaturados relacionados, que en conjunto se denominan *eicosanoides*. La inhibición de la síntesis de estos metabolitos es la base de los efectos de muchos fármacos terapéuticos, entre ellos analgésicos, antiinflamatorios y antitrombóticos (*véanse* caps. 25 y 26).

En las plaquetas, el principal producto de la ciclooxigenasa es el tromboxano A_2, inductor lábil de agregación plaquetaria, y potente vasoconstrictor. La aspirina impide la producción de tromboxano A_2 mediante acetilación de un residuo de serina cerca del sitio activo de la ciclooxigenasa (COX-1) plaquetaria, la enzima que produce el precursor endoperóxido cíclico del tromboxano A_2. Dado que las plaquetas no sintetizan proteínas nuevas, el efecto de la aspirina en la ciclooxigenasa plaquetaria es permanente; dura toda la vida de la plaqueta (7 a 10 días). De este modo, las dosis repetidas de aspirina tienen un efecto acumulativo en la función plaquetaria. Cuando se toman 160 mg/día de aspirina se logra inactivación completa de la COX-1 plaquetaria. Por tanto, la aspirina tiene eficacia máxima como antitrombótico en dosis mucho menores que las necesarias para otros efectos del fármaco. Muchos estudios indican que la aspirina, utilizada como antitrombótico, tiene eficacia máxima en dosis de 50 a 320 mg/día (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Patrono *et al.*, 2004). Dosis más altas no mejoran la eficacia e incluso pueden reducirla, debido a inhibición de la producción de prostaciclina, lo cual se evita en gran parte al utilizar dosis bajas. Las dosis altas también aumentan la toxicidad, que se manifiesta especialmente por sangrado.

Aún no se demuestra que otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) que inhiben de manera reversible COX-1 tengan una eficacia antitrombótica y de hecho pueden interferir incluso con regímenes de dosis bajas de aspirina.

Dipiridamol. El *dipiridamol* (PERSANTINE) es un vasodilatador que, combinado con warfarina, inhibe la embolización por válvulas cardíacas de prótesis. El dipiridamol no tiene beneficio, o muy poco, como medicamento antitrombótico. En estudios clínicos en los que se comparó un régimen de dipiridamol aunado a aspirina con esta última sola, el dipiridamol no proporcionó un efecto beneficioso adicional (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Un estudio aislado sugirió que el dipiridamol aunado a la aspirina reduce apoplejías en pacientes con apoplejías o ataques isquémicos pasajeros previos (Diener *et al.*, 1996). Se dispone de una presentación que incluye 200 mg de dipiridamol, en una forma de liberación extendida, y 25 mg de aspirina (AGGRENOX). El dipiridamol interfiere con la función de las plaquetas porque incrementa la concentración celular de 3′,5′-monofosfato de adenosina ([*adenosine monophosphate*, AMP] cíclico). Este efecto es mediado por inhibición de la fosfodiesterasa de nucléotido cíclica, bloqueo de la captación de adenosina, o ambos, que actúan como receptores de adenosina A_2 para estimular la adenililciclasa de las plaquetas. El único uso del dipiridamol que se recomienda en la actualidad es combinado con warfarina para la profilaxia primaria posoperatoria de tromboémbolos en válvulas cardíacas de prótesis.

Ticlopidina. Los receptores purinérgicos responden a nucleótidos extracelulares como agonistas. Las plaquetas contienen dos receptores purinérgicos, $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$; ambos son receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) para difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP). El receptor $P2Y_1$ de plaquetas activadas por ADP se acopla a la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} (G_q; PLC, *phospholipase C; IP_3, inositol triphosphate;* Ca, *calcium*) e induce un cambio de configuración y agregación. El receptor $P2Y_{12}$ se acopla a G_i y, cuando es activado por ADP, inhibe la adenililciclasa, lo que da por resultado concentraciones más bajas de AMP cíclico y en consecuencia menos inhibición de la activación de plaquetas dependiente de AMP cíclico. Según estudios farmacológicos, al parecer es necesario estimular ambos receptores para lograr la activación de las plaquetas (Jin y Kunapuli, 1998) y es suficiente inhibir cualesquiera de los receptores para bloquear la activación de las plaquetas. La *ticlopidina* (TICLID) es una tienopiridina (fig. 54-7) que inhibe el receptor $P2Y_{12}$. Es un profármaco que debe convertirse en el metabolito tiol activo por una enzima citocromo P450 hepática (Savi *et al.*, 2000). Se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad es alta. Inhibe de manera permanente el receptor $P2Y_{12}$ por formación de un puente disulfuro entre el tiol en el fármaco y un residuo de cisteína libre en la región extracelular del receptor y en consecuencia tiene un efecto prolongado.

Igual que la aspirina, su semivida es corta con un efecto que dura un tiempo prolongado, que se ha denominado "farmacología de golpear y correr" (Hollopeter *et al.*, 2001). No se observa la inhibición máxima de la agregación plaquetaria hasta 8 a 11 días después de iniciar el tratamiento. Por ello, en ocasiones se administran "dosis de carga" de 500 mg a fin de lograr una acción de inicio más rápido. La dosis usual es de 250 mg dos veces al día. La inhibición de la agregación plaquetaria persiste unos cuantos días después de suspender el medicamento.

Efectos adversos. Los efectos secundarios más comunes son náusea, vómito y diarrea. El más importante es neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos [*absolute neutrophil count*, ANC] <1 500/μl), que se presentó en 2.4% de pacientes con apoplejía que recibieron el

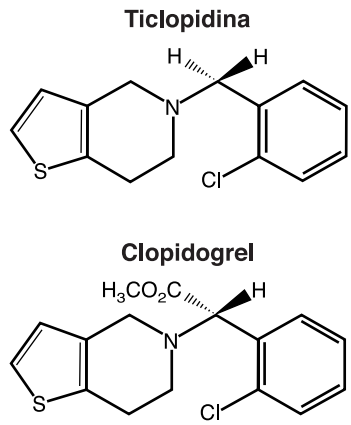


Figura 54-7. ***Estructura de la ticlopidina y del clopidogrel.***

medicamento durante estudios clínicos antes de introducirlo al mercado. Ocurrió agranulocitosis con trombopenia letal en el transcurso de los tres primeros meses del tratamiento; por tanto, durante los primeros meses de la terapéutica es necesario obtener biometrías hemáticas frecuentes y suspender de inmediato la terapéutica cuando declinan los recuentos celulares. También es necesario vigilar las cifras de plaquetas, ya que se han publicado trombocitopenias. Se han asociado casos raros de púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico (*thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome,* TTP-HUS) con la ticlopidina con incidencia publicada de 1 en 1 600 a 4 800 pacientes cuando se utiliza el medicamento después de prótesis cardíacas; la mortalidad vinculada con estos casos publicada es tan alta como 18 a 57% (Bennett *et al.,* 1998; Bennett *et al.,* 1999). Se ha publicado la remisión de TTP cuando se suspende el medicamento (Quinn y Fitzgerald, 1999).

Aplicaciones terapéuticas. Se demostró que en la prevención secundaria de apoplejías la ticlopidina evita acontecimientos cerebrovasculares, y a este respecto es tan eficaz cuando menos como la aspirina (Patrono *et al.,* 1998). Asimismo, reduce sucesos cardíacos en pacientes con angina inestable; sin embargo, su única indicación aprobada por la FDA es para reducir el riesgo de apoplejía trombótica en pacientes que experimentaron precursores de apoplejía y en enfermos que tuvieron una apoplejía trombótica completa. Debido a que la ticlopidina tiene un mecanismo de acción distinto al de la aspirina, cabría esperar que la combinación de estos medicamentos proporcionara efectos aditivos e incluso sinérgicos. Al parecer es así, y se ha utilizado la combinación en pacientes en que se llevan a cabo angioplastia y colocación de prótesis por arteriopatía coronaria, con una frecuencia muy baja de ocurrencia de trombosis en la prótesis en un seguimiento corto, durante 30 días (<1%) (Leon *et al.,* 1998). Debido a que la ticlopidina se acompaña de discrasias hematológicas que ponen en peligro la vida y una tasa relativamente alta de púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), suele reservarse para enfermos que no toleran la aspirina o son alérgicos a la misma o en quienes fracasó el tratamiento con esta última.

Clopidogrel. La tienopiridina clopidogrel (PLAVIX) se relaciona muy de cerca con la ticlopidina (fig. 54-7) y al parecer tiene un perfil de toxicidad ligeramente más favorable con menor frecuencia de trombocitopenia y leucopenia, aunque se ha publicado púrpura trombocitopénica trombótica (Bennett *et al.,* 2000). El clopidogrel es un profármaco con inicio de acción lenta. La dosis usual es de 75 mg/día con una dosis de carga inicial, o sin ella, de 300 mg. El medicamento es equivalente a la aspirina en cuanto a la prevención secundaria de apoplejías y combinado con esta última al parecer es tan eficaz como la ticlopidina y la aspirina. Se utiliza con aspirina después de una angioplastia y debe continuarse cuando menos durante un año (Steinhubl *et al.,* 2002). En un estudio, la combinación de clopidogrel y aspirina fue claramente superior a la aspirina sola; este hallazgo sugiere que las acciones de los dos fármacos son sinérgicas, como cabría esperar por sus mecanismos de acción distintos (Yusuf *et al.,* 2001). Las indicaciones del clopidogrel aprobadas por la FDA son para disminuir la tasa de apoplejías y muerte en pacientes con infarto de miocardio o apoplejía reciente, arteriopatía periférica establecida o síndrome coronario agudo.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. La glucoproteína IIb/IIIa es una integrina de superficie de plaquetas, que, con base en la nomenclatura de las integrinas, se designa $\alpha_{IIb}\beta_3$. Esta glucoproteína dimérica es un receptor para el fibrinógeno y el factor de von Willebrand, que fija a las plaquetas a superficies extrañas y entre sí, lo que media la agregación. El complejo heterodímero de integrina-receptor es activado por agonistas de plaquetas, como trombina, colágeno o tromboxano A_2 para crear sitios de unión para sus ligandos, que no se unen a plaquetas en reposo. La inhibición de la unión a este receptor bloquea la agregación plaquetaria inducida por cualquier agonista. Así, los inhibidores de este receptor son potentes fármacos contra plaquetas, que actúan mediante un mecanismo distinto del de la aspirina o de los inhibidores de plaquetas tienopiridina. Tres fármacos están aprobados para uso; otros se encuentran en investigación.

Abciximab. El *abciximab* (REOPRO) es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$. También se une al receptor de vitronectina sobre las plaquetas, así como células endoteliales vasculares, y del músculo liso. El anticuerpo se utiliza junto con angioplastia percutánea para trombosis coronarias, y se ha demostrado que es bastante eficaz para prevenir reaparición de estenosis, infarto recurrente de miocardio, y muerte, cuando se utiliza junto con aspirina y heparina. La reducción de fenómenos totales es de alrededor de 50% en varios estudios grandes (Scarborough *et al.,* 1999). El anticuerpo no unido se elimina de la circulación con una semivida de alrededor de 30 min, pero el anticuerpo permanece unido al receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ e inhibe la agregación plaquetaria según se mide *in vitro* durante 18 a 24 h después que se suspende la administración por vía intravenosa lenta. Se administra como una dosis rápida de 0.25 mg/kg, seguida por 0.125 μg/kg/min durante 12 h o más.

Efectos adversos. El principal efecto adverso del abciximab es la hemorragia, y las contraindicaciones para usar el anticuerpo son parecidas a las que rezan para los fibrinolíticos que se listan en el cuadro 54-1. La frecuencia de hemorragia copiosa varía mucho en diversos estudios, desde 1 hasta 10%, dependiendo de la intensidad de la anticoagulación con heparina. Se observa trombocitopenia de menos de 50 000/μL en alrededor de 2% de los pacientes, y tal vez se deba a la aparición de neoepítopos inducidos por anticuerpo unido. Dado que la duración de acción es prolongada, si aparece hemorragia copiosa o se practica intervención quirúrgica urgente, las transfusiones de plaquetas pueden revertir el defecto de la agregación, porque las concentraciones de anticuerpo libre disminuyen con rapidez después del cese de la administración. Se ha vuelto a administrar el anticuerpo en un pequeño número de pacientes, sin datos de decremento de la eficacia ni de reacciones alérgicas. El costo del anticuerpo limita su uso.

Eptifibátido. El eptifibátido (INTEGRILIN) es un inhibidor de péptido cíclico del sitio de unión de fibrinógeno en $\alpha_{IIb}\beta_3$. Bloquea la agregación plaquetaria *in vitro* después de administración por vía intravenosa lenta en pacientes. El eptifibátido se administra con rapidez, 180 μg/kg, seguidos por 2 μg/kg/min durante hasta 96 h. Se utiliza para tratar angina inestable y para angioplastia coronaria. En este último caso, los fenómenos de infarto de miocardio o muerte se han reducido hacia alrededor de 20%. Aunque el fármaco no se

ha comparado de manera directa con el abciximab, parece que su beneficio es un poco menor que el obtenido con el anticuerpo, debido quizás a que el eptifibátido es específico para $\alpha_{IIb}\beta_3$, y no reacciona con el receptor de vitronectina. La duración de acción del fármaco es relativamente breve, con restitución de la agregación plaquetaria en el transcurso de 6 a 12 h después del cese de la administración. El eptifibátido suele administrarse junto con aspirina y heparina.

Efectos adversos. El principal efecto adverso es la hemorragia, como sucede con el abciximab. La frecuencia de hemorragia copiosa en estudios fue de alrededor de 10%, en comparación con un 9% en los extremos que recibieron placebo, que incluyó heparina. Se ha observado trombocitopenia en 0.5 a 1% de los pacientes.

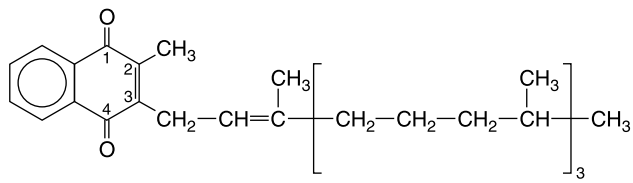
Tirofibán. El *tirofibán* (AGGRASTAT) es un inhibidor de molécula pequeña, no péptido, del $\alpha_{IIb}\beta_3$ que parece ser semejante al eptifibátido. Tiene una duración de acción breve y eficacia en el infarto de miocardio no de onda Q y en angina inestable. Las reducciones de las muertes y del infarto de miocardio han sido de alrededor de 20% en comparación con el placebo, resultados similares a los que se observan con el eptifibátido. Los efectos secundarios también son parecidos a los que produce este último. El fármaco es específico para $\alpha_{IIb}\beta_3$ y no reacciona con el receptor de vitronectina. Metaanálisis de estudios clínicos en los que se utilizaron inhibidores $\alpha_{IIb}\beta_3$ sugieren que su valor en el tratamiento antiplaquetario después de un infarto agudo de miocardio es limitado (Boersma *et al.*, 2002). El tirofibán se administra por vía intravenosa a un ritmo inicial de 0.4 µg/kg/min durante 30 min y a continuación se continúa con 0.1 mg/kg/min durante 12 a 24 h después de la angioplastia o aterectomía. Se utiliza aunado a heparina.

FUNCIÓN DE LA VITAMINA K

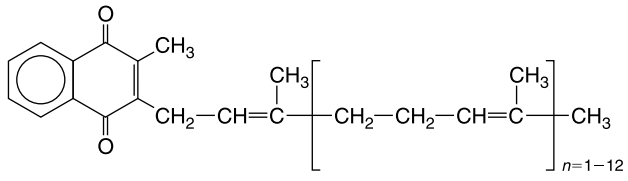
La vitamina K es esencial en mamíferos y en microorganismos con fotosíntesis. En ciertas bacterias con fotosíntesis, la vitamina K es un cofactor en el sistema de fotosíntesis del transporte de electrones; en plantas verdes, la vitamina K_1 es un componente del fotosistema I, el complejo macromolecular sensible a la luz unido a la membrana. Las plantas verdes son una fuente nutritiva de vitamina K para el ser humano, en el que la vitamina K es un cofactor esencial en la carboxilación γ de múltiples residuos de glutamato (Glu) de varios factores de la coagulación y proteínas anticoagulantes. La formación de residuos de carboxiglutamato γ (Gla) dependiente de la vitamina K permite las interacciones apropiadas de factores de la coagulación, Ca^{2+} y fosfolípidos y proteínas moduladoras de la membrana (fig. 54-2). Los anticoagulantes orales (derivados de la cumadina, fig. 54-5) bloquean la formación de Gla y en consecuencia inhiben la coagulación; el exceso de vitamina K_1 puede revertir los efectos de estos anticoagulantes orales.

Historia. En 1929, Dam observó que los pollos alimentados con dietas inadecuadas presentaron una enfermedad carencial, en la cual el síntoma notorio fue hemorragia espontánea, al parecer debido a un contenido bajo de protrombina en la sangre. Después, Dam *et al.* (1935, 1936) encontraron que el padecimiento podía aliviarse con rapidez mediante alimentación con una sustancia liposoluble no identificada. Dam denominó a esta sustancia *vitamina K* (vitamina de la *Koagulation*). Independientemente, Almquist y Stokstad (1935) realizaron un trabajo similar. Quick *et al.* (1935) detectaron que el defecto de coagulación en individuos con ictericia se debió a un decremento de la concentración sanguínea de protrombina. Durante el mismo año, Hawkins y Whipple informaron que los animales con fístulas biliares tuvieron probabilidades de presentar hemorragia excesiva. Hawkins y Brinkhous (1936) mostraron después que esto se debió a carencia de protrombina, y que el padecimiento podía aliviarse al suministrar sales biliares como alimentos. Esos estudios culminaron con la demostración por parte de Butt *et al.* (1938), así como por Warner *et al.* (1938) de que el tratamiento combinado con vitamina K y sales biliares era eficaz para tratar diátesis hemorrágica en pacientes con ictericia. De este modo, se estableció la relación entre vitamina K, función hepática adecuada y los mecanismos fisiológicos que operan en la coagulación normal de la sangre.

Propiedades químicas y aparición. La actividad de vitamina K se relaciona con al menos dos sustancias naturales, designadas vitamina K_1 y K_2. La primera, o *filoquinona (fitonadiona)*, es la 2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona; se encuentra en plantas y es la única vitamina K natural disponible para uso terapéutico. La vitamina K_2 representa una serie de compuestos (las *menaquinonas*), en los cuales la cadena lateral fitilo de la filoquinona ha quedado sustituida por una cadena lateral que consta de 2 a 13 U prenilo. Las bacterias grampositivas sintetizan cantidades considerables de menaquinonas, y las grandes cantidades de vitamina K contenidas en las heces de seres humanos y de animales son generadas por las bacterias en el tubo digestivo (Bentley y Meganathan, 1982). Los animales pueden sintetizar menaquinona-4 a partir del precursor de vitamina *menadiona* (2-metil-1,4-naftoquinona), o vitamina K_3. Dependiendo del sistema de biovaloración utilizado, la menadiona es al menos igual de activa desde un punto de vista molar que la filoquinona. Las estructuras de la filoquinona y la serie menaquinona son:



FILOQUINONA (vitamina K_1, fitonadiona)



MENAQUINONA (vitamina K_2)

Acciones fisiológicas y farmacológicas. En animales y personas normales, las filoquinonas y las menaquinonas carecen virtualmente de actividad farmacodinámica. Sin embargo, en personas con carencia de vitamina K, la vitamina lleva a cabo su función fisiológica normal: promueve la biosíntesis de las formas carboxiglutamato γ (Gla) de los

factores II (protrombina), VII, IX y X, las proteínas anticoagulantes C y S, la proteína Z (un cofactor para el inhibidor de Xa), la proteína ósea Gla osteocalcina, la proteína de matriz Gla, la proteína 6 específica de detención del crecimiento (*growth arrest-specific protein 6*, Gas6) y cuatro monotramos transmembranales de función desconocida (Brown *et al.*, 2000; Broze, 2001; Kulman *et al.*, 2001). En la figura 54-6 se resume el acoplamiento del ciclo de la vitamina K con la carboxilación del glutamato. La vitamina K, como KH_2, la hidroquinona de vitamina K reducida, es un cofactor esencial para la glutamilcarboxilasa γ (Rishavy *et al.*, 2004). Utilizando KH_2, O_2, CO_2 y el sustrato que contiene glutamato, la enzima forma una proteína carboxiglutamatilo γ (proteína Gla) y, de manera concomitante, el 2,3-epóxido de vitamina K. Una reductasa de 2,3-epóxido sensible a cumarina regenera KH_2. La glutamilcarboxilasa γ y la reductasa de epóxido son proteínas integrales de membrana del retículo endoplásmico y al parecer actúan como un sistema de múltiples componentes que puede incluir la proteína acompañante, calumenina, que se ha señalado que inhibe la carboxilación γ (Wajih *et al.*, 2004). Dos mutaciones naturales en la glutamilcarboxilasa γ originan trastornos hemorrágicos (Mutucumarana *et al.*, 2003). Con respecto a las proteínas que afectan la coagulación sanguínea, estas reacciones ocurren en el hígado, pero la carboxilación γ del glutamato también se lleva a cabo en pulmones, huesos y otros tipos de células. En fecha reciente se clonó la reductasa de epóxido de vitamina K (Rost *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2004).

La reacción de carboxilación γ se ayuda por el agrupamiento de residuos de glutamato en un *dominio Gla* (alrededor de 45 residuos en factores de coagulación) cerca de la amino terminal de la proteína sustrato naciente; la reacción es guiada por un propéptido adyacente (18 a 28 aminoácidos) que interactúa con la carboxilasa. En las proteínas de la coagulación dependiente de la vitamina K, el dominio Gla tiene alrededor de 45 residuos de largo y 9 a 13 glutamatos son carboxilados γ en la secuencia primaria del dominio Gla, C terminal al propéptido. La conversión Glu $\rightarrow$ Gla permite que interactúen bien los factores con Ca^{2+} y en consecuencia con fosfolípidos de las membranas de las plaquetas, situando los factores en las posiciones apropiadas para interactuar con sus sustratos y moduladores. Cuando no hay vitamina K (o en presencia de un derivado de la cumarina), los factores de coagulación dependientes de la vitamina K sintetizados carecen de residuos de Gla y son inactivos porque no se obtienen las conformaciones moleculares necesarias para sus interacciones.

Necesidades en el ser humano. Aún no se define con precisión la necesidad de vitamina K en el ser humano. En pacientes con carencia de vitamina K, por una dieta de inanición y antibioticoterapia durante tres a cuatro semanas, se estimó que la necesidad diaria mínima es de 0.03 µg/kg de peso corporal (Frick, 1967) y quizá tan alto como 1 µg/kg, que es aproximadamente el consumo recomendado para adultos (70 µg/día).

Síntomas de carencia. La principal manifestación clínica de falta de vitamina K es un aumento de la tendencia a hemorragias (*véase* comentario sobre hipoprotrombinemia en la sección de "Anticoagulantes orales", antes en este capítulo). Son comunes equimosis, epistaxis, hematuria, hemorragia gastrointestinal y hemorragias posoperatorias; puede haber hemorragia intracraneal. Rara vez hay hemoptisis. El descubrimiento de una proteína dependiente de la vitamina K en los huesos sugiere que las anormalidades óseas fetales asociadas con la administración de anticoagulantes orales durante el primer trimestre del embarazo ("síndrome fetal de warfarina") tal vez se relacionan con una carencia de la vitamina.

Un cúmulo de pruebas indica un sitio de la vitamina K en la conservación del esqueleto adulto y la osteoporosis. Concentraciones bajas de la vitamina se acompañan de déficit en la densidad mineral ósea y fracturas; los complementos de vitamina K aumentan el estado de carboxilación de la osteocalcina y asimismo mejoran la densidad mineral ósea, pero aún no se aclara la relación de estos dos efectos (Feskanich *et al.*, 1999). En adultos, no cambia la densidad mineral ósea por el uso terapéutico de anticoagulantes orales (Rosen *et al.*, 1993), pero es posible que afecte la formación de hueso nuevo.

Toxicidad. La filoquinona y las menaquinonas no son tóxicas para animales, aun cuando se administran a 500 veces las raciones diarias recomendadas (*recommended daily allowances*, RDA). Sin embargo, la menadiona y sus derivados (formas sintéticas de vitamina K) han quedado comprendidos en la producción de anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e ictericia nuclear (kernícterus) en recién nacidos, especialmente prematuros (Diploma y Ritchie, 1997). Por ello, la menadiona ya no debe utilizarse como una forma terapéutica de vitamina K.

Absorción, biotransformación y excreción. El mecanismo de absorción intestinal de compuestos que tienen actividad de vitamina K varía con su solubilidad. En presencia de sales biliares, la filoquinona y las menaquinonas se absorben de manera adecuada a partir del intestino, casi por completo por medio de la linfa. La filoquinona se absorbe mediante un proceso saturable, dependiente de energía, en porciones proximales del intestino delgado; las menaquinonas se absorben por difusión en las porciones distales del intestino delgado y en el colon. Después de la absorción, la filoquinona queda incorporada en quilomicrones en estrecha relación con triglicéridos y lipoproteínas. En un estudio grande, las concentraciones plasmáticas de filoquinona y triglicéridos mostraron buena correlación (Sadowski *et al.*, 1989). Las cifras en extremo bajas de filoquinona en recién nacidos quizá se relacionen en parte con concentraciones plasmáticas muy bajas de lipoproteína en el momento del nacimiento, y tal vez conduzcan a subestimación de las reservas de vitamina K en los tejidos. Después de la absorción, la filoquinona y las menaquinonas se concentran en el hígado, pero la concentración de filoquinona declina con rapidez. Las menaquinonas, producidas en la parte baja del intestino, tienen menos actividad biológica que la filoquinona, debido a su cadena lateral larga. Muy poca vitamina K se acumula en otros tejidos.

La filoquinona se metaboliza con rapidez hacia metabolitos más polares, que se excretan en la bilis y la orina. Los principales metabolitos urinarios se originan por acortamiento de la cadena lateral a cinco o siete átomos de carbono, lo cual produce ácidos carboxílicos que se conjugan con glucuronato antes de la excreción.

Aparentemente, hay poco almacenamiento de vitamina K en el organismo. Bajo circunstancias en las cuales la falta de bilis interfiere en la absorción de vitamina K, aparece hipoprotrombinemia con lentitud durante un periodo de varias semanas.

Aplicaciones terapéuticas. La vitamina K se utiliza terapéuticamente para corregir la tendencia a hemorragias o estas últimas asociadas con su carencia. La carencia de vitamina K puede resultar de un consumo, absorción o utilización inadecuados de la vitamina o como consecuencia de la acción de un antagonista de la vitamina K.

Se dispone de filoquinona (AQUAMEPHYTON, KONAKION, MEPHYTON) en tabletas y en dispersión con polisorbato amortiguado y propilenglicol (KONAKION) o derivados de ácidos grasos polioxietilados y dextrosa (AQUAMEPHYTON). El KONAKION se administra sólo por vía intramuscular. El AQUAMEPHYTON puede administrarse por cualquier vía parenteral; sin embargo, se prefiere la inyección subcutánea o intramuscular porque la administración intravenosa se ha acompañado de reacciones graves semejantes a anafilaxia.

Consumo inadecuado. Después de la infancia, es muy rara hipopotrombinemia por carencia dietética de vitamina K. La vitamina se encuentra en muchos alimentos y asimismo la sintetizan bacterias intestinales. En ocasiones, el uso de un antibiótico de amplio espectro puede producir por sí mismo una hipoprotrombinemia que desaparece con facilidad a dosis pequeñas de vitamina K y restablecimiento de la flora intestinal normal. Es posible que sobrevenga hipoprotrombinemia en quienes reciben alimentación por vía intravenosa durante periodos

prolongados. Se recomienda administrar 1 mg de filoquinona por semana (el equivalente de alrededor de 150 μg/día) a pacientes que reciben nutrición parenteral total.

Hipoprotrombinemia del recién nacido. Los recién nacidos saludables muestran concentraciones plasmáticas disminuidas de los factores dependientes de vitamina K durante algunos días después del nacimiento, el periodo que se requiere para obtener una ingestión adecuada de la vitamina en la dieta y para establecer una flora intestinal normal. En prematuros y en lactantes con enfermedad hemorrágica del recién nacido, las concentraciones de los factores de la coagulación están en particular disminuidas. Hay controversias acerca del grado al cual esos cambios reflejan carencia verdadera de vitamina K. Las mediciones de protrombina no carboxilada γ sugieren que alrededor de 3% de los nacidos vivos tiene carencia de vitamina K (Shapiro *et al.*, 1986).

La enfermedad hemorrágica del recién nacido se ha relacionado con el amamantamiento; la leche humana tiene concentraciones bajas de vitamina K (Haroon *et al.*, 1982); además, la flora intestinal de lactantes amamantados carece de microorganismos que sintetizan la vitamina (Keenan *et al.*, 1971). Todas las leches artificiales para lactantes, disponibles en el comercio, están complementadas con vitamina K.

En lactantes con enfermedad hemorrágica del recién nacido, el suministro de vitamina K aumenta las concentraciones de esos factores de la coagulación hasta cifras normales para recién nacidos, y controla la tendencia hemorragípara en el transcurso de unas 6 h. En Estados Unidos, la ley exige la administración sistemática de 1 mg de filoquinona por vía intramuscular en el momento del nacimiento. Es posible que se requiera aumentar o repetir esta dosis si la madre ha recibido terapéutica anticoagulante o anticonvulsiva, o si el lactante presenta tendencias hemorragíparas. De manera alternativa, algunos médicos tratan con vitamina K por vía oral antes del parto (20 mg/día durante dos semanas) a madres que están recibiendo anticonvulsivos (Vert y Deblay, 1982).

Absorción inadecuada. La vitamina K se absorbe mal en ausencia de bilis. En consecuencia, la hipoprotrombinemia puede relacionarse con una obstrucción biliar intrahepática o extrahepática o un defecto grave de la absorción intestinal de grasa por otras causas.

Obstrucción o fístulas biliares. La hemorragia que acompaña a la ictericia obstructiva o a fístulas biliares cede con prontitud en la administración de vitamina K. La filoquinona con sales biliares por vía oral es tanto segura como eficaz y debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con ictericia, tanto en el preoperatorio como en el posoperatorio. En ausencia de enfermedad hepatocelular importante, la actividad de protrombina de la sangre vuelve a lo normal con rapidez. Si por alguna razón no es factible la administración por vía oral, se utilizará una preparación parenteral. La dosis habitual es de 10 mg/día de vitamina K.

La terapéutica de enfermos durante hemorragia requiere transfusión de sangre fresca o de plasma fresco reconstituido. También es necesario administrar vitamina K. Si la obstrucción biliar ha causado lesión hepática, la reacción a la vitamina K puede ser inadecuada.

Síndromes de malabsorción. Entre los trastornos que resultan de la absorción intestinal inadecuada de vitamina K están: fibrosis quística, esprue, enfermedad de Crohn y enterocolitis, colitis ulcerosa, disentería y resección extensa del intestino. Dado que en un gran número de esos trastornos se utilizan con frecuencia medicamentos que reducen mucho la población bacteriana del intestino, es posible que haya reducción adicional de la disponibilidad de la vitamina. Además, las restricciones de la dieta también pueden limitar la disponibilidad de la vitamina. Para corrección inmediata de la carencia, debe administrarse tratamiento parenteral.

Utilización inadecuada. La enfermedad hepatocelular puede acompañarse de hipoprotrombinemia o ir seguida de esta última. También es posible que el daño hepatocelular dependa de obstrucción biliar de larga evolución. En esas circunstancias, las sales parenquimatosas dañadas pueden no ser capaces de originar factores de la coagulación dependientes de vitamina K, incluso si se dispone de un exceso de vitamina. De cualquier modo, en algunas circunstancias, una secreción inadecuada de sales biliares puede contribuir al síndrome, y es posible obtener algún beneficio con la administración de 10 mg/día de filoquinona por vía parenteral. De manera paradójica, la aplicación de dosis grandes de vitamina K o sus análogos en un intento por corregir la hipoprotrombinemia relacionada con hepatitis o cirrosis grave, en realidad puede originar mayor disminución de las cifras de protrombina. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Hipoprotrombinemia inducida por medicamentos. Los anticoagulantes, como la warfarina y sus congéneres, actúan como antagonistas competitivos de la vitamina K e interfieren con la biosíntesis hepática de factores de la coagulación que contiene Gla. Ya se comentó el tratamiento de hemorragias por anticoagulantes orales. La vitamina K puede ser útil para contrarrestar la hemorragia e hipoprotrombinemia consecutivas a mordeduras de la víbora de hoyuelos tropical americana u otras especies cuyo veneno destruye o inactiva la protrombina.

RESUMEN CLÍNICO

Se dispone de una diversidad de anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios y son unos de los fármacos que se usan más ampliamente. Se utilizan por lo general heparina y sus derivados de peso molecular bajo para el tratamiento de tromboembolia venosa, angina inestable e infarto agudo de miocardio; estos fármacos también se usan para prevenir trombosis durante la angioplastia coronaria y después de la misma, en el transcurso de cirugía que requiere derivación cardiopulmonar y en algunos otros pacientes de riesgo alto. Las principales toxicidades de la heparina son hemorragia y el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina, que con frecuencia precipita trombosis venosa o arterial. En pacientes con trombocitopenia inducida por heparina están indicados inhibidores directos de la trombina, como lepirudina o argatrobán. Se utilizan warfarina y otros antagonistas de la vitamina K para la prevención o recurrencia de tromboembolias venosas agudas después de un curso inicial de heparina. También disminuye la incidencia de embolización generalizada en pacientes con válvulas cardíacas de prótesis o luego de un infarto agudo de miocardio. La warfarina causa hemorragias mayores en un número importante de pacientes y produce anormalidades fetales cuando se administra durante el embarazo. Los fibrinolíticos, como t-PA o estreptocinasa, reducen la mortalidad por infarto agudo de miocardio y se utilizan en situaciones en las que no se dispone con facilidad de angioplastia. Suelen usarse antiplaquetarios, que comprenden aspirina, ticlopidina, clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, a fin de prevenir nuevas estenosis y trombosis después de una angioplastia coronaria y en la profilaxia secundaria de infarto de miocardio y apoplejía. La principal toxicidad de los antiplaquetarios es hemorragia, pero también puede haber trombocitopenia y neutropenia. Es posible que se demuestre que nuevos fármacos, como el inhibidor oral directo de la trombina, ximelagatrán, sean más eficaces, menos tóxicos y fáciles de utilizar que los medicamentos disponibles en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

Almquist, H.J., and Stokstad, C.L.R. Hemorrhagic chick disease of dietary origin. *J. Biol. Chem.*, **1935,** *111:*105–113.

Andersen, H.R., Nielsen, T.T., Rasmussen, K., *et al*. DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*733–742.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ,* **2002,** *324:*71–86. Erratum in: *BMJ,* **2002,** *324:*141.

Belch, J.J., Lowe, G.D., Ward, A.G., *et al*. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott. Med. J.*, **1981,** *26:*115–117.

Bennett, C.L., Connors, J.M., Carwile, J.M., *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N. Engl. J. Med.*, **2000,** *342:*1773–1777.

Bennett, C.L., Davidson, C.J., Raisch, D.W., *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch. Intern. Med.*, **1999,** *159:*2524–2528.

Bennett, C.L., Weinberg, P.D., Rozenberg-Ben-Dror, K., *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann. Intern. Med.*, **1998,** *128:*541–544.

Bentley, R., and Meganathan, R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. *Microbiol. Rev.*, **1982,** *46:*241–280.

Boersma, E., Harrington, R.A., Moliterno, D.J., *et al*. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet,* **2002,** *359:*189–198. Erratum in: *Lancet,* **2002,** *359:*2120.

Brown, M.A., Stenberg, L.M., Persson, U., and Stenflo, J. Identification and purification of vitamin K-dependent proteins and peptides with monoclonal antibodies specific for γ-carboxyglutamyl (Gla) residues. *J. Biol. Chem.*, **2000,** *275:*19795–19802.

Broze, G., Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb. Haemost.*, **2001,** *86:*1–13.

Buller, H.R., Davidson, B.L., Decousus, H., *et al*. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*1695–1702. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*423.

Butt, H.R., Snell, A.M., and Osterberg, A.E. The use of vitamin K and bile in treatment of hemorrhagic diathesis in cases of jaundice. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **1938,** *13:*74–80.

Cade, J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit. Care Med.*, **1982,** *10:*448–450.

Dam, H., and Schønheyder, F. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. *Nature,* **1935,** *135:*652–653.

Dam, H., Schønheyder, F., and Tage-Hansen, E. Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem. J.*, **1936,** *30:*1075–1079.

Diener, H.C., Cunha, L., Forbes, C., *et al*., European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.*, **1996,** *143:*1–13.

Diploma, J.R., and Ritchie, D.M. Vitamin toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1997,** *17:*133–148.

Feskanich, D., Weber, P., Willett, W.C., *et al*. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1999,** *69:*74–79.

Francis, C.W., Berkowitz, S.D., Comp, P.C., *et al*. EXULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*1703–1712.

Frick, P.G., Riedler, G., and Brögli, H. Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *J. Appl. Physiol.*, **1967,** *23:*387–389.

Gardlund, B. Randomized, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet,* **1996,** *347:*1357–1361.

GUSTO III (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*1118–1123.

Haroon, Y., Shearer, M.J., Rahim, S., *et al*. The content of phylloquinone (vitamin K_1) in human milk, cows' milk, and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J. Nutr.*, **1982,** *112:*1105–1117.

Hawkins, W.B., and Brinkhous, K.M. Prothrombin deficiency as the cause of bleeding in bile fistula dogs. *J. Exp. Med.*, **1936,** *63:*795–801.

Hollopeter, G., Jantzen, H.M., Vincent, D., *et al*. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature,* **2001,** *409:*202–207.

Hylek, E.M., Heiman, H., Skates, S.J., *et al*. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA,* **1998,** *279:*657–662.

Jin, J., and Kunapuli, S.P. Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1998,** *95:*8070–8074.

Keenan, W.J., Jewett, T., and Glueck, H.I. Role of feeding and vitamin K in hypoprothrombinemia of the newborn. *Am. J. Dis. Child.*, **1971,** *121:*271–277.

Kulman, J.D., Harris, J.E., Xie, L., and Davie, E.W. Identification of two novel transmembrane γ-carboxyglutamic acid proteins expressed broadly in fetal and adult tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2001,** *98:*1370–1375.

Leon, M.B., Baim, D.S., Popma, J.J., *et al*. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*1665–1671.

Li, T., Chang, C.Y., Jin, D.Y., *et al*. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature,* **2004,** *427:*541–544.

Moll, S., and Ortel, T.L. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *127:*177–185.

Mutucumarana, V.P., Acher, F., Straight, D.L., *et al*. A conserved region of human vitamin K-dependent carboxylase between residues 398 and 404 is important for its interaction with the glutamate substrate. *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278:*46488–46493.

Quick, A.J., Stanley-Brown, M., and Bancroft, F.W. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am. J. Med. Sci.*, **1935,** *190:*501–511.

Rishavy, M.A., Pudota, B.N., Hallgren, K.W., *et al*. A new model for vitamin K-dependent carboxylation: The catalytic base that deprotonates vitamin K hydroquinone is not Cys but an activated amine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004,** *101:*13732–13737.

Rosen, H.N., Maitland, L.A., Suttie, J.W., *et al*. Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am. J. Med.*, **1993,** *94:*62–68.

Rost, S., Fregin, A., Ivaskevicius, V., *et al*. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature,* **2004,** *427:*537–541.

Sadowski, J.A., Hood, S.J., Dallal, G.E., and Garry, P.J. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1989,** *50:*100–108.

Savi, P., Pereillo, J.M., Uzabiaga, M.F., *et al*. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb. Haemost.*, **2000,** *84:*891–896.

Schulman, S., Wahlander, K., Lundstrom, T., *et al*. THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*1713–1721.

Shapiro, A.D., Jacobson, L.J., Armon, M.E., *et al*. Vitamin K deficiency in the newborn infant: prevalence and perinatal risk factors. *J. Pediatr.*, **1986,** *109:*675–680.

The Sixth American College of Chest Physicians Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis (2000). Hirsh, J., Warkentin, T.E., Shaughnessy, S.G., *et al*. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, **2001,** *119*(1 suppl.):64S–94S.

Steinhubl, S.R., Berger, P.B., Mann, J.T. 3rd, *et al*. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2002,** *288:*2411–2420.

Wajih, N., Sane, D.C., Hutson S.M., and Wallin, R. The inhibitory effect of calumenin on the vitamin K-dependent γ-carboxylation system. Characterization of the system in normal and warfarin-resistant rats. *J. Biol. Chem.*, **2004,** *279:*25276–25283.

Warner, E.D., Brinkhous, K.M., and Smith, H.P. Bleeding tendency of obstructive jaundice: prothrombin deficiency and dietary factors. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1938,** *37:*628–630.

Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S.R., *et al*. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *345:*494–502.

Zijlstra, F., Hoorntje, J.C.A., de Boer, M.J., *et al*. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *341:*1413–1419.

Zivelin, A., Rao, L.V., and Rapaport, S.I. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *J. Clin. Invest.*, **1993,** *92:*2131–2140.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Armstrong, P.W., Collen, D., Antman, E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. *Circulation*, **2003,** *107:*2533–2537.

Collins, R., Peto, R., Baigent, C., and Sleight, P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *336:*847–860.

Daly, A.K., and King, B.P. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics*, **2003,** *13:*247–252.

Edelberg, J.M., Christie, P.D., and Rosenberg, R.D. Regulation of vascular bed-specific prothrombotic potential. *Circ. Res.*, **2001,** *89:*117–124.

Esmon, C.T. The protein C pathway. *Chest*, **2003,** *124*(Suppl.):26S–32S.

Hirsh, J., Anand, S.S., Halperin, J.L., and Fuster, V. Guide to anticoagulant therapy. Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **2001,** *103:*2994–3018.

Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., and Halperin, J.L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*, **2003,** *107:*1692–1711.

Lijnen, H.R., and Collen, D. Fibrinolysis and the control of hemostasis. In, *The Molecular Basis of Blood Diseases*, 3rd ed. (Stamatoyannopoulos, G., Majerus, P.W., Perlmutter, R.M., and Varmus, H., eds) W.B. Saunders Co., Philadelphia, **2001,** pp. 740–763.

Mann, K.G., Butenas, S., and Brummel, K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2003,** *23:*17–25.

Olson, S.T., and Chuang, Y.J. Heparin activates antithrombin anticoagulant function by generating new interaction sites (exosites) for blood clotting proteinases. *Trends Cardiovasc. Med.*, **2002,** *12:*331–338.

Patrono, C., Bachmann, F., Baigent, C., *et al*. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, **2004,** *25:*166–181.

Patrono, C., Coller, B., Dalen, J.E., *et al*. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*, **1998,** *114:*470S–488S.

Quinn, M.J., and Fitzgerald, D.J. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*, **1999,** *100:*1667–1672.

Scarborough, R.M., Kleiman, N.S., and Phillips, D.R. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation*, **1999,** *100:*437–444.

Sugahara, K., and Kitagawa, H. Heparin and heparan sulfate biosynthesis. *IUBMB Life*, **2002,** *54:*163–175.

Vert, P., and Deblay, M.F. Hemorrhagic disorders in infants of epileptic mothers. In, *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. (Janz, D., Bossi, L., Daum, M., *et al*., eds.) Raven Press, New York, **1982,** pp. 387–388.

Warkentin, T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.*, **2003,** *121:*535–555.

SECCIÓN XII

Hormonas y sus antagonistas

CAPÍTULO 55

HORMONAS HIPOFISARIAS Y SUS FACTORES DE LIBERACIÓN HIPOTALÁMICOS

Keith L. Parker y Bernard P. Schimmer

Las hormonas peptídicas de la parte anterior de la hipófisis (adenohipófisis) son esenciales para la regulación del crecimiento y el desarrollo, la reproducción, las respuestas al estrés y el metabolismo intermediario. Su síntesis y secreción están controladas por hormonas hipotalámicas y por hormonas de los órganos endocrinos periféricos. Muchos estados mórbidos, así como un grupo diverso de fármacos, también afectan su secreción. Las complejas interacciones entre el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas endocrinas periféricas proporcionan buenos ejemplos de regulación de retroalimentación integrada. En clínica, una comprensión mejorada de los mecanismos que fundamentan estas interacciones proporciona la lógica para diagnosticar trastornos endocrinos y para tratarlos, así como para predecir ciertos efectos secundarios de medicamentos que afectan el sistema endocrino. Más aún, la elucidación de las estructuras de las hormonas adenohipofisarias, y de las hormonas liberadoras hipotalámicas, junto con avances en la química de las proteínas, han hecho posible producir agonistas y antagonistas peptídicos sintéticos que tienen importantes aplicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Las hormonas adenohipofisarias se clasifican en tres grupos distintos, con base en sus características estructurales (cuadro 55-1). La *hormona del crecimiento* (somatotropina) (*growth hormone,* GH) y la *prolactina* (PRL) pertenecen a la familia de las somatotrópicas que en los seres humanos incluye también al lactógeno placentario. Las hormonas glucoproteínicas como la *tiroestimulante* ([*thyroid-stimulating hormone,* TSH], llamada también tirotropina), la *luteinizante* (*luteinizing hormone,* LH) y la *foliculoestimulante* (*follicle-stimulating hormone,* FSH), comparten una subunidad α común, pero poseen diferentes subunidades *β* que son las que les confieren sus actividades biológicas propias y peculiares. En las personas, la familia de hormonas glucoproteínicas incluye también a la *gonadotropina coriónica humana* (*human chorionic gonadotropin,* hCG). La *corticotropina* (hormona adrenocorticotrópica [*adrenocorticotropic hormone,* ACTH]) y la *estimulante de melanocitos* α (α-*melanocyte-stimulating hormone,* α-MSH) son parte de una familia de péptidos provenientes de la *proopiomelanocortina* (POMC) que se obtienen por mecanismos proteolíticos (*véase* cap. 59).

La síntesis de hormonas de adenohipófisis y la liberación de las mismas están influidas por el sistema nervioso central. Su secreción está regulada de manera positiva por un grupo de polipéptidos denominados *hormonas liberadoras hipotalámicas.* Estas hormonas se liberan a partir de neuronas hipotalámicas en la región de la eminencia mediana y alcanzan la parte anterior de la hipófisis por medio del sistema portal hipotalámico-adenohipofisario (fig. 55-1). Las hormonas liberadoras hipotalámicas comprenden *hormona liberadora de hormona del crecimiento* (*growth hormone-releasing hormone,* GHRH), *hormona liberadora de gonadotropina* (*gonadotropin-releasing hormone,* GnRH), *hormona liberadora de tirotropina* (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) y *hormona liberadora de corticotropina* (*corticotropin-releasing hormone,* CRH). La *somatostatina* (SST), otro péptido hipotalámico, regula de manera negativa la secreción hipofisaria

Cuadro 55-1
Propiedades de hormonas proteínicas de la adenohipófisis y placenta humanas

HORMONA	MASA MOLECULAR EN DALTONES	CADENAS DE PÉPTIDOS	RESIDUOS AMINO-ÁCIDOS	SITIO EN EL CROMOSOMA	COMENTARIOS
Hormonas somatotrópicas					
Hormona de crecimiento (GH)	22 000	1	191	17q22-24	
Prolactina (PRL)	23 000	1	199	6p22.2-21.3	
Lactógeno placentario (PL)	22 125	1	190	17q22-24	
Hormonas glucoproteínicas					
Hormona luteinizante (LH)	29 400	2	α-92 β-121	6q12.q21 19q13.3	Glucoproteínas heterodiméricas con una subunidad α común y subunidades β propias y peculiares que rigen su especificidad biológica
Hormona foliculoestimulante (FSH)	32 600	2	α-92 β-111	6q12.q21 11p13	
Gonadotropina coriónica humana (hCG)	38 600	2	α-92 β-145	6q12.q21 19q13.3	
Hormona tiroestimulante (TSH)	28 000	2	α-92 β-118	6q12.q21 1p13	
*Hormonas derivadas de proopiomelanocortina (POMC)**					
Corticotropina (ACTH)	4 500	1	39	2p22.3	Los péptidos de esta categoría se obtienen por proteólisis de un precursor común, la proopiomelanocortina (POMC)
Hormona estimulante de melanocitos α (α-MSH)	1 650	1	13		

*Consultar el capítulo 59 para un comentario más detenido de los péptidos derivados de POMC que incluyen ACTH y α-MSH. PL, lactógeno placentario *(placental lactogen)*.

de hormona del crecimiento y de tirotropina. Por último, la catecolamina *dopamina* inhibe la secreción de prolactina por lactotropos.

La parte posterior de la hipófisis (neurohipófisis), contiene axones de nervios que surgen a partir de distintas poblaciones de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventricular, que sintetizan *vasopresina de arginina* u *oxitocina* (fig. 55-1). La vasopresina de arginina interviene importantemente en la homeostasia hídrica (*véase* cap. 29); la oxitocina desempeña funciones importantes en las etapas del parto y en el "descenso de la leche" como será explicado.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

El gen que codifica la hormona del crecimiento (GH) humana reside en el brazo largo del cromosoma 17 (17q22), que también contiene tres variedades del lactógeno placentario y una variedad de GH expresada en el sincitiotrofoblasto (somatotropina coriónica). La GH secretada es una mezcla heterogénea de péptidos que puede distinguirse con base en el tamaño o la carga; la forma principal de 22 000 daltones es una cadena polipeptídica única de 191 aminoácidos que tiene dos enlaces disulfuro y no está glucosilada. El empalme alternativo produce deleción de los residuos 32 a 46 de la forma más grande para producir una forma de menor tamaño (alrededor de 20 000 daltones) con bioactividad igual que conforma hasta 5 a 10% de la GH circulante. Otras especies de GH se encuentran en el suero, pero no está clara su importancia fisiológica. En la circulación, en promedio 45% de la hormona de crecimiento que pesa 22 000 daltones y 25% de la que pesa 20 000 daltones, se unen a la proteína ligadora la cual pesa 55 000 daltones y contiene el dominio extracelular del receptor de GH y al parecer surge por separación proteolítica. Una segunda proteína no relacionada con el receptor mencionado también liga 5 a 10% de la hormona circulante (de crecimiento), con menor afinidad. GH ligada es eliminada con mayor lentitud y su semivida biológica es unas 10 veces mayor que la forma no ligada de la hormona, lo cual sugiere que la proteína ligadora pudiera crear un "depósito" de GH que amortigua las fluctuaciones repentinas y amplias en los niveles de la hormona, que se observan por su secreción pulsátil. Como otra posibilidad, la proteína ligadora puede disminuir la bioactividad de la hormona al evitar que se ligue a su receptor en los tejidos

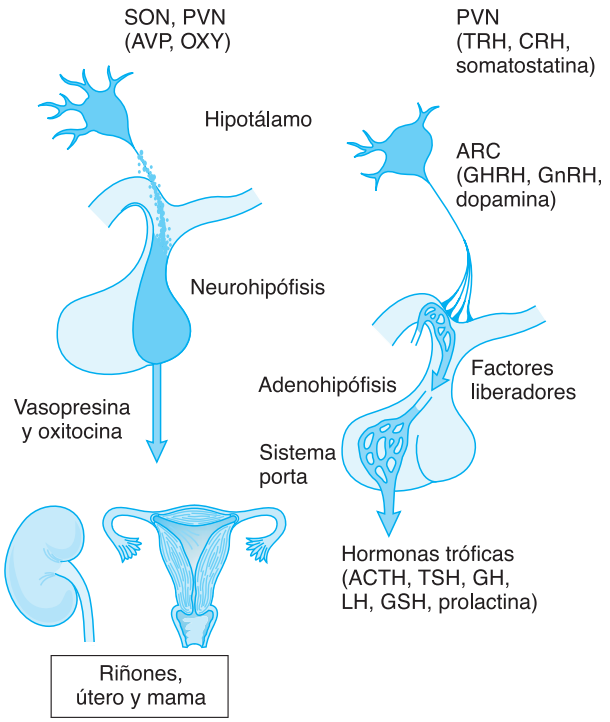


Figura 55-1. ***Organización de la adenohipófisis y de la neurohipófisis.*** Las neuronas hipotalámicas en los núcleos supraóptico (*supraoptic nuclei,* SON) y paraventricular (*paraventricular nuclei,* PVN) sintetizan vasopresina de arginina (AVP) u oxitocina (*oxytocin,* OXY). Gran parte de los axones de dichas neuronas establecen proyección directa con la neurohipófisis, en la cual son secretadas AVP y OXY que pasan a la circulación general para regular sus tejidos "destinatarios". Las neuronas que regulan el lóbulo anterior se acumulan en la porción mediobasal del hipotálamo que comprende PVN y los núcleos arqueados (*arcuate,* ARC). Secretan hormonas liberadoras hipotalámicas que llegan a la adenohipófisis *a través del* sistema porta hipotalámico-adenohipofisario y estimulan poblaciones particulares de neuronas hipofisarias. Tales células a su vez secretan las hormonas trópicas que regulan órganos endocrinos y otros tejidos.

"efectores". La obesidad y la administración de estrógeno incrementan los niveles circulantes de las proteínas ligadoras de GH y ello pudiera modificar la respuesta clínica a la administración exógena de hormona de crecimiento.

Regulaciones de la secreción de la hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento, la hormona más abundante del lóbulo anterior de la hipófisis, se sintetiza y secreta en los somatotropos. Estas células explican alrededor de 40% de las células secretoras de hormonas de la adenohipófisis, y se agrupan en sus alas laterales. La secreción diaria de GH varía durante toda la vida; la secreción es alta en niños, alcanza concentraciones máximas durante la adolescencia, y después disminuye de una manera relacionada con la edad durante

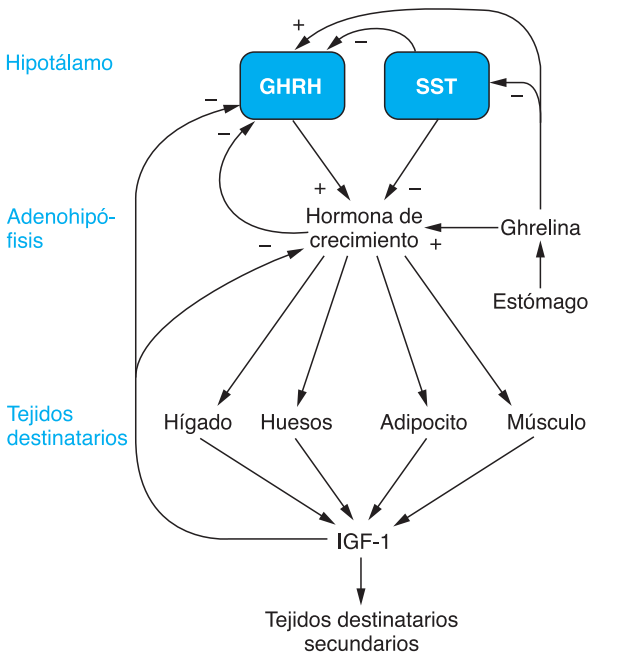


Figura 55-2. ***Secreción y acciones de la hormona de crecimiento.*** Dos factores hipotalámicos que son la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina (SST) actúan en las neuronas somatotropas de la adenohipófisis para regular la secreción de hormona de crecimiento. SST también inhibe la liberación de GHRH. La hormona de crecimiento ejerce efectos directos en tejidos "destinatarios" y efectos indirectos mediados al estimular la liberación de factor insuliniforme de crecimiento 1 (IGF-1). La ghrelina, un péptido gástrico, intensifica la liberación de hormona de crecimiento de manera directa al actuar en la adenohipófisis e indirecta por acciones múltiples en el hipotálamo. IGF-1 actúa por retroalimentación en la adenohipófisis para inhibir la secreción de hormona de crecimiento y en el hipotálamo para inhibir la mayor liberación de GHRH.

la adultez. La secreción de GH ocurre en impulsos separados pero irregulares. Entre estos impulsos, la GH circulante disminuye hasta cifras que no son detectables con las valoraciones actuales. La amplitud de los impulsos de secreción es máxima por la noche, y el periodo más constante de secreción de GH es poco después del inicio del sueño profundo.

En la regulación de la secreción de GH, como se muestra en la figura 55-2, intervienen muchos de los componentes de los sistemas de retroalimentación negativa clásicos que actúan en otros ejes endocrinos. La hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), producida por las neuronas hipotalámicas que están predominantemente en el núcleo arqueado, estimula la secreción de GH al ligarse a un receptor específico acoplado a proteína G en las células somatotrópicas, muy similar a los receptores de secretina, polipéptido intestinal vasoactivo, péptido hipofisario activador de adenililciclasa, glucagon, péptido 1 glucagonoide, calcitonina y hormona paratiroidea. Al unirse con GHRH, el receptor homónimo correspondiente se acopla a G_s para incrementar las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina

(*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico y calcio y así estimular la síntesis y la secreción de hormona de crecimiento. Las mutaciones del receptor de GHRH (que anula sus funciones) ocasionan una forma rara de enanismo en humanos, lo cual demuestra la participación esencial de dicho receptor en la secreción normal de hormona de crecimiento.

Como una característica típica de otros sistemas endocrinos, la hormona de crecimiento y su efector periférico predominante, que es el factor insuliniforme de crecimiento 1 (*insulin-like growth factor-1,* IGF-1), actúan en bucles de retroalimentación negativa para suprimir la secreción de GH. El efecto negativo de IGF-1 se ejerce predominantemente por efectos directos en la adenohipófisis. A diferencia de ello, la acción de retroalimentación negativa de GH es mediada en parte por SST, sintetizada por neuronas de distribución más amplia, y también por células neuroendocrinas en las vías gastrointestinales y el páncreas.

La somatostatina es sintetizada en la forma de un precursor de 92 aminoácidos y sometida a segregación proteolítica hasta generar dos formas predominantes: SST-14 y SST-28. La hormona en cuestión ejerce sus efectos al ligarse a una familia de cinco receptores acoplados a proteína G, similares, y activarlos, que envían señales a través de G_i para inhibir la acumulación de AMP cíclico y activar los conductos de potasio y la fosfatasa de fosfotirosina. Los subtipos de receptor de SST (abreviados SSTR o sstr *[SST receptor]*) se ligan a SST con una afinidad a nivel nanomolar; en tanto que los receptores de tipos 1 a 4 (SSTR1-4) se ligan a los dos SST con afinidad casi igual, el tipo 5 (SSTR5) tiene una selectividad 10 a 15 veces mayor por somatostatina 28. SSTR2 y SSTR5 son las hormonas más importantes para la regulación de la secreción de hormona de crecimiento. SST ejerce efectos directos en las neuronas somatotropas de la hipófisis e indirectos *a través de* las neuronas encargadas de GHRH en el núcleo arqueado. Como comentaremos, los análogos de SST son de enorme utilidad en el tratamiento de síndromes por exceso de GH, como la acromegalia.

La obtención de los compuestos peptídicos y no peptídicos llamados secretagogos de GH que estimulan la secreción de esta hormona, ha permitido identificar al tercer regulador de su secreción; los secretagogos mencionados actúan fundamentalmente por medio de un receptor acoplado a la proteína G (receptor diferente) llamado receptor secretagogo de GH. Los secretagogos mencionados estimulan directamente la liberación de la hormona de crecimiento por medio de células somatotropas aisladas, pero su principal acción en la secreción de dicha hormona al parecer la ejercen por acciones en las neuronas encargadas de GHRH en el núcleo arqueado. El ligando endógeno del receptor secretagogo de GH es la ghrelina, péptido de 28 aminoácidos con una serina octanoilada en el residuo 3. La ghrelina es sintetizada predominantemente en células endocrinas en el fondo del estómago, pero también es producida en menor cantidad en otros sitios. El estado de ayuno y la hipoglucemia estimulan los niveles de ghrelina circulantes. En los seres humanos y animales de experimentación dicha sustancia estimula el apetito e incrementa la ingestión de alimentos, al parecer por acciones del sistema nervioso central sobre neuropéptido Y (NPY) y las neuronas peptídicas relacionadas con el agoutí en el hipotálamo. Por tal razón, la ghrelina y su receptor intervienen de manera compleja para integrar las vías gastrointestinales, el hipotálamo y la adenohipófisis (Yoshihara *et al.*, 2002).

Algunos neurotransmisores, fármacos, metabolitos y otros estímulos modulan la liberación de GHRH, SST, o ambas sustancias, y con ello modifican la secreción de hormona de crecimiento. Dopamina, 5-hidroxitriptamina y los agonistas del receptor adrenérgico α_2 estimulan la liberación de GH y también lo hacen factores como hipoglucemia, ejercicio, estrés, excitación emocional y la ingestión de alimentos con abundante proteína. A diferencia de ello, los agonistas del receptor adrenérgico β, los ácidos grasos libres, el factor insuliniforme de crecimiento 1 (IGF-1) (*véase* más adelante en este capítulo) y la propia hormona de crecimiento inhiben la liberación, acción que también comparte la administración de glucosa a sujetos normales, cuando se someten a la prueba de tolerancia a la glucosa ingerida.

Las observaciones anteriores han sentado las bases para elaborar métodos estimuladores (provocadores) que valoran la capacidad de la hipófisis para secretar GH. Los estímulos en tales casos incluyen arginina, glucagon, hipoglucemia inducida por insulina, clonidina y levodopa precursora de la dopamina; tales agentes incrementan los niveles circulantes de GH en término de 45 a 90 min en personas normales. En la actualidad, algunas autoridades en la materia prefieren la hipoglucemia inducida por insulina, en tanto que en Estados Unidos la FDA recomienda practicar dos métodos independientes para identificar la deficiencia de GH y así corroborar el diagnóstico. Si se sospecha exceso de secreción de GH (*véase* más adelante en este capítulo), la incapacidad de una carga de glucosa ingerida para suprimir GH tiene utilidad en el diagnóstico. Por último, como será descrito, cabe utilizar la secreción de GH en respuesta a GHRH para diferenciar la enfermedad de hipófisis, de la de hipotálamo.

Bases moleculares y celulares de la acción de la hormona del crecimiento

Todos los efectos de la GH dependen de sus interacciones con su receptor, según queda de manifiesto por el fenotipo grave de los raros pacientes con mutaciones homocigóticas del gen que codifica para el receptor de GH (el síndrome de Laron propio del enanismo resistente a GH). El receptor de GH es un receptor de superficie celular ampliamente distribuido que pertenece a la clase I del receptor de citocina, y comparte similitud estructural con el receptor de prolactina, el receptor de eritropoyetina y varias de las interleucinas. Al igual que otros miembros de la familia de receptores de citocina, el receptor de GH contiene un dominio extracelular que se une a la GH, una región que abarca una sola membrana, y un dominio intracelular que media la transducción de señal. La activación del receptor depende de la unión de una molécula de GH única a dos moléculas receptoras idénticas. El resultado neto es la formación de un dímero de receptor ocupado por ligando que tal vez se aproxima estrechamente a los dominios intracelulares del receptor, lo que activa componentes citosólicos críticos para la emisión de señales celulares.

El receptor maduro de GH humana contiene 620 aminoácidos, de los cuales en promedio 250 están fuera de la célula, 24 están incluidos

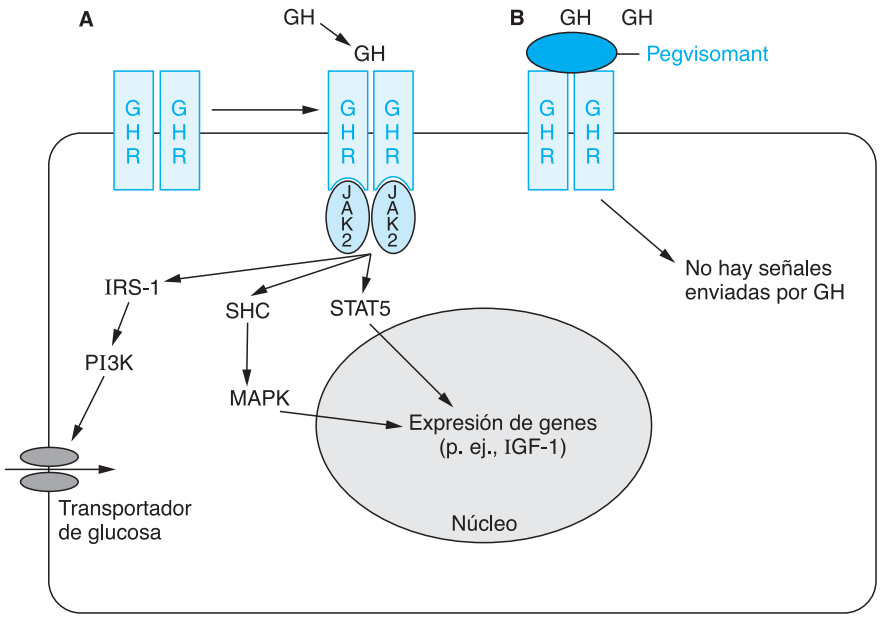


Figura 55-3. ***Mecanismo de acción de hormona de crecimiento y de prolactina y del antagonismo del receptor de GH. A,*** La unión de la hormona de crecimiento (GH) a dos moléculas de su receptor (*growth hormone receptor,* GHR) induce la autofosforilación de JAK2. Como paso siguiente JAK2 fosforila proteínas citoplásmicas que activan la vía de señales corriente abajo que incluye al transductor de señales y activador de la transcripción (*signal transducer and activator of transcription,* Stat)5 y los mediadores corriente arriba de la proteincinasa activada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase,* MAPK) que al final modulan la expresión de genes. Dicho receptor prolactínico con semejanza estructural también es un homodímero activado por ligando que recluta la vía de señales JAK-Stat (*véase* el texto para mayores detalles). GHR también activa el sustrato del receptor insulínico 1 (*insulin receptor substrate-1,* IRS-1), que pudiera mediar la mayor expresión de transportadores de glucosa en la membrana plasmática. El esquema no refleja el sitio en que están las moléculas intracelulares y posiblemente existen en complejos de señales con múltiples componentes. ***B,*** El pegvisomant, una variante pegilada de GH humana obtenida por bioingeniería, contiene mutaciones que incrementan la afinidad por GHR pero no activan las señales corriente abajo por parte de GHR. Por esa razón interviene en el envío de señales de GH a tejidos destinatarios. JAK2, cinasa 2 Janus *(Janus kinase 2);* IRS-1, sustrato del receptor insulínico 1; PI3K, cinasa de fosfatidilinositol 3 *(phosphatidyl inositol-3 kinase);* STAT, transductor de señales y activador de la transcripción; MAPK, proteincinasa activada por mitógeno; SHC, homología de Src que lo contiene *(Src homology containing).*

en la membrana y aproximadamente 350 son citoplásmicos. El receptor de GH existe como un dímero y forma un complejo ternario con una molécula de la misma hormona. La formación del complejo ternario de receptor GH-GH es desencadenada por la interacción de gran afinidad que tiene la hormona con un monómero del dímero de su receptor (mediado por la GH en sitio 1), seguido de una segunda interacción de GH con su propio receptor (mediada por la GH en el sitio 2); las interacciones en cuestión inducen un cambio conformacional que activa el envío de señales "corriente abajo". Gracias a la utilidad del análisis de estructura y función se ha podido preparar en bioingeniería análogos de GH en que está anulado el sitio 2; los análogos en cuestión se ligan al receptor e inducen su internalización, pero no inducen un cambio conformacional ni estimulan fenómenos corriente abajo en la vía de transducción de señales. Un análogo con esas características, el *pegvisomant,* se comporta como antagonista de GH y se utiliza para tratar la acromegalia (Kopchick *et al.,* 2002; *véase* más adelante en este capítulo).

El dímero de receptor ocupado por ligando no tiene actividad inherente de cinasa de tirosina, pero proporciona sitios de acoplamiento para dos moléculas de JAK2, una cinasa de tirosina citoplásmica de la familia de la cinasa Janus. La yuxtaposición de dos moléculas de JAK2 conduce a *trans*fosforilación y autoactivación de JAK2, con fosforilación consecuente por tirosina de proteínas citoplásmicas que median fenómenos de emisión de señales corriente abajo (Herrington y Carter-Su, 2001). Éstas incluyen proteínas STAT (transductores de señal y activadores de transcripción [*signal transducers and activators of transcription*]), Shc (una proteína adaptadora que regula la vía de emisión de señales de la cinasa de Ras/proteína activada por mitógenos [*mitogen-activated protein,* MAP]), e IRS-1 e IRS-2 (proteínas sustrato de receptor de insulina [*insulin-receptor substrate*] que activan la vía reguladora de la cinasa de fosfatidilinositol 3 [*phosphatidyl inositol-3,* PI3]) (fig. 55-3).

Efectos fisiológicos de la hormona de crecimiento

El efecto fisiológico más notable de la hormona de crecimiento (del que deriva su nombre "somatotropina"), es la estimulación del crecimiento longitudinal de los huesos. También incrementa la densidad de minerales en ellos una vez que cesa el crecimiento longitudinal y se cierran las epífisis. En los efectos comentados interviene la diferenciación de precondrocitos en condrocitos y la estimulación de la proliferación de osteoclastos y osteoblastos. Otros efectos de la hor-

mona incluyen estimular la diferenciación de mioblastos (en animales de experimentación) y aumentar la masa muscular (en humanos con deficiencia de somatotropina); incrementar la filtración glomerular y estimular la diferenciación de preadipocitos en adipocitos. La hormona posee potentes acciones antiinsulínicas en el hígado y zonas periféricas (como los adipocitos y el músculo) que disminuyen la utilización de glucosa e intensifican la lipólisis. Por último, se ha dicho que interviene en el desarrollo y la función del sistema inmunitario.

La hormona de crecimiento actúa directamente en los adipocitos para incrementar la lipólisis y en los hepatocitos para estimular la gluconeogénesis, pero sus efectos anabólico y somatotrópico son mediados de manera indirecta por la inducción del factor insuliniforme de crecimiento 1 (IGF-1). Gran parte de dicho factor en la circulación se sintetiza en el hígado, pero el factor producido localmente en muchos tejidos es de suma importancia para el crecimiento, como lo revela el crecimiento normal de ratones en los que hay una inactivación de IGF-1 específica de hepatocitos. IGF-1 circulante se "asocia" con una familia de proteínas transportadoras, que pudieran mediar algunos aspectos del envío de señales por parte de IGF-1 (Firth y Baxter, 2002). La función esencial de IGF-1 en el envío de señales propias de GH se demuestra en casos en que surgen mutaciones con pérdida de función en ambos alelos del gen *IGF-1*, cuyo retardo intrauterino y posnatal profundo del crecimiento no respondió a la administración de GH, pero sí a la de IGF-1 humana obtenida por bioingeniería (Comacho-Hubner *et al.*, 1999) y la asociación de las mutaciones en el receptor IGF-1 con el retardo del crecimiento intrauterino (Abuzzahab *et al.*, 2003). La FDA aprobó una nueva indicación para 16F-1 recombinante humano (INCRELEX) para tratar la baja estatura en pacientes resistentes a la hormona de crecimiento (véase más adelante).

Después de su síntesis y liberación, el IGF-1 interactúa con receptores de la membrana. El receptor de IGF tipo 1 guarda estrecha relación con el receptor de insulina, y consta de un heterotetrámero con actividad intrínseca de cinasa de tirosina. Este receptor está presente en esencia en todos los tejidos, y se une a los IGF, 1 y 2, con alta afinidad; la insulina también puede activar al receptor de IGF tipo 1, pero con una afinidad dos órdenes de magnitud menor que la de los IGF. La vía de transducción de señal para el receptor de insulina se describe en detalle en el capítulo 60.

Trastornos clínicos causados por hormona de crecimiento

Las manifestaciones de la deficiencia y el exceso de GH varían con la edad en que aparecen, pero se asocian con enfermedades precisas que constituyen una parte importante de la práctica endocrinológica.

Diagnóstico de la deficiencia de hormona de crecimiento. El cuadro inicial de niños con deficiencia de hormona de crecimiento incluye talla pequeña, retraso de la edad ósea y poca velocidad de crecimiento ajustada a la edad. Más comúnmente los niños en cuestión muestran una deficiencia aislada de GH sin otras alteraciones corroboradas (como serían deficiencia idiopática y aislada de GH) y se supone que tienen un defecto hipotalámico. *Ante el hecho de que la secreción de hormona de crecimiento es episódica, la obtención "aleatoria" de muestras de suero para valorar la hormona no basta para diagnosticar su deficiencia*. Son más útiles los métodos que permiten estimar los niveles de GH integrados, en un lapso cronológico (como serían los tres niveles de IGF-1 y de proteína que se liga a IGF), aunque por lo común se necesitan estudios con estimulación (de provocación). Después de descartar otras causas de la deficiencia de crecimiento hay que considerar la posibilidad del diagnóstico de deficiencia de hormona somatotrópica en personas cuyo peso está a menos de 2 a 2.5 desviaciones estándar por debajo de lo normal, que muestran retraso en la edad ósea, una menor velocidad de crecimiento y una talla calculada para la vida adulta, sustancialmente por debajo de la talla media de los padres (Vance y Mauras, 1999). En dicha situación, el nivel sérico de GH menor de 10 ng/ml después de estudios estimuladores (como hipoglucemia inducida por insulina, arginina, levodopa o glucagon) denota la presencia de deficiencia de GH; la cifra menor de 5 ng/ml (después de estimulación) traduce deficiencia profunda.

En los adultos, la deficiencia manifiesta de la hormona casi siempre es consecuencia de enfermedad hipofisaria, por algún adenoma funcional o no funcional de dicha glándula o como consecuencia de intervenciones quirúrgicas o radioterapia por la presencia de una masa glandular o suprasillar. Casi todos los enfermos con múltiples deficiencias de otras hormonas hipofisarias tendrán también deficiente secreción de hormona somatotrópica y algunos expertos incorporan el número de otras deficiencias de la glándula en un algoritmo diagnóstico para identificar la deficiencia de somatotropina (Molitch, 2002b). Otros aceptan que un nivel sérico de IGF-1 por debajo de la cifra normal ajustada a la edad y al sexo denota deficiencia de GH en un sujeto con enfermedad diagnosticada de la hipófisis. Por último, para algunos expertos se necesita la respuesta inadecuada de GH a un método estimulador, como la hipoglucemia inducida por insulina o una combinación de arginina y GHRH, el estímulo preferido para que se secrete la hormona de crecimiento. El peligro de resultados positivos falsos en estudios estimulatorios (como sería una respuesta subnormal de GH) aumenta en obesos.

Indicaciones para el tratamiento con hormona de crecimiento. La deficiencia de somatotropina en niños es una causa aceptada de talla corta y desde hace más de 30 años se ha utilizado la restitución con la hormona para tratar a aquellos con deficiencia profunda de la misma. Con el advenimiento de un abasto ilimitado de la hormona obtenida por bioingeniería, el tratamiento se amplió para abarcar a niños con otros trastornos vinculados con la talla corta a pesar de que exista producción adecuada de la hormona, como los síndromes de Turner y Prader-Willi (siempre y cuando no exista obesidad morbosa o apnea hípnica obstructiva), insuficiencia renal crónica, productos que nacen pequeños para su edad gestacional y niños con talla corta idiopática (que están a más de 2.25 desviaciones estándar por debajo de la media de la talla correspondiente a edad y sexo pero cuyos índices de somatotropina medidos en el laboratorio son normales).

En los adultos, la deficiencia de hormona de crecimiento se vincula con alguna endocrinopatía definida que comprende mayor mortalidad por causas cardiovasculares, quizá a consecuencia de cambios nocivos en la distribución de grasas, incremento en los lípidos circulantes y en la inflamación; disminución de la masa muscular y de la capacidad ergométrica, así como de la densidad ósea, y deterioro de la función psicosocial (Cummings y Merriam, 2003). Al poder contar con abastos de GH humana obtenida por bioingeniería, se

ha prestado mayor atención a la utilidad precisa de la terapia con GH en adultos que muestran deficiencia de dicha hormona. El consenso es que cuando menos los adultos con deficiencia de GH que presentan la afección más grave pueden beneficiar de la restitución de la hormona de crecimiento. En Estados Unidos la FDA también ha aprobado el uso de la hormona para combatir la consunción que acompaña al SIDA y la malabsorción que surge junto con el síndrome de intestino corto; la última indicación se basa en la acción de la hormona para estimular la adaptación de las células del epitelio de vías gastrointestinales; en tales casos se administra la hormona una vez al día durante cuatro semanas.

Con base en estudios comparativos en seres humanos (con testigos) en que se observó una mayor mortalidad, es mejor no usar la hormona de crecimiento en individuos con una enfermedad crítica en fase aguda, causada por complicaciones después de cirugía con corazón abierto o de vientre, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. Tampoco se usará la hormona en personas que han tenido cualquier manifestación de neoplasias, y habrá que completar la terapia antitumoral antes de emprender la administración de hormona del crecimiento.

Tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento. Los seres humanos no reaccionan a la hormona de crecimiento obtenida de especies diferentes de los primates. La hormona para uso terapéutico se obtenía de hipófisis de cadáveres humanos y se purificaba y por ello era muy poco su abasto y conllevaba el peligro de transmitir enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La producción por bioingeniería a base de DNA, además de ampliar la disponibilidad del producto, también eliminó el peligro de transmitir enfermedades vinculadas con la hormona obtenida de hipófisis de persona.

La hormona somatotrópica se utiliza como restitución en niños con deficiencia de ella, sea congénita o adquirida (Vance y Mauras, 1999). Por consenso, el término *somatotropina* denota los innumerables preparados de la hormona cuyas secuencias concuerdan con las de la hormona original o nativa (SEROSTIM, GENOTROPIN, HUMATROPE, NUTROPIN, NORDITROPIN, SAIZEN), en tanto que *somatrem* se refiere a un derivado de la hormona con una metionina adicional en la terminación amino (PROTROPIN). Los sistemas microbiológicos utilizados para señalar a la hormona obtenida por bioingeniería modifican sutilmente las estructuras de dichos preparados, pero todos ellos tienen acciones y potencias biológicas similares. Para asemejarse al perfil normal de secreción se administran de modo típico a niños con deficiencia de GH una dosis de 40 μg/kg/día por vía subcutánea en la noche; la semivida circulante de la hormona es de 20 min solamente, pero su semivida biológica está en límite de 9 a 17 h y basta administrarla una vez al día. En sujetos con síndrome de Turner que muestran resistencia parcial a la hormona, se utilizan dosis diarias mayores (como 50 μg/kg). En menores con deficiencia manifiesta de la hormona se utilizan mediciones de los niveles séricos de IGF-1 para vigilar la respuesta inicial y el cumplimiento de órdenes terapéuticas; la respuesta a largo tiempo se valora por las mediciones precisas y frecuentes de talla, a veces junto con las valoraciones de los niveles séricos de IGF-1. El incremento más notable en la velocidad de crecimiento se observa en los primeros dos años de tratamiento, pero se continúa la administración de la hormona hasta la fusión de las epífisis y también se amplía para abarcar el periodo de transición que va de la niñez a la vida adulta (Quigley, 2003).

Las nuevas presentaciones de la hormona se distribuyen en jeringas precargadas, lo que pudiera ser más cómodo para el paciente, o en los sistemas de inyección que no usan agujas. En Estados Unidos la FDA también ha aprobado una forma encapsulada de la somatotropina (NUTROPIN DEPOT) que se inyecta por vía intramuscular cada mes (1.5 mg/kg de peso corporal) o cada dos semanas (0.75 mg/kg de peso corporal). La presentación mencionada se ha acompañado de reacciones locales en el sitio de la inyección, razón por la cual el fabricante decidió suspenderlo. No se han definido con precisión las ventajas relativas de cualquier tipo de presentación específica en comparación con otras en los humanos.

Además de la GH, el *acetato de sermorrelina* (GEREF), una forma sintética de GHRH humana, ha recibido aprobación por la FDA para el tratamiento de deficiencia idiopática de GH (Anonymous, 1999). La sermorrelina es un péptido de 29 aminoácidos el cual corresponde en secuencia a los primeros 29 aminoácidos de la GHRH humana (un péptido de 44 aminoácidos) y con actividad biológica completa. La sermorrelina por lo general se tolera bien y es más económica que la somatropina, pero a las dosis recomendadas (30 μg/kg/día por vía subcutánea) ha sido menos eficaz que la GH en estudios clínicos. Más aún, este compuesto no funcionará en pacientes cuya deficiencia de GH dependa de defectos en la parte anterior de la hipófisis. Por ende, antes de iniciar el tratamiento debe documentarse una respuesta de la GH (>2 ng/ml) a una dosis de prueba de sermorrelina, y es necesario vigilar con frecuencia a los pacientes para verificar el crecimiento continuo durante el tratamiento. La sermorrelina también se ha utilizado con fines diagnósticos para distinguir entre enfermedades hipofisaria e hipotalámica; su utilidad clínica en estas circunstancias no se encuentra establecida por completo.

Ante la identificación cada vez mayor de los efectos de la hormona en la densidad ósea y las manifestaciones de la deficiencia de la somatotropina en adultos, algunos expertos insisten en continuar su administración hasta la vida adulta, en los niños con deficiencia de GH. Sin embargo, muchos sujetos que mostraban deficiencia clara de la hormona en la niñez, en particular los que tienen la deficiencia idiopática y aislada de la hormona, reaccionan normalmente a los estudios de estimulación en los adultos. Por tal razón, es esencial confirmar que existe la deficiencia de la hormona después de que se ha alcanzado el crecimiento óptimo, para así identificar a los pacientes que beneficiarán de la prolongación del tratamiento hormonal.

El retraso del crecimiento también puede provenir de niveles mayores de la hormona y resistencia a ella, muy a menudo como consecuencia de mutaciones en el receptor de

la misma (enanismo Laron). Los pacientes de esta categoría pueden ser tratados eficazmente con IGF-1 humana obtenida por bioingeniería (INCRELEX) que se aplica en plano subcutáneo una o dos veces al día en dosis que varían de 40 a 120 μg/kg de peso (Comacho-Hubner *et al.*, 1999). La administración mencionada brinda claros beneficios para estimular el crecimiento pero no se ha definido el régimen óptimo y están en fase de estudio nuevas estrategias para modular la vía de IGF-1 (Torrado y Carrascosa, 2003).

En los adultos, la FDA en Estados Unidos recomienda una dosis inicial de 3 a 4 μg/kg de peso, en inyección subcutánea una vez al día, con una dosis máxima de 25 μg/kg en personas de 35 años y menores y 12.5 μg/kg en personas que exceden de ese límite de edad. Otros expertos recomiendan usar una dosis inicial de 150 a 300 μg/día, sea cual sea el peso corporal. La respuesta clínica se vigila por medición de los niveles séricos de IGF-1 que deben volver a la zona media de los límites normales ajustados respecto a edad y sexo. El incremento de IGF-1 sérica o los efectos adversos persistentes constituyen justificación para disminuir la dosis; por lo contrario, la dosis se puede aumentar si IGF-1 sérica no ha llegado a los límites normales después de dos meses de administrar hormona de crecimiento. El estrógeno incrementa los niveles de proteínas que se ligan a GH, razón por la cual las mujeres que ingieren estrógeno (pero no lo reciben por vía transdérmica) suelen necesitar dosis mayores de GH para alcanzar el nivel "prefijado" de IGF-1. En estudios en humanos en casos de consunción por SIDA se han utilizado dosis muchísimo mayores (como 100 μg/kg).

Con base en la disminución sabida de los niveles de GH que surgen con el envejecimiento, se ha promovido ampliamente el uso de la hormona para aplacar o incluso revertir las consecuencias de tal fenómeno. Muchas de las investigaciones que recomendaban el empleo mencionado no incluyeron un grupo de testigos que recibieran placebo y el número de sujetos en el estudio fue pequeño. Además, en algún estudio perfectamente diseñado (como mínimo) no se obtuvieron datos de mejoría de la potencia o del rendimiento aeróbico con administración de GH en ancianos. Algunos deportistas también usan preparados inyectables de la hormona como agentes anabólicos para mejorar su rendimiento ergonómico, y así violan las normas y la práctica médica corriente. Además de los preparados parenterales de la hormona, se han distribuido como suplementos nutricionales presentaciones ingeribles que contienen aminoácidos "en pila" que supuestamente estimulan la liberación de hormona de crecimiento. No ha habido validación de tales datos en estudios comparativos, pero tales presentaciones forman parte de los programas billonarios contra la vejez y para mejorar el rendimiento, en Estados Unidos y otros países.

Efectos secundarios del tratamiento con hormona del crecimiento. En niños, la terapéutica con GH se relaciona con notoriamente pocos efectos secundarios. Rara vez, por lo general en el transcurso de las primeras ocho semanas de tratamiento, aparecen hipertensión intracraneal, con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas, vómitos, o todos, o una combinación de los anteriores. Debido a esto, se recomienda examen fundoscópico al inicio de la terapéutica y a intervalos periódicos a partir de entonces. Se ha informado leucemia en algunos niños que reciben tratamiento con GH; no se ha establecido un vínculo causal, y los padecimientos relacionados con deficiencia de GH (p. ej., síndrome de Down, radioterapia craneal para neoplasias del sistema nervioso central) probablemente explican la incidencia aumentada aparente de leucemia. A pesar de esto, el consenso es que no debe administrarse GH durante el primer año después del tratamiento de neoplasias pediátricas, incluso leucemia, ni durante los primeros dos años después de la terapéutica para meduloblastomas o ependimomas. Se ha informado aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Por último, un crecimiento demasiado acelerado puede acompañarse de deslizamiento de epífisis o escoliosis.

En adultos, los efectos secundarios relacionados con el inicio del tratamiento con GH comprenden edema periférico, síndrome del túnel carpiano, artralgias y mialgias. Estos síntomas, que se observan con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad o más obesos, por lo general muestran respuesta a un decremento de la dosis. Aunque hay preocupaciones potenciales respecto a alteraciones de la tolerancia a la glucosa consecutivas a las acciones contra insulina de la GH, este no ha sido un problema importante con el uso clínico a las dosis recomendadas. De hecho, los cambios en la composición de grasa visceral que surgen con la restitución de hormona de crecimiento pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en algunos pacientes.

Síndromes de exceso de hormona del crecimiento

El exceso de GH causa síndromes clínicos separados dependientes de la edad del paciente. Si las epífisis no están fusionadas, el exceso de GH causa aumento del crecimiento longitudinal, lo que da por resultado gigantismo. En adultos, el exceso de GH causa acromegalia. Los síntomas y signos de esta última (p. ej., artropatía, síndrome del túnel carpiano, visceromegalia generalizada, macroglosia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, cefalea, letargia, transpiración excesiva y apnea durante el sueño) progresan con lentitud, y el diagnóstico suele retrasarse. La esperanza de vida está acortada en estos pacientes, y la mortalidad aumenta al menos dos veces en comparación con testigos de la misma edad, debido a incremento de los decesos por enfermedad cardiovascular, obstrucción de vías respiratorias superiores y enfermedades malignas gastrointestinales.

Diagnóstico del exceso de GH. Habrá que sospechar la existencia de acromegalia en sujetos que tengan síntomas y signos correspondientes y adecuados, pero para confirmar su existencia se necesita demostrar que han aumentado los niveles circulantes de GH o IGF-1. El método diagnóstico "normativo" para identificar la acromegalia es la prueba de tolerancia a la glucosa ingerida. Los sujetos normales muestran supresión de su nivel de hormona de crecimiento a menos de 1 ng/ml en respuesta a una dosis estimulante de 75 g de glucosa (el valor absoluto varía con la sensibilidad del método), pero los individuos con acromegalia quizá no supriman el nivel mencionado o muestren un incremento paradójico del mismo.

Entre las opciones terapéuticas en la acromegalia están la cirugía transesfenoidal, la radiación y fármacos que inhiben la secreción o la

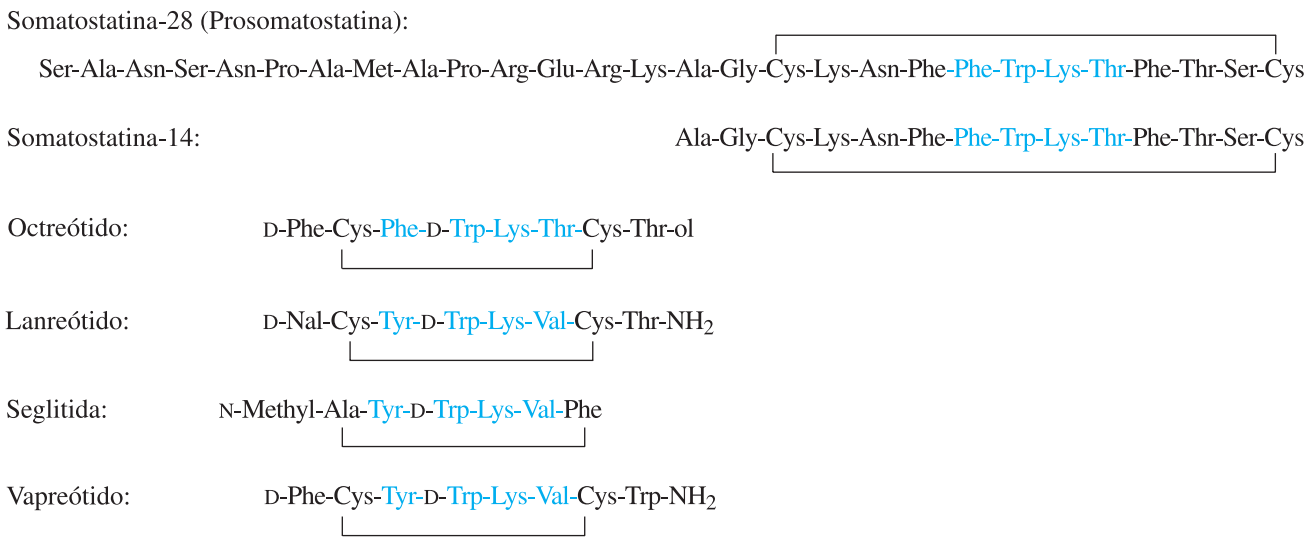


Figura 55-4. ***Estructuras de las somatostatinas y análogos de que se dispone para uso en humanos.*** Se señalan las secuencias de aminoácidos propias de SST-28 y SST-14. En el texto se señalan los residuos que intervienen de manera decisiva en la unión con el receptor, y se presentan en *azul.* También se incluyen las estructuras de análogos sintéticos de somatostatina, octreótido, lanreótido, seglitida y vapreótido. Abreviaturas: D-Nal, 3-(2-naftil)-D-alanilo. *Clave:* Lys, lisina *(lysine);* Phe, fenilalanina *(phenylalanine);* Thr, treonina *(threonine);* Cys, cisteína *(cysteine);* Methyl, metilo; Gly, glicina *(glycine).*

acción de la hormona de crecimiento. Por costumbre se ha considerado a la cirugía de hipófisis como la terapia más indicada. En personas con microadenomas (tumores que tienen menos de 1 cm de diámetro), los neurocirujanos expertos y hábiles pueden obtener índices de curación de 60 a 90%; sin embargo, el índice a largo plazo de buenos resultados en sujetos con macroadenomas (tumores de 1 cm de diámetro o mayores) típicamente es menor de 50%. Además, hay una apreciación cada vez mayor de que los pacientes con acromegalia previamente considerados curados por medio de intervención quirúrgica hipofisaria, en realidad tienen exceso persistente de GH con sus complicaciones acompañantes. Así, se ha prestado más atención a la participación de la farmacoterapia de la acromegalia, sea como una modalidad de tratamiento primario o para la terapéutica de exceso persistente de GH luego de intervención quirúrgica transesfenoidal.

Análogos de somatostatina. La síntesis de análogos de SST (fig. 55-4) revolucionó el tratamiento médico de la acromegalia. Con base en estudios de estructura/función de SST y sus derivados, los datos indicaron que los residuos aminoácidos en posiciones 7 y 10 (FWKT) constituyeron determinantes de la actividad biológica. Al parecer son esenciales los residuos W^8 y K^9, en tanto que son permisibles las sustituciones conservadoras a nivel de F^7 y T^{10}. Los análogos de SST activos conservan este segmento "central" constreñido en una estructura cíclica (formado por un enlace de disulfuro o de amida que estabiliza la conformación óptima) (Weckbecker *et al.*, 2003). Los péptidos endógenos SST-14 y SST-28 no muestran especificidad por los subtipos SSTR, excepto por SSTR5, respecto al cual SST-28 muestra alguna preferencia. Algunos de los análogos de somatostatina muestran mayor selectividad. Por ejemplo, los octapéptidos *octreótido, lanreótido* y *vapreótido* y el hexapéptido *seglitida* se ligan a los subtipos de SSTR con el orden siguiente de selectividad: SSTR2 > SSTR5 > SSTR3 >> SSTR1 y SSTR4. El análogo octapéptido BIM23268 presenta pequeña selectividad por SSTR5 y el undecapéptido CH275 al parecer se liga preferentemente a SSTR1 y SSTR4. En fecha reciente se han aislado de "bibliotecas" químicas de combinaciones, pequeños agonistas no péptidos que presentan enorme selectividad por subtipos de SSTR; dichos compuestos quizá sean el punto de partida de una nueva clase de productos somatostatinicomiméticos muy selectivos y activos después de ser ingeridos (Weckbecker *et al.*, 2003).

En la actualidad, el análogo somatostatínico más usado es el octreótido (SANDOSTATIN), un derivado sintético de ocho aminoácidos de la somatostatina, con una semivida más larga y que se liga preferentemente a los receptores SSTR2 y SSTR5. En forma típica se administra en plano subcutáneo el octreótido (100 μg) tres veces al día; su bioactividad es prácticamente de 100%, sus efectos máximos surgen en término de 30 min, su semivida sérica es de unos 90 minutos y su acción dura 12 h, aproximadamente. El objetivo es disminuir las concentraciones de GH a menos de 2 ng/ml después de una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral, y llevar las concentraciones de IGF-1 hasta dentro del límite normal para la edad y el género. Dependiendo de la respuesta bioquímica, pueden utilizarse dosis más altas o más bajas de octreótido en pacientes individuales.

Además de su efecto sobre la secreción de GH, el octreótido puede disminuir el tamaño de la neoplasia en una minoría de los pacientes. En estos casos, el crecimiento de la neoplasia por lo general se reanuda después que se suspende la terapéutica con octreótido. Este último también tiene importantes efectos inhibidores sobre la secreción de tirotropina, y es el mejor tratamiento para pacientes con adenomas tirotropos que secretan TSH en exceso y que no son idóneos para intervención quirúrgica. El uso de octreótido en trastornos gastrointestinales se comenta en el capítulo 37.

Los efectos secundarios gastrointestinales, entre ellos diarrea, náuseas y dolor abdominal, ocurren en hasta 50% de quienes reciben octreótido. En la mayoría de los enfermos, estos síntomas disminuyen con el tiempo y no exigen cese del tratamiento. En alrededor de 25% de los individuos que reciben octreótido aparecen cálculos biliares, quizá debido a decremento de la contracción de la vesícula y del tiempo de tránsito gastrointestinal. En ausencia de síntomas, los cálculos biliares no son una contraindicación para continuar el uso de octreótido. En comparación con la somatostatina, el octreótido tiene efecto mucho menor sobre la secreción de insulina, y en estudios clínicos sólo rara vez afecta el control de la glucemia.

La necesidad de inyectar octreótido tres veces al día plantea un importante obstáculo para el apego a la prescripción. Una forma de octreótido de acción prolongada de liberación lenta (SANDOSTATIN-LAR), es una alternativa más conveniente que puede administrarse por vía intramuscular una vez cada cuatro semanas; la dosis recomendada es de 20 o 30 mg (McKeage *et al.*, 2003). La preparación de acción prolongada es al menos igual de eficaz que la regular, y se utiliza en pacientes que han mostrado respuesta favorable a un periodo de tratamiento de prueba con la presentación de acción más breve. Al igual que la presentación de acción más breve, la de acción más prolongada por lo general se tolera bien y genera una incidencia similar de efectos secundarios (predominantemente gastrointestinales, molestias en el sitio de la inyección, o ambos) que no exigen detener el tratamiento.

El *lanreótido* (SOMATULINE LA) es un análogo octapéptido de la somatostatina, de acción prolongada, que suscita supresión prolongada de la secreción de GH cuando se administra en una dosis de 30 mg por vía intramuscular. Aunque su eficacia parece comparable a la de la presentación de octreótido de acción prolongada, su duración de acción es más breve; así, debe administrarse a intervalos de 10 o 14 días. En fecha reciente se ha introducido en el mercado una presentación de lanreótido de 60 mg (SOMATULINE AUTOGEL) que disminuye la frecuencia necesaria de dosificación, hasta reducirla a una vez cada cuatro semanas; los resultados actuales son similares a los obtenidos con la presentación de liberación lenta del octreótido y también hay semejanza en la incidencia e intensidad de las reacciones adversas. En Estados Unidos la FDA no ha aprobado el empleo del lanreótido.

La somatostatina, además de bloquear la secreción de hormona de crecimiento, también bloquea la de otras hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Sobre tal base se han utilizado el octreótido y análogos de somatostatina de liberación tardía para combatir síntomas que surgen con las metástasis de tumores carcinoides (como hiperemia y diarrea) y adenomas que secretan el péptido intestinal vasoactivo (como diarrea acuosa). El octreótido también se utiliza para tratar la hemorragia aguda por varices, en la profilaxia perioperatoria de cirugías de páncreas y en adenomas que secretan TSH en individuos que no son candidatos idóneos para operaciones. Entre los usos nuevos en fase de evaluación están el tratamiento de oculopatías que surgen con la proliferación e inflamación excesivas (como la orbitopatía de Graves y la retinopatía diabética), la nefropatía de diabéticos y diversas enfermedades sistémicas que se acompañan de inflamación (como artritis reumatoide, enteropatía inflamatoria y psoriasis). Por último, se han usado formas modificadas de octreótido marcadas con indio o tecnecio en estudios imagenológicos diagnósticos de tumores neuroendocrinos como los adenomas carcinoides hipofisarios; también se han usado en la destrucción selectiva de tumores con positividad del receptor SSTR2, las formas modificadas "marcadas" con emisores de haces β como ^{90}Y.

Agonistas de receptores dopamínicos. Los agonistas de los receptores en cuestión se describen en mayor detalle en la sección que se ocupa del tratamiento del exceso de prolactina. Los agonistas de receptores dopamínicos normalmente estimulan la secreción de GH pero, como aspecto paradójico, disminuyen la secreción de dicha hormona en algunas personas con acromegalia. Las respuestas mejores han surgido en personas cuyos tumores secretan GH y prolactina. El agonista de receptor dopamínico de larga acción *cabergolina* (DOSTINEX) puede disminuir los niveles de GH e IGF-1 dentro de límites "prefijados" y por ello puede ser útil en personas que no aceptan la inyección de fármacos en la terapéutica. Las dosis utilizadas para combatir la acromegalia, en forma típica, son mucho mayores que las usadas en los prolactinomas.

Antagonistas de hormona del crecimiento. El pegvisomant (SOMAVERT) es un antagonista de hormona del crecimiento aprobado en Estados Unidos por la FDA para tratar la acromegalia. Dicho producto se liga al receptor de GH pero no activa la emisión de señales Jak-Stat ni estimula la secreción de IGF-1 (fig. 55-3). El pegvisomant se aplica por vía subcutánea en una dosis inicial de 40 mg bajo supervisión del médico, y después el paciente se la aplica por sí solo, en dosis de 10 mg/día. Con base en los niveles séricos de IGF-1 la dosis se ajusta a intervalos de cuatro a seis semanas hasta un máximo de 40 mg/día. En todos los pacientes hay que evaluar en forma seriada la función del hígado y no se utilizará el producto en quienes tengan mayores niveles de transaminasas hepáticas. Hay dudas y preocupación de que la retroalimentación negativa por parte de GH e IGF-1 pudiera acelerar el crecimiento de adenomas secretores de GH, razón por la cual es indispensable la vigilancia cuidadosa por la práctica de resonancia magnética de la hipófisis. El fármaco difiere estructuralmente de la hormona de crecimiento nativa e induce la formación de anticuerpos específicos en 15% de los enfermos, aproximadamente, a pesar del acoplamiento covalente de residuos lisínicos a cuatro a cinco moléculas del polímero de polietilenglicol, por molécula de GH modificada. Con todo y lo anterior, no se han notificado casos de taquifilaxia por los anticuerpos mencionados.

En estudios en seres humanos las dosis altas de pegvisomant disminuyeron significativamente los niveles séricos de IGF-1 a los niveles normales ajustados por sexo y edad en más de 90% de los pacientes, y mejoraron en grado significativo los parámetros clínicos como tamaño del anillo, hinchazón de partes blandas, transpiración excesiva y fatiga. Por lo comentado, a pesar de que no se ha definido su utilidad definitiva en el tratamiento de la acromegalia, constituye un nuevo agente farmacológico interesante, particularmente para los acromegálicos que no mejoran con análogos de somatostatina.

PROLACTINA

La prolactina, miembro de la familia de somatotropina, guarda relación estructural con la hormona de crecimiento y el lactógeno placentario (cuadro 55-1). La prolactina humana es una proteína de 23 000 daltones con 199 aminoácidos y tres uniones disulfuro intramoleculares. Es sintetizada por neuronas lactotropas en la adenohipófisis y parte de la prolactina secretada es glucosilada en el sitio de un solo residuo asparagínico. En la circulación, también se identifican las formas dimérica y polimérica de la prolactina y también los productos de degradación de 16 000 y 18 000 daltones; no se conoce la importancia biológica de estas formas diferentes.

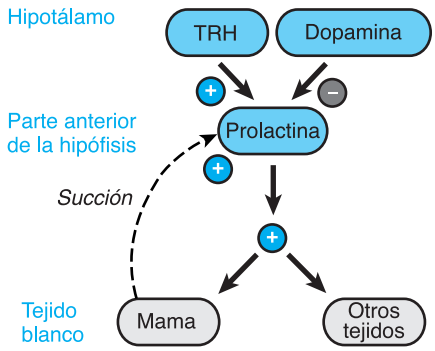


Figura 55-5. ***Secreción de prolactina y acciones de la misma.*** La prolactina es la única hormona de la parte anterior de la hipófisis para la cual no se ha identificado un factor liberador estimulante único. Sin embargo, la hormona liberadora de tirotropina (TRH) puede estimular la liberación de prolactina, y la dopamina puede inhibirla. La prolactina afecta la lactación y las funciones de la reproducción, pero también tiene efectos variados sobre otros tejidos. La prolactina no se encuentra bajo control por retroalimentación por hormonas periféricas, pero su secreción es inducida por la succión (*véanse* más detalles en el texto).

Secreción

La síntesis y la secreción de prolactina en la hipófisis del feto comienzan en la quinta semana de la gestación. Poco después del nacimiento disminuyen los niveles séricos de la hormona; permanecen bajos durante toda la vida en los varones normales, pero aumentan un poco en las mujeres con ciclos menstruales normales. Los niveles de prolactina aumentan sobremanera en el embarazo, y llegan a un máximo en el término de la gestación para después disminuir, salvo que la madre amamante a su hijo. La succión por parte del pequeño o la manipulación de las mamas en las mujeres que amamantan estimulan los niveles circulantes de prolactina, que en término de 30 min de las maniobras mencionadas aumentan 10 a 100 veces. La respuesta es transmitida desde la mama al hipotálamo *a través de* la médula espinal y el haz prosencefálico mediano, y es un mecanismo diferente de la "bajada" de la leche que es mediada por la liberación de oxitocina en la neurohipófisis. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la succión induce la secreción de prolactina, pero entraña una menor secreción de dopamina por las neuronas tuberoinfundibulares y quizá una mayor liberación de factores que estimulan la secreción de prolactina (*véase* más adelante en este capítulo). La respuesta a la succión se torna menos intensa después de meses de amamantamiento y al final las concentraciones de prolactina disminuyen a los niveles que había antes de la gestación.

La prolactina detectada en la sangre materna y fetal se origina a partir de las hipófisis de la madre y el feto, respectivamente. La prolactina también se sintetiza en las células deciduales cerca del final de la fase luteínica del ciclo menstrual, y en etapas tempranas del embarazo; esta última fuente es la causa de las cifras muy altas de prolactina en el líquido amniótico durante el primer trimestre.

Muchos de los factores fisiológicos que influyen sobre la secreción de prolactina son similares a los que afectan la secreción de GH. Así, el sueño, el estrés, la hipoglucemia, ejercicio y estrógenos, aumentan la secreción de ambas hormonas.

La prolactina, a semejanza de otras hormonas adenohipofisarias, es secretada con un ritmo pulsátil. Entre tales hormonas, ella tiene la peculiaridad de que la regulación hipotalámica de su secreción es predominantemente inhibidora. El principal regulador de la secreción de prolactina es la dopamina, que se libera por neuronas tuberoinfundibulares e interactúa con el receptor D_2 sobre células lactotropas para inhibir la secreción de prolactina (fig. 55-5). Se han descrito diversos factores liberadores de prolactina putativos, entre ellos TRH, péptido intestinal vasoactivo, péptido liberador de prolactina y péptido hipofisario activador de la adenililciclasa (*pituitary adenylyl cyclase-activating peptide*, PACAP), pero no están claras sus funciones fisiológicas. En ciertos estados fisiopatológicos, como hipotiroidismo primario grave, las concentraciones persistentemente altas de TRH pueden inducir hiperprolactinemia y galactorrea.

Bases moleculares y celulares de la acción de la prolactina

Los efectos de la prolactina son producto de interacciones con receptores específicos distribuidos ampliamente en diversos tipos de células en el interior de innumerables tejidos (Goffin *et al.*, 2002). El receptor de prolactina es codificado por un solo gen en el cromosoma 5. El corte y empalme alternativos de tal gen hace que surjan múltiples formas del receptor, incluida una corta de 310 aminoácidos, otra larga de 610 aminoácidos y una intermedia de 412 aminoácidos. Además, en la circulación se detectan formas solubles que corresponden al dominio extracelular del receptor. El receptor prolactínico ligado a la membrana guarda relación estructural con receptores de hormona de crecimiento y de algunas citocinas, y utiliza mecanismos semejantes de envío de señales. A semejanza del receptor de GH, el de prolactina no posee actividad intrínseca de tirosincinasa; la prolactina induce un cambio de conformación que culmina en el reclutamiento y la activación de cinasas JAK (fig. 55-3). A su vez, la cinasa JAK2 activada induce la fosforilación, la dimerización y la translocación nuclear del factor de transcripción STAT5. A diferencia de GH y lactógeno placentario humanos que se ligan al receptor prolactínico y que son lactogénicos, la prolactina se liga específicamente a su receptor y no posee actividad somatotrópica (similar a la de GH).

Efectos fisiológicos de la prolactina

Diversas hormonas como estrógenos, progesterona, lactógeno placentario y somatotropina estimulan el desarrollo de las mamas y las preparan para la producción de leche (lactancia). La prolactina, al actuar *a través de* receptores homónimos, interviene importantemente para inducir el crecimiento y la diferenciación del epitelio canalicular y lobuloalveolar

y es esencial para la generación de leche. Los genes por los cuales ella induce el desarrollo mamario comprenden los que codifican las proteínas lácteas (como caseínas); los que son importantes para la estructura intracelular (como queratinas), genes importantes para la comunicación intercelular (como la anfirregulina y Wnt4) y los componentes de la matriz extracelular (como laminina y colágeno).

Los receptores de prolactina aparecen en sitios diversos como hipotálamo, hígado, testículos, ovarios, próstata y sistema inmunitario, y ello ha hecho que se plantee la hipótesis de que la hormona desempeña múltiples funciones fuera de la mama. Sin embargo, no se han definido con exactitud sus efectos fisiológicos en los sitios comentados. Por ejemplo, un cúmulo importante de datos sugiere que la prolactina estimula la función inmunitaria por medio de efectos de múltiples tipos celulares; sin embargo, los ratones "manipulados" génicamente que no tienen prolactina ni su receptor no presentan inmunodeficiencias ni enfermedades autoinmunitarias. Por esta razón, algunos investigadores han planteado que la prolactina modula la función inmunitaria durante etapas de estrés y no en circunstancias normales.

Fármacos usados para tratar síndromes de exceso de prolactina

La prolactina no tiene usos terapéuticos. La hiperprolactinemia es una anormalidad endocrina que se observa con relativa frecuencia y que puede depender de enfermedades hipotalámicas o hipofisarias que interfieren con el aporte de señales dopaminérgicas inhibidoras, insuficiencia renal, hipotiroidismo primario relacionado con aumento de las concentraciones de TRH, y de tratamiento con antagonistas de los receptores de dopamina. Con mayor frecuencia, la hiperprolactinemia se origina por adenomas hipofisarios que secretan prolactina, sean microadenomas o macroadenomas. Las manifestaciones del exceso de prolactina en mujeres comprenden galactorrea, amenorrea e infertilidad. En varones, la hiperprolactinemia causa pérdida de la libido, impotencia y esterilidad.

Las opciones terapéuticas para pacientes con prolactinomas comprenden intervención quirúrgica transesfenoidal, radioterapia y tratamiento con agonistas de receptores de dopamina que suprimen la producción de prolactina *por medio de* los receptores de dopamina D_2. En tanto las tasas de curación quirúrgica iniciales son de sólo 50 a 70% en presencia de microadenomas, y de 30% cuando hay macroadenomas, la mayoría de los pacientes con prolactinomas a la postre requiere farmacoterapia. Así, los agonistas de los receptores de la dopamina se han convertido en el mejor tratamiento inicial para muchos enfermos (Molitch, 2002a). Estos fármacos por lo general disminuyen tanto la secreción de prolactina como el tamaño del adenoma, lo que disminuye las anormalidades endocrinas, así como los síntomas neurológicos causados de manera directa por el adenoma (incluso déficit de los campos visuales).

Bromocriptina. La *bromocriptina* (PARLODEL) es el agonista de los receptores de dopamina contra el cual se comparan los fármacos más nuevos. Es un alcaloide semisintético del cornezuelo de centeno, que interactúa con receptores de dopamina D_2 para inhibir la liberación de prolactina tanto espontánea como inducida por hormona liberadora de tirotropina (TRH); en menor grado, también activa a los receptores de dopamina D_1. La bromocriptina normaliza la concentración de prolactina en 70 a 80% de los pacientes con prolactinomas, y disminuye el tamaño de la neoplasia en más de 50% de los enfermos, incluso aquellos con macroadenomas. Cabe señalar que la bromocriptina no cura el adenoma subyacente, y que la hiperprolactinemia y el crecimiento de la neoplasia típicamente recurren cuando cesa el tratamiento.

Los efectos adversos frecuentes de la bromocriptina comprenden náuseas y vómitos, cefalea e hipotensión postural, particularmente en los comienzos de su administración. Reacciones menos frecuentes comprenden congestión nasal, vasoespasmo digital y alteraciones del sistema nervioso central (SNC) como psicosis, alucinaciones, pesadillas o insomnio. Las reacciones adversas mencionadas se pueden disminuir si se comienza la posología con una dosis pequeña (1.25 mg) administrada a la hora de acostarse, con un bocadillo. Después de una semana cabe agregar una dosis matinal de 1.25 mg. Si persisten los síntomas o subsisten elevados los niveles de prolactina sérica, se puede aumentar poco a poco la dosis cada tres a siete días hasta 5 mg dos veces al día o 2.5 mg tres veces al día, según lo tolere el enfermo. Las personas suelen desarrollar tolerancia a los efectos adversos de la bromocriptina; quienes no reaccionan a ella o presentan efectos adversos rebeldes mejoran con un agonista dopamínico diferente. Se absorbe una fracción grande de la bromocriptina ingerida, pero sólo 7% de la dosis llega a la circulación general, por la intensa extracción y el metabolismo extenso de primer paso por el hígado. Además, la semivida de eliminación del fármaco es relativamente breve (2 a 8 h). Para evitar la necesidad de administración frecuente fuera de Estados Unidos se cuenta con una forma ingerible de liberación lenta. Se puede administrar por vía intravaginal (2.5 mg una vez al día) y según notificaciones, con tal vía son menores los efectos adversos de vías gastrointestinales. En concentraciones más altas se utiliza en el tratamiento de la acromegalia, como previamente fue destacado, y en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se utilizan concentraciones todavía mayores. Se ha creado una forma parenteral de larga acción incorporada en microesferas biodegradables (PARLODELLAR), pero no se le distribuye en Estados Unidos. En las investigaciones clínicas, el fármaco ha originado resultados similares a los obtenidos con la bromocriptina oral.

Pergolida. La *pergolida* (PERMAX), un derivado del cornezuelo de centeno aprobado por la FDA para la terapéutica de enfermedad de Parkinson, también se utiliza para tratar padecimientos no incluidos en las recomendaciones del fabricante, por ejemplo, hiperprolactinemia. Si el costo del tratamiento es una consideración importante, la pergolida es el agonista de los receptores de dopamina más económico disponible. Induce muchos de los mismos efectos secundarios generados por la bromocriptina, pero puede administrarse una vez al día; se inicia con 0.025 mg al acostarse y se aumenta de manera gradual hasta una dosis diaria máxima de 0.5 miligramos.

Cabergolina. La cabergolina (DOSTINEX) es un derivado del cornezuelo de centeno con una semivida más larga (unas 65 h), y afinidad y selectividad mayores por el receptor D_2 (unas cuatro veces más potente), que las de la bromocriptina. En Estados Unidos ha recibido aprobación por parte de la FDA para tratar la hiperprolactinemia y muy probablemente intervendrá con frecuencia cada vez mayor en el tratamiento de dicho síndrome. En comparación con la bromocriptina, la cabergolina muestra una tendencia mucho menor a inducir náuseas, aunque puede causar hipotensión y mareos. En algunas investigaciones en seres humanos ha sido más eficaz que la bromocriptina para disminuir los niveles de prolactina sérica en hiperprolactinémicas, aunque tal efecto pudiera traducir un mayor cumplimiento de órdenes terapéuticas, por la disminución de efectos adversos. La terapia se comienza con una dosis de 0.25 mg dos veces por semana, o 0.5 mg una vez por semana. Si permanecen

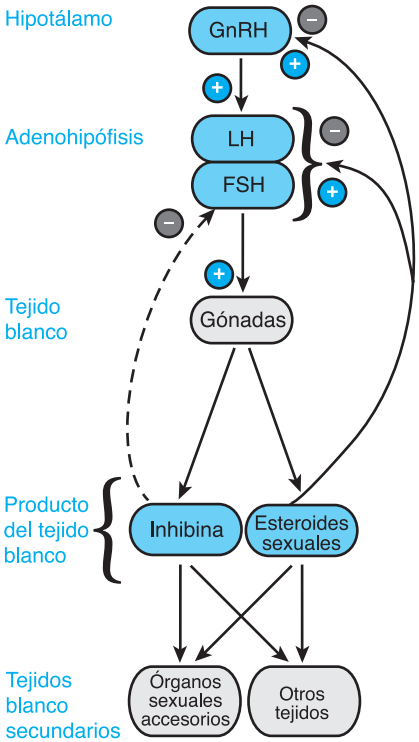


Figura 55-6. ***El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.*** Un factor liberador hipotalámico único, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), controla la síntesis de ambas gonadotropinas (LH y FSH), y la liberación de las mismas, en varones y mujeres. Las hormonas esteroides gonadales (andrógenos, estrógenos y progesterona) causan inhibición por retroalimentación al nivel de la hipófisis y el hipotálamo. El aumento repentino preovulatorio de la secreción de estrógenos también puede ejercer un efecto estimulante al nivel de la hipófisis y el hipotálamo. La inhibina, una hormona polipeptídica producida por las gónadas, inhibe de manera específica la producción de FSH por la hipófisis.

altos los niveles séricos de prolactina, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 1.5 a 2 mg dos o tres veces por semana, según las tolere el paciente; sin embargo no debe aumentarse la dosificación a más de una vez cada cuatro semanas.

Quinagólido. El *quinagólido* (NORPROLAC) es un agonista dopamínico D_2 no obtenido del cornezuelo, con una semivida de 22 h. Se administra una vez al día en dosis de 0.1 a 0.5 mg/día. No ha recibido la aprobación de la FDA, pero se ha usado extensamente en Europa.

Las mujeres con prolactinomas, que desean embarazarse, constituyen un subgrupo especial de pacientes con hiperprolactinemia. En estas circunstancias, la seguridad de la administración de un fármaco durante el embarazo es una consideración importante. La bromocriptina, la cabergolina y el quinagólido inducen la ovulación y permiten que la mayoría de las pacientes con prolactinomas queden embarazadas sin efectos nocivos manifiestos sobre la gestación o el desarrollo fetal. Sin embargo, la experiencia con la cabergolina y el quinagólido es mucho menos extensa que con la bromocriptina. Por ende, se recomienda esta última como el tratamiento de primera línea en dichas circunstancias, aunque es posible que la opinión cambie cuando se tenga más experiencia con la cabergolina o el quinagólido.

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA Y HORMONAS GONADOTRÓPICAS

Las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) recibieron su nombre inicialmente por sus acciones en el ovario; más tarde se identificaron sus acciones en el aparato reproductor del varón. Las dos hormonas hipofisarias mencionadas, junto con la gonadotropina coriónica humana (hCG), una hormona placentaria afín, han sido clasificadas en forma global como hormonas gonadotrópicas, por sus acciones en las gónadas (cuadro 55-1). La regulación de la secreción de gonadotropina se describe en detalle en los capítulos 57 y 58. La LH y la FSH se sintetizan y se secretan en los gonadotropos, que constituyen alrededor de 20% de las células que secretan hormona en la adenohipófisis. La hCG (que sólo se produce en primates y caballos) se sintetiza en las células del sincitiotrofoblasto de la placenta. La producción de gonadotropina hipofisaria es estimulada por la GnRH y la regulan más los efectos de retroalimentación de las hormonas gonadales (fig. 55-6; *véase también* fig. 57-2).

Regulación de la liberación de GnRH. La hormona liberadora de gonadotropina es un decapéptido que muestra bloqueo en las terminaciones amino y carboxilo (cuadro 55-2) y proviene de la segregación proteolítica de un péptido precursor, de 92 aminoácidos. La liberación de dicha hormona es intermitente y regida por un generador de "pulsos" nerviosos en la porción mediobasal del hipotálamo, predominantemente en el núcleo arqueado, que controla la frecuencia y amplitud de la liberación comentada. El generador de pulsos de GnRH se activa a finales de la vida fetal y durante un año después del nacimiento, aproximadamente, pero después de ese lapso disminuye sobremanera, quizá como consecuencia de la inhibición por parte del SNC. Poco antes de la pubertad disminuye la inhibición mencionada y aumenta la amplitud y la frecuencia de los pulsos de GnRH, particularmente durante el sueño. Conforme avanza la pubertad, la amplitud y la frecuencia de los pulsos mencionados aumentan todavía más, hasta que se alcanza el perfil normal del adulto. La liberación intermitente de GnRH es crucial para la síntesis y liberación adecuadas de las gonadotropinas; la administración continua de GnRH lleva a desensibilización y disminución en el número de receptores de la hormona en las neuronas gonadotropas de la hipófisis. Esta "regulación sustractiva" es decir, disminución del número de receptores, forma la base del uso de análogos de GnRH por largo tiempo en seres humanos, para suprimir la secreción de gonadotropina (*véase* más adelante en este capítulo).

Bases moleculares y celulares de la acción de GnRH. La GnRH envía señales a través de un receptor específico acoplado a la proteína G en neuronas gonadotropas, que activa $G_{q/11}$ y estimula la vía de PLC-IP_3-Ca^{2+} [fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC)-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3)-calcio] (*véase* cap. 1), con lo que aumenta

Cuadro 55-2

Estructuras de GnRH y análogos de decapéptidos de GnRH

RESIDUO AMINOÁCIDO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	VÍA Y PRESENTACIÓN
Agonistas											
GnRH (FACTREL, LUTREPULSE)	PyroGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	$Gly\text{-}NH_2$	IV, SC
Leuprorrelina (LUPRON, ELIGARD, VIADUR)	—	—	—	—	—	D-Leu	—	—	Pro-NHEt		IM, SC, depósito
Buserrelina (SUPREFACT)	—	—	—	—	—	D-Ser(tBu)	—	—	Pro-NHEt		SC, IN
Nafarrelina (SYNAREL)	—	—	—	—	—	D-Nal	—	—	—	$Gly\text{-}NH_2$	IN
Deslorrelina	—	—	—	—	—	D-Trp	—	—	Pro-NHEt		SC, IM, depósito
Histrelina (SUPPRELIN)	—	—	—	—	—	D-His(ImBzl)	—	—	Pro-NHEt		SC
Triptorrelina (TRELSTAR DEPOT, LA)	—	—	—	—	—	D-Trp	—	—	—	$Gly\text{-}NH_2$	IM
Goserrelina (ZOLADEX)	—	—	—	—	—	D-Ser(tBu)	—	—	—	$AzGly\text{-}NH_2$	Implante SC
Antagonistas											
Cetrorrelix (CETROTIDE)	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	—	—	D-Cit	—	—	—	$D\text{-}Ala\text{-}NH_2$	SC
Ganirrelix (ANTAGON)	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	—	—	D-hArg(Et)$_2$	—	D-hArg(Et)$_2$	—	$D\text{-}Ala\text{-}NH_2$	SC
Abarrelix (PLENAXIS)	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	—	Tyr(N-Me)	D-Asn	—	Lys(iPr)	—	$D\text{-}Ala\text{-}NH_2$	SC, depósito

ABREVIATURAS: Ac, acetilo; $EtNH_2$, *N*-etilamida; tBu, butilo t; D-Nal, 3-(2-naftil)-D-alanilo; ImBzl, imidobenzilo; Cpa, clorofenilalanilo *(clorophenylalanyl);* Pal, 3-piridilalanilo; AzGly, azaglicilo; hArg(Et)$_2$, homoarginina de etilo; IV, intravenosa; SC, subcutáneo; IN, intranasal, IM, intramuscular.

la síntesis y la secreción de LH y FSH. El AMP cíclico no constituye el principal mediador de la acción de GnRH, pero la unión de esta última hormona a su receptor también intensifica la actividad de adenililciclasa. Los receptores de GnRH aparecen también en los ovarios y los testículos, órganos en que no se ha identificado su importancia fisiológica.

Otros reguladores de la producción de gonadotropina. Los esteroides gonadales regulan la producción de gonadotropina (al nivel tanto de la hipófisis como del hipotálamo), pero predominan los efectos sobre el hipotálamo. Los efectos de retroalimentación de esteroides gonadales dependen del tiempo, la dosificación y el género. En mujeres, las concentraciones bajas de estradiol y progesterona inhiben la producción de gonadotropina, en gran parte por medio de acción opioide sobre el generador de impulsos neural que controla la producción de GnRH. Las concentraciones más altas y más sostenidas de estradiol tienen efectos de retroalimentación positivos que finalmente dan por resultado el aumento repentino de la secreción de gonadotropina que precede a la ovulación. En varones, la testosterona inhibe la producción de gonadotropina, en parte *por medio de* acciones directas, y en parte después de su metabolismo hacia estradiol.

La producción de gonadotropina también es regulada por las *inhibinas*, que son miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas secretadas que "se dedican al envío de señales". Las inhibinas son sintetizadas por las células de granulosa de los ovarios y por las células de Sertoli en los testículos, en reacción a las gonadotropinas y factores de crecimiento locales. Actúan de manera directa en la hipófisis para inhibir la secreción de FSH sin afectar la de hormona luteinizante.

Bases moleculares y celulares de la acción de gonadotropinas

Las gonadotropinas (LH, FSH y hCG), junto con la hormona tiroestimulante (TSH) constituyen la familia glucoproteínica de hormonas hipofisarias. Cada hormona es un heterodímero glucosilado que contiene como elemento común una subunidad α y como elemento diferente una subunidad β que le confiere especificidad de acción. Entre las subunidades β de dicha familia, la de hCG es la más diferente, porque contiene una extensión de 30 aminoácidos en la terminación carboxilo y además otros residuos carbohidrato adicionales. Los residuos carbohidrato en las gonadotropinas intervienen en la transducción de señales a nivel de los receptores gonadotropínicos y también influyen en la rapidez de eliminación o captación de las gonadotropinas desde la circulación y su semivida sérica; la semivida más larga de hCG posee alguna importancia clínica para su empleo en tecnologías de reproducción asistida (*véase* más adelante en este capítulo).

Las acciones de LH y hCG son mediadas por el receptor de LH, en tanto que las de FSH las media el receptor de FSH. Ambos receptores acoplados a proteína G tienen grandes dominios extracelulares glucosilados que contribuyen a su afinidad y especificidad por sus ligandos. Los receptores de FSH y LH se acoplan a G_s para activar la vía del cAMP-adenililciclasa. Si son mayores las concentraciones de ligandos, los receptores gonadotropínicos ocupados por agonistas también activan la vía de envío de señales de proteincinasa C y calcio *a través de* los efectos mediados por G_q en PLCβ. Prácticamente la mayor parte de las acciones de las gonadotropinas (quizá todas) pueden ser remedadas por los análogos de AMP cíclico, y por tal razón, no se ha identificado la participación fisiológica precisa del calcio y la proteincinasa C en las acciones de gonadotropinas.

Efectos fisiológicos de las gonadotropinas

En varones, la LH actúa sobre las células de Leydig testiculares para estimular la síntesis nueva de andrógenos, de manera primaria testosterona, a partir de colesterol. Esta última se requiere para la gametogénesis dentro de los túbulos seminíferos, y para la conservación de la libido y de las características sexuales secundarias (*véase* cap. 58). La FSH actúa sobre las células de Sertoli para estimular la producción de proteínas y nutrimentos necesarios para la maduración de los espermatozoides, lo que apoya de manera indirecta la maduración de células germinales.

Las acciones de la FSH y de la LH en mujeres son más complicadas que las que se observan en varones. La FSH estimula el crecimiento de folículos ováricos en desarrollo, e induce la expresión de receptores de LH en células tanto de la teca como de la granulosa. La FSH también regula la actividad de aromatasa en células de la granulosa, lo que estimula la producción de 17β-estradiol. La LH actúa sobre las células de la teca para estimular de nuevo la síntesis de androstendiona, el principal precursor del 17β-estradiol ovárico en mujeres premenopáusicas (*véase* fig. 57-1). También se requiere LH para la rotura del folículo dominante durante la ovulación, y para la síntesis de progesterona por el cuerpo amarillo.

Las mutaciones en los genes que codifican las subunidades de gonadotropina o sus receptores "emparentados y similares" frenan el desarrollo sexual y entorpecen la reproducción (Achermann y Jameson, 1999). Las mujeres con mutaciones de la FSHβ, o del receptor de la misma, se presentan en clínica con amenorrea primaria, infecundidad y falta de desarrollo mamario. El procedimiento histológico revela folículos ováricos que no maduran y falta de cuerpos amarillos. En varones, las mutaciones de la FSHβ o del receptor de FSH se relacionan con decremento del tamaño de los testículos, y con oligospermia, aunque varios sujetos han sido fecundos.

En una persona de 46 años, con fórmula cromosómica XY, hipoplasia de células de Leydig, ausencia de pubertad espontánea y esterilidad, se ha señalado una mutación inactivante de LHβ. Los genitales externos estaban masculinizados, lo cual sugirió que la producción de andrógeno *in utero* era estimulada por hCG. A diferencia de ello, las mutaciones del receptor de LH, al parecer con pérdida completa de la función, originaron la aparición de fenotipos que variaban desde el hipogonadismo masculino hasta la inversión de sexos masculino/femenino de genitales externos y la incapacidad de iniciar la pubertad. Posiblemente la pérdida del receptor LH hizo que se perdiera en forma combinada la reactividad a las señales enviadas por hCG y LH *in utero*, lo que evitó la virilización de los genitales externos. Las mujeres con mutaciones del receptor de LH con inactivación homozigota tienen como cuadro característico

amenorrea primaria u oligomenorrea e infecundidad y en la exploración histológica poseen ovarios quísticos.

Las mutaciones que activan en forma constitutiva el receptor de LH originan un síndrome dominante autosómico de pubertad temprana en varones, cuadro llamado testotoxicosis. La producción excesiva de testosterona antes de que comience la pubertad verdadera induce la virilización por un mecanismo independiente de la hormona luteinizante. Se ha vinculado con tumores testiculares familiares a un subgrupo de tales mutaciones del receptor LH que también activan la vía de fosfoinosítido.

USOS CLÍNICOS DE GNRH

Como se ilustra en el cuadro 55-2, se han sintetizado varios análogos de la GnRH útiles en clínica. Éstos comprenden GnRH sintética (gonadorrelina) y análogos de la GnRH que contienen sustituciones en la posición 6, que protegen contra proteólisis, y sustituciones en el C terminal que mejoran la afinidad de unión a receptor. Los análogos muestran potencia aumentada y duración de acción prolongada en comparación con la GnRH, que tiene una semivida de alrededor de 2 a 4 minutos.

Se han sintetizado antagonistas puros de GnRH que no ocasionan el incremento inicial de la secreción de gonadotropina que surge cuando se usan los agonistas de GnRH de larga acción para "minusregular" la secreción de gonadotropina (disminución de la misma). Los antagonistas usados hoy día desencadenan menos manifestaciones de la liberación local y sistémica de histamina, lo cual retrasó la síntesis de los compuestos más tempranos para empleo en seres humanos.

Empleo diagnóstico de GnRH. La GnRH sintética (*clorhidrato de gonadorrelina;* FACTREL) se expende con fines diagnósticos, para diferenciar entre los defectos hipofisarios y los hipotalámicos en personas con hipogonadismo hipogonadotrópico. Después de extraer una muestra de sangre para medir la cifra de LH "inicial", se aplica por vía subcutánea o intravenosa una sola dosis de 100 µg de GnRH y se miden los niveles de LH séricos en las 2 h siguientes (a los 15, 30, 45, 60 y 120 min después de la inyección). La respuesta de LH normal a más de 10 mUI/ml denota la presencia de neuronas gonadotropas funcionales en hipófisis y la exposición previa a GnRH. En la medida en que la ausencia antigua de GnRH puede hacer que disminuya la reactividad de las células gonadotropas por lo demás normales, la ausencia de una respuesta no siempre denota enfermedad intrínseca de la tiroides. Por tal razón, algunos expertos recomiendan utilizar múltiples dosis de GnRH, en un intento de recuperar la reactividad de las neuronas gonadotropas. El método de estimulación con GnRH se usa también para dilucidar si una persona con pubertad precoz tendrá pubertad de este tipo de origen central (dependiente de GnRH) o periférica (independiente de GnRH). El incremento del nivel plasmático de LH (inducido por GnRH) que exceda de 10 mUI/ml en varoncitos o 7 mUI/ml en niñas denota pubertad precoz verdadera y no un cuadro independiente de GnRH. Ante los problemas intermitentes con la distribución comercial de gonadorrelina, algunos expertos han utilizado agonistas de GnRH con indicaciones no incluidas entre las que señala el fabricante, como agente estimulante para la evaluación diagnóstica.

Usos terapéuticos de GnRH

Tratamiento de la esterilidad. Hasta fecha reciente se utilizaba GnRH sintética (*acetato de gonadorrelina*, LUTREPULSE) para tratar a personas con trastornos de la reproducción como consecuencia de alteraciones en la secreción o por deficiencia de GnRH. En mujeres se aplicaba por vía intravenosa o subcutánea, con una bomba, en pulsos que remedaban un ciclo fisiológico con una dosis inicial de 2.5 µg por pulso cada 120 min. Si es necesario, la dosis se aumenta a 10 a 20 µg por pulso hasta inducir la ovulación. Las ventajas respecto a la gonadotropina administrada (*véase* más adelante en este capítulo) incluían un menor riesgo de embarazos múltiples y una menor necesidad de medir en forma seriada los niveles de estrógeno en plasma o el tamaño del folículo por medio de ultrasonografía de ovarios. Los efectos adversos por lo común eran mínimos y el más frecuente era la irritación local por el dispositivo de venoclisis. En mujeres, se podían obtener niveles normales de esteroides ováricos ("de los ciclos menstruales") y ello culminaba en ovulación y menstruación. El régimen mencionado, por su complejidad, se podía aplicar solamente en centros especializados de endocrinología de la reproducción. En 2003 el fabricante estadounidense interrumpió la producción y no se dispone más de hormona liberadora de gonadotropina.

Se han utilizado dos antagonistas de GnRH, el *ganirrelix* (ANTAGON) y el *cetrorrelix* (CETROTIDE) (cuadro 55-2) para suprimir el incremento cíclico de LH y con ello evitar la luteinización folicular prematura, en protocolos de estimulación ovárica que son parte de técnicas de reproducción asistida. El antagonista de GnRH se administra en la fase folicular (llamado "el protocolo breve") o en la fase mesoluteínica (denomina el "protocolo largo") junto con gonadotropinas, para inducir la maduración folicular (*véase* más adelante en este capítulo). Como paso siguiente se induce la ovulación con hCG o LH. Los antagonistas de GnRH, al no originar la estimulación inicial de la secreción de gonadotropina que se obtiene con los agonistas de dicha hormona, generan un efecto más rápido y hay mayor posibilidad de que en tales situaciones terminen por ser los fármacos preferidos.

Supresión de la secreción de gonadotropina. Como se mencionó, los análogos de la GnRH de acción prolongada a la postre desensibilizan las vías de emisión de señales desencadenadas por receptor de GnRH, lo que inhibe de modo notorio la secreción de gonadotropina y disminuye la producción de esteroides gonadales. Esta castración farmacológica ha resultado muy útil en trastornos que muestran respuesta a disminuciones de los esteroides gonadales. Una indicación clara para este tratamiento es en niños con pubertad precoz dependiente de GnRH, cuya maduración sexual prematura puede suspenderse, con efectos secundarios mínimos, mediante administración crónica de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

Los agonistas de GnRH de larga acción se utilizan como productos paliativos de los cánceres hormonorreactivos (como los de próstata o mama), por lo común junto con agentes que bloquean la biosíntesis de esteroides o su acción, para evitar incrementos transitorios en los niveles hormonales (*véase* cap. 51). No incrementan transitoriamente la producción de esteroides sexuales, razón por la cual también se ha distribuido una presentación de un antagonista de GnRH de liberación extendida, el *abarrelix* (PLANAXIS) para uso en

varones con cáncer prostático en quienes cualquier estímulo para la proliferación tumoral pudiera acompañarse de consecuencias adversas graves (como en individuos con metástasis de médula espinal en quienes la mayor proliferación tumoral podría culminar en parálisis). Los agonistas de GnRH también se utilizan para suprimir cuadros esteroidorreactivos como endometriosis, leiomiomas uterinos y porfiria intermitente aguda. Cabe utilizar por vía subcutánea o intramuscular cada mes o cada tres meses los preparados de depósito de *goserrelina* (ZOLADEX), *leuprorrelina* (LUPRON, DEPOT, ELEGARD) o *triptorrelina* (TRELSTAR LA) en las situaciones mencionadas y pueden tener utilidad particular en la castración farmacológica en trastornos como la parafilia, en que existen problemas con el cumplimiento terapéutico estricto por parte del paciente.

Por lo común los agonistas de larga acción son tolerados de modo satisfactorio y sus efectos adversos son los que cabría anticipar cuando se inhibe la esteroidogénesis gonadal (como bochorno, sequedad y atrofia vaginales y menor densidad ósea). Ante los efectos mencionados, la administración en enfermedades que no amenazan la vida, como la endometriosis o los leiomiomas uterinos, por lo común se circunscribe a seis meses, salvo que se incorporen al régimen medidas de "refuerzo" como estrógenos, progestágenos, o ambos. Además de tales efectos predecibles, el uso de abarrelix se ha acompañado de una incidencia notable de reacciones de hipersensibilidad y no se ha precisado su utilidad terapéutica. Por razones de inocuidad, la distribución del fármaco se circunscribe a médicos incluidos en un programa de farmacoterapia que controla el fabricante.

Usos clínicos de las gonadotropinas

Las gonadotropinas se han utilizado cada vez más en la endocrinología de la reproducción. En consecuencia, para uso en humanos se cuenta con diversas presentaciones.

Aplicaciones diagnósticas de las gonadotropinas

Diagnóstico de embarazo. Durante la gestación hay cantidades importantes de hCG tanto en el torrente sanguíneo como en la orina maternos, y pueden detectarse en estudios inmunitarios con antisueros contra su subunidad β única. Este es el fundamento de los equipos comerciales para detección de embarazo, que valoran de manera cualitativa la presencia o ausencia de hCG en la orina. Tales productos, que ofrecen un medio rápido y sin penetración corporal para detectar embarazo en el transcurso de algunos días después de la primera ausencia de periodo menstrual, se encuentran ampliamente disponibles sin una prescripción.

Por medio de inmunoensayos se hacen cuantificaciones de las concentraciones plasmáticas de hCG; en forma típica, se emplean tales procedimientos para valorar si evoluciona de manera normal o no un embarazo o para detectar la presencia de un embarazo ectópico, mola hidatiforme o coriocarcinoma. También se les utiliza para valorar en forma seriada la respuesta terapéutica de cánceres como serían los tumores de células germinales, que secretan gonadotropina coriónica humana.

Fecha y momento de la ovulación. La ovulación surge en promedio 36 h después de comenzar el incremento en el nivel de hormona luteinizante (10 a 12 h después del punto máximo de dicha hormona). Por consiguiente, cabe utilizar para conocer anticipadamente la fecha y momento de ovulación, las concentraciones de LH en orina. Se cuenta con "estuches" adquiridos sin receta que utilizan anticuerpos específicos contra LH y así se obtiene una semicuantificación de los niveles de dicha hormona en la orina. Los niveles comentados se miden cada 12 a 24 h, y se comienza entre los días 10 y 12 del ciclo menstrual (en el supuesto de que el ciclo ocurre en 28 días), para detectar el incremento de LH y con ello estimar la fecha y el momento de la ovulación. Las estimaciones en cuestión facilitan la "calendarización" del coito para lograr el embarazo.

Diagnóstico diferencial de enfermedades del sistema reproductor masculino y femenino. Las mediciones de las cifras plasmáticas de LH y FSH, según se determinan mediante radioinmunovaloraciones cuantitativas específicas para subunidad β, son útiles en el diagnóstico de varios trastornos de la reproducción. Las concentraciones bajas o indetectables de LH y FSH son indicativas de hipogonadismo hipogonadotrópico, y sugieren enfermedad hipotalámica o hipofisaria, en tanto que las cifras altas de gonadotropinas sugieren enfermedades gonadales primarias. Por ende, en casos de amenorrea en mujeres o de retraso de la pubertad en varones y mujeres, las mediciones de las gonadotropinas plasmáticas pueden utilizarse para distinguir entre insuficiencia gonadal e insuficiencia hipotalámica-hipofisaria.

La concentración de FSH el día tres del ciclo menstrual es útil para valorar la fecundidad relativa. Una concentración de FSH $\geq$10 mUI/ml se relaciona con fecundidad reducida, incluso si una mujer tiene menstruaciones normales y predice una probabilidad menor de éxito de técnicas de reproducción asistida, como fecundación *in vitro*.

La hCG también se utiliza con fines diagnósticos para estimular la producción de testosterona y, así, valorar la función de las células de Leydig en varones con sospecha de insuficiencia de dichas células (p. ej., en presencia de pubertad tardía). Las concentraciones séricas de testosterona se valoran después de administrar inyecciones múltiples de hCG. Una respuesta de testosterona disminuida a la hCG indica insuficiencia de células de Leydig; una respuesta normal de testosterona sugiere un trastorno hipotalámico-hipofisario.

Aplicaciones terapéuticas de las gonadotropinas

Las gonadotropinas se obtienen por purificación de la orina de humanos o se preparan con tecnología de bioingeniería de DNA. Se han obtenido algunos preparados de gonadotro-

pinas de la orina. De la orina de las embarazadas se obtiene la *gonadotropina coriónica* (PREGNYL, NOVAREL, PROFASI, y otros), cuya acción remeda la de la hormona luteinizante. La orina de posmenopáusicas es la fuente de *menotropinas* (PERGONAL, REPRONEX), que contienen cantidades casi iguales de FSH y LH, y también otras proteínas de la orina. Por su poca pureza (relativamente) se administran por vía intramuscular las menotropinas para disminuir la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. La *urofolitropina* (uFSH; BRAVELLE) es una FSH muy purificada preparada por inmunoconcentración, con anticuerpos monoclonales y tiene la pureza suficiente para que se le administre por vía subcutánea.

Los preparados de gonadotropinas obtenidos por bioingeniería han tenido importancia cada vez mayor en la práctica clínica. La FSH recombinante (rFSH) se prepara al expresar los cDNA que codifican las subunidades α y β de FSH en líneas celulares de mamíferos y así se generan productos cuyo perfil de glucosilación remeda el de FSH producida por neuronas gonadotropas. Los dos preparados de rFSH distribuidos en el comercio (*folitropina* α [GONAL-F] y *folitropina* β [PUREGON, FOLLISTIM) difieren levemente en sus estructuras de carbohidratos; las dos presentan menos variabilidad de un lote a otro que los preparados purificados obtenidos de orina y se pueden administrar por vía subcutánea porque son mucho más puros. Los preparados obtenidos por bioingeniería son más caros que las hormonas naturales y no se han definido con precisión sus ventajas relativas (p. ej., eficacia, menor frecuencia de efectos adversos como la hiperestimulación de ovarios), a pesar de innumerables debates en las publicaciones.

También se han obtenido formas de hCG por bioingeniería (coriogonadotropina α; OVIDREL) y LH (LUVERIS, LHADI) y están en fase de investigación para tratar la infecundidad. En el supuesto de que sus razones de costo/beneficio sean adecuadas, es posible que tales preparados de gonadotropina obtenidos por bioingeniería asumirán importancia cada vez mayor en el futuro y tal vez sustituyan del todo a los preparados obtenidos de orina. Además, es posible que la tecnología de bioingeniería permita obtener mejores formas de gonadotropinas con semividas más largas o mayor eficacia en seres humanos.

Esterilidad de la mujer. La esterilidad (infertilidad) afecta en promedio a 10% de las parejas en edad de reproducción. Las gonadotropinas se utilizan en el tratamiento de la esterilidad, sea para inducir la ovulación o junto con técnica de reproducción asistida (Huirne *et al.,* 2004). La administración de gonadotropinas en los casos mencionados debe ser tarea únicamente de médicos expertos en el tratamiento de la esterilidad o de trastornos endocrinos. Las gonadotropinas, a pesar de que están indicadas más bien para inducir la ovulación en mujeres anovulatorias con hipogonadismo hipogonadotrópico con secuencia de disfunciones hipotalámicas o hipofisarias, también se usan para inducir la ovulación en aquellas con síndrome de ovario poliquístico que no reaccionan al citrato de clomifeno (*véase* cap. 57). Las gonadotropinas también se utilizan en mujeres estériles a pesar de tener ovulación normal, aunque típicamente se intenta en primer término la administración del citrato mencionado.

El objeto de inducir la ovulación en mujeres anovulatorias es estimular la formación y la ovulación de un solo folículo dominante. El típico régimen terapéutico incluye administrar 75 UI de FSH todos los días en un "protocolo gradual de dosis bajas"; dicha dosis se aplica todos los días hasta los días seis o siete del ciclo menstrual, después de lo cual se practica ultrasonografía transvaginal para evaluar el número y el tamaño de los folículos en desarrollo. De manera típica, los ultrasonogramas se hacen cada dos a tres días y se circunscriben a identificar folículos en fase intermedia. Los criterios utilizados varían con el centro, pero detectar un folículo que tenga más de 18 mm de diámetro denota que ha evolucionado adecuadamente el desarrollo folicular. Si se identifican tres o más folículos que tengan más de 16 mm, por lo común se interrumpe la administración de gonadotropina y se evita el embarazo por algún método de barrera anticonceptivo para disminuir la posibilidad de gestación múltiple o el síndrome de hiperestimulación de ovario ([*ovarian hyperstimulation syndrome,* OHSS]; *véase* más adelante en este capítulo). También son útiles las mediciones de los niveles de estradiol sérico. El objetivo en los niveles de estradiol varía de 500 a 1 500 pg/ml, y niveles más bajos denotan estimulación inadecuada de gonadotropinas y las cifras más altas conllevan un mayor peligro del síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). Si los datos de estudios de laboratorio denotan una menor respuesta ovárica, se puede aumentar la dosis de FSH en incrementos diarios de 37.5 UI hasta que se alcanzan límites máximos de 225 a 450 UI/día.

Para completar la maduración folicular e inducir la ovulación, un día después de aplicar la última dosis de FSH se aplican 5 000 a 10 000 UI de hCG. A pesar de las precauciones comentadas, la ovulación inducida por gonadotropina origina gestación múltiple incluso en 10 a 20% de los casos, por el desarrollo no fisiológico de varios folículos preovulatorios y la liberación de más de un óvulo.

La inducción por gonadotropina también se utiliza para la estimulación ovárica junto con la fecundación *in vitro* (in vitro *fertilization,* IVF) y la introducción intracitoplásmica de espermatozoides (*intracytoplasmic sperm injection,* ICSI). En dicha situación se administran dosis mayores de FSH (típicamente 225 UI/día) para inducir la maduración de múltiples folículos y así permitir la "obtención" de múltiples oocitos para IVF y transferencia intrauterina. En el protocolo "largo" más utilizado se administra FSH junto con un análogo de GnRH para evitar la ovulación prematura. Después de ese paso se administra hCG para inducir el desarrollo final de un ovocito (con dosis típicas de 5 000 a 10 000 UI del producto obtenido de la orina o 250 μg de hCG obtenida por bioingeniería) y como paso siguiente se obtienen los óvulos maduros de los folículos preovulatorios, entre 32 y 36 h después de haber administrado hCG. Los óvulos se recuperan a nivel transvaginal con orientación ultrasonográfica, se fecundan *in vitro* con espermatozoides (IVF) o por inyección de ellos (ICSI) para ser transferidos al útero (IVF) o con menor frecuencia, a las trompas de Falopio (transferencia de gametos al interior de las trompas). Con dichas estrategias, el mayor riesgo de una gestación múltiple depende del número de embriones que son transferidos en la mujer y por ello ha surgido una tendencia a disminuir el número de ellos que se transfieren, para así aminorar dicho riesgo.

Además del riesgo de partos múltiples y sus complicaciones acompañantes, el principal efecto secundario del tratamiento con gonadotropina es el OHSS. Este síndrome, que se cree depende de aumento de la secreción ovárica de una sustancia que incrementa la permeabilidad vascular, se caracteriza por acumulación rápida de líquido en la cavidad peritoneal, el tórax e incluso el pericardio. Los signos y síntomas comprenden dolor, distensión, o ambos, abdominales; náuseas y vómitos; diarrea; agrandamiento ovárico notorio; disnea, y oliguria. Las consecuencias del OHSS incluyen hipovolemia, anormalidades de electrólitos, acumulación anormal de líquido (p. ej., ascitis, derrames pleurales, hemoperitoneo), síndrome de dificultad respiratoria aguda, fenómenos tromboembólicos y disfunción hepática. Si se sospecha sobre bases clínicas que está en desarrollo un síndrome de OHSS o si los estudios corrientes de laboratorio indican la presencia de más de dos folículos que tienen más de 17 mm de diámetro o se identifica un nivel de estrógeno

mayor de 1 500 pg/ml, habrá que interrumpir la aplicación de hCG. Los datos clínicos sugieren que la inducción de la ovulación con un agonista de GnRH o LH obtenido por bioingeniería, cuya semivida es mucho más breve que la de hCG, pueden disminuir la incidencia del síndrome de hiperestimulación de ovario.

Además de OHSS, persiste el debate en cuanto a los posibles efectos nocivos de las gonadotropinas. Algunos estudios han sugerido que ellas se acompañan de un mayor peligro de cáncer ovárico, pero tal conclusión es objeto de controversia. En forma similar, a pesar de que han surgido pruebas de que la propia IVF puede acompañarse de sellado *(imprinting)* anormal, que agrava el peligro del síndrome de desarrollo como los de Angelman y Beckwith-Wiedemann (Gosden *et al.*, 2003), no hay pruebas de que las propias gonadotropinas incrementen el índice o número de anormalidades congénitas en productos nacidos después de la estimulación de ovocitos.

Esterilidad del varón. En varones con disminución de la fecundidad como consecuencia de deficiencia de gonadotropinas, éstas pueden establecer o restaurar la fecundidad. El tratamiento corriente, dado su precio alto y la aparición ocasional de resistencia a las gonadotropinas con su uso duradero, incluye inducir el desarrollo sexual con andrógenos y reservar las gonadotropinas hasta que se desea la fecundidad.

En forma típica se emprende el tratamiento con hCG (1 500 a 2 000 UI por vía intramuscular o subcutánea) tres veces por semana, hasta que los parámetros clínicos y el nivel de testosterona plasmática denotan la inducción completa de la esteroidogénesis. Después de tal etapa se disminuye la dosis de hCG a 2 000 UI dos veces por semana o 1 000 UI tres veces por semana y se inyectan las menotropinas (FSH + LH) o FSH obtenida por bioingeniería, tres veces por semana (las dosis típicas de menotropina van de 75 a 150 o 37.5 UI en lo que toca a rFSH) para inducir plenamente la espermatogénesis. El efecto secundario más frecuente del tratamiento con gonadotropina es la ginecomastia, que ocurre en hasta 33% de los pacientes y tal vez refleja aumento de la producción de estrógenos debido a la inducción de aromatasa. La maduración de los testículos antes de la pubertad típicamente exige tratamiento durante más de seis meses y en algunos pacientes la espermatogénesis óptima puede requerir hasta dos años de tratamiento. Una vez que se ha iniciado espermatogénesis por medio de este tratamiento combinado, o en individuos que presentaron hipogonadismo hipogonadotrópico después de la maduración sexual, el tratamiento continuo con hCG sola por lo general basta para apoyar la producción de espermatozoides. Como se comentó antes en este capítulo, en "Esterilidad de la mujer", es muy probable que los regímenes en los que se emplea LH, FSH y hCG recombinantes tendrán participaciones clínicas cada vez mayores.

Criptorquidia. Es el fracaso de uno o ambos testículos para descender hasta el escroto, y afecta a 3% de los lactantes varones a término, y se hace menos prevaleciente a medida que aumenta la edad posnatal. Los testículos que manifiestan criptorquidia tienen espermatogénesis defectuosa y muestran aumento del riesgo de aparición de neoplasias de células germinales. Por ende, el método actual consta de recolocación de los testículos en etapas tan tempranas como sea posible, típicamente al año de edad, pero en definitiva antes de los dos años. Las acciones locales de los andrógenos estimulan el descenso de los testículos; por tal razón se puede utilizar hCG para inducir el descenso testicular si la criptorquidia no es consecuencia de bloqueo anatómico. El tratamiento por lo general consta de inyecciones de hCG (3 000 UI/m^2 de área de superficie corporal) por vía intramuscular cada dos días, seis dosis. Si esto no induce descenso testicular, debe procederse a orquidopexia.

OXITOCINA

Las estructuras de las hormonas neurohipofisarias: oxitocina y vasopresina (hormona antidiurética [*antidiuretic hormone*, ADH]), y la fisiología y farmacología de la vasopresina, se presentan en el capítulo 29. En la exposición que sigue se recalcan los aspectos fisiológicos de la oxitocina y su uso durante el embarazo.

Biosíntesis de la oxitocina

La *oxitocina* es un nonapéptido cíclico que difiere de la vasopresina en sólo dos aminoácidos. Se sintetiza como una molécula precursora de mayor tamaño en los cuerpos celulares del núcleo paraventricular y, en menor grado, en el núcleo supraóptico en el hipotálamo. El precursor se desdobla con rapidez hacia la hormona activa y su neurofisina mediante proteólisis, se tapona en gránulos secretores como un complejo de oxitocina-neurofisina, y se secreta a partir de terminaciones nerviosas que finalizan de manera primaria en la parte posterior de la hipófisis (neurohipófisis). Además, las neuronas oxitocinérgicas que se sabe regulan el sistema nervioso autónomo, se proyectan hacia regiones del hipotálamo, el tallo encefálico y la médula espinal. Otros sitios de síntesis de oxitocina son las células luteínicas de los ovarios, así como el útero y las membranas fetales.

Los estímulos para la secreción de oxitocina comprenden estímulos sensitivos que surgen a partir del cuello uterino y la vagina, y de la succión en las mamas. Es difícil detectar los aumentos de la oxitocina circulante en mujeres en trabajo de parto debido, por un lado, a la naturaleza intermitente de su secreción y, por otro, a la actividad de la oxitocinasa circulante. Sin embargo, los incrementos más constantes se han observado en el transcurso de la fase de expulsión desencadenados por distensión sostenida del cuello uterino y la vagina. El estradiol estimula la secreción de oxitocina, en tanto que el polipéptido ovárico relaxina inhibe su liberación. El efecto inhibidor de la relaxina al parecer es el resultado neto de una acción estimulante directa en las células oxitocinógenas y una acción inhibidora mediada indirectamente por opioides endógenos. Otros factores que alteran predominantemente la secreción de vasopresina también tienen influencia moderada en la liberación de oxitocina (p. ej., el etanol inhibe la liberación, en tanto que el dolor, la deshidratación, la hemorragia y la hipovolemia la estimulan). Las acciones periféricas de la oxitocina al parecer no intervienen importantemente en la respuesta a la deshidratación, la hemorragia o la hipovolemia, pero la oxitocina puede participar en la regulación central de la tensión arterial. Como será descrito, las dosis farmacológicas de oxitocina inhiben la eliminación de agua libre por parte de los riñones, a través de actividad similar a la de vasopresina de arginina en los receptores V_2 de vasopresina, y origina en ocasiones intoxicación hídrica si se administra con grandes volúmenes de soluciones hipotónicas.

Acciones fisiológicas de la oxitocina

Útero. El útero de la mujer tiene un nivel casi insignificante de actividad motora en los primeros dos trimestres del em-

barazo. En el tercer trimestre aumenta progresivamente la actividad motora espontánea hasta llegar a un incremento neto e inmediato que constituye el comienzo del parto. La oxitocina estimula la frecuencia y la fuerza de las contracciones uterinas. La reactividad del órgano a la hormona en términos generales es paralela a este incremento de la actividad espontánea y depende en gran medida de estrógeno, que intensifica la expresión de los receptores oxitocínicos. La progesterona antagoniza el efecto estimulante de oxitocina *in vitro*, y la disminución del envío de señales del receptor de progesterona a finales del embarazo puede contribuir al inicio normal del parto de la mujer. Ante las dificultades surgidas con la medición de los niveles de oxitocina (*véase* antes en este capítulo) y por el hecho de que la pérdida de la oxitocina hipofisaria al parecer no entorpece las primeras y últimas fases del parto, ha habido enorme debate de la acción fisiológica de la oxitocina en el embarazo. La oxitocina exógena puede iniciar o intensificar las contracciones rítmicas en cualquier momento, pero en los comienzos del embarazo se necesita una dosis considerablemente mayor. En la segunda mitad del embarazo y sobre todo en las últimas nueve semanas, se advierte un incremento de ocho veces en la sensibilidad del útero a la hormona, acompañado de un incremento de 30 tantos en el número de receptores de la misma, entre los comienzos del embarazo y el inicio del parto. El hallazgo de que el antagonista de oxitocina *atosiban* (TRACTOCILE) sea eficaz para suprimir el parto pretérmino (*véase* más adelante en este capítulo) destaca la importancia fisiológica de la oxitocina en dicha situación.

Mamas. La oxitocina tiene una participación fisiológica importante en la expulsión de leche. La estimulación de las mamas por medio de succión, o manipulación mecánica, induce secreción de oxitocina, lo que produce contracción del mioepitelio que rodea a los conductos areolares en la glándula mamaria. Esta acción fuerza el paso de la leche desde los conductos alveolares hacia los senos colectores grandes, donde queda a disposición para el lactante que succiona.

Mecanismo de acción

La oxitocina actúa *a través de* receptores específicos acoplados a proteína G muy semejantes a receptores V_{1a} y V_2 vasopresínicos. En el miometrio de la mujer dichos receptores se acoplan a G_q y G_{11} y activan la vía de PLCβ-IP_3-Ca^{2+} e intensifican la activación de los conductos de calcio sensibles a voltaje. La oxitocina también incrementa la producción local de prostaglandina, lo cual estimula todavía más las contracciones uterinas.

Aplicaciones clínicas de la oxitocina

Inducción del trabajo de parto. Los fármacos que estimulan el útero se utilizan con mayor frecuencia para inducir trabajo de parto o aumentarlo en algunas embarazadas. Las indicaciones para la inducción de trabajo de parto comprenden situaciones en las cuales el riesgo de la continuación del embarazo para la madre o el feto se considera mayor que los riesgos que plantea el parto o la inducción farmacológica. Esas circunstancias son rotura prematura de las membranas, isoinmunización, retraso del crecimiento intrauterino e insuficiencia placentaria (como en presencia de diabetes, preeclampsia o eclampsia). Antes de inducir el trabajo de parto, es esencial verificar que los pulmones fetales estén suficientemente maduros (esto es, que la proporción entre lecitina y colesterol en el líquido amniótico sea >2), y excluir contraindicaciones potenciales (p. ej., posición fetal anormal, datos de sufrimiento fetal, anormalidades placentarias, o intervención quirúrgica uterina previa que predisponga al útero a rotura durante el trabajo de parto).

La oxitocina (PITOCIN, SYNTOCINON) es el mejor fármaco para inducir el trabajo de parto. Se administra por vía intravenosa lenta de una solución diluida (típicamente 10 mUI/ml), de preferencia por medio de una bomba para administración por vía intravenosa. Aunque continúan los debates respecto a la dosis óptima para inducir el trabajo de parto, muchos médicos utilizan un procedimiento que comprende una dosis inicial de 1 mUI/min; la dosis se incrementa no más de 1 mUI/min cada 30 a 40 min. Otros expertos recomiendan un método más enérgico, con dosis iniciales de 6 mUI/min e incrementos de hasta 2 mUI/min a intervalos de 20 min. En algunos estudios publicados se ha sugerido que los regímenes con dosis más altas resultan en una tasa menor de cesáreas. Para la inducción del trabajo de parto, si las dosis de 40 mUI/min no inician contracciones uterinas satisfactorias, es poco probable que tasas de administración mayores den buen resultado. A medida que progresa el trabajo de parto, es posible que disminuya la dosis de oxitocina necesaria para mantener contracciones uterinas adecuadas.

Durante la inducción del trabajo de parto, un médico debe estar inmediatamente disponible, y es necesario vigilar de manera continua a la madre y al feto para cuantificar las frecuencias cardíacas fetal y materna, la presión arterial de la madre y la fuerza de las contracciones uterinas. En caso de hiperestimulación del útero, según queda de manifiesto por contracciones demasiado frecuentes o por la aparición de tetania uterina, la oxitocina debe suspenderse de inmediato. La semivida de este fármaco administrado por vía intravenosa es breve (aproximadamente 3 min); así, los efectos hiperestimuladores de la hormona deben resolverse en el transcurso de varios minutos luego del cese de su administración. Debido a su similitud estructural con la vasopresina, la oxitocina en dosis más altas tiene efectos antidiuréticos pronunciados. Las administraciones $\geq$20 mUI/min disminuyen la depuración de agua libre por los riñones. En particular si se administran líquidos hipotónicos (p. ej., dextrosa en agua) en cantidades apreciables, la intoxicación por agua puede suscitar crisis convulsivas, coma, e incluso la muerte. También se han notado acciones vasodilatadoras de la oxitocina, particularmente en dosis altas, que pueden desencadenar hipotensión y taquicardia refleja. La anestesia profunda puede exagerar el efecto hipotensor de la oxitocina al evitar la taquicardia refleja.

Intensificación de la primera fase del parto. La hiperestimulación resultante del útero a menudo es demasiado potente y sostenida como para que sea compatible con la seguridad de madre y feto; debido a ello regularmente no se utiliza la oxitocina para intensificar la primera fase del parto que evoluciona normalmente. Para el aumento de contracciones hipotónicas en presencia de trabajo de parto disfuncional, rara vez es necesario exceder una tasa de administración de 10 mUI/min por vía intravenosa lenta; las dosis >20 mUI/min rara vez son eficaces cuando las concentraciones más bajas fracasan. Las complicaciones potenciales de la estimulación excesiva comprenden traumatismo de la madre o el feto debido al paso forzado a través de un cuello uterino que no tiene dilatación completa, rotura del útero, y alteraciones de la oxigenación fetal debidas a pérdida del riego uterino. En caso de trabajo de parto disfuncional, como se observa más a menudo en nulíparas, la oxitocina puede utilizarse con ventajas por obstetras experimentados, para facilitar la progresión del trabajo de parto. La oxitocina por lo general es eficaz cuando hay una fase latente prolongada de la dilatación del cuello uterino, así como cuando hay paro importante de la dilatación o del descenso. La anestesia epidural puede alterar la estimulación refleja de la oxitocina endógena durante la segunda etapa del trabajo de parto; en estas circunstancias, la administración cauta de la hormona facilita la progresión del trabajo de parto.

Tercera etapa del parto y puerperio. La hemorragia posparto es un problema grave en mujeres de naciones desarrolladas y asume todavía importancia mayor en las que viven en países en vías de desarrollo. Después del nacimiento del feto o de aborto terapéutico, el útero contraído y firme aminora enormemente la incidencia y la intensidad de la hemorragia. Por lo común se administran inmediatamente 10 UI de oxitocina por vía intramuscular, después del parto, para conservar las contracciones y el tono uterinos. Como otra posibilidad, se diluyen 20 UI de oxitocina en 1 L de solución intravenosa y se introduce con goteo de 10 ml/min hasta que se contrae el útero. Ocurrido lo anterior se disminuye la velocidad de goteo a 1 a 2 ml/min hasta que la gestante esté lista para que se le lleve a la unidad posparto. Si las medidas anteriores no son eficaces, cabe utilizar en mujeres normotensas alcaloides del cornezuelo como el *maleato de ergonovina* (ERGOTRATE) o su análogo metilado *maleato de metilergonovina* (METHERGINE) o el *misoprostol*, análogo prostaglandínico. Información sobre los alcaloides del cornezuelo se exponen en mayor detalle en el capítulo 11, y los de las prostaglandinas en el capítulo 25.

Prueba de exposición a la oxitocina. En pacientes cuyo embarazo plantea aumento del riesgo de complicaciones maternas o fetales (p. ej., diabetes o hipertensión, materna), puede utilizarse una prueba de exposición a oxitocina para valorar el bienestar fetal. La oxitocina se administra por vía intravenosa, al principio a una tasa de 0.5 mUI/min; esta tasa se aumenta con lentitud hasta que ocurren tres contracciones uterinas en 10 min. La vigilancia concurrente de la frecuencia cardíaca fetal indica si las contracciones uterinas se relacionan o no con cambios de la misma, que se sabe muestran vínculo con sufrimiento fetal. El resultado de la prueba de exposición a oxitocina es útil para establecer la presencia de reserva placentaria adecuada para la continuación de embarazos de alto riesgo.

Antagonistas de receptores de oxitocina

Se han sintetizado análogos peptídicos que inhiben de manera competitiva la interacción de la oxitocina con su receptor membranal y en diversos países se ha introducido uno de tales antagonistas, el atosiban, para tratar el parto pretérmino. En mujeres, el atosiban disminuyó la frecuencia de contracciones uterinas e incrementó el número de las mujeres que no llegaron al parto, con una eficacia (como mínimo) similar a la de los agonistas adrenérgicos β, pero con una menor incidencia de efectos adversos (Tsatsaris *et al.*, 2004). Sin embargo, hasta la fecha no se han publicado estudios que demuestren una mejoría significativa en el pronóstico del producto. Está en investigación activa la necesidad de corroborar las acciones relativas del atosiban y otros antagonistas de receptores oxitocínicos, en fase de obtención y compararlos con agentes como los bloqueadores de conductos de calcio en el parto prematuro.

RESUMEN CLÍNICO

No han cesado los progresos en la farmacoterapia de algunos trastornos endocrinos y de la reproducción. En niños, las indicaciones para usar hormona de crecimiento se han ampliado y rebasado a aquellos con la clásica deficiencia inequívoca de hormona de crecimiento y se ha utilizado el fármaco cada vez más en trastornos como el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica, la fibrosis quística y otros trastornos que acompañan a la talla corta, incluida la talla corta idiopática. Es objeto de controversia el uso de la hormona de crecimiento, pero también se le ha empleado cada vez más para tratar a adultos con deficiencia de tal hormona, y entre los supuestos beneficios se incluye aumento de la masa muscular, disminución del tejido adiposo, aumento de la densidad de minerales en hueso y una mejoría en el bienestar subjetivo. Los efectos adversos se observan con mayor frecuencia en adultos y hay que ajustar la dosis de tal manera que el nivel sérico de IGF-1 esté en la zona media de los límites normales.

La farmacoterapia también es importante en el tratamiento de tumores funcionales que producen hormona de crecimiento (acromegalia) o prolactina (prolactinomas). En lo que toca a la acromegalia, los preparados de análogos de somatostatina, de liberación sostenida, normalizan los niveles de la hormona de crecimiento y de IGF-1 en aproximadamente 65% de las pacientes. El pegvisomant, antagonista del receptor de hormona de crecimiento, es aún más eficaz y normaliza dichos parámetros incluso en 90% de los pacientes. En el caso de los prolactinomas, los antagonistas del receptor dopamínico siguen siendo el elemento básico del tratamiento; muchos pacientes prefieren la cabergolina porque conlleva una menor incidencia de efectos adversos en comparación con otros agentes.

Otro empleo importante de las hormonas hipofisarias se da en la medicina de la reproducción. Cabe utilizar agonistas del receptor de GnRH y antagonistas de dicho receptor para disminuir los niveles de gonadotropina y bloquear la

producción endógena de esteroides sexuales. Las indicaciones incluyen interrupción de la pubertad precoz (temprana), tratamiento de cánceres cuya proliferación es estimulada por los esteroides sexuales (como el de mamas o próstata) y supresión de gonadotropinas endógenas en técnicas de reproducción asistida. Las gonadotropinas se utilizan a menudo en este último tipo de técnicas para estimular la maduración folicular e inducir la ovulación. Subsiste el debate en cuanto a la eficacia relativa y factores de costo/beneficio de otros tratamientos, pero en el uso clínico las gonadotropinas obtenidas por bioingeniería en gran medida han sustituido a las gonadotropinas purificadas de la orina de humanos.

La oxitocina se utiliza para inducir la primera fase del parto o intensificar su evolución. Una vez nacido el producto cabe utilizar la oxitocina para intensificar el tono uterino y disminuir la hemorragia posparto. A diferencia de ello, el atosiban, un antagonista de receptor de oxitocina, puede utilizarse para suprimir las contracciones uterinas en casos de parto prematuro; está en fase de evaluación su participación precisa en relación con otros fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

Abuzzahab, M.J., Schneider, A., Goddard, A., *et al*. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-1 receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N. Engl. J. Med.*, **2003,** *349:*2211–2222.

Achermann, J.C., and Jameson, J.L. Fertility and infertility: genetic contributions from the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Mol. Endocrinol.*, **1999,** *13:*812–818.

Anonymous. Growth-hormone-releasing factor for growth hormone deficiency. *Med. Lett. Drugs Ther.*, **1999,** *41:*2–3.

Comacho-Hubner, C., Woods, K.A., Miraki-Moud, F., *et al*. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I (IGF-1) therapy on the growth hormone-IGF system of a patient with a partial IGF-1 gene deletion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*1611–1616.

Cummings, D.E., and Merriam, G. Growth hormone therapy in adults. *Annu. Rev. Med.*, **2003,** *54:*513–533.

Firth, S.M., and Baxter, R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr. Rev.*, **2002,** *23:*824–854.

Goffin, V., Binart, N., Touraine, P., and Kelly, P.A. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu. Rev. Physiol.*, **2002,** *64:*47–67.

Gosden, R., Trasler, J., Lucifero, D., and Faddy, M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet*, **2003,** *361:*1975–1977.

Herrington, J., and Carter-Su, C. Signaling pathway activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol. Metab.*, **2001,** *12:*252–257.

Huirne, J.A.F., Lambalk, C.B., Van Loenen, A.C., *et al*. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs*, **2004,** *64:*297–322.

Kopchick, J.J., Parkinson, C., Stevens, E.C., and Trainer, P.J. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr. Rev.*, **2002,** *23:*623–646.

McKeage, K., Cheer, S., and Wagstaff, A.J. Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs*, **2003,** *63:*2473–2499.

Molitch, M.E. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, **2002a,** *5:*55–65.

Molitch, M.E. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults—how good do the criteria need to be? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2002b,** *87:*473–476.

Quigley, C.A. The patient with growth hormone deficiency: issues in the transition from childhood to adulthood. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.*, **2003,** *10:*277–289.

Torrado, J., and Carrascosa, C. Pharmacological characteristics of parenteral IGF-1 administration. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **2003,** *4:*123–140.

Tsatsaris, V., Carbonne, B., and Cabrol, D. Atosiban for preterm labour. *Drugs*, **2004,** *64:*375–382.

Vance, M.L., and Mauras, N. Growth hormone therapy in adults and children. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *341:*1206–1216.

Weckbecker, G., Lewis, I., Albert, R., *et al*. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical, and therapeutic aspects. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003,** *2:*999–1017.

Yoshihara, F., Kojima, M., Hosoda, H., *et al*. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **2002,** *5:*391–395.

CAPÍTULO 56

FÁRMACOS TIROIDEOS Y ANTITIROIDEOS

Alan P. Farwell y Lewis E. Braverman

Las hormonas tiroideas, los únicos compuestos yodados con actividad biológica conocidos, poseen dos funciones importantes. En animales y seres humanos en desarrollo son determinantes cruciales del desarrollo normal, especialmente en el sistema nervioso central (SNC). En adultos, las hormonas tiroideas conservan la homeostasia metabólica, al afectar la función de casi todos los sistemas. Para satisfacer esos requerimientos, hay grandes reservas de hormona preformada dentro del tiroides. El metabolismo de las hormonas tiroideas ocurre principalmente en hígado, aunque también hay metabolismo local en algunos tejidos blanco, como el cerebro. Las concentraciones séricas de hormonas tiroideas se regulan con precisión mediante la hormona hipofisaria, tirotropina, en un sistema de retroalimentación negativa clásico. Los efectos predominantes de la hormona tiroidea están mediados por unión a receptores de hormona tiroidea (*thyroid hormone receptors,* TR) nucleares y regulación de la transcripción de genes específicos. A este respecto, las hormonas tiroideas comparten un mecanismo de acción con las hormonas esteroides, vitamina D y retinoides, cuyos receptores conforman una superfamilia de receptores nucleares (*véase* cap. 1). Además, como se ha observado con las hormonas esteroides, se detectó que las hormonas tiroideas poseen diversas acciones no genómicas (Yen y Chin, 1997).

Los trastornos del tiroides son frecuentes; constan de dos presentaciones generales: cambios del tamaño o de la forma de la glándula, o cambios de la secreción de hormonas a partir de esta última. Los nódulos tiroideos y el bocio, en pacientes eutiroideos, constituyen las endocrinopatías más frecuentes y pueden originarse por neoplasias benignas y malignas. El hipertiroidismo y el hipotiroidismo francos suelen tener manifestaciones clínicas impresionantes; sin embargo, los cuadros más sutiles obligan a utilizar estudios bioquímicos de la función tiroidea. Las pruebas de detección de hipotiroidismo congénito en recién nacidos, seguidas por tratamiento de restitución apropiado de hormona tiroidea, han disminuido mucho la incidencia de retraso mental y cretinismo en Estados Unidos. En todo el mundo, el hipotiroidismo congénito por deficiencia de yodo persiste como la principal causa prevenible de retraso mental, si bien se han sucedido grandes adelantos para erradicar la deficiencia de yodo.

Se cuenta con tratamiento eficaz para casi todos los trastornos tiroideos. La terapéutica del paciente hipotiroideo es sencilla y consta de restitución de hormona. Hay más opciones para tratar el hipertiroidismo, entre ellas, el uso de fármacos antitiroideos para disminuir la síntesis y secreción de hormona por la glándula, y destrucción de esta última mediante la administración de yodo radiactivo o extirpación quirúrgica. En general, la terapéutica de los trastornos tiroideos es en extremo satisfactoria, puesto que en la mayoría de los afectados es posible la curación o el control de las enfermedades (Braverman y Utiger, 2005).

TIROIDES

Es la fuente de dos tipos de hormonas que muestran diferencias fundamentales. Las yodotironinas incluyen *tiroxina* (T_4) y *3,5,3′-triyodotironina* (T_3); son esenciales para el crecimiento y desarrollo normales y tienen importancia en el metabolismo de energía. El otro producto secretor conocido del tiroides, la calcitonina, se produce en las células parafoliculares (C); se describe en el capítulo 61.

Historia. La glándula tiroides fue descrita por Galeno; Wharton en 1656 le dio el nombre de "glandulae thyroidaeae". Después, durante dos siglos algunos clínicos emitieron opiniones en cuanto a su función (Harington, 1935): que el líquido viscoso dentro de los folículos lubricaba la tráquea y que la glándula era mayor en mujeres, a quienes confería una función estética porque definía graciosamente el contorno del cuello (Wharton); que el abundante riego de dicho órgano servía de "desahogo" vascular del encéfalo; que el mayor tamaño de la glándula en las mujeres "era necesaria para librarlas de la influencia de innumerables causas de irritación y alteraciones de la mente a las cuales están expuestas, en comparación con los varones" (Rush) o un crite-

rio contrario como el de Hofrichter, quien destacó que "si supiéramos en realidad que el tiroides contiene más sangre en algunos momentos que en otros, ello sería visible a simple vista; en este caso, desde hace mucho las mujeres tendrían que haberse cubierto el cuello, porque los esposos habrían aprendido a identificar que la hinchazón de la glándula constituye una señal que denotaba una amenaza peligrosa proveniente de sus medias naranjas". Al leer lo anterior cabría preguntarnos la forma en que los científicos futuros juzgarán algunas de las opiniones biomédicas de nuestra época.

El tiroides se reconoció por vez primera como un órgano de importancia cuando se observó que su agrandamiento se relacionaba con cambios en los ojos y el corazón, en el padecimiento que hoy se denomina *hipertiroidismo*. Este padecimiento, cuyas manifestaciones a veces pueden ser tan notorias como las de cualquier otro en medicina, escapó a la descripción hasta que Parry observó su primer caso en 1786. Dicha descripción no se publicó sino hasta 1825, y fue seguida, en 1835 y 1840, por las de Graves y Basedow, cuyos nombres se aplicaron al trastorno. En 1874, Gull relacionó por vez primera la atrofia de la glándula con los síntomas que ahora se sabe son característicos de deficiencia tiroidea, y la hipofunción del tiroides, *hipotiroidismo;* en adultos, se conoció como *enfermedad de Gull*. En 1878, Ord aplicó el término *mixedema* al síndrome clínico, con la creencia de que el engrosamiento característico de los tejidos subcutáneos se debía a formación excesiva de moco.

Los experimentos con extirpación para elucidar la función del tiroides se interpretaron de modo erróneo al principio, debido a la extirpación simultánea de las paratiroides. Empero, la investigación pionera a finales del siglo XIX en cuanto a estos últimos órganos, efectuada por Gley, permitió la diferenciación funcional de esas dos glándulas endocrinas. No fue sino hasta después del descubrimiento de la calcitonina, en 1961, cuando se supo que el tiroides en sí también participa en la regulación del Ca^{2+}. En 1891, Murray fue el primero en tratar un caso de hipotiroidismo mediante inyección de un extracto del tiroides; durante el año siguiente, Howitz, Mackenzie y Fox descubrieron de manera independiente que el tejido tiroideo era por completo eficaz cuando se administraba por vía oral.

En 1895, Magnus-Levy descubrió el efecto del tiroides sobre el índice metabólico; observó que la enfermedad de Gull se caracterizaba por índice metabólico bajo, y que la administración de tiroides a individuos hipotiroideos o normales aumentaba el consumo de oxígeno.

Propiedades químicas de las hormonas tiroideas. Las principales hormonas del tiroides son aminoácidos con yodo, derivados de la tironina (T_4 y T_3; fig. 56-1). En 1915, Kendall aisló por vez primera la tiroxina en forma cristalina a partir de un hidrolizado de tiroides y descubrió que el producto cristalino ejercía los mismos efectos fisiológicos que el extracto a partir del cual se obtuvo. Once años más tarde, Haringtón elucidó la fórmula estructural de la tiroxina y, en 1927, Harington y Barger sintetizaron la hormona.

Después del aislamiento e identificación química de la tiroxina, se creyó en general que toda la actividad hormonal del tejido tiroideo podía explicarse por su contenido de tiroxina. Aun así, estudios cuidadosos revelaron que las preparaciones brutas de tiroides poseían mayor actividad calorígena que la que podría explicarse por el contenido de tiroxina. El enigma quedó resuelto con la detección, aislamiento y síntesis de la triyodotironina por Gross y Pitt-Rivers (1952). Dicha sustancia tiene acciones biológicas cualitativamente semejantes a la tiroxina, pero es mucho más potente a nivel comparativo molar.

Relación entre estructura y actividad. La naturaleza estereoquímica de las hormonas tiroideas es importante para definir la actividad hormonal. Se han sintetizado muchos análogos estructurales de la tiroxina para definir la relación entre estructura y actividad, detectar antagonistas de hormonas tiroideas, o encontrar compuestos que muestran un tipo deseable de acción en tanto no generen efectos indeseables. El único resultado satisfactorio importante ha sido la separación parcial entre el

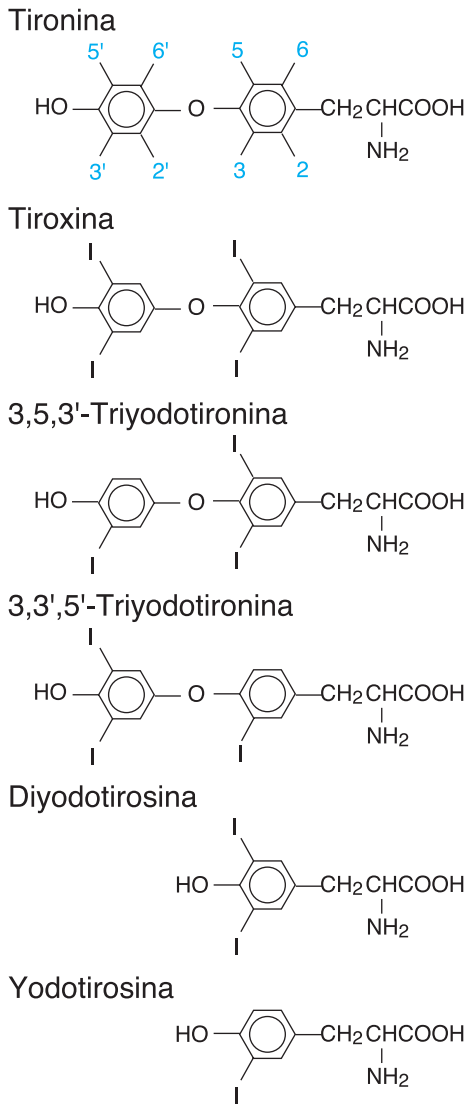


Figura 56-1. ***Tironina, hormonas tiroideas y precursores.***

efecto de la disminución de colesterol y los efectos calorígenos o cardíacos de los análogos de la tiroxina. Por ejemplo, la introducción de grupos arilmetilo específicos en la posición 3′ de la triyodotironina dio por resultado análogos que son tiromiméticos selectivos para el hígado y que no afectan al corazón (Leeson *et al.*, 1989). El isómero D de la tiroxina alguna vez se utilizó para disminuir la concentración plasmática de colesterol, pero los efectos adversos cardíacos originaron suspensión de los usos clínicos de esta hormona. El ácido 3,5,3′-triyodotiroacético (triac) posee menor actividad tiromimética en el corazón que en otros tejidos que reaccionan a la hormona tiroidea (Liang *et al.*, 1997). GC-1, un nuevo tiromimético, se liga preferentemente a la isoforma β del receptor de hormona tiroidea (TRβ), lo cual origina efectos metabólicos específicos en los tejidos diferentes en que actúa (Yoshihara *et al.*, 2003).

Se han definido los requerimientos estructurales para un grado importante de actividad de hormona tiroidea (Cody, 2005; Baxter *et al.*, 2004). Los compuestos 3′-monosustituidos son más activos que las moléculas 3′,5′-disustituidas. De este modo, la triyodotironina es cinco veces más potente que la tiroxina, en tanto que la 3′-isopropil-3,5-diyodotironina tiene siete veces la actividad.

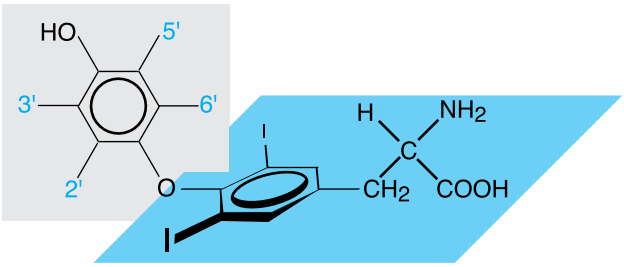


Figura 56-2. ***Fórmula estructural de la 3,5-diyodotironina, dibujada para mostrar la conformación en la cual los planos de los anillos aromáticos son perpendiculares entre sí.*** (Con autorización de Jorgensen, 1964. *Véase también* Cody, 2005.)

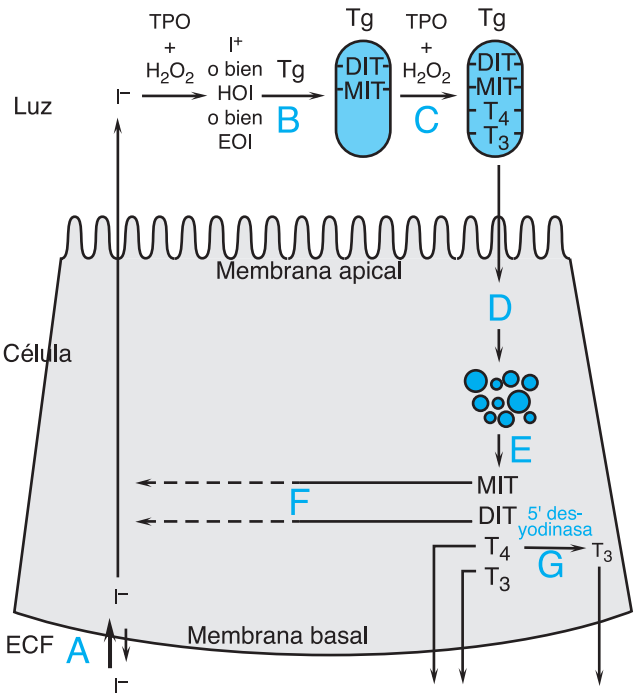
Aun cuando la naturaleza química de los sustitutivos 3,5,3′ y 5′ es importante, sus efectos sobre la conformación de la molécula lo son aún más. En la tironina, los dos anillos poseen un ángulo de alrededor de 120° en el oxígeno de éter y están libres para girar sobre sus ejes. Como se señala esquemáticamente en la figura 56-2, los compuestos 3,5 yodados restringen la rotación de los dos anillos, que tienden a asumir posiciones perpendiculares entre sí. Incluso los derivados sin halógeno, a pesar de no ser potentes, conservan moderada actividad si poseen la conformación apropiada. En términos generales, la afinidad de las yodotironinas por los TR corresponde a su potencia biológica (Yen y Chin, 2005), pero otros factores más afectan su potencia terapéutica, incluidos la afinidad por proteínas plasmáticas, velocidad de su metabolismo y rapidez de penetración en el núcleo celular. Por ejemplo, se conocen transportadores de T_4 que se asemejan al transportador MCT8 monocarboxilato.

Correlaciones recientes entre estructura y actividad indican que algunos flavonoides de plantas que son remedios caseros usados desde hace mucho tiempo, pueden mostrar propiedades antihormonales, incluso inhibición de la enzima que cataliza la 5′ (anillo externo, o tirosilo) desyodación de T_4 (yodotironina 5′-desyodinasa tipo I) (Cody, 2005). Esos compuestos también son competidores potentes de la unión de la tiroxina a la transtiretina. El modelado gráfico computadorizado sugiere que la mejor homología estructural entre hormonas tiroideas y flavonoides comprende sus anillos fenólicos respectivos.

Biosíntesis de hormonas tiroideas.

La síntesis de hormonas tiroideas es singular, compleja y, al parecer, a grandes rasgos ineficaz. Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan como residuos de aminoácidos de tiroglobulina, proteína que constituye la mayor parte del coloide folicular del tiroides. Esta última glándula es singular porque almacena grandes cantidades de hormona potencial de esa manera, y la tiroglobulina extracelular puede constituir una porción grande de la masa glandular. La tiroglobulina es una glucoproteína compleja formada de dos subunidades, al parecer idénticas, cada una con masa molecular de 330 kDa. La donación molecular ha mostrado que la tiroglobulina pertenece a una superfamilia de hidrolasas de serina, incluso acetilcolinesterasa (*véase* cap. 7).

Los principales pasos en la síntesis, almacenamiento, liberación e interconversión de hormonas tiroideas son: 1) captación del ion yoduro (I^-) por la glándula; 2) oxidación del yoduro y yodación de grupos tirosilo de la tiroglobulina; 3) acoplamiento de residuos de yodotirosina mediante enlace



PASO METABÓLCO		INHIBIDOR
A	Transporte de yoduro	ClO_4^-, SCN^-
B	Yodación	PTU, MMI
C	Acoplamiento	PTU, MMI
D	Resorción de coloide	Colquicina, Li^{2+}, I^- Citocalasina B
E	Proteólisis	I^-
F	Desyodación de DIT + MIT	Dinitrotirosina
G	Desyodación de T_4	PTU

Figura 56-3. ***Principales vías de la biosíntesis y liberación de hormona tiroidea.*** *Abreviaturas:* Tg, tiroglobulina; DIT, diyodotirosina *(diiodotyrosine);* MIT, monoyodotirosina (monoiodotyrosine); TPO, peroxidasa tiroidea *(thyroid peroxidase);* HOI, ácido hipoyodoso *(hypoiodous acid);* EOI, especie ligada a enzima *(enzyme-linked species);* PTU, propiltiouracilo; MMI, metimazol; ECF, líquido extracelular *(extracellular fluid).* (Con autorización de Taurog, 2000.)

éter para generar las yodotironinas; 4) resorción del coloide tiroglobulínico al interior de la célula, desde la zona por fuera de la membrana apical; 5) proteólisis de la tiroglobulina y liberación de tiroxina y triyodotironina a la corriente sanguínea; 6) reciclado del yodo en el interior de la célula por participación de desyodación de monoyodotirosinas y diyodotirosinas y nuevo empleo del metaloide, y 7) conversión de la tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3) en tejidos periféricos, lo mismo que en el tiroides. Los fenómenos mencionados se resumen en la figura 56-3 y se describen en las secciones correspondientes siguientes.

1. Captación de yoduro. El yodo ingerido en la dieta alcanza la circulación en forma de yoduro. Bajo circunstancias normales, su concentración sanguínea es muy baja (0.2 a 0.4 µg/100 ml; alrededor de 15 a 30 nM), pero el tiroides trans-

porta con eficacia y de manera activa el ion *por medio de* una proteína específica propia de la membrana, llamada importadora de sodio/yoduro (*sodium-iodide symporter,* NIS) (Dohan *et al.,* 2003). Como resultado, la proporción entre la concentración tiroidea y plasmática de yoduro por lo general es de 20 a 50, y puede exceder con mucho 100 cuando se estimula la glándula. El mecanismo de transporte de yoduro queda inhibido por diversos iones como el tiocianato y el perclorato (fig. 56-3). La tirotropina (hormona estimulante del tiroides [*thyroid-stimulating hormone,* TSH]; *véase* más adelante en este capítulo) estimula al transportador común de sodio y yoduro (NIS) controlado por un mecanismo de autorregulación; de este modo, al disminuir las reservas de yodo en el tiroides se intensifica la captación del metaloide, y la administración del mismo puede revertir la situación al disminuir la expresión de la proteína NIS (Eng *et al.,* 1999).

Se puede estudiar con mayor facilidad la NIS cuando los fármacos antitiroideos inhiben el metabolismo del yodo. Sobre tal base, se ha identificado a la NIS en otros tejidos, que incluyen glándulas salivales, mucosa del estómago, zona media del intestino delgado, plexo coroides, piel, glándula mamaria y posiblemente la placenta, órganos que conservan una concentración de yodo mayor que la de la sangre (Carrasco, 2005). La acumulación de yodo por la placenta y la glándula mamaria podría tener como finalidad contar con abastos adecuados para el feto y el lactante; la acumulación del mineral en otros sitios no tiene fin manifiesto alguno.

2. Oxidación y yodación. Congruente con las circunstancias que casi siempre se requieren para la halogenación de anillos aromáticos, la yodación de residuos de tirosina necesita que las especies yodantes se encuentren en un estado más alto de oxidación que el anión. La naturaleza exacta de las especies yodantes fue incierta muchos años. Sin embargo, Magnusson *et al*. (1984) han proporcionado pruebas convincentes de que se trata del hipoyodato, sea como ácido hipoyodoso (HOI) o como una especie ligada a enzimas.

La oxidación del yoduro hacia su forma activa se logra mediante la peroxidasa tiroidea, enzima con hemo que utiliza peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como oxidante (Arvan, 2005). La peroxidasa está unida a membrana y parece concentrada en la superficie apical de la célula tiroidea o cerca de la misma. La reacción da por resultado formación de residuos monoyodotirosilo y diyodotirosilo en la tiroglobulina, precisamente antes de su almacenamiento en la luz del folículo tiroideo. La formación de H_2O_2 que actúa como sustrato de la peroxidasa probablemente se da cerca de su sitio de utilización, y es estimulada por el incremento del nivel de calcio citosólico (Takasu *et al.,* 1987). El receptor de TSH es muy polivalente en su acoplamiento, pues estimula a miembros de cuatro familias de proteína G, incluida G_q que se acopla a la vía PLC-IP_3-Ca^{2+} (fosfolipasa C-trifosfato de inositol-calcio) (Laugwitz *et al.,* 1996); por lo comentado, un efecto de la producción de H_2O_2 (que depende de calcio) pudiera ser un recurso por el cual TSH estimula la organificación de yoduro en las células del tiroides.

3. Formación de tiroxina y triyodotironina a partir de yodotirosinas. El paso restante es el acoplamiento de dos residuos diyodotirosilo para formar tiroxina, o de residuos monoyodotirosilo y diyodotirosilo para constituir triyodotironina. Esas también son reacciones oxidativas y parecen estar catalizadas por la misma peroxidasa mencionada. El mecanismo comprende la transferencia enzimática de grupos, quizá como radicales libres yodotirosilo o iones con carga positiva, dentro de la tiroglobulina. Si bien muchas proteínas pueden servir como sustratos para la peroxidasa, ninguna es tan eficaz como la tiroglobulina para generar tiroxina. De este modo, se cree que la configuración de la proteína tiene importancia en la facilitación de esta reacción de acoplamiento. La tiroxina se forma de manera primaria cerca del amino terminal de la proteína, en tanto casi toda la triyodotironina se sintetiza cerca del carboxilo terminal (Dunn y Dunn, 2000). Las tasas relativas de actividad sintética en los diversos sitios dependen de la concentración de hormona estimulante del tiroides y de la disponibilidad de yoduro. Esto puede explicar, al menos en parte, la relación, desde hace mucho conocida, entre la proporción de tirosina y triyodotironina formada en el tiroides, y la disponibilidad de yoduro, o las cantidades relativas de las dos yodotirosinas. Por ejemplo, cuando en el tiroides de la rata hay deficiencia de yodo, la proporción entre tiroxina y triyodotironina disminuye desde 4:1 hasta 1:3 (Greer *et al.,* 1968). Dado que la triyodotironina es al menos cinco veces más activa que la tiroxina y sólo contiene tres cuartas partes del yodo de esta última, un decremento del yodo disponible necesita tener poco efecto sobre la cantidad efectiva de hormona tiroidea elaborada por la glándula. Aun cuando un decremento en la disponibilidad de yoduro y el aumento relacionado de la proporción de monoyodotirosina favorecen la formación de triyodotironina sobre la tiroxina, una deficiencia de diyodotirosina puede alterar la síntesis de ambos compuestos. Además de la reacción de acoplamiento, la triyodotironina intratiroidea y secretada se genera mediante la 5′-desyodación de la tiroxina.

4. Resorción; 5. Proteólisis de coloide; 6. Secreción de hormonas tiroideas. Dado que la tiroxina y la triyodotironina se sintetizan y almacenan dentro de la tiroglobulina, la proteólisis es una parte importante del proceso secretor. Este último se inicia con endocitosis del coloide desde la luz folicular, en la superficie apical de la célula, con la participación de un receptor de tiroglobulina, megalina. La tiroglobulina "ingerida" aparece como gotas de coloide intracelular, que al parecer después se fusionan con lisosomas que contienen las enzimas proteolíticas indispensables. En general, se cree que la tiroglobulina debe desintegrarse por completo hacia sus aminoácidos constitutivos para que se liberen las hormonas. Puesto que la masa molecular de la tiroglobulina es de 660 kDa, y la proteína está compuesta de unos 300 residuos de carbohidrato y 5 500 residuos de aminoácidos, sólo dos a cinco de los cuales son tiroxina, éste es un proceso exagerado. La hormona estimulante del tiroides parece aumentar la desintegración de tiroglobulina al incrementar la actividad de varias endopeptidasas de tiol de los lisosomas. Las endo-

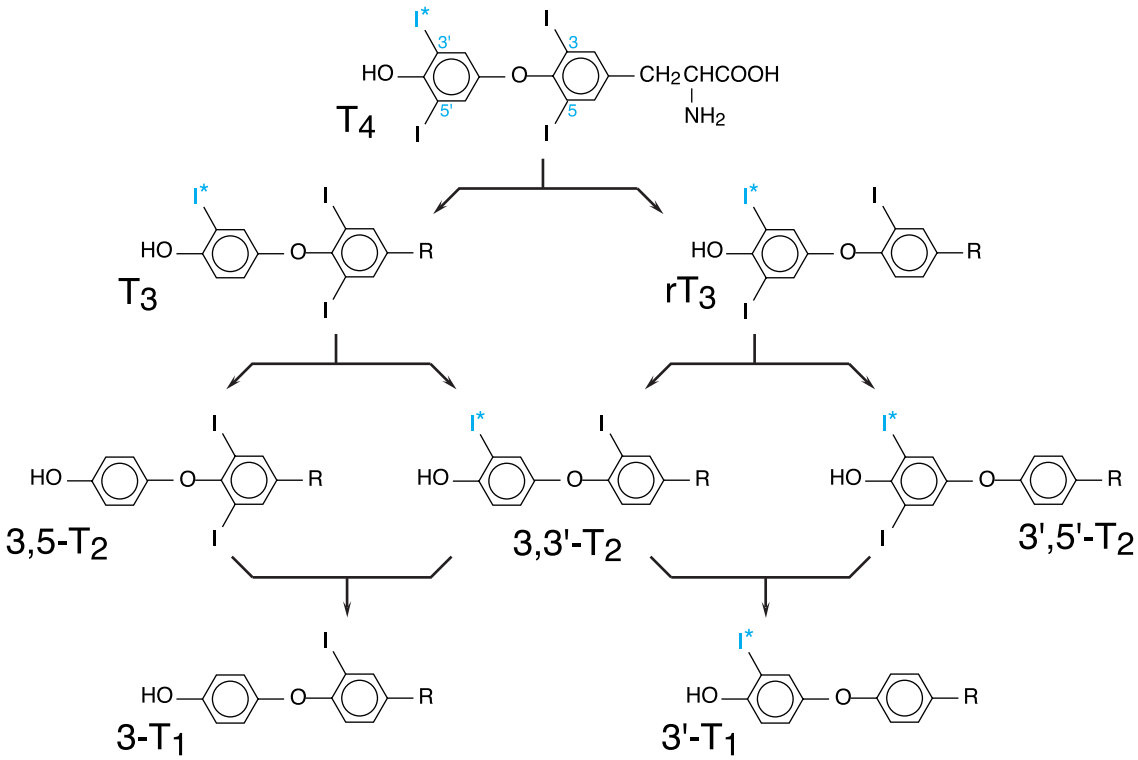


Figura 56-4. ***Vías de la desyodación de yodotironina.***

peptidasas desdoblan de manera selectiva a la tiroglobulina, lo cual origina intermediarios que contienen hormona. Éstos después son procesados por exopeptidasas (Dunn y Dunn, 2000). A continuación, las hormonas liberadas salen de la célula, quizás en su membrana basal. Cuando se hidroliza la tiroglobulina, también se liberan monoyodotirosina y diyodotirosina, pero casi nunca salen del tiroides. En su lugar, se metabolizan de manera selectiva y el yodo, liberado en forma de yoduro, se reincorpora hacia la proteína; en situaciones normales, todo este yodo se vuelve a utilizar; empero, cuando la hormona estimulante del tiroides activa intensamente la proteólisis, algo del yoduro llega a la circulación, a veces junto con volúmenes ínfimos de yodotirosinas.

7. Conversión de tiroxina en triyodotironina en los tejidos periféricos. Se ha calculado que la producción diaria normal de tiroxina varía de 70 a 90 μg, en tanto que la de triyodotironina es de 15 a 30 μg. Aunque el tiroides secreta triyodotironina, el metabolismo de la tirosina mediante monodesyodación secuencial en los tejidos periféricos origina cerca del 80% de la triyodotironina circulante (fig. 56-4). La eliminación del yodo de la posición 5′-, o fuera del anillo, conduce a la formación de triyodotironina, y es la vía metabólica "activadora". El principal sitio de conversión de tiroxina en triyodotironina fuera del tiroides es el hígado. De este modo, cuando se administra tiroxina a pacientes con hipotiroidismo a dosis que producen concentraciones plasmáticas normales de tiroxina, la cifra plasmática de triyodotironina también alcanza el límite normal (Braverman *et al.*, 1970). Casi todos los tejidos blanco periféricos utilizan triyodotironina que se deriva de la hormona circulante. Las excepciones notables son el cerebro y la hipófisis, para los cuales la generación local de triyodotironina es una importante fuente de la hormona intracelular. La eliminación del yodo en posición 5 del anillo interno produce la 3,3′,5′-triyodotironina inactiva, desde el punto de vista metabólico (T_3 inversa [*reverse* T_3, rT_3]; fig. 56-1). En situaciones normales, alrededor de 41% de la tiroxina se convierte en triyodotironina, aproximadamente 38% en T_3 inversa, y 21% se metaboliza *por medio de* otras vías, como conjugación en hígado y excreción en bilis. Las concentraciones circulantes normales de tiroxina en plasma varían de 4.5 a 11 μg/100 ml, en tanto que las de triyodotironina son unas 100 veces menores (60 a 180 ng/100 ml).

Las enzimas que se encargan de la conversión de tiroxina en triyodotironina son 5′-desyodasas de yodotironina, que existen como dos isoenzimas distintas, expresadas y reguladas de modo diferencial en los tejidos periféricos (fig. 56-5). La 5′-desyodasa tipo 1 (D1) se encuentra en hígado, riñones y tiroides, y genera triyodotironina circulante que se utiliza en casi todos los tejidos blanco periféricos. Aun cuando la 5′-desyodación es la principal función de esta isoenzima, la 5′desyodasa tipo I también cataliza la 5-desyodación. Asimismo, la 5′-desyodasa tipo I es inhibida por diversos factores (cuadro 56-1), entre ellos el antitiroideo *propiltiouracilo* (*véase* más adelante en este capítulo). Las concentraciones plasmáticas disminuidas de triyodotironina que se observan en enfermedades no tiroideas dependen de inhibición de la 5′-desyodasa tipo I (Farwell y Dubord-Tomasetti, 1999), y de entrada reducida la tiroxina en las células. La 5′-desyodasa tipo I es objeto de regulación "ascendente" (plusregulación) en hipertiroidismo y "descendente" (minusregulación) en hipotiroidismo. La clonación de la 5′-desyodasa tipo I ha identificado a la enzima como una selenoproteína, y ha demostrado

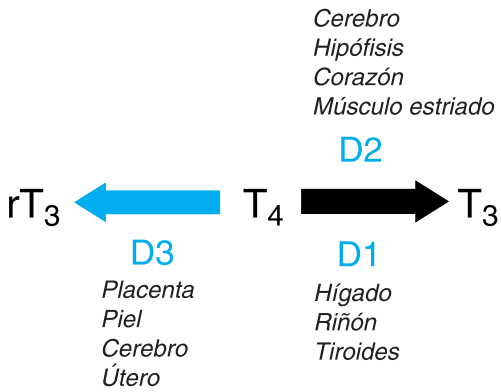


Figura 56-5. ***Isoenzimas de la desyodasa.*** D1, 5′-desyodasa de yodotironina tipo I; D2, 5′-desyodasa de yodotironina tipo II; D3, 5-desyodasa de yodotironina tipo III; BAT, tejido adiposo pardo *(brown adipose tissue).*

la presencia de una selenocistina en el sitio activo. La 5′-desyodasa tipo II (D2), también una selenoproteína, se distribuye a cerebro, hipófisis, músculos estriado y cardíaco y, en ratas, a la grasa parda. Funciona primordialmente para aportar triyodotironina intracelular a esos tejidos (Visser *et al.,* 1982). La 5′-desyodasa tipo II tiene una constante de Michaelis (K_m) para la tiroxina mucho más baja que la 5′-desyodasa tipo I (valores de K_m de nM en contraposición μM), y el propiltiouracilo no afecta esta actividad. La 5'desyodasa tipo II es regulada dinámicamente por su sustrato, la tiroxina, de modo que se observan cifras altas en el hipotiroidismo y suprimidas en el hipertiroidismo. De este modo, la 5′-desyodasa tipo II parece regular el aporte intracelular de triyodotironina en el cerebro y la hipófisis. De la piel de la rana y tejidos de mamíferos se ha clonado el DNA de una selenoproteína similar a D2; sin embargo subsiste alguna controversia en cuanto a la naturaleza bioquímica exacta de D2. El anillo interno o de 5-desyodación, una vía de inactivación principal de T_3, es catalizado por alguna desyodasa de tipo III (D3) que se ha identificado en la placenta, la piel, el útero y el encéfalo. Las tres desyodasas comprenden una familia de selenoproteínas codificadas por diferentes genes (Bianco y Larsen, 2005).

Transporte de hormonas tiroideas en sangre. En situaciones normales, el yodo en la circulación tiene varias formas; 95% como yodo orgánico y alrededor de 5% como yoduro. Casi todo el orgánico es tiroxina (90 a 95%), en tanto que la triyodotironina constituye una fracción relativamente menor (alrededor de 5%). Las hormonas tiroideas se transportan en la sangre en unión fuerte, pero no covalente, con algunas proteínas plasmáticas (Benvenga, 2005).

La globulina unida a tiroxina (*thyroxine-binding globulin*, TBG) es el principal acarreador de hormonas tiroideas. Esta es una glucoproteína acídica con masa molecular de alrededor de 63 kDa; se une a una molécula de tiroxina por molécula de proteína, con afinidad muy alta (la constante de relación de equilibrio, K_a, es de alrededor de 10^{10} M^{-1}). La triyodotironina está unida con menos avidez. La tiroxina, pero no la triyodotironina, también se liga a transtiretina (prealbúmina que se liga a tiroxina), una proteína de unión con retinol. Esta proteína se encuentra a una concentración más alta que la TBG, y se une principalmente a la tiroxina con constantes de relación de equilibrio de casi 10^7 M^{-1}. La transtiretina tiene

Cuadro 56-1
Padecimientos y factores que inhiben la actividad de la 5′-desyodasa tipo I

Enfermedad aguda y crónica
Privación calórica (en especial hidratos de carbono)
Desnutrición
Glucocorticoides
Antagonistas receptores adrenérgicos β (p. ej., propranolol a dosis altas)
Medios colecistográficos por vía oral (p. ej., ácido yopanoico, ipodato de sodio)
Amiodarona
Propiltiouracilo
Ácidos grasos
Periodo fetal/neonatal
Deficiencia de selenio

cuatro subunidades al parecer idénticas, pero sólo presenta un sitio de unión de afinidad alta. La albúmina también puede servir como acarreador para tiroxina cuando los acarreadores más ávidos se encuentran saturados. Con todo, es difícil estimar su importancia cuantitativa o fisiológica, excepto en el síndrome conocido como *hipertiroxinemia disalbuminémica familiar,* trastorno hereditario autosómico dominante, caracterizado por afinidad aumentada de la albúmina por la tiroxina a causa de una mutación puntual en el gen de albúmina. La tiroxina también se une a las apolipoproteínas de las lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoproteins*, HDL), HDL_2 y HDL_3, cuya importancia no está clara (Benvenga *et al.,* 1992).

La unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas protege a las hormonas contra metabolismo y excreción, lo cual origina semividas prolongadas en la circulación. La hormona libre (no unida) es un pequeño porcentaje (alrededor de 0.03% de la tiroxina y de 0.3% de la triyodotironina) de la hormona total en plasma. La afinidad de unión diferencial para proteínas plasmáticas también se manifiesta en la diferencia de 10 a 100 veces de las concentraciones de hormona circulante, y de las semividas de la tiroxina y la triyodotironina.

El concepto de "hormona libre" es esencial para entender la regulación de la función tiroidea: únicamente la hormona no unida tiene actividad metabólica. Así, debido al grado alto de unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas, los cambios de las concentraciones de estas últimas, o de la afinidad de unión de las hormonas por las proteínas, tendrían efectos importantes sobre las cifras plasmáticas totales de hormona. Algunos fármacos y diversos estados patológicos y fisiológicos, como los cambios de las concentraciones circulantes de estrógenos durante el embarazo o durante el consumo de estrógenos ingeribles, pueden alterar tanto la unión de hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas,

Cuadro 56-2

Factores que alteran la unión de tiroxina a la globulina de unión a tiroxina

INCREMENTO DE LA UNIÓN	UNIÓN DISMINUIDA
Fármacos	
Estrógenos	Glucocorticoides
Metadona	Andrógenos
Clofibrato	L-Asparaginasa
5-Fluorouracilo	Salicilatos
Heroína	Ácido mefenámico
Tamoxifén	Anticonvulsivos (fenilhidantoína, carbamazepina)
Moduladores de receptores de estrógeno selectivo	Furosemida
Factores sistémicos	
Hepatopatía	Herencia
Porfiria	Enfermedades aguda y crónica
Infección por VIH	
Herencia	

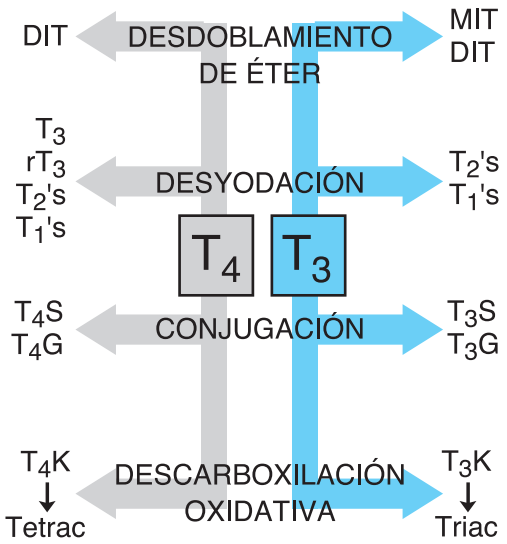


Figura 56-6. ***Vías del metabolismo de la tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3).*** *Abreviaturas:* DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina; T_4S, sulfato T_4; T_4G, glucurónido T_4; T_3S, sulfato T_3; T_3G, glucurónido T_3; T_4K, ácido pirúvico T_4; T_3K, ácido pirúvico T_3; Tetrac, ácido tetrayodotiroacético *(tetraiodothyroacetic acid);* Triac, ácido triyodotiroacético *(triiodothyroacetic acid).*

como las cantidades de esas proteínas (cuadro 56-2). Aun así, puesto que la hipófisis reacciona a las concentraciones circulantes de hormona libre y las regula, se observan cambios mínimos de las cifras de hormona libre. Por ende, las pruebas de laboratorio que sólo miden las concentraciones de hormona total pueden estar sujetas a interpretación errónea. Las pruebas de función tiroidea apropiadas se comentan más adelante en este capítulo.

Desintegración y eliminación (fig. 56-6). La tiroxina se elimina lentamente del organismo, con semivida de seis a ocho días. En presencia de hipertiroidismo, la semivida se acorta a tres o cuatro días, en tanto que en el hipotiroidismo es de nueve a 10 días. Esos cambios probablemente se deben a tasas alteradas de metabolismo de la hormona. En situaciones relacionadas con incremento de la unión a TBG, como el embarazo, hay retraso de la depuración. El incremento de TBG se debe al aumento de la inducción estrogénica del ácido siálico de TBG sintetizado que resulta del decremento de la depuración de tal globulina. Se observa lo contrario cuando hay decremento de la unión de hormonas tiroideas a proteínas, o cuando dicha unión es inhibida por algunos fármacos (cuadro 56-2). La semivida de la triyodotironina, que está unida con menos avidez a las proteínas, es de aproximadamente un día.

El hígado es el principal sitio de desintegración de hormonas tiroideas sin que se desyoden; la tiroxina y la triyodotironina se conjugan con ácidos glucurónico y sulfúrico por medio del grupo hidroxilo fenólico, y se excretan en la bilis. Algo de hormonas tiroideas se libera mediante hidrólisis de los conjugados en el intestino y se resorbe. Parte del material conjugado llega al colon sin cambios, donde se hidroliza, y se elimina en heces como los compuestos libres.

Como se mencionó, la principal vía de metabolismo de la tiroxina es la desyodación hacia triyodotironina o T_3 inversa. Ambas se desyodan en tres diyodotironinas distintas, que son a su vez desyodadas hasta generar dos monoyodotironinas (fig. 56-4), metabolitos inactivos constitutivos normales del plasma humano. Tanto *in vitro* como *in vivo* se han detectado otros metabolitos (monoyodotirosina y diyodotirosina), en los cuales el enlace éter de difenilo está roto.

Regulación de la función tiroidea. En la parte anterior de la hipófisis sobrevienen cambios celulares en relación con bocio endémico o después de tiroidectomía. Las observaciones clásicas de Cushing en 1912 y de Simmonds dos años después establecieron que la destrucción de la hipófisis o la enfermedad de la misma causa hipoplasia tiroidea (Simmonds, 1914). A la postre, se determinó que los tirotropos de la parte anterior de la hipófisis secretan *tirotropina* u hormona estimulante del tiroides. Esta última es una hormona glucoproteínica con subunidades α y β análogas a las de las gonadotropinas. Su estructura se comenta junto con la de las otras hormonas glucoproteínicas en el capítulo 55. Si bien hubo pruebas de que la hormona tiroidea o su ausencia genera cambios celulares hipofisarios, el control de su secreción mediante retroalimentación negativa no se apreció por completo, sino hasta que a principios del decenio de 1940 se elucidó su participación central en la patogenia del bocio. La hormona estimulante del tiroides se secreta de manera pulsá-

til y circadiana, y sus concentraciones en la circulación son más altas durante el sueño nocturno. La secreción de TSH es controlada con gran finura por el péptido hipotalámico llamado *hormona liberadora de tirotropina* (*thyrotropin-releasing hormone,* TRH) y también por la concentración de hormonas tiroideas libres en la circulación. La hormona tiroidea adicional inhibe la transcripción del gen de TRH (Wilber y Xu, 1998) y de los genes que codifican las subunidades α y β de la tirotropina, lo cual suprime la secreción de TSH y hace que el tiroides se inactive y muestre regresión. Cualquier disminución del ritmo normal de secreción de hormona tiroidea por la propia glándula desencadena una mayor secreción de TSH, en un intento de estimularla a secretar más hormona. Entre los mecanismos adicionales del efecto de la hormona tiroidea en la secreción de TSH al parecer está la disminución de la secreción de TRH por parte del hipotálamo y la disminución en el número de receptores que se unen a dicha hormona en las células de la hipófisis. En la figura 56-7 se resume la regulación de la secreción de hormona tiroidea.

Hormona liberadora de tirotropina (TRH). Esta hormona estimula la liberación de hormona estimulante del tiroides preformada a partir de las glándulas secretoras, y estimula la síntesis subsecuente de subunidades α y β de la TSH. La somatostatina, la dopamina y los glucocorticoides a dosis farmacológicas inhiben la secreción de hormona estimulante del tiroides activada por hormona liberadora de tirotropina.

La TRH es un tripéptido con grupos tanto amino como carboxilo terminales bloqueados (amida de L-piroglutamil-L-histidil-L-prolina). La hormona madura se deriva de una proteína precursora que contiene seis copias del tripéptido, flanqueadas por residuos dibásicos. La hormona liberadora de tirotropina se sintetiza en el hipotálamo y se libera a la circulación porta hipofisaria, donde entra en contacto con receptores específicos en tirotropos. La unión de esta última hormona a sus receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors,* GPCR), desencadena estimulación de G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} y activación de la proteincinasa C. Por último, la hormona liberadora de tirotropina estimula la síntesis de hormona estimulante del tiroides y la liberación de la misma por el tirotropo.

La THR también se ha localizado en el SNC, en regiones de la corteza cerebral, estructuras circunventriculares, neurohipófisis, glándula pineal y médula espinal. Estos datos, así como su localización en terminaciones nerviosas, sugieren que la TRH puede actuar como neurotransmisor o neurorregulador fuera del hipotálamo. La administración de hormona liberadora de tirotropina a animales produce efectos (mediados por el SNC) sobre la conducta, la termorregulación, el tono del sistema nervioso autónomo y la función cardiovascular, e incluso incrementos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La hormona liberadora de tirotropina también se ha identificado en células de los islotes pancreáticos, cardíacas, testiculares y en algunas partes del tubo digestivo. Se desconoce su función fisiológica en esos sitios. Se ha administrado TRH por vías intravenosa e intraraquídea, como agente terapéutico de la depresión refractaria (Marangell *et al.*, 1997). La TRH ya no se comercializa en Estados Unidos.

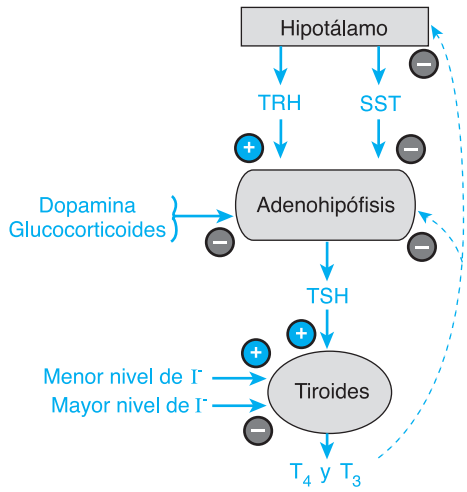


Figura 56-7. ***Regulación de la secreción de hormona tiroidea.*** Innumerables estímulos nerviosos de ingreso influyen en la secreción de hormona liberadora de tirotropina por el hipotálamo (TRH). La hormona en cuestión estimula la liberación de tirotropina (TSH, hormona estimulante del tiroides) en la adenohipófisis; a su vez, la tirotropina estimula la síntesis y la liberación de las hormonas T_3 y T_4 del tiroides. Las dos hormonas actúan en forma retroalimentaria para inhibir la síntesis y la liberación de TRH y TSH. La somatostatina (SST) inhibe la acción de TRH y también lo hacen la dopamina y las concentraciones altas de glucocorticoides. Para la síntesis de tiroxina se necesitan niveles pequeños de I^-, pero la síntesis mencionada y la liberación son inhibidas con niveles altos del metaloide.

Acciones de la hormona estimulante del tiroides sobre el tiroides. Cuando se administra a animales de experimentación, el primer efecto sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas que puede medirse es incremento de la secreción, que se presenta en minutos. En última instancia, hay estimulación de todas las fases de síntesis y liberación de hormona: captación y organificación de yoduro, síntesis de hormona, endocitosis y proteólisis de coloide. Ocurre incremento de la vascularidad de la glándula, así como hipertrofia de las células tiroideas e hiperplasia de las mismas.

Los efectos anteriores surgen después de la unión de TSH a su receptor en la membrana plasmática de las células tiroideas. El receptor mencionado es una GPCR con estructura similar a la de los receptores de hormonas luteinizante y foliculoestimulante (*véase* cap. 55) (Vassart *et al.*, 2004). Tales estructuras comparten una homología significativa de aminoácidos y tienen grandes dominios extracelulares que participan en la unión con la hormona.

La unión de TSH a su receptor estimula la vía de cAMP-adenililciclasa-G_s. Las concentraciones altas de TSH activan la vía de G_q-PLC. Las vías de señales nacidas de adenililciclasa y fosfolipasa C al parecer son las que median los efectos de TSH en la función tiroidea en seres humanos (Vassart, 2005).

Se han descrito mutaciones múltiples del receptor de TSH, que originan disfunción tiroidea clínica (Tonacchera *et al.*, 1996b). Las mutaciones en la línea germinal han asumido la forma de hipotiroidismo no autoinmunitario congénito (Kopp *et al.*, 1995) y de hiperplasia tiroidea tóxica dominante y autosómica (Tonacchera *et al.*, 1996a). Las mutaciones propias de la línea germinal, del receptor de TSH, pueden ocasionar hipertiroidismo gestacional por la hipersensibilidad del receptor a gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) (Rodien *et al.*, 1998). Se han identificado como causas probables de adenomas tiroideos hiperfuncionales, mutaciones somáticas que originan la activación "constitutiva" del receptor (Paschke *et al.*, 1994). Por último, se ha descrito resistencia a TSH en familias con receptores de TSH mutantes (Sunthornthepvarakul *et al.*, 1995) y en otras más sin mutaciones manifiestas en el receptor mencionado o en la propia TSH (Xie *et al.*, 1997).

Relación del yodo con la función tiroidea. Es obvio que la función normal del tiroides requiere ingestión adecuada de yodo; sin ella no pueden sintetizarse cantidades normales de hormona, se secreta hormona estimulante del tiroides en exceso, y la glándula se torna hiperplásica e hipertrófica. El tiroides agrandado y estimulado se torna extraordinariamente eficaz para extraer los residuos de yoduro desde la sangre y así genera un gradiente de yodo que puede ser 10 veces mayor de lo normal. En la deficiencia leve o moderada de dicho metaloide el tiroides por lo común logra producir hormona suficiente, y secreta de modo preferente T_3. Si la deficiencia es muy grave, aparecerán a veces hipotiroidismo en el adulto y cretinismo en el niño.

En algunas zonas del mundo prevalece el bocio simple o atóxico porque los alimentos no tienen suficiente yodo (Dunn y Delange, 2005). En América del Centro y del Sur, en África, Europa, el Sudeste asiático y China hay regiones con poblaciones deficientes de dicho metaloide. La cantidad diaria de yodo necesaria en Estados Unidos es de 1 a 2 μg/kg de peso corporal. En ese país, los aportes diarios recomendados del mineral varían de 40 a 120 μg en niños, 150 μg en adultos, 220 μg en embarazo y 270 μg para mujeres que amamantan (Food and Nutrition Board, 2001). Las verduras, las carnes y las aves de corral contienen cantidades mínimas de yodo, en tanto que los productos lácteos y los pescados tienen un contenido relativamente grande (cuadro 56-3) (Braverman, 2003). El agua potable suele incluir cantidades insignificantes de dicho elemento.

Durante 150 años, el yodo se ha utilizado de manera empírica para tratar bocio por deficiencia. Sin embargo, su uso moderno dependió de estudios extensos con el uso de yodo para prevenir bocio en escolares de Akron, Ohio, región donde prevalecía el bocio endémico por deficiencia yódica. Los resultados satisfactorios de esos experimentos condujeron a la adopción de profilaxia con yodo y al tratamiento con el mismo en muchas regiones del mundo, donde el bocio por deficiencia de tal sustancia es endémico.

Cuadro 56-3
Contenido de yodo en algunos alimentos, en Estados Unidos (1982-1989)

ALIMENTO	YODO/RACIÓN, μg
Cereales listos para comer	87
Postres fabricados con productos lácteos	70
Pescado	57
Leche	56
Productos lácteos	49
Huevos	27
Pan	27
Frijoles (judías), chícharos (guisantes), tubérculos	17
Carne	16
Aves de corral	15

FUENTE: Con autorización de Braverman *et al.*, 1994.

El método más práctico para proporcionar complementos pequeños de yodo a grandes segmentos de la población es la adición de yoduro o yodato a la sal de mesa; en la actualidad, se prefiere el segundo. En algunos países, la ley exige utilizar sal yodada; en otros, incluso Estados Unidos, el uso es opcional. En dicho país, cada gramo de sal yodada proporciona 100 μg de yodo. Sin embargo, a pesar de que la población estadounidense muestra suficiencia yódica, en los últimos 20 años ha disminuido de manera constante su ingestión, tendencia que es necesario vigilar (Hollowell *et al.*, 1998). Otros medios para proveer yodo a grandes poblaciones con deficiencia del elemento comprenden administración de aceite yodado por vías oral o intramuscular (Elnagar *et al.*, 1995), yodación del agua para ingestión, así como sistemas de riego yodados, y alimentos yodados para animales.

Acciones de las hormonas tiroideas. Apenas están en fase de investigación constante los mecanismos bioquímicos exactos por los cuales las hormonas del tiroides ejercen sus efectos en el desarrollo y los histoespecíficos, pero muchas de las acciones mencionadas al parecer son mediadas por receptores en el núcleo (*véanse* para revisiones Yen, 2001; Yen y Chin, 2005). La triyodotironina se liga a receptores de alta afinidad en el núcleo, que a su vez se ligan a secuencias de DNA específicas (elementos de respuesta de hormona tiroidea [*thyroid hormone response elements*, TRE]) en las regiones de los promotores/reguladores de los genes correspondientes. En la forma mencionada, la triyodotironina modula la transcripción génica y al final la síntesis de proteína. En términos generales, el receptor de T_3 que no está en ligandos, está unido a los elementos de respuesta tiroidea en el estado basal. En forma típica, ello reprime la transcripción

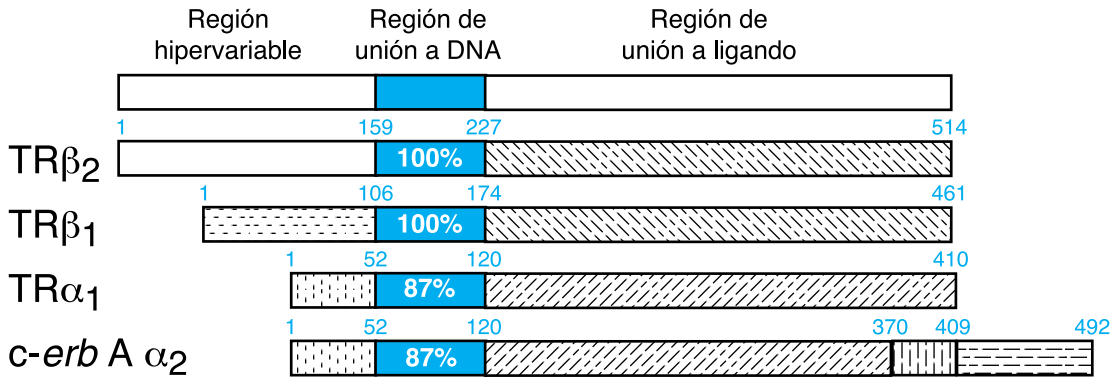


Figura 56-8. ***Isoformas de receptores de hormona tiroidea.*** Se indica el porcentaje de identidad de aminoácidos en la región de unión a DNA. Los patrones idénticos en las regiones de unión hipervariable y de ligando indican homología de 100%. Tres isoformas de receptores de hormona tiroidea (TR) se unen a esta última (TRβ_1, TRβ_2 y TRα_1), no así c-*erb* A α_2.

génica, si bien se han identificado ejemplos de activación génica constitutiva. La unión por parte de T_3 puede activar la transcripción génica al liberar la represión; el complejo de T_3/receptor pudiera tener un efecto de activación directa o de acciones represoras. T_4 también se liga a dichos receptores, pero con una afinidad mucho menor de la de T_3. A pesar de su capacidad de ligarse a receptores nucleares, no se ha demostrado que la tiroxina altere la transcripción génica. Por consiguiente, es probable que T_4 actúe principalmente como "prohormona", que ejerce esencialmente todas las acciones transcriptivas de la hormona tiroidea causadas por triyodotironina.

Los receptores de hormona tiroidea en el núcleo son los homólogos celulares de la oncoproteína retrovírica de aves llamada c-*erb* A. Se advierte notable homología entre los receptores mencionados y los de hormonas esteroideas, al grado de constituir una superfamilia de genes que incluyen los receptores de ácido retinoico y vitamina D (*véanse* caps. 1 y 61). Los receptores de hormona tiroidea (TR) provienen de dos genes, c-*erb* A α (TRα) y c-*erb* A β (TRβ) y se han identificado múltiples isoformas de ellos (fig. 56-8) (Lazar, 1993). TRα_1 y TRβ_1 se han identificado prácticamente en todos los tejidos que reaccionan a la hormona tiroidea; las demás isoformas tienen una distribución más restringida. Por ejemplo, TRβ_2 se expresa únicamente en la adenohipófisis. c-*erb* A α_2, isoforma que se liga a TRE pero no a T_3 constituye la más abundante en el encéfalo (Strait *et al.*, 1990). Se agregó otro nivel de complejidad en la regulación de las acciones de la hormona tiroidea a nivel transcriptivo con la identificación de los coactivadores (Takeshita *et al.*, 1996) y correpresores (Chen y Evans, 1995; Hörlein *et al.*, 1995) que acompañan al complejo de T_3/receptor y median la acción hormonal (Lee y Yen, 1999). Se ha descrito resistencia a la hormona tiroidea en individuos con mutaciones del gen TRβ (Brucker-Davis *et al.*, 1995; Adams *et al.*, 1994) y en pacientes con coactivadores deficientes y defectuosos (Weiss *et al.*, 1996).

Han surgido nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción de hormonas tiroideas, de estudios hechos en ratones transgénicos que no poseen una o más de las isoformas del receptor de hormona tiroidea. Estos ratones "genoinactivados" muestran anormalidades en el aparato auditivo, el eje tiroides-hipófisis, el corazón, el sistema locomotor y el intestino delgado (Forrest *et al.*, 1996; Forrest *et al.*, 1990; Fraichard *et al.*, 1997; Wikström *et al.*, 1998). A pesar de las acciones corroboradas de la hormona tiroidea durante el desarrollo encefálico (Oppenheimer y Schwartz, 1997), los ratones sin todos los receptores conocidos de dicha hormona tienen pocas anormalidades netas (si es que las tienen) en el desarrollo del encéfalo (Göthe *et al.*, 1999; Gauthier *et al.*, 2001). Dado que los déficit globales observados al no haber receptores tiroideos son muchísimo menores que los que cabría esperar si los receptores de hormona tiroidea que se ligan a T_3 fueran los únicos mediadores de la acción de la hormona mencionada, los TR que no están en ligandos podrían participar en este programa de "desarrollo" y la acción de T_3 en los genes correspondientes durante el desarrollo del encéfalo quizá incluya la eliminación de la represión génica, y no la activación de la expresión de genes (Hashimoto *et al.*, 2001; Flamant y Samarut, 2003). Como se ha observado, la isoforma más abundante del receptor de hormona tiroidea en el encéfalo en todo el desarrollo es c-*erb* A α_2 (Strait *et al.*, 1990) que obligadamente no forma parte de ligandos porque no puede ligarse a T_3; dicha forma sigue expresándose en casi todos los ratones "genoinactivados", a causa de la estrategia utilizada para la deleción del gen del receptor de hormona tiroidea.

Además de acciones mediadas por receptores nucleares, hay varios efectos no genómicos, bien caracterizados, de las hormonas tiroideas, entre ellos los que ocurren a nivel de la membrana plasmática y sobre la citoestructura celular (Bassett *et al.*, 2003). Sumado a esto, hay sitios de unión a hormona tiroidea bien caracterizados en las mitocondrias (Sterling, 1989). En varios de estos procesos, la tiroxina es la hormona que produce la respuesta. En épocas pasadas se consideraba que era pequeña la contribución global que hacían las acciones no genómicas al mecanismo general de acción de la hormona tiroidea. Sin embargo, el concepto en cuestión, cuando menos en lo que se refiere a algunas especies, debe ser revalorado dentro del marco de las escasas anormalidades descritas en ratones transgénicos de los que se ha eliminado algún gen, en particular durante el desarrollo del encéfalo.

Crecimiento y desarrollo. Al parecer las hormonas tiroideas ejercen muchos de sus efectos a través del control de la transcripción de DNA y, al final, la síntesis de proteínas, todo lo cual influye profundamente en el crecimiento y el desarrollo normales. Quizá el ejemplo más notorio se encuentra en el renacuajo, que se transforma casi mágicamente en una rana por medio de la triyodotironina. No sólo aparecen extremidades, pulmones y otros avíos terrestres en el animal, sino que la hormona también estimula la síntesis de diversas enzimas y, así, influye sobre la cola, que se digiere y se utiliza para construir tejido nuevo en otro sitio.

La hormona tiroidea es crítica en el desarrollo cerebral (Bernal *et al.*, 2003; Koibuchi *et al.*, 2003). La aparición de receptores funcionales, unidos a cromatina, parada hormona tiroidea, coincide con la neurogénesis en el cerebro (Strait *et al.*, 1990). La falta de hormona tiroidea durante la neurogénesis activa (hasta seis meses posparto) conduce a retraso mental irreversible (cretinismo) y se acompaña de múltiples alteraciones morfológicas en el cerebro. Esos trastornos morfológicos graves dependen de anormalidades de la emigración neuronal, alteraciones de las proyecciones axónicas y decremento de la sinaptogénesis. Los complementos de hormona tiroidea durante las primeras dos semanas de vida evitan la aparición de esos cambios morfológicos alterados.

La proteína básica de mielina, componente importante de esta última, es regulada por la hormona tiroidea durante el desarrollo (Farsetti *et al.*, 1991) y la menor expresión de la proteína mencionada en el encéfalo del hipotiroideo hace que disminuya la mielinización. La aparición de laminina, proteína de matriz extracelular que aporta señales básicas de orientación a las neuronas en fase de migración, se retrasa y disminuye su contenido en el cerebelo de la rata hipotiroidea en desarrollo (Farwell y Dubord-Tomasetti, 1999). Es posible que la expresión alterada de la laminina menoscabe la migración neuronal y origine anormalidades morfológicas que se observan en el encéfalo de cretinos. Se ha informado que la hormona tiroidea ejerce regulación (vinculada con el desarrollo) de otros genes menores específicos para el cerebro (Bernal *et al.*, 2003). Una característica común de muchas de estas proteínas es que su expresión parece estar meramente retrasada en el animal hipotiroideo; en el adulto, a la postre se alcanzan concentraciones normales.

Los efectos de las hormonas tiroideas sobre la síntesis de proteína y la actividad enzimática no están limitados al cerebro, y la administración de dichas hormonas o su deficiencia influye sobre muchos tejidos. Los defectos extensos del crecimiento y desarrollo que se encuentran en cretinos proporcionan un vívido recordatorio de los efectos penetrantes de las hormonas tiroideas en individuos normales.

Casi siempre, el cretinismo se clasifica como endémico o esporádico. El *endémico* se observa en regiones donde hay bocio endémico y, por lo general, se origina por deficiencia extrema de yodo. Puede haber bocio o no. El *esporádico* es una consecuencia del desarrollo anormal del tiroides, o el resultado de un defecto de la síntesis de hormona tiroidea, lo cual genera bocio.

El cretinismo es detectable en el momento del nacimiento, pero casi nunca se identifica sino hasta los tres a cinco meses de edad. Sin tratamiento, el padecimiento origina cambios tan notorios que son inconfundibles. El niño presenta enanismo, con extremidades cortas, y retraso mental, y es inactivo, impasible y apático. La cara tiene aspecto hinchado y es inexpresivo, y la lengua agrandada puede mostrar protrusión por los labios engrosados de la boca semiabierta. La piel quizá presente un matiz amarillento y tal vez tenga aspecto pastoso, seco y frío al tacto. La frecuencia cardíaca es baja, la temperatura corporal puede serlo también, el cierre de las fontanelas está retrasado y la erupción de los dientes es tardía. El apetito es inadecuado; la alimentación, lenta, se interrumpe por sofocación; el estreñimiento es frecuente, y puede haber una hernia umbilical.

Para que la terapéutica sea eficaz, es necesario elaborar el diagnóstico mucho antes de que se manifiesten esos cambios obvios. En regiones en que es endémico el cretinismo por deficiencia de yodo, es mejor emprender antes del embarazo la reposición de dicho metaloide. Sin embargo, la reposición que se emprende en la embarazada hasta el final del segundo trimestre mejora el desarrollo neurológico y psicológico del producto (Cao *et al.*, 1994a). En Estados Unidos y casi todos los países industrializados, se llevan a cabo pruebas de detección en recién nacidos para buscar deficiencia de la función del tiroides. Se miden las concentraciones de hormona estimulante del tiroides y tiroxina en sangre de cordón umbilical u obtenida mediante punción en el talón. La incidencia de disfunción congénita del tiroides es de alrededor de 1: 4 000 nacimientos.

Acción calorígena. Una reacción característica de los animales homeotérmicos a la hormona tiroidea consta de incremento del consumo de oxígeno. Casi todos los tejidos periféricos contribuyen a esta respuesta; la hormona tiroidea estimula de modo notorio a corazón, músculo estriado, hígado y riñones. En realidad, 30 a 40% del incremento del consumo de oxígeno (dependiente de la hormona tiroidea) puede atribuirse a estimulación de la contractilidad cardíaca. Varios órganos, entre ellos el cerebro, las gónadas y el bazo no muestran respuesta a los efectos calorígenos de la hormona tiroidea. El mecanismo de estas últimas acciones ha sido difícil de aclarar (Silva, 2003). En una ocasión, se creyó de modo erróneo que la hormona tiroidea desacoplaba la fosforilación oxidativa mitocondrial. La lipogénesis dependiente de hormona tiroidea puede constituir un sumidero de energía importante desde el punto de vista cuantitativo, y estudios en ratas han mostrado que alrededor de 4% del incremento del gasto calórico inducido por hormona tiroidea se debe a la lipogénesis. La observación de que la T_3 estimula la lipólisis aporta un vínculo entre la lipogénesis y la termogénesis. Aún más, la hormona tiroidea induce la expresión de algunas enzimas lipógenas que incluyen la enzima málica y la sintasa de ácidos grasos. Aunque no está claro el cuadro completo, parece haber un programa integrado de respuesta a la hormona tiroidea para regular el valor establecido de gasto de energía, y conservar la maquinaria metabólica necesaria para sostenerlo. Por tal razón, incluso cambios mínimos en las dosis de reposición de L-tiroxina pueden modificar en grado significativo el "punto prefijado" del gasto calórico en reposo en el paciente hipotiroideo (al-Adsani *et al.*, 1997).

Efectos cardiovasculares. La hormona tiroidea influye sobre la función cardíaca mediante efectos directos e indirectos; los cambios en el aparato cardiovascular son consecuencias clínicas notorias en estados de disfunción tiroidea. En el hipertiroidismo hay taquicardia, incremento del volumen sistólico, aumento del índice cardíaco, hipertrofia cardíaca, decremento de la resistencia vascular periférica y aumento de la presión del pulso. En el hipotiroidismo se observan taquicardia, índice cardíaco disminuido, derrame pericárdico, incremento de la resistencia vascular periférica, disminución de la presión de pulso y aumentos de la presión arterial media (Klein, 2005a; Klein, 2005b).

Las hormonas tiroideas regulan directamente la expresión de genes del miocardio. T_3 regula a los genes que codifican las isoformas de las

cadenas pesadas de miosina sarcomérica al intensificar la expresión del gen α y disminuir la del gen β. Se ha localizado a TRE en la región 5 del flanco del gen de la cadena pesada de miosina α. La triyodotironina también ejerce regulación ascendente sobre el gen que codifica para la Ca^{2+}-ATPasa de miosina, que es crítica en la contracción miocárdica (Rohrer y Dillman, 1988). La regulación de esos dos genes origina cambios de la contractilidad, los cuales se observan ante hipertiroidismo e hipotiroidismo. Por tal razón, en la ecocardiografía de "esfuerzo" en sujetos hipertiroideos se advirtieron anormalidades en la contractilidad del corazón, mismas que se normalizaron cuando se restauró el eutiroidismo (Kahaly *et al.*, 1999). En forma semejante, la reposición a base de L-tiroxina revirtió la disfunción diastólica de ventrículo izquierdo observada en el hipotiroidismo (Biondi *et al.*, 1999).

Las observaciones en ratones transgénicos han aportado datos sobre la acción de la hormona tiroidea en la frecuencia cardíaca. En épocas pasadas, se consideraba que las alteraciones de la sensibilidad del miocito cardíaco a las catecolaminas (mucho mayor en el hipertiroidismo y mucho menor en el hipotiroidismo), constituían un efecto indirecto de la hormona tiroidea, tal vez por cambios en la expresión de los receptores adrenérgicos β del miocardio. Tal dato fue el fundamento para utilizar antagonistas de receptores adrenérgicos β y así aliviar algunas de las manifestaciones cardíacas del hipertiroidismo. Sin embargo, en ratones que no poseen el gen TRα_1 disminuye la frecuencia basal (Johansson *et al.*, 1998), misma que se acelera en ratones que no tienen el gen TRβ (Johansson *et al.*, 1999), lo cual sugiere una participación más directa de la hormona tiroidea en las actividades de control del ritmo cardíaco por acción de marcapasos. Por último, T_3 causa alteraciones hemodinámicas en tejidos periféricos que originan perturbaciones en el estado cronotrópico e inotrópico del miocardio. Interesante, T_3 al parecer ejerce un efecto vasodilatador no genómico directo en el músculo de fibra lisa de vasos (Park *et al.*, 1997; Ojamaa *et al.*, 1996).

Efectos metabólicos. Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo del colesterol hacia ácidos biliares y la hipercolesterolemia es un dato característico de estados hipotiroideos. Se ha demostrado que las hormonas tiroideas incrementan la unión específica de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) por las células hepáticas (Salter *et al.*, 1988); cuando hay hipotiroidismo, decrece la concentración de receptores hepáticos para LDL. El número de receptores de LDL disponibles en la superficie de hepatocitos es un gran determinante de la concentración plasmática de colesterol (*véase* cap. 35).

Las hormonas tiroideas aumentan las respuestas lipolíticas de las células adiposas a otras hormonas, por ejemplo, catecolaminas; en el hipertiroidismo se observan concentraciones plasmáticas altas de ácidos grasos libres. En contraste con otras hormonas lipófilas, las tiroideas no incrementan de modo directo la acumulación de AMP cíclico. Empero, pueden regular la capacidad de otras hormonas para aumentar la acumulación de nucleótido cíclico mediante disminución de la actividad de la fosfodiesterasa microsómica que hidroliza el AMP cíclico. También hay pruebas de que las hormonas tiroideas actúan para conservar el acoplamiento normal del receptor adrenérgico β a la subunidad catalítica de la adenililciclasa en células adiposas. En ratas con hipotiroidismo, los adipocitos muestran incremento de las concentraciones de proteínas reguladoras de unión a nucleótido de guanina (proteínas G) que median el control inhibidor de la adenililciclasa. Esto puede explicar tanto la reacción disminuida a hormonas lipolíticas, como la sensibilidad aumentada a reguladores inhibidores, como la adenosina, que se encuentran en el hipotiroidismo (Ros *et al.*, 1988).

La tirotoxicosis es un estado de resistencia a la insulina (Gottlieb y Braverman, 1994). Los defectos posreceptor en hígado y tejidos periféricos, manifestados por agotamiento de las reservas de glucógeno e incremento de la glucogénesis, dan por resultado insensibilidad a la insulina. Además, hay aumento de la absorción de glucosa a partir del intestino. Sobrevienen incrementos compensatorios de la secreción de insulina para conservar la euglucemia. Esto puede originar "desenmascaramiento" de diabetes clínica en pacientes no diagnosticados con anterioridad, y aumento de los requerimientos de insulina en los diabéticos que ya reciben esta última. Por lo contrario, el hipotiroidismo hace que disminuya la absorción de glucosa, desde los intestinos, aminora la secreción de insulina y también interviene en un menor índice de captación de glucosa periférica; sin embargo, no se altera la utilización de dicho carbohidrato por parte del encéfalo. En el sujeto hipotiroideo diabético disminuyen las dosis necesarias de insulina.

Hiperfunción tiroidea. La tirotoxicosis es un padecimiento causado por cifras altas de hormonas tiroideas libres circulantes. Varios trastornos de diferentes causas pueden originar este síndrome. El término *hipertiroidismo* se restringe a padecimientos en los cuales aumentan la producción y la liberación de hormona tiroidea a consecuencia de hiperfunción de la glándula. Existe incremento de la captación de yodo por el tiroides, según se determina por la medición de la captación porcentual de ^{123}I o ^{131}I en una prueba de captación de yodo radiactivo (*radioactive iodine uptake*, RAIU) durante 24 h. En contraste, la inflamación del tiroides o la destrucción del mismo que produce "escape" excesivo de hormonas tiroideas, o el ingreso exógeno de estas últimas, da por resultado una baja captación de yodo radiactivo de 24 h. El término *hipertiroidismo subclínico* se ha definido por cualesquiera de los síntomas, por pocos que sean, surgidos cuando hay un nivel sérico bajo de TSH y concentraciones normales de T_4 y triyodotironina.

La enfermedad de Graves, o bocio difuso tóxico, es la causa más frecuente de tirotoxicosis con captación de yodo radiactivo alta. Explica 60 a 90% de los casos, dependiendo de la edad y región geográfica. La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario caracterizado por hipertiroidismo, bocio difuso y anticuerpos IgG que se unen al receptor de hormona estimulante del tiroides y lo activan. Es un trastorno relativamente frecuente, con incidencia de 0.02 a 0.4% en Estados Unidos. Las áreas endémicas de deficiencia de yodo tienen incidencia más baja de enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Al igual que en casi todos los tipos de disfunción tiroidea, predomina en mujeres, en una proporción de 5:1 a 7:1. La enfermedad de Graves es más frecuente entre los 20 y 50 años de edad, pero puede sobrevenir a cualquier edad. Los alelos del complejo de histocompatibilidad mayor (antígeno leucocitario humano [*human leukocyte antigen*, HLA]) B_8 y DR_3 se relacionan con enfermedad de Graves en caucásicos. Esta última suele vincularse con otras enfermedades autoinmunitarias. El exoftalmos característico relacionado con enfermedad de Graves es una oftalmopatía infiltrativa, y se considera una inflamación del tejido conectivo periorbitario y de los músculos extraoculares mediada por factores autoinmunitarios. Este trastorno se manifiesta en clínica con diversos grados de gravedad en alrededor de 50% de los individuos con enfermedad de Graves, pero se observa en estudios radiográficos, como tomografía computadorizada (CT) o ultrasonografía en la mayoría de los pacientes. Rapoport y McLachlan (2000) han revisado los aspectos patogénicos de la oftalmopatía de Graves, que incluyen la participación del receptor de TSH que aparece en los tejidos retroorbitarios.

El bocio tóxico uninodular y multinodular origina 10 a 40% de los casos de hipertiroidismo y es más frecuente en individuos de mayor edad. No hay oftalmopatía infiltrativa.

Se observa captación baja de yodo radiactivo en tiroiditis destructivas y en tirotoxicosis originada por ingestión de hormona tiroidea exógena. La tirotoxicosis con captación de yodo radiactivo baja causada por tiroiditis subaguda (dolorosa) y silenciosa (indolora o linfocítica),

constituye alrededor de 5 a 20% de todos los casos. En Estados Unidos, la tiroiditis silenciosa aparece en 7 a 10% de las mujeres posparto (Lazarus, 2005). Otras causas de tirotoxicosis son mucho menos habituales.

Casi todos los signos y síntomas de la tirotoxicosis se derivan de la producción excesiva de calor, y de incremento de la actividad motora, así como de aumento de la función del sistema nervioso simpático. La piel está enrojecida, y se siente caliente y húmeda; los músculos son débiles y se observa temblor; la frecuencia cardíaca es rápida y los latidos cardíacos son potentes; asimismo, los pulsos arteriales son notorios y saltones. El incremento del gasto de energía da lugar a aumento del apetito y, si la ingestión es insuficiente, a pérdida de peso. También puede haber insomnio, dificultad para permanecer quieto, ansiedad y aprehensión, intolerancia al calor e incremento de la frecuencia de las defecaciones. En pacientes de mayor edad puede haber angina, arritmias e insuficiencia cardíaca. Es posible que algunos individuos muestren emaciación muscular extensa como resultado de miopatía tiroidea. Las personas con tirotoxicosis de larga evolución no diagnosticada, o con tratamiento inadecuado, pueden presentar osteoporosis por incremento del recambio óseo (Sheppard, 2005a; Sheppard, 2005b).

La forma más grave de hipertiroidismo es la llamada "crisis tiroidea" que se describe en párrafos siguientes, al ocuparnos de los usos terapéuticos de los fármacos antitiroideos.

Hipofunción tiroidea. El hipotiroidismo, conocido como mixedema cuando es grave, es el trastorno más frecuente de la función tiroidea. En todo el mundo, el hipotiroidismo depende más a menudo de deficiencia de yodo. En áreas no endémicas, donde el yodo es suficiente, la tiroiditis autoinmunitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto) origina la mayor parte de los casos. El trastorno mencionado se caracteriza por cifras altas de anticuerpos circulantes dirigidos contra la peroxidasa tiroidea, y con menor frecuencia, contra la tiroglobulina. Además, pueden aparecer anticuerpos bloqueadores dirigidos contra el receptor TSH, lo cual exacerba el hipotiroidismo (Botero y Brown, 1998). Por último, una causa de la destrucción del tiroides puede ser la muerte por apoptosis, causada por interacción de Fas y el ligando de Fas en los tirocitos (Giordano *et al.*, 1997). El fracaso del tiroides para producir suficiente hormona tiroidea es la causa más común de hipotiroidismo; se denomina *hipotiroidismo primario.* El *hipotiroidismo central* es menos frecuente y depende de estimulación disminuida del tiroides por la hormona estimulante del tiroides debido a insuficiencia hipofisaria *(hipotiroidismo secundario)* o hipotalámica *(hipotiroidismo terciario).* El hipotiroidismo presente al nacimiento se conoce como *hipotiroidismo congénito;* es la causa prevenible más habitual de retraso mental en el mundo. Como se mencionó, el diagnóstico y la intervención temprana con restitución de hormona tiroidea, evitan la aparición de cretinismo.

El *hipotiroidismo sin bocio* se relaciona con degeneración y atrofia del tiroides. Aparece el mismo padecimiento después de extirpación quirúrgica de esta glándula o su destrucción por yodo radiactivo. También puede ocurrir años después de farmacoterapia antitiroidea contra enfermedad de Graves; por ello, algunos han especulado que el hipotiroidismo puede ser la etapa terminal de este trastorno (enfermedad de Graves "consumida"). El *hipotiroidismo con bocio* sobreviene en tiroiditis de Hashimoto y cuando hay un defecto grave de la síntesis de hormona tiroidea. Si la enfermedad es leve, la presentación quizá sea sutil. Sin embargo, hacia el momento en que se torna grave, todos los signos son manifiestos. El aspecto del paciente es patognomónico. La cara es muy inexpresiva, con aspecto hinchado y pálida. La piel es fría y seca, el cuero cabelludo muestra descamación, y el pelo es áspero, quebradizo y escaso. Las uñas de los dedos de las manos se hallan engrosadas y quebradizas, el tejido subcutáneo parece engrosado y tal vez haya edema verdadero. La voz es ronca y de tono bajo, el habla es lenta, a menudo hay alteraciones auditivas, y los procesos mentales se hallan alterados y puede haber depresión. El apetito es inadecuado, la actividad gastrointestinal se encuentra disminuida y suele haber estreñimiento. La atonía de la vejiga urinaria es infrecuente, lo cual sugiere que tal vez haya alteraciones de la función de otros músculos lisos. Los músculos voluntarios son débiles y se observa retraso de la fase de relajación de los reflejos tendinosos profundos. El corazón puede estar dilatado, y a menudo hay derrame pericárdico, aunque esto rara vez tiene importancia clínica. También es posible que ocurran derrames pleurales y ascitis. Con frecuencia hay anemia, más a menudo normocrómica, normocítica, aunque las irregularidades menstruales con menorragia pueden originar anemia ferropénica. En individuos hipotiroideos a menudo aparece hiperlipidemia. Los pacientes muestran letargia y tienden a dormir mucho y suelen quejarse de intolerancia al frío.

Pruebas de función tiroidea. Las técnicas de radioinmunovaloraciones y, en fecha más reciente, inmunovaloraciones quimioluminiscentes y ligadas a enzimas para T_4, T_3 y TSH han mejorado mucho el diagnóstico de laboratorio de trastornos del tiroides (Demers y Spencer, 2003). Con todo, la medición de la concentración plasmática total de hormona quizá no proporcione un cuadro exacto de la actividad del tiroides. La concentración total de hormona cambia en alteraciones de la cantidad de globulina de unión a tiroxina (TBG) o de la afinidad de unión entre las hormonas y la TBG en el plasma. Si bien la diálisis de equilibrio de suero no diluido, y la radioinmunovaloración para tiroxina libre en el dializado constituyen el estándar para determinar las cifras de tiroxina libre, esta evaluación casi nunca está disponible en laboratorios clínicos sistemáticos. El índice de tiroxina libre es un estimado de la concentración de esta misma y se calcula al multiplicar la concentración total de tiroxina por la proporción de unión a hormona tiroidea, que estima el grado de saturación de la TBG. Métodos adicionales de uso común para valorar las concentraciones de T_4 y T_3 libres utilizan análogos marcados de dichas yodotironinas en inmunoensayos a base de quimioluminiscencia e inmunoanálisis ligados a enzima. Dichas cuantificaciones aportan datos que guardan una correlación adecuada con las cifras de concentraciones de T_4 libres, obtenidas por el método de diálisis de equilibrio, que es más lento y difícil, y se adaptan fácilmente al uso corriente en el laboratorio clínico. Sin embargo, los métodos por uso de análogos pueden recibir la influencia negativa de diversos cuadros extratiroideos, como serían enfermedades agudas y algunos fármacos, en un grado mayor del que muestran el índice de T_4 libre y T_4 libre valorado por la diálisis de equilibrio.

Desde 1995 se dispone de mediciones de TSH en suero. En individuos cuya función hipofisaria y secreción de hormona estimulante del tiroides son normales, las mediciones plasmáticas de esta última pueden ser la prueba de función tiroidea más adecuada (Danese *et al.*, 1996; Helfand y Redfern, 1998), porque la secreción hipofisaria de hormona estimulante del tiroides está regulada de manera sensitiva en respuesta a las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas.

La primera valoración "sensible" de hormona estimulante del tiroides se creó en 1985, usando un método con doble anticuerpo. La aplicación de dicho método dio por resultado expansión del límite de detección de la evaluación por debajo del normal. Así, cualquier prueba de este tipo se denomina *valoración sensible de hormona estimulante del tiroides* (Demers y Spencer, 2003). Un uso importante de esta última es diferenciar entre pacientes normales y tirotóxicos, quienes deben mostrar cifras de hormona estimulante del tiroides suprimidas. Por consiguiente, el método de TSH más sensible ha sustituido esencialmente a la evaluación de la respuesta de TSH a la inyección de TRH sintética (estimulación con TRH) en el paciente tirotóxico. El método

de medición de TSH sérica es muy útil para valorar el estado eutiroideo y ajustar las dosis de reposición de hormona tiroidea en sujetos con hipotiroidismo primario, pero las concentraciones séricas anormales de TSH no siempre indican disfunción del tiroides. En los pacientes con tal situación, la valoración de hormona tiroidea circulante dilucidará con mayor detalle si realmente hay disfunción tiroidea, o no. Existen preparados sintéticos de TRH (*protirrelina*, THYREL), los cuales no se utilizan en Estados Unidos, para valorar la insuficiencia hipofisaria o hipotalámica como causa de hipotiroidismo secundario.

Se cuenta hoy día con TSH humana recombinante (*tirotropina alfa*, THYROGEN) en la forma de un preparado inyectable para valorar la capacidad del tejido tiroideo, normal y canceroso, de captar yodo radiactivo y liberar tiroglobulina (Haugen *et al.*, 1999). El preparado en cuestión ha sustituido a *TSH bovina* (THYTROPAR), que ocasionaba una elevada incidencia de efectos adversos, incluida anafilaxia.

Aplicaciones terapéuticas de las hormonas tiroideas.

Las indicaciones principales para el empleo terapéutico de la hormona tiroidea las constituye la restitución hormonal en sujetos con hipotiroidismo o cretinismo y la supresión de TSH en personas con cáncer de tiroides (Mazzaferri y Kloos, 2001), y a veces en quienes tienen bocio no tóxico. El consenso general ha sido que no está indicada la administración de hormona tiroidea para tratar el "síndrome de T_4 baja" ("síndrome del eutiroideo enfermo") que es resultado de cuadros extratiroideos (Brent y Hershman, 1986; Farwell, 2003), pero tal concepto ha sido rebatido en fecha reciente, por la sugerencia de que las personas en muy grave estado pueden beneficiarse de la administración de T_3 (DeGroot, 1999). Sin embargo, no hay pruebas de que tal recomendación sea válida, según lo indiquen estudios publicados, y tal sugerencia permanecerá como una opinión minoritaria. Por ejemplo, la administración de T_3 no disminuye las cifras de mortalidad en el síndrome del eutiroideo enfermo que aparece en individuos a quienes se practican operaciones de derivación de arterias coronarias (Klemperer *et al.*, 1995).

Se cuenta con preparaciones sintéticas de sales de sodio de los isómeros naturales de las hormonas tiroideas y se utilizan ampliamente en la hormonoterapia tiroidea. La *levotiroxina sódica* (L-T_4, SYNTHROID, LEVOXYL, LEVOTHROID, UNITHROID, otras) está disponible en tabletas y como un polvo liofilizado para inyección. L-Tiroxina tiene un índice terapéutico estrecho y en fecha reciente en Estados Unidos la FDA modificó sus recomendaciones para la aprobación de diversos preparados de L-tiroxina y así asegurar su equivalencia biológica. La *liotironina sódica* (L-T_3) es la sal de triyodotironina y se expende en tabletas (CYTOMEL) e inyectable (TRIOSTAT). Una mezcla de tiroxina y triyodotironina se comercializa como *liotrix* (THYROLAR). Las preparaciones de tiroides desecado, derivadas de tiroides entero de animales, contienen tanto tiroxina como triyodotironina, y muestran actividad biológica muy variable, lo cual hace que esas preparaciones sean mucho menos deseables.

Hormonoterapia de restitución de tiroides. La tiroxina (levotiroxina sódica) es la hormona más adecuada para hormonoterapia de restitución de tiroides debido a su potencia constante y acción prolongada. La absorción de tiroxina ocurre en intestino delgado y es variable e incompleta; se absorbe 50 a 80% de la dosis. La absorción aumenta cuando la hormona se toma con el estómago vacío. Además, algunos medicamentos pueden interferir en la absorción de levotiroxina en el intestino, entre ellos *sucralfato, resina de colestiramina, complementos de hierro y calcio, hidróxido de aluminio* y determinados productos de soya. Durante la administración de fármacos que inducen la actividad del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) del hígado, como *fenilhidantoína, carbamazepina* y *rifampicina*, se incrementa la excreción de levotiroxina; tal fenómeno obliga a veces a aumentar la dosis de dicha hormona administrada por la boca. La triyodotironina (liotironina sódica) puede usarse, en ocasiones, cuando se desea un inicio de acción más rápido, por ejemplo, en la infrecuente presentación de coma por mixedema, o al preparar a un sujeto para administración de ^{131}I en el tratamiento de cáncer tiroideo. Es menos deseable en la terapéutica de restitución a largo plazo debido al requerimiento de dosificación más frecuente, costo más alto y aumentos transitorios de las concentraciones plasmáticas de triyodotironina por arriba de los límites normales. Se ha sugerido utilizar la combinación de levotiroxina y liotironina en personas hipotiroideas en quienes subsisten los síntomas con el uso de la sola levotiroxina, y cuyas concentraciones séricas de TSH están dentro de límites normales (Bunevicius *et al.*, 1999). Sin embargo, datos de tres estudios recientes no han confirmado tales hallazgos (Sawka *et al.*, 2003; Walsh *et al.*, 2003; Clyde *et al.*, 2003). Además, con ella se pueden originar incrementos transitorios en las concentraciones de T_3 en sangre circulante, a diferencia de los niveles "constantes" de T_3 durante la administración de levotiroxina, por la conversión de T_4 en T_3 en tejidos periféricos.

La dosis promedio de levotiroxina sódica de reposición diaria en adultos (sujeto de 68 kg) es de 112 μg en una sola toma, en tanto que la de liotironina sódica es de 50 a 75 μg en fracciones. El tratamiento en sujetos más jóvenes y sanos puede comenzar con dosis de reposición completas. Debido a la semivida prolongada de la tiroxina (siete días), no se alcanzarán nuevas cifras de estado estable de la hormona, sino hasta que hayan transcurrido cinco semividas, o al menos cinco semanas después de un cambio de la dosis. De este modo, es innecesario efectuar revaloración con cuantificación de las cifras plasmáticas de hormona estimulante del tiroides a intervalos de menos de seis a ocho semanas. El objetivo de la terapéutica restitutiva de tiroxina es lograr una concentración de hormona estimulante del tiroides dentro de límites normales, puesto que la restitución excesiva, que suprime los valores de hormona estimulante del tiroides hasta límites subnormales, puede inducir osteoporosis y causar disfunción cardíaca (Surks *et al.*, 2004). En el caso de sujetos jóvenes que no cumplen con las órdenes terapéuticas puede administrarse en una sola vez a la semana toda la dosis correspondiente a ese lapso y es un procedimiento inocuo, eficaz y tolerado (Grebe *et al.*, 1997). En personas de más de 60 años de edad está indicada la terapéutica a una dosis diaria más baja de levotiroxina sódica (25 a 50 μg/día), para evitar exacerbación de cardiopatía subyacente y no diagnosticada. Se ha informado muerte debida a arritmias durante el inicio de hormonoterapia de restitución tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. La dosis puede aumentarse a una tasa de 25 μg/día cada pocos meses, hasta que la TSH se normalice. En sujetos con cardiopatía preexistente está indicada una dosis inicial de 12.5 μg/día con incrementos de 12.5 a 25 μg/día, cada seis a ocho semanas. Las dosis diarias de tiroxina pueden interrumpirse periódicamente debido a enfermedades médicas o quirúrgicas intercurrentes en que se prohíbe la ingestión de medicamentos. La semivida de siete días de T_4, hace que posiblemente no tenga consecuencias metabólicas importantes un ciclo de varios días de reposición hormonal. Sin embargo, si se necesita la interrupción más duradera de la administración oral, cabe aplicar por vía parenteral levotiroxina en dosis que sean 25 a 50% menores que las necesidades diarias, cubiertas con la presentación ingerible.

El *hipotiroidismo subclínico* es un estado que genera pocos síntomas (si es que los genera) y se caracteriza por mayores concentraciones de TSH en suero (si se desea la revisión del tema, consultar Surks *et al.*, 2004). El cribado poblacional ha indicado que es muy común dicha forma de anormalidad y su prevalencia es de incluso 15% en algunas poblaciones y de 25% en los ancianos. Es importante individualizar la decisión de utilizar levotiroxina para que se normalice TSH sérica en

estos pacientes, porque el tratamiento indiscriminado quizá no convenga para todos. Los sujetos con hipotiroidismo subclínico y que pueden beneficiar de la levotiroxina incluyen los que tienen bocio, alguna tiroidopatía autoinmunitaria, hipercolesterolemia, disfunción psíquica o embarazo (*véase* más adelante en este capítulo) y las personas con síntomas de hipotiroidismo.

Se necesita a veces aumentar la dosis de levotiroxina en la embarazada hipotiroidea, quizá por las mayores concentraciones de TBG en suero inducidas por estrógeno y por un pequeño paso transplacentario de dicha hormona de la madre al feto (Glinoer, 2005). Además, el embarazo puede "desenmascarar" hipotiroidismo en personas con enfermedad tiroidea autoinmunitaria preexistente, o en aquellas que residen en una región donde hay deficiencia de yodo (Glinoer *et al.,* 1994). El hipotiroidismo manifiesto en el embarazo se acompaña de sufrimiento fetal (Wasserstrum y Anaia, 1995) y deterioro del desarrollo psiconervioso en el producto (Man *et al.,* 1991). Asimismo, algunos estudios han sugerido que el hipotiroidismo subclínico en la gestación también se acompaña de déficit leve del desarrollo psicomotor en el niño (Haddow *et al.,* 1999; Pop *et al.,* 1999). Los datos anteriores sugieren netamente que hay que tratar durante la gestación cualquier grado de hipotiroidismo, tal como lo denote el aumento de TSH sérica; por ese motivo, los valores de dicha hormona deben medirse en el primer trimestre en todas las mujeres con preexistencia del padecimiento y también en las expuestas a un riesgo alto de tal deficiencia. La levotiroxina debe administrarse para que la TSH sérica quede dentro de límites normales. Cualquier ajuste en la dosis de dicha hormona debe valorarse de nuevo en término de cuatro a seis semanas, para decidir si se necesitan ajustes nuevos.

Respuestas comparativas a preparaciones de tiroides. No hay gran diferencia de la reacción cualitativa del paciente con mixedema a triyodotironina, tiroxina o tiroides desecado. Sin embargo, hay diferencias cuantitativas obvias. Después de la administración de una dosis experimental grande por vía subcutánea de triyodotironina, es posible detectar una respuesta metabólica en el transcurso de 4 a 6 h, momento en el cual se observa aumento de la temperatura de la piel e incremento de la frecuencia del pulso y de la temperatura. Con esa dosis, es posible restituir a lo normal un decremento de 40% del índice metabólico en 24 h. La reacción máxima ocurre en dos días o menos, y los efectos desaparecen con un tiempo medio de unos ocho días. La misma dosis única de tiroxina ejerce mucho menos efecto. Empero, si la tiroxina se administra unas cuatro veces la dosis de la de triyodotironina, puede alcanzarse un incremento comparable del índice metabólico. El efecto máximo de una dosis única queda de manifiesto en alrededor de nueve días, y esto declina a 50% del máximo en 11 a 15 días. En ambas circunstancias, los efectos duran más que la presencia de cantidades detectables de hormona; éstas desaparecen de la sangre, con semividas promedio de aproximadamente un día para la triyodotironina y siete para la tiroxina.

Coma por mixedema. Es un síndrome infrecuente que constituye la expresión extrema de hipotiroidismo grave y de larga evolución (Emerson, 2003; Farwell, 2004). Esta es una urgencia médica, e incluso con diagnóstico y tratamiento tempranos, la mortalidad puede ser hasta de 60%. El coma por mixedema sobreviene más a menudo en sujetos de avanzada edad durante los meses de invierno. Los factores precipitantes habituales incluyen infecciones pulmonares, enfermedades cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca congestiva. La evolución clínica de letargia que avanza hacia estupor, y después hacia coma, a menudo se acelera por fármacos, en especial sedantes, narcóticos, antidepresivos y tranquilizantes. En realidad, muchos casos de coma por mixedema han ocurrido en hipotiroideos hospitalizados por otros trastornos médicos.

Las características cardinales del coma por mixedema son: 1) hipotermia, que puede ser profunda; 2) depresión respiratoria, y 3) pérdida del conocimiento. Otros datos clínicos comprenden bradicardia, macroglosia, reflejos tardíos, así como piel seca y áspera. La hiponatremia por dilución es común y puede ser grave. Las concentraciones plasmáticas altas de creatincinasa (*creatine kinase,* CK) y deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase,* LDH), así como acidosis y anemia son datos frecuentes. La punción lumbar revela incremento de la presión de abertura y contenido alto de proteínas. El hipotiroidismo se confirma al medir el índice de tiroxina libre y las cifras de hormona estimulante del tiroides en plasma. Por último, el coma por mixedema es un diagnóstico clínico.

La piedra angular de la terapéutica es el cuidado de sostén, con apoyo ventilatorio, restitución de la temperatura con frazadas, corrección de la hiponatremia y tratamiento de la causa precipitante. Debido a una incidencia de 5 a 10% de disminución coexistente de la reserva suprarrenal en sujetos con coma por mixedema, antes de iniciar la terapéutica con tiroxina están indicados esteroides por vía intravenosa (*véase* cap. 59). Se requiere administración parenteral de hormona tiroidea debido a que la absorción es incierta en todo el intestino. Con la disponibilidad actual de preparaciones por vía intravenosa de levotiroxina y liotironina, es método razonable una dosis de saturación inicial por vía intravenosa de 200 a 300 μg de levotiroxina, con una segunda dosis de 100 μg aplicada 24 h más tarde. Como posibilidad alterna cabe administrar por la boca o por sonda nasogástrica una dosis directa de 500 μg de levotiroxina a pacientes menores de 50 años sin complicaciones cardíacas (Yamamoto *et al.,* 1999). Con la dosis inicial de levotiroxina algunos médicos recomiendan agregar liotironina, 10 μg por vía intravenosa cada 8 h, hasta que el paciente se encuentre estable y consciente. La dosis de hormona tiroidea debe ajustarse con base en la estabilidad hemodinámica, presencia de cardiopatía coexistente y el grado de desequilibrio de electrólitos. Algunos estudios sugieren que el tratamiento demasiado intensivo a base de levotiroxina (más de 500 μg/día) o liotironina (más de 75 μg) puede acompañarse de mayor mortalidad (Yamamoto *et al.,* 1999).

Tratamiento del cretinismo. Los resultados dependen de la edad a la cual se inicia la terapéutica. Debido a ello, en Estados Unidos, Canadá y muchos otros países, se efectúan pruebas sistemáticas de detección en recién nacidos para hipotiroidismo congénito. En niños que no reciben atención médica, sino hasta que el retraso del desarrollo es obvio en clínica, no se superarán los efectos nocivos de la deficiencia de hormona tiroidea sobre el desarrollo mental. Por otro lado, si la terapéutica se instituye en el transcurso de las primeras semanas de vida posnatal, casi siempre se alcanzan desarrollos físico y mental normales (Rovet, 2003; Rovet y Daneman, 2003). El pronóstico también depende de la gravedad del hipotiroidismo en el momento del nacimiento, y puede ser peor para lactantes con agenesia tiroidea. La necesidad más crítica de hormona tiroidea ocurre durante el periodo de mielinización del sistema nervioso central, alrededor del momento del nacimiento. Para normalizar con rapidez la concentración plasmática de tiroxina en lactantes con hipotiroidismo congénito, se recomienda una dosis diaria inicial de levotiroxina de 10 a 15 μg/kg de peso (Brown, 2005). Esta dosis incrementará la concentración sérica total de tiroxina hasta la mitad superior del límite normal en la mayoría de los lactantes, en el transcurso de una a dos semanas. Las dosis individuales de levotiroxina se ajustan a intervalos de cuatro a seis semanas los primeros seis meses, en lapsos bimestrales durante el periodo de seis a 18 meses, y luego a intervalos de tres a seis meses a partir de entonces, con el propósito es conservar cifras plasmáticas de tiroxina de 10 a 16 μg/100 ml y concentraciones séricas normales de TSH. Las cifras de tiroxina libre deben conservarse en el límite normal superior o alto. Las valoraciones, que son guías importantes en el reemplazo apropiado de hormona, comprenden crecimiento físico, desarrollo motor, maduración ósea y progreso del desarrollo. Continúa como un dilema terapéutico tratar a los prematuros con hipotiroxinemia, causada por el síndrome del eutiroideo enfermo (alrededor de 50% de los que nacen con menos de 30 semanas de gestación). A pesar de las deficiencias en el desarrollo psicomotor de tales productos (Reuss *et al.,* 1996; Den Ouden *et al.,* 1996), no se ha demostrado que la administración de levotiroxina sea beneficiosa, e incluso puede ser nociva si se administra en dosis excesivas (Den Ouden *et al.,* 1996).

Enfermedad tiroidea nodular. Es la endocrinopatía más frecuente. La prevalencia de nódulos manifiestos en clínica es de 4 a 7% en Estados Unidos; la frecuencia aumenta durante toda la vida adulta. Cuando se incluyen datos de ultrasonografía y necropsia, la prevalencia de nó-

dulos tiroideos se aproxima a 50% hacia los 60 años de edad. Al igual que con otras enfermedades tiroideas, los nódulos son más frecuentes en mujeres. Se estima que éstos aparecen a una tasa de 0.1% al año. En individuos expuestos a radiación ionizante, la tasa de aparición de nódulos es 20 veces más alta. En tanto la presencia de un nódulo suscita la pregunta de si hay enfermedad maligna, únicamente 8 a 10% de los enfermos con este tipo de lesión tiene cáncer del tiroides. Cada año se diagnostican unos 22 000 casos nuevos de cáncer tiroideo, con alrededor de 1 000 muertes por la enfermedad al año. Aun así, muchas personas portan cáncer tiroideo clínicamente silencioso; hasta 35% de los tiroides extirpados en el momento de la necropsia o de intervención quirúrgica, alberga un cáncer papilar oculto pequeño (<1 cm).

La valoración de pacientes con enfermedad tiroidea nodular incluye un examen físico cuidadoso, análisis bioquímico de la función tiroidea, y evaluación del potencial maligno del nódulo. Si el nivel sérico de TSH es normal, el método diagnóstico más eficaz es la toma de material de aspiración, con aguja fina, para biopsia. Otros métodos diagnósticos que pueden ser útiles en la evaluación del nódulo incluyen el gammagrama con radioisótopos y la ultrasonografía.

Una opción para la persona con un nódulo solitario benigno y nivel sérico normal de TSH sería la administración de levotiroxina como forma de suprimir la hormona tiroestimulante. El fundamento razonado que está por detrás del tratamiento con levotiroxina es que el nódulo benigno dejará de crecer o disminuirá de tamaño después de suprimir la estimulación del tiroides con hormona estimulante de dicha glándula. El éxito de la terapia referida varía sobremanera (Papini *et al.*, 1998; Zelmanovitz *et al.*, 1998; Gharib y Mazzaferri, 1998). Los pacientes en quienes hay más probabilidades de que la hormonoterapia tiroidea resulte beneficiosa pueden identificarse mediante la cuantificación plasmática de hormona estimulante del tiroides y gammagrafía con radioisótopos. La terapéutica supresora es inútil si el nódulo tiroideo es autónomo, según queda de manifiesto por una cifra subnormal de hormona estimulante del tiroides y captación de todo el isótopo en el nódulo. Los nódulos funcionantes poseen más probabilidades de respuesta al tratamiento supresor. Como quiera que sea, una vez que se suprimen las concentraciones de hormona estimulante del tiroides, debe obtenerse otra gammagrafía con radioisótopos (gammagrafía de supresión). Cuando persiste captación importante en una gammagrafía de supresión, el nódulo no es sensible de supresión y debe suspenderse el tratamiento con levotiroxina. Es necesario considerar con sumo cuidado la terapéutica de supresión en sujetos de mayor edad, o en aquellos con arteriopatía coronaria y, en general, ese tipo de tratamiento se evitará en tales individuos. Los nódulos hipofuncionales poseen muchas menos probabilidades de mostrar reacción a la terapéutica de supresión. No obstante, es razonable un intento de supresión con levotiroxina durante seis a 12 meses (Hermus y Huysmans, 1998). Si se administra esta última, se continúa el tratamiento en tanto el nódulo esté disminuyendo de tamaño. Una vez que su tamaño permanece estable durante un periodo de seis a 12 meses, es posible suspender la terapéutica y observarlo por si hubiera recurrencia del crecimiento. Cuando cualquier nódulo crece en tanto el enfermo recibe tratamiento de supresión, es necesario repetir la biopsia, proceder a extirpación quirúrgica, o ambas cosas.

Cáncer de tiroides. La cirugía es el tratamiento primario de todas las formas de cáncer de tiroides, a la que seguirá un tratamiento supresor con levotiroxina (Mazzaferri y Kloos, 2001). En casi todos los pacientes, después de cirugía se hace ablación con yodo radiactivo (*véase* más adelante en este capítulo).

ANTITIROIDEOS Y OTROS INHIBIDORES DEL TIROIDES

Muchos compuestos son capaces de interferir, de manera directa o indirecta, en la síntesis, liberación o efecto de las hormonas tiroideas (cuadro 56-4). Varios poseen gran utilidad clínica en el control transitorio o prolongado de estados de hipertiroidismo. Los principales inhibidores pueden clasificarse en cuatro categorías: 1) antitiroideos, que interfieren de modo directo en la síntesis de hormonas tiroideas; 2) inhibidores iónicos, que bloquean el mecanismo de transporte de yoduro; 3) concentraciones altas de yodo en sí, que disminuyen la liberación de hormonas tiroideas a partir de la glándula, y pueden también reducir la síntesis de hormona, y 4) yodo radiactivo, que daña a la glándula con radiación ionizante. La terapéutica coadyuvante con medicamentos que no poseen efectos específicos sobre la hormonogénesis tiroi-

Cuadro 56-4
Compuestos antitiroideos

PROCESO AFECTADO	EJEMPLOS DE INHIBIDORES
Transporte activo de yoduro	Aniones complejos: perclorato, fluoborato, pertecnetato, tiocianato
Yodación de tiroglobulina	Tionamidas: propiltiouracilo, metimazol, carbimazol Tiocianato Derivados de anilina; sulfonamidas Yoduro
Reacción de acoplamiento	Tionamidas Sulfonamidas ¿Todos los otros inhibidores de la yodación?
Liberación de hormona	Sales de litio Yoduro
Desyodación de yodotirosina	Nitrotirosinas
Desyodación periférica de yodotironina	Derivados del tiouracilo Medios colecistográficos por vía oral Amiodarona
Excreción/inactivación de hormona	Inductores de enzimas hepáticas que metabolizan fármacos: fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, fenilhidantoína
Efecto de hormona	Análogos de la tiroxina Amiodarona ¿Fenitoína? Unión en intestino: colestiramina

FUENTE: Con autorización de Meier, 2005.

dea es útil para controlar las manifestaciones periféricas de la tirotoxicosis. Esos compuestos incluyen: inhibidores de la desyodación periférica de tiroxina hacia la hormona activa, triyodotironina; antagonistas de los receptores adrenérgicos β y bloqueadores de los canales del Ca^{2+}. Cooper (2003) ha revisado los antitiroideos. Los adrenérgicos se comentan con mayor detalle en el capítulo 10, y los bloqueadores de los canales del Ca^{2+}, en los capítulos 31 y 34.

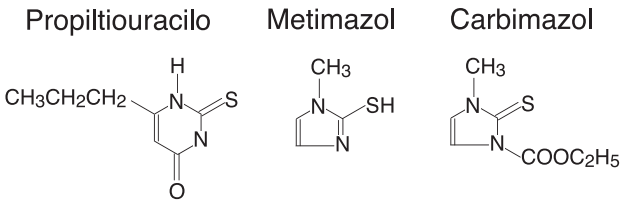


Figura 56-9. ***Fármacos antitiroideos del tipo tiamida.***

Fármacos antitiroideos

Los que tienen utilidad clínica son los tioureilenos, que pertenecen a la familia de las tionamidas. El propiltiouracilo puede considerarse como el prototipo.

Historia. Los estudios acerca del mecanismo de la aparición de bocio empezaron con la observación de que los conejos que recibían una dieta compuesta en gran parte de col (repollo) a menudo presentaban bocios. Este resultado quizá se debía a la presencia de precursores del ion tiocianato en hojas de col (*véase* más adelante en este capítulo). Después, se demostró que dos compuestos puros producen bocio: sulfaguanidina y feniltiourea.

La investigación de los efectos de los derivados de la tiourea reveló que las ratas presentaron hipotiroidismo a pesar de cambios hiperplásicos en el tiroides, que fueron característicos de estimulación tirotrópica intensa. Después de iniciado el tratamiento, no se sintetizó hormona nueva, y el bociógeno careció de efecto visible sobre el tiroides después de hipofisectomía o administración de hormona tiroidea. Esto sugirió a Astwood que el bocio era un cambio compensador originado por el estado inducido de hipotiroidismo, y que el efecto primario de los compuestos era inhibir la formación de hormona tiroidea. Las posibilidades terapéuticas de tales compuestos en el hipertiroidismo fueron evidentes y las sustancias utilizadas de esa manera llegaron a conocerse como *fármacos antitiroideos.*

Relaciones entre estructura y actividad. Los dos bociógenos que se encontraron a principios del decenio de 1940 resultaron ser prototipos de dos clases de antitiroideos. Ambos, con una adición posterior, conforman tres categorías generales a las cuales pueden asignarse casi todos los medicamentos: 1) *tioureilenos,* que incluyen a todos los compuestos que se utilizan en la actualidad en clínica (fig. 56-9); 2) *derivados de la anilina,* de los cuales las sulfonamidas conforman el mayor número, comprenden algunas sustancias que inhiben la síntesis de hormona tiroidea, y 3) *fenoles polihídricos,* como el resorcinol, que han causado bocio en seres humanos cuando se aplican en piel con abrasiones. Otros compuestos, que se mencionan brevemente más adelante, no caben dentro de alguna de esas categorías.

La tiourea y sus derivados alifáticos más simples y compuestos heterocíclicos que contienen un grupo tioureileno, comprenden casi todos los antitiroideos conocidos eficaces en seres humanos. Aunque la mayor parte de esos medicamentos incorpora el grupo tioureileno completo, en algunos un átomo de nitrógeno queda reemplazado por oxígeno o azufre, de manera que únicamente el grupo tionamídico es común a todos. Entre los compuestos heterocíclicos, los representantes activos son los derivados azufre de *imidazol, oxazol, fenilhidantoína, tiazol, tiadiazol, uracilo* y *ácido barbitúrico*.

El bocio que sobreviene por consumir nabos o las semillas o las partes verdes de plantas crucíferas depende de la L-5-vinil-2-tiooxazolidona (goitrina). Las vacas comen esas plantas y el compuesto se encuentra en la leche de vaca en áreas de bocio endémico en Finlandia; es casi igual de activo que el propiltiouracilo en seres humanos.

Como resultado de exposición industrial, estudios toxicológicos o clínicos para diversos propósitos, se ha notado que varios compuestos poseen actividad antitiroidea (DeRosa *et al.*, 1998). El *tiopental* y los hipoglucemiantes por vía oral de la clase sulfonilurea poseen efecto antitiroideo débil en animales de experimentación. Esto no es importante a las dosis habituales en seres humanos. Sin embargo, se han observado efectos antitiroideos en el hombre por la administración de *dimercaprol, aminoglutetimida* y *sales de litio*. Los bifenilos policlorados guardan notable semejanza estructural con las hormonas tiroideas y pueden actuar como agonistas o antagonistas de la acción de ellas (DeRosa *et al.*, 1998; Zoeller *et al.*, 2000; Gauger *et al.*, 2004). La *amiodarona,* que es el fármaco con abundante yodo que se utiliza para tratar arritmias cardíacas, ejerce efectos complejos en la función tiroidea (Harjai y Licata, 1997). En zonas en que hay suficiente yodo, es más bien raro el hipotiroidismo inducido por dicho fármaco, en tanto que en regiones con deficiencia del metaloide predomina la tirotoxicosis originada por amiodarona, dado el exceso de yodo o por la tiroiditis producida por dicho fármaco. La amiodarona y su principal metabolito, la desetilamiodarona, son inhibidores potentes de la desyodación de la yodotironina, con lo cual disminuye la conversión de tiroxina en triyodotironina. Además, el metabolito mencionado disminuye la unión de la triyodotironina a sus receptores nucleares. En fecha reciente se han hecho recomendaciones respecto a métodos de detección sistemática, para así identificar sustancias químicas que pudieran alterar la acción de la hormona tiroidea o la homeostasia (DeVito *et al.*, 1999).

Mecanismo de acción. Taurog (2000) ha analizado el mecanismo de acción de los tioureilenos. Los antitiroideos inhiben la formación de hormonas tiroideas al interferir en la incorporación de yodo hacia residuos tirosilo de la tiroglobulina; también bloquean el acoplamiento de esos residuos yodotirosilo para formar yodotironinas. Esto indica que interfieren en la oxidación del ion yodo y los grupos yodotirosilo. Taurog (2000) propuso que los medicamentos bloquean la peroxidasa, lo cual evita la oxidación de yoduro o de grupos yodotirosilo hacia el estado activo requerido. Los antitiroideos sólo se unen a la peroxidasa y la inactivan cuando el hemo de la enzima se encuentra en el estado oxidado. Durante un periodo, la inhibición de la síntesis de hormona origina el agotamiento de las reservas de tiroglobulina yodada a medida que la proteína se hidroliza y las hormonas se liberan hacia la circulación. Únicamente cuando la hormona preformada se agota y las concentraciones de hormonas tiroideas

circulantes empiezan a declinar, los efectos clínicos se hacen notables.

Hay algunas pruebas de que la reacción de acoplamiento puede ser más sensible a un antitiroideo, como el propiltiouracilo, que la reacción de yodación (Taurog, 2000). Esto puede explicar por qué los pacientes con hipertiroidismo muestran respuesta adecuada a dosis del fármaco que únicamente suprimen de manera parcial la organificación.

Cuando la enfermedad de Graves se trata con antitiroideos, a menudo disminuye la concentración de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides en la circulación, razón del supuesto de algunos de que esos medicamentos actúan como inmunosupresores. El perclorato, que actúa mediante un mecanismo por completo distinto, también reduce las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, lo cual sugiere que la disminución del hipertiroidismo, por sí sola, influye de manera favorable sobre el estado inmunitario humoral anormal.

El propiltiouracilo, además de bloquear la síntesis hormonal, inhibe en forma parcial la desyodación periférica de T_4 en T_3. El *metimazol* no muestra dicho efecto; no se ha definido la importancia cuantitativa de dicha inhibición, pero sienta las bases teóricas para seleccionar al propiltiouracilo y preferirlo respecto a otros antitiroideos en el tratamiento de estados de hipertiroidismo intenso o de crisis tiroidea en que pudiera ser beneficioso disminuir la rapidez de conversión de T_4 a triyodotironina.

Absorción, metabolismo y excreción. Los antitiroideos que se utilizan actualmente en Estados Unidos son el propiltiouracilo (6-*n*-propiltiouracilo) y el metimazol (1-metil-2-mercaptoimidazol; TAPAZOLE). En Gran Bretaña y Europa está disponible el *carbimazol* (NEO-MERCAZOLE), un derivado carbetoxi del metimazol, y su efecto antitiroideo se debe a su conversión en metimazol después de la absorción. En el cuadro 56-5 se ilustran algunas propiedades farmacológicas del propiltiouracilo y el metimazol. Las mediciones del periodo de organificación de yodo radiactivo por el tiroides muestran que en el transcurso de 20 a 30 min luego de una dosis por vía oral, hay absorción de volúmenes eficaces de propiltiouracilo. También muestran que la duración de acción de los compuestos utilizados en clínica es breve. El efecto de una dosis de 100 mg de propiltiouracilo empieza a disminuir en 2 a 3 h, e incluso una dosis de 500 mg es por completo inhibidora durante sólo 6 a 8 h. Una dosis de metimazol de apenas 0.5 mg reduce de modo similar la organificación de yodo radiactivo en el tiroides, pero se requiere una dosis única de 10 a 25 mg para extender la inhibición a 24 horas.

La semivida del propiltiouracilo en plasma es de alrededor de 75 min, en tanto que la del metimazol es de 4 a 6 h. Los fármacos parecen concentrarse en el tiroides, y después de que se administra carbimazol se acumula metimazol, derivado del metabolismo del carbimazol. Los medicamentos y los metabolitos aparecen en su mayor parte en la orina.

El propiltiouracilo, como el metimazol, cruzan la placenta por igual (Mortimer *et al.*, 1997) y pueden encontrarse también en la leche materna. El uso de esos medicamentos durante el embarazo se comenta más adelante en este capítulo.

Cuadro 56-5
Características farmacocinéticas seleccionadas de los fármacos antitiroideos

	PROPILTIOURACILO	METIMAZOL
Unión a proteínas plasmáticas	Aproximadamente 75%	Nula
Semivida plasmática	75 min	Aproximadamente 4-6 h
Volumen de distribución	Aproximadamente 20 L	Aproximadamente 40 L
Concentrado en el tiroides	Sí	Sí
Metabolismo del fármaco durante enfermedad		
Hepatopatía grave	Normal	Disminuida
Nefropatía grave	Normal	Normal
Frecuencia de dosificación	1-4 veces al día	1 o 2 veces al día
Paso transplacentario	Bajo	Reducido
Concentraciones en la leche materna	Bajas	Reducidas

Reacciones adversas. La incidencia de efectos adversos de propiltiouracilo y metimazol, como se utilizan en la actualidad, es relativamente baja. La incidencia general compilada a partir de casos publicados por los primeros investigadores fue de 3% para el primero y de 7% para el segundo; 0.44 y 0.12% de los casos, respectivamente, presentaron la reacción más grave: agranulocitosis. La aparición de tal afección por metimazol puede relacionarse con la dosis, pero no existe ese tipo de vínculo con el propiltiouracilo. En observaciones adicionales se ha encontrado poca diferencia, si es que la hay, de los efectos adversos entre ambos compuestos; esto sugiere que una incidencia de agranulocitosis de alrededor de 1:500 es una cifra máxima. Casi siempre la agranulocitosis sobreviene durante las primeras semanas o meses de tratamiento, pero suele suceder más tarde. Dado que la agranulocitosis suele aparecer con rapidez, las cuantificaciones periódicas de leucocitos por lo general son poco útiles. Los pacientes deben informar de inmediato la aparición de mal de garganta o fiebre, que casi siempre anuncia el inicio de esta reacción. La agranulocitosis es reversible al suspender el fármaco lesivo; la administración de factor estimulante de colonias de granu-

locitos humano recombinante puede acelerar la recuperación (Magner y Snyder, 1994). La granulocitopenia leve, cuando se nota, puede deberse a tirotoxicosis, o ser el primer signo de esta respuesta farmacológica peligrosa. En esas circunstancias, se requieren precaución y cuantificaciones frecuentes de leucocitos.

La respuesta más habitual es un exantema papular urticariano leve, en ocasiones purpúrico. Suele desaparecer solo, sin interrumpir el tratamiento, pero a veces necesita la administración de un antihistamínico, corticosteroides o el cambio por otro fármaco (la sensibilidad cruzada a propiltiouracilo y metimazol es infrecuente). Otras complicaciones menos comunes son dolor y rigidez en las articulaciones, parestesias, cefalalgia, náuseas, pigmentación cutánea y pérdida de pelo. La fiebre, hepatitis y nefritis por fármacos son infrecuentes, si bien cuando se administran dosis más altas de propiltiouracilo se observan con alguna frecuencia pruebas de función hepática anormales. En épocas pasadas se pensaba que la vasculitis constituía una complicación rara pero se ha señalado que en la mitad de los pacientes, aproximadamente, que reciben propiltiouracilo y en contadas ocasiones aquellos que son tratados con metimazol, aparecen anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (*antineutrophilic cytoplasmic antibodies,* ANCA) (Sera *et al.,* 2000; Sato *et al.,* 2000).

Aplicaciones terapéuticas. Los antitiroideos se utilizan en la terapéutica de hipertiroidismo de las tres maneras que siguen: 1) como tratamiento definitivo, para controlar el trastorno, anticipándose a una remisión espontánea de la enfermedad de Graves; 2) con yodo radiactivo, para acelerar la recuperación en tanto se esperan los efectos de la radiación, y 3) para controlar el trastorno en preparación para tratamiento quirúrgico.

La dosis inicial habitual de propiltiouracilo es de 100 mg cada 8 h, o 150 mg cada 12 h. Cuando se requieren dosis mayores de 300 mg/día, en ocasiones es útil la subdivisión adicional del tiempo de administración a cada 4 a 6 h. El metimazol es eficaz cuando se administra como una dosis diaria única debido a su semivida plasmática e intratiroidea relativamente prolongada, así como a su mayor duración de acción. La falta de respuesta al tratamiento diario con 300 a 400 mg de propiltiouracilo o 30 a 40 mg de metimazol, se debe más a menudo a desapego a la prescripción. También se notan reacciones tardías en sujetos con bocios muy grandes, o en quienes se ha administrado de antemano yodo en cualquier forma. Una vez que se alcanza el estado eutiroideo, por lo común en término de 12 semanas, es posible disminuir la dosis del fármaco antitiroideo, pero no interrumpir su uso, porque si no se sigue tal precaución puede reaparecer intensificada la enfermedad de Graves (*véase* "Remisiones", más adelante en este capítulo).

Respuesta al tratamiento. El estado de tirotoxicosis suele mejorar en término de tres a seis semanas de haber emprendido el uso de antitiroideos. La respuesta clínica depende de la dosis de cada fármaco, el volumen del bocio y las concentraciones de T_3 séricas que había antes del tratamiento. La rapidez de la respuesta depende de la cantidad de hormona acumulada, su velocidad de recambio en el tiroides, su semivida en la periferia y lo completo del bloqueo de la síntesis, impuesto por la dosis administrada. Si se continúa el uso de grandes dosis y a veces con la dosis corriente, puede surgir hipotiroidismo como resultado del tratamiento excesivo. Los signos más tempranos de tal deficiencia obligan a disminuir la dosis; si evolucionan hasta el punto de las molestias, se puede hacer reposición completa a base de hormona tiroidea para acelerar la recuperación; una vez alcanzada, con el fin de continuar la terapia se emprende el uso de una dosis menor del antitiroideo para mantenimiento. A pesar de sugerencias iniciales en sentido contrario, no se obtiene beneficio con la combinación de levotiroxina y metimazol, en los índices de remisión (Rittmaster *et al.,* 1998) o en los cambios de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (Rittmaster *et al.,* 1996).

Comenzado el tratamiento, es necesario examinar a los pacientes y llevar a cabo pruebas de función tiroidea (índice de tiroxina libre en plasma y concentraciones totales de triyodotironina) cada dos a cuatro meses. Cuando se establece eutiroidismo, es razonable la vigilancia cada cuatro a seis meses.

Por lo general, el control del hipertiroidismo se relaciona con decremento del tamaño del bocio, pero si el tiroides se agranda quizá se induzca hipotiroidismo. Cuando ocurre esto, habrá que disminuir significativamente la dosis del fármaco antitiroideo, agregar levotiroxina una vez confirmada la presencia del hipotiroidismo por pruebas de laboratorio, o emprender ambas medidas.

Remisiones. Se han utilizado medicamentos antitiroideos en muchos pacientes para controlar el hipertiroidismo propio de la enfermedad de Graves hasta que ocurre una remisión. Los primeros investigadores informaron que 50% de los individuos tratados de esta manera durante un año permanecieron bien sin más tratamiento durante periodos prolongados, quizá por tiempo indefinido. Informes más recientes han indicado que un porcentaje mucho más pequeño de sujetos presenta remisiones después de ese tipo de terapéutica (Maugendre *et al.,* 1999; Benker *et al.,* 1998). El incremento del yodo en la dieta ha quedado comprendido en estas últimas tasas que son menos favorables.

Lamentablemente, no hay manera de predecir antes del inicio del tratamiento qué pacientes alcanzarán a la postre una remisión duradera, y quiénes presentarán recaída. Está claro que es poco probable un resultado favorable cuando el trastorno es de larga evolución, el tiroides es bastante grande y diversas modalidades terapéuticas han fracasado. Para complicar más el problema, la remisión y el hipotiroidismo posterior pueden constituir la evolución natural de la enfermedad de Graves.

Durante el tratamiento, un signo bastante seguro de que pudo haber ocurrido remisión, es un decremento del tamaño del bocio. La persistencia de este último por lo general indica fracaso, a menos que el paciente se torne hipotiroideo. Otra indicación favorable es la ausencia continua de todos los signos de hipertiroidismo cuando la dosis de sostén es pequeña. Por último, un decremento de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, la supresión de la captación de ^{123}I cuando se administra tiroxina o triyodotironina, y una respuesta normal de la hormona estimulante del tiroides plasmática a la hormona liberadora de tirotropina, son útiles para predecir una remisión en algunos pacientes, aunque esas pruebas no se llevan a cabo de manera sistemática.

Elección del tratamiento. Dado que la farmacoterapia antitiroidea, el yodo radiactivo y la tiroidectomía subtotal son terapéuticas eficaces en la enfermedad de Graves, no hay un consenso mundial entre los endocrinólogos respecto al mejor método de tratamiento. La farmacoterapia prolongada de la enfermedad de Graves en anticipación de una remisión da mejor resultado en sujetos con bocios pequeños o hipertiroidismo leve. Quienes portan bocios grandes o enfermedad grave casi siempre requieren tratamiento definitivo con intervención quirúrgica o yodo radiactivo (^{131}I). Este último persiste como la terapéutica más adecuada que utiliza una gran cantidad de endocrinólogos en Estados Unidos. Muchos investigadores consideran que la oftalmopatía coexistente pudiera constituir una contraindicación relativa para administrar yodo radiactivo, porque después de emplear tal radiofármaco se ha señalado empeoramiento del problema mencionado (Bartalena *et al.,* 1998), aunque esto sigue siendo tema de controversia. Otros sugieren que la aparición de hipotiroidismo, sea cual sea el tratamiento, constituye el factor de mayor riesgo de que evolucione la oftalmopatía (Manso *et al.,* 1998). El tabaquismo también puede ser un factor de riesgo de empeoramiento de la oftalmopatía (Bartelena *et al.,* 1998b). En indivi-

duos de mayor edad, es recomendable agotar la hormona preformada en el tiroides mediante terapéutica antitiroidea antes de administrar yodo radiactivo, de modo que se prevenga una exacerbación grave del estado hipertiroideo durante la aparición subsecuente de tiroiditis por radiación. Se recomienda tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves, en pacientes jóvenes con bocios grandes, niños alérgicos a los fármacos antitiroideos, embarazadas (por lo general, durante el segundo trimestre) alérgicas a sustancias antitiroideas, y personas que prefieran la intervención quirúrgica en lugar de los antitiroideos o el yodo radiactivo. Este último o la intervención quirúrgica está indicado en la terapéutica definitiva del bocio nodular tóxico, puesto que no ocurren remisiones después de farmacoterapia antitiroidea.

Tirotoxicosis durante el embarazo. Sobreviene tirotoxicosis en alrededor de 0.2% de las embarazadas, y se origina más a menudo por enfermedad de Graves. Los fármacos antitiroideos constituyen la terapéutica más adecuada; el yodo radiactivo está claramente contraindicado. Desde el punto de vista histórico se ha preferido al propiltiouracilo y no al metimazol porque, según expertos, es menor su paso transplacentario; sin embargo, como fue destacado en párrafos anteriores, los dos fármacos cruzan por igual la placenta (Mortimer, 1997). Datos actuales sugieren que es posible utilizar cualesquiera de los dos en forma inocua en la embarazada (Momotani *et al.*, 1997; Mortimer *et al.*, 1997). Señalamientos recientes de la península escandinava en que se utiliza el carbimazol con mayor frecuencia que el propiltiouracilo, han sugerido que la administración de dicho antitiroideo rara vez se acompaña de anormalidades congénitas del intestino fetal (Barwell *et al.*, 2002; Diav-Citrin y Ornoy, 2002). La dosis del antitiroideo debe minimizarse para conservar el índice de tiroxina libre en el plasma en la mitad superior del límite normal o un poco alto. A medida que progresa el embarazo, la enfermedad de Graves suele disminuir, y no es raro que las pacientes reciban dosis bajísimas o no reciban antitiroideos en absoluto, al final del embarazo. Por tal razón, habrá que disminuir la dosis de tales fármacos. Después del parto es frecuente la recaída o el empeoramiento de la enfermedad de Graves y se requiere vigilancia estrecha. El propiltiouracilo es el fármaco más adecuado en mujeres que amamantan; las cantidades muy pequeñas del medicamento que aparecen en la leche materna no parecen afectar la función tiroidea del lactante. Sin embargo, se ha demostrado que las dosis incluso de 20 mg/día de metimazol en mujeres que amamantan a su hijo, no tienen efecto alguno en la función tiroidea del pequeño (Azizi *et al.*, 2003).

Tratamiento coadyuvante. Varios fármacos que no poseen actividad antitiroidea intrínseca son útiles en la terapéutica sintomática de la tirotoxicosis. Los *antagonistas de los receptores adrenérgicos β* (*véase* cap. 10) son eficaces para antagonizar los efectos catecolaminérgicos de la tirotoxicosis al reducir la taquicardia, el temblor y la mirada fija, aliviar palpitaciones, ansiedad y tensión. Por lo regular, al principio se administra *propranolol*, 20 a 40 mg, cuatro veces al día, o *atenolol*, 50 a 100 mg/día. Si es necesario, se administra propranolol o *esmolol* por vía intravenosa. El propranolol, además de su efecto antagonista de los receptores adrenérgicos *β*, tiene acciones inhibidoras leves sobre la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina. Pueden usarse *bloqueadores de los canales del* Ca^{2+} (*diltiazem*, 60 a 120 mg, cuatro veces al día) para controlar la taquicardia y disminuir la incidencia de taquiarritmias supraventriculares (*véase* cap. 34). Esos medicamentos deben suspenderse una vez que el individuo es eutiroideo.

Otros compuestos útiles en la terapéutica rápida de pacientes con tirotoxicosis grave son los que inhiben la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina. La *dexametasona* (0.5 a 1 mg, dos a cuatro veces al día) y los medios de contraste radiográficos yodados, *ácido yopanoico* (TELEPAQUE, 500 a 1 000 mg, una vez al día) e *ipodato de sodio* (ORAGRAFIN, 500 a 1 000 mg, una vez al día) son eficaces como medida preoperatoria. En Estados Unidos no se dispone de ácido yopanoico ni de ipodato sódico. La colestiramina se ha utilizado en personas con un estado fuertemente tóxico para que se ligue a hormonas tiroideas en el intestino y así bloquee la circulación enterohepática de las yodotironinas (Mercado *et al.*, 1996).

Preparación preoperatoria. Es necesario hacer eutiroideos a los pacientes antes de tiroidectomía subtotal como tratamiento definitivo del hipertiroidismo, con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad operatorias. Es posible llevar a casi 100% de los pacientes a un estado eutiroideo; la mortalidad quirúrgica en esos enfermos, en manos de un cirujano experto en cirugía de tiroides, es en extremo baja. La terapéutica previa con antitiroideos casi siempre genera eutiroidismo para la intervención quirúrgica. Se agrega yodo al régimen durante siete a 10 días antes de la operación con objeto de disminuir la vascularidad de la glándula, hacerla menos friable, y reducir las dificultades para el cirujano. Si hay alergia a los medicamentos antitiroideos o falta de apego a la prescripción, casi siempre puede alcanzarse eutiroidismo con tratamiento a base de ácido yopanoico, dexametasona y propranolol durante cinco a siete días, antes de la intervención quirúrgica. Todos esos medicamentos deben suspenderse después de la operación.

Crisis tiroidea. Es una complicación infrecuente de la tirotoxicosis, pero que pone en peligro la vida, en la cual un problema médico intercurrente por lo general precipita una forma grave de la enfermedad (Safran *et al.*, 2003; Farwell, 2004). Sobreviene en pacientes tirotóxicos no tratados o con terapéutica parcial. Los factores precipitantes relacionados con crisis tirotóxica incluyen: infecciones, estrés, traumatismo, intervención quirúrgica tiroidea o no tiroidea, cetoacidosis diabética, trabajo de parto, cardiopatía y, en raras ocasiones, tratamiento con yodo radiactivo.

Los datos clínicos son similares a los de la tirotoxicosis, pero más exagerados. Las características cardinales comprenden fiebre (temperatura por lo general de más de 38.5°C) y taquicardia fuera de proporción con la fiebre. Náuseas, vómito, diarrea, agitación y confusión son signos que se presentan habitualmente. En hasta 20% de los enfermos pueden sobrevenir coma y muerte. Las anormalidades de la función tiroidea son similares a las que se encuentran en hipertiroidismo no complicado. En consecuencia, la crisis tiroidea constituye sobre todo un diagnóstico clínico.

La terapéutica incluye medidas de sostén, como líquidos por vía intravenosa, antipiréticos, frazadas enfriadoras y sedación. Se administran fármacos antitiroideos a dosis grandes. Se prefiere propiltiouracilo en lugar de metimazol debido a su efecto adicional de alteración de la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina. La dosis inicial recomendada de propiltiouracilo es de 200 a 400 mg cada 4 h. El propiltiouracilo y el metimazol pueden proporcionarse mediante sonda nasogástrica o por vía rectal si es necesario. En Estados Unidos, ninguna de esas preparaciones está disponible para administración por vía parenteral.

Se han administrado yoduros ingeribles después de usar la primera dosis de un antitiroideo (*véase* más adelante en este capítulo). Los agentes mencionados como complementos en el tratamiento de la tirotoxicosis pueden ser útiles. Se recomienda la aplicación intravenosa de 0.5 a 1 mg de dexametasona cada 6 h, porque inhibe la conversión de tiroxina en triyodotironina como medio de sostén contra la posible insuficiencia suprarrenal relativa. Por último *es esencial tratar el cuadro primario desencadenante.*

Inhibidores iónicos

Con este término se designa a las sustancias que interfieren en la concentración de yoduro por el tiroides. Los compuestos eficaces son aniones que semejan en algunos aspectos al yoduro; todos son aniones monovalentes hidratados, de un tamaño similar al del yoduro. El ejemplo más estudiado, el *tiocianato*, difiere de los otros, desde el punto de vista cualitativo; no se concentra en el tiroides, y en cantidades grandes inhibe la organificación del yodo. El tiocianato se produce después de la

hidrólisis enzimática de algunos glucósidos de plantas. De este modo, algunos alimentos (p. ej., col [repollo]), y el tabaquismo a base de cigarrillos dan por resultado incremento de la concentración de tiocianato en sangre y orina, al igual que la administración de *nitroprusiato de sodio*. Por consiguiente, se ha señalado que fumar cigarrillos empeora el hipotiroidismo subclínico (Müller *et al.*, 1995) y la oftalmopatía de Graves (Bartalena *et al.*, 1998b). Los precursores del tiocianato en la dieta pueden constituir un factor que contribuya al bocio endémico en algunas partes del mundo, especialmente en la región central de África, donde la ingestión de yodo es muy baja.

Entre otros aniones, el *perclorato* (ClO_4^-) es 10 veces más activo que el tiocianato (Wolff, 1998). El perclorato bloquea la penetración del yoduro en el tiroides por inhibición competitiva de NIS (Carrasco, 2005). Aun cuando puede utilizarse perclorato para controlar el hipertiroidismo, ha causado anemia aplásica letal cuando se administra en cantidades excesivas (2 a 3 g/día). Con todo, durante los últimos años, se ha utilizado perclorato, 750 mg/día, para tratar enfermedad de Graves y tirotoxicosis inducida por amiodarona. El perclorato puede administrarse para "liberar" yoduro inorgánico del tiroides en una prueba diagnóstica de organificación yodúrica. También se ha observado que otros iones, seleccionados por su tamaño, son activos; el *fluoborato* (BF_4^-) es igual de eficaz que el perclorato.

En los últimos años ha surgido preocupación en varios estados de la zona oeste de Estados Unidos sobre los posibles efectos antitiroideos de cantidades ínfimas de perclorato que contaminan el agua potable. El perclorato de amonio es un oxidante esencial en la producción de combustible de cohetes y se han contaminado los abastos hídricos con él, al ser producido en los sitios mencionados. Sin embargo, las cantidades pequeñísimas detectadas en el agua para beber están todavía muy por debajo de los niveles (p. ej., 500 µg/día durante dos semanas) que no tienen efecto en la captación de ^{123}I del tiroides y en las pruebas de función tiroidea en voluntarios normales (Greer *et al.*, 2002). Los niveles de perclorato en el agua potable casi siempre son menores de 10 µg/L o de 20 µg/día de perclorato, en el supuesto que hay un ingreso máximo de 2 L. Los estudios epidemiológicos alrededor de Redlands, California, sitio en que se detectó el perclorato en los abastos de agua, no han señalado incremento alguno en la frecuencia de cáncer tiroideo (Morgan y Cassady, 2002), ni incremento en las cifras de TSH sérica en neonatos (Kelsh *et al.*, 2003). Sin embargo, un estudio hecho en Arizona señaló aumento de las cifras de TSH sérica de neonatos en la ciudad de Yuma (se detectó perclorato en los abastos de agua) en comparación con lo observado en Flagstaff (no se detectó perclorato) (Brechner *et al.*, 2000). Esta última notificación ha sido refutada cuando se tomaron en consideración factores socioeconómicos, altitud, momento en que se obtuvo la muestra en el neonato y duración de la permanencia en el hospital, al comparar los valores de TSH sérica en neonatos en la ciudad de Yuma con una ciudad cercana en el mismo condado en que no se detectó perclorato en los abastos de agua (Lamm, 2003). En la actualidad en Estados Unidos la Environmental Protection Agency y la National Academy of Sciences Committee intentan cuantificar la concentración permisible de perclorato en el agua potable que en forma inequívoca no afecte la función tiroidea.

El litio ejerce muy diversos efectos en la función del tiroides y el principal de ellos es la menor secreción de tiroxina y triyodotironina (Takami, 1994), que puede originar hipotiroidismo manifiesto en algunas personas que reciben el mineral mencionado, para tratar manías (*véase* cap. 18).

Yoduro

Es el tratamiento más antiguo contra los trastornos del tiroides. Antes del uso de antitiroideos, era la única sustancia disponible para controlar los signos y síntomas de hipertiroidismo. Este uso en realidad es paradójico; la explicación de esta paradoja todavía es incompleta.

Mecanismo de acción. Las concentraciones altas de yoduro parecen influir sobre casi todos los aspectos importantes del metabolismo de yodo por el tiroides (Roti y Vagenakis, 2000). Ya se mencionó la capacidad del yoduro para limitar su propio transporte. Asimismo, se conoce bien la inhibición aguda de la síntesis de yodotirosinas y yodotironinas por el yoduro *(efecto de Wolff-Chaikoff)*. Este bloqueo transitorio de dos días, se observa únicamente por arriba de concentraciones críticas de yoduro intracelulares, más que extracelulares. Con el tiempo hay "escape" de este bloqueo, que se relaciona con decremento adaptativo del transporte de yoduro, y concentración intracelular disminuida de este último, muy probablemente causada por la disminución de mRNA y la proteína NIS (Eng *et al.*, 1999). No se ha identificado el mecanismo del efecto de Wolff-Chaikoff agudo y se ha planteado que quizá proviene de la generación de compuestos yodados orgánicos dentro del tiroides (Pisarev y Gärtner, 2000).

Un efecto clínico importante de la concentración plasmática alta de yoduro es una inhibición de la liberación de hormona tiroidea. Esta acción es rápida y eficaz en tirotoxicosis grave. El efecto se ejerce de manera directa sobre el tiroides y puede demostrarse en sujetos y animales de experimentación eutiroideos, así como en pacientes con hipertiroidismo. Estudios en una línea de células tiroideas en cultivo sugieren que algunos de los efectos inhibidores del yoduro sobre la proliferación de tirocitos puede estar mediada por acciones del yoduro sobre puntos reguladores cruciales en el ciclo celular (Smerdely *et al.*, 1993).

En individuos eutiroideos, la administración de 1.5 a 150 mg/día de yoduro da por resultado decrementos pequeños de las concentraciones plasmáticas de tiroxina y triyodotironina, e incrementos compensatorios pequeños de las cifras plasmáticas de hormona estimulante del tiroides; todos los valores permanecen dentro de límites normales. Con todo, los individuos eutiroideos con antecedente de una amplia variedad de padecimientos tiroideos fundamentales pueden presentar hipotiroidismo inducido por yodo cuando quedan expuestos a los volúmenes grandes de yodo presentes en muchos fármacos que se prescriben con frecuencia (cuadro 56-6), y esos enfermos no escapan al efecto de Wolff-Chaikoff agudo (Roti *et al.*, 1997). Entre las anormalidades que predisponen a hipotiroidismo inducido por yodo están: enfermedad de Graves tratada, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica posparto, tiroiditis dolorosa subaguda y lobectomía por nódulos benignos. Los fármacos prescritos que contienen yodo, más a menudo son algunos expectorantes, antisépticos de uso local y medios de contraste radiográficos.

Respuesta al yoduro en hipertiroidismo. La respuesta a los yoduros en pacientes con hipertiroidismo a menudo es notoria y rápida. El efecto casi siempre es discernible en el transcurso de 24 h, y el índice metabólico basal puede disminuir a un ritmo comparable al que se observa después de tiroidectomía. Esto proporciona pruebas de bloqueo rápido de la liberación de hormonas hacia la circulación. Además, también puede haber ligero decremento de la síntesis de hormonas tiroideas. En la glándula tiroides, disminuye su red

Cuadro 56-6
Fármacos que contienen yodo y que se utilizan con frecuencia

FÁRMACOS	CONTENIDO DE YODO
Por vía oral o local	
Amiodarona	75 mg/tableta
Yoduro de calcio (p. ej., CALCIDRINE SYRUP)	26 mg/ml
Yodoquinol (diyodohidroxiquina)	134-416 mg/tableta
Yoduro de ecotiofato en solución oftálmica	5-41 μg/gota
Jarabe de ácido yodhídrico	13-15 mg/ml
Yodoclorohidroxiquina	104 mg/tableta
Vitaminas que contienen yodo	0.15 mg/tableta
Idoxuridina en solución oftálmica	18 μg/gota
Algas marinas (p. ej., *Macrocystis*)	0.15 mg/tableta
Solución de Lugol	6.3 mg/gota
Emoliente nasal PONARIS	5 mg/0.8 ml
Solución saturada de yoduro de potasio (SSKI)	38 mg/gota
Antisépticos tópicos	
Yodoquinol (diyodobidroxiquina) en crema	6 mg/g
Tintura de yodo	40 mg/ml
Yodoclorohidroxiquina en crema	12 mg/g
Yodoformo en gasa	4.8 mg/100 mg de gasa
Yodopovidona	10 mg/ml
Medios de contraste radiográficos	
Meglumina de diatrizoato sódico	370 mg/ml
Propiliodona	340 mg/ml
Ácido yopanoico	333 mg/tableta
Ipodato	308 mg/cápsula
Yodotalamato	480 mg/ml
Metrizamida	483 mg/ml antes de dilución
Yohexol	463 mg/ml

FUENTE: Con autorización de Roti *et al.*, 1997.

vascular, su estructura tiene mayor firmeza, las células se tornan pequeñas, se vuelve a acumular coloide en los folículos y aumenta la cantidad de yodo unido, como si se hubiera eliminado o antagonizado el estímulo excesivo en dicha glándula. El efecto máximo se alcanza después de 10 a 15 días de tratamiento continuo, cuando pueden haber disminuido mucho los signos y síntomas de hipertiroidismo.

Lamentablemente, la terapéutica con yoduro casi nunca controla por completo las manifestaciones del hipertiroidismo, y después de un periodo variable, el efecto beneficioso desaparece. Con el tratamiento continuo, el hipertiroidismo puede volver a su intensidad inicial o hacerse aún más grave que al principio.

Aplicaciones terapéuticas. Los usos del yoduro en el tratamiento de hipertiroidismo comprenden el periodo preoperatorio para tiroidectomía y, con antitiroideos y propranolol, en la terapéutica de la crisis tirotóxica. Antes de la operación, a veces se utiliza yodo solo, pero con mayor frecuencia se emplea después de que se ha controlado el hipertiroidismo mediante un antitiroideo. Se administra entonces durante los siete a 10 días que preceden a la intervención quirúrgica. El control óptimo del hipertiroidismo llega al suministrar primero antitiroideos solos. Cuando también se administra yoduro desde el principio, hay respuestas variables; a veces predomina el efecto del yoduro, se favorece el almacenamiento de hormonas, y se requiere tratamiento antitiroideo prolongado antes de que se controle el hipertiroidismo. Esas observaciones clínicas pueden explicarse por la capacidad del yoduro para evitar la inactivación de la peroxidasa tiroidea mediante antitiroideos (Taurog, 2000).

El yodo también se utiliza para proteger al tiroides contra la precipitación de yodo radiactivo en la atmósfera después de un accidente nuclear. Dado que la captación de yodo radiactivo es inversamente proporcional a la concentración plasmática de yodo estable, la administración de 30 a 100 mg/día de yoduro disminuirá mucho la captación tiroidea de radioisótopos de yodo. Después del accidente del reactor nuclear en Chernobyl en 1986, alrededor de 10 millones de niños y adultos en Polonia recibieron yoduro estable para bloquear la exposición del tiroides a yodo radiactivo a partir de la atmósfera, así como contra productos lácteos provenientes de vacas que comieron césped contaminado (Naumann y Wolff, 1993). Ello evitó que apareciera cáncer de tiroides inducido por radiación, como se observó en niños que vivían cerca de Chernobyl.

La dosificación de yoduro, o la forma en que se administra, tiene poca relación con la respuesta que se logra en el hipertiroidismo, siempre y cuando no se proporcione una cantidad menor a la mínima eficaz; esta dosificación es de 6 mg/día en la mayoría de los pacientes. La *solución fuerte de yodo* (solución de Lugol) se utiliza ampliamente, y consta de yodo al 5% y yoduro de potasio al 10%, que proporciona 6.3 mg de yodo por gota. El yodo se reduce a yoduro en el intestino antes de la absorción. También se dispone de *solución saturada de yoduro de potasio* (*saturated solution of potassium iodide*, SSKI), que contiene 38 mg por gota. La dosis típica incluye tres a cinco gotas de solución de Lugol, o una a tres de solución saturada de yoduro de potasio, tres veces al día. Esas dosis se han determinado de manera empírica y son mucho mayores que las necesarias.

Reacciones adversas. Algunos individuos muestran sensibilidad notoria al yoduro o a preparaciones orgánicas yodadas cuando se aplican por vía intravenosa. Una reacción aguda puede empezar de inmediato o varias horas después de la administración. El angioedema es el síntoma más sobresaliente y la inflamación de la laringe puede conducir a sofocación. Es posible que haya múltiples hemorragias cutáneas. Asimismo, tal vez aparezcan manifestaciones de hipersensibilidad tipo enfermedad del suero, como fiebre, artralgia, agrandamiento de ganglios linfáticos y eosinofilia. También se han descrito púrpura trombocitopénica trombótica y periarteritis nudosa letal atribuidas a hipersensibilidad al yoduro.

La gravedad de los síntomas de la intoxicación crónica por yoduro *(yodismo)* se relaciona con la dosis. Los síntomas empiezan por sabor metálico y ardor en boca y garganta, así como molestias en dientes y encías. Se nota incremento de la salivación. Por lo general se observan coriza, estornudos e irritación de los ojos con inflamación de los párpados. El yodismo leve semeja un "resfriado". El paciente a menudo se queja de cefalalgia intensa que se origina en los senos frontales. La irritación de las glándulas mucosas de las vías respiratorias causa tos productiva. La trasudación excesiva hacia el árbol bronquial puede generar edema pulmonar. Además, es posible que haya agrandamiento de las glándulas parótida y submaxilar, e hipersensibilidad de las mismas, y el síndrome puede confundirse con parotiditis. También es posible que haya inflamación de faringe, laringe y amígdalas. Suele haber lesiones cutáneas, de tipo e intensidad variables; por lo general, éstas son levemente acnei-

formes y se hallan distribuidas en las áreas seborreicas. Rara vez pueden sobrevenir erupciones graves y a veces letales (yoderma) después de uso prolongado de yoduros. Las lesiones son infrecuentes, semejan las causadas por bromismo, un problema infrecuente y, como regla, muestran involución rápida cuando se suspende el yoduro. A menudo hay síntomas de irritación gástrica, y tal vez aparezca diarrea, que a veces es sanguinolenta. En ocasiones se observa fiebre y puede haber anorexia y depresión.

Afortunadamente, los síntomas de yodismo desaparecen solos en el transcurso de algunos días después de que se suspende la administración de yoduro. La excreción renal de I^- a lo mejor aumenta por procedimientos que favorecen la excreción de Cl^- (p. ej., diuresis osmótica, diuréticos cloruréticos y carga de sal). Tales procedimientos son útiles cuando los síntomas de yodismo son graves.

Yodo radiactivo

Propiedades químicas y físicas. Aun cuando el yodo posee varios isótopos radiactivos, se ha utilizado más el ^{131}I. Tiene semivida de ocho días y, por ende, más de 99% de su radiación se gasta en 56 días. Las emisiones radiactivas incluyen tanto rayos γ como partículas β. El radionúclido de yodo, ^{123}I, de vida breve, es principalmente un emisor γ, con semivida de sólo 13 h. Esto permite exposición más bien breve a radiación durante gammagrafías tiroideas.

Efectos sobre el tiroides. La conducta química de los isótopos radiactivos del yodo es idéntica a la del isótopo estable, ^{127}I. El ^{131}I es atrapado con rapidez y eficacia por el tiroides, se incorpora a los yodoaminoácidos y se deposita en el coloide de los folículos, a partir del cual se libera con lentitud. De este modo, las partículas β destructivas se originan dentro del folículo y actúan de manera casi exclusiva sobre las células parenquimatosas del tiroides, con poco daño o ninguno del tejido circunvecino. La radiación γ pasa a través del tejido, y puede cuantificarse mediante detección externa. Los efectos de la radiación dependen de la dosificación. Cuando se administran dosis marcadoras de ^{131}I, no hay alteraciones de la función tiroidea. De cualquier modo, al haber grandes volúmenes de yodo radiactivo, entran en la glándula y se observan los efectos citotóxicos característicos de la radiación ionizante. La picnosis y necrosis de las células foliculares van seguidas por desaparición del coloide y fibrosis de la glándula. Con dosis de ^{131}I seleccionadas de manera apropiada, es posible destruir el tiroides por completo, sin lesión detectable de los tejidos adyacentes. Después de dosis más pequeñas, parte de los folículos, casi siempre en la periferia de la glándula, retienen su función.

Aplicaciones terapéuticas. El yodo radiactivo se ha utilizado muy ampliamente en el tratamiento del hipertiroidismo y en el diagnóstico de trastornos de la función tiroidea. Es posible obtener el *yoduro sódico* (^{131}I) (IODOTOPE THERAPEUTIC) en solución o en cápsulas que contienen esencialmente ^{131}I sin portador, para administración oral. Se dispone del ^{123}I yoduro sódico para técnicas de gammagrafía. Los comentarios se restringirán a los usos de yodo radiactivo.

Hipertiroidismo. El yodo radiactivo es muy útil para tratar el hipertiroidismo y, en muchas circunstancias, es considerado como el procedimiento terapéutico más adecuado contra el padecimiento (Leslie *et al.*, 2003). Sin embargo, el uso de yoduro estable como tratamiento contra hipertiroidismo puede evitar la terapéutica y algunos estudios de imágenes con yodo radiactivo durante algunas semanas después de interrumpirlo.

Dosis y técnica. El sujeto ingiere 7 000 a 10 000 rads de ^{131}I por gramo de tejido tiroideo. La dosis eficaz de un paciente en particular depende más bien del tamaño de su tiroides, la captación de yodo por parte de la glándula y la velocidad de liberación del yodo radiactivo desde ella, después del depósito del radionúclido en el coloide. Estudios comparativos han señalado poca ventaja de una dosis estándar individualizada con base en el peso de la glándula y su captación de yodo radiactivo, en comparación con una dosis fija (Jarløv *et al.*, 1995; de Bruin *et al.*, 1994; Leslie *et al.*, 2003). Por las razones mencionadas, la dosis óptima de ^{131}I expresada en microcuries captados por gramo de tejido tiroideo, varía con el laboratorio, de 80 a 150 μCi. La dosis total usual es de 4 a 15 mCi. Disminuye la incidencia de hipotiroidismo en los primeros años después de que las dosis están en los rangos menores; sin embargo, no se detecta a muchas pacientes con la forma tardía del hipotiroidismo. Por todo lo comentado, es probable que la incidencia definitiva de hipotiroidismo no sea menor que la que corresponde a las dosis mayores. Además, en individuos que reciben dosis menores de ^{131}I, aumenta la frecuencia de recidiva del estado hipertiroideo o hay una ineficacia inicial para aliviar dicho estado. Por tales razones, muchos endocrinólogos recomiendan que el tratamiento inicialmente se haga con dosis de ^{131}I para ablación tiroidea y más adelante tratar el hipotiroidismo. También hay datos de que un tratamiento previo a base de propiltiouracilo disminuye la eficacia terapéutica de ^{131}I y obliga a usar una dosis mayor para obtener el efecto deseado (Imseis *et al.*, 1998; Tuttle *et al.*, 1995). Al parecer el metimazol no comparte este efecto del propiltiouracilo (Imseis *et al.*, 1998).

Evolución de la enfermedad. La evolución del hipertiroidismo en un paciente que ha recibido una dosis óptima de ^{131}I se caracteriza por recuperación progresiva. Luego de algunas semanas después del tratamiento, los síntomas de hipertiroidismo se abaten de manera gradual durante un periodo de dos a tres meses. Si la terapéutica ha sido inadecuada, la necesidad de tratamiento adicional queda de manifiesto en el transcurso de seis a 12 meses. Sin embargo, a veces se observa que los niveles séricos de TSH permanecen en la zona baja, meses después de administrar ^{131}I, en particular si la persona no fue tratada previamente hasta llevarla a un estado de eutiroidismo antes de recibir el yodo radiactivo (Uy *et al.*, 1995). A veces, este retraso en la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides origina un cuadro de hipotiroidismo de tipo central en que hay niveles circulantes bajos de hormona tiroidea. Por todo lo expuesto, la sola valoración de la "ineficacia" del yodo radiactivo basada en las concentraciones de TSH únicamente, pudiera arrojar resultados desorientadores, y debe acompañarse siempre de cuantificación del índice de T_4 libre y de las concentraciones séricas de T_3. Además, aun en la mitad de personas que reciben una dosis de ^{131}I calculada para producir eutiroidismo (Aizawa *et al.*, 1997), puede surgir hipotiroidismo transitorio que dure incluso seis meses; el problema mencionado es menor si la persona recibe una dosis mayor de ^{131}I "de ablación", porque surge con frecuencia mucho mayor el hipotiroidismo, y persiste.

Dependiendo hasta cierto grado del programa de dosificación, 50 a 66% de los enfermos cura mediante una dosis única, 33 a 20% requiere dos dosis, y el resto necesita tres o más dosis antes de que se controle el trastorno. Los pacientes que reciben dosis más grandes de ^{131}I siempre presentan hipotiroidismo en el transcurso de algunos meses.

Pueden usarse agonistas adrenérgicos β, antitiroideos o ambos, o bien yoduro estable, para acelerar el control del hipertiroidismo en tanto se esperan los efectos completos del yodo radiactivo. Empero, los medicamentos antitiroideos deben suspenderse algunos días antes de la dosis terapéutica de ^{131}I y después de la misma.

Ventajas. Son muchas las ventajas del yodo radiactivo en el tratamiento de la enfermedad de Graves. No ha habido señalamiento de fallecimientos como resultado directo del uso del radioisótopo. Ha habido notificaciones de una mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en el primer año después de administrar yodo radiactivo (Franklyn *et al.,* 1998); sin embargo, no hay pruebas de que la mayor mortalidad dependió del propio yodo radiactivo, y la vigilancia a largo plazo de la terapia con dicho radioisótopo contra la enfermedad de Graves no ha señalado incremento alguno en la mortalidad global por cáncer en pacientes que recibieron el isótopo (Ron *et al.,* 1998). En la mujer no embarazada, salvo el tiroides, ningún tejido está expuesto a suficiente radiación ionizante como para mostrar alteraciones detectables. A pesar de ello, la preocupación incesante por los posibles efectos de la radiación en las células germinales hizo que algunos endocrinólogos recomendaran usar antitiroideos u operaciones en personas más jóvenes que están dentro de los riesgos operatorios aceptables. El hiperparatiroidismo es un riesgo pequeño de la cirugía. Con el tratamiento a base de yodo radiactivo se ahorran al paciente los riesgos y molestias de la operación. Su costo es pequeño, en Estados Unidos no se necesita hospitalización, y el enfermo puede proseguir con sus actividades corrientes durante todo el procedimiento.

Desventajas. La principal desventaja del uso de yodo radiactivo es la alta incidencia de hipotiroidismo tardío inducido. Incluso al utilizar procedimientos complejos para estimar la captación de yodo y el tamaño de la glándula, algún porcentaje de enfermos recibirá tratamiento excesivo. Una característica preocupante de esta complicación es su prevalencia cada vez más alta con el tiempo; a mayor intervalo después de la terapéutica, la incidencia es más alta. Varios análisis de grupos de pacientes tratados 10 o más años antes, sugieren que la tasa final puede exceder de 80%. Con todo, en la actualidad parece que la incidencia de hipotiroidismo también aumenta de modo progresivo después de tiroidectomía subtotal o después de administrar antitiroideos, y esa insuficiencia de la función glandular quizás es parte de la progresión natural de la enfermedad de Graves, independientemente del tratamiento.

Aunque se dice que el hipotiroidismo no es una complicación grave porque puede tratarse con mucha facilidad con hormona tiroidea, es posible que su inicio sea insidioso y que pase inadvertido algún tiempo. Asimismo, una vez diagnosticado resulta difícil asegurar que los pacientes que necesitan hormona, en realidad la tomen. Se han podido advertir con frecuencia cada vez mayor los peligros que en la salud impone el hipotiroidismo subclínico no tratado (Surks *et al.,* 2004); por tal razón, el hipotiroidismo subclínico manifiesto constituye una complicación grave y obliga a emprender vigilancia de largo plazo para asegurar la reposición óptima con las hormonas idóneas.

Otra desventaja del tratamiento con yodo radiactivo es el periodo prolongado que a veces se requiere antes de controlar el hipertiroidismo. Si una dosis única es eficaz, la respuesta es más satisfactoria; aun así, cuando se necesitan dosis múltiples, es posible que transcurran muchos meses o hasta más de un año, antes de que el paciente se encuentre bien. Esta desventaja puede superarse en gran parte si la dosis inicial es lo suficientemente grande. Otras desventajas comprenden posible empeoramiento de la oftalmopatía después de la terapéutica, aunque esto es controvertido (DeGroot *et al.,* 1995). Aun cuando son en extremo infrecuentes, se han informado casos de crisis tiroidea después de tratamiento con ^{131}I, por lo común en individuos que no recibieron un tratamiento previo a base de antitiroideos. Por último, se observa a veces disfunción de glándula salival, en particular después de utilizar dosis altas para tratar el cáncer de tiroides (*véase* más adelante en este capítulo) (Caglar *et al.,* 2002).

Indicaciones. La indicación más clara para esta modalidad terapéutica es el hipertiroidismo en pacientes de avanzada edad y en aquellos con cardiopatía. El yodo radiactivo también es la mejor forma de tratamiento cuando la enfermedad de Graves ha persistido o recurrido después de tiroidectomía subtotal, y cuando la terapéutica prolongada con fármacos antitiroideos no ha generado remisión. Por último, el yodo radiactivo está indicado en sujetos con bocio nodular tóxico, puesto que la enfermedad no remite sola. El riesgo de inducir hipotiroidismo es menor en bocio nodular que en presencia de enfermedad de Graves, quizá debido a la progresión normal de esta última, y a la preservación del tejido tiroideo no autónomo en la primera. Por lo general, se requieren dosis más grandes de yodo radiactivo para tratar bocio nodular tóxico que para tratar enfermedad de Graves. Se ha utilizado el yodo radiactivo para disminuir el tamaño de grandes bocios multinodulares atóxicos que originan síntomas de compresión en personas que por lo demás no constituyen candidatos operatorios adecuados. La operación quirúrgica sigue siendo el tratamiento más adecuado para el sujeto joven con bocio multinodular compresivo, pero en los ancianos y en particular los que tienen enfermedades cardiopulmonares, puede ser beneficiosa la terapia con yodo radiactivo.

Contraindicaciones. *La contraindicación principal para utilizar ^{131}I es el embarazo*. Después del primer trimestre, el tiroides del producto concentrará el radionúclido y podrá sufrir daño, pero incluso en el primer trimestre es mejor no usar dicho compuesto, porque puede ejercer efectos adversos en los tejidos fetales. El riesgo de causar cambios neoplásicos en el tiroides ha estado bajo consideración constante desde que se introdujo por vez primera el yodo radiactivo, y sólo pocos niños han recibido este tratamiento. En realidad, en muchas clínicas se ha declinado tratar a pacientes más jóvenes por temor a causar cáncer, y el yodo radiactivo se ha reservado para sujetos mayores de alguna edad arbitraria, como 25 o 30 años. Puesto que en la actualidad la experiencia con ^{131}I es vasta, esos límites de edad son más bajos que en el pasado. El señalamiento más reciente hecho por el Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group no señaló incremento de la mortalidad total por cáncer después de administrar ^{131}I en la enfermedad de Graves (Ron *et al.,* 1998). Además, no aumentó la frecuencia de leucemia después de grandes dosis de dicho radionúclido contra el cáncer tiroideo, si bien hubo un aumento en las cifras de cánceres colorrectales en esa población (de Vathaire *et al.,* 1997). Los datos anteriores sugieren fuertemente que pueden administrarse laxantes a toda persona que reciba ^{131}I para tratar un cáncer tiroideo, y así aminorar el peligro de que surjan futuros cánceres en el aparato digestivo. Después de administrar ^{131}I para tratar cáncer de tiroides, se han señalado anormalidades transitorias en la función testicular, pero no se ha demostrado efecto a largo plazo en la fecundidad de varones o mujeres (Pacini *et al.,* 1994b; Dottorini *et al.,* 1995).

Carcinoma tiroideo metastásico. En tanto la mayor parte de los carcinomas tiroideos bien diferenciados acumulan muy poco yodo, a menudo se utiliza con eficacia estimulación de la captación de yodo con hormona estimulante del tiroides para tratar metástasis. Los carcinomas foliculares, que generan 10 a 15% de las enfermedades malignas del tiroides, son en especial idóneos para este tipo de terapéutica. En la actualidad, la estimulación con hormona estimulante del tiroides endógena se desencadena mediante supresión de la hormonoterapia de restitución tiroidea en sujetos previamente tratados con tiroidectomía casi total, con o sin ablación radiactiva del tejido tiroideo residual. El rastreo de ^{131}I corporal total y la medición de tiroglobulina sérica cuando el paciente es hipotiroideo (TSH >35 mU/L), debe efectuarse para identificar enfermedad metastásica o tejido residual en el lecho tiroideo. Dependiendo de la captación residual, o de la presencia de enfermedad metastásica, se administra una dosis ablativa de ^{131}I, que varía de 30 a 150 mCi, y se obtiene otra gammagrafía corporal total una semana más tarde. Hay controversias acerca de la cantidad precisa de ^{131}I necesario para tratar tejido residual y metástasis. Se cuenta con *TSH humana recombinante* (THYROGEN) para valorar la capacidad de tejido tiroideo, normal y canceroso, de captar yodo radiactivo y secretar tiroglobulina (Haugen *et al.,* 1999). La ventaja principal de utilizar dicho producto es que las personas no tienen la necesidad de interrumpir el tratamiento supresor a base de levotiroxina y se tornan clínicamente hipotiroideas por la presencia

de enfermedad metastásica persistente o por determinarse. En Estados Unidos no se ha aprobado el uso de TSH humana obtenida por bioingeniería para el tratamiento anterior a la administración terapéutica de ^{131}I, pero están en marcha investigaciones para evaluar esta indicación terapéutica (Robbins *et al.*, 2002; Robbins y Robbins, 2003).

Después de terapéutica contra cáncer tiroideo, en todos los pacientes está indicado el tratamiento supresor con levotiroxina. Por lo general, el objetivo terapéutico es conservar las cifras plasmáticas de hormona estimulante del tiroides dentro del límite subnormal (Burmeister *et al.*, 1992). La valoración cada seis meses es razonable, junto con cuantificación de las concentraciones plasmáticas de tiroglobulina. Un incremento de las cifras plasmáticas de tiroglobulina a menudo es la primera indicación de enfermedad recurrente. El pronóstico en sujetos con cáncer tiroideo depende de la anatomía patológica y del tamaño de la neoplasia y, por lo general, es peor en sujetos geriátricos. Casi nunca los pacientes con cáncer tiroideo morirán por dicha enfermedad. El cáncer papilar no es "agresivo" y su índice de supervivencia decenal rebasa el 40%. El cáncer folicular es más agresivo y suele enviar metástasis *a través de* la corriente sanguínea. Aun así, el pronóstico es satisfactorio y es frecuente que el sujeto viva por largo tiempo. Incluso en pacientes con cáncer metastásico y diferenciado del tiroides, es muy eficaz la administración de ^{131}I y puede incluso curar el trastorno (Pacini *et al.*, 1994a). La excepción sería el cáncer anaplásico que es muy maligno, y en ese caso la supervivencia del enfermo suele ser menor de un año. Los carcinomas de médula tiroidea no acumulan I^- y no se pueden tratar con yodo-131.

Aplicaciones diagnósticas. La medición de la acumulación de la dosis del marcador en el tiroides es útil en el diagnóstico diferencial de tirotoxicosis y bocio nodular. La respuesta de la glándula tiroides a dosis de hormona tiroidea supresoras de TSH se valora de tal manera. Después de la administración de una dosis marcadora, es posible distinguir el patrón de localización en el tiroides mediante un aparato explorador especial, y esta técnica a veces resulta eficaz para definir nódulos tiroideos como funcionales ("calientes") o no funcionales ("fríos"), así como para encontrar tejido tiroideo ectópico y, en ocasiones, neoplasias tiroideas metastásicas.

RESUMEN CLÍNICO

En la restitución hormonal contra el hipotiroidismo se utiliza en forma típica L-tiroxina ingerida una vez al día, con el objetivo de restaurar las concentraciones de TSH séricas, de modo que queden dentro de los límites medios o bajos de lo normal; ello por lo común es posible y se obtienen buenos resultados en muchos enfermos. Con base en la semivida duradera de la tiroxina se necesitan, como mínimo, seis a ocho semanas para que se alcance un nuevo "estado de equilibrio dinámico" después de emprender el tratamiento o de ajustar la dosis. Entre los casos especiales de hipotiroidismo están los pacientes que han sido operados quirúrgicamente de carcinoma diferenciado del tiroides, y las embarazadas. En los primeros, el objetivo es suprimir el nivel de TSH a cifras menores de lo normal y así eliminar el posible efecto de TSH, en la estimulación de la proliferación de células neoplásicas. En las embarazadas, la dosis corriente de restitución por lo común debe aumentarse, por los niveles mayores de TBG en ellas y las menores cantidades de tiroxina que cruzan la placenta hasta llegar al feto. Los efectos del hipotiroidismo relativamente leve en el desarrollo neurológico del feto son importantes y por ello asume trascendencia peculiar practicar en forma periódica pruebas de función tiroidea durante el embarazo.

Entre las opciones disponibles para tratar a los enfermos hipertiroideos están el uso de fármacos antitiroideos (como el propiltiouracilo y el metimazol), ablación con yodo radiactivo y operaciones quirúrgicas. La terapia preferida difiere entre los endocrinólogos y de una región a otra. Circunstancias especiales como la presencia de oftalmopatía coexistente en individuos con enfermedad de Graves también influye en el tratamiento escogido; el yodo radiactivo puede agravar la oftalmopatía. Personas más jóvenes con hipertiroidismo suelen ser tratadas eficazmente con yodo radiactivo, pero a veces se prefiere el tratamiento médico a base de productos antitiroideos, para disminuir los niveles de hormona tiroidea. En personas jóvenes con bocios muy grandes, una alternativa viable sería la tiroidectomía. En adultos mayores y ancianos o en personas con cardiopatías, por lo común se recomienda usar el yodo radiactivo después de obtener un estado eutiroideo a base de fármacos antitiroideos. Se cuenta con TSH humana obtenida por bioingeniería para estimular la captación de yodo radiactivo y la liberación de tiroglobulina en individuos con cáncer de tiroides, después de tiroidectomía. Esencialmente ha sustituido al hipotiroidismo inducido después de interrumpir el uso de hormona tiroidea en casi todos los pacientes que son sometidos a un gammagrama corporal total y medición de tiroglobulina sérica para identificar la presencia de tejido residual.

BIBLIOGRAFÍA

Adams, M., Matthews, C., Collingwood, T.N., *et al*. Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. Identification of thirteen novel mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J. Clin. Invest.*, **1994,** *94:*506–515.

al-Adsani, H., Hoffer, L.J., and Silva, J.E. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1997,** *82:*1118–1125.

Aizawa, Y., Yoshida, K., Kaise, N., *et al*. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **1997,** *46:*1–5.

Astwood, E.B. Chemotherapy of hyperthyroidism. *Harvey Lect.*, **1945,** *40:*195–235.

Azizi, F., Bahrainian, M., Khamseh, M.E., and Khoshniat, M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **2003,** *16:*1239–1243.

Bartalena, L., Marcocci, C., Bogazzi, F., *et al*. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.*, **1998a,** *338:*73–78.

Bartalena, L., Marcocci, C., Tanda, M.L., *et al*. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann. Intern. Med.*, **1998b,** *129:*632–635.

Barwell, J., Fox, G.F., Round, J., and Berg, J. Choanal atresia: the result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? *Am. J. Med. Genet.*, **2002,** *111:*55–56.

Baxter, J.D., Webb, P., Grover, G., and Scanlan, T.S. Selective activation of thyroid hormone signaling pathways by GC-1: a new approach to controlling cholesterol and body weight. *Trends Endocrinol. Metab.*, **2004,** *15:*154–157.

Benker, G., Reinwein, D., Kahaly, G., *et al*. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **1998,** *49:*451–457.

Benvenga, S., Cahnmann, H.J., Rader, D., *et al*. Thyroxine binding to the apolipoproteins of high-density lipoproteins HDL_2 and HDL_3. *Endocrinology*, **1992,** *131:*2805–2811.

Biondi, B., Fazio, S., Palmieri, E.A., *et al*. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*2064–2067.

Botero, D., and Brown, R.S. Bioassay of thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cells transfected with recombinant human thyrotropin receptor: clinical utility in children and adolescents with Graves' disease. *J. Pediatr.*, **1998,** *132:*612–618.

Braverman, L.E., Ingbar, S.H., and Sterling, K. Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects. *J. Clin. Invest.*, **1970,** *49:*855–864.

Brechner, R.J., Parkhurst, G.D., Humble, W.O., *et al*. Ammonium perchlorate contamination of Colorado River drinking water is associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona. *J. Occup. Environ. Med.*, **2000,** *42:*777–782.

Brent, G.A., and Hershman, J.M. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1986,** *63:*1–8.

Brucker-Davis, F., Skarulis, M.C., Grace, M.B., *et al*. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann. Intern. Med.*, **1995,** *123:*572–583.

de Bruin, T.W., Croon, C.D., de Klerk, J.M., and van Isselt, J.W. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J. Intern. Med.*, **1994,** *236:*507–513.

Bunevicius, R., Kazanavicius, G., Zalinkevicius, R., and Prange, A.J. Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *340:*424–429.

Burmeister, L.A., Goumaz, M.O., Mariash, C.N., and Oppenheimer, J.H. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1992,** *75:*344–350.

Caglar, M., Tuncel, M., and Alpar, R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin. Nucl. Med.*, **2002,** *27:*767–771.

Cao, X.Y., Jiang, X.M., Dou, Z.H., *et al*. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *331:*1739–1744.

Chen, J.D, and Evans, R.M. A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. *Nature*, **1995,** *377:*454–457.

Clyde, P.W., Harari, A.E., Getka, E.J., and Shakir, K.M. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2003,** *290:*2952–2958.

Danese, M.D., Powe, N.R., Sawin, C.T., and Ladenson, P.W. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*, **1996,** *276:*285–292.

DeGroot, L.J. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*151–164.

DeGroot, L.J., Gorman, C.A., Pinchera, A., *et al*. Therapeutic controversies. Retro-orbital radiation and radioactive iodide ablation of the thyroid may be good for Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1995,** *80:*339–340.

Den Ouden, A.L., Kok, J.H., Verkerk, P.H., Brand, R., and Verloove-Vanhorick, S.P. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr. Res.*, **1996,** *39:*142–145.

DeRosa, C., Richter, P., Pohl, H., and Jones, D.E. Environmental exposures that affect the endocrine system: public health implications. *J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev.*, **1998,** *1:*3–26.

Dottorini, M.E., Lomuscio, G., Mazzucchelli, L., *et al*. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.*, **1995,** *36:*21–27.

Elnagar, B., Eltom, M., Karlsson, F.A., *et al*. The effects of different doses of oral iodized oil on goiter size, urinary iodine, and thyroid related hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1995,** *80:*891–897.

Eng, P.H., Cardona, G.R., Fang, S.L., *et al*. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*, **1999,** *140:*3404–3410.

Farsetti, A., Mitsuhashi, T., Desvergne, B., *et al*. Molecular basis of thyroid hormone regulation of myelin basic protein gene expression in rodent brain. *J. Biol. Chem.*, **1991,** *266:*23226–23232.

Farwell, A.P., and Dubord-Tomasetti, S.A. Thyroid hormone regulates the expression of laminin in the developing rat cerebellum. *Endocrinology*, **1999,** *140:*4221–4227.

Forrest, D., Erway, L.C., Ng, L., *et al*. Thyroid hormone receptor β is essential for development of auditory function. *Nat. Genet.*, **1996,** *13:*354–357.

Forrest, D., Sjoberg, M., and Vennström, B. Contrasting developmental and tissue-specific expression of α and β thyroid hormone receptor genes. *EMBO J.*, **1990,** *9:*1519–1528.

Fraichard, A., Chassande, O., Plateroti, M., *et al*. The T3R gene encoding a thyroid hormone receptor is essential for post-natal development and thyroid hormone production. *EMBO J.*, **1997,** *16:*4412–4420.

Franklyn, J.A., Maisonneuve, P., Sheppard, M.C., *et al*. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *338:*712–718.

Giordano, C., Stassi, G., De Maria, R., *et al*. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*, **1997,** *275:*960–963.

Gauger, K.J., Kato, Y., Haraguchi, K., *et al*. Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors. *Environ. Health Perspect.*, **2004,** *112:*516–523.

Gauthier, K., Plateroti, M., Harvey, C.B., *et al*. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor locus. *Mol. Cell. Biol.*, **2001,** *21:*4748–4760.

Glinoer, D., Riahi, M., Grun, J.P., and Kinthaert, J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1994,** *79:*197–204.

Göthe, S., Wang, Z., Ng, L., *et al*. Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. *Genes Dev.*, **1999,** *13:*1329–1341.

Grebe, S.K., Cooke, R.R., Ford, H.C., *et al*. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1997,** *82:*870–875.

Greer, M.A., Goodman, G., Pleus, R.C. and Greer, S.E. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ. Health Perspect.*, **2002,** *110:*927–937.

Greer, M.A., Grimm, Y., and Studer, H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology*, **1968,** *83:*1193–1198.

Gross, J., and Pitt-Rivers, R. The identification of 3:5:3′ -L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet*, **1952,** *1:*439–441.

Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., *et al*. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *341:*549–555.

Harington, C.R. Biochemical basis of thyroid function. *Lancet*, **1935,** *1:*1199–1204, 1261–1266.

Hashimoto, K., Curty, F.H., Borges, P.P., *et al*. An unliganded thyroid hormone receptor causes severe neurological dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2001,** *98:*3998–4003.

Haugen, B.R., Pacini, F., Reiners, C., *et al*. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*3877–3885.

Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Hannon, W.H., *et al*. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1998,** *83:*3401–3408.

Hörlein, A.J., Näär, A.M., Heinzel, T., *et al*. Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature*, **1995,** *377:*397–404.

Imseis, R.E., Vanmiddlesworth, L., Massie, J.D., *et al*. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1998,** *83:*685–687.

Jarløv, A.E., Hegedus, L., Kristensen, L.O., *et al*. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **1995,** *43:*325–329.

Johansson, C., Göthe, S., Forrest, D., *et al*. Cardiovascular phenotype and temperature control in mice lacking thyroid hormone receptor-β or both α1 and β. *Am. J. Physiol.*, **1999,** *276:*H2006–H2012.

Johansson, C., Vennström, B., and Thorén, P. Evidence that decreased heart rate in thyroid hormone receptor-α1–deficient mice is an intrinsic defect. *Am. J. Physiol.*, **1998,** *275:*R640–R646.

Jorgensen, E.C. Stereochemistry of thyroxine and analogues. *Mayo Clin. Proc.*, **1964,** *39:*560–568.

Kahaly, G.J., Wagner, S., Nieswandt, J., *et al*. Stress echocardiography in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*2308–2313.

Kelsh, M.A., Buffler, P.A., Daaboul, J.J., *et al*. Primary congenital hypothyroidism, newborn thyroid function, and environmental perchlorate exposure among residents of a Southern California community. *J. Occup. Environ. Med.*, **2003,** *45:*1116–1127.

Klemperer, J.D., Klein, I., Gomez, M., *et al*. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *333:*1522–1527.

Kopp, P., van Sande, J., Parma, J., *et al*. Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *332:*150–154.

Lamm, S.H. Perchlorate exposure does not explain differences in neonatal thyroid function between Yuma and Flagstaff [Letter]. *J. Occup. Environ. Med.*, **2003,** *45:*1131–1132.

Laugwitz, K-L., Allgeier, A., Offermanns, S., *et al*. The human thyrotropin receptor: A heptahelical receptor capable of stimulating members of all four G protein families. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1996,** *93:*116–120.

Leeson, P.D., Emmett, J.C., Shah, V.P., *et al*. Selective thyromimetics. Cardiac-sparing thyroid hormone analogues containing 3 -arylmethyl substituents. *J. Med. Chem.*, **1989,** *32:*320–336.

Leslie, W.D., Ward, L., Salamon, E.A., Ludwig, S., Rowe, R.C., and Cowden, E.A. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2003,** *88:*978–983.

Liang, H., Juge-Aubry, C.E., O'Connell, M., and Burger, A.G. Organ specific effects of 3,5,3′-triiodothyroacetic acid in rats. *Eur. J. Endocrinol.*, **1997,** *137:*537–544.

Magner, J.A., and Snyder, D.K. Methimazole-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Thyroid*, **1994,** *4:*295–296.

Magnusson, R.P., Taurog, A., and Dorris, M.L. Mechanisms of thyroid peroxidase- and lactoperoxidase-catalyzed reactions involving iodide. *J. Biol. Chem.*, **1984,** *259:*13783–13790.

Man, E.B., Brown, J.F., and Serunian, S.A. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **1991,** *21:*227–239.

Manso, P.G., Furlanetto, R.P., Wolosker, A.M., *et al*. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*, **1998,** *8:*49–52.

Marangell, L.B., George, M.S., Callahan, A.M., *et al*. Effects of intrathecal thyrotropin-releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1997,** *54:*214–222.

Maugendre, D., Gatel, A., Campion, L., *et al*. Antithyroid drugs and Graves' disease—prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **1999,** *50:*127–132.

Mercado, M., Mendoza-Zubieta, V., Bautista-Osorio, R., and Espinoza-de los Monteros, A.L. Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1996,** *81:*3191–3193.

Momotani, N., Noh, J.Y., Ishikawa, N., and Ito, K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1997,** *82:*3633–3636.

Morgan, J.W., and Cassady, R.E. Community cancer assessment in response to long-time exposure to perchlorate and trichloroethylene in drinking water. *J. Occup. Environ. Med.*, **2002,** *44:*616–621.

Mortimer, R.H., Cannell, G.R., Addison, R.S., *et al*. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1997,** *82:*3099–3102.

Müller, B., Zulewski, H., Huber, P., *et al*. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *333:*964–969.

Nauman, J., and Wolff, J. Iodide prophylaxis in Poland after the Chernobyl reactor accident: benefits and risks. *Am. J. Med.*, **1993,** *94:*524–532.

Ojamaa, K., Klemperer, J.D., and Klein, I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*, **1996,** *6:*505–512.

Pacini, F., Cetani, F., Miccoli, P., *et al*. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J. Surg.*, **1994a,** *18:*600–604.

Pacini, F., Gasperi, M., Fugazzola, L., *et al*. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J. Nucl. Med.*, **1994b,** *35:*1418–1422.

Papini, E., Petrucci, L., Guglielmi, R., *et al*. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1998,** *83:*780–783.

Park, K.W., Dai, H.B., Ojamaa, K., *et al*. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth. Analg.*, **1997,** *85:*734–738.

Paschke, R., Tonacchera, M., Van Sande, J., *et al*. Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1994,** *79:*1785–1789.

Pop, V.J., Kuijpens, J.L., van Baar, A.L., *et al*. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **1999,** *50:*149–155.

Reuss, M.L., Paneth, N., Pinto-Martin, J.A., *et al*. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *334:*821–827.

Rittmaster, R.S., Abbott, E.C., Douglas, R., *et al*. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1998,** *83:*814–818.

Rittmaster, R.S., Zwicker, H., Abbott, E.C., *et al*. Effect of methimazole with or without exogenous L-thyroxine on serum concentrations of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1996,** *81:*3283–3288.

Robbins, R.J., Larson, S.M., Sinha, N., *et al*. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J. Nucl. Med.*, **2002,** *43:*1482–1488.

Rohrer, D., and Dillmann, W.H. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}–ATPase in the rat heart. *J. Biol. Chem.*, **1988,** *263:*6941–6944.

Ron, E., Doody, M.M., Becker, D.V., *et al*. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA*, **1998,** *280:*347–355.

Ros, M., Northup, J.K., and Malbon, C.C. Steady-state levels of G proteins and β-adrenergic receptors in rat fat cells. Permissive effects of thyroid hormones. *J. Biol. Chem.*, **1988,** *263:*4362–4368.

Roti, E., Cozani, R., and Braverman, L.E. Adverse effects of iodine on the thyroid. *Endocrinologist*, **1997,** *7:*245–254.

Rovet, J. Long-term follow-up of children born with sporadic congenital hypothyroidism. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **2003,** *64:*58–61.

Salter, A.M., Fisher, S.C., and Brindley, D.N. Interactions of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture. *Atherosclerosis,* **1988,** *71:*77–80.

Sato, H., Hattori, M., Fujieda, M., *et al*. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **2000,** *85:*4270–4273.

Sawka, A.M., Gerstein, H.C., Marriott, M.J., MacQueen, G.M., and Joffe, R.T. Does a combination regimen of thyroxine (T_4) and 3,5,3′-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T_4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **2003,** *88:*4551–4555.

Sera, N., Ashizawa, K., Ando, T., *et al*. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid,* **2000,** *10:*595–599.

Simmonds, M. Ueber Hypophysisschwund mit todlichem Ausang. *Dtsch. Med. Wochenschr.,* **1914,** *40:*322–323.

Smerdely, P., Pitsiavas, V., and Boyages, S.C. Evidence that the inhibitory effects of iodide on thyroid cell proliferation are due to arrest of the cell cycle at G0G1 and G2M phases. *Endocrinology,* **1993,** *133:*2881–2888.

Sterling, K. Direct triiodothyronine (T_3) action by a primary mitochondrial pathway. *Endocr. Res.,* **1989,** *15:*683–715.

Strait, K.A., Schwartz, H.L., Perez-Castillo, A., and Oppenheimer, J.H. Relationship of c-*erb*-A mRNA content to tissue triiodothyronine nuclear binding capacity and function in developing and adult rats. *J. Biol. Chem.,* **1990,** *265:*10514–10521.

Sunthornthepvarakul, T., Gottschalk, M.E., Hayashi, Y., and Refetoff, S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N. Engl. J. Med.,* **1995,** *332:*155–160.

Takami, H. Lithium in the preoperative preparation of Graves' disease. *Int. Surg.,* **1994,** *79:*89–90.

Takasu, N., Yamada, T., and Shimizu, Y. Generation of H_2O_2 is regulated by cytoplasmic free calcium in cultured porcine thyroid cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* **1987,** *148:*1527–1532.

Takeshita, A., Yen, P.M., Misiti, S., *et al*. Molecular cloning and properties of a full-length putative thyroid hormone receptor coactivator. *Endocrinology,* **1996,** *137:*3594–3597.

Tonacchera, M., Van Sande, J., Cetani, F., *et al*. Functional characteristics of three new germline mutations of the thyrotropin receptor gene causing autosomal dominant toxic thyroid hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **1996a,** *81:*547–554.

Tuttle, R.M., Patience, T., and Budd, S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid,* **1995,** *5:*243–247.

Uy, H.L., Reasner, C.A., and Samuels, M.H. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am. J. Med.,* **1995,** *99:*173–179.

de Vathaire, F., Schlumberger, M., Delisle, M.J., *et al*. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br. J. Cancer,* **1997,** *75:*734–739.

Visser, T.J., Leonard, J.L., Kaplan, M.M., and Larsen, P.R. Kinetic evidence suggesting two mechanisms for iodothyronine 5′-deiodination in rat cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. United States A.,* **1982,** *79:*5080–5084.

Walsh, J.P., Shiels, L., Lim, E.M., *et al*. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **2003,** *88:*4543–4550.

van Wassenaer, A.G., Kok, J.H., de Vijlder, J.J., *et al*. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N. Engl. J. Med.,* **1997,** *336:*21–26.

Wasserstrum, N., and Anania, C.A. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin. Endocrinol. (Oxf.),* **1995,** *42:*353–358.

Weiss, R.E., Hayashi, Y., Nagaya, T., *et al*. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor α or β genes may be due to a defective cofactor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **1996,** *81:*4196–4203.

Wikström, L., Johansson, C., Saltó, C., *et al*. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1. *EMBO J.,* **1998,** *17:*455–461.

Wilber, J.F., and Xu, A.H. The thyrotropin-releasing hormone gene 1998: cloning, characterization, and transcriptional regulation in the central nervous system, heart, and testis. *Thyroid,* **1998,** *8:*897–901.

Xie, J., Pannain, S., Pohlenz, J., *et al*. Resistance to thyrotropin (TSH) in three families is not associated with mutations in the TSH receptor or TSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **1997,** *82:*3933–3940.

Yamamoto, T., Fukuyama, J., and Fujiyoshi, A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid,* **1999,** *9:*1167–1174.

Yoshihara, H.A., Apriletti, J.W., Baxter, J.D., and Scanlan, T.S. Structural determinants of selective thyromimetics. *J. Med. Chem.,* **2003,** *46:*3152–3161.

Zelmanovitz, F., Genro, S., and Gross, J.L. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **1998,** *83:*3881–3885.

Zoeller, R.T., Dowling, A.L., and Vas, A.A. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology,* **2000,** *141:*181–189.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Arvan, P. Thyroglobulin: Chemistry, biosynthesis and secretion. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Bassett, J.H., Harvey, C.B., and Williams, G.R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol. Cell. Endocrinol.,* **2003,** *213:*1–11.

Benvenga, S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Bernal, J., Guadano-Ferraz, A., and Morte, B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid,* **2003,** *13:*1005–1012.

Bianco, A.C., and Larsen, P.R. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Braverman, L.E., Eber, O., and Langsteger, W. *Heart and Thyroid*. Blackwell-MZV, Vienna, **1994.**

Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2000,** pp. 578–589.

Brown, R. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2005.**

Carrasco, N. Thyroid iodine transport. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Cody, V. Thyroid hormone structure and function. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Cooper, D.S. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **2003,** *88:*3474–3481.

Demers, L.M., and Spencer, C.A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.),* **2003,** *58:*138–140.

DeVito, M., Biegel, L., Brouwer, A., *et al*. Screening methods for thyroid hormone disruptors. *Environ. Health. Perspect.,* **1999,** *107:*407–415.

Diav-Citrin, O., and Ornoy, A. Teratogen update: antithyroid drugsmethimazole, carbimazole, and propylthiouracil. *Teratology,* **2002,** *65:*38–44.

Dohan, O., De la Vieja, A., Paroder, V., *et al*. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr. Rev.,* **2003,** *24:*48–77.

Dunn, J.T., and Delange, F.M. Iodine deficiency. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Dunn, J.T., and Dunn, A.D. Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 8th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2000,** pp. 91–104.

Emerson, C.H. Myxedema coma. In, *Intensive Care Medicine*. (Irwin, R.S., Cerra, F.B., and Rippe, J.M., eds.) Lippincott-Raven, Boston, **2003,** pp. 1171–1173.

Farwell, A.P. Sick euthyroid syndrome in the intensive care unit. In, *Intensive Care Medicine*, 5th ed. (Irwin, R.S., and Rippe, J.M., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2003,** pp. 1205–1216.

Farwell, A.P. Thyroid gland disorders. In, *Textbook of Critical Care*. (Fink, M., Abraham, E., Vincent, J.L., eds.) Elsevier Science, Philadelphia, **2004.**

Flamant, F., and Samarut, J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends Endocrinol. Metab.,* **2003,** *14:*85–90.

Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes*. National Academy Press, Washington, DC, **2001.**

Gharib, H., and Mazzaferri, E.L. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann. Intern. Med.*, **1998,** *128:*386–394.

Glinoer, D. Thyroid disease during pregnancy. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2005.**

Gottlieb, P.A., and Braverman, L.E. The effect of thyroid disease on diabetes. *Clin. Diabetes,* **1994,** *12:*15–18.

Harjai, K.J., and Licata, A.A. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *126:*63–73.

Helfand, M., and Redfern, C.C. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.*, **1998,** *129:*144–158.

Hermus, A.R., and Huysmans, D.A. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *338:*1438–1447.

Klein, I. The cardiovascular system in hypothyroidism. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005a.**

Klein, I. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005b.**

Koibuchi, N., Jingu, H., Iwasaki, T., and Chin, W.W. Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum. *Cerebellum,* **2003,** *2:*279–289.

Lazar, M.A. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr. Rev.,* **1993,** *14:*184–193.

Lee, H., and Yen, P.M. Recent advances in understanding thyroid hormone receptor coregulators. *J. Biomed. Sci.,* **1999,** *6:*71–78.

Lazarus, J.H. Sporadic and postpartum thyroiditis. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2005.**

Mazzaferri, E.L., and Kloos, R.T. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **2001,** *86:*1447–1463.

Meier, C.A. Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Oppenheimer, J.H., and Schwartz, H.L. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr. Rev.,* **1997,** *18:*462–475.

Pisarev, M.A., and Gärtner, R. Autoregulatory actions of iodine. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 8th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2000,** pp. 85–90.

Rapoport, B., and McLachlan, S. *Endocrine Updates: Graves' Disease*. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, **2000.**

Robbins, R.J., and Robbins, A.K. Clinical review 156: Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **2003,** *88:*1933–1938.

Rodien, P., Bremont, C., Sanson, M.L., *et al*. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*1823–1826.

Roti, E., and Vagenakis, A.G. Effect of excess iodide. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2005.**

Rovet, J., and Daneman, D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr. Drugs,* **2003,** *5:*141–149.

Safran, M., Abend, A.L., *et al*. Thyroid storm. In, *Intensive Care Medicine*, 4th ed. (Irwin, R.S., Cerra, F.B., and Rippe, J.M.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **2003,** pp. 1167–1170.

Sheppard, M. The skeletal system in hypothyroidism. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005a.**

Sheppard, M. The skeletal system in thyrotoxicosis. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005b.**

Silva, J.E. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann. Intern. Med.*, **2003,** *139:*205–213.

Spencer, C.A. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin. Proc.*, **1988,** *63:*1214–1222.

Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H., *et al*. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA,* **2004,** *291:*228–238.

Taurog, A. Hormone synthesis: thyroid iodine metabolism. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 8th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2000,** pp. 61–84.

Tonacchera, M., Van Sande, J., Parma, J., *et al*. TSH receptor and disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.),* **1996b,** *44:*621–633.

Vassart, G., Pardo, L., and Costagliola, S. A molecular dissection of the glycoprotein hormone receptors. *Trends Biochem. Sci.,* **2004,** *29:*119–126.

Vassart, G. The thyrotropin receptor. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Wolff, J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol. Rev.*, **1998,** *50:*89–105.

Yen, P.M., and Chin, W.W. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormone. In, *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, **2005.**

Yen, P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev.,* **2001,** *81:*1097–1142.

CAPÍTULO 57

ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS

David S. Loose y George M. Stancel

Los *estrógenos* y los *progestágenos* son hormonas endógenas que tienen innumerables acciones fisiológicas. En las mujeres incluyen efectos en el desarrollo, acciones neuroendocrinas que intervienen en el control de la ovulación, la preparación cíclica del aparato reproductor para fecundación e implante y acciones importantes en el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas y lípidos. Los estrógenos también tienen importantes acciones en los varones, incluidas las que se ejercen en huesos, espermatogenia y conducta.

Se conocen en detalle la biosíntesis, la biotransformación y la eliminación de estrógenos y progestágenos. Para cada hormona existen dos receptores nucleares perfectamente identificados; los conocimientos mencionados constituyen una base conceptual firme para entender las acciones de los dos tipos de esteroides.

El empleo terapéutico de los estrógenos y los progestágenos en gran medida refleja la extensión de sus actividades fisiológicas. El uso más común de ellos incluye la hormonoterapia de menopáusicas y como anticonceptivos en mujeres, pero los compuestos y dosis específicas utilizados para las dos situaciones mencionadas difieren sustancialmente.

También se cuenta con antagonistas de receptores de estrógeno y progesterona y el empleo principal de los antiestrógenos reside en el tratamiento del cáncer de mama hormonorreactivo y la infecundidad. Cada vez son más los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (*selective estrogen receptor modulators*, SERM) que presentan actividades agonistas o antagonistas histoselectivas. Los antiprogestágenos se han utilizado principalmente en el aborto médico, pero también en teoría pueden utilizarse en otras indicaciones.

Diversas sustancias químicas naturales y sintéticas del entorno antagonizan o por lo demás afectan las acciones de los estrógenos en sistemas de experimentación. Se desconoce el efecto exacto de tales agentes en los seres humanos, pero es un terreno en que se realiza investigación activa. En el capítulo 51 se exponen en detalle las estrategias quimioterápicas en oncología, con base en el bloqueo de funciones de receptores de estrógeno, progesterona, o de ambos tipos. Las estrategias complementarias en terapéutica, basadas en la supresión de la secreción de gonadotropina por agonistas de larga acción de la hormona liberadora de ella se exponen en el capítulo 55.

Historia. Knauer en 1900 definió con toda certeza la naturaleza hormonal del control del aparato reproductor de la mujer por parte del ovario, al advertir que los trasplantes de dicha glándula evitaban los síntomas causados por gonadectomía, y también Halban demostró que cuando se trasplantaban dichas glándulas había desarrollo y función sexuales normales. En 1923, Allen y Doisy crearon una biocuantificación de los extractos ováricos basada en la extensión de material vaginal de la rata. Frank *et al*. en 1925 detectaron un principio sexual activo en la sangre de marranas en la etapa estrual y Loewe y Lange en 1926 descubrieron que la hormona sexual de la mujer variaba en la orina que ella expulsaba, durante todo el ciclo menstrual. La excreción de estrógeno en la orina durante el embarazo también fue señalada por Zondek en 1928 y permitió a Butenandt y Doisy en 1929 cristalizar una sustancia activa.

Las investigaciones originales indicaron que el ovario secreta dos sustancias. Beard planteó en 1897 que el cuerpo amarillo desempeña una función necesaria durante el embarazo y Fraenkel señaló en 1903 que la destrucción de los cuerpos blancos *(corpora lutea)* en conejas preñadas es causa de aborto. Desde esa fecha, algunos grupos aislaron la progesterona, a partir del cuerpo amarillo de mamíferos, en el decenio de 1930.

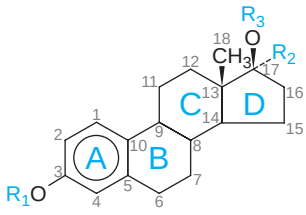
En los comienzos del decenio de 1960, los estudios fundamentales de Jensen *et al.* sugirieron la presencia de receptores intracelulares de estrógenos en los tejidos "efectores"; fue la primera demostración de receptores de la superfamilia esteroidea/tiroidea y permitió elaborar técnicas para identificar los receptores de otras hormonas esteroides. En 1996 se identificó un segundo receptor de estrógeno que recibió el nombre de *receptor β de estrógeno* (*estrogen receptor β*, ER β), para diferenciarlo del receptor identificado por Jensen *et al.*, llamado *receptor α de estrógeno* (ERα). Las dos isoformas proteínicas, A y B, del receptor de progesterona surgen de un solo gen por comienzo de la transcripción, desde diferentes promotores. (*Nota:* si se desea conocer las fechas bibliográficas primarias respecto a la historia de este tema, consultar la novena y la décima ediciones de esta obra.)

ESTRÓGENOS

Propiedades químicas. Muchos compuestos esteroideos y no esteroideos, algunos de los cuales se incluyen en el cuadro 57-1 y en la figura 57-1, poseen actividad estrogénica. El 17β-estradiol, es el estrógeno natural más potente en los humanos, por tener acciones mediadas por

Cuadro 57-1
Fórmulas estructurales de algunos estrógenos escogidos

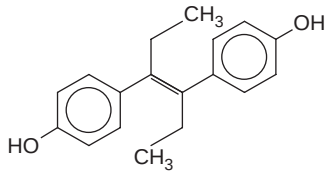
ESTRÓGENOS ESTEROIDEOS



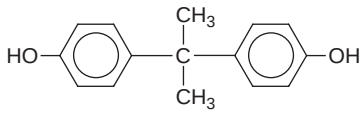
Derivados	R_1	R_2	R_3
Estradiol	—H	—H	—H
Valerato de estriadol	—H	—H	—C(=O)(CH$_2$)$_3$CH$_3$
Etinilestradiol	—H	—C≡CH	—H
Mestranol	—CH$_3$	—C≡CH	—H
Sulfato de estrona	—SO$_3$H	–*	=O*
Equilina†	—H	–*	=O*

COMPUESTOS NO ESTEROIDES CON ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

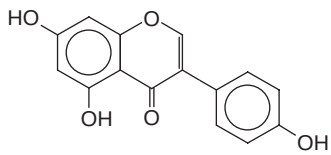
Dietilestilbestrol



Bisfenol A



Genisteína



*Designa a la cetona C17. †También contiene una doble ligadura entre 7 y 8.

α y β de ER (receptor estrogénico) y le siguen en importancia *estrona* y *estriol*. Cada compuesto contiene un anillo fenólico A con un grupo hidroxilo en el carbono 3 y un grupo β-OH o cetónico en posición 17 del anillo D.

El anillo A fenólico es la principal estructura de la que depende la unión selectiva y la enorme avidez hacia ambos receptores. Casi todas las sustituciones alquilo en el anillo mencionado disminuyen la capacidad de unión, pero se pueden tolerar las que se hacen en los anillos C o D. Las sustituciones etinílicas en la posición C17 incrementan notablemente la potencia de productos ingeribles, al inhibir el metabolismo de primer paso por el hígado. Se han elaborado modelos para los sitios de unión con ligandos de ambos receptores estrogénicos para identificar las relaciones de estructura y actividad (Harrington *et al.*, 2002) y el análisis estructural (Pike *et al.*, 2000).

El *dietilestilbestrol* (DES) que posee semejanza estructural con el *estradiol* cuando se analiza en la conformación *trans*, se liga muy ávidamente a ambos receptores estrogénicos y tiene la misma potencia que el estradiol en muchas de las biocuantificaciones, pero su semivida es mucho más larga. No se utiliza DES, pero desde el punto de vista histórico constituyó un preparado estrogénico barato con actividad después de ingerido.

Se cuenta para estudios experimentales, con ligandos selectivos de los receptores estrogénicos α y β, pero no se utilizan en humanos (Harrington *et al.*, 2003).

Los compuestos no esteroideos con actividades estrogénicas o antiestrogénicas (que incluyen flavonas, isoflavonas como la genisteína, y derivados del coumestano), se identifican en plantas y en hongos. Poseen actividad hormonal o antihormonal también agentes obtenidos por síntesis, como serían los insecticidas (como *p,p′*-DDT), plastificadores (como el bisfenol A) y diversas sustancias químicas usadas en la industria (como los bifenilos policlorados). Su afinidad es relativamente pequeña, pero su gran número, bioacumulación y persistencia en el entorno han despertado preocupaciones en cuanto a su posible efecto tóxico en los seres humanos y la vida silvestre (Mäkelä *et al.*, 1999). En Estados Unidos y otros países se dispone de preparados que se obtienen con receta y sin ella y que contienen compuestos estrogeniformes naturales (como los fitoestrógenos) (Fitzpatrick, 2003).

Biosíntesis. Los estrógenos esteroideos provienen de la androstenedriona o de la testosterona (fig. 57-1), por medio de aromatización del anillo A. La reacción es catalizada por un complejo enzimático de monooxigenasa de citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) (aromatasa o CYP19) que utiliza NADPH (forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADP]) y oxígeno molecular como cosustrato. También es esencial una flavoproteína de amplísima distribución que es la reductasa de NADPH/citocromo P450. Ambas proteínas están dentro del retículo endoplásmico de las células de la granulosa de ovario, las células de Sertoli y Leydig de testículos, el estroma adiposo, sincitiotrofoblastos placentarios, blastocistos previos a la implantación, tejido óseo, diversas regiones encefálicas y otros tejidos más (Simpson *et al.*, 2002).

Los ovarios son las fuentes principales de estrógeno circulante en las premenopáusicas, en tanto que el estradiol constituye el producto

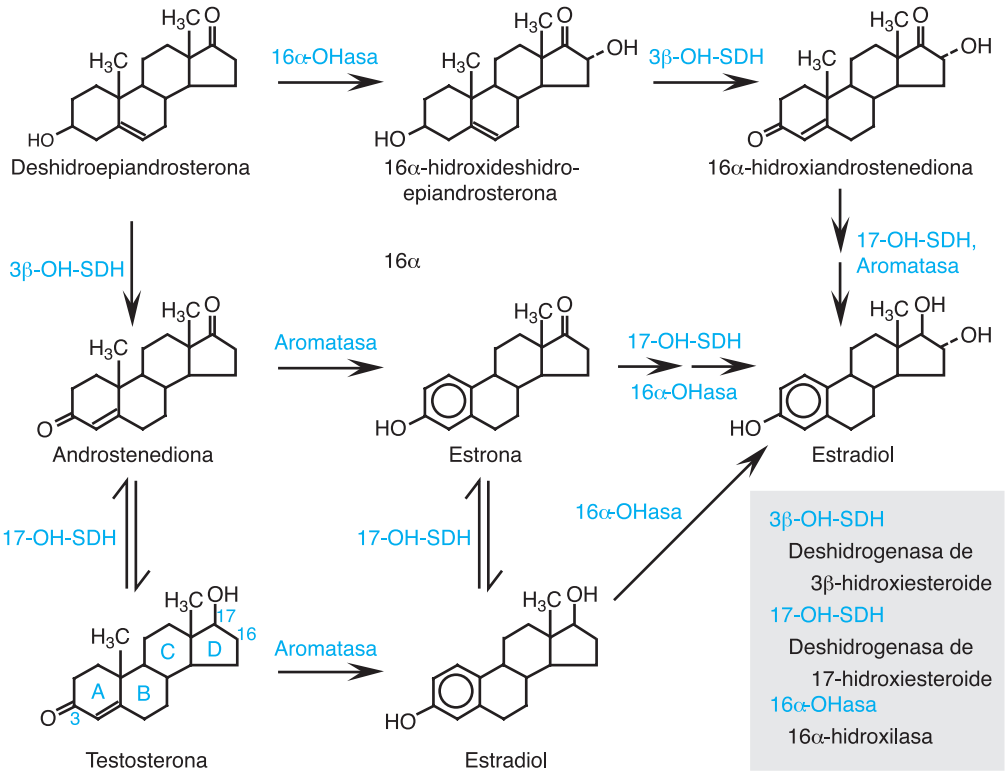


Figura 57-1. ***Vía de biosíntesis de los estrógenos.***

secretorio más importante. Las gonadotropinas, al actuar por medio de receptores que se acoplan a la vía de G_s-adenililciclasa-cAMP intensifican las actividades de la aromatasa y la enzima que separa la cadena lateral de colesterol y facilita el transporte de este alcohol (precursor en todos los esteroides) al interior de la mitocondria de células que sintetizan esteroides. El ovario contiene una forma de la deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide (tipo I) que facilita la producción de testosterona y de estradiol a partir de la androstenediona y la estrona, respectivamente. Sin embargo, en el hígado, otra forma de dicha enzima (tipo II) facilita la oxidación de estradiol circulante hasta la forma de estrona (Peltoketo *et al.*, 1999) y después los dos esteroides mencionados son transformados en estriol (fig. 57-1). Los tres estrógenos comentados se excretan en la orina junto con sus conjugados con glucurónido y sulfato.

En las posmenopáusicas la fuente principal de estrógeno circulante es el estroma de tejido adiposo, en el cual se sintetiza estrona a partir de la deshidroepiandrosterona secretada por las suprarrenales. En los varones, los estrógenos son producidos por los testículos, pero gran parte de los estrógenos circulantes proviene de la producción extragonadal por medio de aromatización de los esteroides C19 circulantes (como androstenediona y deshidroepiandrosterona). Por lo expuesto, los niveles de estrógeno son regulados en parte por la disponibilidad de precursores androgénicos (Simpson, 2003).

Los efectos estrogénicos han sido atribuidos muy a menudo a las hormonas circulantes, pero también actúan de manera importante estrógenos producidos localmente (Simpson *et al.*, 2002). Por ejemplo, es posible que los estrógenos sean producidos a partir de andrógenos por las acciones de la aromatasa, o de conjugados estrogénicos por hidrólisis. La producción local de estrógenos que hemos mencionado, podría intervenir causalmente en la génesis de algunas enfermedades como el cáncer mamario, porque los tumores de ese tipo contienen aromatasas y enzimas hidrolíticas. También se pueden generar estrógenos a partir de los andrógenos *por medio de* la aromatasa en el sistema nervioso central (SNC) y otros tejidos y ejercen efectos locales cerca de su sitio de producción (p. ej., en los huesos modifican la densidad de minerales).

La placenta utiliza la deshidroepiandrosterona del feto y su derivado 16α-hidroxilo para producir grandes cantidades de estrona y estriol. Por esa razón, en la orina de la mujer embarazada abundan los estrógenos naturales, y la orina de la yegua preñada es la fuente de *estrógenos equinos conjugados*, que desde hace muchos años se han utilizado ampliamente en terapéutica.

Acciones fisiológicas y farmacológicas

Acciones en el desarrollo. Los estrógenos en gran medida son los que ocasionan los cambios puberales en niñas y la aparición de características sexuales secundarias. Estimulan el crecimiento y el desarrollo de la vagina, el útero y las trompas de Falopio y contribuyen a que las mamas aumenten de volumen. También contribuyen al "modelamiento" del contorno corporal, la forma del esqueleto y causan la etapa de aceleración del crecimiento puberal que se observa en huesos largos, y el cierre de epífisis. También dependen de la acción de estrógenos la proliferación del vello axilar y púbico, la pigmentación de la región genital y la hiperpigmentación regional de los pezones y las areolas que se observan después del primer trimestre del embarazo. Los andrógenos pueden intervenir secundariamente en el desarrollo sexual de la mujer (*véase* cap. 58).

Los estrógenos al parecer intervienen importantemente en el desarrollo de los varones. En los varoncitos, la deficiencia

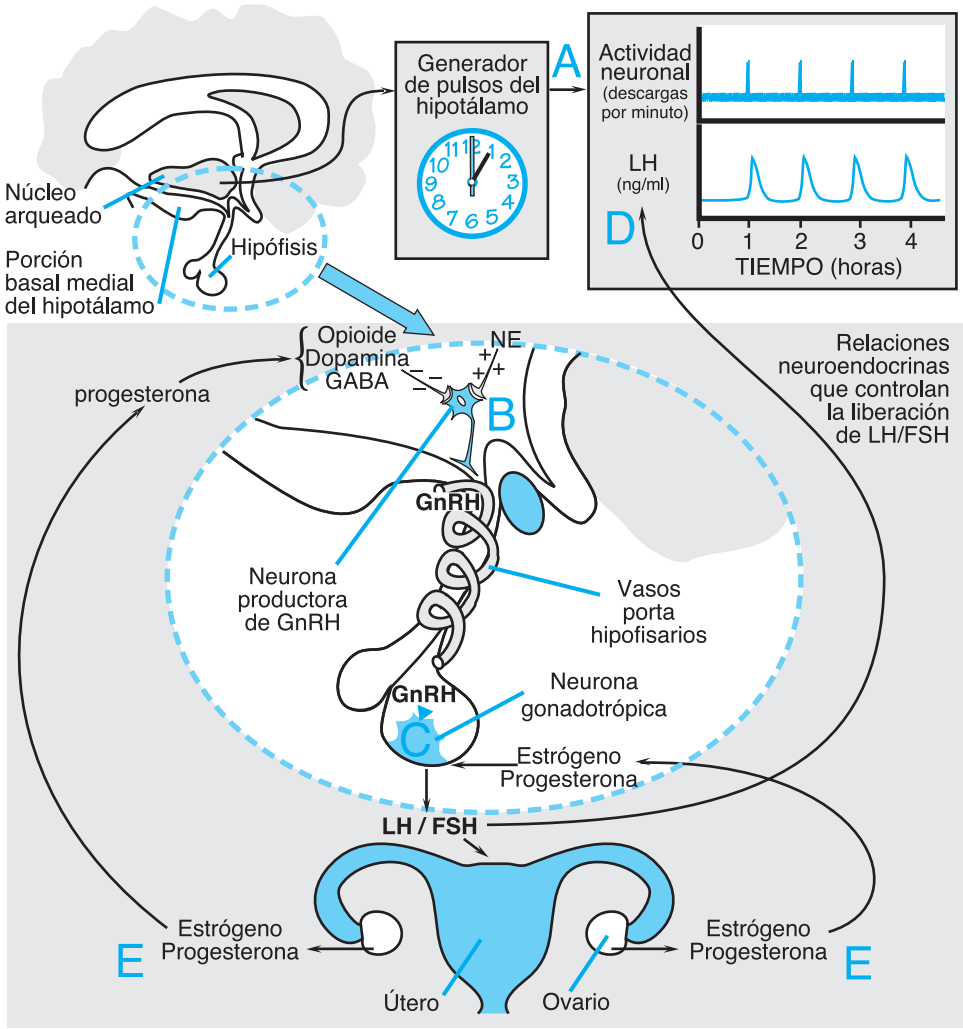


Figura 57-2. ***Control neuroendocrino de la secreción de gonadotropina en las mujeres.*** El generador de pulsos situado en el núcleo arqueado del hipotálamo actúa como un "reloj" neuronal que emite estímulos cada hora regularmente (***A***). Lo anterior hace que sea periódica la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de las neuronas que la contienen y que la transportan a través de vasos porta del hipotálamo a la hipófisis (***B***). Las neuronas productoras de GnRH (***B***) reciben impulsos inhibidores de opioides, dopamina y neuronas de ácido aminobutírico γ (*γ-aminobutyric acid*, GABA) e impulsos estimuladores de neuronas noradrenérgicas (NE, *norepinefrina*). Los pulsos de GnRH desencadenan la liberación intermitente de hormona luteinizante (LH) y también hormona foliculoestimulante (FSH), de las neuronas gonadotrópicas de la hipófisis (***C***), de lo cual surge un perfil pulsátil en el plasma (***D***). FSH y LH regulan la producción de estrógeno y progesterona por ovario, mismos que ejercen control retroalimentario (***E***). (*Consúltense* el texto y la fig. 57-3, si se desean mayores detalles.)

de estrógenos disminuye la etapa de aceleración del crecimiento puberal y retrasa la maduración del esqueleto y el cierre de epífisis, de tal forma que el crecimiento lineal se prolonga hasta la vida adulta. La deficiencia de estrógeno en los varones propicia aumento de las gonadotropinas, aparición de macroorquidia y aumento de los niveles de testosterona; en algunos individuos también puede afectar el metabolismo de carbohidratos, de lípidos y la fertilidad (Grumbach y Auchus, 1999).

Control neuroendocrinológico del ciclo menstrual. El ciclo menstrual es controlado por una cascada neuroendocrinológica en que participan el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios (fig. 57-2). Un oscilador neuronal o "reloj" en el hipotálamo emite descargas a intervalos que coinciden con otras similares en que se libera hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) en la vasculatura porta del hipotálamo/hipófisis (*véase* cap. 55). GnRH interactúa con su receptor "equivalente" en las células gonadotrópicas de la hipófisis, para que ellas liberen hormonas luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH). La frecuencia de los "pulsos" de GnRH, que varía con las fases del ciclo menstrual (*véase* más adelante en este capítulo), controla la síntesis relativa de las subunidades β peculiares que forman parte de FSH y hormona luteinizante.

Las gonadotropinas (LH y FSH) regulan el crecimiento y la maduración del folículo de De Graaf en el ovario y la producción de estrógeno y progesterona por dicha glándula, la cual inicia la regulación retroalimentaria que actúa en la hipófisis y el hipotálamo.

La liberación de GnRH es intermitente y por ello, la secreción de LH y FSH es pulsátil. La *frecuencia* de los pulsos depende de un "reloj" del sistema nervioso (fig. 57-2) llamado *generador de pulsos de GnRH del hipotálamo* (Knobil, 1981), pero la cantidad de gonadotropina liberada en cada pulso (*amplitud* del pulso) es controlada en gran medida por las acciones de los estrógenos y la progesterona en la hipófisis. La naturaleza *pulsátil* intermitente de la liberación de hormonas es esencial para conservar los ciclos normales ovulatorios menstruales, porque la introducción constante de GnRH en goteo hace que cesen la liberación de gonadotropina y la producción de esteroides por ovarios (*véase* cap. 55). El generador de pulsos reside en el núcleo arqueado del hipotálamo, que también contiene la máxima concentración y número de neuronas de GnRH; innumerables pruebas sugieren que dichas neuronas de manera colectiva forman el generador de pulsos.

No se ha identificado el mecanismo exacto que regula el momento en que se produce la liberación de GnRH (frecuencia de pulsos), pero tales células al parecer poseen la capacidad intrínseca de liberar episódicamente la hormona liberadora mencionada. Es posible que el perfil global de su liberación sea regulado por la interrelación de mecanismos intrínsecos y estímulos extrínsecos sinápticos que provienen de opioides, catecolaminas y neuronas GABAérgicas (fig. 57-2). Los esteroides ováricos y predominantemente la progesterona, regulan la frecuencia de liberación de GnRH, pero no se han definido con precisión los mecanismos celulares y moleculares de dicha regulación. Algunas células del sistema nervioso que establecen sinapsis con las neuronas productoras de GnRH contienen receptores de esteroides y las células gliales vecinas también pueden contener receptores de estrógeno y progesterona. Por tal razón, los esteroides pueden modular de manera directa o indirecta la función de las neuronas que producen hormona liberadora de gonadotropina.

En la pubertad se activa el generador de pulsos y establece perfiles cíclicos de emisión de hormonas hipofisarias y ováricas. No se ha definido con exactitud el mecanismo de la activación, pero pudiera incluir incrementos en los niveles circulantes de factor de crecimiento insulinoide 1 (*insulin-like growth factor-1,* IGF-1) y de leptina; esta última inhibiría el neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arqueado para anular el efecto inhibidor en las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropina.

La figura 57-3 incluye un esquema de los perfiles de los niveles de gonadotropinas y esteroides gonadales en el ciclo menstrual. En el conjunto *A* de dicha figura se incluyen los niveles plasmáticos "promedio" de hormona luteinizante durante todo el ciclo; las grafiquitas insertas ilustran en mayor detalle los perfiles pulsátiles de dicha hormona durante las fases proliferativa y secretoria. Los niveles promedio de LH son semejantes durante las fases temprana (folicular) y tardía (luteínica) del ciclo, pero la frecuencia y la amplitud de los pulsos de la hormona son muy distintos en ambas fases; este perfil característico de secreciones hormonales es consecuencia de los mecanismos de retroalimentación positiva y negativa complejos (Hotchkiss y Knobil, 1994).

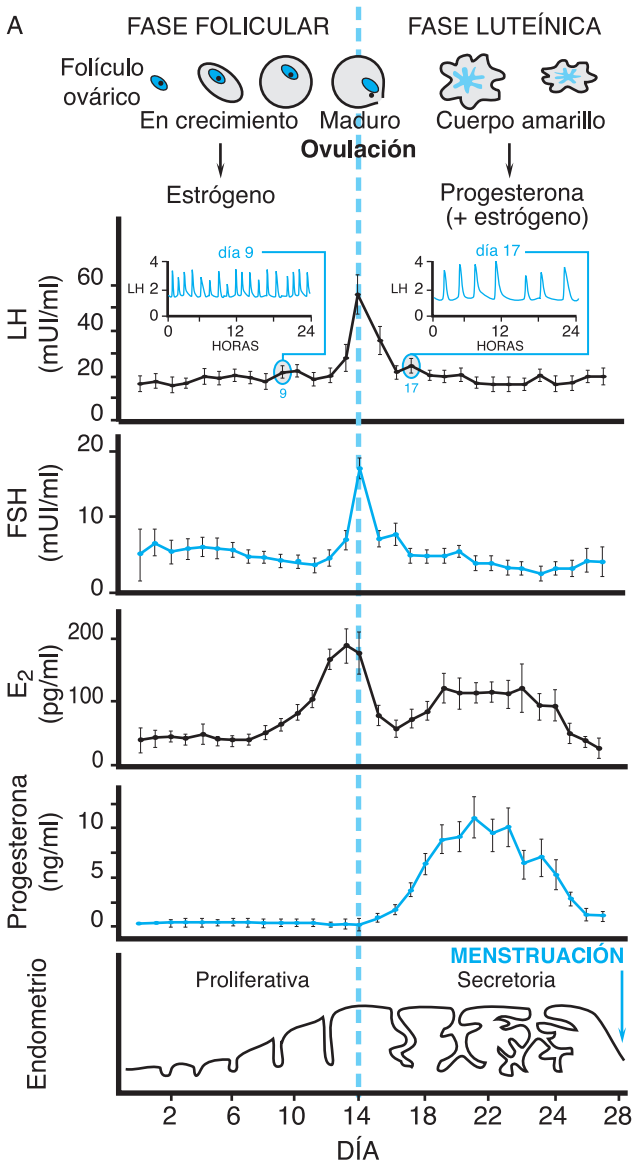
En la fase folicular temprana del ciclo sucede lo siguiente: 1) el generador de pulsos emite "andanadas" de actividad neuronal con una frecuencia aproximada de una por hora, que concuerdan con los pulsos de la secreción de GnRH; 2) lo cual propicia la liberación pulsátil de LH y FSH de las neuronas gonadotrópicas de la hipófisis, y 3) en particular FSH origina la maduración del folículo de De Graaf y su secreción de estrógenos. Los estrógenos actúan inhibiendo la hipófisis en ese momento y causan disminución de la cantidad de LH y FSH liberadas de dicha glándula (es decir, la amplitud de los pulsos de LH disminuye) y con ello aminoran poco a poco los niveles de gonadotropina, como se observa en la figura 57-3. La inhibina producida por el ovario también ejerce un efecto de retroalimentación negativa para que disminuya selectivamente FSH sérica, para esa fecha (*véase* cap. 55). La activina y la folistatina, otros dos péptidos liberados del ovario, pueden regular también la producción y la secreción de FSH, aunque en menor grado, si bien sus niveles no varían mucho durante el ciclo menstrual.

A la mitad del ciclo el estradiol sérico aumenta por arriba del umbral "limítrofe" de 150 a 200 pg/ml, durante 36 h, en promedio; dicha elevación sostenida del nivel de esa hormona deja de inhibir la liberación de gonadotropina, pero ejerce un efecto positivo breve de retroalimentación de la hipófisis para desencadenar el incremento preovulatorio de LH y FSH. Dicho efecto entraña fundamentalmente un cambio en la reactividad a GnRH por parte de la hipófisis. En algunas especies, los estrógenos también pueden ejercer un efecto positivo en las neuronas hipotalámicas que contribuye al "incremento" mesocíclico de la liberación de GnRH; tal situación no se ha definido en las mujeres. La progesterona puede contribuir al incremento mesocíclico de hormona luteinizante.

El incremento vigoroso mesocíclico del nivel de gonadotropinas estimula la rotura del folículo y la expulsión del óvulo en término de uno a dos días. El folículo roto se transforma entonces en el cuerpo amarillo, que producirá grandes cantidades de progesterona y cantidades menores de estrógeno, bajo la influencia de la hormona luteinizante en la segunda mitad del ciclo. Si la mujer no se embaraza, deja de funcionar el cuerpo mencionado, disminuyen los niveles de esteroides y aparece la menstruación. Al aminorar los niveles de esteroides, el generador de pulsos cambia su función y comienza un perfil de emisión de estímulos característico de la fase folicular, se "reajusta" todo el sistema y aparece un nuevo ciclo ovárico.

La regulación de la frecuencia y la amplitud de las secreciones de gonadotropina por esteroides puede resumirse de este modo: los estrógenos actúan predominantemente en la hipófisis para controlar la amplitud de los pulsos de gonadotropina y pueden también contribuir a la amplitud de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas, secretada por el hipotálamo.

En la fase folicular del ciclo, los estrógenos inhiben la liberación de gonadotropinas, pero después ejercen una breve acción estimulante mesocíclica que incrementa la cantidad liberada y origina el aumento impetuoso del nivel de LH. La progesterona, al actuar en el hipotálamo, ejerce el control predominante de la frecuencia de liberación de hormona luteinizante. Disminuye la frecuencia de emisión de estímulos propios del generador de pulsos hipotalámico, acción que al parecer es mediada en gran medida por las neuronas inhibidoras productoras de opioides (que contienen receptores de progesterona), las cuales establecen sinapsis con las neuronas que sintetizan GnRH. La progesterona también ejerce un efecto directo en la hipófisis y se opone a las acciones inhibidoras de los estrógenos y con ello intensifica la cantidad de hormona luteinizante liberada (es decir, incrementa la amplitud de los pulsos de LH); estos efectos de retroalimentación nacidos de los esteroides, junto con la actividad intrínseca del generador de pulsos de GnRH en el hipotálamo, originan pulsos relativamente frecuentes de hormona lutei-



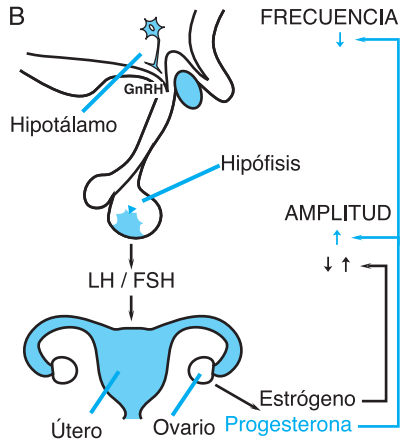


Figura 57-3. ***Relaciones hormonales del ciclo menstrual de la mujer. A,*** Cifras diarias promedio de los niveles de LH, FSH, estradiol (E_2) y progesterona en muestras de plasma obtenidas de mujeres que presentan ciclos menstruales normales de 28 días. Se ilustran en forma esquemática los cambios en el folículo ovárico *(mitad superior)* y el endometrio *(mitad inferior).*

La obtención frecuente de muestras de plasma indica que hay perfiles pulsátiles en la liberación de gonadotropina. Los perfiles característicos se ilustran esquemáticamente en lo que toca a la fase folicular (día nueve, *cuadrito a la izquierda*) y fase luteínica (día 17, *cuadrito a la derecha*). La frecuencia (número de pulsos por hora) y la amplitud (extensión de los cambios en la liberación de hormonas) de los pulsos varían en todo el ciclo. (Con autorización de Thorneycroft *et al.*, 1971.)

B, Efectos reguladores principales de los esteroides ováricos en la función de hipotálamo-hipófisis. El estrógeno disminuye la cantidad de hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) liberadas (es decir, la amplitud del pulso de gonadotropina) durante gran parte del ciclo y desencadena un incremento potente en la liberación de hormona luteinizante, aproximadamente a la mitad del ciclo. La progesterona disminuye la frecuencia de la liberación de GnRH del hipotálamo y con ello aminora la frecuencia de los pulsos de gonadotropinas en plasma. Dicha hormona también incrementa la cantidad de hormona luteinizante liberada (es decir, la amplitud de los pulsos) en la fase luteínica del ciclo.

nizante, de pequeña amplitud en la fase folicular del ciclo y otros pulsos menos frecuentes, pero de mayor amplitud en la fase luteínica. Los estudios en ratones "genoinactivados" indican que el receptor α de estrógenos (Hewitt y Korach, 2003) y el receptor PR-A de progesterona (Conneely *et al.*, 2002) son los que median las principales acciones de estrógenos y progestágenos, respectivamente, en el eje hipotálamo-hipófisis.

En los varones, la testosterona regula el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas a niveles hipotalámico e hipofisario y su efecto de retroalimentación negativa es mediado en grado sustancial por el estrógeno que se forma por mecanismos de aromatización. Por lo señalado, la administración de estrógeno (exógeno) disminuye en los varones los niveles de LH y testosterona, y los antiestrógenos como *clomifeno* causan aumento de los niveles séricos de hormona luteinizante, y este dato se puede usar para evaluar el eje reproductor del varón.

Si son extirpados los ovarios o dejan de funcionar, hay producción excesiva de FSH y LH, que se excretan por la orina. La medición de LH en orina o plasma es útil para evaluar la función hipofisaria y la eficacia de dosis terapéuticas de estrógeno. Los niveles de FSH disminuirán cuando se administre dicha hormona, pero no retornarán a lo normal, lo cual es consecuencia de la producción de inhibina por el ovario (*véase* cap. 55). En consecuencia, no tiene utilidad clínica medir los niveles de FSH como una manera de evaluar en serie la eficacia de la hormonoterapia. En los capítulos 55 y 58 se exponen más características de la regulación de la secreción y las acciones de las gonadotropinas.

Efectos de los esteroides gonadales cíclicos en el aparato reproductor. Los cambios cíclicos en la producción de estrógeno y progesterona por parte de los ovarios regulan fenómenos correspondientes en las trompas de Falopio, útero, cuello uterino y vagina. Desde el punto de vista fisiológico tales cambios preparan al útero para la implantación

del huevo y la sucesión cronométrica exacta de tales fenómenos en los tejidos comentados es esencial para que la mujer se embarace. Si no se embaraza, el endometrio se desprende en la forma de menstruo.

El útero posee la capa endometrial y la miometrial. La primera contiene un epitelio que reviste la cavidad uterina y el estroma subyacente; la segunda es una capa de músculo de fibra lisa que produce las contracciones uterinas. Las capas en cuestión, las trompas de Falopio, el cuello uterino y la vagina presentan un conjunto característico de respuestas a los estrógenos y los progestágenos. Los cambios que surgen típicamente con la menstruación se producen más bien en el endometrio (fig. 57-3).

La superficie luminal del endometrio es una capa de células secretorias y ciliadas de epitelio cilíndrico simple que se continúa con los orificios de innumerables glándulas que abarcan todo el estroma subyacente hasta los límites con el miometrio. La fecundación normalmente sucede en las trompas de Falopio, de tal forma que es necesario coordinar en la esfera cronológica el transporte del óvulo fecundado, su paso por la trompa de Falopio y la preparación de la superficie endometrial para llevar a buen término la implantación.

El estroma endometrial es una capa de tejido conjuntivo fuertemente celular que contiene diversos vasos que muestran cambios cíclicos propios de la menstruación. Las células predominantes son los fibroblastos, pero también se detectan macrófagos, linfocitos y otras células residentes y migratorias.

La menstruación es el fenómeno que señala el comienzo del ciclo menstrual. En la fase folicular o proliferativa del ciclo, el estrógeno comienza la "reconstrucción" del endometrio al estimular su proliferación y diferenciación. Surgen innumerables mitosis, se torna más gruesa la capa en cuestión y se observan cambios característicos en las glándulas y los vasos sanguíneos. En modelos de roedor el receptor estrogénico α media los efectos uterotróficos de los estrógenos (Hewitt y Korach, 2003). La respuesta endometrial global incluye la expresión de factores y receptores de crecimiento peptídicos, genes del ciclo celular y otras señales reguladoras, todos mediados por estrógeno y progesterona. Una respuesta importante del estrógeno en el endometrio y otros tejidos es la inducción de la acción del receptor de progesterona (*progesterone receptor,* PR) que permite a las células reaccionar a esta hormona durante la segunda mitad del ciclo.

En la fase luteínica o secretoria del ciclo los mayores niveles de progesterona limitan el efecto proliferativo de los estrógenos en el endometrio al estimular su diferenciación. Entre los efectos importantes están la estimulación de secreciones epiteliales que son convenientes para la implantación del blastocisto y la proliferación característica de los vasos sanguíneos de endometrio que se observa para esta fecha. Los efectos anteriores son mediados por PR-A en modelos animales (Conneely *et al.,* 2002). Por tal razón, la progesterona es importante en la preparación para la implantación y para que ocurran cambios en el útero en el sitio en que es implantado el huevo (respuesta decidual). Se ha definido una estrecha "ventana de implantación" que abarca los días 19 a 24 del ciclo endometrial, lapso en que las células epiteliales y endometriales muestran receptividad a la implantación del blastocisto. El estado del endometrio es regulado por estrógenos y progestágenos, y por ello la eficacia de algunos anticonceptivos depende en parte de que se produzca una superficie endometrial que no es receptiva para la implantación. Si la mujer no se embaraza, el cuerpo amarillo muestra regresión, porque deja de haber secreción continua de LH, disminuyen los niveles de estrógeno y progesterona y se desprende el endometrio (fig. 57-3).

Al implantarse el huevo, la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin,* hCG) (*véase* cap. 55), producida inicialmente por el trofoblasto y más tarde por la placenta, interactúa con el receptor de LH en el cuerpo amarillo para conservar la síntesis de hormonas esteroides en las fases incipientes de la gestación. En fases ulteriores la propia placenta se torna en el principal sitio de síntesis de estrógeno y progesterona.

Los estrógenos y la progesterona ejercen efectos importantes en las trompas de Falopio, el miometrio y el cuello uterino. En las primeras, los estrógenos estimulan la proliferación y la diferenciación, fenómenos que son inhibidos por la progesterona. Asimismo, los estrógenos incrementan la contractilidad de los músculos de la trompa, efecto que la progesterona aplaca y ello modifica el tiempo de tránsito del óvulo al útero. Los estrógenos intensifican la cantidad de moco cervical y su contenido hídrico para facilitar la penetración del espermatozoide a través del cuello uterino, en tanto que la progesterona por lo común ejerce efectos contrarios. Los estrógenos estimulan las contracciones rítmicas del miometrio, en tanto que la progesterona las disminuye. Los efectos anteriores son fisiológicamente importantes y también pudieran intervenir en el mecanismo de acción de algunos anticonceptivos.

Efectos metabólicos. Los estrógenos modifican innumerables tejidos y poseen muchas acciones metabólicas en los seres humanos y los animales. En ningún caso se ha dilucidado si tales efectos son consecuencia directa de las acciones hormonales en los tejidos en cuestión o de acciones en otros sitios. Muchos tejidos no reproductivos como hueso, endotelio de vasos, hígado, sistema nervioso central (SNC), sistema inmunitario, vías gastrointestinales y corazón poseen niveles pequeños de receptores estrogénicos y la razón entre los receptores estrogénicos α con los β (ER α/ER β) varía con cada célula específica. Muchos efectos metabólicos de los estrógenos son consecuencia directa de fenómenos mediados por receptores en los órganos afectados. Los efectos de estrógenos en aspectos particulares del metabolismo de minerales, lípidos, carbohidratos y proteínas son particularmente importantes para entender sus acciones farmacológicas.

Desde hace mucho se ha aceptado que los estrógenos ejercen efectos positivos en la masa ósea (revisión hecha por Riggs *et al.,* 2002). El hueso es remodelado continuamente en sitios llamados "unidades de remodelación ósea" por la acción de resorción propia de osteoclastos y la acción osteógena de los osteoblastos (*véase* cap. 61). Para que la masa corporal total se conserve se necesita que haya por igual formación y resorción, en los comienzos de la vida adulta (18 a 40 años); después de ese lapso predomina la resorción. Los osteoclastos y los osteoblastos expresan los receptores estrogénicos α y β y los primeros al parecer tienen mayor participación en tal función. Los huesos también expresan por igual los receptores de estrógeno y progesterona. Con base en datos obtenidos de modelos animales, predominan en el hueso las acciones del receptor estrogénico α. Los estrógenos regulan de manera directa a los osteoblastos e incrementan la síntesis del colágeno de tipo I, la osteocalcina, la osteopontina, la osteonectina, la fosfatasa alcalina y otros marcadores propios de osteoblastos diferenciados. Los estrógenos también prolongan la supervivencia de los osteocitos al inhibir su apoptosis. Sin embargo, el efecto principal de los estrógenos es disminuir el número y la actividad de los osteoclastos. Gran parte de la acción de los estrógenos en dichas células óseas al parecer es mediada por alteraciones de las señales citocínicas (paracrinas y autocrinas) enviadas por osteoblastos. Los estrógenos disminuyen la producción de citocinas estimulantes de osteoclastos (por parte de osteoblastos y células de estroma) como interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis

tumoral (*tumor necrosis factor,* TNF)-α, e incrementan la producción de factor insulinoide de crecimiento (IGF)-1, proteína morfogénica ósea (*bone morphogenic protein,* BMP)-6, y factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor,* TGF)-*β*, que tienen acciones que antagonizan la resorción (revisión hecha por Spelsberg *et al.,* 1999). Los estrógenos también intensifican la producción de osteoprotegrina (OPG), citocina producida por osteoblastos, un miembro soluble que no está en la membrana y forma parte de la superfamilia de TNF (*véase* cap. 61). La OPG actúa como un receptor "señuelo" que antagoniza la unión del ligando-OPG (*OPG-ligand,* OPG-L) a su receptor (llamado RANK, o activador del receptor del factor nuclear κB [*nuclear factor-κB,* NF-κB]) y evita la diferenciación de precursores osteoclásticos hasta la forma madura de estas células. Los estrógenos incrementan la apoptosis de osteoclastos de manera directa o al incrementar el nivel de OPG. También tales hormonas tienen efectos antiapoptóticos en osteoblastos y osteocitos en modelos animales, acción que puede ser mediada por mecanismos no genómicos (Kousteni *et al.,* 2002). Los estrógenos influyen en el crecimiento de huesos y en el cierre de las epífisis en los dos sexos. La importancia de los estrógenos en el esqueleto masculino lo ilustra el caso del varón con receptor de estrógenos totalmente deficiente, con osteoporosis, falta de fusión de epífisis, mayor recambio óseo y retraso en la edad ósea (Smith *et al.,* 1994) y la observación de que la osteoporosis idiopática masculina se acompaña de una menor expresión del receptor estrogénico *α* en osteocitos y osteoblastos (Braidman *et al.,* 2000).

Los estrógenos tienen innumerables efectos en el metabolismo de lípidos; de mayor interés son los que tienen en los niveles de lipoproteínas y triglicéridos séricos (Walsh *et al.,* 1994). En términos generales, dichas hormonas incrementan levemente el nivel de triglicéridos en suero y reducen levemente los niveles séricos totales de colesterol. De mayor importancia, hacen que aumenten los niveles de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins,* HDL) y disminuyan los de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins,* LDL) y Lp(a) (*véase* cap. 35). Esta modificación beneficiosa de la razón de HDL/LDL es un efecto atractivo de la estrogenoterapia en posmenopáusicas; sin embargo, la conclusión de dos grandes estudios clínicos, el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, o HERS (Hulley *et al.,* 1998), y la Women's Health Initiative o WHI (Rossouw *et al.,* 2002; Anderson *et al.,* 2004), es que los regímenes a base de estrógeno/progestágenos o estrógenos solos *no protegen de manera alguna contra enfermedades cardiovasculares.* La presencia de receptores de estrógeno en el hígado sugiere que los efectos beneficiosos de dicha hormona en el metabolismo lipoproteínico en parte se deben a acciones directas en dicha glándula, pero tampoco se pueden descartar otros sitios de acción. Los estrógenos también alteran la composición de la bilis al incrementar la secreción de colesterol y disminuir la de ácidos biliares; ello hace que aumente la saturación de bilis con colesterol y quizá sea el mecanismo por el que aumente la calculogénesis vesicular en algunas mujeres que reciben estrógenos. La disminución de la biosíntesis de ácidos biliares puede contribuir a la menor incidencia de cáncer de colon en mujeres que reciben la combinación de estrógeno/progestágenos como terapéutica.

El estrógeno solo disminuye levemente los niveles de glucosa e insulina con el sujeto en ayunas, pero al parecer no tiene grandes efectos en el metabolismo de carbohidratos. Algunos estudios antiguos de anticonceptivos ingeribles combinados (con niveles mayores de estrógenos y progestágenos respecto de los productos actuales), sugirieron que los estrógenos pueden disminuir o alterar la tolerancia a la glucosa, pero no se sabe si los efectos en cuestión provinieron de los componentes progestágeno o estrógeno de tales anticonceptivos orales.

Los estrógenos modifican muchas proteínas séricas, en particular a las que intervienen en la unión con hormonas y a las de coagulación. En términos generales, ellos incrementan los niveles plasmáticos de globulinas ligadoras de corticosteroides, de tiroxina y de hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin,* SHBG) que ligan tanto andrógenos como estrógenos.

Los estrógenos alteran diversas vías metabólicas que afectan el aparato cardiovascular (Mendelsohn y Karas, 1999). Los efectos sistémicos incluyen cambios en el metabolismo de lipoproteínas y de la producción de proteínas plasmáticas por parte del hígado. Los estrógenos originan un pequeño incremento en los factores de coagulación II, VII, IX, X y XII y disminuyen los niveles de los factores de anticoagulación como las proteínas C y S y la antitrombina III (*véase* cap. 54). No alteran las vías fibrinolíticas, y los datos de algunos estudios en mujeres tratadas con estrógeno solo o combinado con un progestágeno, han demostrado disminución de los niveles de la proteína-1 del inhibidor del activador de plasminógeno (*plasminogen-activator inhibitor protein-1,* PAI-1), con un incremento concomitante en la fibrinólisis (Koh *et al.,* 1997). Por la razón comentada, los estrógenos incrementan las vías de coagulación y fibrinolíticas y el desequilibrio de las dos actividades antagónicas puede originar efectos adversos. Los estrógenos, en concentraciones relativamente grandes, poseen actividad antioxidante y pueden inhibir la oxidación de LDL al afectar la dismutasa de superóxido. La administración de ellos por largo tiempo se acompaña de disminución en los niveles de renina plasmática, de la enzima convertidora de angiotensina y de la endotelina 1; también disminuye la expresión del receptor AT_1 de angiotensina II. Las acciones de estrógeno en la pared de vasos incluyen una menor producción de óxido nítrico (*nitric oxide,* NO), que sucede en término de minutos, *por medio de* un mecanismo en que interviene la activación de Akt (también como proteincinasa B) (Simoncini *et al.,* 2000) y la inducción de la sintasa inducible de NO y una mayor producción de prostaciclina. Todos los cambios mencionados estimulan la vasodilatación. Los estrógenos también activan el crecimiento y proliferación de células endoteliales e inhiben la proliferación de células de músculos de fibra lisa en vasos.

Receptores de estrógeno

Los estrógenos ejercen sus efectos por la interacción con receptores que son miembros de la superfamilia de receptores nucleares. Los dos genes del receptor de estrógeno están

situados en cromosomas separados: ESR1 codifica el receptor estrogénico α y ESR2 lo hace con el receptor β. Los dos receptores son factores de transcripción nuclear estrogeno-dependientes que muestran diferentes distribuciones en tejidos y efectos reguladores transcriptivos en muy diversos tipos de genes "destinatarios" (función revisada por Hanstein *et al.*, 2004). Se han creado ligandos que discriminan entre los dos tipos de receptores estrogénicos (α y β) (Harrington *et al.*, 2003) pero aún no se les utiliza en seres humanos. Ambos receptores α y β existen en múltiples isoformas de mRNA, por el empleo de un promotor diferencial y el ayuste (corte y empalme) alternativo (tema revisado por Kos *et al.*, 2001; Lewandowski *et al.*, 2002). Los dos receptores humanos de estrógeno tienen una estructura idéntica en 44% de su secuencia global de aminoácidos y comparten el dominio estructural que es común para los miembros de esta familia. El receptor estrogénico se divide en seis dominios funcionales: el dominio A/B terminal de NH_2 contiene el segmento de función-1 de activación (*activation function-1*, AF-1) y activa la transcripción independientemente del ligando; el dominio C muy conservado comprende el dominio de unión con DNA que contiene cuatro cisteínas dispuestas en dos "dedos" de zinc; el dominio D llamado a menudo la "región de la bisagra", contiene la señal de localización nuclear y el dominio E/F posee múltiples funciones que incluyen la unión con ligando, la dimerización y la transactivación dependiente del ligando, todas mediadas por el dominio AF-2. Se advierten diferencias significativas entre las dos isoformas de receptor en los dominios ligadores de ligando y en los dominios de transactivación. El receptor estrogénico β de humanos al parecer no contiene un dominio AF-1 funcional. Los receptores al parecer ejercen diferentes funciones biológicas y reaccionan de modo distinto a diversos compuestos estrogénicos (Kuiper *et al.*, 1997). Sin embargo, su enorme homología en los dominios que se unen al DNA sugiere que los dos receptores reconocen secuencias similares de dicho ácido nucleico y con ello regulan muchos de los mismos genes "destinatarios".

El receptor estrogénico α, el primero en ser descubierto, se expresa más abundantemente en el aparato reproductor de la mujer, en particular en el útero, la vagina y los ovarios, y también en la glándula mamaria, el hipotálamo, células endoteliales y músculo de fibra lisa de vasos. El receptor β se expresa predominantemente en la próstata y los ovarios, y su expresión es menor en pulmones, encéfalo, huesos y vasos. Muchas células expresan los dos tipos de receptores (α y β) y así se pueden formar homodímeros o heterodímeros. En casos de expresión conjunta (coexpresión), en muchas situaciones el receptor β inhibe la actividad transcriptiva mediada por el receptor α (Hall y McDonnell, 1999). Se han identificado variantes polimórficas del receptor estrogénico, pero han generado resultados contradictorios los intentos de correlacionar polimorfismos específicos con la frecuencia del cáncer mamario (Han *et al.*, 2003), la masa ósea (Vandevyver *et al.*, 1999; Kurabayashi *et al.*, 2004), cáncer de endometrio (Weiderpass *et al.*, 2000) o enfermedades cardiovasculares (Herrington y Howard, 2003).

Mecanismo de acción

Los dos receptores estrogénicos (ER) son factores de transcripción activados por ligandos que aumentan o disminuyen la transcripción de genes "destinatarios" (fig. 57-4). Una vez que penetran en la célula por difusión pasiva a través de la membrana plasmática, la hormona se liga a un receptor estrogénico en el núcleo. En dicha zona de la célula el receptor existe en la forma de un monómero inactivo unido a proteínas de choque calórico, y una vez que se liga al estrógeno, el cambio conformacional del receptor disocia las proteínas del choque comentado y ocasiona dimerización del receptor, lo cual intensifica la afinidad y la rapidez de unión del receptor a DNA (Cheskis *et al.*, 1997). Es posible producir homodímeros de los receptores α o β por separado o heterodímeros de los dos receptores, con arreglo al número de ellos que están en una célula particular. El concepto de cambios en la conformación del receptor estrogénico mediados con ligando es de importancia fundamental para conocer el mecanismo de acción de agonistas y antagonistas de estrógenos. El dímero de ER se une a elementos de respuesta estrogénica (*estrogen response elements*, ERE) situados típicamente en la región "promotora" de genes "destinatarios" con la secuencia de consenso GGTCANNNTGACC, pero algunas secuencias similares actúan a veces como elementos de respuesta estrogénica en el contexto específico de un promotor. El tipo de ERE con el cual interactúan los receptores estrogénicos también regula la estructura tridimensional del receptor activado (Hall *et al.*, 2002).

El complejo de ER/DNA recluta una cascada de proteínas coactivadoras y otras más, atraídas a la región del promotor de los genes "destinatarios" (fig. 57-4*B*). Se conocen tres familias de proteínas que interactúan con los receptores de estrógenos. La primera tiene la capacidad de modificar la estructura de nucleosomas, por un mecanismo dependiente de ATP, como SWI/Snf o por actividad de metiltransferasa de histona (*histone methyl-transferase*, HMT), igual que sucede en proteínas como PRMT1. La segunda familia contiene a las proteínas p160/SRC e incluye SRC-1 (coactivador-1 de receptor esteroideo *[steroid-receptor co-activator-1]*); SRC-2 y SRC-3. La tercera familia incluye p300/CBP (proteína ligadora del elemento de respuesta a AMP cíclico), coactivadores que son "blancos" de varias cascadas de transducción de señales y que pueden integrar la función en diversas vías y el aparato transcriptivo basal. Al parecer los receptores estrogénicos ligados a agonistas reclutan inicialmente miembros de SWI/Snf y de HMT para modificar la estructura del nucleosoma y facilitar el reclutamiento ulterior de miembros p160 y proteínas p300 (Metivier *et al.*, 2003). Los coactivadores y las proteínas p300 muestran actividad de acetilasa histónica (*histone acetylase*, HAT). La acetilación de las histonas todavía altera más la estructura cromatínica de la región promotora de los genes destinatarios y permite a las proteínas que se encargan del aparato de transcripción general ensamblar y emprender la transcripción.

La interacción de los receptores estrogénicos con antagonistas también estimula la dimerización de la unión con DNA. Sin embargo, un antagonista origina una conformación del receptor que es diferente de la del receptor ocupado por un agonista (Wijayaratne *et al.*, 1999; Smith y O'Malley, 2004). La conformación inducida por el antagonista facilita

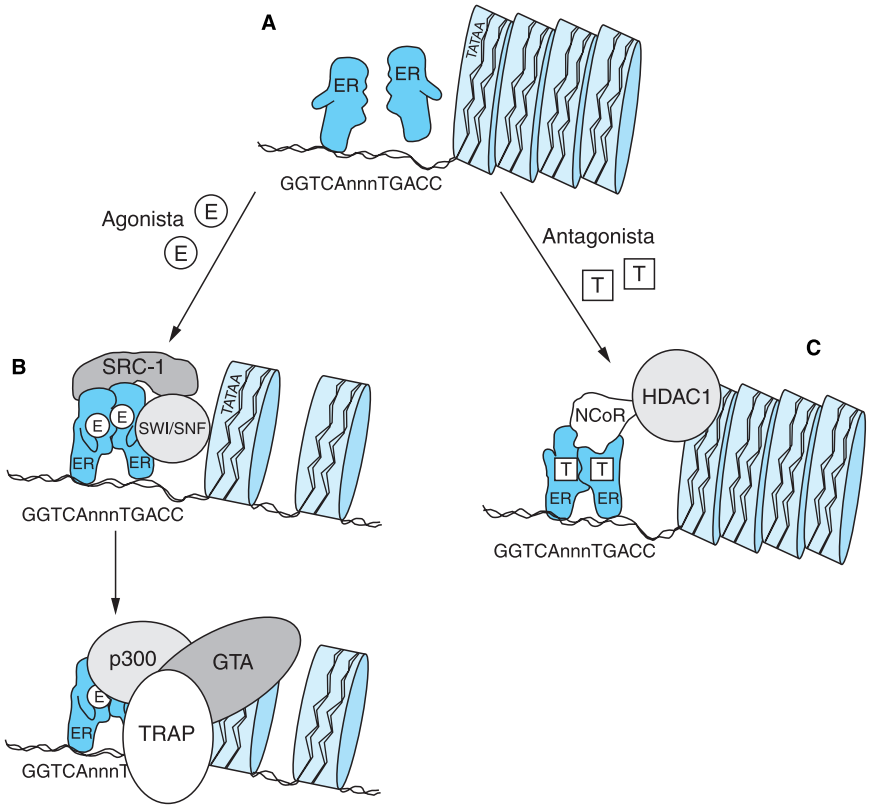


Figura 57-4. ***Mecanismos moleculares de acción del receptor de estrógeno en el núcleo celular. A,*** Existe el receptor de estrógeno (ER) que no interviene en ligandos en la forma de un monómero en el interior del núcleo. ***B,*** Agonistas como 17β-estradiol Ⓔ se ligan a dicho receptor y ocasionan un cambio en su conformación (dirigido por ligando) que facilita la dimerización y la interacción con secuencias del elemento de respuesta estrogénica específica (ERE) en DNA. El complejo ER-DNA recluta coactivadores como SWI/Snf que modifica la estructura de cromatina y coactivadores como el coactivador del receptor de esteroides 1 (SRC-1) que posee una actividad de acetiltransferasa de histona (HAT), el cual altera todavía más la estructura cromatínica. Dicho remodelamiento facilita el intercambio de proteínas reclutadas de tal forma que los otros coactivadores (como p300 y el complejo TRAP) se asocian en el promotor del gen "destinatario" y así se reclutan proteínas que comprenden el aparato general de transcripción (*general transcription apparatus,* GTA) y más adelante se sintetiza mRNA. ***C,*** Antagonistas como el tamoxifén (🅃) también se ligan al receptor de estrógeno, pero producen una conformación diferente en el propio receptor. La conformación inducida por el antagonista facilita también la dimerización e interacción con DNA, pero son reclutadas al complejo un conjunto distinto de proteínas llamadas correpresoras, como el correpresor del receptor hormonal del núcleo (NcoR). Este último todavía recluta más proteínas como la desacetilasa I de histona (HDAC1) que actúa en proteínas histónicas para estabilizar la estructura del nucleosoma e impide la interacción con el aparato general de transcripción.

la unión de correpresores como NcoR/SMRT (correpresor del receptor hormonal del núcleo/mediador del silenciamiento de los receptores de retinoides y tiroides *[nuclear hormone receptor co-repressor/silencing mediator of retinoid and thyroid receptors]*) (fig. 57-4*C*). Después de lo mencionado, el complejo del correpresor/ER recluta todavía otras proteínas con actividad de desacetilasa histónica, entre otras, desacetilasa I de histona (*histone deacetylase I,* HDAC1). La desacetilación de las histonas altera la conformación de cromatina y aminora la capacidad del aparato de transcripción general para formar complejos de inicio.

Además de los coactivadores y los correpresores, los receptores estrogénicos α y β interactúan físicamente con otros factores de transcripción como Sp1 (Saville *et al.,* 2000) o proteína-1 activadora (*activator protein-1,* AP-1) (Paech *et al.,* 1997) y estas interacciones interproteínicas constituyen otro mecanismo de acción. En dichas circunstancias, los complejos de ER-ligando interactúan con Sp1 o AP-1 que ya se ha unido a su elemento regulador específico, de modo que el complejo de receptor estrogénico no interactúa directamente con ERE. Ello podría explicar la forma en que los receptores pueden regular genes que no tienen ERE de consenso. Las respuestas a los agonistas y antagonistas mediados por estas interacciones interproteínicas también tienen especificidad de isoforma ER y de promotor. Por ejemplo, el 17β-estradiol induce la transcripción de un gen destinatario controlado con AP-1 en presencia de un complejo de receptor estrogénico α/AP-1, pero inhibe la transcripción en presencia del complejo del receptor estrogénico β/AP-1. Por lo contrario, los antiestrógenos son potentes activadores del complejo ER β/AP-1, pero no lo son de los complejo de ER α/proteína-1 activadora.

Otros sistemas de envío de señales pueden activar el ER nuclear por mecanismos que no dependen de ligandos. La fosforilación del receptor estrogénico α en el punto de serina 118 por la cinasa de proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein,* MAP) activa el receptor

(Kato *et al.*, 1995). En forma semejante Akt activada por cinasa PI-3 fosforila directamente el receptor α y causa activación de los genes "blanco" de estrógeno y los activa independientemente del ligando (Simoncini *et al.*, 2000). Ello aporta un medio de interacción entre las vías del receptor propio de la membrana (como EGF/IGF-1) que pueden activar proteincinasas activadas por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) y el receptor estrogénico nuclear. En forma recíproca los receptores estrogénicos pueden interactuar de manera directa con miembros de la vía de señales Src-Shc/Erk. La activación de Erk por un nuevo agonista (estreno) del receptor ER y andrógeno (*androgen receptor*, AR) según expertos, es la causa de la acción antiapoptótica de dicho fármaco en los huesos (revisión hecha por Manolagas *et al.*, 2002).

Hay estudios según los cuales algunos receptores estrogénicos están situados en la membrana plasmática de las células. Parecería que esta forma del ER es codificada por el mismo gen que codifica el receptor α, pero es transportado a la membrana plasmática, principalmente en las cavéolas (revisión hecha por Zhu y Smart, 2003). Los ER localizados en la membrana median la activación rápida de algunas proteínas como MAPK, fosforilada en diversos tipos celulares en término de 5 a 10 min de adición de 17β-estradiol (Endoh *et al.*, 1997) o por el incremento rápido de AMP cíclico causado por la hormona (Aronica y Katzenellenbogen, 1993). Detectar que MAPK es activado por el estradiol, permite conocer más el nivel de "interrelación" con factores de crecimiento como IGF-1 y EGF, que activan la vía en la cinasa.

Absorción, biotransformación y eliminación

Se cuenta con diversos estrógenos para administración oral, parenteral, transdérmica o tópica (cuadro 57-1). Dada la naturaleza lipófila de los estrógenos, por lo común su absorción es satisfactoria, si se tiene una preparación apropiada. Los ésteres de estradiol y de estrona con una base acuosa u oleosa se expenden para inyección intramuscular y su frecuencia varía desde una inyección separada por varios días, hasta una vez al mes. Los parches transdérmicos que se cambian una o dos veces por semana expulsan continuamente estradiol que penetra la piel. Se dispone de preparados para uso tópico en la vagina o cremas aplicadas a la piel. En lo que se refiere a innumerables usos, se cuenta con preparados en la forma del estrógeno solo o en combinación con un progestágeno.

La administración oral es frecuente y se pueden utilizar en ella estradiol, estrógenos conjugados, ésteres de estrona y otros estrógenos y *etinilestradiol*. Se necesita para administración oral un preparado micronizado especial de estradiol (ESTRACE, otros nombres) que genera una gran superficie para su actuación rápida, pero habrá que utilizar grandes dosis porque su biodisponibilidad absoluta sigue siendo pequeña a causa del metabolismo de primer paso por el hígado (Fotherby, 1996). El etinilestradiol se utiliza por vía oral, ya que la sustitución del etinilo en posición C17 inhibe el metabolismo de primer paso por dicha glándula. Otros preparados ingeribles frecuentes contienen estrógenos equinos conjugados (PREMARIN) que son predominantemente los ésteres sulfato de estrona, equilina y otros compuestos naturales; *ésteres esterificados* o mezclas de estrógenos conjugados preparados de derivados vegetales (CENESTIN). Éstos son hidrolizados por enzimas que aparecen en la mitad inferior de las vías intestinales que eliminan los grupos sulfato (con carga eléctrica) y permiten la absorción de estrógeno a través del epitelio intestinal. En otra preparación ingerible, el *estropipato* (ORTHO-EST, OGEN), la estrona es solubilizada en la forma del sulfato, y estabilizada con piperazina. Las potencias de los diversos preparados orales difieren ampliamente y ello depende en gran medida de diferencias en su metabolismo; por ejemplo, el etinilestradiol es mucho más potente que los estrógenos conjugados.

En la forma de productos que se adquieren sin receta, se dispone de diversos preparados de origen vegetal y alimentos (en gran medida obtenidos de la soya) y a menudo se insiste en que brindan beneficios semejantes a los que ofrecen los compuestos con una actividad estrogénica establecida. Los productos mencionados pueden contener flavonoides como la genisteína (cuadro 57-1) que posee actividad estrogénica en pruebas de laboratorio, aunque en un nivel mucho menor que el del estradiol. En teoría, dichos preparados producen efectos estrogénicos apreciables, pero no se ha definido su eficacia con las dosis importantes, en investigaciones realizadas en seres humanos (Mäkelä *et al.*, 1999; Fitzpatrick, 2003).

La administración de estradiol *por medio de* parches transdérmicos (ESTRADERM, VIVELLE, ALORA, CLIMARA, otros compuestos) permite la liberación lenta y sostenida de hormona, su distribución a nivel general y concentraciones más constantes en la sangre, que las dosis ingeridas. También se dispone del estradiol en la forma de una crema tópica (ESTRASORB) aplicada a la mitad superior del muslo y la pantorrilla o en forma de gel (ESTROGEL) que se aplica una vez al día en el brazo. La vía transdérmica a menudo no propicia un nivel alto del fármaco que penetra al hígado *a través de* la circulación porta después de su ingestión y por ello se espera que lleve al mínimo los efectos de los estrógenos en el hígado (p. ej., en la síntesis de proteínas de dicha glándula, perfiles de lipoproteínas y niveles de triglicéridos).

Se cuenta con otros preparados para inyección intramuscular; si se disuelven en aceite y se inyectan, se absorben perfectamente los ésteres de estradiol. Los ésteres arilo y alquilo de estradiol se tornan menos polares conforme aumenta el tamaño de los sustituyentes; como dato correspondiente, se lentifica progresivamente la rapidez de absorción de los preparados de aceite y se prolonga su acción. Se puede absorber en el curso de semanas después de una sola inyección intramuscular una dosis terapéutica sola de compuestos como *valerato de estradiol* (DELESTROGEN) o *cipionato de estradiol* (DEPO-ESTRADIOL). También se pueden usar *por medio de* inyección intramuscular suspensiones que contengan estrona o una combinación de ésteres (predominantemente sulfatos de estrona y equilina).

Se dispone de preparados en forma de crema de estradiol y estrógeno conjugado para aplicación tópica en la vagina; tienen eficacia local pero también existe la posibilidad de que originen efectos a nivel sistémico porque es grande su absorción. Cabe utilizar un anillo vaginal durante tres meses (ESTRING, FEMRING) para la liberación lenta de estradiol y se cuenta también con comprimidos para uso vaginal (VAGIFEM).

El estradiol, el etinilestradiol y otros estrógenos se ligan extensamente a las proteínas plasmáticas. El estradiol y otros estrógenos naturales se unen más bien a la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), y en grado menor a la albúmina sérica. A diferencia de ello, el etinilestradiol se liga ampliamente a la albúmina sérica, pero no a SHBG. Por su tamaño y su naturaleza lipófila, los estrógenos no unidos se distribuyen de manera rápida y extensa.

Se observan variaciones en el metabolismo de estradiol y dependen de la fase del ciclo menstrual, del estado de la menopausia y de diversos polimorfismos genéticos (Herrington y Klein, 2001). En términos generales, la hormona experimenta biotransformación rápida en el hígado y su semivida plasmática se mide en minutos. El estradiol es transformado principalmente por la deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide, hasta la forma de estrona, misma que es convertida, por 16α-hidroxilación y 17-cetorreducción, en estriol, el principal metabolito en la orina. Por este líquido también se excretan diversos conjugados de sulfato y glucurónido. Cantidades menores de estrona o estradiol son oxidados hasta la forma de 2-hidroxicatecoles por acción de CYP3A4 en el hígado y por CYP1A en tejidos extrahepáticos o hasta la forma de 4-hidroxicatecoles por acción de CYP1B1 en sitios extrahepáticos, y en mayor medida se forma 2-hidroxicatecol. Los 2 y 4-hidroxicatecoles son inactivados en gran medida por las catecol-*O*-metiltransferasas (COMT). Sin embar-

go, cantidades menores pueden ser convertidas por medio de reacciones catalizadas por CYP o peroxidasa hasta la obtención de semiquinonas o quinonas capaces de formar aductos con DNA o de generar especies de oxígeno reactivo (*a través de* los ciclos redox) que pueden oxidar las bases de DNA (Yue *et al.*, 2003).

Los estrógenos también pueden ser objeto de recirculación enterohepática *por medio de*: 1) conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado; 2) secreción de los conjugados por medio de la bilis hasta llegar al intestino, y 3) hidrólisis en los intestinos (en gran medida por enzimas bacterianas), seguida de resorción.

Otros fármacos y agentes ambientales (como el humo de cigarrillos) actúan como inductores o inhibidores de diversas enzimas que metabolizan estrógenos, y por consiguiente poseen la capacidad de alterar su eliminación. Ha asumido importancia creciente el impacto de tales factores en la eficacia y los efectos adversos, ante las dosis cada vez menores de estrógenos que se utilizan en la hormonoterapia de menopáusicas, y como anticonceptivos.

El etinilestradiol es eliminado con lentitud mucho mayor que el estradiol, porque su metabolismo en el hígado es menor y la semivida de fase de eliminación en diversos estudios varía de 13 a 27 h. A diferencia del estradiol, la vía primaria de biotransformación del etinilestradiol es por medio de 2-hidroxilación y la formación ulterior de los 2 y 3-metiléteres correspondientes. El *mestranol*, otro estrógeno semisintético y componente de algunos anticonceptivos orales por combinación, es el 3-metiléter del etinilestradiol. En el organismo es objeto de desmetilación rápida en el hígado hasta la forma de etinilestradiol, que es la forma activa (Fotherby, 1996).

Reacciones adversas

Los estrógenos son muy eficaces, pero su uso también conlleva diversos factores de riesgo. Inicialmente surgieron muchas dudas y preocupaciones de los estudios de los primeros anticonceptivos orales que contenían dosis grandes de estrógenos, pero la cantidad de estos últimos (y progestágenos) en los anticonceptivos ingeribles ha disminuido extraordinariamente y con ello aminorado en grado significativo los riesgos que conlleva su empleo. A pesar de todo, subsisten aspectos importantes de preocupación con el empleo de ellos especialmente en situaciones como cáncer, enfermedad tromboembólica, mayor peligro de enfermedades cardiovasculares, alteraciones de la conciencia, cambios en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, hipertensión, calculopatía vesicular, náuseas, migrañas, cambios del ánimo y otros efectos adversos menos intensos.

Dudas y preocupaciones en cuanto a sus acciones carcinogénicas. La posibilidad de que aparezca cáncer quizá constituya la principal preocupación que nace con el empleo de estrógenos y anticonceptivos orales. Los primeros estudios definieron que los estrógenos inducen la aparición de tumores de las mamas, el útero, los testículos, huesos, riñones y otros tejidos en especies animales. Los estudios tempranos mencionados propagaron el miedo de adquirir cáncer como consecuencia de su empleo.

En notificaciones ulteriores (Greenwald *et al.*, 1971; Herbst *et al.*, 1971) en las hijas de mujeres que habían ingerido dietilestilbestrol (DES) en el primer trimestre del embarazo, se advirtió una mayor incidencia de adenocarcinoma vaginal y cervicouterino. La incidencia de la neoplasia recién mencionada (de células claras) en mujeres expuestas a DES *in utero* fue de 0.01 a 0.1% (Food and Drug Administration, 1985); los datos en cuestión definieron por primera vez que la exposición a los estrógenos en la fase de desarrollo del humano se vinculaba con un incremento en la tumorigénesis. El empleo de estrógenos durante el embarazo también incrementa la incidencia de anormalidades no cancerosas en los genitales de la descendencia masculina y femenina. Por tal razón, es importante no administrar estrógeno a las embarazadas, por la posibilidad de que surjan dichos efectos tóxicos en el aparato reproductor de sus hijas.

Otros estudios definieron que el empleo de estrógenos (sin antagonismo) para la hormonoterapia en posmenopáusicas incrementaba cinco a 15 veces el riesgo de carcinoma endometrial (Shapiro *et al.*, 1985). Este incremento del riesgo se podría evitar si junto con el estrógeno se administra un progestágeno (Pike *et al.*, 1997) y ello terminó por constituir la práctica corriente.

El vínculo entre el uso de estrógeno y de combinaciones de estrógeno-progestágeno y el cáncer mamario sigue siendo tema de enorme debate e interés. Los resultados de dos grandes estudios clínicos aleatorizados que utilizaron combinaciones de estrógeno y progestágenos, y estrógenos solos (p. ej., los dos componentes del estudio The Women's Health Initiative o WHI), en posmenopáusicas, han definido claramente un incremento pequeño pero significativo en el peligro de cáncer mamario, al parecer por la acción de la medroxiprogesterona (Rossouw *et al.*, 2002; Anderson *et al.*, 2004). En el estudio WHI, la combinación estrógeno-progestágeno incrementó 24% el riesgo total de cáncer mamario; el incremento absoluto en casos atribuibles de la enfermedad fue de seis por 1 000 mujeres y para ello fueron necesarios tres años de tratamiento o más. En mujeres sin útero que recibieron estrógeno solo, disminuyó en realidad 23% el riesgo relativo de cáncer mamario, y sólo por un angostísimo margen tal decremento no alcanzó significación estadística.

The Million Women Study (MWS) en el Reino Unido (Inglaterra) fue un estudio de cohorte y no de tipo clínico (Beral *et al.*, 2003). En él se vigiló a más de un millón de mujeres y en promedio la mitad de ellas recibió algún tipo de hormonoterapia y la otra mitad nunca la usó. Las que recibieron una combinación de estrógeno y progestágeno mostraron un incremento de dos puntos en el riesgo relativo de cáncer mamario invasor, y el mayor riesgo relativo entre quienes recibieron estrógeno solo fue de 1.3, pero una vez más fue pequeño el incremento en los casos reales atribuibles a la enfermedad.

Por lo comentado, los datos de los estudios WHI y MWS son congruentes con los de otros estudios tempranos que indicaron que el componente progestacional (como la medroxiprogesterona) en la hormonoterapia de restitución interviene importantemente en dicho riesgo aumentado de cáncer mamario (Schairer *et al.*, 2000; Ross *et al.*, 2000). Como aspecto importante, a pesar de que no se acumularon datos a largo plazo de los estudios WHI, los datos publicados sugieren que el exceso de riesgo de cáncer mamario vinculado con el uso de hormonas en menopáusicas al parecer aminora cinco años después de interrumpir el tratamiento.

Desde el punto de vista histórico se pensó que las acciones carcinogénicas de los estrógenos se vinculaban con sus efectos tróficos. Cabría esperar que un incremento en la proliferación celular originara un aumento en los errores espontáneos propios de la réplica de DNA, y en tal situación los estrógenos intensificarían la proliferación de clonas con mutaciones introducidas por este mecanismo u otros (como los carcinógenos de tipo químico). En fecha más reciente se ha planteado la posibilidad de otro mecanismo. Si los estrógenos catecólicos y en particular los 4-hidroxicatecoles son transformados en semiquinonas o quinonas antes de ser "inactivados" por COMT, tales productos o las especies de oxígeno reactivo generadas durante sucesivas biotransformaciones pueden originar daño químico directo en las bases de DNA (Yue *et al.*, 2003). En este sentido, CYP1B1 que posee actividad específica de estrógeno-4-hidroxilasa, aparece en tejidos como el útero, las mamas, los ovarios y la próstata y ello suele dar origen a cánceres hormonorreactivos (Yue *et al.*, 2003).

Efectos en el metabolismo y en el aparato cardiovascular. Los estrógenos, a pesar de que elevan por sí solos en forma mínima los nive-

les de triglicéridos plasmáticos, por lo común tienen efectos integrales favorables en los perfiles de lipoproteínas plasmáticas. No obstante lo anterior, como se señala en una sección ulterior que se ocupa de los regímenes de restitución hormonal, los progestágenos pueden mermar las acciones favorables de los estrógenos. A diferencia de ello, los estrógenos incrementan los niveles de colesterol en la bilis y hacen que aumente el riesgo relativo dos o tres veces, de enfermedad vesicular. Las dosis de los estrógenos utilizadas actualmente no agravan el riesgo de hipertensión.

Los datos de estudios por observación, de investigaciones clínicas que utilizaron marcadores intermedios de enfermedades cardiovasculares e innumerables estudios en animales, han sugerido que la estrogenoterapia en posmenopáusicas disminuye 35 a 50% el peligro de enfermedad cardiovascular (Manson y Martin, 2001). Sin embargo, en dos investigaciones clínicas recientes aleatorizadas no se ha observado dicha protección. El Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, o HERS (Hulley *et al.*, 1998), vigiló a mujeres con cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) establecida y observó que la adición de estrógeno y progestágeno incrementaba el riesgo relativo de sufrir infarto no mortal del miocardio o muerte por CHD en término de un año del tratamiento, y no detectó cambios globales en un lapso de cinco años. La vigilancia hecha en HERS II (Grady *et al.*, 2002) no identificó cambio global en la incidencia de CHD después de 6.8 años de tratamiento. Se llegó a una conclusión similar en los estudios WHI en mujeres que *no* tenían CHD y que recibieron una combinación de estrógeno y progestágeno (Rossouw *et al.*, 2002). Las investigaciones en cuestión definieron inequívocamente que la combinación de los dos tipos de hormonas utilizados no protegían contra CHD. Sin embargo, en los estudios en cuestión se analizaron solamente estrógenos equinos conjugados (*conjugated equine estrogens*, CEE) o este tipo de estrógenos adicionados al acetato de medroxiprogesterona (*medroxyprogesterone acetate*, MPA), y se utilizó sólo una dosis única en una población de mujeres relativamente mayores (con un promedio de edad de 60 años aproximadamente). Por tales razones, no se sabe si es posible extender en forma global tales conclusiones a otros preparados, dosis y poblaciones de pacientes (p. ej., mujeres cercanas a los 50 años que de manera típica emprenden la hormonoterapia para aliviar síntomas vasomotores).

Sin embargo, se ha podido advertir que los estrógenos ingeridos incrementan el peligro de enfermedad tromboembólica en mujeres sanas y en aquellas que tienen enfermedad cardiovascular persistente (Grady *et al.*, 2000). El incremento del riesgo absoluto es pequeño pero significativo. Por ejemplo, en el estudio WHI, la combinación de estrógeno/progestágeno hizo que aumentaran ocho tantos los casos atribuibles de accidente cerebrovascular por 10 000 mujeres, y hubo un aumento similar en la frecuencia de embolia pulmonar (Rossouw *et al.*, 2002).

Efectos en la esfera cognitiva. Algunos estudios retrospectivos han sugerido que los estrógenos pueden tener efectos beneficiosos en la esfera cognitiva y retardar el comienzo de la enfermedad de Alzheimer (Green y Simpkins, 2000). Sin embargo, en el Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) de un grupo de mujeres de 65 años o mayores (Shumaker *et al.*, 2003), se advirtió que la administración de estrógenos/progestágenos duplicaba el número de mujeres diagnosticadas con probable demencia senil y no observó beneficios de la hormonoterapia en la función cognitiva global (Rapp *et al.*, 2003). Las mujeres que participaron en el componente que recibió solamente estrógeno mostraron también un decremento similar en la función cognitiva (Espeland *et al.*, 2004), lo cual señaló la posible participación de los estrógenos en tales cambios en la esfera intelectual.

Otros efectos adversos posibles. Las náuseas y los vómitos constituyen una reacción inicial a la estrogenoterapia en algunas mujeres, pero tales efectos pueden desaparecer con el paso del tiempo y pueden ser llevados al mínimo si se ingieren los estrógenos junto con los alimentos o poco antes de dormir la persona. Pueden observarse plétora, hipersensibilidad y edema de las mamas, aunque a veces disminuyen si se aminora la dosis. Un problema más grave es que los estrógenos pueden ocasionar migraña intensa en algunas mujeres. Ellos pueden reactivar o exacerbar la endometriosis.

Aplicaciones terapéuticas

Las dos principales aplicaciones de los estrógenos son: como componentes de anticonceptivos orales en combinación (*véase* más adelante en este capítulo) y como hormonoterapia contra la menopausia (*menopausal hormone therapy*, MHT). Las consideraciones farmacológicas para su empleo y los fármacos y dosis específicas difieren en las dos situaciones. Desde el punto de vista histórico, los estrógenos conjugados han sido los agentes que han sido usados más frecuentemente en la posmenopausia (0.625 mg/día es la dosis más usada). A diferencia de ello, muchos de los anticonceptivos en combinación y de uso actual utilizan 20 a 35 μg/día de etinilestradiol. Dichos preparados ingeribles difieren ampliamente en su potencia; por ejemplo, se considera que una dosis de 0.625 mg de estrógenos conjugados equivale a 5 a 10 μg de etinilestradiol. En consecuencia, la dosis de estrógeno "eficaz" utilizada en MHT es menor que la que contienen los anticonceptivos ingeribles si se considera solamente su potencia. Además, en los últimos 20 años ha disminuido sustancialmente la dosis de estrógenos utilizados en las dos situaciones mencionadas. Por consiguiente, los efectos adversos de las dosis de 20 a 35 μg usadas comúnmente generan incidencia e intensidad menores que las señaladas en estudios originales (en que los anticonceptivos orales contenían 50 a 150 μg de etinilestradiol o de mestranol).

Hormonoterapia contra la menopausia. Los beneficios definidos de la estrogenoterapia en posmenopáusicas incluyen aplacamiento de los síntomas vasomotores y prevención de fracturas de huesos y atrofia del aparato urogenital.

Síntomas vasomotores. La disminución de la función ovárica en la menopausia se acompaña de síntomas vasomotores en muchas mujeres. Los bochornos característicos alternan por lo común con sensaciones de escalofrío, sudación inapropiada y (con menor frecuencia) parestesias. La administración de estrógenos es la farmacoterapia específica y más eficaz contra los síntomas mencionados (Belchetz, 1994). Si está contraindicado su uso o no es conveniente, cabe recurrir a otras opciones. Con el acetato de medroxiprogesterona (descrito en el apartado ulterior sobre progestágenos) se puede obtener alivio moderado de síntomas vasomotores en algunas mujeres, y la *clonidina*, agonista adrenérgico α_2 disminuye los síntomas vasomotores en algunas de ellas, posiblemente al bloquear los estímulos centrífugos del SNC que regulan la corriente de sangre a los vasos cutáneos. En muchas mujeres en el transcurso de años disminuyen los bochornos; cuando los estrógenos se administran para tal objetivo, sus dosis y duración de empleo deben ser las mínimas necesarias para obtener alivio.

Osteoporosis. El cuadro en cuestión es un trastorno del esqueleto que comprende la pérdida de masa ósea (*véase* cap. 61). Como consecuencia, los huesos se adelgazan y debilitan y hay una mayor incidencia de fracturas, en particular las que surgen por compresión de las vértebras y las que acaecen por traumatismos mínimos en la cadera y la muñeca. La frecuencia y gravedad de las fracturas y las complicaciones que ocasionan (como muerte y discapacidad permanente) constituyen

un grave problema de salud pública, especialmente por el hecho de que grandes segmentos de la población siguen envejeciendo. La osteoporosis es una indicación para administrar estrógenos, que son eficaces claramente para disminuir la incidencia de fracturas. Sin embargo, ante los riesgos que conlleva su uso, hay que valorar y seleccionar con gran cuidado el empleo de otros fármacos de primera línea (*véase* cap. 61). A pesar de ello, es importante destacar que la mayor parte de las fracturas en las posmenopáusicas afectan a mujeres sin el antecedente de osteoporosis y en ellas los estrógenos son los agentes más eficaces con que se cuenta para evitar las fracturas en todos los sitios (Rossouw *et al.*, 2002; Anderson *et al.*, 2004).

El mecanismo primario por el que actúan los estrógenos es la disminución de la resorción del hueso; como consecuencia, ellos son más eficaces para evitar la pérdida de hueso, que como medio de restitución ósea (Prince *et al.*, 1991; Belchetz, 1994). Alcanzan su mayor eficacia si se emprende su administración antes de que acaezca pérdida notable de hueso, y para obtener sus efectos beneficiosos máximos se necesita su empleo ininterrumpido; una vez que se interrumpe el tratamiento prosigue la pérdida ósea. La dieta adecuada que tenga ingreso satisfactorio de calcio, vitamina D y la práctica de ejercicio con soporte ponderal, mejoran los efectos de la administración de estrógenos. Las campañas de salud pública para mejorar los perfiles de dieta y ejercicios en niñas y mujeres jóvenes también son estrategias racionales cuyo resultado será la mejoría en la masa de hueso.

Sequedad vaginal y atrofia de vías urogenitales. La pérdida del epitelio de la vagina o la vejiga origina diversos síntomas a muchas posmenopáusicas (Robinson y Cardozo, 2003); incluyen sequedad y prurito de la vagina, dispareunia, edema de tejidos en la región genital, dolor durante la micción, urgencia para orinar o poliaquiuria e incontinencia urinaria repentina o inesperada. Cuando se utilizan los estrógenos únicamente para el alivio de la atrofia vulvar y vaginal, cabe pensar en su aplicación local en la forma de crema vaginal, un dispositivo anular o tabletas.

Enfermedad cardiovascular. La incidencia de enfermedades cardiovasculares es pequeña en premenopáusicas, aumenta rápidamente después de la menopausia y los estudios epidemiológicos siempre han señalado un vínculo entre el uso de estrógeno y la disminución de las enfermedades de ese tipo en posmenopáusicas. Además, los estrógenos originan un perfil favorable de lipoproteínas, estimulan la vasodilatación, inhiben la respuesta a lesiones vasculares y aminoran la ateroesclerosis. Los estudios como los señalados han sido el punto de partida del empleo amplio de estrógenos para evitar enfermedades cardiovasculares en posmenopáusicas (Mendelsohn y Karas, 1999). Como expusimos en párrafos anteriores, algunos estudios prospectivos aleatorizados (Rossouw *et al.*, 2002; Grady *et al.*, 2002) inesperadamente señalaron que en los comienzos aumentaba la incidencia de cardiopatías y accidente cerebrovascular en posmenopáusicas añosas tratadas con estrógenos conjugados y progestágeno. Si bien no se ha dilucidado si surgirían resultados similares con fármacos/dosis diferentes o en poblaciones distintas de pacientes (Turgeon *et al.*, 2004), es mejor *no* usar estrógenos (solos o en combinación con un progestágeno) para tratar o evitar enfermedades cardiovasculares.

Otros efectos terapéuticos. En las posmenopáusicas se suceden otros cambios que incluyen un adelgazamiento general de la piel, alteraciones de la uretra, la vulva y los genitales externos y otras modificaciones más que incluyen cefalea, fatiga y dificultad para la concentración, y muchas de ellas pudieran ser consecuencia del insomnio crónico creado por los bochornos y otros síntomas vasomotores. Los estrógenos como forma de restitución pueden aliviar o aplacar algunos de estos síntomas *a través de* acciones indirectas (como mejoría de los síntomas vasomotores) o con los efectos secundarios que originan una mayor sensación de bienestar (Belchetz, 1994).

Los estudios de la Women's Health Initiative también demostraron que un estrógeno conjugado en combinación con un progestágeno disminuye el riesgo de cáncer de colon en la mitad, aproximadamente, de las posmenopáusicas (Rossouw *et al.*, 2002).

Regímenes hormonales en la menopausia. En los decenios de 1960 y 1970 aumentó la frecuencia de *terapia de restitución de estrógenos*, o ERT (*estrogen-replacement therapy*) (es decir, los estrógenos solos), en posmenopáusicas, fundamentalmente para aplacar los síntomas vasomotores, la vaginitis y la osteoporosis. En 1980, aproximadamente, los datos de estudios epidemiológicos indicaron que el tratamiento en cuestión agravaba la incidencia de carcinoma endometrial; ello originó el uso de la *terapia de restitución hormonal* o HRT que incluye un progestágeno para limitar la hiperplasia endometrial por estrógenos. Las acciones de la progesterona en el endometrio son complejas, pero sus efectos en la hiperplasia inducida por estrógeno puede comprender una disminución del contenido de receptores de dicha hormona, mayor conversión local del estradiol a estrona, que es menos potente, a través de la inducción de la deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide en los tejidos, la conversión del endometrio de un estado proliferativo a otro secretor, o los dos últimos efectos juntos. En la actualidad se recomienda la "restitución hormonal" (conocida ahora como "hormonoterapia contra la menopausia") a base de estrógeno y progestágeno para posmenopáusicas que tienen aún útero (Belchetz, 1994). En mujeres a las que se ha extirpado el útero deja de ser problema el carcinoma endometrial y con el solo estrógeno se evitan los efectos nocivos posibles de los progestágenos, que hemos señalado.

Desde el punto de vista histórico se han utilizado los estrógenos conjugados y al acetato de medroxiprogesterona (MPA) muy a menudo en regímenes hormonales contra la menopausia, si bien se han usado estradiol, estrona y estriol como estrógenos y también ampliamente *noretindrona, norgestimato, levonorgestrel, noretisterona* y *progesterona* (especialmente en Europa). Se han utilizado regímenes "continuos" o "cíclicos"; estos últimos incluyen días sin que la mujer reciba fármacos. Un ejemplo de un régimen cíclico es el siguiente: 1) administración de un estrógeno durante 25 días; 2) la adición de MPA en los últimos 12 a 14 días de la administración de estrógeno, y 3) un "descanso" de cinco a seis días sin tratamiento, lapso en el cual normalmente surge hemorragia por "privación", por la disgregación y desprendimiento del endometrio. La administración continua de la combinación de estrógeno y progestágeno no origina el desprendimiento regular y recurrente de dicha capa celular, pero puede ocasionar la emisión intermitente de gotas de sangre o pequeñas cantidades de ella, principalmente en el primer año de empleo. Otros regímenes incluyen intermitentemente un progestágeno (p. ej., cada tercer mes), pero no se ha definido con certeza la inocuidad a largo plazo de tales regímenes para el endometrio. Entre las presentaciones por combinación más usadas están PREMPRO (estrógenos conjugados y además MPA en una dosis fija diaria) y PREMPHASE (estrógenos conjugados durante 28 días y además MPA, que se suministra en 14 de los 28 días). Otras combinaciones que se distribuyen en Estados Unidos son FEMHRT (etinilestradiol y además *acetato de noretindrona*), ACTIVELLA (estradiol y noretindrona) y PREFEST (estradiol y norgestimato). Las dosis y los regímenes por lo común se ajustan sobre bases empíricas, con arreglo a factores como el control de síntomas, la aceptación de los perfiles de expulsión de sangre por parte de la mujer, otros efectos adversos o todos los factores en conjunto.

Otro aspecto farmacológico por considerar es la vía de administración del estrógeno. El consumo de presentaciones ingeribles expone al hígado a mayores concentraciones de estrógeno respecto de la aplicación transdérmica. Una y otra vías aplacan eficazmente los síntomas vasomotores y protegen a la mujer de la pérdida de hueso. El estrógeno

ingerido, pero no el aplicado por vía transdérmica, puede aumentar el nivel de SHBG, otras globulinas de unión y el angiotensinógeno; cabría esperar que la vía oral originara incrementos mayores en el contenido de colesterol de la bilis. El estrógeno transdérmico al parecer origina modificaciones beneficiosas de menor magnitud en los perfiles de LDL y HDL (en promedio, la mitad de los observados con la vía oral) (Walsh *et al.*, 1994), pero puede ser la vía preferida en mujeres con hipertrigliceridemia.

El *tibolone* (LIVIAL) se utiliza ampliamente en Europa para tratar los síntomas vasomotores y evitar la osteoporosis, pero no ha sido aprobada su distribución en Estados Unidos. El propio compuesto original carece de actividad, pero es metabolizado en una forma histoselectiva hasta generar tres metabolitos que poseen actividades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas predominantemente. Al parecer el fármaco incrementa la densidad de minerales en hueso y aplaca los síntomas vasomotores sin estimular el endometrio, pero no se han definido sus efectos en fracturas, cáncer de mama ni sus resultados a largo plazo (Modelska y Cummings, 2002).

Sea cual sea el agente o el régimen específicos, en la hormonoterapia con estrógenos para menopáusicas se usarán las dosis mínimas y lapsos más breves necesarios para alcanzar un objetivo terapéutico apropiado.

Estrogenoterapia en la falta de desarrollo en el ovario. En algunos cuadros como el síndrome de Turner, los ovarios no se desarrollan y la mujer no inicia su pubertad. La administración de estrógeno en el momento adecuado, desencadena los fenómenos de la pubertad y pueden utilizarse simultáneamente andrógenos (*véase* cap. 58), hormona de crecimiento o ambos (*véase* cap. 55) para estimular el crecimiento normal. Los estrógenos y los andrógenos estimulan el crecimiento del hueso pero pueden acelerar la fusión epifisaria y su empleo prematuro en estos casos al final culmina en una talla más pequeña.

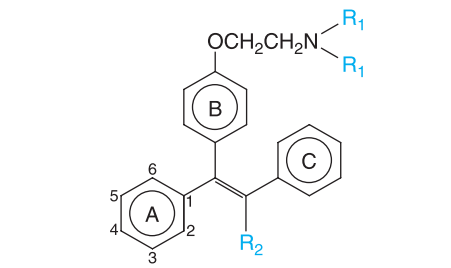
MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO (SERM) Y ANTIESTRÓGENOS

En lo pasado, los conocimientos farmacológicos sobre estrógenos se basaban en un modelo simple de la unión de un agonista a un solo receptor de estrógeno que más tarde modificaba la transcripción, por el mismo mecanismo molecular en todos los tejidos "efectores", y de antagonistas que actuaban por simple competencia con los agonistas, en cuanto a la unión con el sitio mencionado. El concepto sencillo que señalamos ya no es válido. Al modificar la conformación de los dos receptores de estrógeno (distintos) y con ello cambiar las interacciones con coactivadores y correpresores en un contexto celular y específico de un promotor, los ligandos pueden tener una amplia gama de actividades que van desde las puramente antiestrogénicas en todos los tejidos, a parcialmente estrogénicas en algunos más, o incluso actividades antiestrogénicas o nulas en otros más hasta puramente estrogénicas en todos los tejidos. Dilucidar los conceptos anteriores constituyó un progreso notable en los conocimientos farmacológicos de estas hormonas y permitió y permitirá el diseño racional de medicamentos con perfiles muy selectivos de actividad estrogénica (Smith y O'Malley, 2004).

Moduladores selectivos de receptor de estrógeno: tamoxifén, raloxifén y toremifén. Los moduladores selectivos de receptor de estrógeno (*selective estrogen receptor modulators*, SERM) son compuestos con acciones histoselectivas. Desde el punto de vista farmacológico, con los fármacos en cuestión se intenta producir acciones estrogénicas beneficiosas en algunos tejidos (como huesos, encéfalo e hígado) durante la hormonoterapia en posmenopáusicas, pero tienen actividad antagonista en tejidos como la mama y el endometrio, en los cuales pudieran ser dañinas sus acciones estrogénicas (p. ej., carcinogénesis). Los fármacos aprobados en Estados Unidos dentro de esta categoría son el *citrato de tamoxifén* (NOLVADEX, otros compuestos), el *clorhidrato de raloxifén* (EVISTA) y el *toremifén* (FARESTON), que posee semejanza química y acciones similares a las del tamoxifén. El tamoxifén y el toremifén se utilizan para tratar el cáncer mamario, y el raloxifén se utiliza más bien para evitar y combatir la osteoporosis.

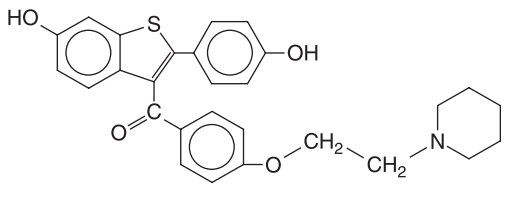
Antiestrógenos: clomifeno y fulvestrant. Los dos compuestos se diferencian de SERM en que son antagonistas puros de todos los tejidos estudiados. En Estados Unidos se ha aprobado el uso del clomifeno (CLOMID, SEROPHEDE, otros más) para tratar la infertilidad de mujeres anovulatorias y el *fulvestrant* (FASLODEX, ICI 182,780) para tratar el cáncer mamario en mujeres cuya enfermedad ha evolucionado después del uso de tamoxifén.

Propiedades químicas. Las estructuras del isómero *trans* del tamoxifén y del raloxifén, *trans*-clomifeno (enclomifeno) y del fulvestrant son las siguientes:

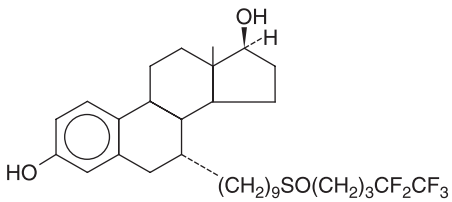


ENCLOMIFENO TAMOXIFÉN

R_1:	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
R_2:	$-Cl$	$-CH_2CH_3$



RALOXIFÉN



FULVESTRANT (ICI 182, 780)

El tamoxifén es un trifeniletileno que posee el mismo núcleo estilbeno del dietilestilbestrol; los compuestos de esta categoría poseen diversas actividades estrogénicas y antiestrogénicas. En términos generales, las conformaciones *trans* tienen actividad antiestrogénica, en tanto las conformaciones *cis*, estrogénicas. Sin embargo, la actividad farmacológica del compuesto *trans* depende de la especie, los tejidos efectores y el gen. El metabolismo en el hígado produce predominantemente el *N*-desmetiltamoxifén, cuya afinidad por los receptores de estrógeno es similar a la del tamoxifén, y cantidades menores del metabolito 4-hidroxi fuertemente activo, tiene una afinidad 25 a 50 veces mayor por los receptores de estrógeno α y β, que la del tamoxifén (Kuiper *et al.*, 1997). El tamoxifén se distribuye en el mercado en la forma del isómero puro *trans*. El toremifén es un trifeniletileno con un cloro sustituido en la posición R2.

El raloxifén es un compuesto no esteroide polihidroxilado con núcleo benzotiofeno. Se liga muy ávidamente con los receptores estrogénicos α y β (Kuiper *et al.*, 1997).

El citrato de clomifeno es un trifeniletileno; sus dos isómeros, zuclomifeno (*cis*-clomifeno) y enclomifeno (*trans*-clomifeno) son, el primero, un débil agonista estrogénico y el segundo un antagonista potente. El clomifeno se liga a los receptores estrogénicos α y β, pero no se han explorado los isómeros individuales (Kuiper *et al.*, 1999).

El fulvestrant es un derivado 7α-alquilamídico del estradiol que interactúa con los receptores de estrógeno α y β (Van Den Bemd *et al.*, 1999).

Efectos farmacológicos

El tamoxifén muestra actividad antiestrogénica, estrogénica o mixta, según la especie y el gen "destinatario" medido. En estudios clínicos o pruebas de laboratorio con células humanas, la actividad del fármaco depende del tejido y del punto final medido. Por ejemplo, el tamoxifén inhibe la proliferación de células de cáncer de mama humana en cultivo y disminuye el tamaño y el número de ellas en mujeres (revisión de Jaiyesimi *et al.*, 1995), y aun así estimula la proliferación de células endometriales y hace que el endometrio se engruese (Lahti *et al.*, 1993). El fármaco posee efecto contra la resorción ósea y en los humanos disminuye los niveles de colesterol total, LDL y lipoproteína (a), pero no aumenta los de HDL y triglicéridos (Love *et al.*, 1994). La administración de tamoxifén hace que aumente dos a tres veces el riesgo relativo de trombosis de venas profundas y embolia pulmonar, y se incremente aproximadamente dos veces el de carcinoma endometrial (Smith, 2003). El fármaco origina bochornos y otros efectos adversos, como cataratas y náuseas. Por su actividad agonista en huesos no incrementa la incidencia de fracturas cuando se le utiliza en dicha situación.

El raloxifén es un agonista estrogénico en huesos, en los cuales actúa contra la resorción. Disminuye incluso en 50% el número de fracturas vertebrales, por un mecanismo que depende de la dosis (Delmas *et al.*, 1997; Ettinger *et al.*, 1999). El fármaco actúa también como un agonista de estrógeno para disminuir los niveles de colesterol total y de LDL, pero no incrementa los de HDL ni normaliza los del inhibidor 1 del activador de plasminógeno en posmenopáusicas (Walsh *et al.*, 1998). El raloxifén no origina proliferación ni engrosamiento del endometrio. Estudios preclínicos indican que el raloxifén posee un efecto antiproliferativo en tumores mamarios que tienen receptores de estrógenos y en la proliferación de líneas de células de cáncer de mama que también tienen dichos receptores (Hol *et al.*, 1997) y disminuye significativamente el riesgo de cáncer mamario con positividad de receptores de estrógeno, pero no en personas que no tienen dichos receptores (Cummings *et al.*, 1999). El raloxifén no corrige los síntomas vasomotores propios de la menopausia. Entre sus efectos adversos están bochornos y calambres en extremidades pélvicas y un incremento del triple en la frecuencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (Cummings *et al.*, 1999).

Los estudios iniciales en animales hechos con clomifeno señalaron leve actividad estrogénica y moderada actividad antiestrogénica, pero el efecto más notable es la inhibición de las neuronas gonadotrópicas de la hipófisis. A diferencia de ello, el efecto más notable en las mujeres fue el agrandamiento de los ovarios y el fármaco indujo la ovulación en muchas de aquellas con amenorrea, síndrome de ovario poliquístico y hemorragia disfuncional con ciclos anovulatorios; ello constituyó la base para el principal uso farmacológico del clomifeno: inducir la ovulación en mujeres con un sistema hipotálamo-hipófisis-ovario funcional y con producción adecuada de estrógeno endógeno. En algunos casos el clomifeno se utiliza junto con gonadotropinas humanas (*véase* cap. 55) para inducir la ovulación.

El fulvestrant y su precursor menos potente ICI 164,384 han tenido acción totalmente antiestrogénica en los estudios realizados hasta la fecha. *In vitro* el fármaco fue más potente que el 4-hidroxitamoxifén (DeFriend *et al.*, 1994) para inhibir la proliferación de células de cáncer de mama, y en estudios clínicos ha sido eficaz para tratar los cánceres mamarios resistentes a tamoxifén (Robertson *et al.*, 2003).

Los agentes mencionados se ligan al "cuenco" de los receptores α y β, para unirse a ligandos, y bloquean competitivamente la unión con estradiol. Sin embargo, la conformación de los receptores estrogénicos unidos a ligandos es distinta, dada la diversidad de estos últimos (Smith y O'Malley, 2004), y ello genera dos importantes consecuencias mecanísticas. Las conformaciones de ligando-receptor estrogénico diferentes reclutan coactivadores distintos y correpresores, en el promotor del gen "actuante", por interacciones diferenciales proteína-proteína en la superficie del receptor. Por ello es posible explicar parcialmente las acciones histoespecíficas de SERM por la conformación diferente del receptor estrogénico cuando es ocupado por ligandos distintos, en combinación con los niveles de coactivador y correpresor diferentes en distintos tipos celulares que, en conjunto afectan la naturaleza de los complejos ER formados por mecanismos histoselectivos.

La conformación de los receptores estrogénicos, en particular en el dominio AF-2, determina si se reclutará un coactivador o un correpresor al complejo de ER-DNA (Smith y O'Malley, 2004). El 17β-estradiol induce una conformación que recluta coactivadores que se unirán al receptor, pero el tamoxifén induce una conformación que permite el reclutamiento del correpresor a las dos variedades α y β del receptor estrogénico. La actividad agonista del tamoxifén que se observa en tejidos como el endometrio es mediada por un dominio de transactivación AF-1 (independiente del ligando) del receptor estrogénico α; dado que el receptor β no contiene un dominio AF-1 funcional, el tamoxifén no activa dicho receptor (β) (McInerney *et al.*, 1998).

El raloxifén actúa como agonista parcial en el hueso, pero no estimula la proliferación del endometrio en posmenopáusicas; ello quizá depende de alguna combinación de expresión diferencial de los factores de transcripción en los dos tejidos y de los efectos de dicho SERM en la conformación del receptor estrogénico. El fármaco induce una configuración en el receptor estrogénico α diferente del receptor estrogénico tamoxifén *α* (Tamrazi *et al.*, 2003), lo cual sugiere que pudiera interactuar un grupo diferente de coactivadores/correpresores con la unión de receptor estrogénico/raloxifén en comparación con el receptor/tamoxifén.

El clomifeno incrementa la secreción de gonadotropina y estimula la ovulación. Aumenta la amplitud de los pulsos de generación de LH y FSH, sin cambiar su frecuencia (Kettel *et al.*, 1993). Ello sugiere que el fármaco actúa en gran medida a nivel hipofisario para bloquear las acciones inhibidoras del estrógeno en la liberación de gonadotropina por parte de la glándula, y en cierta forma hace que el hipotálamo libere mayores cantidades de GnRH por pulso, o bien tiene las dos acciones simultáneamente.

El fulvestrant se une a los receptores estrogénicos *α* y *β* con gran afinidad, similar a la del estradiol, pero reprime la transactivación. Aumenta también impresionantemente la degradación del receptor estrogénico *α* por proteólisis intracelular, en tanto que al parecer protege al receptor *β* de tal fenómeno (Van Den Bemd *et al.*, 1999). Dicho efecto en los niveles de la proteína del receptor estrogénico α pudiera explicar su eficacia en el cáncer mamario resistente al tamoxifén.

Absorción, biotransformación y excreción

El tamoxifén se administra por vía oral y en término de 4 a 7 h después de su consumo se alcanzan los niveles plasmáticos máximos. El fármaco muestra dos fases de eliminación con semividas de 7 a 14 h y de cuatro a 11 días. Por su semivida prolongada, se necesitan tres o cuatro semanas de tratamiento para alcanzar niveles dinámicos estables en plasma. El fármaco original es transformado en gran medida en metabolitos, en término de 4 a 6 h de su ingestión. El tamoxifén también es metabolizado en personas por múltiples CYP del hígado, alguna de las cuales también son inducidas por él (Sridar *et al.*, 2002). En seres humanos y otras especies el 4-hidroxitamoxifén es producido *por medio del* metabolismo en el hígado, compuesto que es mucho más potente que el producto original, como antiestrógeno. La vía principal de eliminación desde el organismo requiere de *N*-desmetilación y desaminación. El fármaco pasa por la circulación enterohepática y su excreción se hace más bien por las heces en la forma de conjugados del metabolito desaminado.

El raloxifén se absorbe rápidamente después de ingerido y su biodisponibilidad absoluta es de 2%, aproximadamente. Posee semivida de unas 28 h y es eliminado predominantemente por las heces después de glucuronidación en el hígado; al parecer no pasa por una fase de biotransformación importante por acción de citocromo P450.

El clomifeno se absorbe satisfactoriamente después de ingerido y él y sus metabolitos son eliminados más bien por las heces y en menor magnitud por la orina. La semivida plasmática larga (cinco a siete días) es producto en gran medida de la unión con proteínas plasmáticas, circulación enterohepática y acumulación en tejidos grasos. También se producen a veces otros metabolitos activos que tienen, asimismo, semividas largas.

El fulvestrant se administra cada mes por inyección intramuscular "de absorción lenta" *(depot)*. Las concentraciones plasmáticas llegan a su máximo en cuestión de siete días y subsisten así durante un mes. Se forman *in vivo* innumerables metabolitos quizá por vías similares a las del metabolismo del estrógeno endógeno, pero el fármaco es eliminado predominantemente (90%) *por* las heces en los seres humanos.

Aplicaciones terapéuticas

Cáncer mamario. El tamoxifén es muy eficaz en el tratamiento del cáncer de mama. Sólo se usa para paliar el cáncer avanzado en mujeres con tumores que poseen receptores de estrógeno, y en la actualidad está indicado como la hormonoterapia más conveniente para las formas temprana y avanzada de cáncer de la mama en mujeres de todas las edades (Jaiyesimi *et al.*, 1995). Los índices de respuesta son aproximadamente de 50% en mujeres que tienen un cáncer con receptores estrogénicos y de 70% en quienes tienen dichos receptores y los de progesterona. El tamoxifén prolonga la supervivencia sin enfermedad y la global; el tratamiento durante cinco años disminuye 50% la recidiva del cáncer, 27% la de muerte y es más eficaz que lapsos más breves de tratamiento de uno a dos años. Aminora el peligro de que surja cáncer en la mama contralateral y su uso ha sido aprobado para la prevención primaria de cáncer de dicha glándula en mujeres expuestas a riesgo elevado, en quienes causa una disminución de 50% en la aparición de tumores nuevos. La aplicación profiláctica no debe exceder de cinco años, porque después de ese límite disminuye su eficacia. El efecto adverso más frecuente lo constituyen los bochornos. El medicamento posee actividad estrogénica en el útero, e incrementa dos a tres veces el riesgo de cáncer endometrial y también causa un aumento similar en el peligro de enfermedad tromboembólica, lo que origina graves riesgos para mujeres que reciben anticoagulantes (Smith, 2003).

El toremifén posee acciones terapéuticas similares a las del tamoxifén, y el fulvestrant es más eficaz en mujeres resistentes a este último. Entre los efectos adversos del fulvestrant están bochornos, síntomas de vías gastrointestinales, cefalea, dorsalgia y faringitis.

Osteoporosis. El raloxifén disminuye la rapidez de la pérdida ósea y puede incrementar la masa de hueso en algunos sitios. En un gran estudio en humanos el fármaco mejoró más de 2% la densidad de minerales en las vértebras y disminuyó el índice de fracturas vertebrales, 30 a 50%, pero no redujo en grado significativo el de fracturas extravertebrales (Ettinger *et al.*, 1999; Delmas *et al.*, 2002). Al parecer el medicamento no incrementa el peligro de que surja cáncer endometrial. Ejerce efectos beneficiosos en el metabolismo de lipoproteínas, y aminora los niveles de colesterol total y de LDL; sin embargo, no aumenta el de HDL. Entre los efectos adversos están bochornos, trombosis de venas profundas y calambres en extremidades pélvicas.

Infertilidad. El clomifeno se utiliza preferentemente para tratar la infertilidad de la mujer por anovulación. Al incrementar los niveles de gonadotropina, predominantemente FSH, incrementa el reclutamiento folicular. Es un producto relativamente barato, activo después de ingerido y que no necesita tanta vigilancia, en comparación con otros protocolos terapéuticos. Sin embargo, puede presentar efectos adversos que incluyen hiperestimulación del ovario, mayor incidencia de embarazos múltiples, quistes de ovario, bochornos y visión borrosa. Además, los ciclos inducidos por clomifeno tienen una incidencia relativamente grande de disfunción en

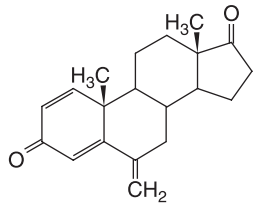
fase luteínica, por la producción inadecuada de progesterona, y si se le utiliza por 12 o más ciclos puede agravar el peligro de que surja cáncer de ovario. Es importante no administrar el fármaco a embarazadas, porque hay señalamientos de teratogenia en animales, pero no hay pruebas de que ocurra tal problema si se le utiliza para inducir la ovulación. El clomifeno también puede utilizarse para valorar el aparato reproductor del varón, porque la retroalimentación que ejerce la testosterona en el hipotálamo y la hipófisis es mediada en gran medida por estrógenos formados a partir de la aromatización del andrógeno.

Combinaciones experimentales de SERM-estrógeno. Ha surgido enorme interés en la hormonoterapia de las menopáusicas y para ello se han utilizado combinaciones de un agonista estrogénico puro (como el estradiol) con un SERM que tiene una actividad predominantemente antagonista en la mama y el endometrio, pero que no actúa en el sistema nervioso central. La estrategia incluye obtener los beneficios del agonista (como prevención de los bochornos y de la pérdida ósea), en tanto que con SERM se bloquea la acción agonista no deseada, en sitios periféricos (como los efectos proliferativos en la mama y el endometrio), pero no llega al encéfalo y origina bochornos. Los datos de estudios en animales han sido alentadores (Labrie *et al.*, 2003), pero no se han definido la eficacia clínica y la inocuidad de tal estrategia.

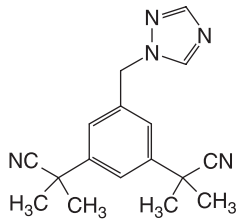
Inhibidores de la síntesis de estrógeno

Se utilizan algunos agentes para bloquear la biosíntesis de estrógeno. La administración continua de agonistas de GnRH impide la síntesis de estrógenos por los ovarios, pero no la que ocurre a nivel periférico a partir de los andrógenos generados por las suprarrenales (*véase* cap. 55). La *aminoglutetimida* inhibe la actividad de la aromatasa, pero es escaso su empleo, porque no posee selectividad (*véanse* caps. 51 y 59).

El dato de que los estrógenos producidos en forma local y también los circulantes pueden intervenir de modo importante en el cáncer mamario ha estimulado enormemente el interés por el empleo de inhibidores de aromatasa para bloquear de manera selectiva la producción de estrógenos (*véase* cap. 51). Se cuenta con agentes esteroides (como el *formestano* y el *exemestano* [AROMASIN]) y los no esteroideos (como *anastrozol* [ARIMIDEX], el *letrozol* [FEMARA] y el *vorozol*). Los agentes esteroides de tipo 1 son análogos de sustratos que actúan como inhibidores suicidas para inactivar de manera irreversible la aromatasa, en tanto que los agentes no esteroides o de tipo 2 interactúan de manera reversible con los grupos hemo de los CYP (Haynes *et al.*, 2003). En la actualidad, exemestano, letrozol y anastrozol han sido aprobados en Estados Unidos para tratar el cáncer de mama. A continuación se presentan las estructuras del primero y el tercero de tales compuestos:



EXEMESTANO



ANASTROZOL

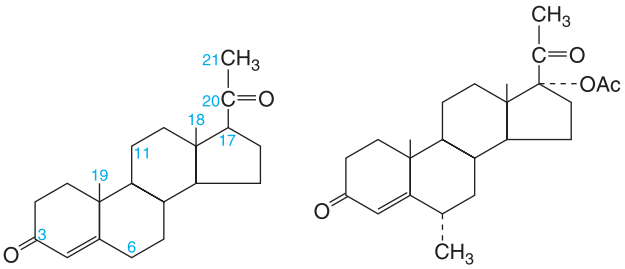
Según fue expuesto en el capítulo 51, los agentes mencionados pueden utilizarse como productos de primera línea contra el cáncer mamario o de segunda línea después de utilizar tamoxifén. Son muy eficaces y en realidad mejores que el tamoxifén en algunas situaciones en que se usan como complemento (Coombes *et al.*, 2004), pero a diferencia de dicho medicamento, no agravan el peligro de cáncer uterino ni de tromboembolia venosa. Aminoran impresionantemente los niveles circulantes y locales de estrógenos y por ello originan bochornos. No se han definido sus efectos a largo plazo en los huesos ni en los niveles de lípidos plasmáticos.

También ha surgido gran interés por el posible empleo de inhibidores de la aromatasa para la quimioprofilaxia del cáncer mamario. Los agentes en cuestión disminuyen los niveles de estrógeno y con ello bloquean los efectos hormonales que actuarían como estimulantes de tumores (es decir estimulan la proliferación celular), pero también tendrían que evitar acciones de los estrógenos locales para desencadenar neoplasias (p. ej., *a través de* la formación de aductos con DNA). Lo anterior constituiría una ventaja teórica respecto al tamoxifén que solamente disminuiría las acciones de los estrógenos como oncoestimulantes, según cabría esperar.

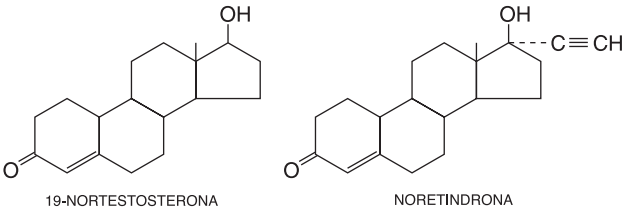
PROGESTÁGENOS

Los compuestos con actividades biológicas similares a los de la progesterona han sido conocidos en las publicaciones como progestinas, agentes progestacionales, progestágenos, progestógenos, gestágenos o gestógenos. Los progestágenos (fig. 57-5) incluyen la progesterona natural, los derivados 17α-acetoxiprogesterona en la serie de pregnanos; los derivados 19-nortestosterona (estranos) y el *norgestrel* y compuestos similares en las series de gonanos. El acetato de medroxiprogesterona (*medroxyprogesterone acetate*, MPA) y el *megestrol* son esteroides C21 con actividad selectiva muy similar a la de la propia progesterona. MPA y la progestero-

Agentes similares a progesterona (pregnanos)



Agentes similares a 19-nortestosterona (estranos)



Agentes similares a norgestrel (gonanos)

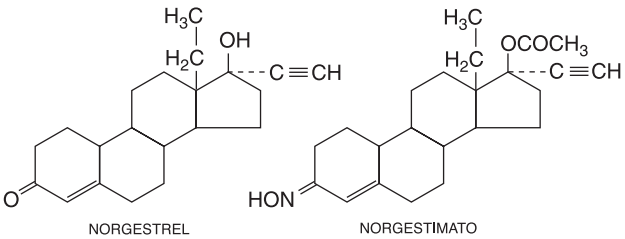


Figura 57-5. ***Fórmulas estructurales de varios progestágenos.***

na micronizada ingerible se utilizan ampliamente junto con los estrógenos como hormonoterapia contra la menopausia y otras situaciones en las cuales se busca un efecto progestacional selectivo, y se utiliza una forma de liberación lenta *(depot)* como anticonceptivo inyectable de larga acción. Los derivados 19-nortestosterona fueron sintetizados para utilizarse como progestágenos en los anticonceptivos ingeribles y a pesar que su actividad predominante es progestacional, muestran actividad andrógena y de otro tipo. Los gonanos son una serie recién obtenida de compuestos "19-nor" que contienen un radical etilo y no un sustituyente metilo en la posición 13, y tienen menor actividad andrógena. Las dos clases mencionadas de derivados de 19-nortestosterona son los componentes progestacionales de todos los anticonceptivos orales, y de algunos inyectables de larga acción.

Historia. Corner y Allen aislaron originalmente en 1933 una hormona del cuerpo amarillo de marranas y la llamaron "progestina". En el año siguiente en Europa algunos grupos independientes entre sí aislaron el compuesto cristalino y lo llamaron "luteoesterona", ya que no estaban enterados del nombre anterior. Dicha diferencia de nomenclatura se resolvió en 1935 en una reunión en Londres ofrecida por sir Henry Dale, que fue útil para persuadir a todos los participantes de que un "término medio" adecuado sería el nombre de "progesterona".

Dos progresos significativos hicieron que se superaran las dificultades iniciales y los gastos astronómicos de obtener progesterona de fuentes animales. El primero fue la síntesis de progesterona por parte de Russel Marker, del producto vegetal diosgenina en el decenio de 1940, con el cual se pudo obtener el producto relativamente barato y muy puro. El segundo fue la síntesis de compuestos 19-nor que fueron los primeros progestágenos activos después de ingeridos, en los comienzos del decenio de 1950 por parte de Carl Djerassi, quien en los laboratorios Syntex sintetizó la noretindrona, y de Frank Colton que realizó la misma tarea con el isómero *noretinodrel* en los laboratorios Searle. Dichos progresos permitieron contar con anticonceptivos orales eficaces.

Propiedades químicas. A diferencia del receptor de estrógeno (ER) que necesita un anillo fenólico A para unirse en forma ávida, el receptor de progesterona (*progesterone receptor,* PR) se orienta hacia una estructura anular A Δ^4-3 con una conformación 2α, 1β invertida (Duax *et al*., 1988). Los otros receptores de hormonas esteroides también se ligan a dicha estructura anular A no fenólica, si bien la conformación óptima difiere de la correspondiente al receptor de progesterona. Por todo lo expuesto, algunos progestágenos sintéticos (en particular los compuestos 19-nor) han mostrado una capacidad escasa para unirse a receptores de glucocorticoides, andrógenos y mineralocorticoides, propiedad que probablemente explica parte de sus actividades no progestacionales. El espectro de actividades de los compuestos en cuestión depende netamente de los grupos sustituyentes específicos, en particular la naturaleza del sustituyente C17 en el anillo D, la presencia del grupo metilo C19 y de la del grupo etilo en posición C13.

Una clase importante de agentes es semejante a la progesterona y su metabolito 17α-hidroxiprogesterona (fig. 57-5). Compuestos como el caproato de hidroxiprogesterona tienen actividad progestacional pero deben utilizarse por vía parenteral, situación causada por el metabolismo de primer paso por el hígado. Sin embargo, nuevas sustituciones en la posición 6 del anillo B permitieron disponer de compuestos activos después de ingeridos como el acetato de medroxiprogesterona y el de megestrol con actividad progestacional selectiva.

La segunda clase importante de agentes son los derivados 19-nor de testosterona. Dichos derivados, al no poseer el grupo metilo en C19, muestran predominantemente actividad progestacional y no androgénica. Un sustituyente etinilo en C17 disminuye el metabolismo por el hígado y genera análogos oralmente activos de 19-nortestosterona como noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel y *diacetato de etinodiol*. La actividad de estos tres últimos compuestos proviene fundamentalmente de su conversión rápida *in vivo* a la noretindrona. Dichos compuestos son menos selectivos que los derivados 17α-hidroxiprogesterona mencionados antes en este capítulo y tienen grados diversos de actividad androgénica y en menor magnitud, estrogénicas y antiestrogénicas.

La sustitución del grupo 13-metilo de la noretindrona por un 13-etilo genera el gonano *norgestrel*, que es un progestágeno más potente que el compuesto de origen, pero con menor actividad androgénica. El norgestrel es una mezcla racémica de un isómero dextrorrotatorio inactivo y el isómero levorrotatorio activo, levonorgestrel. Por tal razón, los preparados que contienen la mitad de levonorgestrel, en la forma de norgestrel, poseen actividad farmacológica equivalente. Según señalamientos, otros gonanos que incluyen norgestimato, *desogestrel* y *gestodeno* (no se distribuye en Estados Unidos), poseen pequeñísima actividad androgénica (si la tienen) con dosis terapéuticas (Rebar y Zeserson, 1991).

Los nuevos progestágenos esteroideos incluyen el gonano *dienogest;* los derivados 19-nor progestina (como *nomegestrol*, *nestorona* y *trimegestona*), que tienen una selectividad mayor por el receptor progesterónico y menor actividad androgénica que los estranos; y la *drospirenona*, derivado de espironolactona que se utiliza en anticonceptivos ingeribles por combinación. A semejanza de la espironolactona, la drospirenona es también antagonista del receptor de mineralocorticoideos. Además, se hacen intentos por obtener nuevos progestágenos no esteroides, porque pueden mostrar menor afinidad por otros receptores de esteroides.

Síntesis y secreción. La progesterona es secretada por el ovario, principalmente del cuerpo amarillo, en la segunda mitad del ciclo menstrual (fig. 57-3). El efecto estimulante de LH en la síntesis y la secreción de progesterona es mediado por un receptor que se acopla a la vía de G_s-adenililciclasa-AMP cíclico (*véase* cap. 55).

Después de la fecundación el trofoblasto secreta hCG a la circulación materna para conservar el cuerpo amarillo. En el segundo o el tercer mes del embarazo, la placenta en desarrollo comienza a secretar estrógeno y progesterona en colaboración con las suprarrenales del feto, y después de esa fecha el cuerpo amarillo deja de ser esencial para que prosiga la gestación. El estrógeno y la progesterona siguen siendo secretados en grandes cantidades con la placenta, hasta el momento del parto.

Acciones fisiológicas y farmacológicas

Acciones neuroendocrinas. Como fue comentado en párrafos anteriores, la progesterona producida en la fase luteínica del ciclo ejerce algunos efectos fisiológicos que incluyen disminuir la frecuencia de los pulsos de GnRH, que constituye el principal mecanismo de acción de los anticonceptivos que contienen progestágeno.

Aparato reproductor. La progesterona disminuye la proliferación endometrial estimulada por estrógeno y hace que surja el endometrio secretor (fig. 57-3), y el factor determinante para que comience la menstruación es la disminución repentina del nivel de progesterona al final del ciclo. Si se prolonga artificialmente la duración de la fase luteínica al conservar la función luteínica o por administración de progesterona, se pueden inducir cambios deciduales en el estroma endometrial semejantes a los que surgen en los comienzos del embarazo. En circunstancias normales, el estrógeno antecede y acompaña a la progesterona en su acción en el endometrio y es esencial para que aparezca el perfil menstrual normal.

La progesterona también influye en las glándulas endocervicales y la secreción acuosa abundante de las estructuras estimuladas por estrógeno cambia a un material escaso y viscoso. Como ya fue destacado, los efectos mencionados de los progestágenos y otros más disminuyen la penetración del espermatozoide a través del cuello uterino.

La maduración del epitelio vaginal inducido por estrógeno en la mujer se modifica hasta el comienzo del embarazo por acción de la progesterona, cambio que se detecta en las alteraciones citológicas en el extendido de material vaginal. Si se sabe que es adecuada la cantidad de estrógeno que actúa concomitantemente o si tal situación se asegura por medio de la administración de dicha hormona, cabe utilizar la respuesta citológica a un progestágeno para valorar su potencia progestacional.

La progesterona es muy importante para la conservación y evolución del embarazo. Suprime la menstruación y la contractilidad uterina, pero tiene otros efectos que pueden ser importantes. Los que atañen a la conservación del embarazo, hicieron que en algún momento dado de la historia se utilizaran los progestágenos para evitar la amenaza de aborto. Sin embargo, dicho tratamiento tiene beneficio cuestionable, quizá porque en pocas ocasiones el aborto espontáneo es consecuencia de la disminución del nivel de progesterona. Con base en un señalamiento reciente de que el parto prematuro en mujeres de alto riesgo disminuye con la aplicación intramuscular semanal de *17-hidroxiprogesterona* (DELALUTIN), se ha revalorado dicha indicación (Meis *et al.*, 2003).

Glándula mamaria. La glándula mamaria necesita estrógeno y progesterona para desarrollarse. En el embarazo, y en grado menor en la fase luteínica del ciclo menstrual, la progesterona, al actuar junto con el estrógeno, hace que proliferen los ácinos de las mamas. Al final del embarazo los ácinos se llenan de secreciones y el número de vasos de la glándula aumenta notablemente; sin embargo, sólo después de que en el parto disminuyen los niveles de estrógeno y progesterona, comienza la lactancia.

En el ciclo menstrual normal es muy pequeña la actividad mitótica en el epitelio mamario, en la fase folicular, para después alcanzar su máximo en la fase luteínica. Este perfil es causado por la progesterona que desencadena *una sola* ronda de actividad mitótica en el epitelio de la mama. A pesar de ello, tal efecto es transitorio y después de la exposición continua a la hormona, rápidamente se detiene el crecimiento y la proliferación de las células epiteliales. Como se describió en párrafos anteriores, la progesterona pudiera ser la causante del mayor peligro de cáncer mamario vinculado con el consumo de estrógenos-progestágenos en las posmenopáusicas (Anderson *et al.*, 2004; Rossouw *et al.*, 2002).

Efectos en el sistema nervioso central (SNC). Durante el ciclo menstrual normal cabe advertir en la etapa media un incremento de la temperatura basal corporal de aproximadamente 0.6ºC (1ºF), que guarda relación con la ovulación. Dicho incremento es causado por la progesterona, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que lo hace. La progesterona también incrementa la respuesta ventilatoria de los centros respiratorios al dióxido de carbono, y hace que disminuya P_{CO_2} arterial y alveolar en la fase luteínica del ciclo menstrual y durante el embarazo. La progesterona posee también actividades depresoras e hipnóticas en el SNC, y ello quizá explique señalamientos de somnolencia después de la administración de la hormona. Dicho efecto adverso posible puede ser anulado si se administra la progesterona a la hora de acostarse, e incluso para algunas mujeres estimula el sueño.

Efectos metabólicos. Los progestágenos poseen innumerables acciones metabólicas. La propia progesterona incrementa los niveles basales de insulina y el incremento de esta última después de ingerir carbohidratos, pero normalmente no altera la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, dicha tolerancia puede disminuir con la administración a largo plazo de progestágenos más potentes como el norgestrel. La progesterona estimula la actividad de lipoproteinlipasa y al parecer facilita el depósito de grasa. La progesterona y análogos

como MPA, según señalamientos, aumentan los niveles de LDL y no tienen efectos en los niveles de HDL séricos o incluso los disminuyen levemente. Los 19-norprogestágenos pueden tener efectos más intensos en los lípidos plasmáticos, por su actividad androgénica. En este sentido, los datos de un gran estudio prospectivo han señalado que MPA disminuye el incremento favorable de HDL causado por estrógenos conjugados durante la hormonoterapia de restitución en posmenopáusicas, pero no altera significativamente los efectos beneficiosos de los estrógenos para disminuir el nivel de LDL. A diferencia de lo mencionado, la progesterona micronizada no afecta significativamente los efectos beneficiosos de los estrógenos en los perfiles de HDL o LDL (Writing Group for the PEPI Trial, 1995). La progesterona también puede disminuir los efectos de la aldosterona en los túbulos renales y hacer que aminore la resorción de sodio que llega a intensificar la secreción de mineralocorticoides de la corteza suprarrenal.

Mecanismo de acción

Se conoce un solo gen que codifica dos isoformas del receptor de progesterona (PR): PR-A y PR-B. En PR-A no se detectan los primeros 164 aminoácidos de la terminación N identificados en PR-B; tal situación acaece por el uso de dos estimuladores en el gen PR, dependientes de estrógeno y que son diferentes (Giangrande y McDonnell, 1999). Las proporciones de las isoformas individuales varían con el tejido del aparato reproductor, la fase del desarrollo y los niveles hormonales. Los receptores A y B de progesterona poseen dominios de transactivación AF-1 y AF-2, pero PR-B más larga también contiene un dominio AF-3 adicional que contribuye a su actividad con especificidad celular y de "promotor". Los dominios de unión con ligandos de las dos isoformas de PR son idénticos, razón por la cual no hay diferencia en la unión con ligando. En el caso de no haber algún ligando aparece el receptor de progesterona en el núcleo en estado monomérico inactivo, ligado a proteínas del choque calórico ([*heat-shock protein*, HSP]-90, HSP-70 y p59). Las proteínas del choque calórico al unirse la progesterona se disocian y los receptores son fosforilados y más adelante forman dímeros (homodímeros y heterodímeros) que se ligan con enorme selectividad a los elementos de respuesta progesterónicos (*progesterone response elements*, PRE) situados en los genes "efectores" (Giangrande y McDonnell, 1999). La activación transcriptiva por parte de PR se da fundamentalmente *por medio de* reclutamiento de coactivadores como SRC-1, NcoA-1 o NcoA-2 (Collingwood *et al.*, 1999). Ocurrido lo anterior, el complejo de receptor-coactivador, facilita nuevas interacciones con más proteínas como CBP y p300 que poseen actividad de acetilasa de histona. La acetilación histónica origina remodelación de la cromatina, lo cual incrementa la posibilidad de acceso de proteínas transcriptivas generales que incluyen la polimerasa II de RNA al promotor "preescogido". Los antagonistas de progesterona también facilitan la dimerización del receptor y la unión con DNA, pero como ocurre con el receptor de estrógeno, la conformación del receptor unido al antagonista es distinta de la del receptor de progesterona unido a un agonista. Esta conformación diferente facilita la interacción del receptor de progesterona con los correpresores como NcoR/SMRT, que reclutan desacetilasa de histona. La desacetilación de histona incrementa la interacción del DNA con nucleosomas y se torna un "promotor blanco" que no es accesible para el aparato transcriptivo general.

Las actividades biológicas de los tipos A y B del receptor progesterónico son diferentes y dependen del gen "preescogido" en cuestión. En casi todas las células PR-B media las actividades estimuladoras de la progesterona; el tipo A del receptor de progesterona inhibe potentemente dicha acción de tipo B (Vegeto *et al.*, 1993) y también es un inhibidor transcriptivo de otros receptores de esteroides (McDonnell y Goldman, 1994). Los datos actuales sugieren que los coactivadores y los correpresores interactúan en forma diferencial con los tipos A y B de los receptores progesterónicos, es decir, el correpresor SMRT se liga más ávidamente al tipo A que al tipo B del receptor (Giangrande *et al.*, 2000) y ello pudiera explicar, al menos en parte, las actividades diferenciales de las dos isoformas. Las ratonas genoinactivadas sin el tipo A del receptor progesterónico son estériles, y en ellas hay deficiencias de la ovulación, de la formación de decidua y de la implantación. Algunos genes uterinos al parecer son regulados exclusivamente por el tipo A de PR que incluyen la calcitonina y la anfirregulina (Mulac-Jericevic *et al.*, 2000), y el efecto antiproliferativo de la progesterona en el endometrio estimulado por estrógeno se pierde en las ratonas sin el tipo A de receptor progesterónico. A diferencia de ello, estudios de genoinactivación sugieren que el tipo B de PR es el encargado en gran medida de mediar los efectos hormonales en la glándula mamaria (Mulac-Jericevic *et al.*, 2003).

Incluso en término de 3 min (Blackmore, 1999) se pueden identificar algunos efectos de la progesterona, como una mayor movilización de calcio en los espermatozoides, y tales efectos son causados por mecanismos no genómicos en que intervienen los receptores de progesterona en la membrana, producidos por el gen que codifica PR-A/PR-B (Losel *et al.*, 2004). No se ha valorado la importancia farmacológica de tales receptores en la membrana.

Absorción, biotransformación y excreción

La progesterona es objeto de un metabolismo rápido de primer paso, pero las dosis altas (100 a 200 mg) del preparado micronizado (PROMETRIUM) se distribuyen en el mercado para consumo oral. Es pequeña la biodisponibilidad absoluta de dichos preparados (Fotherby, 1996), pero a pesar de ello se obtienen niveles plasmáticos eficaces. La progesterona también se distribuye en solución oleosa inyectable, gel vaginal (CRINONE, PROCHIEVE) y un dispositivo intrauterino de liberación lenta (PROGESTASERT) con fin anticonceptivo.

Se cuenta con ésteres como el *caproato de hidroxiprogesterona* (HYALUTIN) y MPA (DEPO-PROVERA) para aplicación intramuscular y también se puede ingerir MPA (PROVERA, otros compuestos) y acetato de megestrol (MEGACE) gracias a la disminución del metabolismo en el hígado. Los esteroides 19-nor tienen actividad satisfactoria después de ingeridos, porque el sustituyente etinilo en C17 lentifica en grado importante el metabolismo en el hígado. Se cuenta con implantes y preparados de liberación lenta *(depot)* de progestágenos sintéticos en muchos países, para la liberación del fármaco en periodos muy largos (*véase* el apartado ulterior sobre anticonceptivos).

En el plasma la progesterona se une a la albúmina y a la globulina ligadora de corticosteroides, pero no se une apreciablemente a SHBG. Los compuestos 19-nor como la noretindrona, el norgestrel y el desogestrel se unen a SHBG y albúmina, y los ésteres como MPA lo hacen predo-

minantemente a la albúmina. La unión total de los compuestos sintéticos a las proteínas plasmáticas es intensa, del orden de 90% o más, pero las proteínas que intervienen muestran especificidad por cada compuesto.

La semivida de eliminación de la progesterona es de unos 5 min y la hormona es metabolizada fundamentalmente en el hígado hasta la forma de metabolitos hidroxilados y sus conjugados con sulfato y glucurónido, que son eliminados por la orina. Un metabolito importante específico de la progesterona es el pregnano-3α, 20α-diol; su nivel en la orina y en el plasma se utiliza como índice de la secreción endógena de progesterona. Los progestágenos sintéticos tienen semividas más largas, de unas 7 h en el caso de la noretindrona, 16 h para el norgestrel, 12 h para el gestodeno y 24 h en el caso de MPA. Según expertos, el metabolismo de los progestágenos sintéticos se hace más bien en el hígado, y su eliminación por lo común es por la orina en la forma de conjugados y diversos metabolitos polares, aunque no se ha definido el metabolismo con tanta precisión como en el caso de la progesterona.

Aplicaciones terapéuticas

Los dos usos más frecuentes de los progestágenos son como anticonceptivos, solos o con un estrógeno (*véase* más adelante en este capítulo) y en combinación con estrógeno como hormonoterapia de posmenopáusicas (*véase* antes en este capítulo).

Los progestágenos también se usan para combatir la amenorrea secundaria, metrorragias anormales en mujeres sin alteraciones orgánicas primarias (como fibromas o cáncer); como apoyo en la fase luteínica para combatir la infertilidad y también en el parto prematuro. Además de MPA en las situaciones anteriores, otros progestágenos orales son el acetato de noretindrona (AYGESTIN). En términos generales, los usos de los progestágenos ingeribles son extensiones de las acciones fisiológicas de la progesterona en el control neuroendocrino de la función ovárica y el endometrio.

La progesterona se utiliza con fin diagnóstico para evaluar la secreción de estrógeno y la reactividad del endometrio. Después de administrarla cinco a siete días a mujeres amenorreicas, surgirá expulsión de sangre por supresión si los estrógenos endógenos han estimulado el endometrio. Cabe recurrir a combinaciones de estrógenos y progestágenos para evaluar la reactividad del endometrio en amenorreicas.

Como ya fue descrito en este capítulo, los progestágenos son muy eficaces para disminuir la aparición de hiperplasia y carcinoma endometrial, causados por la acción de estrógenos no contrarrestada; si se utilizan en la situación anterior, al parecer surge con menor frecuencia expulsión irregular de sangre uterina, con la administración secuencial y no con la continua. Cuando se utilizan para disminuir la hiperplasia endometrial inducida por estrógeno, una estrategia racional sería la aplicación intrauterina local *por medio de* un dispositivo intrauterino (*intrauterine device,* IUD) que libere hormona y así se evitarán los efectos adversos (como perfiles desfavorables de lípidos e incidencia de cáncer mamario) propios de los progestágenos administrados por vía sistémica. Los progestágenos también se usan como paliativo contra las metástasis del carcinoma endometrial, pero la terapia complementaria después de cirugía no disminuye significativamente el número de fallecimientos por cáncer; el acetato de megestrol se usa como tratamiento de segunda línea en el cáncer mamario; también se ha utilizado para combatir la consunción que surge en el SIDA, como una de sus indicaciones no establecidas oficialmente.

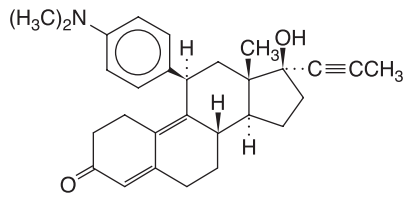
ANTIPROGESTÁGENOS Y MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA

En 1981 apareció el primer informe de la obtención de un antiprogestágeno, RU 38486 (conocido a menudo como RU-486) o *mifepristona;* este fármaco también se utilizó para la terminación del embarazo (Christin-Maitre *et al.,* 2000). Los antiprogestágenos también tienen otras aplicaciones posibles que incluyen su acción anticonceptiva, para inducir el parto y tratar leiomiomas uterinos, endometriosis, meningiomas y cáncer mamario (Spitz y Chwalisz, 2000).

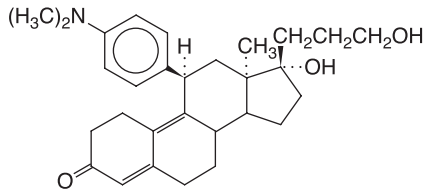
Mifepristona

Propiedades químicas. La mifepristona es un derivado de la noretindrona, un progestágeno 19-nor, que contiene un sustituyente dimetilaminofenol en la posición 11β. Compite eficazmente con la progesterona y los glucocorticoides para unirse con sus receptores respectivos. Se pensó en el comienzo que la mifepristona era un antiprogestágeno puro; tal acción constituye su actividad predominante en muchas situaciones, pero también posee moderada actividad agonista. Por tales razones, se le considera ahora como un modulador del receptor de progesterona (*progesterone-receptor modulator,* PRM) porque su actividad depende del contexto.

Se han sintetizado otros PRM y antagonistas puros de progesterona y muchos contienen un grupo 11β-aromático. Otro antiprogestágeno muy estudiado ha sido la *onapristona* (o ZK 98299), cuya estructura es similar a la de la mifepristona, pero contiene un sustituyente metilo en orientación 13α y no en 13β. Están en fase de estudio y experimentación otros moduladores del receptor de progesterona, más selectivos como el *asoprisnilo* (DeManno *et al.,* 2003). Las estructuras de la mifepristona y la onapristona son:



MIFEPRISTONA



ONAPRISTONA

Acciones farmacológicas. En presencia de los progestágenos la mifepristona actúa como un antagonista competitivo de ambos receptores de progesterona. A pesar de que dicho fármaco actúa más bien como antagonista *in vivo,* muestra moderada actividad agonista en algunas situaciones *in vivo* e *in vitro.* A diferencia de ello, al parecer la onapristona es un antagonista puro de progesterona *in vivo* e *in vitro.* Los complejos de ambos compuestos con el receptor progesterónico antagonizan las acciones de los complejos progesterona-PR y al parecer reclutan de manera preferente correpresores (Leonhardt y Edwards, 2002).

La mifepristona, si se administra en las etapas iniciales del embarazo, origina degradación decidual al bloquear los re-

ceptores progesterónicos del útero; se desprende entonces el blastocisto y con ello aminora la producción de hCG, lo cual a su vez hace que disminuya la secreción de progesterona por parte del cuerpo amarillo e intensifica todavía más el desprendimiento de la decidua. La disminución de la producción endógena de progesterona, junto con el bloqueo de sus receptores en el útero, aumenta los niveles de prostaglandina en dicha víscera y sensibiliza el miometrio para contraerse. La mifepristona también origina ablandamiento del cuello uterino, lo que facilita la expulsión del blastocisto desprendido.

La mifepristona retrasa o impide la ovulación según el momento y la vía de administración; los efectos se deben en gran medida a las acciones que posee en el hipotálamo y la hipófisis y no en los ovarios, aunque no se han dilucidado los mecanismos que intervienen.

Si se administra durante uno o varios días a la mitad o a finales de la fase luteínica, la mifepristona impide que surja el endometrio secretor, y produce menstruación. El bloqueo del receptor de progesterona en esa fecha es el equivalente farmacológico de la privación de progesterona, y en término de días comienza la expulsión de sangre que dura una a dos semanas después del tratamiento antiprogestogénico.

La mifepristona también se liga a los receptores de glucocorticoides y andrógeno y ejerce acciones contra uno y otros. Un efecto predominante en humanos es el bloqueo de la inhibición retroalimentaria que el cortisol ejerce en la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la hipófisis y con ello incrementa los niveles de corticotropina y esteroides suprarrenales en el plasma (*véase* cap. 59, comentario de los efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales). La onapristona también se liga a los receptores de glucocorticoides y andrógenos, pero su actividad contra los primeros es menor que la de mifepristona.

Absorción, biotransformación y excreción. La mifepristona es activa después de ingerida y su biodisponibilidad es satisfactoria. En término de horas se advierten los niveles plasmáticos máximos y el fármaco es eliminado lentamente con una semivida plasmática de 20 a 40 h. En el plasma se liga a una glucoproteína ácida α_1 que contribuye a su larga semivida. Los metabolitos son preferentemente los productos monodesmetilados y didesmetilados (que en opinión de expertos poseen actividad farmacológica), formados *a través de* reacciones catalizadas por CYP3A4 y, en menor magnitud, por compuestos hidroxilados. El metabolismo de la mifepristona se realiza en el hígado y pasa por la circulación enterohepática y los productos metabólicos se identifican predominantemente en las heces (Jang y Benet, 1997).

Usos y posibilidades terapéuticas. La mifepristona (MIFEPREX) en combinación con el *misoprostol* u otras prostaglandinas (*véase* más adelante en este capítulo), es un producto que se distribuye en clínica para terminar el embarazo en sus comienzos. Cuando se emplea para producir un aborto médico, se administra una prostaglandina 48 h después de administrar el antiprogestágeno para incrementar todavía más las contracciones miometriales y asegurar la expulsión del blastocisto desprendido. Se han utilizado la *sulprostona* intramuscular, el *gemeprost* intravaginal y el misoprostol por vía oral. El índice de buenos resultados con los regímenes en cuestión es mayor de 90% en mujeres con embarazo de 49 días o menos. El efecto adverso más intenso es la expulsión de sangre por vagina que muy a menudo dura ocho a 17 días pero rara vez (0.1% de las pacientes) tiene intensidad tal que obliga a transfundir sangre. Un porcentaje elevado de mujeres también han tenido dolor abdominal y cólicos uterinos, náuseas, vómitos y diarrea, por la prostaglandina. Las mujeres que reciben a largo plazo glucocorticoides no deben recibir mifepristona, por su actividad contra ellos, y el fármaco debe utilizarse con gran cautela en mujeres anémicas o que reciben anticoagulantes. Tampoco se utilizará sulprostona en mujeres mayores de 35 años con factores de riesgo cardiovascular porque puede surgir insuficiencia cardíaca (Christin-Maitre *et al.*, 2000).

Otros usos en investigación o posibles de la mifepristona que están en fase de estudio incluyen la inducción del parto después de óbito fetal o al final del tercer trimestre; como tratamiento de endometriosis, leiomiomas, cáncer mamario y meningiomas y como anticonceptivo después del coito o en fase luteínica (Spitz y Chwalisz, 2000). Un punto que ha generado preocupación sobre su empleo a largo plazo, es la posibilidad de que ejerza efectos estrogénicos no antagonizados, pero tal preocupación puede aplacarse si se cuenta más adelante con moduladores selectivos del receptor de progesterona.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los anticonceptivos orales constituyen algunos de los agentes más usados a nivel mundial, y ejercieron un impacto revolucionario en la sociedad en su totalidad. Por primera vez en la historia constituyeron medios cómodos, asequibles y totalmente fiables de anticoncepción para la planificación familiar y evitar embarazos no planeados.

Es importante analizar algunos puntos básicos antes de ocuparse de los aspectos farmacológicos de los anticonceptivos hormonales específicos: 1) en el comercio se dispone de agentes muy diversos con componentes, dosis y efectos adversos totalmente diferentes y que constituyen opciones terapéuticas reales; 2) además de su acción anticonceptiva brindan beneficios sustanciales para la salud; 3) dadas las diferencias en dosis y compuestos específicos utilizados, no conviene extrapolar de manera directa los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales, a la hormonoterapia de posmenopáusicas o *viceversa*. Los anticonceptivos orales son muy eficaces y tienen una incidencia pequeña de efectos adversos en casi todas las usuarias.

Historia. Al comenzar el siglo XX, diversos científicos europeos incluidos Beard, Prenant y Loeb plantearon el concepto de que las secreciones del cuerpo amarillo suprimían la ovulación durante el embarazo. Después el fisiólogo austriaco Haberlandt produjo esterilidad temporal en roedoras en 1927 al alimentarlas con extractos de ovario y placenta, un ejemplo nítido de anticoncepción oral. En 1937 Makepeace *et al*. demostraron que la progesterona pura bloqueaba la ovulación en conejas y Astwood y Fevold en 1939 detectaron un efecto similar en ratas.

En el decenio de 1950, Pincus, García y Rock observaron que la progesterona y los progestágenos 19-nor impedían la ovulación en las mujeres. Como aspecto irónico, el dato anterior surgió de sus intentos de tratar la infecundidad con progestágenos o combinaciones de estrógeno y progestágeno. Los datos iniciales indicaron que uno u otro fármaco bloqueaba eficazmente la ovulación en la mayor parte de las mujeres. Sin embargo, las preocupaciones respecto al cáncer y otros efectos adversos posibles de los estrógenos que ellos usaron (como el dietilestilbestrol) culminó en que usaran sólo progestágenos en sus estudios.

Uno de los compuestos utilizados fue el noretinodrel y las primeras remesas del compuesto estaban contaminadas con una pequeña cantidad de mestranol. Cuando se eliminó este último se observó que la administración del noretinodrel puro incrementaba la expulsión de gotas "en fase intermenstrual" y una inhibición de la ovulación menos constante y regular. De ese modo, reincorporaron al mestranol en la preparación y se utilizó tal combinación en el primer estudio a gran escala de anticonceptivos orales por combinación.

Los estudios hechos en mujeres en el decenio de 1950 en Puerto Rico y Haití confirmaron los buenos resultados prácticamente completos

de la combinación de noretinodrel-mestranol como anticonceptivo. A finales de 1959, la primera "píldora" aprobada por la FDA con fines anticonceptivos en Estados Unidos fue el ENOVID (noretinodrel y mestranol; no se le distribuye más en ese país). Después en 1962 aprobó el uso de ORTHONOVUM (noretindrona y mestranol). Para 1966 se disponía de innumerables preparados que utilizaban mestranol o etinilestradiol con un progestágeno 19-nor. En el decenio de 1960 se prepararon e introdujeron tanto la minipíldora a base de progestágeno solo, como compuestos inyectables de larga acción.

Millones de mujeres comenzaron a utilizar los anticonceptivos orales y en el decenio de 1970 comenzaron a aparecer señalamientos frecuentes de efectos adversos (Kols *et al.*, 1982). La identificación de que los efectos adversos dependían de la dosis y de que en forma sinérgica estrógenos y progestágenos inhibían la ovulación, permitieron que se disminuyeran las dosis y surgiera la segunda generación de anticonceptivos en dosis bajas. El uso cada vez mayor de preparados bifásicos y trifásicos en el decenio de 1980 permitió disminuir todavía más las dosis de esteroides; pudiera ser que las dosis usadas hoy sean las más bajas con las que se logra anticoncepción fiable. En el decenio de 1990 en Estados Unidos, después de ser usados en Europa, se pudo contar con la "tercera generación" de anticonceptivos orales que incluían progestágenos con menor actividad androgénica (como norgestimato [CYCLEN, ORTHO TRI-CYCLEN LO] y el desogestrel [DESOGEN]). También en Europa se pudo contar con productos que contenían gestodeno como progestágeno con menor actividad androgénica. Otro adelanto importante en el decenio de 1980 fue el conocimiento amplio de que los anticonceptivos orales brindaban diversos beneficios sustanciales en la salud. En fecha reciente se han distribuido diversas presentaciones y fórmulas anticonceptivas e incluyen ahora píldoras, inyecciones, con las que se tiene una protección anticonceptiva de uno o tres meses; parches cutáneos, implantes subcutáneos, anillos vaginales y dispositivos intrauterinos que liberan hormonas.

Tipos de anticonceptivos hormonales

Anticonceptivos orales por combinación. Los agentes más usados en Estados Unidos son los anticonceptivos orales por combinación que contienen un estrógeno y un progestágeno. Se ha considerado que su eficacia teórica es por lo regular de 99.9%. Los dos estrógenos utilizados son el etinilestradiol y el mestranol (el primero se utiliza con mayor frecuencia que el segundo); se usan algunos progestágenos y quizá a nivel mundial el más utilizado sea el levonorgestrel. Los progestágenos son compuestos 19-nor de la serie de estrano o gonano y cada uno posee grados diversos de actividades androgénicas, estrogénicas y antiestrogénicas que pudieran explicar algunos de sus efectos adversos. Los productos de obtención reciente son los compuestos como el desogestrel y el norgestimato y poseen menor actividad androgénica que otros compuestos 19-nor.

Los anticonceptivos orales por combinación se expenden en diversas presentaciones. Las píldoras monofásicas, bifásicas o trifásicas se expenden en sobres o envases para 21 días. En el caso de los agentes monofásicos, en cada píldora hay cantidades fijas de estrógeno y progestágeno, que deben ser ingeridas todos los días durante 21 días, y los siete días siguientes son un periodo de descanso farmacológico. (Prácticamente en todos los preparados que se expenden en envases de 28 días, las píldoras que corresponden a los últimos siete días contienen sólo ingredientes inertes.) Con los preparados bifásicos y trifásicos se tienen dos o tres píldoras diferentes que contienen cantidades variables de ingredientes activos que deben ser ingeridos en momentos diferentes en el ciclo de 21 días. Ello disminuye la cantidad total de esteroides administrados y se aproxima con mayor nitidez a las razones estrógeno-progestágeno que se observan durante el ciclo menstrual. Con los preparados en cuestión, por lo común hay expulsión de sangre menstrual como fenómeno predecible durante el periodo de descanso de siete días, cada mes. En 2003 en Estados Unidos la FDA aprobó una combinación de norgestrel y etinilestradiol (SEASONALE) que si se le ingería continuamente durante 84 días, seguida por siete días de tabletas placebo, disminuía la expulsión de sangre menstrual a una vez cada 13 semanas. Otras opciones incluyen un preparado inyectable de medroxiprogesterona-cipionato de estradiol, que se aplica una vez al mes (LUNELLE) y etinilestradiol-*norelgestromina*, en parche (metabolito activo del norgestimato) (ORTHO EVRA) que se aplica cada semana y otro anillo vaginal flexible a base de etinilestradiol-*etonogestrel* (metabolito activo del desogestrel) (NUVARING) que se utiliza durante tres semanas (después de la abstención o supresión durante una semana que ocasiona la expulsión de sangre menstrual).

El contenido estrogénico de los preparados actuales varía de 20 a 50 μg; la mayor parte contiene 30 a 35 μg. Se conoce por lo común a los preparados que contienen 35 μg o menos de un estrógeno, como píldoras en "dosis bajas" o "modernas". La dosis del progestágeno es más variable porque existen diferencias en la potencia de los compuestos usados. Por ejemplo, las píldoras monofásicas que se distribuyen en Estados Unidos contienen 0.4 a 1 mg de noretindrona, 0.1 a 0.15 mg de levonorgestrel, 0.3 a 0.5 mg de norgestrel, 1 mg de diacetato de etinodiol, 0.25 mg de norgestimato y 0.15 mg de desogestrel, con límites de dosis levemente diferentes en los preparados bifásicos y trifásicos. A diferencia de ello, casi todos los preparados de la primera generación (aproximadamente de 1966) contenían 50 a 100 μg de un estrógeno y 2 a 10 mg de un progestágeno. Las grandes diferencias comentadas en las dosis complican la extrapolación de datos de los primeros estudios epidemiológicos sobre los efectos adversos de los anticonceptivos en "dosis altas" a los preparados de "dosis bajas" usados en la actualidad.

Anticonceptivos a base de progestágeno solo. Algunos agentes se distribuyen con fin anticonceptivo y poseen sólo progestágeno. Son levemente menos eficaces que los productos por combinación y hay señalamientos de eficacia teórica de 99%. Los preparados específicos incluyen la "minipíldora"; dosis bajas de progestágenos (p. ej., 350 μg de noretindrona [NOR-QD, MICRONOR] o 75 μg de norgestrel [OVRETTE]) que se ingieren todos los días sin interrupción; los implantes subdérmicos de 216 mg de norgestrel (NORPLANT II, JADELLE) para liberación lenta y acción anticonceptiva a largo plazo (incluso cinco años) y suspensiones cristalinas del acetato de medroxiprogesterona (DEPO-PROVERA) para la inyección intramuscular en dosis de 150 mg, con que se logra anticoncepción eficaz durante tres meses.

Se dispone de un dispositivo intrauterino (PROGESTASERT) que libera cantidades pequeñas de progesterona localmente para su colocación cada año. Su eficacia, según análisis, es del 97 al 98% y su acción anticonceptiva quizá dependa de los efectos locales en el endometrio. Otro dispositivo intrauterino (MIRENA) libera levonorgestrel incluso cinco años; en algunas mujeres inhibe la ovulación, pero se piensa que actúa más bien por la generación de efectos locales.

Anticonceptivos de emergencia para después del coito. Alguna vez se utilizaron dosis altas de dietilestilbestrol y otros estrógenos como método anticonceptivo después del coito (la "píldora para la mañana siguiente") pero nunca recibieron aprobación de la FDA en Estados Unidos para tal

indicación. El organismo en cuestión ha aprobado dos preparados para la anticoncepción después del coito. PLAN-B incluye dos dosis de la "minipíldora" (0.75 mg de levonorgestrel por píldora) por un lapso de 12 h entre una y otra. PREVEN incluye dos dosis de dos píldoras de un anticonceptivo en dosis altas (0.25 mg de levonorgestrel y 0.05 mg de etinilestradiol por píldora) separadas por 12 h; se conoce a este método a veces como de "Yuzpe" en honor del médico canadiense que promovió su empleo. La FDA también ha señalado otros productos de composición igual o muy semejante, como fármacos seguros y eficaces para utilizar como píldoras anticonceptivas de emergencia.

La mujer debe ingerir la primera dosis de los preparados en cuestión en cualquier momento en término de 72 h del coito, y 12 h después, ingerir la segunda dosis. Dicho tratamiento disminuye aproximadamente 60% el riesgo de embarazo después del coito no protegido en el caso del método Yuzpe y 80% en el de levonorgestrel solo. Con uno y otro preparados, al parecer la eficacia aumenta cuanto más pronto se ingieran las píldoras después del coito (Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation, 1998).

Mecanismo de acción

Anticonceptivos orales en combinación. Los anticonceptivos de esta categoría actúan al evitar la ovulación (Lobo y Stanczyk, 1994). Las mediciones directas de los niveles de hormonas plasmáticas indican que los de LH y FSH quedan suprimidos; no aparece el incremento potente mesocíclico de LH y disminuyen las concentraciones endógenas de esteroides y no se produce la ovulación. A pesar de que se puede demostrar que cada componente solo ejerce sus efectos en algunas situaciones, la combinación disminuye en forma sinérgica los niveles de gonadotropina plasmática y suprime la ovulación de manera más constante que cualesquiera de los dos productos solos.

Ante las múltiples acciones de los estrógenos y progestágenos en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario durante el ciclo menstrual, y la eficacia extraordinaria de dichos agentes, es probable que algunos efectos contribuyan al bloqueo de la ovulación.

Las acciones de los esteroides en el hipotálamo intervienen importantemente en los mecanismos de acción de los anticonceptivos orales. La progesterona disminuye claramente la frecuencia de pulsos de GnRH. Dado que es esencial para la ovulación que los pulsos de LH se produzcan con una frecuencia precisa, dicho efecto progesterónico posiblemente intervenga de manera decisiva en la acción anticonceptiva de tales agentes. En monas y mujeres con ciclos menstruales normales, los estrógenos no alteran la frecuencia del generador de pulsos. Sin embargo, si transcurrió mucho tiempo sin que se produjera el ciclo menstrual (como el caso de monas a las que se extirpó el ovario o posmenopáusicas mujeres; Hotchkiss y Knobil, 1994), los estrógenos disminuyen extraordinariamente la frecuencia con que emite pulsos el generador y la progesterona intensifica tal efecto. En teoría, el efecto referido de los estrógenos en el hipotálamo podría intervenir cuando se usan los anticonceptivos orales por largos periodos.

Por todo lo expuesto, es posible que múltiples efectos de los componentes estrogénico y progesterogénico en la hipófisis contribuyan a la acción anticonceptiva después de ingeridos. Al parecer, los anticonceptivos orales disminuyen la reactividad de la hipófisis a GnRH. Los estrógenos también suprimen la liberación de FSH desde la hipófisis durante la fase folicular del ciclo menstrual, y dicho efecto al parecer contribuye a que no se desarrollen folículos en mujeres que consumen los anticonceptivos. Desde el punto de vista farmacológico, el componente progesterogénico también puede inhibir el incremento mesocíclico de LH inducido por estrógenos. Otros efectos contribuyen menos a la eficacia extraordinaria de los anticonceptivos orales. Elementos como el tránsito de los espermatozoides, el óvulo y el huevo fecundado son importantes para que se establezca el embarazo, y es posible que los esteroides modifiquen el transporte en la trompa de Falopio. En el cuello uterino, los efectos de los progestágenos probablemente sean hacer que el moco sea espeso y viscoso para disminuir la penetración de espermatozoides, y en el endometrio generar un estado que sea refractario a la implantación del huevo. A pesar de todo, es difícil cuantificar las contribuciones de esos efectos, porque los fármacos bloquean con enorme eficacia la ovulación.

Anticonceptivos a base de progestágenos solos. Las píldoras que contienen sólo progestágenos y los implantes de levonorgestrel son muy eficaces, pero bloquean la ovulación solamente en 60 a 80% de los ciclos. Según se piensa, su eficacia depende en gran medida del espesamiento del moco cervical, lo cual disminuye la penetración de espermatozoides, y de alteraciones del endometrio que entorpecen la implantación; dichos efectos locales explicarían la eficacia de los dispositivos intrauterinos que liberan progestágenos. Según expertos, las inyecciones de liberación prolongada de MPA *(depot)* ejercen efectos similares, pero con ellas los niveles plasmáticos del fármaco son lo suficientemente altos para evitar la ovulación prácticamente en todas las mujeres, tal vez al disminuir la frecuencia de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina.

Píldoras anticonceptivas de emergencia. Es posible que mecanismos diversos contribuyan a la eficacia de dichos agentes, pero se desconocen sus contribuciones exactas (Glasier, 1997). Algunos estudios han señalado que inhiben o retrasan la ovulación, pero entre los mecanismos adicionales que supuestamente intervienen están las alteraciones en la receptividad del implante por parte del endometrio; interferencia en funciones del cuerpo amarillo que conserva el embarazo; generación de moco cervical que disminuye la penetración de espermatozoides; alteraciones en el transporte de espermatozoides, óvulo o embrión, por las trompas, o efectos en la fecundación. Sin embargo, los anticonceptivos de emergencia no interrumpen el embarazo después que hubo implantación del huevo.

Efectos adversos

Anticonceptivos orales por combinación. Poco después de que comenzó el uso de dichos anticonceptivos empezaron a surgir señalamientos de efectos adversos por su empleo. Muchos de ellos, según se supo, dependían de la dosis; se elaboraron entonces preparados de dosis bajas como los que se emplean hoy día. Los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales originales pertenecen a varias categorías importantes: efectos cardiovasculares que incluyen hipertensión, infarto del miocardio, accidente hemorrágico o isquémico y trombosis y embolia venosa; cánceres de mama, hepatocelular y cervicouterino y diversos efectos endocrinos

y metabólicos. El consenso actual es que los preparados de dosis bajas imponen mínimos riesgos a la salud de mujeres que no tienen factores predisponentes de riesgo, y los fármacos en cuestión también pueden tener efectos beneficiosos en la salud femenina (Burkman *et al.*, 2004).

Efectos en aparato cardiovascular. El dilema de los efectos adversos en el aparato cardiovascular ha sido examinado de nuevo en el caso de los anticonceptivos orales recientes, en dosis bajas (Sherif, 1999; Burkman *et al.*, 2004). En el caso de mujeres que no fuman y que no tienen otros factores de peligro como hipertensión o diabetes, no se observa incremento significativo alguno en el riesgo de infarto del miocardio o accidente cerebrovascular. Se observa un incremento de 28% en el riesgo relativo de tromboembolia venosa, pero el incremento absoluto calculado es pequeñísimo, porque lo es la incidencia de tales trastornos en mujeres sin otros factores predisponentes (p. ej., la mitad, en promedio, de los que se vinculan con el riesgo de tromboembolia venosa en embarazadas). A pesar de ello, tal riesgo aumenta significativamente en mujeres que fuman o que poseen otros factores que predisponen a la trombosis o a la tromboembolia (Castelli, 1999). Los primeros anticonceptivos orales por combinación en dosis altas originaban hipertensión en 4 a 5% de mujeres normotensas y el mismo fenómeno en 10 a 15% de quienes tenían dicho problema desde antes. La incidencia mencionada es mucho menor con los nuevos preparados en dosis bajas, y muchos de los cambios notificados en la tensión arterial no son significativos. El riesgo del aparato cardiovascular, propio del uso de anticonceptivos orales, al parecer no persiste una vez que se interrumpe su consumo. Como fue destacado, los estrógenos incrementan HDL sérica y disminuyen los niveles de LDL y los progestágenos tienden a mostrar el efecto contrario. En estudios recientes de varios preparados en dosis bajas no se detectaron cambios significativos en los perfiles de colesterol o lipoproteínas séricas totales, aunque se han notificado incrementos leves en el de triglicéridos.

Cáncer. Ante los efectos estimulantes del crecimiento por parte de los estrógenos, desde hace mucho ha habido una preocupación de que los anticonceptivos orales pudieran incrementar la incidencia de cánceres de endometrio, cervicouterino, ovárico, mamario y de otro tipo. Las preocupaciones se intensificaron más a finales de 1960 al surgir notificaciones de cambios endometriales causados por anticonceptivos orales "secuenciales", y desde esa fecha fueron retirados del mercado en Estados Unidos. Sin embargo, se sabe que ahora que *no hay* un vínculo amplio entre los anticonceptivos y el cáncer (Westhoff, 1999; Burkman *et al.*, 2004).

Datos epidemiológicos recientes sugieren que los anticonceptivos en combinación (orales) pueden agravar el riesgo de cáncer cervicouterino, unas dos veces, pero sólo en mujeres que los utilizan por más de cinco años y que tienen de manera persistente infección por virus de papiloma humano (Moodley, 2004).

Ha habido señalamientos de aumento en la incidencia de adenoma hepático y carcinoma hepatocelular en mujeres que consumen anticonceptivos. Las estimaciones actuales indican que después de cuatro a ocho años de uso de tales fármacos, casi se duplica el peligro de cáncer de hígado. Sin embargo, son cánceres infrecuentes y es pequeño el incremento absoluto.

La preocupación mayor en la actualidad respecto a los efectos carcinógenos de los anticonceptivos orales se centra en el cáncer mamario. Innumerables estudios se han ocupado de este problema y ha surgido un perfil general que luego será expuesto. El riesgo de cáncer mamario en mujeres en edad de reproducción es pequeñísimo y quienes actualmente usan los anticonceptivos, dentro del grupo mencionado, tienen sólo un incremento pequeñísimo del riesgo relativo, que va de 1.1 a 1.2, según otras variables. Dicho incremento pequeño no modifica sustancialmente la duración del uso, la dosis o el tipo de componentes, la edad en que se comenzó a usar el anticonceptivo o la paridad. Como dato importante, 10 años después de interrumpir el consumo de anticonceptivos orales no se ha advertido diferencia alguna en la incidencia de cáncer mamario entre mujeres que los usaron y las que los usan en la actualidad. Además, los cánceres mamarios diagnosticados en aquellas que nunca han consumido anticonceptivos muy probablemente se localicen de modo predominante sólo en dicha glándula, y sean más fáciles de tratar; es decir, existe menor posibilidad de que se propaguen a otros sitios (Westhoff, 1999). Por lo comentado, en forma global no hay una diferencia significativa en el riesgo acumulado de cáncer mamario entre las mujeres que siempre han consumido anticonceptivos y las que nunca lo han hecho.

Los anticonceptivos por combinación *no* incrementan la incidencia de cáncer endometrial sino que en realidad *disminuyen* 50% su incidencia, situación que persiste 15 años después de interrumpir el consumo de las píldoras. Según expertos, ello se debe a la inclusión de un progestágeno que se opone a la proliferación inducida por estrógeno, durante todo el ciclo de 21 días de administración. Los agentes mencionados disminuyen también la incidencia de cáncer ovárico, y la menor estimulación del ovario por parte de las gonadotropinas sienta la base lógica de tal efecto. Se han acumulado datos de que el consumo de anticonceptivos orales disminuye el riesgo de cáncer colorrectal (Fernandez *et al.*, 2001).

Efectos metabólicos y endocrinos. Los efectos de los esteroides sexuales en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina son complejos (Godsland, 1996), y pueden diferir entre uno y otro agentes de la misma clase (como los progestágenos 19-nor). Los estudios iniciales con anticonceptivos orales en dosis altas por lo común señalaron perturbación de la tolerancia a la glucosa, como se demostró por incrementos en los niveles de dicho carbohidrato y de la insulina con el sujeto en ayunas, y las respuestas a la estimulación con glucosa. Dichos efectos han disminuido conforme se disminuyen las dosis de esteroides; los anticonceptivos actuales en combinación y en dosis bajas pueden inclusive mejorar la sensibilidad a la insulina. En forma semejante, los progestágenos en dosis altas incluidos en los anticonceptivos originales elevaban los niveles de LDL y disminuían los de HDL, pero los preparados actuales de dosis bajas no originan perfiles desfavorables de lípidos (Sherif, 1999). En forma periódica han surgido notificaciones de que los anticonceptivos orales incrementan la incidencia de vesiculopatías, pero al parecer tal efecto es débil y se concentra en mujeres que los usan o que los han utilizado por largo tiempo (Burkman, 2004).

El componente estrogénico de los anticonceptivos orales puede intensificar la síntesis de diversas proteínas del suero, por el hígado, incluidas las que se ligan a hormonas tiroideas, glucocorticoides y esteroides sexuales. Los mecanismos de retroalimentación fisiológica por lo común ajustan la síntesis hormonal para que se conserven los niveles normales de hormonas "libres", pero los cambios en cuestión pueden afectar la interpretación de las pruebas de función endocrina que miden los niveles *totales* de hormonas en plasma, y obligan a veces a hacer ajustes de dosis en personas que reciben hormona tiroidea como forma de restitución.

La cantidad de etinilestradiol que está presente en los anticonceptivos orales al parecer origina un incremento (que depende de la dosis) de varios factores séricos que intensifican la coagulación. Sin embargo, en mujeres sanas que no fuman se advierte también un aumento en la actividad fibrinolítica que ejerce un efecto contrario, de tal modo que de manera global surge un efecto mínimo en el equilibrio hemostático. No obstante, en fumadoras dicho efecto compensatorio disminuye, y puede "desplazar" el perfil hemostático y orientarlo hacia un cuadro de hipercoagulabiliad (Fruzzetti, 1999).

Efectos diversos. En algunas mujeres aparecen náuseas, edema y cefalea leve y las migrañas más intensas pueden ser desencadenadas por los anticonceptivos orales, en una fracción más pequeña de pacientes. Algunas pueden mostrar expulsión de gotas de sangre intermenstrual

durante el ciclo de 21 días cuando ingieren píldoras "activas". A veces no se produce la hemorragia por supresión en una fracción pequeña de mujeres durante el periodo de siete días "sin medicamento activo", lo cual causa confusión respecto a la posibilidad de un embarazo. Se piensa que el acné y el hirsutismo son mediados por la actividad androgénica de los progestágenos 19-nor.

Anticonceptivos sólo a base de progestágenos. Los efectos adversos más frecuentes son los episodios de expulsión irregular e impredecible de gotas de sangre y la expulsión intermenstrual de la misma, y la principal razón por la que las mujeres interrumpen el empleo de los tres tipos de anticonceptivos que tienen sólo progestágeno. Con el paso del tiempo disminuye la incidencia de estos episodios sangrantes, en particular con los preparados de larga acción y después de un año más de empleo se torna común la amenorrea.

No hay datos de que las minipíldoras que tienen sólo progestágenos incrementen la frecuencia de trastornos tromboembólicos que, según expertos, depende del componente estrogénico de las combinaciones; la tensión arterial al parecer no aumenta y no se observan náuseas ni adolorimientos de los senos. El acné puede ser un problema, no obstante, por la actividad androgénica de los preparados que contienen noretindrona. Estos últimos pueden ser atractivos para mujeres que amamantan a su hijo porque no disminuyen el volumen de leche como lo hacen los productos que contienen estrógenos.

Además de las irregularidades en la expulsión de sangre, la cefalea es el efecto adverso más señalado por emplear los preparados de MPA de liberación lenta *(depot)* (acetato de medroxiprogesterona). También se han señalado cambios en el ánimo y en el peso corporal, pero no publicado estudios clínicos comparativos al respecto. Un hecho más preocupante es que muchos estudios han detectado disminuciones en los niveles de HDL e incremento en los de LDL y han surgido algunos señalamientos de disminución de la densidad de hueso. El anticonceptivo inyectable Depot MPA contiene información en el marbete de que aumenta el riesgo de osteoporosis. Los efectos mencionados pueden depender de un menor nivel de estrógenos porque la MPA en su forma de liberación lenta *(depot)* es particularmente eficaz para disminuir los niveles de gonadotropina. En innumerables estudios en mujeres que recibieron MPA no se han detectado incrementos en la frecuencia de cánceres de mama o endometrio, cervicouterino u ovárico (Westhoff, 2003). Ante el tiempo necesario para la eliminación completa del fármaco, el efecto anticonceptivo del mismo puede persistir seis a 12 meses después de la última inyección.

Los implantes de noretindrona pueden acompañarse de infección, irritación local, dolor en el sitio de colocación y en raras ocasiones expulsión del material insertado. Hay datos de casos de cefalea, incremento ponderal y cambios del ánimo; en algunas mujeres surge acné. Se han hecho diversos estudios metabólicos con NORPLANT (no se le distribuye ya en Estados Unidos); en muchos casos se han observado solamente cambios mínimos en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. En mujeres que desean embarazarse, la ovulación sucede muy poco después de extraer el implante y llega a 50% a los tres meses y prácticamente a 90% en término de un año.

Anticonceptivos de emergencia. Las náuseas y los vómitos son los principales efectos adversos y su incidencia es de 50 y 20%, respectivamente, en el caso de productos de estrógeno-levonorgestrel en combinación y de 23 y 6%, con el uso del levonorgestrel solo (Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation, 1998). En el caso del régimen por combinación no se han señalado cambios en los factores de coagulación, pero con base en la preocupación que ha surgido por los anticonceptivos combinados, habría que considerar el uso del levonorgestrel solo en mujeres fumadoras o que tienen antecedentes de hipercoagulación sanguínea. Los *anticonceptivos de emergencia están contraindicados en el caso de que se confirme la existencia del embarazo.*

Contraindicaciones

El empleo de los anticonceptivos orales actuales se considera, en términos generales, inocuo para muchas mujeres sanas, pero *tales agentes contribuyen a veces a la incidencia y la gravedad de algunas enfermedades si coexisten con otros factores de riesgo*. Por todo lo anterior se considera que los cuadros siguientes son contraindicaciones absolutas para usar los anticonceptivos por combinación: la presencia o el antecedente de enfermedad tromboembólica, enfermedad cerebrovascular, infarto del miocardio, arteriopatía coronaria o hiperlipidemia congénita; carcinoma identificado o sospechado de la mama; carcinoma del aparato reproductor de la mujer u otras neoplasias que dependen o reaccionan a hormonas; expulsión anormal no diagnosticada de sangre por vagina; embarazo identificado o sospechado y tumores pasados o presentes del hígado o perturbaciones de la función de tal glándula. *El peligro de efectos adversos graves en el aparato cardiovascular es particularmente notable en mujeres mayores de 35 años que fuman con exageración* (más de 15 cigarrillos al día); en tales pacientes están contraindicados incluso los anticonceptivos orales en dosis bajas.

Otros cuadros patológicos constituyen contraindicaciones relativas y hay que revisarlos en forma individual en cada mujer; comprenden migrañas, hipertensión, diabetes mellitus, ictericia obstructiva del embarazo o uso previo de anticonceptivos orales y vesiculopatías. Si se planea alguna operación anticipadamente muchos médicos recomiendan interrumpir el consumo de los anticonceptivos varias semanas o un mes para llevar al mínimo la posibilidad de tromboembolia después de la cirugía. Los agentes en cuestión deben utilizarse con cuidado en mujeres que en embarazos anteriores mostraron diabetes gestacional o tienen fibromas uterinos y en tales casos se utilizarán píldoras con bajas dosis.

Los anticonceptivos que tienen sólo progestágenos están contraindicados si la mujer expulsa sangre por la vagina como un cuadro no diagnosticado, en hepatopatías benignas o cancerosas o con cáncer mamario diagnosticado o sospechado. El acetato de medroxiprogesterona de liberación lenta *(depot)* y los insertos de levonorgestrel están contraindicados en mujeres con el antecedente o la predisposición de tromboflebitis o trastornos tromboembólicos.

Selección de los anticonceptivos

Muchos preparados muestran diferencias sustanciales en sus dosis y componentes específicos, y brindan la opción de escoger el que mejor se adapta a cada mujer. El tratamiento debe comenzar, en términos generales, con preparados que contengan la dosis mínima de esteroides con los que se obtenga protección anticonceptiva eficaz; constituye la píldora típica que tiene 30 a 35 μg de estrógeno, pero los preparados con 20 μg pueden ser adecuados para mujeres que pesan menos o que tienen más de 40 años y síntomas perimenopáusicos, en tanto que a veces se necesita para mujeres con mayor peso un preparado que contenga 50 μg de estrógeno. A veces surge la expulsión de sangre intermenstrual si la proporción estrógeno:progestágenos es demasiado baja, para producir endometrio estable, situación que se puede evitar al usar una píldora con una proporción mayor.

En mujeres en quienes están contraindicados o no son convenientes los estrógenos, la opción pudieran ser los anticonceptivos que tienen sólo progestágeno. La minipíldora con tal característica puede mejorar la eficacia en tales poblaciones de mujeres (que amamantan o que tienen más de 40 años, en quienes puede disminuir la fecundidad).

Otro aspecto por considerar es la administración concomitante de fármacos que pueden intensificar el metabolismo de los estrógenos (como *rifampina*, barbitúricos y *fenilhidantoína*) o disminuir su reci-

clado enterohepático (p. ej., las tetraciclinas y la *ampicilina* disminuyen el número de bacterias intestinales que producen las enzimas necesarias para la hidrólisis y la recaptación de metabolitos conjugados). En las situaciones mencionadas, una píldora de dosis pequeña quizá *no* tenga eficacia de 99.9%, y ello se debe al incremento del metabolismo de esteroides.

La selección del preparado puede recibir la influencia de factores como el componente de progestágenos 19-nor específicos, pues él puede tener grados variables de actividad androgénica o de otro tipo. La actividad del componente puede contribuir a efectos adversos como incremento ponderal, acné, por las mayores secreciones de las glándulas sebáceas, y perfiles desfavorables de lipoproteínas. Los efectos adversos en cuestión por lo común son menores con los nuevos anticonceptivos en dosis bajas, pero las mujeres de esa categoría que muestran los efectos en cuestión benefician a veces del cambio a preparados que contienen un progestágeno con menor actividad androgénica. De los progestágenos que suelen estar presentes en los anticonceptivos orales por lo común se considera que el norgestrel es el que tiene la mayor actividad androgénica; tienen actividad moderada en este renglón noretindrona y acetato de etinodiol y los que menor actividad poseen en este sentido son desogestrel, norgestimato y drospirenona.

En Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso de un anticonceptivo oral por combinación, en dosis bajas y trifásico (ORTHO TRI-CYCLEN) que contiene etinilestradiol y norgestimato para tratar el acné vulgar moderada. También son eficaces preparados similares (DEMULEN 1/35, DESOGEN, otros compuestos). El mecanismo por el que actúa al parecer es la disminución en los niveles de testosterona plasmática libre, al aumentar SHBG en plasma, porque no cambian los niveles totales de testosterona (Redmond *et al.*, 1997).

En resumen, en lo que toca a una mujer en particular, la eficacia y los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales pueden variar notablemente de un preparado a otro. Se cuenta con diversos fármacos de este tipo para antagonizar el surgimiento de efectos adversos y mejorar la tolerancia de la mujer, en términos de componentes específicos y vías de administración, sin disminuir la eficacia anticonceptiva.

Beneficios para la salud además de la acción anticonceptiva

Suele aceptarse que los anticonceptivos en combinación brindan notables efectos a la salud, que se vinculan con su acción anticonceptiva. Los productos orales aminoran significativamente la incidencia de cánceres ovárico y endometrial en término de seis meses de utilizarlos, y después de dos años de uso la incidencia disminuye 50%. Las inyecciones de MPA de liberación lenta pueden disminuir de manera muy sustancial la incidencia de cáncer uterino. Además, dicho efecto protector persiste incluso 15 años después de interrumpir su consumo. Dichos agentes también disminuyen la incidencia de quistes ováricos y enfermedad fibroquística benigna de la mama.

Los anticonceptivos orales generan sus mayores beneficios en la menstruación de cualquier mujer; entre ellos están la menstruación más regular, disminución de la expulsión de sangre menstrual y con ellos deficiencia ferropénica y disminución de la frecuencia de dismenorrea. También hay una menor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica y embarazos ectópicos y se puede aplacar la endometriosis. Algunas mujeres pueden obtener tales beneficios con los anticonceptivos que tienen sólo progestágeno. Hay datos que sugieren que MPA puede mejorar los parámetros hematológicos de mujeres con enfermedad drepanocítica (Cullins, 1996).

Se ha llegado a un consenso de que los anticonceptivos por combinación pueden evitar miles de fallecimientos, episodios de diversas enfermedades y número de hospitalizaciones. Desde una perspectiva puramente estadística, la regulación de la fecundidad por la acción de dichos productos es sustancialmente más segura que el embarazo o el parto para muchas mujeres, incluso si no se consideran los beneficios adicionales que para la salud tienen tales agentes.

RESUMEN CLÍNICO

En la actualidad los estrógenos se usan muy a menudo para combatir las perturbaciones vasomotoras (“bochornos”) en posmenopáusicas. Otros beneficios importantes son la mejoría de los efectos de la atrofia urogenital, una menor incidencia de cáncer de colon y prevención de la pérdida ósea. Los estrógenos muestran eficacia probada para evitar fracturas de huesos en todos los sitios en mujeres normales, a pesar de que cuando se les usa solamente para tal finalidad no deben considerarse como agentes de primera línea, ante la posibilidad de efectos adversos como serían cáncer de mama, accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria (*coronary heart disease,* CHD). Es importante *no* utilizar estrógenos para el tratamiento o la prevención de CHD u otras enfermedades cardiovasculares o para evitar enfermedades neurodegenerativas. Se cuenta con preparados diversos que incluyen presentaciones oral, transdérmica y vaginal. *Sea cual sea el fármaco o fármacos específicos escogidos, en el tratamiento se usarán las dosis y duración mínima para obtener el punto terapéutico final buscado.*

En posmenopáusicas con el útero intacto se incluye un progestágeno para evitar el cáncer endometrial. En Estados Unidos se usa a menudo el acetato de medroxiprogesterona y se dispone de progesterona micronizada; también se usan a menudo la noretindrona y el norgestrel/levonorgestrel. Dado que los progestágenos pueden contribuir a la aparición de efectos adversos, en particular cáncer mamario y CHD, a las mujeres sin útero se les administra sólo estrógeno. Los usos más frecuentes de los progestágenos son hormonoterapia en posmenopausia y como método anticonceptivo.

El tamoxifén, modulador selectivo de receptores de estrógeno o SERM, se utiliza ampliamente como complemento del tratamiento del cáncer mamario y como profilaxia de la enfermedad de mujeres de alto riesgo, pero la terapia debe limitarse sólo a cinco años. El fármaco tiene su mayor eficacia en el tratamiento de la enfermedad que tiene receptores de estrógeno, y entre sus efectos adversos están bochornos, aumento del número de coágulos de sangre, y cáncer uterino. El raloxifén, otro SERM, se utiliza para evitar la osteoporosis y disminuye la incidencia de fracturas vertebrales en posmenopáusicas. Dicho fármaco no agrava el peligro de cáncer uterino, pero intensifica la incidencia de fenómenos tromboembólicos y bochornos.

El fulvestrant, un antagonista puro de estrógeno, también se utiliza para tratar el cáncer mamario, especialmente en mujeres que se han tornado refractarias al tamoxifén. El clomifeno, otro antagonista de estrógeno, se utiliza para tratar la infertilidad en mujeres anovulatorias. Los dos compuestos pueden originar bochornos.

Los inhibidores de aromatasa que incluyen letrozol, anastrozol y exemestano son muy eficaces también como complementos en el tratamiento del cáncer mamario y está en fase de estudio su uso profiláctico. Entre los efectos adversos están bochornos; todavía no se han dilucidado los efectos posibles que a largo plazo tiene el uso de estos agentes en la osteoporosis y las fracturas óseas.

La mifepristona se utiliza en terapéutica como antiprogestágeno, en casos de aborto clínico y para tal objetivo se la administra con una prostaglandina.

Los estrógenos y los progestágenos se utilizan ampliamente en la forma de "combinaciones" anticonceptivas y su eficacia es de 99% para evitar la ovulación. La presentación más común de las combinaciones es la oral, aunque también se cuenta con preparados transdérmicos, inyecciones para aplicar una vez al mes y anillos vaginales. Suelen utilizarse etinilestradiol (o mestranol) o esteroides 19-nor como norgestrel/levonorgestrel, noretindrona y otros progestágenos sintéticos. El principal punto de preocupación que se tiene con tales agentes es el riesgo de accidente cerebrovascular u otros trastornos tromboembólicos; en consecuencia, no se les usará en mujeres mayores de 35 años que fuman y tienen otros factores de riesgo (como hipertensión) de enfermedad cardiovascular.

Se dispone sólo de unos cuantos anticonceptivos que tienen únicamente progestágeno, incluidos píldoras de dosis bajas, inyecciones de larga acción (p. ej., tres meses) *(depot)* e implante subdérmico (no se distribuyen en Estados Unidos). Los agentes mencionados también son muy eficaces y poseen diversas acciones que incluyen disminución en la frecuencia de ovulación, y efectos en el moco cervical, transporte del óvulo e implantación. También pueden utilizarse en mujeres que amamantan y en algunas de las que tienen contraindicaciones para recibir combinaciones de estrógeno-progestágeno. El efecto adverso más frecuente es la expulsión impredecible de sangre por vagina.

Anticonceptivos orales disponibles y eficaces son la píldora que posee sólo levonorgestrel y los anticonceptivos orales a base de estrógeno-progestágeno en altas dosis como método poscoito o de emergencia en término de 72 h del coito no protegido. Los preparados en cuestión no son eficaces si el embarazo ya comenzó y no deben utilizarse para terminarlo.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson, G.L., Limacher, M., Assaf, A.R., *et al*., for The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **2004,** *291:*1701–1712.

Aronica, S.M., and Katzenellenbogen, B.S. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen, cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-I. *Mol. Endocrinol.*, **1993,** *7:*743–52.

Beral, V., for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, **2003,** *362:*419–427.

Blackmore, P.F. Extragenomic actions of progesterone in human sperm and progesterone metabolites in human platelets. *Steroids*, **1999,** *64:*149–156.

Braidman, I., Baris, C., Wood, L., *et al*. Preliminary evidence for impaired estrogen receptor-α protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone*, **2000,** *26:*423–427.

Cheskis, B.J., Karathanasis, S., and Lyttle, C.R. Estrogen receptor ligands modulate its interaction with DNA. *J. Biol. Chem.*, **1997,** *272:*11384–11391.

Coombes, R.C., Hall, E., Gibson, L.J., *et al*., for the Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *350:*1081–1092.

Cummings, S.R., Eckert, S., Krueger, K.A., *et al*. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*, **1999,** *281:*2189–2197.

DeFriend, D.J., Anderson, E., Bell, J., *et al*. Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure antioestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. *Br. J. Cancer*, **1994,** *70:*204–211.

Delmas, P.D., Bjarnason, N.H., Mitlak, B.H., *et al*. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*1641–1647.

Delmas, P.D., Ensrud, K.E., Adachi, J.D., *et al*. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2002,** *87:*3609–3617.

DeManno, D., Elger, W., Garg, R., *et al*. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids*, **2003,** *68:*1019–1032.

Endoh, H., Sasaki, H., Maruyama, K., *et al*. Rapid activation of MAP kinase by estrogen in the bone cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1997,** *235:*99–102.

Espeland, M.A., Rapp, S.R., Shumaker, S.A., *et al*., for the Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, **2004,** *291:*2959–2968.

Ettinger, B., Black, D.M., Mitlak, B.H., *et al*. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, **1999,** *282:*637–645.

Food and Drug Administration. Recommendations of DES Task Force. *FDA Drug Bull.*, **1985,** *15:*40–42.

Giangrande, P.H., Kimbrel, E.A., Edwards, D.P., and McDonnell, D.P. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol. Cell Biol.*, **2000,** *20:*3102–3115.

Grady, D., Herrington, D., Bittner, V., *et al*., for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, **2002,** *288:*49–57.

Grady, D., Wenger, N.K., Herrington, D., *et al*. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann. Intern. Med.*, **2000,** *132:*689–696.

Greenwald, P., Barlow, J.J., Nasca, P.C., and Burnett, W.S. Vaginal cancer after maternal treatment with synthetic estrogens. *N. Engl. J. Med.*, **1971,** *285:*390–392.

Hall, J.M., and McDonnell, D.P. The estrogen receptor β-isoform (ER β) of the human estrogen receptor modulates ER β transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology,* **1999,** *140:*5566–5578.

Hall, J.M., McDonnell, D.P., and Korach, K.S. Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function, and co-activator recruitment by different estrogen response elements. *Mol. Endocrinol.,* **2002,** *16:*469–486.

Han, W., Kang, D., Lee, K.M., *et al.* Full sequencing analysis of estrogen receptor-α gene polymorphism and its association with breast cancer risk. *Anticancer Res.,* **2003,** *23:*4703–4707.

Harrington, W.R., Sheng, S., Barnett, D.H., *et al.* Activities of estrogen receptor α- and β-selective ligands at diverse estrogen responsive gene sites mediating transactivation or transrepression. *Mol. Cell Endocrinol.,* **2003,** *206:*13–22.

Herbst, A.L., Ulfelder, H., and Poskanzer, D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.,* **1971,** *284:*878–881.

Herrington, D.M., and Howard, T.D. ER-α variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy. *Pharmacogenomics,* **2003,** *4:*269–277.

Hewitt, S.C., and Korach K.S. Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors α and β in reproductive tissues. *Reproduction,* **2003,** *125:*143–149.

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA,* **1998,** *280:*605–613.

Kato, S., Endoh, H., Masuhiro, Y., *et al.* Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science,* **1995,** *270:*1491–1494.

Kettel, L.M., Roseff, S.J., Berga, S.L., *et al.* Hypothalamic-pituitary ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.,* **1993,** *59:*532–538.

Knobil, E. Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Biol. Reprod.,* **1981,** *24:*44–49.

Koh, K.K., Mincemoyer, R., Bui, M.N., *et al.* Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.,* **1997,** *336:*683–690.

Kousteni, S., Chen, J.R., Bellido, T., *et al.* Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science,* **2002,** *298:*843–846.

Kuiper, G.G., Carlsson, B., Grandien, K., *et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors ER α and β. *Endocrinology,* **1997,** *138:*863–870.

Kurabayashi, T., Matsushita, H., Tomita, M., *et al.* Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effects of long term hormone replacement therapy on bone mineral density. *J. Bone Miner. Metab.,* **2004,** *22:*241–247.

Labrie, F., El-Alfy, M., Berger, L., *et al.* The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: the future of postmenopausal women's health? *Endocrinology,* **2003,** *144:*4700–4706.

Lahti, E., Blanco, G., Kauppila, A., *et al.* Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet. Gynecol.,* **1993,** *81:*660–664.

Losel, R., Dorn-Beineke, A., Falkenstein, E., *et al.* Porcine spermatozoa contain more than one membrane progesterone receptor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.,* **2004,** *36:*1532–1541.

Love, R.R., Wiebe, D.A., Feyzi, J.M., *et al.* Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J. Natl. Cancer Inst.,* **1994,** *86:*1534–1539.

McDonnell, D.P., and Goldman, M.E. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. *J. Biol. Chem.,* **1994,** *269:*11945–11949.

McInerney, E.M., Weis, K.E., Sun, J., *et al.* Transcription activation by the human estrogen receptor subtype β (ER β) studied with ER β and ER α receptor chimeras. *Endocrinology,* **1998,** *139:*4513–4522.

Meis, P.J., Klebanoff, M., Thom, E., *et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17 α-hydroxyprogesterone caproate. *N. Engl. J. Med.,* **2003,** *348:*2379–2385.

Metivier, R., Penot, G., Hubner, M.R., *et al.* Estrogen receptor- directs ordered, cyclical, and combinatorial recruitment of cofactors on a natural target promoter. *Cell,* **2003,** *115:*751–763.

Modelska, K., and Cummings, S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* **2002,** *87:*16–23.

Moodley, J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.,* **2004,** *16:*27–29.

Mulac-Jericevic, B., Lydon, J.P., DeMayo, F.J., and Conneely, O.M. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.,* **2003,** *100:*9744–9749.

Mulac-Jericevic, B., Mullinax, R.A., DeMayo, F.J., *et al.* Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science,* **2000,** *289:*1751–1754.

Paech, K., Webb, P., Kuiper, G.G., *et al.* Differential ligand activation of estrogen receptors ERα and ERβ at AP1 sites. *Science,* **1997,** *277:*1508–1510.

Pike, M.C., Peters, R.K., Cozen, W., *et al.* Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J. Natl. Cancer Inst.,* **1997,** *89:*1110–1116.

Prince, R.L., Smith, M., Dick, I.M., *et al.* Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.,* **1991,** *325:*1189–1195.

Rapp, S.R., Espeland, M.A., Shumaker, S.A., *et al.*, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA,* **2003,** *289:*2663–2672.

Redmond, G.P., Olson, W.H., Lippman, J.S., *et al.* Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet. Gynecol.,* **1997,** *89:*615–622.

Robertson, J.F., Osborne, C.K., Howell, A., *et al.* Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer,* **2003,** *98:*229–238.

Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., *et al.*, for the Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA,* **2002,** *288:*321–333.

Ross, R.K., Paganini-Hill, A., Wan, P.C., and Pike, M.C. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J. Natl. Cancer Inst.,* **2000,** *92:*328–332.

Saville, B., Wormke, M., Wang, F., *et al.* Ligand-, cell-, and estrogen receptor subtype (α/β)-dependent activation at GC-rich (Sp1) promoter elements. *J. Biol. Chem.,* **2000,** *275:*5379–5387.

Schairer, C., Lubin, J., Troisi, R., *et al.* Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA,* **2000,** *283:*485–491.

Shapiro, S., Kelly, J.P., Rosenberg, L., *et al.* Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N. Engl. J. Med.,* **1985,** *313:*969–972.

Shumaker, S.A., Legault, C., Rapp, S.R., *et al.*, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA,* **2003,** *289:*2651–2662.

Simoncini, T., Hafezi-Moghadam, A., Brazil, D.P., *et al.* Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature,* **2000,** *407:*538–541.

Smith, E.P., Boyd, J., Frank, G.R., *et al.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.,* **1994,** *331:*1056–1061.

Sridar, C., Kent, U.M., Notley, L.M., *et al.* Effect of tamoxifen on the enzymatic activity of human cytochrome CYP2B6. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **2002,** *301:*945–952.

Tamrazi, A., Carlson, K.E., and Katzenellenbogen, J.A. Molecular sensors of estrogen receptor conformations and dynamics. *Mol. Endocrinol.*, **2003,** *17:*2593–2602.

Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, **1998,** *352:*428–433.

Thorneycroft, I.H., Mishell, D.R. Jr., Stone, S.C., *et al*. The relation of serum 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17β levels during the human menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1971,** *111:*947–951.

Van Den Bemd, G.J., Kuiper, G.G., Pols, H.A., and Van Leeuwen, J.P. Distinct effects on the conformation of estrogen receptor α and β by both the antiestrogens ICI 164,384 and ICI 182,780 leading to opposite effects on receptor stability. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1999,** *261:*1–5.

Vandevyver, C., Vanhoof, J., Declerck, K., *et al*. Lack of association between estrogen receptor genotypes and bone mineral density, fracture history, or muscle strength in elderly women. *J. Bone Miner. Res.*, **1999,** *14:*1576–1582.

Vegeto, E., Shahbaz, M.M., Wen, D.X., *et al*. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol. Endocrinol.*, **1993,** *7:*1244–1255.

Walsh, B.W., Kuller, L.H., Wild, R.A., *et al*. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA*, **1998,** *279:*1445–1451.

Walsh, B.W., Li, H., and Sacks, F.M. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J. Lipid Res.*, **1994,** *35:*2083–2093.

Weiderpass, E., Persson, I., Melhus, H., *et al*. Estrogen receptor α gene polymorphisms and endometrial cancer risk. *Carcinogenesis*, **2000,** *21:*623–627.

Wijayaratne, A.L., Nagel, S.C., Paige, L.A., *et al*. Comparative analyses of mechanistic differences among antiestrogens. *Endocrinology*, **1999,** *140:*5828–5840.

Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, **1995,** *273:*199–208.

Yue, W., Santen, R.J., Wang, J.P., *et al*. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2003,** *86:*477–486.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Belchetz, P.E. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *330:*1062–1071.

Burkman, R., Schlesselman, J.J., and Zieman, M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **2004,** *190*(suppl 4):S5–S22.

Castelli, W.P. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1999,** *180:*349S–356S.

Christin-Maitre, S., Bouchard, P., and Spitz, I.M. Medical termination of pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, **2000,** *342:*946–956.

Collingwood, T.N., Urnov, F.D., and Wolffe, A.P. Nuclear receptors: coactivators, co-repressors and chromatin remodeling in the control of transcription. *J. Mol. Endocrinol.*, **1999,** *23:*255–275.

Conneely, O.M., Mulac-Jericevic, B., DeMayo, F., *et al*. Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog. Horm. Res.*, **2002,** *57:*339–355.

Cullins, V.E. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J. Reprod. Med.*, **1996,** *41*(suppl 5):428–433.

Duax, W.L., Griffin, J.F., Weeks, C.M., and Wawrzak, Z. The mechanism of action of steroid antagonists: insights from crystallographic studies. *J. Steroid Biochem.*, **1988,** *31:*481–492.

Fernandez, E., La Vecchia, C., Balducci, A., *et al*. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, **2001,** *84:*722–727.

Fitzpatrick, L.A. Soy isoflavones: hope or hype? *Maturitas*, **2003,** *44*(suppl 1):S21–S29.

Fotherby, K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception*, **1996,** *54:*59–69.

Fruzzetti, F. Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1999,** *180:*S369–S374.

Giangrande, P.H., and McDonnell, D.P. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog. Horm. Res.*, **1999,** *54:*291–313.

Glasier, A. Emergency postcoital contraception. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*1058–1064

Godsland, I.F. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J. Intern. Med. Suppl.*, **1996,** *738:*1–60.

Green, P.S., and Simpkins, J.W. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **2000,** *18:*347–358.

Grumbach, M.M., and Auchus, R.J. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*4677–4694.

Hanstein, B., Djahansouzi, S., Dall, P., *et al*. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. *Eur. J. Endocrinol.*, **2004,** *150:*243–255.

Haynes, B.P., Dowsett, M., Miller, W.R., *et al*. The pharmacology of letrozole. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2003,** *87:*35–45.

Herrington, D.M., and Klein, K.P. Pharmacogenetics of estrogen replacement therapy. *J. Appl. Physiol.*, **2001,** *91:*2776–2784.

Hol, T., Cox, M.B., Bryant, H.U., and Draper, M.W. Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal women's health. *J. Womens Health*, **1997,** *6:*523–531.

Hotchkiss, J., and Knobil, E. The menstrual cycle and its neuroendocrine control. In, *The Physiology of Reproduction*, 2nd ed. (Knobil, E., and Neill, J.D., eds.) Raven Press, New York, **1994,** pp. 711–749.

Jaiyesimi, I.A., Buzdar, A.U., Decker, D.A., and Hortobagyi, G.N. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J. Clin. Oncol.*, **1995,** *13:*513–529.

Jang, G.R., and Benet, L.Z. Antiprogestin pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism: implications for their long-term use. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **1997,** *25:*647–672.

Jordan, V.C., and Murphy, C.S. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. *Endocr. Rev.*, **1990,** *11:*578–610.

Kos, M., Reid, G., Denger, S., and Gannon, F. Minireview: genomic organization of the human ER α gene promoter region. *Mol Endocrinol.*, **2001,** *15:*2057–2063.

Leonhardt, S.A., and Edwards, D.P. Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp. Biol. Med.*, **2002,** *227:*969–980.

Lewandowski, S., Kalita, K., and Kaczmarek, L. Estrogen receptor β. Potential functional significance of a variety of mRNA isoforms. *FEBS Lett.*, **2002,** *524:*1–5.

Lobo, R.A., and Stanczyk, F.Z. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1994,** *170:*1499–1507.

Mäkelä, S., Hyder, S.M., and Stancel, G.M. Environmental estrogens. In, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 135, part II: *Estrogens and Antiestrogens*. (Oettel, M., and Schillinger, E., eds.) Springer-Verlag, Berlin, **1999,** pp. 613–663.

Manolagas, S.C., Kousteni, S., and Jilka, R.L. Sex steroids and bone. *Recent. Prog. Horm. Res.*, **2002,** *57:*385–409.

Manson, J.E., and Martin, K.A. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.*, **2001,** *345:*34–40.

Mendelsohn, M.E., and Karas, R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.*, **1999,** *340:*1801–1811.

Peltoketo, H., Vihko, P., and Vihko, R. Regulation of estrogen action: role of 17 β-hydroxysteroid dehydrogenases. *Vitam. Horm.*, **1999,** *55:*353–398.

Pike, A.C., Brzozowski, A.M., and Hubbard, R.E. A structural biologist's view of the oestrogen receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2000,** *74:*261–268.

Riggs, B.L., Khosla, S., and Melton, L.J. III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr. Rev.*, **2002,** *23:*279–302.

Robinson, D., and Cardozo, L.D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology,* **2003,** *62*(suppl 4A):45–51.

Sherif, K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* **1999,** *180:*S343–S348.

Simpson, E.R., Clyne, C., Rubin, G., *et al.* Aromatase—A brief overview. *Annu. Rev. Physiol.,* **2002,** *64:*93–127.

Simpson, E.R. Sources of estrogen and their importance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.,* **2003,** *86:*225–230.

Smith, C.L., and O'Malley, B.W. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr. Rev.,* **2004,** *25:*45–71.

Smith, R.E. A review of selective estrogen receptor modulators and national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. *Semin. Oncol.,* **2003,** *30*(5 suppl 16):4–13.

Spelsberg, T.C., Subramaniam, M., Riggs, B.L., and Khosla, S. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol. Endocrinol.,* **1999,** *13:*819–828.

Spitz, I.M., and Chwalisz, K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids,* **2000,** *65:*807–815.

Turgeon, J.L., McDonnell, D.P., Martin, K.A., and Wise, P.M. Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity. *Science,* **2004,** *304:*1269–1273.

Westhoff, C.L. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception,* **1999,** *59*(suppl):25S–28S.

Westhoff, C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contraception,* **2003,** *68:*75–87.

Zhu, W., and Smart, E.J. Caveolae, estrogen and nitric oxide. *Trends Endocrinol. Metab.,* **2003,** *14:*114–117.

CAPÍTULO 58

ANDRÓGENOS

Peter J. Snyder

TESTOSTERONA Y OTROS ANDRÓGENOS

Síntesis de testosterona. En varones, la testosterona es el principal andrógeno secretado. Las células de Leydig sintetizan la mayor parte de la testosterona mediante las vías que se muestran en la figura 58-1. En mujeres, la testosterona probablemente también es el principal andrógeno, y se sintetiza tanto en el cuerpo amarillo como en la corteza suprarrenal mediante vías similares. Los precursores de la testosterona, androstenediona y deshidroepiandrosterona, son andrógenos débiles que pueden ser convertidos periféricamente en testosterona.

Secreción y transporte de testosterona. La secreción de testosterona es mayor en varones que en mujeres durante casi todas las etapas de la vida, una diferencia que explica casi todas las otras diferencias entre varones y mujeres. Durante el primer trimestre *in utero,* los testículos fetales empiezan a secretar testosterona, que es el principal factor en la diferenciación sexual masculina, probablemente estimulada por la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin,* hCG) proveniente de la placenta. Hacia el principio del segundo trimestre, el valor es cercano al que se observa a la mitad de la pubertad, de alrededor de 250 ng/100 ml (fig. 58-2) (Dawood y Saxena, 1977; Forest, 1975). La producción de testosterona disminuye entonces hacia el final del segundo trimestre, pero hacia el nacimiento el valor de nuevo es de casi 250 ng/100 ml (Dawood y Saxena, 1977; Forest, 1975), quizá debido a estimulación de las células de Leydig fetales por la hormona luteinizante (*luteinizing hormone,* LH) que proviene de la hipófisis fetal. Las cifras de testosterona caen otra vez durante los primeros días después del nacimiento, pero aumentan y alcanzan un máximo de nuevo, a valores cercanos a 250 ng/100 ml, a los dos a tres meses después del nacimiento, y disminuyen a $<$50 ng/100 ml hacia los seis meses, cifra en la que permanecen hasta la pubertad (Forest, 1975). Durante la pubertad, desde alrededor de los 12 años de edad hasta los 17, la concentración sérica de testosterona en varones aumenta a un grado mucho mayor que en mujeres, de modo que hacia etapas tempranas de la adultez la concentración sérica de testosterona es de 500 a 700 ng/100 ml en varones, en comparación con 30 a 50 ng/100 ml en mujeres. La magnitud de la concentración de testosterona en los varones es la causa de los cambios puberales que diferencian más entre varones y mujeres. A medida que los varones envejecen, sus concentraciones séricas de testosterona disminuyen de modo gradual, lo que tal vez contribuya a otros efectos del envejecimiento en varones.

La LH, secretada por las células gonadotrópicas de la hipófisis (*véase* cap. 55), es el principal estímulo para la secreción de testosterona en varones, quizá potenciado por la hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone,* FSH), también secretada por las células gonadotrópicas. La secreción de hormona luteinizante por células gonadotrópicas es regulada positivamente por la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone,* GnRH), en tanto que la testosterona inhibe de manera directa la secreción de LH en un bucle de retroalimentación negativo (*véase* cap. 55). La LH se secreta de manera intermitente, alrededor de cada 2 h, y en impulsos de mayor amplitud por la mañana. La pulsatilidad parece depender de secreción intermitente de GnRH a partir del hipotálamo. La administración intermitente de GnRH a varones hipogonadales debido a enfermedad hipotalámica da por resultado secreción intermitente de LH y secreción de testosterona normales, no así la administración continua (Crowley *et al.,* 1985). De igual modo, la secreción de testosterona es intermitente y diurna; las concentraciones plasmáticas más altas ocurren alrededor de las 8:00 horas, y las más bajas, aproximadamente a las 20:00 horas. La concentración máxima matutina disminuye a medida que los varones envejecen (Bremner *et al.,* 1983).

En mujeres, la LH estimula el cuerpo amarillo (formado a partir del folículo después de la liberación del óvulo) para que secrete testosterona. Sin embargo, en circunstancias normales, el estradiol y la progesterona, no la testosterona, son los principales inhibidores de la secreción de LH en mujeres. La globulina de unión a hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin,* SHBG) se une con alta afinidad a alrededor de 40% de la testosterona circulante. Ante esta afinidad intensa, no queda disponible para efectos biológicos la testosterona ligada a SHBG. La albúmina se une a casi 60% de la testosterona

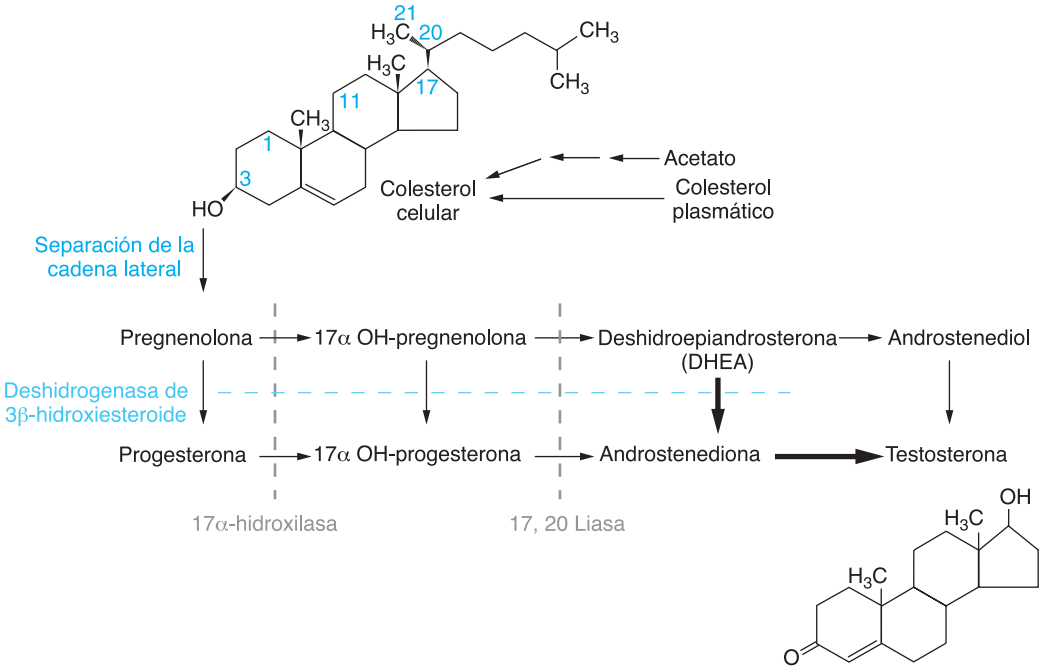


Figura 58-1. ***Vías de la síntesis de testosterona en las células de Leydig de los testículos.*** En las células mencionadas, no existen las hidroxilasas 11 y 21 (que aparecen en la corteza suprarrenal) pero poseen CYP17 (17α-hidroxilasa). Por consiguiente, se sintetizan andrógenos y estrógenos; no se forman corticosterona ni cortisol (*véase* fig. 59-3). Las *flechas gruesas* señalan las vías "predominantes".

circulante, con débil afinidad, de modo que queda 2%, aproximadamente, de la hormona sin ligar o libre. En algunas cuantificaciones de la testosterona estos últimos dos componentes son considerados como testosterona "biodisponible".

Metabolismo de la testosterona hacia compuestos activos e inactivos. La testosterona tiene muchos efectos diferentes en muchos tejidos distintos. Uno de los mecanismos por los cuales están mediados los variados efectos es el metabolismo de la testosterona hacia otros dos esteroides activos, dihidrotestosterona y estradiol (fig. 58-3). Algunos efectos de la testosterona parecen estar mediados por la testosterona misma, unos por la dihidrotestosterona, y otros por el estradiol.

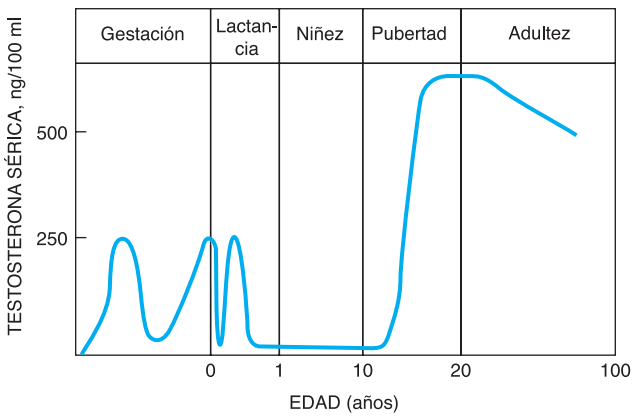


Figura 58-2. ***Representación esquemática de la concentración sérica de testosterona desde etapas tempranas de la gestación hasta edades avanzadas.***

La enzima 5α-reductasa cataliza la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Si bien tanto la testosterona como la dihidrotestosterona actúan por medio del mismo receptor, el receptor de andrógenos, la dihidrotestosterona se une con mayor afinidad (Wilbert *et al.*, 1983) y activa con mayor eficiencia la expresión de genes (Deslypere *et al.*, 1992). Como resultado, la testosterona, al actuar por medio de la dihidrotestosterona, puede tener efectos en tejidos que expresan 5α-reductasa, que no podría tener si estuviera presente sólo como testosterona. Se han identificado dos formas de 5α-reductasa: tipo I, que se encuentra de modo predominante en la piel no genital y en el hígado, y tipo II, que predomina en el tejido urogenital en varones, y en la piel genital tanto en varones como en mujeres. Los efectos de la dihidrotestosterona en tales tejidos se describen más adelante en este capítulo.

El "complejo" enzimático aromatasa (citocromo P450 [*cytochrome P450*, CYP] 19) o CYP19, que se encuentra en muchos tejidos, especialmente en el hígado y el tejido adiposo, cataliza la conversión irreversible de testosterona en estradiol. Esta conversión origina alrededor de 85% del estradiol circulante en varones; el resto se secreta de manera directa en los testículos, probablemente por las células de Leydig (MacDonald *et al.*, 1979). Los efectos de la testosterona que se cree están mediados *por* el estradiol se describen más adelante en este capítulo.

La testosterona se metaboliza en el hígado hacia androsterona y etiocolanolona (fig. 58-3), que no tiene actividad biológica. La dihidrotestosterona se metaboliza hacia androsterona, androstenediona y androstenediol.

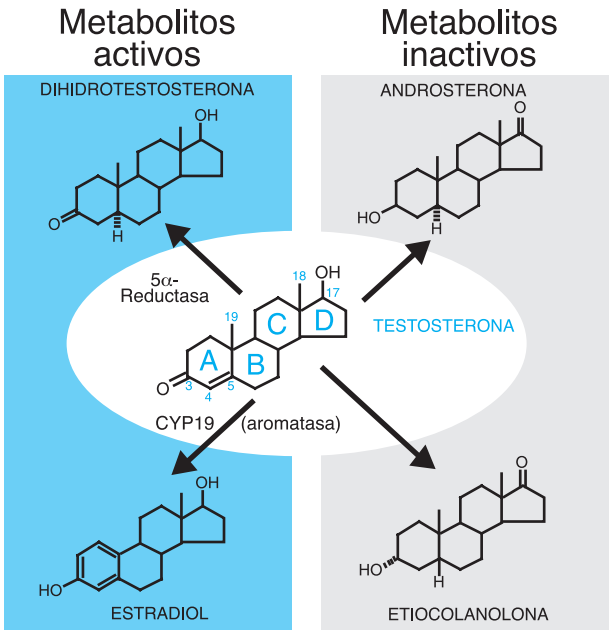


Figura 58-3. ***Metabolismo de la testosterona hacia sus principales metabolitos activos e inactivos.***

Efectos fisiológicos y farmacológicos de los andrógenos

Los efectos biológicos de la testosterona pueden considerarse por los mecanismos de los cuales dependen, y por los tejidos en los cuales ocurren a diversas etapas de la vida. La testosterona puede actuar como un andrógeno de manera directa al unirse al receptor de andrógenos, o de modo indirecto, mediante conversión en dihidrotestosterona, que se une al receptor de andrógenos con avidez aún mayor que la testosterona. Asimismo, la testosterona puede actuar como un estrógeno por medio de conversión en estradiol, que se une al receptor de estrógenos (fig. 58-4).

Efectos que suceden a través del receptor de andrógeno. La testosterona y la dihidrotestosterona actúan como andrógenos, *por* intervención de un receptor único de andrógeno (fig. 58-5), designado oficialmente NR3A, y que es miembro de una superfamilia de receptores nucleares (receptores de hormonas esteroides, de hormonas tiroideas y también receptores huérfanos). El receptor de andrógeno incluye un dominio en la terminación amino, otro dominio que liga DNA y otro más que se une al ligando. La testosterona y la dihidrotestosterona se adhieren al dominio que se une al ligando y originan un cambio conformacional en dicho receptor que permite al complejo del ligando-receptor trasladarse al núcleo y *por medio de* un dominio que se liga a DNA, se une a elementos de respuesta andrógena en algunos genes reactivos. El complejo ligando-receptor actúa como un complejo de factor transcriptivo y estimula la expresión de tales genes (Brinkman y Trapman, 2000).

En años recientes se han acumulado más conocimientos sobre los mecanismos por los que los andrógenos poseen acciones diferentes en tejidos diversos. Un mecanismo sería la mayor afinidad con que se liga la dihidrotestosterona y activa el receptor androgénico, en comparación con la testosterona (Deslypere *et al.*, 1992; Wilbert *et al.*, 1983). Otro mecanismo incluye los cofactores de transcripción, ambos coactivadores y correpresores que muestran especificidad hística. Hoy día, sería mejor describir la participación de otros cofactores destinados a otros receptores nucleares, en comparación con el receptor de andrógeno (Smith y O'Malley, 2004).

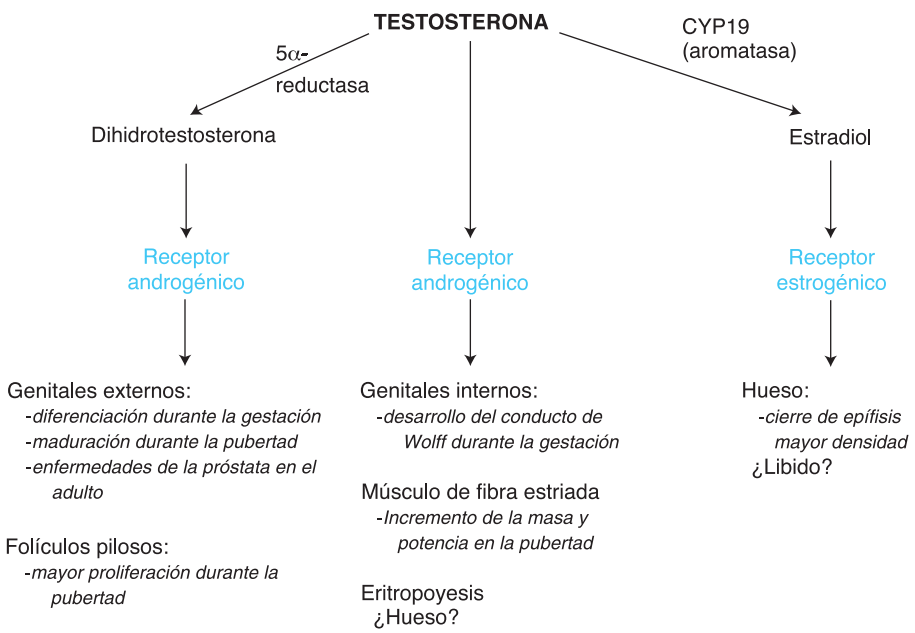


Figura 58-4. ***Efectos directos de la testosterona, y efectos mediados de manera indirecta por la dihidrotestosterona o el estradiol.***

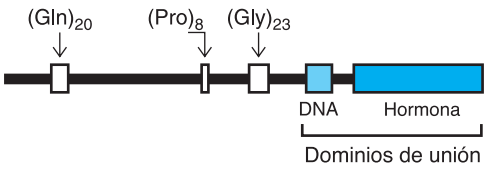


Figura 58-5. ***Estructura del receptor de andrógenos.***

La importancia del receptor de andrógenos queda ilustrada por las consecuencias de las mutaciones del mismo. Como era de esperar, las mutaciones que alteran la secuencia primaria de la proteína o causan una sustitución única de aminoácido en los dominios de unión a hormona o de unión a DNA generan resistencia a la acción de la testosterona, que empieza *in utero* (McPhaul y Griffin, 1999). Por ende, la diferenciación sexual masculina es incompleta, al igual que el desarrollo puberal.

Otra clase de mutación sobreviene en pacientes que tienen atrofia muscular espinal y bulbar, conocida como enfermedad de Kennedy. Estos pacientes tienen una expansión de la repetición CAG, que codifica para glutamina, en el extremo amino terminal de la molécula (Walcott y Merry, 2002). El resultado es una resistencia pequeñísima a andrógeno que se manifiesta principalmente por ginecomastia (Dejager *et al.*, 2002), pero hay atrofia cada vez más grave de motoneuronas. Se desconoce el mecanismo por el que surge dicha atrofia, pero las "repeticiones" de trinucleótidos similares se vinculan con otros trastornos del sistema nervioso (Masino y Pastore, 2002).

Aun otras clases de mutaciones del receptor de andrógenos pueden explicar por qué el cáncer prostático, que se trata mediante privación de andrógenos, a la postre se torna independiente de estos últimos. El cáncer prostático al principio es al menos parcialmente sensible a andrógenos, lo que constituye la base para el tratamiento inicial del cáncer prostático metastásico mediante privación de andrógenos. Dicho cáncer suele mostrar regresión de manera inicial en respuesta a este tratamiento, pero después pierde la capacidad de respuesta a la privación continua. El receptor androgénico, además de seguir siendo expresado en el cáncer de próstata independiente de andrógeno, muestra actividad persistente de su envío de señales tal como lo indica la expresión del antígeno prostatoespecífico que depende del receptor de andrógeno. Se ha planteado que tales observaciones se pueden explicar por mutaciones en el gen receptor de andrógeno o cambios en las proteínas correguladoras del receptor de andrógeno (Heinlein y Chang, 2004; Taplin y Balk, 2004).

Efectos propiciados por el receptor de estrógenos.

Los efectos de la testosterona sobre al menos un tejido están mediados por su conversión en estradiol, catalizada por el complejo enzimático CYP19 (figs. 58-3 y 58-4). En los raros casos en los cuales un varón no expresa CYP19 (Carani *et al.*, 1997; Morishma *et al.*, 1995) o el receptor de estrógenos (Smith *et al.*, 1994), las epífisis no se fusionan y el crecimiento de los huesos largos continúa por tiempo indefinido. Además, los pacientes presentan osteoporosis. La administración de estradiol corrige las anormalidades óseas en sujetos con un defecto de CYP19 (Bilizekian *et al.*, 1998), no así en aquellos con un defecto del receptor de estrógenos. Los varones tienen huesos de mayor tamaño que las mujeres y las células óseas expresan el receptor androgénico (Colvard *et al.*, 1989); por tal razón, la testosterona pudiera actuar en los huesos a través del receptor de andrógeno. La administración de estradiol a un varón con deficiencia de CYP19 intensificó su libido (Carani *et al.*, 1997), y sugiere que el efecto de la testosterona en la libido del varón pudiera ser mediada por la conversión a estradiol.

Efectos de los andrógenos en diferentes etapas de la vida. ***In utero.*** Cuando los testículos fetales, estimulados por la gonadotropina coriónica humana, empiezan a secretar testosterona aproximadamente a la octava semana de gestación, la concentración local alta de testosterona alrededor de los testículos estimula a los conductos de Wolff cercanos para que se diferencien hacia los genitales internos masculinos: el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. En sitios más lejanos, en el primordio de los genitales externos, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona, que origina el desarrollo de los genitales externos: el pene, el escroto y la próstata. El incremento de la testosterona al final de la gestación podría dar por resultado más crecimiento del falo.

Lactancia. Todavía se desconocen las consecuencias del incremento de la secreción de testosterona por los testículos durante los primeros meses de vida.

Pubertad. La pubertad en varones empieza a una edad media de 12 años, con un incremento de la secreción de FSH y LH a partir de las células gonadotrópicas, estimulado por secreción aumentada de GnRH a partir del hipotálamo. El incremento de la secreción de FSH y LH estimula a los testículos, de modo que no sorprende que el primer signo de pubertad sea un aumento del tamaño de los testículos. El incremento de la producción de testosterona por las células de Leydig, junto con el efecto de la FSH sobre las células de Sertoli, estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos, que a la postre producen espermatozoides maduros. El incremento de la secreción de testosterona hacia la circulación sistémica afecta muchos tejidos casi de manera simultánea, y los cambios en casi todos ellos ocurren de modo gradual en el transcurso de varios años. La longitud y grosor del falo aumentan, el escroto se torna arrugado, y la próstata empieza a secretar el líquido con el que contribuye al semen. La piel se torna más áspera y más oleosa debido al incremento de la producción de sebo, lo que contribuye a la aparición de acné. Empieza a crecer el vello sexual, al principio púbico y axilar, después en la parte baja de las piernas, y por último en otras partes del cuerpo y en la cara. La aparición completa del vello facial puede no ocurrir sino hasta 10 años después del inicio de la pubertad, y marca la finalización de esta última. La masa y la fuerza musculares, especialmente de la cintura escapular, aumentan, y la grasa subcutánea disminuye. Se acelera el crecimiento óseo epifisario, lo que da por resultado la fase de aceleración del crecimiento puberal, pero la maduración de las epífisis conduce a la postre a una lentificación del crecimiento, y después cese del mismo. Los huesos también se tornan más gruesos. El aumento de la masa muscular y ósea causa un incremento pronunciado de peso. La eritropoyesis aumenta, lo que suscita hematócrito y concentraciones de hemoglobina más altos en varones que en niños o mujeres. La laringe se engruesa, lo que genera una voz de tono más bajo. Aparece la libido.

Otros cambios quizá también dependan del incremento de la testosterona durante la pubertad. Los varones tienden a tener un mejor sentido de relaciones espaciales que las mujeres, y a mostrar conducta que difiere en algunos aspectos de la de las mujeres, incluso ser más agresivo.

Adultez. La concentración sérica de testosterona y las características del varón adulto se mantienen principalmente durante etapas tempranas de la adultez y en el transcurso de la vida media. Un cambio durante este periodo es la aparición gradual de la calvicie con distribución masculina, que empieza con recesión del pelo en las sienes y el vértice.

Dos cambios que ocurren en la próstata durante la adultez tienen mucho mayor importancia médica. Uno es la aparición gradual de hiperplasia prostática benigna, que sobreviene a un grado variable en la mayoría de los varones; a veces llega a obstruir el flujo de salida de orina al comprimir la uretra en su paso a través de la próstata. Este desarrollo está mediado por la conversión de testosterona en dihidrotestosterona por la 5α-reductasa II dentro de las células prostáticas (Wilson, 1980).

El otro cambio que puede ocurrir en la próstata durante la adultez es la aparición de cáncer. Aunque ninguna prueba directa sugiere que la testosterona cause la enfermedad, el cáncer prostático depende de testosterona, al menos hasta cierto grado, y en algún momento de su evolución. Esta dependencia es la base del tratamiento del cáncer prostático metastásico mediante disminución de las cifras séricas de testosterona (Iversen *et al.*, 1990) o por bloqueo de su actividad.

Senescencia. A medida que los varones envejecen, la concentración sérica de testosterona declina (fig. 58-2), y la de globulina de unión a hormonas sexuales aumenta, ambas de forma gradual, de manera que hacia los 80 años de edad, la concentración total de testosterona es de alrededor de 80%, y las cifras de testosterona libre son de aproximadamente 40% de las que se observan a los 20 años de edad (Harman *et al.*, 2001). Esta disminución de la testosterona sérica podría contribuir a varios otros cambios que ocurren con la edad en varones, entre ellos decremento de la energía, la libido, la masa (Forbes, 1976) y la fuerza (Murray *et al.*, 1980) musculares, así como de la densidad mineral ósea (Riggs *et al.*, 1982). La posibilidad de ese tipo de relación es sugerida por la aparición de cambios similares cuando los varones presentan hipogonadismo a una edad más joven debido a enfermedades conocidas, como se comenta más adelante en este capítulo.

Consecuencias de la deficiencia de andrógenos

Las consecuencias de la deficiencia de andrógenos dependen de la etapa de la vida durante la cual ocurre por vez primera y del grado de la deficiencia.

Durante el desarrollo fetal. La deficiencia de testosterona en un feto varón durante el primer trimestre *in utero* causa diferenciación sexual incompleta. Tal deficiencia durante el primer trimestre sólo depende de enfermedad testicular, como deficiencia de CYP17 (17α-hidroxilasa); la deficiencia de secreción de LH debida a enfermedad hipofisaria o hipotalámica no da por resultado deficiencia de testosterona durante el primer trimestre, al parecer porque la secreción de testosterona por las células de Leydig en dicho periodo se encuentra bajo el control de la hCG proveniente de la placenta. La deficiencia completa de secreción de testosterona causa genitales externos por completo femeninos; la deficiencia menos grave de testosterona suscita virilización incompleta de los genitales externos, proporcional al grado de deficiencia. La deficiencia de testosterona en esta etapa del desarrollo también conduce a falta de diferenciación de los conductos de Wolff hacia los genitales masculinos externos, como el conducto deferente y las vesículas seminales, pero los conductos de Müller no se diferencian hacia los genitales femeninos externos en tanto haya testículos y secreten sustancia inhibidora de tales conductos. Ocurren cambios similares si se secreta testosterona normalmente, pero su acción está disminuida debido a una anormalidad del receptor de andrógenos o de la enzima 5α-reductasa. Las anormalidades del receptor de andrógenos pueden ser muy variables. La forma más grave resulta en falta completa de acción de los andrógenos, y un fenotipo femenino; las variantes moderadamente graves generan virilización parcial de los genitales externos, y las formas más leves permiten virilización normal *in utero* y sólo dan por resultado alteraciones de la espermatogénesis durante la adultez (McPhaul y Griffin, 1999). La 5α-reductasa anormal genera virilización incompleta de los genitales externos *in utero*, pero desarrollo normal de los genitales masculinos internos, que sólo depende de la testosterona (Wilson *et al.*, 1993).

La deficiencia de testosterona durante el tercer trimestre, debida a una enfermedad testicular, o a una deficiencia de la secreción fetal de LH, parece tener dos consecuencias conocidas. Una es el fracaso del falo para crecer tanto como lo haría en circunstancias normales. El resultado, llamado microfalo, es frecuente en niños en quienes más tarde se descubre incapacidad de secretar LH por anormalidades de la síntesis de GnRH. La otra consecuencia es el fracaso de los testículos para descender hacia el escroto, denominado criptorquidia, también un problema frecuente en niños cuya secreción de LH es subnormal (*véase* cap. 55).

Antes que se complete la pubertad. Cuando un niño puede secretar testosterona normalmente *in utero*, pero pierde la capacidad para hacerlo antes de la edad anticipada de la pubertad, el resultado es fracaso para completar esta última. No ocurren todos los cambios puberales descritos, incluso los de los genitales externos, el vello sexual, la masa muscular, la voz y la conducta, a un grado proporcional a la anormalidad de la secreción de testosterona. Además, si la secreción de hormona del crecimiento es normal cuando la de testosterona es subnormal durante los años de la pubertad esperada, los huesos largos siguen alargándose porque las epífisis no se cierran. El resultado es brazos y piernas más largos en relación con el tronco; estas proporciones se denominan eunucoides. Otra consecuencia de la secreción subnormal de testosterona durante la edad de la pubertad esperada es el agrandamiento del tejido mamario glandular, llamado ginecomastia.

Después que se completa la pubertad. Si la capacidad para secretar testosterona queda alterada después de que se completa la pubertad, la regresión de los efectos puberales de la hormona depende tanto de su grado de deficiencia, como de su duración. Cuando la deficiencia de dicha hormona es considerable, la libido y la energía disminuyen en el transcurso de una semana o dos, pero otras características dependientes de la testosterona declinan con mayor lentitud. Un decremento de la masa muscular detectable en clínica en un individuo no ocurre durante varios años. En el transcurso de varios meses ocurrirá una disminución pronunciada del hematócrito y la hemoglobina, y en el de dos años probablemente pueda detectarse un decremento de la densidad mineral ósea por medio de absorciometría de energía doble, pero es probable que durante muchos años no aumente la incidencia de fracturas. La pérdida del vello sexual requiere muchos años.

En mujeres. La pérdida de secreción de andrógenos en mujeres suscita un decremento del vello sexual, pero esto requiere muchos años. Los andrógenos pueden tener otros efectos importantes en mujeres, y la pérdida de andrógenos (en especial pérdida grave de los andrógenos tanto ováricos como suprarrenales, como ocurre en el panhipopituitarismo) puede dar por resultado la pérdida de estos efectos. Se están investigando preparaciones de testosterona que pueden

proporcionar concentraciones séricas de esta última dentro del límite fisiológico en mujeres. La disponibilidad de ese tipo de preparaciones permitirá establecer si la restitución de testosterona en mujeres con deficiencia de andrógenos mejorará la libido, la energía, la masa y fuerza musculares, y la densidad mineral ósea.

Preparaciones terapéuticas de andrógenos

La necesidad de un método creativo para la farmacoterapia con andrógenos surge a partir del hecho de que la ingestión de testosterona no es un medio eficaz para reemplazar deficiencia de testosterona. Aun cuando la testosterona ingerida se absorbe con facilidad hacia la circulación hepática, la hormona se cataboliza con tanta rapidez en el hígado, que no es práctico para un varón hipogonadal ingerirla en cantidades suficientes, y con una frecuencia que baste para mantener una concentración sérica normal de testosterona. Por ende, casi todas las preparaciones farmacéuticas de andrógenos están diseñadas para evitar el metabolismo hepático de la testosterona.

Ésteres de testosterona. La esterificación de un ácido graso al grupo hidroxilo 17β de la testosterona crea un compuesto que es aún más lipófilo que la testosterona en sí. Cuando un éster, como el *enantato de testosterona (heptanoato)* (fig. 58-6) o *cipionato (ciclopentilpropionato)* se disuelve en aceite y se administra por vía intramuscular cada dos semanas a varones hipogonadales, el éster se hidroliza *in vivo* y da por resultado concentraciones séricas de testosterona que varían desde más altas que lo normal durante los primeros días después de la inyección, a normales bajas justo antes de la inyección siguiente (Snyder y Lawrence, 1980) (fig. 58-7). Los intentos por disminuir la frecuencia de inyecciones al aumentar la cantidad de cada inyección producen fluctuaciones más amplias y menos efectos terapéuticos. El éster undecanoato de testosterona (fig. 58-6), cuando se disuelve en aceite y se ingiere, se absorbe hacia la circulación linfática, lo que evita el metabolismo hepático inicial. El *undecanoato de testosterona* en aceite también puede inyectarse, y produce concentraciones séricas estables de testosterona durante un mes (Zhang *et al.*, 1998). El éster undecanoato de testosterona no se comercializa en Estados Unidos.

Andrógenos alquilados. Añadir un grupo alquilo a la posición 17α de la testosterona (fig. 58-6) retrasa el metabolismo hepático de la molécula. En consecuencia, los andrógenos 17α-alquilados tienen un efecto androgénico cuando se administran por vía oral. Sin embargo, no parecen ser tan por completo andrógenos como la testosterona en sí, y causan hepatotoxicidad (Cabasso, 1994; Petera *et al.*, 1962), no así la testosterona natural.

Sistemas de absorción transdérmica. Los intentos recientes para impedir la inactivación de la testosterona en el primer paso por el hígado han utilizado novedosos sistemas de administración; se utilizan sustancias llamadas excipientes para facilitar la absorción de la testosterona nativa a través de la piel, en forma controlada. Los preparados transdérmicos permiten obtener concentraciones más estables de testosterona en suero, que las inyecciones de los ésteres de la hormona. Los preparados originales fueron los parches, uno de los cuales (ANDRODERM) aún se distribuye en el mercado (Dobs *et al.*, 1999). Los preparados nuevos incluyen geles (ANDROGEL, TESTIM) (Marbury *et al.*, 2003; Swerdloff *et al.*, 2000) y una tableta para el vestíbulo de la boca (STRIANT). Los preparados producen concentraciones séricas medias de testosterona dentro de los límites normales en varones hipogonadales (fig. 58-7).

Intentos por diseñar andrógenos selectivos

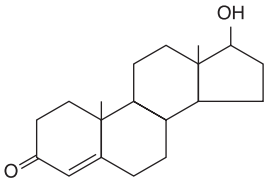
Andrógenos alquilados. Hace decenios, los investigadores intentaron sintetizar análogos de la testosterona que poseían más efectos anabólicos que androgénicos en comparación con la testosterona natural. Varios compuestos parecieron tener esos efectos diferenciales, con base en un mayor efecto sobre el músculo elevador del ano en comparación con la parte ventral de la próstata de ratas. Dichos compuestos se denominaron esteroides anabólicos, y casi todos son andrógenos 17α-alquilados. Empero, no se ha demostrado que alguno de estos compuestos tenga un efecto diferencial de ese tipo en seres humanos. Con todo, han disfrutado de popularidad entre atletas que están intentando mejorar su rendimiento, como se describe más adelante en este capítulo. Otro andrógeno alquilado, la 7α-metil-19-nortestosterona, se convierte poco en dihidrotestosterona (Kumar *et al.*, 1992).

Reguladores selectivos de los receptores de andrógenos. Estimulados por la creación de reguladores selectivos de los receptores de estrógenos, que tienen efectos estrogénicos en algunos tejidos, no así en otros (*véase* cap. 57), los investigadores ahora están intentando crear reguladores selectivos de receptores de andrógenos. Por ello, sería conveniente producir efectos de testosterona en algunos tejidos como músculo y hueso y al mismo tiempo evitar los efectos adversos en otros como la próstata. Se han obtenido moléculas no esteroides que se ligan al receptor de andrógeno y cuando se les administró a ratas castradas, estimularon el crecimiento del músculo elevador del ano en mayor grado que el de la próstata (Hanada *et al.*, 2003; Yin *et al.*, 2003). Una molécula también mejoró algunas de las propiedades del hueso (Hanada *et al.*, 2003). No se han publicado estudios en seres humanos.

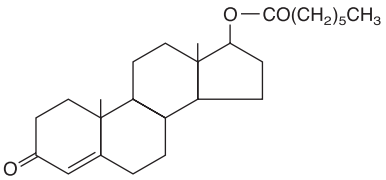
Aplicaciones terapéuticas de los andrógenos

Hipogonadismo del varón. La indicación mejor fundada para administrar andrógenos es el tratamiento del hipogonadismo del varón (deficiencia de testosterona en él). Cabe utilizar para combatir dicha deficiencia cualesquiera de los preparados transdérmicos o ésteres de testosterona descritos en párrafos anteriores. La vigilancia del tratamiento en busca

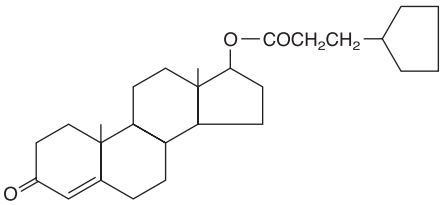
Testosterona
(HISTERONE, otros)



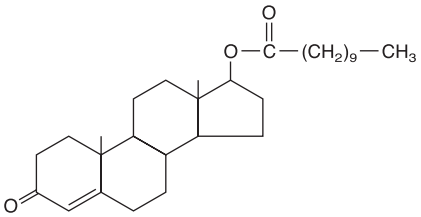
Ésteres de testosterona



Enantato de testosterona
(DELATESTRYL, otros)

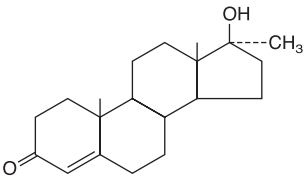


Cipionato de testosterona
(DEPO-TESTOSTERONE, otros)

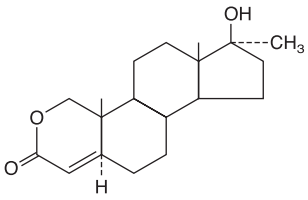


Undecanoato de testosterona
(ANDRIOL)

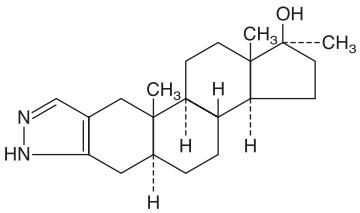
Andrógenos 17α-alquilados



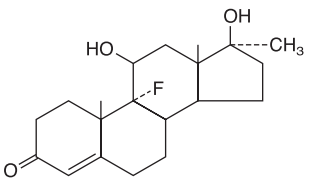
Metiltestosterona
(ORETIN METHYL, otros)



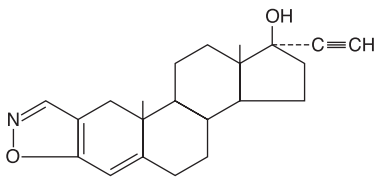
Oxandrolona
(OXANDRIN)



Estanozolol
(WINSTROL)

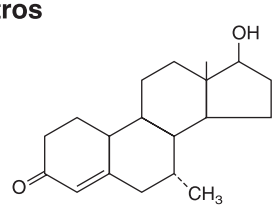


Fluoximesterona
(HALOTESTIN)

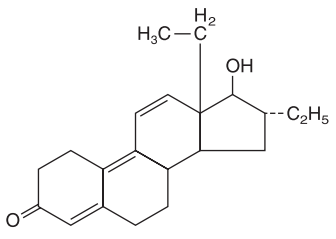


Danazol
(DANOCRINE)

Otros



7α-Metil-19-nortestosterona



Tetrahidrogestrinona

Figura 58-6. *Estructuras de los andrógenos disponibles para aplicación terapéutica.*

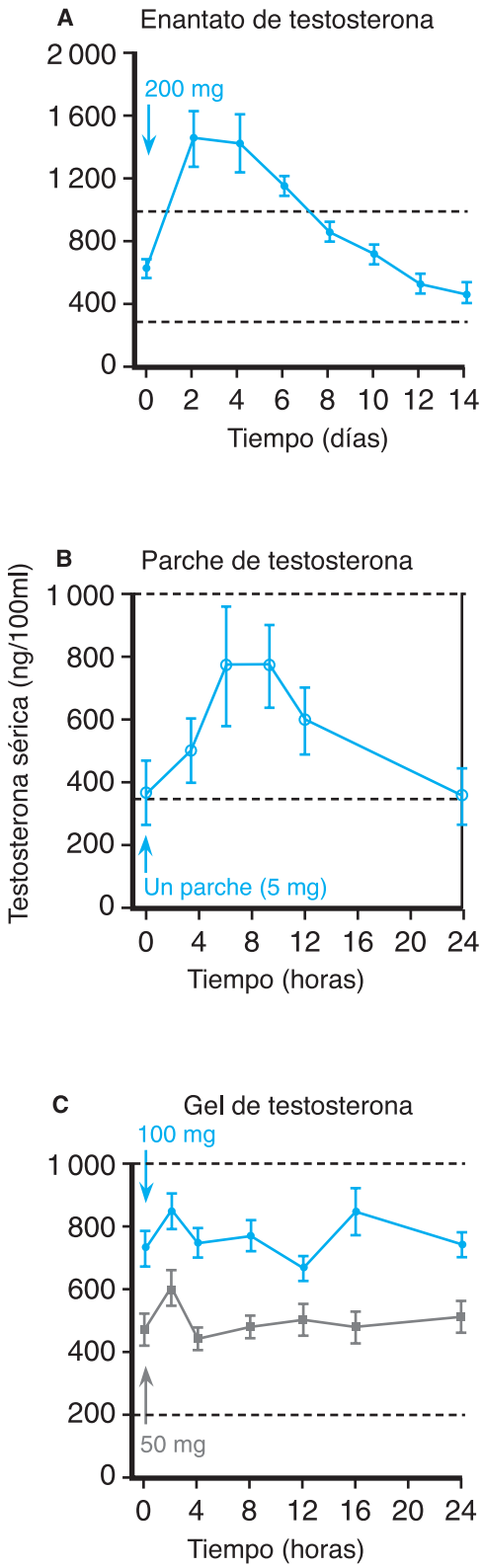


Figura 58-7. ***Perfiles farmacocinéticos de tres preparados de testosterona durante su administración por largo tiempo a varones hipogonadales.*** Las dosis de cada una se señalaron en el tiempo cero. Las *líneas de guiones* señalan los límites de los niveles normales (***A,*** Con autorización de Snyder y Lawrence, 1980; ***B,*** Dobs *et al.*, 1999; y ***C,*** Swerdloff *et al.*, 2000).

de efectos beneficiosos y adversos difiere moderadamente en adolescentes y ancianos, en comparación con los otros grupos de edad de varones.

Vigilancia de la eficacia. El objetivo de administrar testosterona en un varón hipogonadal es remedar lo más íntimamente posible la concentración sérica normal de la hormona; en consecuencia, hay que medir de manera seriada en el tratamiento la concentración de testosterona en suero. El momento adecuado para medir tal hormona depende del preparado que se utilice. En el caso de los parches transdérmicos (p. ej., ANDRODERM), la concentración de testosterona en suero fluctúa en el periodo de 24 h de uso y una cifra máxima se observa 6 a 9 h y otra mínima (aproximadamente 50% de la altura del pico) poco antes de aplicar el siguiente parche (Dobs *et al.*, 1999). En el caso de los geles de testosterona, la concentración media de la hormona es relativamente constante de una aplicación a la siguiente (Marbury *et al.*, 2003; Swerdloff *et al.*, 2000). Sin embargo, se observan ocasionales fluctuaciones aleatorias de tal forma que se repiten las mediciones en todas las dosis. Cuando se administran los ésteres enantato o cipionato de testosterona una vez cada dos semanas, debe ser normal la concentración sérica de la hormona medida en un punto intermedio entre las dos dosis; de no obtener un resultado positivo, el plan de dosificación debe ajustarse con tales bases. Si la deficiencia de testosterona es resultado de enfermedad testicular, como lo indica una concentración sérica elevada de LH, también puede evaluarse de manera indirecta la adecuación del tratamiento de testosterona, con la normalización de LH en término de dos meses de haber comenzado el tratamiento (Findlay *et al.*, 1989; Snyder y Lawrence, 1980).

La normalización de la concentración sérica de testosterona induce la virilización normal en niños prepuberales y restaura la virilización en varones que se tornaron hipogonadales en su vida adulta. En término de pocos meses e incluso antes, se normalizan libido, energía, y valor hematócrito. Antes de seis meses, la masa muscular aumenta y disminuye la masa grasa. Sin embargo, prosigue el incremento de la densidad de huesos, durante dos años (Snyder *et al.*, 2000).

Vigilancia de efectos nocivos. Cuando se administra testosterona en sí, como en una de las preparaciones transdérmicas, o como un éster que se hidroliza hacia testosterona, no genera "efectos secundarios", esto es, no produce efectos que la testosterona secretada de manera endógena no tiene, en tanto la dosis no sea excesiva. Los compuestos de testosterona modificada, como los andrógenos 17α-alquilados tienen efectos adversos incluso cuando se seleccionan con cuidado las dosis para restitución fisiológica. Algunos efectos ocurren poco después que se inicia la administración de testosterona, en tanto que otros por lo general no ocurren sino hasta que la administración se ha continuado durante muchos años. El aumento de la concentración sérica de testosterona desde las cifras propias de antes de la pubertad o de la etapa media de esta última, hasta las propias de un varón adulto a cualquier edad, puede dar por resultado efectos indeseables similares a los que ocurren durante la pubertad, entre ellos acné, ginecomastia y conducta sexual más agresiva. Las cantidades fisiológicas de testosterona no parecen afectar los lípidos ni las apolipoproteínas séricas. La restitución de concentraciones fisiológicas de testosterona en ocasiones puede suscitar efectos indeseables en presencia de enfermedades concomitantes. Por ejemplo, la estimulación de la eritropoyesis aumentaría el hematócrito desde cifras subnormales hasta normales en un varón saludable, pero aumentaría el hematócrito por arriba de lo normal en un varón con predisposición a eritrocitosis, como en presencia de enfermedad pulmonar crónica. De modo similar, el grado leve de retención de sodio y agua con reemplazo de testosterona no tendría efecto clínico en un varón saludable, pero exacerbaría insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. Si la dosis de testosterona es excesiva, ocurren eritrocitosis y, con poca frecuencia, retención de sal y agua, y edema periférico, incluso en varones sin predisposición a estos padecimientos. Cuando la concentración sérica de testosterona

de un varón ha estado durante muchos años dentro del límite normal de varones adultos, sea por secreción endógena o por administración exógena, y el varón tiene más de 40 años de edad, está sujeto a ciertas enfermedades dependientes de testosterona, entre ellas hiperplasia prostática benigna y cáncer prostático.

Los principales efectos adversos de los andrógenos 17α-alquilados son hepáticos e incluyen colestasis y como alteración poco común, peliosis hepática, quistes hepáticos llenos de sangre. En raras ocasiones se ha notificado la aparición de un cáncer hepatocelular. Los señalamientos de casos de regresión del cáncer después de interrumpir el andrógeno sugieren una posible intervención causal, pero no se ha corroborado algún vínculo etiológico. Los andrógenos 17α-alquilados, especialmente en grandes cantidades, pueden disminuir el nivel sérico de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoproteins*, HDL).

Vigilancia en el momento anticipado de la pubertad. La administración de testosterona a niños con deficiencia de la misma en el momento anticipado de la pubertad debe guiarse por las consideraciones anteriores, pero también por el hecho de que la hormona acelera la maduración epifisaria, lo que da pie al principio a una fase de aceleración del crecimiento, pero después a cierre epifisario y cese permanente del crecimiento lineal. En consecuencia, es necesario considerar la talla y el estado del niño en cuanto a hormona del crecimiento. Los niños de talla baja debido a deficiencia de hormona del crecimiento deben tratarse con esta última antes que el hipogonadismo se trate con testosterona.

Senescencia masculina. Pruebas preliminares sugieren que el aumento de la concentración sérica de testosterona de varones cuyas cifras séricas son subnormales únicamente por la edad aumentará la densidad mineral ósea y la masa magra, y disminuirá la masa adiposa (Amory *et al.*, 2004; Kenny *et al.*, 2001; Snyder *et al.*, 1999a; Snyder *et al.*, 1999b). Sin embargo, en la actualidad es por completo dudoso si ese tratamiento empeorará la hiperplasia prostática benigna, o aumentará la incidencia de cáncer prostático detectable en clínica.

Hipogonadismo femenino. Queda por establecer si el aumento de las concentraciones séricas de testosterona de mujeres en quienes se encuentran por debajo de lo normal mejorará la libido, energía, masa y fuerza musculares, y la densidad mineral ósea.

Mejoría del rendimiento atlético. Algunos atletas toman fármacos, incluso andrógenos, en un intento por mejorar su desempeño. Dado que para este propósito los andrógenos por lo general se toman de manera subrepticia, la información acerca de sus posibles efectos no es tan buena como la disponible respecto a andrógenos tomados para el tratamiento de hipogonadismo masculino.

Clases de andrógenos utilizados. Los atletas han tomado casi todos los andrógenos producidos para propósitos humanos o veterinarios. Cuando el uso por parte de atletas empezó hace más de dos decenios, se utilizaron con mayor frecuencia andrógenos 17α-alquilados, y otros compuestos que se consideró tenían mayores efectos anabólicos que androgénicos, en comparación con la testosterona (los denominados "esteroides anabólicos"). Dado que las organizaciones que rigen las competencias atléticas pueden detectar con facilidad estos compuestos, ha aumentado la popularidad de las preparaciones que incrementan la concentración sérica de testosterona en sí, como los ésteres de testosterona o la gonadotropina coriónica humana. A últimas fechas también ha aumentado la popularidad de precursores de testosterona, como androstenediona y deshidroepiandrosterona (DHEA), porque no están regulados por los gobiernos nacionales ni por las organizaciones atléticas.

Un progreso reciente en el uso de andrógenos por parte de deportistas lo constituye la tetrahidrogestrinona (THG), andrógeno potente (Death *et al.*, 2004) que al parecer fue "diseñado" y sintetizado para evitar la detección por los laboratorios que combaten el dopado, con base en su estructura novedosa (fig. 58-6) y su metabolismo rápido.

Eficacia. Se han publicado los datos de pocos estudios comparativos sobre los efectos de las dosis farmacológicas de andrógenos, en la potencia muscular. En un estudio de ese tipo, se hizo asignación aleatoria de 43 varones jóvenes normales, para ser incluidos en uno de cuatro grupos: entrenamiento de resistencia que incluía 600 mg de enantato de testosterona una vez por semana (más de seis veces la dosis de restitución) o placebo; o no hacer ejercicio, y recibir testosterona o placebo. Los varones que recibieron testosterona presentaron intensificación de la potencia muscular en comparación con quienes recibieron placebo, y los que realizaron ejercicios simultáneamente experimentaron incrementos todavía mayores (Bhasin *et al.*, 1996). En otra investigación, los varones jóvenes normales recibieron un análogo de GnRH para disminuir profundamente la secreción endógena de testosterona, y por un mecanismo anónimo y aleatorio, recibieron dosis de enantato de testosterona de 25 a 600 mg a la semana. Se advirtió un efecto de la testosterona en la potencia muscular, que dependió de la dosis (Bhasin *et al.*, 2001).

En un estudio con doble anonimato (doblemente ciego) hecho en varones, se aplicaron 100 mg de androstenediona tres veces al día durante ocho semanas y no se observó incremento alguno en la potencia muscular en comparación con los varones que ingirieron placebo. No cabe la sorpresa de que el tratamiento en cuestión no haya incrementado la potencia muscular, porque tampoco aumentó la concentración sérica media de testosterona (King *et al.*, 1999).

Efectos adversos. En altas dosis todos los andrógenos suprimen la secreción de gonadotropina y con ello también anulan la función endógena testicular; esto a su vez hace que disminuya la testosterona endógena y la producción de espermatozoides, con lo que es menor la fertilidad. Si la administración persiste durante muchos años puede aminorar el volumen de los testículos. El nivel de testosterona y la producción de espermatozoides por lo común se normaliza en término de meses de interrumpir el empleo, aunque puede ser necesario mayor tiempo para obtener tal resultado. Las dosis altas de andrógenos también causan eritrocitosis (Drinka *et al.*, 1995).

Los andrógenos administrados en dosis altas también pueden ser transformados en estrógenos como la testosterona y originar ginecomastia. Los productos que han sido modificados en sus anillos A de modo que no pueden ser aromatizados, como la dihidrotestosterona, no originan ginecomastia incluso en dosis grandes.

Los 17α-alquilados son los únicos andrógenos que causan hepatotoxicidad, como se comentó. También parecen tener más probabilidades que otros, cuando se administran en dosis altas, de afectar las concentraciones séricas de lípidos, de manera específica disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento del de lipoproteínas de baja densidad (LDL). En muchas anécdotas se han sugerido otros efectos secundarios, pero no se han confirmado, incluso trastornos psicológicos y muerte súbita debida a enfermedad cardíaca, posiblemente relacionada con cambios de lípidos o con activación de la coagulación.

Ciertos efectos secundarios ocurren de manera específica en mujeres y niños. Ambos experimentan virilización, incluso hirsutismo facial y corporal, recesión temporal del pelo en un modelo masculino y acné.

Los niños experimentan agrandamiento del falo, y las mujeres agrandamiento del clítoris. Los niños y las niñas cuyas epífisis todavía no se han cerrado tienen cierre prematuro y suspensión del crecimiento lineal.

Capacidad anticonceptiva para varones. Como ya se comentó, los andrógenos inhiben la secreción de hormona luteinizante por la hipófisis y con ello aminoran la producción de testosterona endógena. Los científicos, basados en tales observaciones desde hace más de un decenio, han estudiado el uso de andrógenos, solos o en combinación con otros fármacos, como anticonceptivos para varones. La concentración de testosterona dentro de los testículos, que es unas 100 veces mayor de la que priva en la circulación periférica, es necesaria para la espermatogénesis, y por ello la supresión de la producción endógena de testosterona aminora en gran medida tal generación de espermatozoides. Sin embargo, el uso inicial de la testosterona sola obligó a utilizar dosis suprafisiológicas y la adición de agonistas de GnRH obligó a aplicar diariamente las inyecciones. Una estrategia más promisoria sería la combinación de un progestágeno con una dosis fisiológica de testosterona que suprimiera la secreción de LH y la espermatogénesis, pero que lograra una concentración sérica normal de testosterona (Bebb *et al.*, 1996). Un estudio reciente utilizó inyecciones de undecanoato de testosterona con un progestágeno de liberación lenta *(depot)* cada dos meses (Gu *et al.*, 2004). En otro estudio se utilizó un andrógeno como parte de un régimen anticonceptivo para varones, y fue la 7α-metil-19-nortestosterona, andrógeno sintético que no puede ser metabolizado hasta la forma de dihidrotestosterona (Cummings *et al.*, 1998).

Estados catabólicos y de emaciación. La testosterona, debido a sus efectos anabólicos, se ha utilizado en intentos por aminorar estados catabólicos y de emaciación muscular, pero ha resultado ineficaz en la mayor parte de dichos estados. Una excepción es en el tratamiento de la emaciación muscular vinculada con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que se acompaña de hipogonadismo. El tratamiento de varones con emaciación muscular relacionada con SIDA y concentraciones séricas subnormales de testosterona, aumenta su masa y fuerza musculares (Bhasin *et al.*, 2000).

Edema angioneurótico. El tratamiento crónico con andrógenos en pacientes con edema angioneurótico previene con eficacia ataques. La enfermedad se origina por alteración hereditaria del inhibidor de C1-esterasa, o aparición adquirida de anticuerpos contra el mismo (Cicardi *et al.*, 1998). Los andrógenos 17α-alquilados, como *estanozolol* y *danazol*, actúan al estimular la síntesis hepática del inhibidor de esterasa. En mujeres, la virilización es un efecto secundario potencial. En niños, la virilización y el cierre epifisario prematuro evitan el uso crónico de andrógenos para profilaxia, aunque se han utilizado en ocasiones para el tratamiento de episodios agudos.

Discrasias sanguíneas. Los andrógenos alguna vez se emplearon en un intento por estimular la eritropoyesis en pacientes con anemias de diversas causas, pero la disponibilidad de eritropoyetina ha suplantado ese uso. Los andrógenos, como el danazol, todavía se usan en ocasiones como tratamiento coadyuvante para anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica idiopática resistentes a fármacos de primera línea.

ANTIANDRÓGENOS

Dado que ciertos efectos de los andrógenos son indeseables, al menos en determinadas circunstancias, se han creado fármacos de manera específica para inhibir la síntesis de andrógenos o los efectos de los mismos. En forma accidental se ha detectado que otros fármacos obtenidos originalmente con finalidades diversas han tenido capacidad antiandrogénica y en la actualidad se les utiliza intencionalmente para tal objetivo.

Inhibidores de la secreción de testosterona. Los antagonistas y los agonistas del receptor de GnRH se usan para disminuir la secreción de testosterona. Los análogos de la GnRH inhiben eficazmente la secreción de dicha hormona al anular la secreción de LH. Los análogos "superactivos" de GnRH administrados repetidamente disminuyen el número de receptores de GnRH y es posible obtenerlos para el tratamiento de cáncer de próstata. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de una forma del antagonista de GnRH de liberación extendida *abarrelix* (PLENAXIS) para tratar el cáncer de próstata (Trachtenberg *et al.*, 2002). El fármaco en cuestión no incrementa transitoriamente la producción de esteroides sexuales y por ello puede ser especialmente útil en sujetos con cáncer de próstata en quienes cualquier estímulo para la proliferación del tumor podría tener graves consecuencias adversas, como el caso de individuos con metástasis a la médula espinal, en quienes el incremento de la proliferación del tumor puede originar parálisis (*véase* cap. 55).

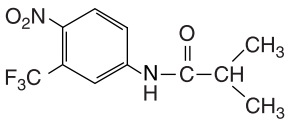
Algunos antimicóticos de la familia de los imidazoles como el cetoconazol (*véase* cap. 48), inhiben la acción de citocromo P450 (CYP) y con ello bloquean la síntesis de las hormonas esteroideas, incluidas la testosterona y el cortisol. Pueden inducir insuficiencia suprarrenal y a veces se acompañan de efectos hepatotóxicos, razones por las que no se les suele utilizar para inhibir la síntesis de andrógeno, aunque a veces se les emplea en casos de exceso de glucocorticoides (*véase* cap. 59).

Inhibidores de la acción de los andrógenos

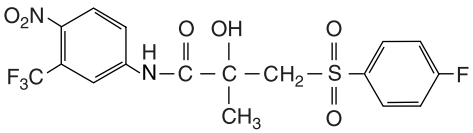
Estos fármacos actúan al inhibir la unión de los andrógenos al receptor de los mismos, o al inhibir la 5α-reductasa.

Antagonistas de los receptores de andrógenos. ***Flutamida, bicalutamida y nilutamida.*** Éstos son antagonistas relativamente potentes de los receptores de andrógenos, que tienen eficacia limitada cuando se utilizan solos, porque la secreción aumentada de LH estimula concentraciones séricas más altas de testosterona. Se utilizan de manera primaria junto con un análogo de la GnRH en el tratamiento de cáncer prostático metastásico. En esta situación, bloquean la acción de los andrógenos suprarrenales, que no quedan inhibidos por los análogos de la GnRH. La supervivencia en grupos de pacientes con cáncer prostático metastásico tratados con una combinación de un agonista de la GnRH y *flutamida* (EULEXIN), *bicalutamida* (CASODEX) o *nilutamida* (NILANDRON) son similares entre sí (Schellhammer *et al.*, 1995) y con la supervivencia que se observa en los pacientes tratados por medio de castración (Iversen *et al.*, 1990). La bicalutamida está reemplazando a la flutamida para este propósito, porque parece generar menos hepatotoxicidad y

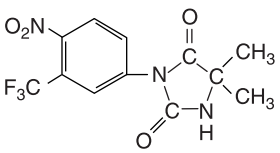
necesita tomarse sólo una vez al día en lugar de tres veces al día. Al parecer la nilutamida empeora los efectos adversos, en comparación con la flutamida y la bicalutamida (Dole y Holdsworth, 1997). La flutamida se ha utilizado también para combatir el hirsutismo en mujeres y al parecer tiene la misma eficacia que otros tratamientos para tal finalidad (Venturoli *et al.*, 1999). Sin embargo, la aparición de efectos hepatotóxicos obliga a tener precauciones con su empleo para esta finalidad estética.



Flutamida



Bicalutamida



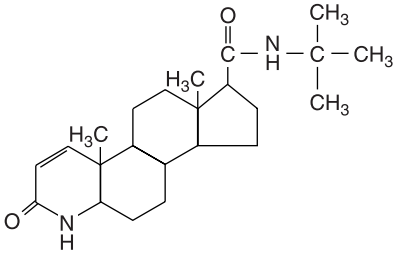
Nilutamida

Espironolactona. La *espironolactona* (ALDACTONE) (*véase* cap. 28) es un inhibidor de la aldosterona y antagonista débil del receptor androgénico e inhibidor débil de la síntesis de testosterona, al parecer por inhibición de CYP17. Cuando se utiliza para combatir la retención de líquidos o la hipertensión en varones, un efecto adverso frecuente es la ginecomastia (Caminos-Torres *et al.*, 1977). En parte por dicho efecto adverso, en fecha reciente se aprobó el uso en Estados Unidos del antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide *epleronona* (INSPRA). En dicho país la FDA ha aprobado el uso de la espironolactona para tratar el hirsutismo en mujeres, y en estos casos es moderadamente eficaz (Cumming *et al.*, 1982); sin embargo, puede originar irregularidades menstruales.

Acetato de ciproterona. Es un progestágeno y un antiandrógeno débil en virtud de su unión al receptor de andrógenos. Es moderadamente eficaz para reducir el hirsutismo solo o en combinación con un anticonceptivo oral (Venturoli *et al.*, 1999), pero no está aprobado para su uso en Estados Unidos.

Inhibidores de la 5α-reductasa. La *finasterida* (PROSCAR) es un antagonista de la 5α-reductasa, en particular la de tipo II; la *dutasterida* (AVODART) es antagonista de los tipos I y II. Ambos medicamentos bloquean la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, especialmente en los genitales externos de los varones. Los agentes en cuestión fueron obtenidos para tratar la hiperplasia prostática benigna y han sido aprobados en Estados Unidos y otros países para tal finalidad. Si se les administra en varones con síntomas moderadamente intensos causados por obstrucción del cuello vesical, disminuyen las concentraciones séricas y prostáticas de dihidrotestosterona, aminoran el volumen de la próstata y mejoran la micción (McConnell *et al.*, 1998; Roehrborn *et al.*, 2004; Clark *et al.*, 2004). Un efecto adverso de tales fármacos es la impotencia, aunque poco frecuente pero perfectamente corroborada, si bien no se conoce el mecanismo por el que surge. La finasterida también ha sido aprobada para utilizar en el tratamiento de la calvicie que sigue una distribución masculina, con el nombre comercial PROPECIA, a pesar de que tal efecto quizá es mediado *por* una 5α-reductasa de tipo I. La finasterida al parecer tiene la misma eficacia que la flutamida y la combinación de estrógeno y ciproterona en el tratamiento del hirsutismo (Venturoli *et al.*, 1999).

Finasterida



BIBLIOGRAFÍA

Amory, J.K., Watts, N.B., Easley K.A., *et al*. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2004,** *89:*503–510.

Bebb, R.A., Anawalt, B., Christensen, R.B., *et al*. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces a more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1996,** *81:*757–762.

Bhasin, S., Storer, T.W., Berman, N., *et al*. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N. Engl. J. Med.*, **1996,** *335:*1–7.

Bhasin, S., Storer, T.W., Javanbakht, M., *et al*. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*, **2000,** *283:*763–770.

Bhasin, S., Woodhouse, L., Casaburi, R., *et al*. Testosterone dose response relationships in healthy young men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **2001,** *281:*E1172–E1181.

Bilizekian, J., Morishima, A., Bell, J., and Grumbach, M.M. Estrogen markedly increases bone mass in an estrogen-deficient young man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*599–603.

Bremner, W.J., Vitiello, V., and Prinz, P.N. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1983,** *56:*1278–1280.

Brinkman, A.O., and Trapman, J. Genetic analysis of androgen receptors in development and disease. *Adv. Pharmacol.*, **2000,** *47:*317–341.

Cabasso, A. Peliosis hepatis in a young adult bodybuilder. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **1994,** *26:*2–4.

Caminos-Torres, R., Ma, L., and Snyder, P.J. Gynecomastia and semen abnormalities induced by spironolactone in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1977,** *45:*255–260.

Carani, C., Qin, K., Simoni, M., *et al*. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, **1997,** *337:*91–95.

Cicardi, M., Bergamaschini, L., Cugno, M., *et al*. Pathogenetic and clinical aspects of C1 esterase inhibitor deficiency. *Immunobiology*, **1998,** *199:*366–376.

Clark, R.V., Hermann, D.J., Cunningham, G.R., *et al*. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hypertrophy by dutasteride, a dual 5 α-reductase inhibitor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2004,** *89:*2179–2184.

Colvard, D.S., Eriksen, E.F., Keeting, P.E., *et al*. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1989,** *86:*854–857.

Crowley, W.F., Filicori, M., Spratt, D.I., and Santoro, N.F. The physiology of gonadotropin-releasing hormone secretion in men and women. *Recent Prog. Horm. Res.*, **1985,** *41:*473–531.

Cumming, D.C., Yang, J.C., Rebar, R.W., and Yen, S.C. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA*, **1982,** *247:*1295–1298.

Cummings, D.E., Kumar, N., Bardin, C.W., *et al*. Prostate-sparing effects in primates of the potent androgen 7α-methyl-19-nortestosterone: a potential alternative to testosterone for androgen replacement and male contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1998,** *84:*4212–4219.

Dawood, M.Y., and Saxena, B.B. Testosterone and dihydrotestosterone in maternal and cord blood and in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1977,** *129:*37–42.

Death, A.K., McGrath, K.C., Kazlauskas, R., and Handelsman, D.J. Tetrahydrogestrinone is a potent androgen and progestin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2004,** *89:*2498–2500.

Dejager, S., Bry-Gauillard, H., Bruckert, E., *et al*. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2002,** *87:*3893–3901.

Deslypere, J.P., Young, M., Wilson, J.D., and McPhaul, M.J. Testosterone and 5 α-dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the MMTV-CAT reporter gene. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **1992,** *88:*15–22.

Dobs, A.S., Meikle, A.W., Arver, S., *et al*. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*3469–3478.

Dole, E.J., and Holdsworth, M.T. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann. Pharmacother.*, **1997,** *31:*65–75.

Drinka, P.J., Jochen, A.L., Cuisiner, M., *et al*. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **1995,** *43:*899–901.

Findlay, J.C., Place, V.A., and Snyder, P.J. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1989,** *68:*369–373.

Forbes, G.B. The adult decline in lean body mass. *Hum. Biol.*, **1976,** *48:*161–173.

Forest, M.G. Differentiation and development of the male. *Clin. Endocrinol. Metab.*, **1975,** *4:*569–596.

Gu, Y.Q., Tong, J.S., Ma, D.Z., *et al*. Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in Chinese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2004,** *89:*2254–2262.

Hanada, K., Furuya, K., Yamamoto, N., *et al*. Bone anabolic effects of S-40503, a novel nonsteroidal selective androgen receptor modulator (SARM), in rat models of osteoporosis. *Biol. Pharm. Bull.*, **2003,** *26:*1563–1569.

Harman, S.M., Metter, E.J., Tobin, J.D., *et al*. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2001,** *86:*724–731.

Heinlein, C.A., and Chang, C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr. Rev.*, **2004,** *25:*276–308.

Iversen, P., Christenson, M.G., Friis, E., *et al*. A phase III of zoladex and flutamide versus orchiectomy in the treatment of patients with advanced carcinoma of the prostate. *Cancer*, **1990,** *66:*1058–1066.

Kenny, A.M., Prestwood, K.M., Gruman, C.A., *et al*. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **2001,** *56:* M266–M272.

King, D.S., Sharp, R.L., Vukovich, M.D., *et al*. Effect of oral androstenedione on serum testosterone and adaptation to resistance training in young men: a randomized controlled trial. *JAMA*, **1999,** *281:*2020–2028.

Kumar, N., Didolkar, A.K., Monder, C., *et al*. The biological activity of 7 -methyl-19-nortestosterone is not amplified in male reproductive tract as is that of testosterone. *Endocrinology*, **1992,** *130:*3677–3683.

McConnell, J.D., Bruskewitz, R., Walsh, P., *et al*. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *338:*557–563.

MacDonald, P.C., Madden, J.D., Brenner, P.F., *et al*. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1979,** *49:*905–917.

McPhaul, M.J., and Griffin, J.E. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of the human androgen receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*3435–3441.

Marbury, T., Hamill, E., Bachand, R., *et al*. Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone topical gel formulation, Testim, compared to AndroGel. *Biopharm. Drug Dispos.*, **2003,** *24:*115–120.

Masino, L., and Pastore, A. Glutamine repeats: structural hypotheses and neurodegeneration. *Biochem. Soc. Trans.*, **2002,** *30:*548–551.

Morishma, A., Grumbach, M.M., Simpson, E.R., *et al*. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1995,** *80:*3689–3698.

Murray, M.P., Gardner, G.M., Mollinger, L.A., and Sepic, S.B. Strength of isometric and isokinetic contractions: knee muscles and of men aged 20–86. *Phys. Ther.*, **1980,** *60:*412–419.

Petera, V., Bobeck, K., and Lahn, V. Serum transaminase (GOT < GPT) and lactic dehydrogenase activity during treatment with methyltestosterone. *Clin. Chem. Acta.*, **1962,** *7:*604–606.

Riggs, B.L., Wahner, H.W., Seeman, E., *et al*. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. *J. Clin. Invest.*, **1982,** *70:*716–723.

Roehrborn, C.G., Marks, L.S., Fenter, T., *et al*. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, **2004,** *63:*709–715.

Schellhammer, P., Sharifi, R., Block N., *et al*. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. *Urology*, **1995,** *45:*745–752.

Smith, C.L., and O'Malley, B.W. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr. Rev.*, **2004,** *25:*45–71.

Smith, E.P., Boyd, J., Frank, G.R., *et al*. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.*, **1994,** *331:*1056–1061.

Snyder, P.J., and Lawrence, D.A. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1980,** *51:*1335-1339.

Snyder, P.J., Peachey, H., Berlin, J.A., *et al*. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2000,** *85:*2670–2677.

Snyder, P.J., Peachey, H., Hannoush, P., *et al*. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999b,** *84:*2647–2653.

Snyder, P.J., Peachey, H., Hannoush, P., *et al*. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999a,** *84:*1966–1972.

Swerdloff, R.S., Wang, C., Cunningham, G., *et al*. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2000,** *85:*4500–4510.

Taplin, M.E., and Balk, S.P. Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. *J. Cell. Biochem.*, **2004,** *91:*483–490.

Trachtenberg, J., Gittleman, M., Steidle, C., *et al*. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J. Urol.*, **2002,** *167:*1670–1674.

Venturoli, S., Marescalchi, O., Colombo, F.M., *et al*. A prospective randomized trial comparing low-dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1999,** *84:*1304–1310.

Walcott, J.L., and Merry, D.E. Trinucleotide repeat disease. The androgen receptor in spinal and bulbar muscular atrophy. *Vitam. Horm.*, **2002,** *65:*127–147.

Wilbert, D.M., Griffin, J.E., and Wilson, J.D. Characterization of the cytosol androgen receptor of the human prostate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1983,** *56:*113–120.

Wilson, J.D., Griffin, J.E., and Russell, D.W. Steroid 5 α-reductase 2 deficiency. *Endocr. Rev.*, **1993,** *14:*577–593.

Wilson, J.D. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am. J. Med.*, **1980,** *68:*745–756.

Yin, D., Gao, W., Kearbey, J.D., Xu, H., *et al*. Pharmacodynamics of selective androgen receptor modulators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003,** *304:*1334–1340.

Zhang, G.Y., Gu, Y.Q., Wang, X.H., *et al*. A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. *J. Androl.*, **1998,** *19:*761–768.

CAPÍTULO 59

CORTICOTROPINA; ESTEROIDES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL Y SUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS; INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y EFECTOS DE LAS HORMONAS SUPRARRENALES

Bernard P. Schimmer y Keith L. Parker

En este capítulo se presentan al mismo tiempo la información de la corticotropina (u hormona adrenocorticotrópica, [*adrenocorticotropic hormone*, ACTH]) y la de productos hormonales esteroides de la corteza suprarrenal, debido a que los efectos fisiológicos y farmacológicos de ACTH son consecuencia del incremento de los niveles circulantes de esteroides corticosuprarrenales. Los derivados sintéticos de ACTH se utilizan más bien para la evaluación diagnóstica de la función corticosuprarrenal. Prácticamente, todos los efectos terapéuticos identificados de corticotropina se logran por medio de corticoesteroides, razón por la cual suelen utilizarse hormonas esteroides sintéticas en vez de hormona adrenocorticotrópica.

Los corticoesteroides y sus derivados sintéticos biológicamente activos difieren en sus actividades metabólicas (glucocorticoides) y de regulación de electrólitos (mineralocorticoides). Dichos agentes se utilizan en dosis fisiológicas como forma de reposición cuando disminuye la síntesis endógena. Además, los glucocorticoides son supresores potentes de la inflamación, y su empleo en muy diversos cuadros inflamatorios y autoinmunitarios los vuelve una de las clases de fármacos recetados con mayor frecuencia. Ejercen efectos prácticamente en todos los órganos y sistemas del cuerpo, razón por la cual su empleo e interrupción en seres humanos se complican con diversos efectos adversos graves, algunos de ellos letales. Por ende, la decisión de instituir tratamiento con glucocorticoides siempre requiere consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos en cada paciente.

Se analizan los medicamentos que bloquean diversas reacciones de la vía esteroidogénica, y que así alteran los patrones de secreción de esteroides de la corteza suprarrenal, lo mismo que esteroides sintéticos, que inhiben la acción de los glucocorticoides. Los compuestos que bloquean la actividad de la aldosterona se presentan en el capítulo 28; los fármacos utilizados para inhibir el crecimiento de neoplasias dependientes de esteroides se comentan en el capítulo 51.

Historia. Addison describió la muerte de sujetos con destrucción de suprarrenales en su exposición hecha en 1849 a la South London Medical Society. Los estudios mencionados fueron pronto ampliados por Brown-Séquard, quien demostró que la extirpación de ambas suprarrenales era mortal en animales de laboratorio. Más tarde se demostró en los experimentos comentados que la corteza suprarrenal y no la médula de esa glándula era esencial para la supervivencia. Nuevos estudios demostraron que la corteza suprarrenal regulaba el metabolismo de carbohidratos y el equilibrio de líquidos y electrólitos. Los estudios de los factores que regulaban el metabolismo de carbohidratos (llamados *glucocorticoides*) culminaron en la síntesis de *cortisona*, el primer glucocorticoide farmacológicamente eficaz que se pudo obtener en el laboratorio. Más adelante, Tate *et al*. aislaron y definieron otro corticoesteroide neto, la *aldosterona*, que modificaba el equilibrio de líquidos y electrólitos, razón por la cual se le denominó *mineralocorticoide*. El aislamiento de corticoesteroides diferentes que regulaban el metabolismo de carbohidratos o el equilibrio hidroelectrolítico permitió acuñar el concepto de que la corteza suprarrenal contiene dos unidades en gran medida independientes: una zona externa que produce mineralocorticoides y otra interna que sintetiza glucocorticoides y precursores de andrógeno.

Los estudios referentes a los esteroides corticosuprarrenales también tuvieron una importancia clave al definir la participación adenohipofisaria en la función endocrina. Desde 1912, Cushing describió pacientes con hipercorticismo, y más tarde reconoció que la basofilia hipofisaria constituía la causa de la actividad suprarrenal excesiva, con lo que estableció el enlace entre las funciones adenohipofisaria y suprarrenal. Esos estudios condujeron finalmente a la purificación de la corticotropina, así como a la determinación de su estructura química. Se demostró además que esa hormona es esencial para conservar la integridad estructural y la capacidad esteroidogénica de las zonas corticales internas. Harris estableció la participación del hipotálamo en el control hipofisario; postuló además que un factor soluble allí producido activaba la liberación de

corticotropina. Esas investigaciones culminaron con la determinación de la estructura de la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone,* CRH), péptido hipotalámico que regula la secreción de ACTH a partir de la hipófisis.

Poco después de que se dispuso de cortisona sintética, Hench *et al.* demostraron su acción notoria en la terapéutica de la artritis reumatoide. Esos estudios prepararon el terreno para el uso clínico de los glucocorticoides en una amplia variedad de estados patológicos, como se comenta más adelante en este capítulo.

CORTICOTROPINA (ACTH)

Como se resume en la figura 59-1 la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es sintetizada como parte de una gran proteína precursora, la proopiomelanorcortina (POMC) y liberada de ella por separación proteolítica de residuos dibásicos por acción de la enzima convertasa 1 prohormonal (*véase* cap. 21). La disminución del procesamiento de la POMC por mutación en la convertasa 1 prohormonal, según autoridades, participa en la patogenia de un trastorno de humanos cuyo cuadro inicial es de insuficiencia suprarrenal, obesidad en la niñez, hipogonadismo hipogonadotrópico y diabetes. La misma precursora POMC produce diversos péptidos de importancia biológica como endorfinas, lipotropinas y las hormonas estimulantes de melanocito (*melanocyte-stimulating hormones,* MSH).

La corticotropina de seres humanos es un péptido de 39 aminoácidos (fig. 59-1). La eliminación de un solo aminoácido en la terminación amino disminuye enormemente su actividad biológica, pero es posible eliminar diversos aminoácidos de la terminación carboxilo sin que surja un efecto importante. Se han estudiado extensamente las relaciones de estructura-actividad de ACTH y se piensa que un "tramo" de cuatro aminoácidos básicos en las posiciones 15 a 18 es un factor determinante de la unión muy ávida al receptor de ACTH, en tanto que los aminoácidos 6 a 10 son importantes para la activación de dicho receptor.

Las acciones de ACTH y otras melanocortinas liberadas de POMC son mediadas por sus interacciones específicas con cinco subtipos de receptor de melanocortina (*melanocortin receptor,* MCR) que comprenden una subfamilia neta de receptores acoplados a proteínas G. Los efectos sabidos de MSH en la pigmentación son consecuencia de interacciones con MC1R en los melanocitos; este último también aparece en células del sistema inmunitario, y según se piensa, median los efectos antiinflamatorios de α-MSH en modelos experimentales de inflamación. La ACTH, cuyos primeros 13 aminoácidos son idénticos a α-MSH (Ser-Tir-Ser-Met-Glu-His-Fe-Arg-Trp-Gli-Lis-Pro-Val), ejerce sus efectos en la corteza suprarrenal a través de la acción de MC2R. La hormona adrenocorticotrópica tiene una afinidad mucho mayor por MC2R que por MC1R; sin embargo, en situaciones patológicas en que siempre están elevados los niveles de ACTH, como el caso de la insuficiencia suprarrenal primaria, la hormona puede enviar señales a través de MC1R y causar hiperpigmentación. Estudios recientes han definido la participación decisiva de α-MSH que actúa *a través de* receptores MC3R y MC4R en la regulación del apetito y el peso corporal por el hipotálamo (Wardlaw, 2001) y en consecuencia han sido el objeto de innumerables investigaciones como posibles "sitios de acción" de fármacos que modifiquen el apetito. No se ha definido con exactitud la participación de MC5R, pero estudios en roedores sugieren que α-MSH estimula la secreción de hormona luteinizante y desencadena comportamiento agresivo vinculado con feromonas, a través de la acción del receptor de melanocortina 5.

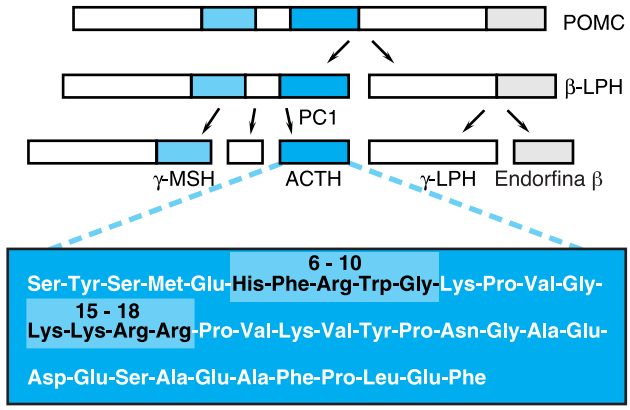


Figura 59-1. ***Procesamiento de POMC a ACTH y la secuencia de esta última.*** Se ilustran los aspectos generales de la vía por la cual la proopiomelanocortina (POMC) se convierte en ACTH y otros péptidos en la adenohipófisis. Se muestra la secuencia de aminoácidos de ACTH humana. Los *cuadros de color azul claro* debajo de la estructura de la corticotropina indican regiones identificadas como importantes para la actividad esteroidogénica (residuos 6 a 10) y unión al receptor de corticotropina (15 a 18). La hormona melanocitoestimulante α también proviene del precursor POMC y contiene los primeros 13 residuos de ACTH. LPH, lipotropina; MSH, hormona melanocitoestimulante *(melanocyte-stimulating hormone);* PC1, prohormona de convertasa 1. Si se desea más información de las hormonas peptídicas derivadas de POMC, consúltese el cuadro 55-1.

Acciones en la corteza suprarrenal. La hormona adrenocorticotrópica, al actuar *a través de* MC2R, estimula la corteza suprarrenal para que secrete glucocorticoides, mineralocorticoides y la deshidroepiandrosterona (DHEA), precursor androgénico que en los tejidos periféricos puede ser transformada en andrógenos más potentes. Desde el punto de vista histológico y funcional es posible separar la corteza suprarrenal en tres zonas que producen diferentes esteroides bajo distintas influencias reguladoras. La zona externa o glomerular secreta la aldosterona, un mineralocorticoide; la zona media o fascicular genera el cortisol, un glucocorticoide y la zona interna o reticular secreta DHEA y su derivado sulfatado (fig. 59-2).

Las células de la zona externa poseen receptores de angiotensina II y expresan la sintasa de aldosterona (citocromo

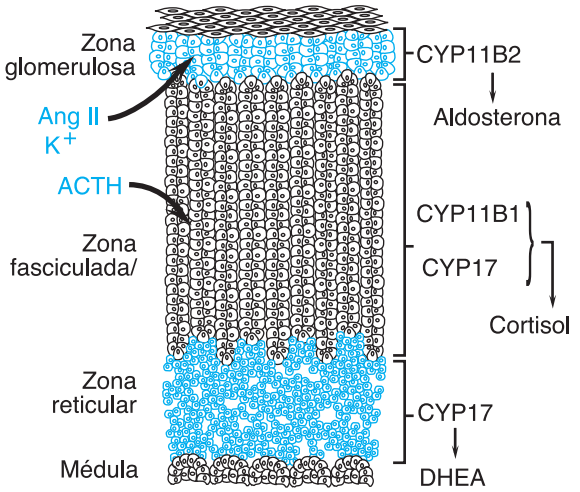


Figura 59-2. ***La corteza suprarrenal contiene dos compartimientos distintos desde los puntos de vista anatómico y funcional.*** Se muestran los principales compartimientos funcionales de la corteza suprarrenal, junto con las enzimas esteroidogénicas que determinan los comportamientos singulares de los productos corticoesteroides. También se muestran los reguladores fisiológicos predominantes de la producción de esteroides: angiotensina II (Ang II) y K^+ para la zona glomerulosa, y ACTH para la zona fasciculada. Se desconoce cuáles son los reguladores fisiológicos de la producción de deshidroepiandrosterona (DHEA) por parte de la zona reticular, aunque ACTH incrementa inmediatamente la biosíntesis de dicha hormona.

P450 [*cytochrome P450*, CYP] 11B2), enzima que cataliza las reacciones terminales en la biosíntesis en mineralocorticoides. Aun cuando la corticotropina puede estimular de manera aguda la producción de mineralocorticoides por la zona glomerulosa, esta última se encuentra regulada de modo predominante por la angiotensina II y el K^+ extracelular (*véase* cap. 30), y no sufre atrofia en ausencia de estimulación activa por la hipófisis. En presencia de ACTH persistentemente alta, las cifras de mineralocorticoides aumentan al principio, y después vuelven a lo normal (fenómeno denominado *escape de ACTH*).

A diferencia de ello, las células de la zona fascicular tienen menos receptores de angiotensina II y expresan dos enzimas, la 17α-hidroxilasa de esteroide (CYP17) y la 11β-hidroxilasa de esteroide (CYP11B1), que cataliza la producción de glucocorticoides. En la zona reticular, CYP17 lleva a cabo una segunda reacción de liasa C 17-20 y transforma los corticoesteroides C 21 en los precursores androgénicos C 19.

En caso de no haber adenohipófisis, se atrofia la zona interna de la corteza suprarrenal y disminuye sobremanera la producción de glucocorticoides andrógenos suprarrenales.

Las concentraciones persistentemente altas de ACTH, por administración repetida de dosis grandes de la misma, o por producción endógena excesiva, inducen hiperplasia e hipertrofia de las zonas internas de la corteza suprarrenal, con producción excesiva de cortisol y andrógenos suprarrenales. La hiperplasia suprarrenal es más notoria en trastornos congénitos de la esteroidogénesis, en los cuales las cifras de corticotropina muestran aumento continuo como una reacción secundaria a la biosíntesis alterada de cortisol. Persiste el debate sobre la participación relativa de ACTH, en comparación con otros péptidos derivados de POMC, para estimular el crecimiento suprarrenal, pero es indiscutible la acción esencial de la adenohipófisis para conservar la integridad de la zona fascicular.

Mecanismo de acción. La ACTH estimula la síntesis y liberación de hormonas suprarrenales. Puesto que no se han definido mecanismos específicos para la secreción de hormonas esteroides, y dado que los esteroides no se acumulan de manera apreciable en la glándula, se cree que las acciones de la corticotropina para aumentar la producción de hormonas esteroides están mediadas de modo predominante a nivel de la biosíntesis *de novo*.

La ACTH, al unirse a la MC2R, activa la proteína $G\alpha_s$ para estimular a la adenililciclasa, aumentar el contenido de AMP cíclico (cAMP) intracelular y activar la proteincinasa A (*protein kinase A*, PKA). El cAMP es un segundo mensajero obligatorio para casi todos los efectos, si no es que para todos, de la ACTH sobre la esteroidogénesis. Las mutaciones en el receptor de corticotropina se han vinculado con síndromes raros que culminan en resistencia familiar a dicha hormona (Clark y Weber, 1998).

Temporalmente, la reacción de las células de la corteza suprarrenal a la ACTH posee dos fases. La fase aguda, cuyo efecto se da en el transcurso de segundos a minutos, manifiesta en gran parte aumento del aporte del sustrato colesterol para las enzimas esteroidogénicas. La fase crónica, que ocurre en el transcurso de horas a días, depende mucho del incremento de la transcripción de las enzimas esteroidogénicas. En la figura 59-3 se muestra un resumen de las vías de la biosíntesis de esteroides suprarrenales y las estructuras de los principales intermediarios esteroides y productos de la corteza suprarrenal humana. El paso limitador de la velocidad de producción de hormonas esteroides es la conversión de colesterol en pregnenolona, reacción catalizada por CYP11A1, la enzima de desdoblamiento de cadena lateral de colesterol. Casi todas las enzimas necesarias para la biosíntesis de hormonas esteroides, incluso la CYP11A1, son miembros de la superfamilia del citocromo P450, un grupo relacionado de oxidasas con función mixta que tienen importancia en el metabolismo de compuestos exógenos como fármacos y contaminantes ambientales, así como en la biosíntesis de compuestos endógenos como hormonas esteroides, vitamina D, ácidos biliares, ácidos grasos, prostaglandinas y aminas biógenas (*véase* cap. 3). Los componentes limitadores de la velocidad en esta reacción son la movilización del sustrato colesterol, y su aporte hacia la CYP11A1, localizada en la matriz mitocondrial interna.

La corteza suprarrenal utiliza múltiples fuentes de colesterol para asegurar un aporte adecuado de sustrato para la esteroidogénesis. Esas fuentes comprenden: 1) colesterol y ésteres de colesterol circulantes captados *por medio de* la vía del receptor de LDL y las vías de receptores de HDL; 2) liberación de colesterol a partir de reservas de éster de colesterol endógenas por medio de activación de la esterasa de colesterol, y 3) aumento de la biosíntesis *de novo*.

No se han definido con exactitud los mecanismos por los que ACTH estimula la translocación del colesterol a la matriz mitocóndrica interna. Sin duda interviene esencialmente en la llegada del colesterol una

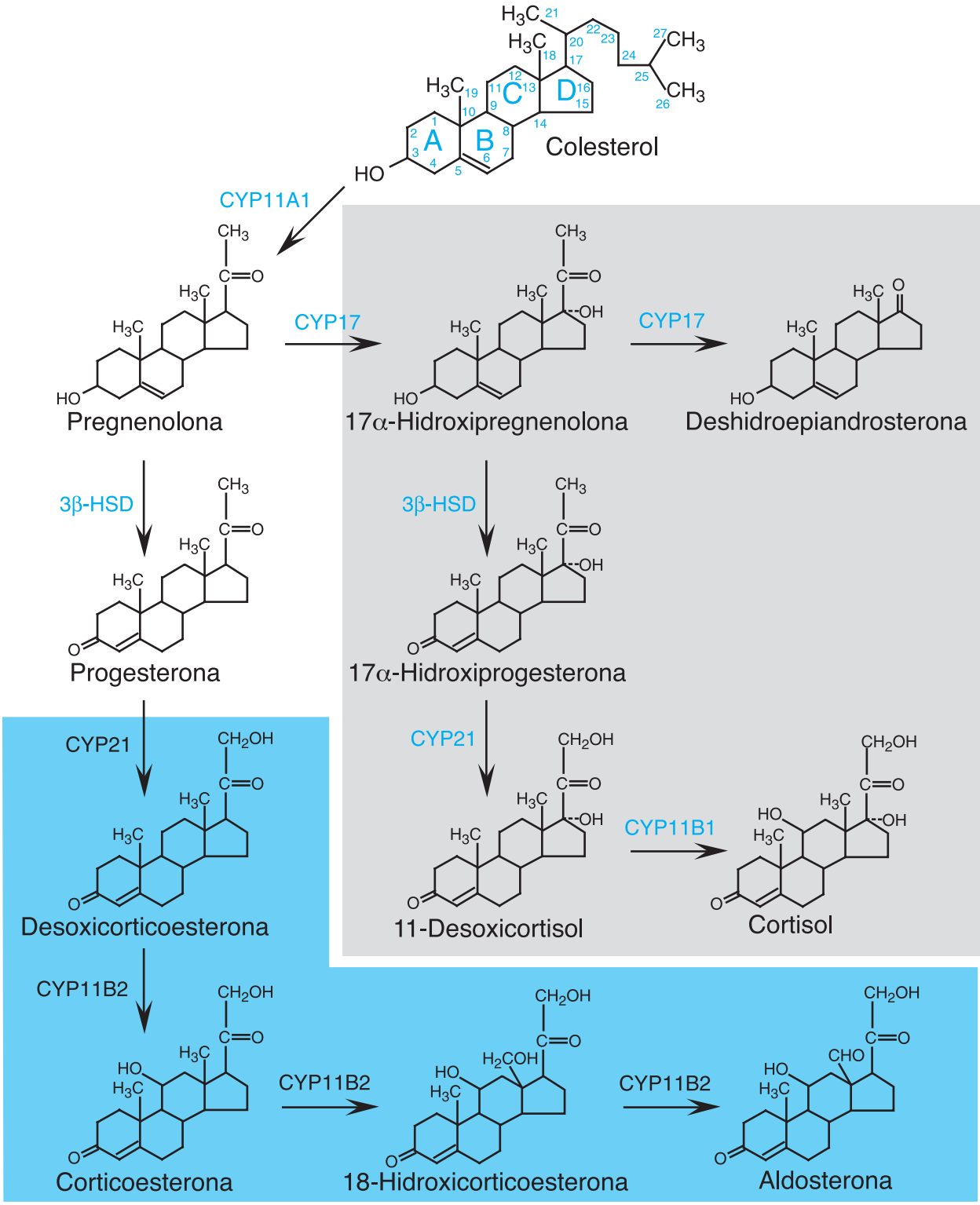


Figura 59-3. ***Vías de la biosíntesis de corticoesteroides.*** Se incluyen las vías esteroidógenas utilizadas en la biosíntesis de los corticoesteroides, junto con las estructuras de sus sustancias intermediarias y productos. Las vías que son propias de la zona glomerulosa se muestran en *azul*, en tanto que están en *gris* las zonas fascicular y reticular internas. La zona reticular no expresa 3β-HSD, y por ello sintetiza preferentemente DHEA. CYP11A1, enzima que separa la cadena lateral de colesterol; 3β-HSD, deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroide; CYP17, 17α-hidroxilasa de esteroide; CYP21, 21-hidroxilasa de esteroide; CYP11B2, sintasa de aldosterona; CYP11B1, 11β-hidroxilasa de esteroide.

fosfoproteína de 30 000 daltones llamada proteína reguladora aguda esteroidógena. Las mutaciones en el gen que codifica dicha fosfoproteína se observan en individuos con hiperplasia congénita lipoide de suprarrenales, un raro trastorno congénito en que las células de las suprarrenales están totalmente llenas de depósitos de colesterol como consecuencia de su incapacidad de sintetizar hormonas esteroides. Un componente importante del efecto trópico de ACTH es la intensificación de la transcripción de genes que codifican los sistemas esteroidógenos individuales, y como consecuencia, aumento en la capacidad esteroidógena de la glándula. Diversos reguladores de la transcripción median la inducción de hidroxilasas de esteroides por acción de ACTH, y no se han definido los mecanismos concertados que coordinan la expresión de los diferentes genes.

Efectos extrasuprarrenales de la ACTH.

A dosis grandes, el uso de dicha hormona en animales con suprarrenalectomía causa diversos cambios metabólicos, entre ellos, cetosis, lipólisis, hipoglucemia (inmediatamente después del tratamiento) y resistencia a la insulina (en etapas más tardías después del tratamiento). Debido a las dosis grandes de corticotropina requeridas, hay dudas respecto a la importancia fisiológica de esos efectos extrasuprarrenales. Esta hormona también mejora el aprendizaje en animales de experimentación, acción que parece ser no endocrina y es mediada por receptores distintos en el sistema nervioso central.

Regulación de la secreción de ACTH.

Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Las diferentes velocidades secretoras de glucocorticoides las determinan variaciones de la liberación de ACTH por los corticotropos hipofisarios. Éstos, a su vez, están regulados por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), péptido generado por neuronas del hipotálamo endocrino que contienen CRH. Los tres órganos se denominan en conjunto eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA), sistema integrado que conserva cifras apropiadas de glucocorticoides (*véase* en la fig. 59-4 una revisión esquemática). Hay tres niveles característicos de regulación del eje referido: ritmo diurno de la esteroidogénesis basal, retroacción negativa por glucocorticoides suprarrenales e incrementos notorios de la esteroidogénesis en respuesta al estrés. El ritmo diurno depende de centros neuronales superiores que reaccionan a ciclos de sueño-vigilia, de modo que las cifras de corticotropina son máximas durante las primeras horas de la mañana, lo cual hace que las concentraciones circulantes de glucocorticoides alcancen un máximo alrededor de las 8:00 horas. Como se comenta más adelante, la regulación por retroacción negativa ocurre en múltiples niveles del eje HPA, y es el principal mecanismo que opera para conservar las concentraciones circulantes de glucocorticoides en límites apropiados. Los estímulos que generan estrés pueden anular esos mecanismos normales de control por retroacción negativa, lo cual da pie a incrementos notorios de las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides.

Sistema nervioso central. Integra diversas influencias positivas y negativas sobre la liberación de ACTH (fig. 59-4). Esas señales convergen en las neuronas con CRH, que están agrupadas en gran parte en la región parvocelular del núcleo hipotalámico paraventricular, y hacen

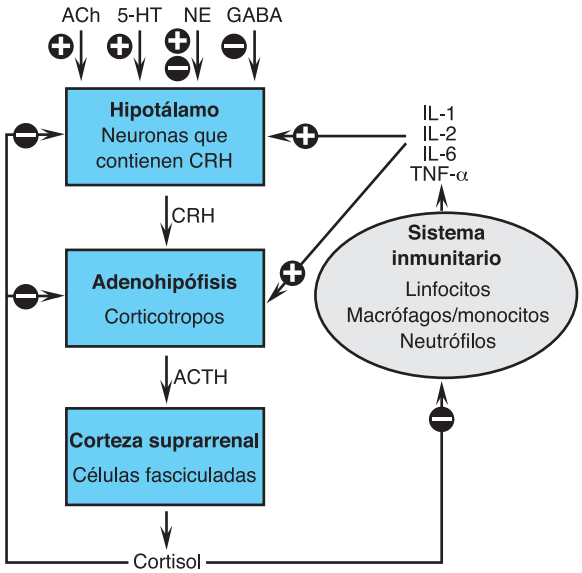


Figura 59-4. ***Esquema del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA) y la red inflamatoria inmunitaria.*** Se señalan también los estímulos de entrada de centros neuronales superiores que regulan la secreción de CRH. + indica un regulador positivo, – un regulador negativo, +/− señala un efecto mixto. IL-1, interleucina 1; IL-2, interleucina 2; IL-6, interleucina 6; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACh, acetilcolina *(acetylcholine);* 5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina); NE, norepinefrina (noradrenalina); GABA, ácido aminobutírico γ *(γ-aminobutyric acid).*

conexiones axónicas con la eminencia media del hipotálamo (*véase* cap. 12). Después de la liberación hacia el plexo hipofisario, la hormona liberadora de corticotropina se transporta *por medio de* este sistema porta hacia la hipófisis, donde se une a receptores de membrana específicos sobre corticotropos. En el momento de la unión a hormona liberadora de corticotropina, el receptor de la misma activa la vía de G_s-adenililciclasa-cAMP dentro de corticotropos, lo que aumenta en última instancia tanto la biosíntesis de corticotropina como la secreción de la misma. La CRH y péptidos similares a ella llamados urocortinas, son producidos también en otros sitios, como las amígdalas cerebelosas y el rombencéfalo, los intestinos, la piel, las glándulas suprarrenales, el tejido adiposo, la placenta y otros sitios periféricos (Bale y Vale, 2004). El clásico receptor de CRH llamado ahora CRF_1, pertenece a la clase II de la familia de los receptores acoplados a proteína G, que incluyen los correspondientes a calcitonina, hormona paratiroidea, hormona liberadora de hormona de crecimiento, secretina, glucagon y péptido glucagonoide. Un segundo receptor llamado CRF_2 comparte una homología de 70% en las secuencias de aminoácidos. Los dos receptores mencionados se unen de manera diferencial a CRH y las urocortinas y así establecen una complejísima red nerviosa que modula la respuesta adaptativa al estrés. Las relaciones complejas entre el estrés y el ánimo han despertado enorme interés en el empleo posible de antagonistas de CRH en trastornos como ansiedad y depresión.

Vasopresina de arginina. La sustancia mencionada (*arginine vasopressin*, AVP) actúa también como secretagogo de neuronas corticotrópicas y potencia importantemente los efectos de la hormona liberadora de corticotropina. Los estudios en animales sugieren que la potenciación de la acción de dicha hormona por parte de AVP probablemente contribuye a la magnitud absoluta de la respuesta al estrés *in vivo*. A semejanza de CRH, AVP es producida en las neuronas parvocelulares

del núcleo paraventricular, para pasar al plexo hipofisario desde la eminencia mediana. Una vez que se une a los receptores V_{1b}, AVP activa la vía de G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} (G_q-fosfolipasa C [*phospholipase C*, PLC]-trifosfato de inositol [*inositol triphosphate*, IP_3]-calcio) para intensificar la liberación de ACTH. A diferencia de CRH, al parecer AVP no incrementa la síntesis de la hormona adrenocorticotrópica.

Retroalimentación negativa de glucocorticoides. Los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH *a través de* acciones directa e indirecta en las neuronas que generan CRH, para disminuir los niveles de mRNA de dicha hormona y la liberación de la misma (CRH), y a través de los efectos directos en las neuronas corticotrópicas. La inhibición de la liberación de CRH puede ser mediada por receptores específicos de corticoesteroides en el hipocampo. La principal especie de receptor ocupado (con niveles menores de cortisol), lo constituye el receptor de mineralocorticoides (*mineralocorticoid receptor*, MR) que posee una mayor afinidad por glucocorticoides y que es la forma predominante en el hipocampo. Conforme aumentan las concentraciones de glucocorticoides y rebasan la capacidad de MR, también se ocupa el receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor*, GR). Las dos clases de receptores al parecer controlan la actividad basal del eje HPA, en tanto que la inhibición retroalimentaria por parte de glucocorticoides entraña predominantemente la participación del receptor de glucocorticoides.

En la hipófisis los glucocorticoides actúan a través de su receptor para inhibir la liberación de ACTH desde las neuronas corticotrópicas y la expresión de POMC. Los efectos son de tipo rápido (surgen en término de segundos o minutos y posiblemente son mediados por mecanismos que no dependen del receptor de glucocorticoides) y tardíos (necesitan horas y en ellos intervienen cambios en la transcripción génica mediada por el receptor de glucocorticoides).

Reacción al estrés. Las circunstancias de estrés vencen la regulación por retroacción negativa del eje HPA, lo cual incrementa de modo notorio la producción de corticoesteroides. Entre los ejemplos de señales para la aparición de estrés se encuentran: lesiones, hemorragia, infección grave, intervención quirúrgica mayor, hipoglucemia, frío, dolor y temor. Aun cuando no se han definido por completo los mecanismos precisos que fundamentan esta respuesta de estrés, ni los efectos esenciales de los glucocorticoides, está claro que la secreción de estos últimos es vital para conservar la hemostasia en esas situaciones que generan estrés. Como se comenta más adelante en este capítulo, las interacciones complejas entre el eje HPA y el sistema inmunitario, pueden ser un componente fisiológico fundamental de esta reacción de estrés (Sapolsky *et al.*, 2000).

Técnicas de cuantificación de ACTH.

En los comienzos se valoraban los niveles de ACTH por bioensayos que medían la producción de esteroides inducida o la merma del ácido ascórbico de suprarrenales. Más adelante se crearon los radioinmunoensayos para cuantificar los niveles de ACTH en pacientes individuales, aunque no siempre se podían duplicar los resultados y tampoco diferenciaban con claridad entre los niveles bajos y los normales de ACTH. Los métodos de inmunoquimioluminiscencia que utilizan dos anticuerpos separados dirigidos a epítopos diferentes en la molécula de ACTH, son los que más se usan en la actualidad. Estas técnicas incrementan notablemente la posibilidad de diferenciar a los pacientes de hiposuprarrenalismo primario, por enfermedad intrínseca de suprarrenales, que muestran niveles altos de ACTH por la pérdida de la inhibición autorreguladora normal por glucocorticoides, de aquellos con formas secundarias de hiposuprarrenalismo por niveles de ACTH que son consecuencia de trastornos del hipotálamo o de la hipófisis. Los métodos de inmunoquimioluminiscencia para valorar ACTH también son útiles para diferenciar entre las formas de hipercorticismo que dependen de ACTH, de las que no dependen de dicha hormona. Surgen niveles altos de la hormona cuando el hipercorticismo es consecuencia de adenomas hipofisarios (como la enfermedad de Cushing) o de tumores no hipofisarios que secretan ACTH (como el síndrome de ACTH ectópico), en tanto que se observan niveles bajos de ACTH en personas con producción excesiva de glucocorticoides por trastornos suprarrenales primarios. A pesar de su considerable utilidad, un problema que surge con los inmunoensayos de ACTH es que su especificidad por la hormona intacta puede originar cifras falsamente bajas en individuos con secreción ectópica de dicha hormona; tales tumores secretan a veces formas de ACTH elaboradas de manera aberrante que poseen actividad biológica, pero que no reaccionan con los métodos para detectar anticuerpos.

Aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la ACTH.

Hay informes anecdóticos de que padecimientos seleccionados muestran mejor reacción a esta hormona que a los corticoesteroides (p. ej., esclerosis múltiple) y algunos médicos aún recomiendan tratamiento con corticotropina. No obstante, actualmente la hormona sólo tiene utilidad limitada como medicamento terapéutico. El tratamiento con ACTH es menos predecible y menos conveniente que la terapéutica con corticoesteroides apropiados. Además, la corticotropina estimula la secreción de mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales y, por ende, causa retención de sal y agua, y virilización. En tanto la ACTH y los corticoesteroides no son equivalentes desde el punto de vista farmacológico, todas las acciones terapéuticas conocidas de la primera también pueden lograrse con dosis apropiadas de los segundos, con menor riesgo de efectos adversos.

Pruebas de la integridad del eje HPA (hipotalámico-hipofisario-suprarrenal). El principal uso clínico de la ACTH yace en probar la integridad del eje HPA. Otros métodos usados para valorar el eje HPA incluyen la prueba de tolerancia a la insulina (*véase* cap. 55), y la de metirapona (que se expondrá más adelante). La *cosintropina* (CORTROSYN, SYNACTHEN) es un péptido sintético que corresponde a los residuos 1 a 24 de ACTH de seres humanos. En dosis considerablemente suprafisiológicas de 250 μg, la cosintropina estimula al máximo la esteroidogénesis de la corteza suprarrenal. En la prueba estándar de estimulación con cosintropina se administran por vía intramuscular o intravenosa 250 μg de dicho preparado, y poco antes de la administración (valoración inicial) se mide el cortisol, medición que se repite 30 a 60 min después de administrar cosintropina. Un incremento de las cifras circulantes de cortisol a más de 18 a 20 μg/100 ml indica respuesta normal (otros también han incluido como una reacción positiva a un incremento de 7 μg/100 ml sobre la basal, aunque esto se acepta menos). En personas con trastornos de hipófisis o hipotálamo de comienzo reciente o poco después de ser operados de tumores hipofisarios, los datos de esta prueba estándar de estimulación con cosintropina pueden ser desorientadores, dado que la deficiencia de ACTH tal vez no duró el tiempo suficiente para originar atrofia notable de suprarrenales con pérdida franca de la capacidad esteroidógena. En los pacientes mencionados, algunos expertos recomiendan recurrir a una prueba de estimulación con "dosis bajas" de cosintropina en la cual se introduce 1 μg IV y se mide el cortisol antes y 30 min después de tal administración; la cifra de "corte" respecto a una respuesta normal es igual a la que se obtiene con

la prueba estándar. Por lo común no se dispone de cosintropina en dosis de 1 μg y por esa razón se diluye una ampolleta corriente de dicho producto (250 μg) para así aplicar de modo exacto una dosis de 1 μg para estimulación. Se tendrá gran cuidado para evitar que la corticotropina quede adsorbida en los tubos de plástico y se medirá el cortisol plasmático exactamente 30 min después de inyectar la cosintropina. Algunos estudios indican que la prueba con dosis pequeñas es más sensible que la que se hace con 250 μg, pero otros señalan que con ella quizá tampoco se detecte insuficiencia suprarrenal secundaria.

Como se ha destacado, es posible diferenciar con certidumbre trastornos corticosuprarrenales primarios y secundarios por medio de métodos sensibles a ACTH, hoy disponibles. Así, rara vez se utilizan estudios de estimulación con corticotropina por tiempo prolongado, para diferenciar entre uno y otro tipos de tales enfermedades.

Prueba de estimulación con CRH. Se cuenta con CRH de origen ovino (*corticorrelina* [ACTHREL]) y de ser humano para la valoración diagnóstica del eje HPA; en Estados Unidos se utiliza la primera, en tanto que la segunda es la preferida en Europa. En individuos que tienen hipercorticismo dependiente de ACTH corroborado, el método de evaluación de CRH permite diferenciar entre un origen hipofisario (como sería enfermedad de Cushing) y un origen ectópico de ACTH. Después de extraer con una diferencia de 15 min dos muestras de sangre para obtención de datos basales, se administra por vía endovenosa a intervalos de 30 a 60 s 1 μg de CRH/kg de peso corporal, y se obtienen muestras de sangre periférica a los 15, 30 y 60 min, para medir ACTH. Es importante manejar las muestras de sangre tal como se ha recomendado para una biocuantificación de ACTH. Con las dosis recomendadas por lo común es tolerada satisfactoriamente CRH, aunque puede surgir hiperemia cutánea particularmente si la dosis se administra de manera directa y rápida. Las personas con enfermedad de Cushing reaccionan a CRH con un incremento normal o "muy intenso" en el nivel de ACTH, en tanto que los niveles de esta última hormona no aumentan en pacientes cuya hormona es de origen ectópico. Hay que destacar que la prueba no es perfecta: a veces los niveles de corticotropina son inducidos por CRH en individuos ocasionales con ACTH ectópica, en tanto que 5 a 10% de los sujetos con enfermedad de Cushing no responden.

Para mejorar la exactitud diagnóstica de la prueba de estimulación con CRH, muchas autoridades recomiendan obtener muestras de sangre de los senos petrosos inferiores y la circulación periférica después de administrar en un vaso periférico CRH, como se mencionó en párrafos anteriores. En esta variante de la prueba, si la razón entre la sangre del seno petroso inferior/vaso periférico es mayor de 2.5, se refuerza el origen hipofisario de ACTH. Cuando la prueba es realizada por un neurorradiólogo experto, mejora la exactitud diagnóstica con un riesgo tolerable de complicaciones por el propio método de cateterismo (Arnaldi *et al.*, 2003).

Absorción y biotransformación. La corticotropina se absorbe con facilidad a partir de sitios parenterales. La hormona desaparece con rapidez de la circulación después de administración intravenosa; en seres humanos, la vida media en plasma es de unos 15 min, principalmente debido a hidrólisis enzimática rápida.

Toxicidad de la ACTH. Además de reacciones de hipersensibilidad infrecuentes, la toxicidad de dicha hormona es atribuible de manera primaria al incremento de la secreción de corticoesteroides. La cosintropina, por lo general, es menos antigénica que la corticotropina natural; por tanto, la corticotropina es el compuesto preferido en clínica.

ESTEROIDES CORTICOSUPRARRENALES

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los *corticoesteroides* (glucocorticoides y mineralocorticoides), que tienen 21 átomos de carbono, y los *andrógenos*, que poseen 19 (fig. 59-3). Históricamente, los efectos de los corticoesteroides se describieron como glucocorticoides (reguladores del metabolismo de hidratos de carbono) y mineralocorticoides (reguladores del equilibrio de electrólitos), que reflejan sus actividades preferentes. En seres humanos, la *hidrocortisona (cortisol)* es el principal glucocorticoide, y la aldosterona el mineralocorticoide más importante. Ya se expusieron los mecanismos por los cuales la ACTH regula la biosíntesis de glucocorticoides y en el capítulo 30 se describió la regulación de la producción de aldosterona. El cuadro 59-1 señala las típicas velocidades de secreción de cortisol y aldosterona, así como las concentraciones circulantes normales. Estudios iniciales sugirieron que el cortisol era producido con una velocidad diaria de 20 mg, pero estudios recientes sugieren que la cifra real es cercana a 10 mg/día.

Cuadro 59-1
Velocidades de producción diarias normales y concentraciones en la circulación de los corticoesteroides predominantes

	CORTISOL	ALDOSTERONA
Velocidad de secreción bajo situaciones óptimas	10 mg/día	0.125 mg/día
Concentración en el plasma periférico		
8:00 horas	16 μg/100 ml	0.01 μg/100 ml
16:00 horas	4 μg/100 ml	0.01 μg/100 ml

La corteza suprarrenal es una fuente importante de precursores androgénicos en mujeres, pero es posible que los individuos con insuficiencia suprarrenal recuperen su esperanza normal de vida, por medio de la restitución a base de glucocorticoides y mineralocorticoides. Sin embargo, algunos estudios recientes han indicado que la adición de DHEA al régimen corriente de restitución en mujeres en insuficiencia suprarrenal mejoró la sensación de bienestar subjetivo y la sexualidad (Allolio y Arlt, 2002). Los andrógenos suprarrenales no son esenciales para la supervivencia, pero los niveles de deshidroepiandrosterona (DHEA) y su derivado sulfatado DHEA-S alcanzan su máximo en el tercer decenio de la vida, para después disminuir poco a poco. Además, las personas con diversas enfermedades crónicas tienen niveles bajísimos de DHEA, al grado de que algunos clínicos han planteado que la administración de la deshidroepiandrosterona, cuando menos parcialmente, aliviaría las consecuencias adversas del envejecimiento. Los datos mencionados han desencadenado comentarios considerables en cuanto al empleo de dicha hormona ante el hecho de que, si bien no se cuenta con información definitiva, se le usa ampliamente como suplemento nutricional por los supuestos beneficios que brinda a la salud.

Cuadro 59-2
Potencias relativas y dosis equivalentes de corticoesteroides representativos

COMPUESTO	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA	POTENCIA PARA RETENER NA^+	DURACIÓN DE ACCIÓN*	DOSIS EQUIVALENTE,† mg
Cortisol	1	1	S	20
Cortisona	0.8	0.8	S	25
Fludrocortisona	10	125	I	‡
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
6α-Metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	L	0.75
Dexametasona	25	0	L	0.75

*S, breve *(short)* (es decir, semivida biológica de 8 a 12 h); I, intermedia (semivida biológica de 12 a 36 h); L, prolongada *(long)* (semivida biológica de 36 a 72 h). †Esas relaciones de dosis sólo se aplican al uso por vía oral o intravenosa, puesto que las potencias de los glucocorticoides pueden diferir mucho después de administración por vía intramuscular o intraarticular. ‡Este compuesto no se utiliza para obtener efectos glucocorticoides.

Acciones fisiológicas y efectos farmacológicos

Acciones fisiológicas. Las acciones de los corticoesteroides son muchas y están difundidas, e incluyen alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de líquidos y electrólitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como los sistemas endocrino y nervioso. Además, los corticoesteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales. En ausencia de la corteza suprarrenal, la supervivencia sólo es posible al conservar un medio óptimo, incluso alimentaciones adecuadas y regulares, ingestión de cantidades relativamente grandes de cloruro de sodio y conservación de una temperatura ambiental apropiada; en estas circunstancias, factores estresantes como infección y trauma pueden ser letales.

Hasta hace poco, los efectos de los corticoesteroides se consideraron fisiológicos (se reflejan las acciones de los glucocorticoides en dosis que corresponden a las cifras normales de producción diaria) o farmacológicos (que representan efectos únicamente observados ante dosis que exceden la producción diaria normal de corticoesteroides). Conceptos más recientes sugieren que los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticoesteroides, uno de los principales usos "farmacológicos" de esta clase de medicamentos, también proporcionan un mecanismo protector en la situación fisiológica, puesto que muchos de los mediadores inmunitarios relacionados con la respuesta inflamatoria disminuyen el tono vascular y podrían conducir a colapso cardiovascular en ausencia de oposición por los glucocorticoides suprarrenales. Esta hipótesis recibe apoyo por el hecho de que la velocidad de producción diaria de cortisol puede aumentar mucho (al menos 10 veces) en el estrés intenso. Además, como se comenta más adelante, las acciones farmacológicas de los glucocorticoides en distintos tejidos y muchos de sus efectos fisiológicos, parecen estar mediados por el mismo receptor. De este modo, los diversos derivados glucocorticoides que se utilizan en la actualidad como compuestos farmacológicos generan efectos adversos en procesos fisiológicos, que corren parejas con su eficacia terapéutica.

Las actividades de los glucocorticoides están relacionadas de maneras complejas con las de otras hormonas. Por ejemplo, en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol casi no influye sobre la velocidad de lipólisis por adipocitos. De modo parecido, en ausencia de glucocorticoides, la adrenalina y la noradrenalina sólo tienen efectos menores sobre la lipólisis. No obstante, el uso de una pequeña dosis de un glucocorticoide, potencia de modo notorio la acción lipolítica de esas aminas. Estos efectos de los corticoesteroides, que comprenden acciones concertadas con otros reguladores hormonales, se denominan *permisivos*, y lo más probable es que manifiesten cambios de la síntesis de proteínas inducidos por esteroides que, a su vez, modifican la capacidad de reacción de los tejidos a otras hormonas.

Los corticoesteroides se agrupan según sus potencias relativas de retener Na^+, acciones sobre el metabolismo de hidratos de carbono (es decir, deposición de glucógeno en hígado y gluconeogénesis) y efectos antiinflamatorios. En general, las potencias de los esteroides según se juzga por su capacidad para sostener la vida en animales con suprarrenalectomía, corren parejas de modo estrecho con las determinadas por la retención de Na^+. Las potencias basadas en los efectos sobre el metabolismo de la glucosa son estrechamente paralelas con las de efectos antiinflamatorios. Las acciones sobre la retención de Na^+, y los efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono/antiinflamatorios no muestran relación cercana y reflejan acciones selectivas en receptores distintos, como hemos destacado antes en este capítulo.

Con base en esas potencias diferenciales, los corticoesteroides tradicionalmente se dividen en mineralocorticoides y glucocorticoides. En el cuadro 59-2 se listan los estimados de las potencias de esteroides representativos en esas acciones. Algunos esteroides han sido clasificados predominantemente como glucocorticoides (como el cortisol) y también muestran una actividad modesta aunque significativa de tipo mineralocorticoide y pueden alterar la biotransformación de líquidos y electrólitos en seres humanos. En dosis utilizadas para reposición en sujetos con insuficiencia suprarrenal primaria (*véase* más adelante en este capítulo), los efectos mineralocorticoides de tales "glucocorticoides" no bastan para reponer los de la aldosterona y por lo común se necesita administrar conjuntamente un mineralocorticoide más potente. En contraste, la aldosterona es en extremo potente con respecto a la retención de Na^+, pero sólo posee potencia moderada en lo que se refiere a efectos sobre el metabolismo de hidratos de carbono. A velocidades normales de secreción por la corteza suprarrenal, o a dosis que tienen influencia máxima sobre el equilibrio de electrólitos, la aldosterona no posee actividad glucocorticoide importante y, así, actúa como un mineralocorticoide puro.

Mecanismos generales de los efectos de los corticoesteroides. Los corticoesteroides interactúan con proteínas receptoras específicas en tejidos blanco para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticoesteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco (fig. 59-5). Como consecuencia del tiempo necesario para que haya cambios de la expresión de genes y de la síntesis de proteína, casi ninguna de las acciones de los corticoesteroides es inmediata, pero queda de manifiesto luego de varias horas. Este hecho tiene importancia clínica porque regularmente se observa un retraso antes que se manifiesten los beneficios del tratamiento con corticoesteroides. Si bien estos últimos actúan de modo predominante para incrementar la expresión de genes precondicionados, hay ejemplos bien documentados en los cuales los glucocorticoides disminuyen la transcripción de dichos genes (De Bosscher *et al.*, 2003), como se comenta más adelante. Además de los efectos genómicos mencionados, algunas acciones inmediatas de los corticoesteroides pueden ser mediadas por receptores propios de la membrana (Norman *et al.*, 2004).

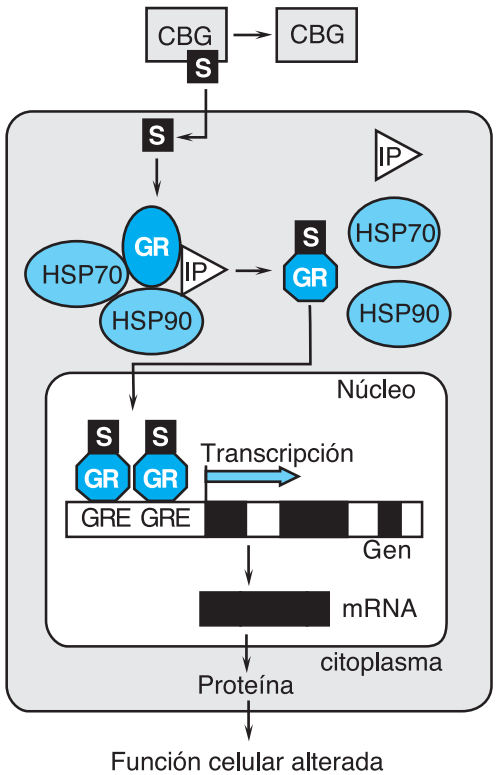


Figura 59-5. ***Mecanismo intracelular de acción del receptor de glucocorticoides.*** Vía molecular por la cual los esteroides glucocorticoides (marcados como S) entran en las células e interactúan con su receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor,* GR) para cambiar la conformación del GR (indicada por el cambio de la forma del mismo), inducir translocación nuclear del GR y activar la transcripción de genes precondicionados. En el ejemplo mostrado los glucocorticoides activan la expresión de genes precondicionados; la expresión de algunos genes, incluso de proopiomelanocortina (POMC) por corticotropos, queda inhibida mediante tratamiento con glucocorticoides. CBG, globulina de unión a corticoesteroides *(corticosteroid-binding globulin);* GR, receptor de glucocorticoide; S, hormona esteroide *(steroid hormone);* HSP90, proteína de choque por calor de 90 kDa *(90-kd heat-shock protein);* HSP70, proteína de choque por calor de 70 kDa; IP, inmunofilina de 56 kDa *(immunophilin);* GRE, elementos de reacción a glucocorticoides *(glucocorticoid-response elements)* en el DNA que se unen mediante GR, lo cual proporciona especificidad para la inducción de la transcripción de genes por glucocorticoides. Dentro del gen hay intrones *(no sombreados)* y exones *(sombreados);* la transcripción y el procesamiento de RNA mensajero (mRNA) generan empalme y eliminación de intrones, y ensamblado de exones en el RNA mensajero.

Los receptores de corticoesteroides son miembros de una superfamilia de proteínas relacionadas en el aspecto estructural, los receptores nucleares, que transducen las acciones de una diversa gama de ligandos pequeños e hidrófobos, entre ellos hormonas esteroide y tiroidea, vitamina D y retinoides. Dichos receptores comparten dos dominios altamente conservados: una región de aproximadamente 70 aminoácidos que forman dos dominios de unión a zinc denominados *dedos de zinc*, esenciales para la interacción del receptor con secuencias de DNA específicas, y una región en el carboxilo terminal que interactúa con ligando (el dominio de unión a ligando).

A pesar de que la pérdida completa de la función del receptor de glucocorticoides (GR) al parecer es letal, se han identificado mutaciones que culminaron en la pérdida parcial de tal función en pacientes ocasionales con resistencia generalizada a dichas hormonas (Bray y Cotton, 2003). Los pacientes en cuestión tenían mutaciones en los receptores de glucocorticoides, que impedían la unión de ellos y disminuían la activación transcriptiva. Como consecuencia de las mutaciones, los niveles de cortisol que normalmente median la inhibición autorreguladora, no suprimen del todo al eje HPA. En esta situación de pérdida parcial de la función de GR, el eje HPA "se reajusta" a un nivel mayor, para incrementar en forma compensadora la secreción de ACTH y cortisol. El

defecto del receptor de glucocorticoides es parcial, razón por la cual la compensación adecuada para la insensibilidad de órgano terminal puede ser consecuencia del mayor nivel de cortisol, pero la secreción excesiva de ACTH también estimula la producción de mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales. Están intactos los receptores de mineralocorticoides (MR) y de andrógeno, razón por la cual los sujetos en cuestión tienen como manifestaciones iniciales, las del exceso de mineralocorticoides (hipertensión y alcalosis hipocaliémica), mayores niveles de andrógeno (acné, hirsutismo, alopecia con la configuración masculina, irregularidades menstruales, anovulación e infertilidad), o los dos cuadros. En los niños, el exceso de andrógenos de origen suprarrenal puede originar desarrollo sexual anticipado (precoz).

Receptor de glucocorticoides. Los receptores de glucocorticoides están predominantemente en su forma inactiva en el citoplasma, hasta que se ligan a glucocorticoides (fig. 59-5). La unión a esteroide da por resultado activación del receptor y translocación hacia el núcleo. El receptor de glucocorticoide inactivo se encuentra como un complejo con otras proteínas, incluso la proteína de choque por calor (*heat-shock protein,* HSP) 90, un miembro de la familia de choque por calor de proteínas inducidas por estrés; HSP70, y una inmunofilina de 56 kDa, una del grupo de proteínas intracelulares que se une a los inmunosupresores *ciclosporina* y *tacrolimús* (*véase* cap. 52). La HSP90, por medio de interacciones con el dominio de unión a esteroides, puede facilitar la formación de pliegues en el receptor de glucocorticoides hasta adoptar una conformación apropiada que se cree esencial para la unión a ligando.

Regulación de la expresión génica por glucocorticoides. Después de la unión a ligando, el receptor de glucocorticoides (GR) se separa de las proteínas con las que está unido y se traslada al núcleo. En él, interactúa con secuencias específicas de DNA dentro de las regiones reguladoras de los genes "afectados". Las secuencias cortas de DNA reconocidas por GR activado reciben el nombre de *elementos reactivos a glucocorticoides* (*glucocorticoid responsive elements,* GRE) y confieren especificidad a la inducción de la transcripción génica por los glucocorticoides. La secuencia de GRE por consenso es un palíndromo imperfecto (GGTACAnnnTGTTCT, en que n es cualquier nucleótido) al cual se liga GR en la forma de un dímero del receptor. Los mecanismos por los cuales GR activan la transcripción son complejos y no se han conocido en detalle, pero al parecer incluyen la interacción del receptor de glucocorticoides con cofactores de transcripción y con proteínas que integran el aparato de transcripción basal. Se han identificado también genes que son regulados negativamente por los glucocorticoides; un ejemplo de tales estructuras sería el gen de la proopiomelanocortina, cuya regulación negativa en las células corticotrópicas por parte de glucocorticoides es un elemento importante de la regulación de retroalimentación negativa del eje HPA. En dicho caso, GR al parecer inhibe la transcripción por interacción directa con un GRE en un promotor de *POMC.* Otros genes regulados negativamente por los glucocorticoides incluyen los correspondientes a la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la sintasa inducible de óxido nítrico (*nitric oxide synthase,* NOS2) y citocinas proinflamatorias.

A pesar de que los glucocorticoides y el GR son esenciales para la supervivencia, al parecer no lo son las interacciones de su receptor con GRE específico. Las conclusiones anteriores son reforzadas por hallazgos de que los ratones sometidos a maniobras de ingeniería genética y que no poseen en absoluto la función de receptores de glucocorticoides, fallecen inmediatamente después de nacer, en tanto que los ratones que poseen un receptor mutado de glucocorticoides incapaces de ligarse a DNA, son viables. Las observaciones anteriores denotan que la función crítica de los receptores de glucocorticoides incluyen interacciones interproteínicas con otros factores de transcripción. Se ha observado dicho tipo de interacciones entre GR y los factores de transcripción NF-κB y AP-I, que regulan la expresión de diversos componentes del sistema inmunitario (De Bosscher *et al.,* 2003). Las interacciones mencionadas reprimen la expresión de genes que codifican algunas citocinas (moléculas reguladoras que intervienen decisivamente en las redes inmunitaria e inflamatoria), y enzimas como la colagenasa y la estromelisina que, según algunos expertos, intervienen decisivamente en la destrucción articular observada en artritis inflamatorias. De este modo, dichos efectos negativos en la expresión génica al parecer contribuyen en grado significativo a los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides.

El conocimiento de que los efectos metabólicos de los glucocorticoides por lo común son mediados por activación transcriptiva, en tanto que los efectos antiinflamatorios son mediados en gran medida por la transrepresión, ha sugerido que ligandos selectivos de GR pudieran conservar las acciones antiinflamatorias y al mismo tiempo disminuir los efectos adversos metabólicos (Coghlan *et al.,* 2003). Señalamientos recientes describen compuestos esteroides y no esteroides que poseen acciones antiinflamatorias, pero con escaso efecto en la glucemia, lo cual sugiere que los agonistas selectivos de glucocorticoides pudieran ser obtenidos en las investigaciones realizadas actualmente.

Regulación de la expresión génica por parte de mineralocorticoides. Al igual que el de glucocorticoide, el receptor de mineralocorticoide (MR) también es un factor de transcripción activado por ligando, y se unen a un elemento con capacidad de respuesta a hormona muy similar, si no es que idéntico. Aun cuando sus efectos se han estudiado con menor detalle que los del receptor de glucocorticoide, los principios básicos de acción parecen ser similares; en particular, el receptor de mineralocorticoide también se relaciona con la HSP90, y activa también la transcripción de grupos separados de genes dentro de tejidos blanco. En los estudios efectuados hasta la fecha, no se han identificado diferencias de los motivos de reconocimiento de DNA para los receptores de glucocorticoide y de mineralocorticoide, que explicarían sus capacidades diferenciales para activar grupos separados de genes precondicionados. Los receptores de glucocorticoide y de mineralocorticoide difieren en su habilidad para inhibir la activación del gen mediada por AP-1, lo cual sugiere que algunas interacciones diferenciales con otros factores de transcripción pudieran explicar sus efectos diferentes en la función celular. Además, al contrario del receptor de glucocorticoide, el de mineralocorticoide tiene expresión restringida; los sitios principales son riñones (túbulos corticales distales y conductos colectores corticales), colon, glándulas salivales, glándulas sudoríparas e hipocampo.

La aldosterona ejerce sus efectos en la homeostasia de sodio y potasio más bien *a través de* sus acciones en las células principales de los túbulos renales y su porción distal y conductos colectores. En tanto que los efectos en la secreción de ion hidrógeno se ejercen en su mayor parte en las células intercalares. La aldosterona, después de unirse a los receptores de mineralocorticoides en células reactivas, desencadenan una serie de fenómenos que incluyen la inducción rápida de la cinasa sérica y regulada por glucocorticoides que a su vez fosforila y activa a los conductos de sodio epiteliales sensibles a amilorida en la membrana apical. Después, la mayor penetración del ion sodio estimula a la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase,* ATPasa) de sodio y potasio en la membrana vasolateral. Además de tales acciones rápidas, la aldosterona incrementa también la síntesis de componentes individuales de tales proteínas de la membrana.

Los análisis de sujetos con raros trastornos genéticos de la acción de los mineralocorticoides como *seudohipoaldosteronismo* y *seudoaldosteronismo* han aportado datos útiles sobre la participación del receptor de mineralocorticoides y sus genes "influidos por su acción". A pesar de tener mayores niveles de mineralocorticoides, los sujetos con seudohipoaldosteronismo tienen como cuadro inicial manifestaciones que sugieren una acción deficiente de los mineralocorticoides (como depresión volumétrica, hipotensión, hiperpotasiemia y acidosis metabólica). Los análisis moleculares han definido subpoblaciones precisas de individuos con tal trastorno. Una forma sería una enfermedad recesiva autosómica que es consecuencia de mutaciones por pérdida de función en genes que codifican subunidades del conducto de sodio en epitelio, sensible a amilorida. La segunda forma dominante autosómica de seudohipoaldosteronismo es causada por mutaciones en el receptor

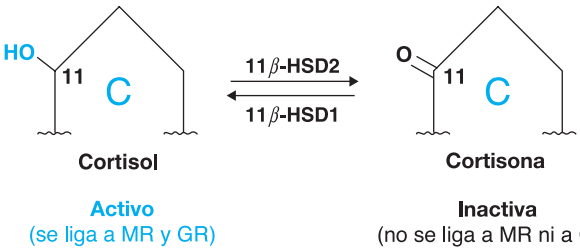


Figura 59-6. ***Mecanismo (independiente de receptor) por el cual la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide confiere especificidad de acción a los corticoesteroides.*** Al convertir el cortisol que se une a los receptores de mineralocorticoides (*mineralocorticoid receptor,* MR) y de glucocorticoides (GR) por igual en cortisona, que no se une a los dos tipos mencionados de receptores, la isoenzima de tipo 2 de la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroides (11βHSD2) protege al receptor de mineralocorticoides de las elevadas concentraciones circulantes de cortisol. La inactivación mencionada permite que se efectúen respuestas específicas a la aldosterona en sitios como la porción distal de la nefrona. La reacción inversa es catalizada por la isoenzima de tipo 1 de 11βHSD que convierte la cortisona inactiva en cortisol activo en tejidos como el hígado y la grasa.

de mineralocorticoides, que disminuyen su actividad. El seudoaldosteronismo, llamado también síndrome de Liddle, es una enfermedad autosómica dominante que surge por mutaciones en las subunidades del conducto de sodio sensible a amilorida, e interfiere en la disminución del número de conductos. La actividad constitutiva de dicho conducto culmina en hipertensión, hipopotasiemia y acidosis metabólica, a pesar de los niveles bajos de renina y aldosterona plasmáticas.

Mecanismo independiente de receptor para la especificidad de corticoesteroides. La disponibilidad de genes clonados que codifican los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides condujeron al hallazgo sorprendente de que la aldosterona (un mineralocorticoide clásico) y el cortisol (predominantemente considerado un glucocorticoide) se unen al receptor de mineralocorticoides con igual afinidad. Esto da surgimiento a la pregunta de cómo se conserva la especificidad aparente del receptor de mineralocorticoides para la aldosterona en la presencia de niveles mucho más altos de glucocorticoides circulantes. Se sabe ahora que la isoenzima de tipo 2 de la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide (*11β-hydroxysteroid dehydrogenase,* 11βHSD2) interviene en forma decisiva en la especificidad hacia corticoesteroides, en particular en los riñones, el colon y las glándulas salivales (Sandeep y Walker, 2001). La enzima en cuestión metaboliza glucocorticoides como el cortisol hasta la forma de derivados 11-ceto sin actividad en el receptor, como la cortisona (fig. 59-6). El derivado hemiacetal es la forma predominante en una situación fisiológica (fig. 59-7) que es resistente a la acción de 11βHSD; por la razón mencionada la aldosterona no es inactivada y conserva la actividad de mineralocorticoides. En caso de no haber 11βHSD2, como se observa en la enfermedad hereditaria llamada *síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides,* el MR es anulado por el cortisol y ello origina hipopotasiemia intensa e hipertensión vinculada con mineralocorticoides. También se puede inducir un estado de exceso de mineralocorticoides si se inhibe 11βHSD por medio del *ácido glicirrízico,* componente del regaliz, que según se dice, interviene en la hipertensión inducida por esta última sustancia.

Metabolismo de hidratos de carbono y proteínas.

Los corticoesteroides originan profundos efectos sobre el metabolismo de hidratos de carbono y proteínas. Desde el punto de vista teleológico, esos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario pueden considerarse como

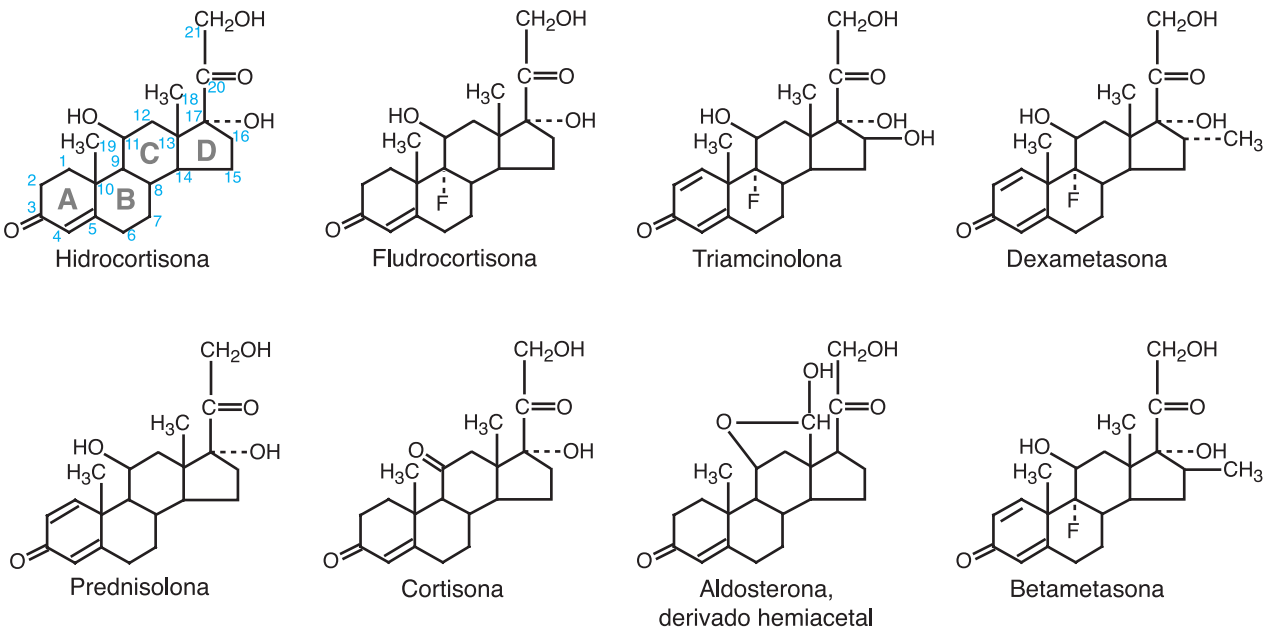


Figura 59-7. ***Estructura y nomenclatura de productos corticoesteroideos y derivados sintéticos seleccionados.*** La estructura de la hidrocortisona se representa en dos dimensiones. Cabe notar que el sistema de anillo esteroide no es por completo planar, y que la orientación de los grupos fijos a los anillos esteroideos constituye una determinante de importancia de la actividad biológica. Los grupos metilo en C18 y C19, así como el grupo hidroxilo en C11 se proyectan hacia arriba (*hacia adelante* en la representación bidimensional, y mostrados por una *línea continua* que conecta los átomos); se designan β. El hidroxilo en C17 se proyecta hacia abajo del plano (a un lado en la representación bidimensional, y se representa por la *línea punteada* que conecta los átomos); se designa α.

protectores de los tejidos dependientes de glucosa (p. ej., cerebro y corazón) contra la inanición. Estimulan el hígado para que forme glucosa a partir de aminoácidos y glicerol, y para que almacene glucosa como glucógeno hepático. En la periferia, los glucocorticoides disminuyen la utilización de glucosa, aumentan la desintegración de proteínas y activan la lipólisis, con lo que se proporcionan aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis. El resultado neto consta de incremento de la glucemia. Debido a esas acciones sobre el metabolismo de la glucosa, la terapéutica con glucocorticoides puede empeorar el control en pacientes con diabetes manifiesta y precipitar el inicio de hiperglucemia en sujetos por lo demás predispuestos.

No se entienden por completo los mecanismos por los cuales los glucocorticoides bloquean la utilización de glucosa en tejidos periféricos. Los glucocorticoides disminuyen la captación de glucosa en tejido adiposo, piel, fibroblasto, timocitos y polimorfonucleares; se postula que tales efectos dependen de translocación de los transportadores de glucosa desde la membrana plasmática hasta una localización intracelular. Dichas acciones periféricas se relacionan con diversos efectos catabólicos, entre ellos atrofia del tejido linfoide, masa muscular disminuida, balance negativo de nitrógeno y adelgazamiento de la piel.

De modo similar, no están definidos por completo los mecanismos por los cuales los glucocorticoides favorecen la gluconeogénesis. Los aminoácidos movilizados desde diversos tejidos, en reacción a los glucocorticoides, llegan al hígado y proporcionan sustrato para la producción de glucosa y glucógeno. En hígado, los glucocorticoides inducen la transcripción de diversas enzimas comprendidas en la gluconeogénesis y el metabolismo de los aminoácidos, entre ellas la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato (*phosphoenolpyruvate carboxykinase*, PEPCK), glucosa-6-fosfatasa y la enzima bifuncional fructosa-2,6-bisfosfatasa. Análisis de la base molecular para la regulación de la expresión de genes que codifican para la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato han identificado influencias reguladoras complejas que comprenden una relación entre glucocorticoides, insulina, glucagon y catecolaminas. Los efectos de esas hormonas y aminas sobre la expresión de genes que codifican para la PEPCK reflejan la regulación compleja de la gluconeogénesis en el organismo intacto.

Metabolismo de lípidos. Dos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo de lípidos se encuentran firmemente establecidos. El primero es la redistribución notoria de grasa corporal que ocurre en el hipercorticismo, como el síndrome de Cushing. El otro es la facilitación permisiva del efecto de otros compuestos, como hormona del crecimiento y agonistas de los receptores adrenérgicos β, en la inducción de la lipólisis en adipocitos, con incremento resultante de los ácidos grasos libres luego de administración de glucocorticoides. En lo que se refiere a la distribución de grasa, hay aumento de esta última en la parte posterior del cuello ("giba de búfalo"), la cara ("facies de luna"), y el área supraclavicular, junto con pérdida de grasa en las extremidades.

Una hipótesis de su redistribución es que los adipocitos periféricos y del tronco tienen diferente sensibilidad relativa a la insulina y a los efectos lipolíticos facilitados por glucocorticoides, que los adipocitos del tronco reaccionan predominantemente a mayores niveles de insulina y de ello surge hiperglucemia inducida por glucocorticoides, en tanto que los adipocitos periféricos son menos sensibles a la insulina y responden más bien a los efectos de otras hormonas lipolíticas, facilitados por glucocorticoides. Esta disparidad de sensibilidades podría reflejar diferencias en la expresión de la isoenzima de tipo 1 de 11βHSD que convierte la cortisona inactiva en el cortisol activo en tejidos "efectores" (fig. 59-6). La sobreexpresión de 11βHSD1 en adipocitos, compatible con la idea expresada, origina obesidad en un modelo de ratón transgénico. La posible participación de tal enzima en la función adipocítica ha hecho que se especule que los inhibidores de 11βHSD1 podrían ser utilizados en el tratamiento de la obesidad.

Equilibrio de electrólitos y agua. Con mucho, la aldosterona es el corticoesteroide endógeno más potente en lo que se refiere al equilibrio de líquidos y electrólitos. Por tal razón, el equilibrio de electrólitos es relativamente normal en personas con insuficiencia suprarrenal de origen hipofisario, a pesar de que no se producen glucocorticoides en las zonas internas de la corteza. Los mineralocorticoides actúan sobre los túbulos distales y los túbulos colectores de los riñones para aumentar la resorción de Na^+ a partir del líquido tubular; también incrementan la excreción urinaria tanto de K^+ como de H^+. Desde el punto de vista conceptual, es útil considerar que la aldosterona estimula un intercambio renal entre Na^+ y K^+ o H^+, aunque el mecanismo molecular de la manipulación de cationes monovalentes no es un simple intercambio 1:1 de cationes en los túbulos renales.

Dichas acciones en el transporte de electrólitos en el riñón y otros tejidos (como el colon, glándulas salivales y glándulas sudoríparas) al parecer explica las actividades fisiológicas y farmacológicas que son características de los mineralocorticoides. De este modo, los datos primarios del hiperaldosteronismo son balance positivo de Na^+, con expansión consecuente del volumen de líquido extracelular, concentración plasmática normal de Na^+ o incrementos leves de la misma, hipopotasiemia y alcalosis. En contraste, la deficiencia de mineralocorticoides conduce a pérdida de Na^+ y contracción del volumen de líquido extracelular, hiponatremia, hiperpotasiemia y acidosis. El hiperaldosteronismo crónico puede causar hipertensión, en tanto es posible que la deficiencia de aldosterona conduzca a hipotensión y colapso vascular. Debido a las acciones de los mineralocorticoides sobre la manipulación de electrólitos por las glándulas sudoríparas, los pacientes con insuficiencia suprarrenal tienen predisposición especial a pérdida de Na^+ y disminución de volumen por sudación excesiva en ambientes calurosos.

Los glucocorticoides también generan efectos sobre el equilibrio de líquidos y electrólitos, debido en gran parte a acciones permisivas sobre la función tubular, y efectos que conservan la velocidad de filtración glomerular. Los glucocorticoides muestran una participación permisiva en la excreción renal de agua libre; en algún momento se utilizó la capacidad para excretar una carga de agua para diagnosticar insuficiencia suprarrenal. En parte, la incapacidad de los pacientes con deficiencia de glucocorticoides para excretar agua libre, depende del incremento de la secreción de AVP, que estimula la resorción de agua en los riñones.

Además de sus efectos en cationes monovalentes y en el agua, los glucocorticoides ejercen innumerables efectos en el metabolismo del calcio. Los esteroides interfieren en la captación de dicho mineral en los intestinos e intensifican

la excreción de él por el riñón. Los efectos mencionados al final, en forma global, hacen que disminuyan los depósitos corporales totales de calcio.

Sistema cardiovascular. Las acciones más notorias de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular dependen de cambios (inducidos por mineralocorticoides) de la excreción renal de Na^+ como queda de manifiesto en el aldosteronismo primario. La hipertensión resultante puede originar un grupo diverso de efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, entre ellos ateroesclerosis aumentada, hemorragia cerebral, apoplejía y miocardiopatía hipertensiva. Como dato congruente con las acciones identificadas de los mineralocorticoides en el riñón, restringir el sodio en los alimentos puede hacer que disminuya considerablemente la tensión arterial en casos de exceso de mineralocorticoides.

Estudios también han mostrado efectos directos de la aldosterona sobre corazón y cubierta vascular; la aldosterona induce hipertensión y fibrosis cardíaca intersticial en modelos animales. Se propone que la fibrosis cardíaca aumentada depende de efectos mineralocorticoides directos en el corazón, más que del efecto de la hipertensión, porque la terapéutica con espironolactona, un antagonista de mineralocorticoide, bloqueó la fibrosis sin alterar la presión arterial. Efectos similares de los mineralocorticoides en la fibrosis cardíaca en seres humanos pudieran explicar, al menos en parte, los resultados beneficiosos obtenidos con la espironolactona, antagonista del receptor de mineralocorticoides en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva (*véase* cap. 33).

La segunda acción importante de los corticoesteroides en el aparato cardiovascular es intensificar la reactividad de vasos a otras sustancias vasoactivas. El hiposuprarrenalismo se acompaña de una menor respuesta a los vasoconstrictores como la noradrenalina y la angiotensina II, tal vez porque disminuye la expresión de los receptores adrenérgicos en la pared de los vasos. Por el contrario, en sujetos con secreción excesiva de glucocorticoides se observa hipertensión; esto sobreviene en la mayoría de los enfermos con síndrome de Cushing, así como en un subgrupo de pacientes tratados con glucocorticoides sintéticos (incluso con los que carecen de cualquier efecto mineralocorticoide importante).

También se desconocen los mecanismos fundamentales en la hipertensión inducida por glucocorticoides; en la hipertensión relacionada con secreción endógena de cortisol, como se observa en individuos con síndrome de Cushing, se desconoce si las acciones están mediadas por el receptor de glucocorticoide o el de mineralocorticoide. Al contrario de la hipertensión causada por concentraciones altas de aldosterona, la hipertensión consecutiva a exceso de glucocorticoides por lo general es resistente a la restricción de sodio.

Músculo estriado. Se requieren concentraciones permisivas de corticoesteroides para la función normal del músculo estriado; la disminución de la capacidad para trabajar es un signo notorio de la insuficiencia corticosuprarrenal. En pacientes con enfermedad de Addison, la debilidad y fatiga son síntomas frecuentes, y se cree que manifiestan en su mayor parte falta de adecuación del sistema circulatorio. Las cantidades excesivas de glucocorticoides o mineralocorticoides también alteran la función muscular. En el aldosteronismo primario, la debilidad muscular depende de modo primario de hipopotasiemia, más que de las acciones directas de los mineralocorticoides sobre el músculo estriado. En contraste, el exceso de glucocorticoides durante periodos prolongados, sea a consecuencia de tratamiento con glucocorticoides o hipercorticismo endógeno, causa emaciación del músculo estriado. Este efecto, denominado *miopatía por esteroides*, explica en parte la debilidad y fatiga en pacientes con exceso de glucocorticoides, y se analiza con mayor detalle más adelante en este capítulo.

Sistema nervioso central. Los corticoesteroides ejercen muy diversos efectos indirectos en el sistema nervioso central (SNC), por medio de la conservación de la tensión arterial, la glucemia y las concentraciones de electrólitos. Como situación cada vez más frecuente se han identificado los efectos directos de los corticoesteroides en el SNC, incluidos sus efectos en el ánimo, el comportamiento y la excitabilidad encefálica.

Los individuos en insuficiencia suprarrenal muestran manifestaciones psiquiátricas de muy diversa índole, que incluyen apatía, depresión e irritabilidad; algunos son francamente psicóticos. La terapia de restitución adecuada corrige tales anormalidades. Por lo contrario, la administración de corticoides induce a veces múltiples reacciones en el SNC. La mayoría de los pacientes muestra respuesta con mejoría del estado de ánimo, que puede generar una sensación de bienestar a pesar de la persistencia de la enfermedad fundamental. Algunas personas muestran cambios conductuales más pronunciados, como euforia, insomnio, inquietud y actividad motora aumentada. Un porcentaje más pequeño, pero importante de individuos tratados con glucocorticoides, presenta ansiedad, depresión o psicosis manifiesta. Se ha notado incidencia alta de neurosis y psicosis entre sujetos con síndrome de Cushing. Esas anormalidades por lo general desaparecen luego del cese del tratamiento con glucocorticoides, o de tratamiento del síndrome de Cushing.

Se desconocen los mecanismos por los cuales los corticoesteroides afectan la actividad neuronal, pero hay que destacar que los esteroides producidos localmente en el encéfalo (llamados *neuroesteroides*) pueden regular la excitabilidad neuronal. Los datos de estudios en modelos de roedores han sugerido desde hace mucho que los glucocorticoides alteran negativamente la supervivencia y la función de las neuronas del hipocampo, cambios que se acompañan de disminución de la memoria. En un estudio en seres humanos se utilizaron los niveles basales de cortisol en el transcurso del tiempo para definir una relación entre las mayores cifras de dicha hormona y la atrofia del hipocampo y déficit de la memoria. Hasta donde pueden confirmarse los resultados de tal investigación, conllevan importantes consecuencias pronósticas para el deterioro senil de la memoria y sugieren métodos terapéuticos orientados a disminuir los efectos negativos de los glucocorticoides en las neuronas del hipocampo, que surgen con el envejecimiento.

Elementos formes de la sangre. Los glucocorticoides ejercen efectos menores sobre el contenido de hemoglobina y eritrocitos de la sangre, según queda de manifiesto por la aparición frecuente de policitemia ante síndrome de Cushing, y de anemia normocrómica, normocítica en la insuficiencia suprarrenal. Se observan efectos más profundos en presencia de anemia hemolítica autoinmunitaria, en la cual las acciones inmunosupresoras de los glucocorticoides pueden disminuir la autodestrucción de eritrocitos.

Cuadro 59-3

Efectos de los glucocorticoides sobre componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria

TIPO DE CÉLULA	FACTOR	COMENTARIOS
Macrófagos y monocitos	Ácido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos)	Mediados por inhibición a través de glucocorticoides de ciclooxigenasa 2 y fosfolipasa A_2.
	Citocinas, entre ellas: interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	La producción y liberación quedan bloqueadas. Las citocinas ejercen múltiples efectos sobre la inflamación (p. ej., activación de células T, estimulación de la proliferación de fibroblastos).
	Reactivos de fase aguda	Incluyen el tercer componente del complemento.
Células endoteliales	Molécula de adherencia de leucocito endotelial 1 (ELAM-1) y molécula de adherencia intracelular 1 (ICAM-1)	ELAM-1 e ICAM-1 son moléculas de adherencia intracelular críticas para la localización de leucocitos.
	Reactivos de fase aguda	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.
	Citocinas (p. ej., IL-1)	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.
	Derivados del ácido araquidónico	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.
Basófilos	Histamina, leucotrieno C4	Los glucocorticoides bloquean la liberación dependiente de IgE.
Fibroblastos	Metabolitos del ácido araquidónico	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides también suprimen la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducidas por factor del crecimiento.
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF, interferón γ)	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.

ELAM-1, molécula de adherencia de leucocito endotelial 1 *(endothelial leukocyte adhesion molecule-1);* ICAM-1, molécula de adherencia intracelular 1 *(intracellular adhesion molecule-1).*

Los corticoesteroides también afectan los leucocitos circulantes. La enfermedad de Addison se relaciona con incremento de la masa de tejido linfoide y linfocitosis. En contraste, el síndrome de Cushing se caracteriza por linfocitopenia y decremento de la masa de tejido linfoide. El uso de glucocorticoides origina menor número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos en la circulación. Una dosis única de hidrocortisona genera declinación de esas células circulantes en el transcurso de 4 a 6 h; este efecto persiste 24 h, y depende de la redistribución de células desde la periferia, más que de incremento de la destrucción. En contraste, los glucocorticoides aumentan la cifra de polimorfonucleares circulantes como resultado de incremento de la liberación a partir de la médula ósea, velocidad disminuida de eliminación desde la circulación y aumento de la desmarginación desde las paredes vasculares. Por último, la administración de glucocorticoides destruye algunos cánceres linfoides, efecto que pudiera vincularse con la capacidad de ellos para activar la apoptosis celular programada.

Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Además de sus acciones sobre el número de linfocitos, los corticoesteroides alteran profundamente las reacciones inmunitarias de los linfocitos. Dichos efectos constituyen una faceta importante de las actividades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides. Estos últimos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme utilidad clínica, y ha hecho que esos compuestos figuren entre los que se prescriben con mayor frecuencia. De modo similar, los glucocorticoides son inmensamente útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables. Esas enfermedades varían desde padecimientos que sobrevienen de modo predominante por inmunidad humoral, como urticaria (*véase* cap. 62), hasta los mediados por mecanismos inmunitarios celulares, como rechazo de trasplante (*véase* cap. 52). Las acciones inmunosupresora y antiinflamatoria de los glucocorticoides están enlazadas de manera intrincada, quizá porque ambas se originan en gran parte de la inhibición de funciones de los leucocitos.

Para suprimir la inflamación con los glucocorticoides, intervienen mecanismos múltiples. Se sabe que ellos inhiben la producción de factores, por parte de diversas células que son de máxima importancia para el surgimiento de la respuesta inflamatoria. Como resultado, disminuye la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, la extravasación de leucocitos en zonas de lesión y, por último, la fibrosis. Los glucocorticoides también

disminuyen la expresión de enzimas proinflamatorias como COX-2 y NOS2. Algunos de los tipos celulares y los mediadores que son inhibidos por glucocorticoides se incluyen en el cuadro 59-3. El efecto neto de tales acciones en varios tipos celulares es aplacar extraordinariamente la respuesta inflamatoria.

Se ha corroborado en detalle la influencia de situaciones de estrés en los mecanismos de defensa inmunitarios, tal es el caso de la contribución del eje HPA a la respuesta mencionada (Sapolsky *et al.*, 2000). Ello ha hecho que se conceda importancia cada vez mayor a los glucocorticoides como moduladores fisiológicos del sistema inmunitario, donde parece que protegen al organismo de consecuencias letales de una respuesta inflamatoria plenamente activada (Chrousos, 1995).

Situaciones de "agresión" como lesiones, infecciones y enfermedades hacen que aumenten la producción de citocinas, una red de moléculas "señalizantes" que integran acciones de macrófagos/monocitos, linfocitos T y B, en el desencadenamiento de respuestas inmunitarias. Entre las citocinas en cuestión, las interleucinas (IL)-1 y 6 así como el factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor-*α, TNF-α), estimulan al eje HPA; la IL-1 es la que ejerce las acciones más diversas. Esta interleucina estimula la liberación de CRH por parte de neuronas hipotalámicas, interactúa de modo directo con la hipófisis para incrementar la liberación de corticotropina y puede estimular en forma directa a la glándula suprarrenal para producir glucocorticoides. Como se detalla, a su vez, la mayor producción de glucocorticoides origina la inhibición profunda del sistema inmunitario, en múltiples sitios. Entre los factores inhibidos están los componentes de la red de citocinas, que incluyen interferón γ (INF-γ), factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,* GM-CSF), diversas interleucinas (IL-1, 2, 3, 6, 8 y 12) y TNF-α. Por todo lo expuesto, el eje HPA y el sistema inmunitario son capaces de las interacciones bidireccionales en respuesta al estrés, que al parecer son importantes en la homeostasia (Chrousos, 1995).

Absorción, transporte, metabolismo y excreción

Absorción. La hidrocortisona y muchos congéneres, incluso los análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral. Algunos ésteres hidrosolubles de la hidrocortisona y sus congéneres sintéticos se administran por vía intravenosa para alcanzar con rapidez cifras altas del medicamento en los líquidos corporales. Se obtienen efectos más prolongados mediante inyección por vía intramuscular de suspensiones de hidrocortisona, así como de sus congéneres y sus ésteres. Cambios menores de la estructura química pueden alterar mucho la velocidad de absorción, el tiempo de inicio de la acción y la duración del efecto.

Los glucocorticoides también se absorben a la circulación sistémica desde sitios de administración local, como espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias. Cuando la administración es prolongada, si el sitio de aplicación se cubre con un vendaje oclusivo, o cuando hay áreas grandes de la piel afectadas, la absorción puede bastar para originar efectos sistémicos, incluso supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

Transporte, metabolismo y excreción. Luego de la absorción, bajo circunstancias normales, 90% o más del cortisol en plasma se une de manera reversible a proteína. Únicamente la fracción de corticoesteroide no unida puede entrar en las células para mediar efectos del corticoesteroide. Dos proteínas plasmáticas explican la mayor parte de la capacidad de unión a esteroide: la globulina de unión a corticoesteroide ([*corticoesteroid-binding globulin*, CBG], también denominada transcortina) y la albúmina. La CBG es una globulina α secretada por el hígado, que muestra gran afinidad por esteroides (constante de asociación estimada de 7.6×10^7 M^{-1} aproximadamente), pero una capacidad de unión total relativamente pequeña, en tanto que la albúmina, también producida por el hígado, tiene escasa afinidad (constante de asociación estimada de 1×10^3 M^{-1}) pero una capacidad de unión relativamente grande. En las concentraciones normales o bajas de corticoesteroides gran parte de la hormona está unida a proteína. A cifras más altas de esteroides, se excede la capacidad de unión a proteína, y una fracción mucho mayor del esteroide existe en estado libre. Los corticoesteroides compiten entre sí por sitios de unión en la CBG. Esta última tiene afinidad relativamente alta por el cortisol y casi todos sus congéneres sintéticos, y afinidad baja por la aldosterona y los metabolitos de esteroides conjugados con glucurónido; de ese modo, se encuentran porcentajes más grandes de estos últimos esteroides en la forma libre.

Durante el embarazo surge un estado especial de hipercorticismo fisiológico. Los mayores niveles de estrógeno circulante inducen la producción de CBG y tal globulina y el cortisol plasmático total aumentan varias veces su concentración. No se han dilucidado las funciones fisiológicas que tienen cambios.

Todos los esteroides corticosuprarrenales y sus congéneres sintéticos con actividad biológica poseen un doble enlace en la posición 4,5 y un grupo cetona en C3 (fig. 59-7). Como regla general, el metabolismo de las hormonas esteroides comprende adiciones secuenciales de átomos de oxígeno o hidrógeno, seguidas por conjugación para formar derivados hidrosolubles. La reducción del doble enlace 4,5 ocurre en sitios tanto hepáticos como extrahepáticos, lo que da por resultado compuestos inactivos. La reducción subsecuente del sustitutivo 3-cetona al derivado 3-hidroxilo, con formación de tetrahidrocortisol, únicamente ocurre en hígado. Casi todos esos esteroides con reducción del anillo A se conjugan mediante el grupo 3-hidroxilo con sulfato o glucurónido por medio de reacciones enzimáticas que tienen lugar en el hígado y, en menor grado, en los riñones. Los ésteres y glucurónidos sulfato resultantes forman derivados hidrosolubles, y son las formas predominantes que se excretan en la orina. En seres humanos, ni la excreción biliar ni la fecal poseen importancia cuantitativa.

Es necesaria la reducción enzimática de los esteroides sintéticos con sustituyente 11-ceto (como la cortisona y la *prednisona*) a sus derivados correspondientes 11β-hidroxi para que sean activos biológicamente. La isoenzima de tipo 1 de la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide cataliza dicha reducción, predominantemente en el hígado, pero también en sitios especializados como los adipocitos, los huesos, los ojos y la piel. En situaciones en que disminuye la actividad de dicha enzima, es prudente usar esteroides que no necesiten de la activación enzimática (como hidrocortisona y *prednisolona,* y no cortisona o prednisona). Las situaciones anormales mencionadas incluyen insuficiencia hepática

Cuadro 59-4

Preparaciones disponibles de esteroides corticosuprarrenales y sus análogos sintéticos

NOMBRE GENÉRICO (NOMBRE COMERCIAL)	TIPOS DE PREPARACIONES	NOMBRE GENÉRICO (NOMBRE COMERCIAL)	TIPOS DE PREPARACIONES
Alclometasona, dipropionato (ACLOVATE)	Local	Cortisol (hidrocortisona), valerato (WESTCORT)	Local
Amcinonida (CYCLOCORT)	Local	Cortisona, acetato (CORTONE ACETATE)	Oral, inyectable
Beclometasona, dipropionato (BECLOVENT, VANCERIL, otros)	Inhalación	Desónido (DESOWEN, TRIDESILON)	Local
Betametasona (CELESTONE)	Oral	Desoximetasona (TOPICORT)	Local
Betametasona, dipropionato (DIPROSONE, otros)	Local	Dexametasona (DECADRON, otros)	Oral, local
Betametasona, fosfato sódico (CELESTONE, PHOSPHATE, otros)	Inyectable	Dexametasona, acetato (DECADRON-LA, otros)	Inyectable
Betametasona, fosfato y acetato sódicos (CELESTONE SOLUSPAN)	Inyectable	Dexametasona, fosfato sódico (DECADRON PHOSPHATE, HEXADROL PHOSPHATE, otros)	Local, oftálmica, ótica, inyectable
Betametasona, valerato (BETA-VAL, VALISONE, otros)	Local	Diflorasona, diacetato (FLORONE, MAXIFLOR)	Local
Budesónido (PULMICORT, RHINOCORT)	Inhalación	Fludrocortisona, acetato* (FLORINEF)	Oral
Clobetasol, propionato (TEMOVATE)	Local	Flunisólido (AEROBID, NASALIDE)	Inhalación
Clocortolona, pivalato (CLODERM)	Local	Fluocinolona, acetónido (FLUONID, SYNALAR, otros)	Local
Cortisol (hidrocortisona) (CORTEF, HYDROCORTONE, otros)	Local, enema, soluciones óticas, oral, inyectable	Fluocinónido (LIDEX)	Local
		Fluorometolona (FLUOR-OP, FML, LIQUIFILM)	Oftálmica
Cortisol (hidrocortisona), acetato (HYDROCORTONE ACETATE, otros)	Local, supositorios, espuma rectal, inyectable	Fluorometolona, acetato (FLAREX)	Oftálmica
Cortisol (hidrocortisona), butirato (LOCOID)	Local	Flurandrenólido (CORDRAN)	Local
		Halcinónido (HALOG)	Local
Cortisol (hidrocortisona), cipionato (CORTEF)	Oral	Medrisona (HMS LIQUIFILM)	Oftálmica
		Metilprednisolona (MEDROL)	Oral
Cortisol (hidrocortisona), fosfato sódico (HYDROCORTONE PHOSPHATE)	Inyectable	Metilprednisolona, acetato (DEPO-MEDROL, MEDROL ACETATE, otros)	Local, inyectable
Cortisol (hidrocortisona), succinato sódico (A-HYDROCORT, SOLU-CORTEF)	Inyectable	Metilprednisolona, succinato sódico (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL)	Inyectable
Mometasona, furoato (ELOCON)	Local	Prednisona (DELTASONE, otros)	Oral
Prednisolona (DELTA-CORTEF)	Oral	Triamcinolona (ARISTOCORT, KENACORT)	Oral
Prednisolona, acetato (ECONOPRED, otros)	Oftálmica, inyectable	Triamcinolona, acetónido (KENALOG, otros)	Local, inhalación, inyectable
Prednisolona, fosfato sódico (PEDIAPRED, otros)	Oral, oftálmica, inyectable	Triamcinolona, diacetato (ARISTOCORT, KENACORT DIACETATE, otros)	Oral, inyectable
Prednisolona, tebutato (HYDELTRA-T.B.A., otros)	Inyectable	Triamcinolona, hexacetónido (ARISTOSPAN)	Inyectable

*El acetato de fludrocortisona se fabrica para utilizarlo como mineralocorticoide. *Nota:* las preparaciones *locales* incluyen fármacos para aplicación en piel o mucosas en cremas, soluciones, ungüentos, geles, pastas (para lesiones de boca) y aerosoles; las preparaciones *oftálmicas* incluyen soluciones, suspensiones y ungüentos; las preparaciones para inhalación incluyen compuestos para inhalación por vía nasal u oral.

profunda y sujetos con un trastorno raro como es la deficiencia de reductasa de cortisona que no activan los 11-cetoesteroides porque han perdido parcialmente la actividad de 11βHSD1 y muestran una deficiencia relativa en la enzima deshidrogenasa de hexosa-6-fosfato, que aporta equivalentes reductores a la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide.

Relaciones entre estructura y actividad

Las modificaciones químicas de la molécula de cortisol han generado derivados con mayores separaciones entre las actividades glucocorticoide y mineralocorticoide; las acciones de diversos glucocorticoides sintéticos sobre los electrólitos son mínimas, incluso ante las dosis más altas usadas (cuadro 59-2). Además, esas modificaciones han conducido a la obtención de derivados con mayores potencias y con duraciones de acción más prolongadas. En consecuencia, se dispone de una amplia gama de preparaciones esteroides para usos por vía oral, parenteral y local. Algunos de esos compuestos se describen en el cuadro 59-4. Ninguno de los derivados que se expenden en la actualidad diferencia eficazmente los efectos antiinflamatorios de otros efectos en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas o de las acciones supresoras en el eje HPA como se expuso en párrafos anteriores.

En la figura 59-7 se muestran las estructuras de la hidrocortisona (cortisol) y algunos de sus principales derivados. Los cambios de la estructura química pueden desencadenar modificaciones de la especificidad, de la potencia, o de ambas, como resultado de cambio de la afinidad y actividad intrínseca en receptores de corticoesteroides, alteraciones de la absorción, unión a proteínas, velocidad de transformación metabólica, velocidad de excreción o permeabilidad de membrana. En el cuadro 59-2 se resumen los efectos de diversas sustituciones sobre la actividad glucocorticoide y mineralocorticoide, así como sobre la duración de acción. El doble enlace 4,5 y el grupo 3-ceto en el anillo A son esenciales para la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide; se requiere un grupo 11β-hidroxilo en el anillo C para la actividad glucocorticoide, pero no para la mineralocorticoide; en todos los corticoesteroides naturales y casi todos los análogos sintéticos activos, hay un grupo hidroxilo en C21 en el anillo D, y esto parece ser un requerimiento absoluto para la actividad mineralocorticoide, pero no para la glucocorticoide. El grupo 17α-hidroxilo en el anillo D es un sustitutivo sobre el cortisol y sobre todos los glucocorticoides sintéticos que se utilizan en la actualidad. En tanto los esteroides sin el grupo 17α-hidroxilo (p. ej., *corticoesterona*) tienen actividad glucocorticoide apreciable, el grupo 17α-hidroxilo proporciona potencia óptima.

La introducción de otro doble enlace en la posición 1,2 del anillo A, como en la prednisolona o la prednisona, incrementa de manera selectiva la actividad glucocorticoide (alrededor de cuatro veces en comparación con la hidrocortisona), lo que da por resultado una proporción aumentada entre la potencia glucocorticoide y la mineralocorticoide. Esta modificación también origina compuestos que se metabolizan con mayor lentitud que la hidrocortisona.

La fluoración en la posición 9α en el anillo B aumenta la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide y quizá se relaciona con un efecto de supresión de electrones sobre el grupo 11β-hidroxilo cercano. La *fludrocortisona* (9α-fluorocortisol) posee actividad elevada en el receptor de glucocorticoides (10 veces en comparación con el cortisol), pero actividad todavía mayor en el receptor de mineralocorticoide (125 veces en comparación con el cortisol); se utiliza en la terapéutica de restitución de mineralocorticoides (*véase* más adelante en este capítulo) y no tiene efecto glucocorticoide apreciable en las dosis diarias habituales de 0.05 a 0.2 mg. Cuando se combina con el doble enlace 1,2 en el anillo A y otras sustituciones en C16 en el anillo D (fig. 59-7), los derivados 9α-fluoro formados (p. ej., *triamcinolona, dexametasona, betametasona*) poseen actividad glucocorticoide notoria. Esas sustituciones en C16 casi eliminan la actividad mineralocorticoide.

Otras sustituciones. La sustitución 6α en el anillo B tiene efectos un poco impredecibles. El 6α-metilcortisol muestra actividad glucocorticoide y mineralocorticoide aumentada, en tanto la 6α-metilprednisolona posee actividad glucocorticoide un poco mayor, y mineralocorticoide un poco menor que la prednisolona. Diversas modificaciones convierten a los glucocorticoides en moléculas más lipófilas con proporciones aumentadas entre la potencia por vía local y por vía sistémica. Los ejemplos incluyen la introducción de un acetónido entre los grupos hidroxilo en C16, C17, esterificación del grupo hidroxilo con valerato en C17, esterificación de grupos hidroxilo con propionato en C17 y C21 y sustitución del grupo hidroxilo en C21 con cloro. Otros métodos para lograr actividad glucocorticoide local, en tanto se minimizan las acciones sistémicas, comprenden la presentación de análogos que se inactivan con rapidez después de la absorción. Los ejemplos de este último grupo comprenden los ésteres de glucocorticoides carboxilato o carbotioato C21, que se metabolizan con rapidez hacia ácidos 21-carboxílicos.

Toxicidad de los esteroides corticosuprarrenales

El uso terapéutico de corticoesteroides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroide, y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas. Los efectos adversos de esas dos categorías en potencia ponen en peligro la vida y necesitan valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente.

Interrupción del tratamiento. El problema más frecuente al interrumpir el uso de corticoesteroides es la exacerbación de la enfermedad primaria contra la cual se utilizaron. Dicha interrupción también se acompaña de otras complicaciones, y la más grave es la insuficiencia suprarrenal aguda, consecuencia de la privación demasiado rápida de corticoesteroides después de su uso duradero, mismo que suprimió al eje HPA. Más adelante se detalla el método terapéutico en la insuficiencia suprarrenal aguda. Hay gran variación entre los enfermos con respecto al grado de supresión suprarrenal y la duración de la misma, después de tratamiento con corticoesteroides, lo que dificulta establecer el riesgo relativo en cualquier paciente. Muchos enfermos se recuperan de la supresión del HPA inducida por corticoesteroides en el transcurso de varias semanas a meses; empero, en algunos individuos el tiempo necesario para la recuperación puede ser de un año o más.

En un esfuerzo por disminuir el riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda yatrógena, se han propuesto protocolos para suspender la terapéutica con corticoesteroides en sujetos que la recibieron durante un periodo prolongado, por lo general sin documentación rigurosa de su eficacia. Debe considerarse que los individuos que han recibido dosis suprafisiológicas de glucocorticoides durante un periodo de dos a cuatro semanas, en el transcurso del año previo, poseen cierto grado de alteración del eje HPA ante situaciones de estrés agudo y deben tratarse en consecuencia.

Además de esta forma más grave de supresión, un síndrome característico de supresión de glucocorticoides consta de fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, que puede ser difícil de distinguir de las enfermedades fundamentales para las cuales se instituyó tratamiento con esteroides. Por último, el *seudotumor cerebral*, un síndrome clínico que incluye incremento de la presión intracraneal con papiledema, es un padecimiento infrecuente que a veces se relaciona con disminución del tratamiento con corticoesteroides o con supresión del mismo.

Uso continuo de dosis suprafisiológicas de corticoesteroides. Además de las consecuencias que aparecen por

la supresión del eje HPA, hay varias otras complicaciones que sobrevienen por tratamiento prolongado con corticoesteroides; incluyen anormalidades de líquidos y electrólitos, hipertensión, hiperglucemia, incremento de la sensibilidad a infección, osteoporosis, miopatía, alteraciones conductuales, cataratas, interrupción del crecimiento, así como el hábito característico originado por dosis excesivas que incluye redistribución de grasa, estrías y equimosis.

Equilibrio de líquidos y electrólitos. Las alteraciones del equilibrio de líquidos y electrólitos pueden causar alcalosis hipopotasiémica, edema e hipertensión, particularmente en sujetos con hiperaldosteronismo primario consecutivo a adenoma suprarrenal o en quienes reciben tratamiento con mineralocorticoides potentes. De modo similar, la hipertensión es una manifestación relativamente frecuente en personas con exceso de glucocorticoides endógenos y puede observarse también en pacientes tratados con glucocorticoides que carecen de actividad mineralocorticoide apreciable.

Cambios metabólicos. Ya se describieron aquí los efectos de los glucocorticoides en el metabolismo intermedio. La hiperglucemia con glucosuria por lo general puede tratarse con dieta, o insulina, o ambas, y su aparición no debe constituir un factor importante en la decisión de continuar la terapéutica con corticoesteroides, o de iniciarlo en diabéticos.

Reacciones inmunitarias. Debido a sus muchos defectos que inhiben al sistema inmunitario y a la respuesta inflamatoria, el uso de glucocorticoides también se relaciona con incremento de la sensibilidad a infección, así como a riesgo de reactivación de tuberculosis latente. En presencia de inyecciones conocidas que generan consecuencias de cierta magnitud, los glucocorticoides sólo han de proporcionarse si es absolutamente necesario, en adición a tratamiento antimicrobiano o antimicótico apropiado y eficaz.

Posible riesgo de úlceras sépticas. Hay considerable debate acerca del vínculo entre úlceras pépticas y tratamiento con glucocorticoides. Su posible comienzo insidioso, con hemorragia y perforación, las convierten en problemas terapéuticos (*véase* cap. 36); la estimación del riesgo generado por los corticoesteroides ha sido objeto de muchos estudios. La mayoría de los pacientes que presentó hemorragia gastrointestinal en tanto recibía corticoesteroides, también recibió antiinflamatorios no esteroideos, que se sabe favorecen la ulceración; de este modo, la participación patógena de los corticoesteroides aún está abierta a debate. Aun así, es prudente ejercer vigilancia especial en cuanto a la formación de úlcera péptica en quienes reciben tratamiento con corticoesteroides, en especial cuando se administran junto con antiinflamatorios no esteroideos.

Miopatía. La miopatía, caracterizada por debilidad de los músculos de la parte proximal de las extremidades, se observa en ocasiones en sujetos que toman corticoesteroides a dosis grandes y forma también parte del cuadro clínico en individuos con síndrome de Cushing endógeno. Puede ser de gravedad suficiente como para alterar la ambulación y es una indicación para suspender el tratamiento. Se ha enfocado la atención en la miopatía de los músculos respiratorios por administración de esteroides en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*véase* cap. 27); esta complicación puede disminuir la función respiratoria. En quienes presentan miopatías por esteroides, la recuperación puede ser lenta e incompleta.

Cambios conductuales. Las alteraciones conductuales se observan a menudo después de administrar glucocorticoides y en sujetos que tienen síndrome de Cushing a consecuencia de hipercorticismo endógeno; esas alteraciones pueden adoptar muchas formas, entre ellas nerviosismo, insomnio, cambios del estado de ánimo o de la psique y psicosis manifiesta. Se observan con cierta frecuencia tendencias suicidas. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica no impide el uso de esteroides en pacientes en quienes están por lo demás indicados. Por el contrario, la ausencia de un antecedente de enfermedad psiquiátrica no asegura que un enfermo dado no presentará trastornos psiquiátricos en tanto recibe esteroides.

Cataratas. Constituyen una complicación bien establecida de la terapéutica con glucocorticoides; se relacionan tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Los niños parecen tener riesgo particular. El cese de la terapéutica puede no generar resolución completa de las opacidades y las cataratas suelen evolucionar a pesar de que el tratamiento disminuya o sea interrumpido. Las personas que por largo tiempo reciben glucocorticoides, concretamente dosis de prednisona de 10 a 15 mg/día o dosis mayores, deben ser sometidas periódicamente a exámenes de los ojos con lámparas de hendidura para detectar la catarata subcapsular posterior inducida por dichas hormonas.

Osteoporosis. La osteoporosis, complicación de la corticoterapia, que a menudo es grave, se observa en personas de todas las edades y depende de la dosis y duración de dicho tratamiento (Saag, 2003). Un cálculo razonable es que 30 a 50% de todas las personas que reciben por largo tiempo glucocorticoides terminan por mostrar fracturas osteoporóticas. Los compuestos en cuestión afectan de manera preferente el hueso trabecular y la franja cortical de los cuerpos vertebrales; los sitios en que ocurren con mayor frecuencia las fracturas son las costillas y las vértebras. Los glucocorticoides disminuyen la densidad de los huesos por mecanismos múltiples, que incluyen la inhibición de las hormonas esteroides gonadales, una menor absorción de calcio por vías gastrointestinales e inhibición de la osteogénesis por los efectos supresores de los osteoblastos, y estimulación de la resorción, nacida de los efectos en los osteoclastos mediados por cambios en la producción de osteoprotegerina y el ligando RANK. Además, la inhibición de la captación de calcio por vías intestinales, que originan los glucocorticoides, puede hacer que en forma secundaria aumente los niveles de hormona paratiroidea y con ello se intensifique la resorción de hueso.

Las considerables complicaciones de la osteoporosis por glucocorticoides han hecho que se redoblen los intentos de identificar personas en peligro de fracturas y evitar o revertir la pérdida ósea en quienes necesitan por largo tiempo recibir dichas hormonas. Se considera que el inicio de la corticoterapia es indicación para practicar densitometría ósea, de preferencia con técnicas como la absorciometría con doble energía radiológica de la columna lumbar o la cadera, que detecta con gran sensibilidad las anormalidades en el hueso trabecular. La pérdida de hueso vinculada con los glucocorticoides surge predominantemente en los primeros seis meses de tratamiento, razón por la cual habrá que emprender la valoración densitométrica y las medidas profilácticas en el momento en que se inicia el tratamiento o muy poco después. Muchas autoridades recomiendan que el ingreso de calcio sea como mínimo 1 500 mg/día de tal mineral por alimentos, además de complementos del mineral y vitamina D, a razón de 400 UI/día, en el supuesto que las medidas anteriores no intensifiquen la uroexcreción de calcio por arriba de límites normales. Se ha utilizado ampliamente la restitución de hormonas gonadales en grupos específicos de enfermos que reciben por largo tiempo glucocorticoides, pero ha sido objeto de enorme debate con base en los resultados publicados recientemente, de investigaciones aleatorizadas, en las que los testigos recibieron placebo (*véase* cap. 57). En fecha reciente se ha prestado considerable atención al uso de la hormona paratiroidea obtenida por bioingeniería, como posible tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

El progreso más importante hasta la fecha en la prevención de la osteoporosis por glucocorticoides es el empleo fructífero de bisfosfonatos, que según investigaciones, frenan la disminución de la densidad de los huesos y la incidencia de fracturas en personas que reciben glucocorticoides. En los capítulos 57 y 61 se aportan más datos al respecto.

Osteonecrosis. La osteonecrosis (conocida también como necrosis avascular o aséptica), es una complicación relativamente común de la corticoterapia. La cabeza del fémur es la estructura afectada con mayor frecuencia, pero el proceso también altera la cabeza del húmero y la porción distal del fémur. Algunos de los síntomas iniciales son dolor y rigidez articulares, y hay que pensar en la aparición de tal cuadro en individuos que reciben glucocorticoides y que en forma repentina muestran dolor de cadera, hombro o rodilla. El riesgo aumenta con el

tiempo que dure la corticoterapia y las dosis de los compuestos usados, pero la osteonecrosis también se observa a veces cuando se administran por lapsos breves dosis altas de glucocorticoides. La osteonecrosis por lo común evoluciona, y casi todos los pacientes afectados necesitan al final alguna forma de reemplazo articular.

Regulación del crecimiento y el desarrollo. Puede sobrevenir por administración de dosis relativamente pequeñas de glucocorticoides en niños. Aun cuando se desconoce el mecanismo preciso, hay informes de que en esos niños es posible restituir la síntesis de colágena y el crecimiento lineal por medio de tratamiento con hormona del crecimiento; se requieren más estudios para definir la participación de la terapéutica concurrente con hormona del crecimiento en estas circunstancias. También se necesitan más estudios para explorar los posibles efectos de la exposición a corticoesteroides *in utero*. Estudios en animales de experimentación han mostrado que la exposición prenatal a glucocorticoides muestra relación con paladar hendido, y desarrollo neuronal alterado, lo que conduce en última instancia a anormalidades conductuales complejas. De este modo, si bien las acciones de los glucocorticoides para favorecer la diferenciación celular poseen actividades fisiológicas importantes en el desarrollo de seres humanos durante el periodo neonatal (p. ej., inducción de las enzimas gluconeogénicas hepáticas y producción de agente tensoactivo en pulmones), persiste la posibilidad de que la exposición prenatal a esteroides puede causar anormalidades leves del desarrollo fetal.

Aplicaciones terapéuticas

Con la excepción del tratamiento de reposición en el estado de deficiencia, el uso de glucocorticoides es en gran parte empírico. Con base en experiencia clínica extensa, pueden proponerse diversos principios terapéuticos. En primer lugar, dado el número de efectos adversos potenciales y la gravedad de los mismos, la decisión de instituir tratamiento con glucocorticoides siempre exige consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos en cada paciente. Para cualquier enfermedad, y en cualquier individuo, la dosis apropiada para alcanzar un efecto terapéutico dado debe determinarse mediante ensayo y error, y revalorarse periódicamente a medida que se modifica la actividad de la enfermedad fundamental, o conforme aparecen complicaciones de la terapéutica. Una dosis única de glucocorticoides, incluso grande, carece virtualmente de efectos peligrosos, y un tratamiento breve (de hasta una semana), en ausencia de contraindicaciones específicas, tiene pocas probabilidades de resultar peligroso. A medida que la duración del tratamiento con glucocorticoides se aumenta más allá de una semana, hay incrementos (relacionados con el tiempo y con la dosis) de la incidencia de efectos minusvalidantes y en potencia letales. Salvo en quienes reciben tratamiento de reemplazo o de sustitución, los glucocorticoides no son específicos ni curativos, y en su lugar proporcionan paliación en virtud de sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Por último, el cese repentino de los glucocorticoides después de tratamiento prolongado se relaciona con riesgo importante de insuficiencia suprarrenal, que puede resultar letal.

Estos principios poseen varias ingerencias para la práctica clínica. Cuando han de proporcionarse glucocorticoides durante periodos prolongados, la dosis debe determinarse mediante ensayo y error, y será la más pequeña que alcance el efecto deseado. Cuando el objetivo terapéutico es el alivio de síntomas que generan dolor o angustia no relacionados con una enfermedad que pone inmediatamente en peligro la vida, no se intenta el alivio completo y se disminuye poco a poco la dosis del corticoesteroide hasta que el empeoramiento de los síntomas denota que se ha llegado a la dosis mínima aceptable. En casos en que es posible, la sustitución por otros medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, puede facilitar el proceso de disminución gradual posológica una vez que se logró el beneficio inicial con la corticoterapia. Cuando la terapéutica se dirige a una enfermedad que pone en peligro la vida (p. ej., pénfigo o cerebritis por lupus), la dosis inicial ha de ser grande, dirigida a conseguir control rápido de la crisis. Cuando no se observa cierto beneficio con rapidez, es necesario duplicar la dosis o triplicarla. Después de control inicial ante una enfermedad en potencia letal, la dosis debe reducirse bajo situaciones que permitan observaciones frecuentes y exactas del enfermo. Siempre es esencial sopesar con sumo cuidado los peligros relativos de la terapéutica y de la enfermedad que se está tratando.

La ausencia de efectos nocivos demostrados de una dosis única de glucocorticoides dentro del límite terapéutico convencional justifica su administración en pacientes muy graves que pueden tener insuficiencia suprarrenal. Si el padecimiento fundamental depende de deficiencia de glucocorticoides, una sola inyección de un glucocorticoide soluble, por vía intravenosa, puede evitar la muerte inmediata y proporcionar tiempo para que se haga un diagnóstico definitivo. Si la enfermedad fundamental no es insuficiencia suprarrenal, la dosis única no pondrá en peligro al paciente.

En ausencia de contraindicaciones específicas también pueden proporcionarse, por periodos breves, glucocorticoides a dosis altas por vía sistémica en enfermedades que no ponen en peligro la vida, pero la regla general es que los periodos prolongados de tratamiento con dosis altas han de reservarse para enfermedad que pone en peligro la vida. En situaciones seleccionadas, como cuando hay potencial de minusvalidez permanente, se justifica violar esta regla.

En un intento de separar los efectos terapéuticos de los adversos, se han probado diversos regímenes de administración de corticoesteroides. Para aplacar la supresión del eje HPA, habrá que utilizar en la mañana en dosis única los preparados de acción intermedia (como prednisona o prednisolona). También se ha recurrido a la administración en días alternos, de los mismos glucocorticoides, porque algunos enfermos muestran respuestas terapéuticas adecuadas a tal régimen. De manera alternativa, el tratamiento intermitente con dosis más grandes de glucocorticoides (p. ej., dosis de hasta 1 a 1.5 g/día de metilprednisolona durante tres días) se utiliza con frecuencia para iniciar la terapéutica en sujetos con trastornos fulminantes, relacionados con alteraciones inmunitarias, como rechazo de trasplante agudo, glomerulonefritis necrosante y nefritis por lupus. Queda por definirse el beneficio de ese tipo de tratamiento intermitente en regímenes de sostén a largo plazo.

Tratamiento de reemplazo. La insuficiencia suprarrenal puede sobrevenir por lesiones estructurales o funcionales de la corteza suprarrenal (insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison), o por lesiones estructurales o funcionales adenohipofisarias o hipotalámicas (insuficiencia suprarrenal secundaria). En países desarrollados, la insuficiencia suprarrenal primaria muy a menudo es consecuencia de alguna enfermedad suprarrenal autoinmunitaria, en tanto que en los países en desarrollo la adrenalitis tuberculosa es la causa más frecuente. Otras causas incluyen extirpación de las

suprarrenales, hemorragia en ambas suprarrenales, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y adrenoleucodistrofia ligada al X (Carey, 1997). La insuficiencia suprarrenal secundaria que es consecuencia de disfunción de hipófisis o hipotálamo suele comenzar en forma más insidiosa, en comparación con el cuadro primario, tal vez porque no se anula la biosíntesis de mineralocorticoides.

Insuficiencia suprarrenal aguda. Esta enfermedad que pone en peligro la vida se caracteriza por síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito y dolor abdominal), deshidratación, hiponatremia, hiperpotasiemia, debilidad, letargia e hipotensión. Por lo general, se relaciona con trastornos de las suprarrenales, más que de la hipófisis o del hipotálamo, y a veces sigue a la supresión repentina de glucocorticoides usados a dosis altas o durante periodos prolongados.

El tratamiento inmediato de sujetos en insuficiencia suprarrenal aguda incluye la administración intravenosa de una solución isotónica de cloruro de sodio, complementada con una solución glucosada al 5% y corticoesteroides y el tratamiento adecuado para corregir las causas desencadenantes, como infecciones, traumatismos o hemorragia. Puesto que en personas con insuficiencia corticosuprarrenal suele haber reducción de la función cardiovascular, se requiere vigilancia por si aparecieran datos de sobrecarga de volumen, como presión venosa central cada vez mayor, o edema pulmonar. Después de una dosis inicial de 100 mg por vía intravenosa rápida, debe administrarse hidrocortisona (cortisol) mediante suministro continuo por goteo continuo a una velocidad de 50 a 100 mg cada 8 h. En las dosis mencionadas, cercanas a la tasa máxima diaria de secreción de cortisol en reacción al estrés, la sola hidrocortisona posee suficiente actividad mineralocorticoide como para cubrir todas las necesidades. Al estabilizarse el estado clínico del paciente, cabe recurrir a la inyección intramuscular de hidrocortisona en dosis de 25 mg cada 6 a 8 h. Después de ese lapso, los pacientes son tratados en la misma forma que se haría en quienes tienen insuficiencia suprarrenal crónica (*véase* más adelante en este capítulo).

En el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda sospechada pero no confirmada, en vez de hidrocortisona cabe utilizar 4 mg del *fosfato sódico de dexametasona*, porque esta última no muestra reacción cruzada en los métodos para valorar cortisol, ni interfiere en la medición de esta última hormona (en circunstancias basales o en reacción a la prueba de estimulación) con cosintropina. El hecho de que no haya reacción a la cosintropina en dicha situación equivale a confirmar insuficiencia suprarrenal en el diagnóstico. A menudo se obtiene también una muestra para medir ACTH plasmática, porque aporta datos de la causa fundamental si se corrobora el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal.

Insuficiencia suprarrenal crónica. El cuadro inicial en quienes muestran la insuficiencia crónica incluye muchas de las manifestaciones que aparecen en la crisis suprarrenal, aunque menos intensas. Los pacientes en estos casos necesitan recibir diariamente corticoesteroides (Coursin y Wood, 2002). Los regímenes tradicionales de reposición han utilizado dosis de hidrocortisona de 20 a 30 mg/día. También se ha utilizado el *acetato de cortisona*, que es inactivo antes de ser transformado en cortisol por la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide, y se ha usado en dosis que van de 25 a 37.5 mg/día. En un intento de remedar el ritmo diurno normal de la secreción de cortisol, los glucocorticoides mencionados por lo común se administran en fracciones: 66% de la dosis se aplica por la mañana y 33% en la tarde. Con base en las estimaciones revisadas de la producción diaria de cortisol y estudios clínicos que indican que los grados sutiles de exceso de glucocorticoides disminuyen la densidad ósea en individuos que reciben regímenes corrientes de reposición, muchas autoridades en la materia recomiendan usar una dosis diaria de 15 a 20 mg de hidrocortisona, en dos fracciones (p. ej., 10 a 15 mg al despertarse por la mañana y 5 mg al anochecer) o tres dosis (10 mg al despertarse por la mañana, 5 mg al mediodía y 5 mg a finales de la tarde). Otros prefieren utilizar glucocorticoides de acción intermedia (como prednisona) o larga (como dexametasona), porque ningún régimen que utilice corticoesteroides de acción breve "reproduce" los niveles máximos de cortisol sérico que surgen normalmente antes de que el sujeto se despierte por la mañana. No se ha demostrado en forma rigurosa la superioridad de cualesquiera de los regímenes mencionados. A pesar de que algunos individuos en insuficiencia suprarrenal primaria pueden ser conservados con un régimen de hidrocortisona e ingestión liberal de sodio, casi todos los pacientes necesitan también mineralocorticoides como forma de reposición y se usa para este fin el *acetato de fludrocortisona* en dosis de 0.05 a 0.2 mg/día. En personas con insuficiencia suprarrenal secundaria, por lo común basta la administración de un glucocorticoide solo, porque está intacta la zona glomerular, que elabora mineralocorticoides. Cuando se emprenda el tratamiento de personas con panhipopituitarismo, es importante administrar en primer término los glucocorticoides antes de emprender la administración de hormona tiroidea, porque usarla puede desencadenar insuficiencia suprarrenal aguda al incrementar el metabolismo del cortisol.

La adecuación de la corticoterapia de reposición se juzga por criterios clínicos y mediciones bioquímicas. El bienestar subjetivo es un parámetro clínico importante en las enfermedades primaria y secundaria. En la insuficiencia suprarrenal primaria, la desaparición de la hiperpigmentación y la resolución de las anormalidades de electrólitos constituyen indicadores útiles de reposición adecuada. El tratamiento excesivo puede originar manifestaciones del síndrome de Cushing en adultos y disminución del crecimiento lineal en niños. Se pueden utilizar los niveles plasmáticos de ACTH para vigilar el tratamiento en individuos en insuficiencia suprarrenal primaria; es importante no suprimir el nivel de los comienzos de la mañana (ACTH), pero debe ser menor de 100 pg/ml (20 pmol/L). Algunos endocrinólogos recomiendan las valoraciones de los perfiles diarios del cortisol, con base en la obtención de múltiples muestras de sangre o mediciones del cortisol libre en orina, pero más bien se han utilizado como medio de investigación, y no como parte corriente de la práctica clínica.

A menudo las dosis corrientes de glucocorticoides se ajustan en sentido ascendente en individuos que reciben fármacos que incrementan su "eliminación" metabólica (como fenilhidantoína, barbitúricos, rifampicina). También se necesitan ajustes de dosis para compensar el "agobio" que imponen enfermedades intercurrentes y es esencial la orientación precisa del enfermo para llevar a la práctica dichos ajustes. Todos los sujetos en insuficiencia suprarrenal deben utilizar un brazalete de alerta u otro medio de identificación en que se señale el diagnóstico y datos de su régimen de corticoesteroides. Durante enfermedades leves habrá que duplicar la dosis de glucocorticoides. Se orientará a la persona para que establezca contacto con su médico si la náusea y el vómito impiden la retención de medicamentos ingeridos. También es necesario que él y sus parientes reciban orientación para la administración parenteral de dexametasona (4 mg por vía subcutánea o intramuscular), si las náuseas o el vómito intensos impiden la ingestión de los medicamentos. En esos casos deben solicitar inmediatamente la atención médica. Con base en datos empíricos, en su mayor parte, se ajustan las dosis de glucocorticoides cuando las personas en insuficiencia suprarrenal son sometidas a operaciones planeadas o de suma urgencia (Axelrod, 2003). En estos casos se busca que las dosis mayores se acerquen o rebasen la secreción máxima de cortisol que es de 200 mg/día; un régimen corriente sería usar 100 mg de hidrocortisona por vía parenteral cada 8 h. Después de la intervención quirúrgica la dosis se disminuye a la mitad cada día, hasta llegar a los niveles corrientes de "mantenimiento". Algunos datos sugieren que los incrementos posológicos de tal amplitud no son esenciales para la supervivencia, incluso en casos de operaciones de gran magnitud, pero tal estrategia sigue siendo la práctica corriente en la clínica.

Hiperplasia suprarrenal congénita. El término denota a un grupo de trastornos genéticos en que hay deficiencia en la actividad de algunas de las enzimas necesarias para la biosíntesis de corticoesteroides. La menor producción de cortisol, aldosterona o ambos y el hecho de que no se inhiba la retroacción negativa, origina una mayor liberación de corticotropina. Como resultado, hay producción excesiva de otros esteroides hormonalmente activos, en sentido proximal al bloqueo enzimático en la vía esteroidógena. La hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) incluye una gama de trastornos cuyo cuadro clínico exacto inicial, datos de laboratorio y tratamiento dependen de la deficiencia de algunas de las enzimas esteroidógenas precisas.

En aproximadamente 90% de los pacientes la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) es consecuencia de mutaciones en CYP21, la enzima que se encarga de la reacción de 21-hidroxilación (fig. 59-3). Según el cuadro clínico, los pacientes se dividen en los que muestran CAH clásica, defectos graves de la actividad enzimática y cuyo cuadro surge en la niñez; y en los que tienen CAH no clásica, el trastorno se manifiesta después de la pubertad, tienen signos y síntomas de exceso leve de andrógeno como hirsutismo, amenorrea, infecundidad y acné. Las mujeres con la forma clásica de CAH, si no son tratadas *in utero* con glucocorticoides, nacen con virilización de genitales externos (seudohermafroditismo femenino), que es consecuencia de la mayor producción de andrógenos suprarrenales en etapas críticas de la diferenciación sexual *(in utero);* los varones tienen aspecto normal al nacer y más adelante muestran, en fecha demasiado temprana, las características sexuales secundarias (pubertad precoz isosexual). En los dos géneros, se acelera en la niñez el crecimiento lineal, pero la talla que se alcanza en la madurez es menor, por el cierre prematuro de las epífisis.

En un subgrupo de individuos con CAH clásica, la deficiencia enzimática es lo suficientemente intensa para que disminuya la producción de aldosterona. Los pacientes de este tipo no conservan sodio normalmente y por ello se les clasifica como "perdedores de sodio". Su cuadro inicial puede ser de colapso cardiovascular que es consecuencia de la disminución volumétrica; en un intento por evitar dichos problemas letales, especialmente en varones que tienen un aspecto normal al nacer, en algunos sitios se obliga al "cribado" sistemático de todos los pequeños, en busca de mayores niveles de 17-hidroxiprogesterona, el precursor esteroide que está en un punto inmediato al bloqueo enzimático.

Todas las personas con CAH clásica necesitan reposición a base de *hidrocortisona* o un congénere idóneo y los que tienen pérdida de sodio necesitan también mineralocorticoides como forma de reposición. Con el tratamiento se busca restaurar las concentraciones de las hormonas esteroides fisiológicas hasta límites normales y también suprimir ACTH, y con ello anular los efectos de la producción excesiva de andrógenos suprarrenales. Las típicas dosis de hidrocortisona ingeribles son de 0.6 mg/kg de peso/día, en dos o tres fracciones. El mineralocorticoide utilizado es el acetato de fludrocortisona (0.05 a 0.2 mg/día). Muchos expertos administran también cloruro de sodio a los lactantes (la quinta parte de una cucharadita cafetera disuelta en su leche cada día) hasta que el pequeño consuma alimentos sólidos. El tratamiento es orientado por el incremento ponderal y de la talla, por los valores plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona y por la presión arterial. La mayor actividad de renina plasmática sugiere que la persona recibe una dosis inadecuada de mineralocorticoides. Los incrementos repentinos en la talla lineal suelen indicar supresión hipofisaria inadecuada y secreción excesiva de andrógeno, en tanto que la deficiencia del crecimiento suele sugerir el tratamiento excesivo con glucocorticoides.

La posibilidad de detectar en etapa prenatal la hiperplasia suprarrenal congénita clásica (por deficiencia de 21-hidroxilasa) ha permitido tratar a las niñas afectadas, por medio de glucocorticoides *in utero,* y así eliminar potencialmente la necesidad de alguna intervención quirúrgica para corregir la virilización de los genitales externos. Para suprimir eficazmente la producción de andrógeno por las suprarrenales del feto y la virilización consecutiva, habrá que emprender la administración de un glucocorticoide como la dexametasona, a razón de 20 μg/kg, que la madre en peligro ingerirá todos los días, previo a que se completen 10 semanas de gestación, antes de que se corrobore el diagnóstico definitivo de CAH. Para esa fecha se identifica el genotipo y el sexo del feto y se interrumpe la corticoterapia si se trata de un varoncito o al menos se identifica un alelo natural de la 21-hidroxilasa. Si el estudio del genotipo indica que se trata de una mujer afectada, se continúa la esteroidoterapia hasta el parto. Entre los posibles efectos adversos en la gestante están hipertensión, incremento ponderal, edema y cambios en el ánimo. En teoría, es posible que la exposición *in utero* a los glucocorti-

coides tenga consecuencias en el desarrollo, pero no se han descrito efectos adversos.

Aplicaciones terapéuticas en enfermedades no endocrinas. A continuación se esbozan brevemente los usos importantes de los glucocorticoides en enfermedades que no afectan de manera directa al eje HPA. No se comentan todos los trastornos; más bien, se ilustran los principios que rigen al uso de glucocorticoides en enfermedades seleccionadas para las cuales se emplean con mayor frecuencia. La dosificación de glucocorticoides varía con la naturaleza y gravedad del trastorno fundamental. Por conveniencia, en la exposición que sigue se proporcionan dosis aproximadas de un glucocorticoide representativo (regularmente prednisona). Esta elección no es un apoyo de una preparación de glucocorticoide particular sobre otros congéneres, sino que sólo se efectúa con propósitos ilustrativos.

Cuadros reumáticos. Los glucocorticoides se utilizan ampliamente para tratar diversos trastornos reumáticos y constituyen la piedra angular de la terapéutica de las enfermedades reumáticas inflamatorias más graves, como lupus eritematoso sistémico y diversos trastornos vasculíticos como poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de células gigantes. Para esos trastornos más graves, la dosis inicial de glucocorticoides debe ser suficiente para suprimir la enfermedad con rapidez y minimizar el daño hístico resultante. Al principio se utiliza a menudo prednisona (1 mg/kg/día en dosis divididas), por lo general seguida por consolidación hasta una dosis diaria única, con disminución progresiva subsecuente hasta una dosis mínima eficaz según se determina por variables clínicas.

Los glucocorticoides, a pesar de ser componentes importantes del tratamiento de enfermedades reumáticas, se utilizan a menudo con otros agentes inmunosupresores como *ciclofosfamida* y *metotrexato,* pues tal combinación permite un mejor control a largo plazo que el uso de los corticoesteroides solos. La excepción sería la arteritis de células gigantes en que los glucocorticoides siguen siendo mejores que otros agentes. Se tendrá enorme cuidado al usarlos en algunas formas de vasculitis (como la poliarteritis nudosa), en las cuales pudieran intervenir en el mecanismo patógeno algunas infecciones primarias por virus de hepatitis. Los glucocorticoides están indicados en estos casos, pero ha surgido como mínimo un señalamiento de preocupación teórica de que ellos compliquen la evolución de la infección vírica al suprimir el sistema inmunitario. Por lo común se prefiere a los glucocorticoides de acción intermedia como la prednisona y la metilprednisolona, a los productos de más larga acción como la dexametasona, para facilitar la disminución progresiva de las dosis, para convertir regímenes al esquema de corticoterapia en días alternos, o para las dos finalidades.

En la artritis reumatoide, dados los efectos adversos graves y debilitantes que surgen con el empleo a largo plazo, se usan los glucocorticoides como agentes "provisionales" contra la enfermedad progresiva que no mejora con terapéuticas de primera línea como la fisioterapia y el uso de antiinflamatorios no esteroideos. En este caso, los glucocorticoides proporcionan alivio hasta que otros antirreumáticos de acción más lenta, como metotrexato u oro, surten efecto. La dosis inicial típica es de 5 a 10 mg/día de prednisona. En casos de exacerbación aguda cabe recurrir a dosis mayores de glucocorticoides (típicamente, 20 a 40 mg/día de prednisona o equivalente) y después disminuir rápidamente las dosis. No se busca el alivio completo de los síntomas; es necesario valorar frecuentemente el efecto sintomático de disminuciones pequeñas de las dosis (disminuciones quizá de 1 mg de prednisona/día cada dos a tres semanas), en tanto se continúa la administración concomitante, con otras medidas para conservar la dosis mínima posible de prednisona. De manera alternativa, los individuos con síntomas importantes confinados a una o pocas articulaciones pueden tratarse con inyecciones de glucocorticoides por vía intraarticular. El tamaño de la articulación condiciona las dosis características, que van de 5 a 20 mg de *acetónido de triamcinolona* o su equivalente.

En enfermedades articulares degenerativas no inflamatorias (p. ej., osteoartritis), o en diversos síndromes dolorosos regionales (p. ej., tendinitis o bursitis), pueden administrarse glucocorticoides mediante inyección local para tratar el brote episódico de la enfermedad. Es importante minimizar la frecuencia del suministro de esteroides locales siempre que sea posible. En el caso de inyección repetida de esteroides por vía intraarticular hay incidencia importante de destrucción indolora de la articulación, que semeja artropatía de Charcot. Se recomienda que las inyecciones por vía intraarticular se efectúen a intervalos de al menos tres meses para minimizar esas complicaciones.

Cuadros renales. Las personas con síndrome neurótico consecutivo a enfermedad con cambio mínimo por lo general muestran buena respuesta al tratamiento con esteroides y, en la actualidad, los glucocorticoides se aceptan de manera uniforme como tratamiento de primera elección tanto en adultos como en niños. Las dosis diarias iniciales de prednisona son de 1 a 2 mg/kg de peso durante seis semanas, seguidas por disminución progresiva y gradual en el transcurso de seis a ocho semanas, aunque algunos neurólogos recomiendan tratamiento en días alternos. En 85% de los enfermos se observan datos objetivos de reacción, como decremento de la proteinuria, en el transcurso de dos a tres semanas, y más de 95% tendrá remisión en el transcurso de tres meses. El cese de la terapéutica con esteroides suele complicarse por recaída de la enfermedad, según se manifiesta por la proteinuria recurrente. Los sujetos que muestran recaídas repetidas se denominan *resistentes a esteroides* y a menudo se tratan con otros inmunosupresores, como *azatioprina* o ciclofosfamida. En la nefropatía consecutiva a lupus eritematoso sistémico, regularmente también se hace un intento terapéutico con glucocorticoides.

Los estudios con respecto a otras formas de nefropatía, como glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, y esclerosis local, han proporcionado datos contradictorios acerca de la participación de los glucocorticoides. En la práctica clínica, quienes presentan esos trastornos a menudo reciben un intento terapéutico con glucocorticoides, con vigilancia cuidadosa de los índices de respuesta de laboratorio. En el caso de la glomerulonefritis membranosa, muchos neurólogos recomiendan intentar una vez la aplicación de glucocorticoides en días alternos, durante ocho a 10 semanas (p. ej., prednisona, 120 mg cada tercer día), seguida por un periodo de disminución progresiva de la dosis en el transcurso de uno a dos meses.

Cuadros alérgicos. El inicio de acción de los glucocorticoides en enfermedades alérgicas es tardío, y los enfermos con reacciones alérgicas graves, como anafilaxia, requieren tratamiento inmediato con adrenalina: para adultos, 0.3 a 0.5 ml de una solución 1:1 000 por vía intramuscular o subcutánea (repetida hasta cada 15 min, por hasta tres dosis, de ser necesario). Las manifestaciones de enfermedades alérgicas de duración limitada, como fiebre del heno, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis por contacto, reacciones farmacológicas, picaduras de abeja y angioedema pueden suprimirse por medio de dosis adecuadas de glucocorticoides administradas como complemento del tratamiento primario. Ante enfermedad grave, son apropiados los glucocorticoides por vía intravenosa (metilprednisolona, 125 mg cada 6 h, o su equivalente). En enfermedad menos grave, los antihistamínicos son los fármacos más adecuados. En la actualidad, muchos expertos consideran que en la rinitis alérgica, los esteroides por vía intranasal son los fármacos idóneos.

Asma bronquial y otros trastornos pulmonares. Con frecuencia se utilizan corticoesteroides en asma bronquial (*véase* cap. 27). A veces se emplean en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease,* COPD), en particular cuando hay algunos datos de obstrucción reversible. La información que apoya la eficacia de los corticoesteroides resulta mucho más convincente para el asma

bronquial que para la COPD. Su empleo aumentado en asma refleja una apreciación mayor de la participación de la inflamación en la inmunopatogenia de este trastorno. En crisis de asma graves que requieren hospitalización, la terapéutica enérgica con glucocorticoides por vía parenteral se considera esencial, aun cuando su inicio de acción se retrasa de 6 a 12 h. Al principio se administran 60 a 120 mg de metilprednisolona (o su equivalente) por vía intravenosa cada 6 h, seguidos por dosis diarias orales de prednisona (30 a 60 mg) conforme se resuelve la crisis aguda. A continuación se procede a efectuar la disminución gradual y progresiva de la dosis, y la supresión se planea para 10 días a dos semanas luego del inicio del tratamiento con esteroides. En general, posteriormente es posible tratar a los enfermos con su régimen médico previo.

Las exacerbaciones agudas menos graves de asma (así como los brotes agudos de COPD) suelen tratarse con periodos breves de glucocorticoides por vía oral. En adultos, se administran 30 a 60 mg de prednisona a diario durante cinco días; asimismo, es posible que se requiera otra semana de tratamiento con dosis más bajas. Cuando se suprime la exacerbación aguda, los glucocorticoides regularmente pueden disminuirse de modo progresivo con rapidez sin que haya efectos nocivos importantes. Cualquier supresión de la función suprarrenal casi siempre desaparece en una a dos semanas. En la terapéutica de asma bronquial crónica grave (o, con menor frecuencia, de COPD) que no se controla por medio de otras medidas, puede requerirse administración a largo plazo de glucocorticoides. Al igual que con otros usos a largo plazo de esos compuestos, se utiliza la dosis más baja eficaz, y es necesario tener cuidado cuando se intenta la supresión. Dados los riesgos del tratamiento a largo plazo con glucocorticoides, tiene importancia especial documentar pruebas objetivas de una reacción (p. ej., mejoría de las pruebas de función pulmonar). Además, esos riesgos dictan que la terapéutica con glucocorticoides a largo plazo se reserve para individuos que no han presentado respuesta a regímenes adecuados con otros medicamentos (*véase* cap. 27).

En muchos enfermos los corticoesteroides inhalados (como *dipropionato de beclometasona* [VANCERIL], acetónido de triamcinolona [AZMACORT], *fluticasona* [FLOVENT], *flunisólido* [AEROBID] o *budesónido* [PULMICORT]) disminuyen las cantidades necesarias de corticoesteroides ingeribles o los sustituyen por completo. Muchos médicos prefieren los glucocorticoides inhalados en lugar de la *teofilina* por vía oral, que se recomendaba con anterioridad, en el tratamiento de niños con asma moderadamente grave, debido en parte a la toxicidad conductual relacionada con el uso prolongado de teofilina (*véase* cap. 27). Cuando se utilizan según las recomendaciones, los glucocorticoides inhalados son eficaces para disminuir la hiperreactividad bronquial, con menos supresión de la función suprarrenal que con los ingeribles. Es posible que aparezca disfonía o candidiasis bucofaríngea, pero la incidencia de tales efectos adversos puede reducirse de manera sustancial por medio de maniobras que disminuyen el depósito del medicamento en la cavidad bucal, como espaciadores y enjuagues para la boca. El estado en evolución de los glucocorticoides en la terapéutica del asma se comenta en detalle en el capítulo 27.

En casos de parto prematuro, se usan a menudo los glucocorticoides en fase prenatal para disminuir la incidencia del síndrome de membrana hialina del producto, hemorragia intraventricular y muerte en pequeños que nacen prematuramente. Se administran a las mujeres en parto prematuro 12 mg de betametasona por vía intramuscular cada 24 h en un total de dos dosis o 6 mg de dexametasona por la misma vía cada 12 h en un total de cuatro dosis, terapia que se inicia entre las semanas 27 y 34 de gestación. Ante datos de que el producto muestra menor peso natal y tiene supresión de suprarrenales si su madre recibió ciclos repetidos de corticoterapia, habrá que administrar un solo ciclo de glucocorticoides.

Cuadros infecciosos. Aun cuando parecería paradójico usar glucocorticoides inmunosupresores en enfermedades infecciosas, hay un número limitado de situaciones en las cuales están indicados en el tratamiento de infecciones por microorganismos patógenos específicos. Un ejemplo notorio de ese tipo de efectos beneficiosos se observa en pacientes con SIDA que presentan neumonía por *Pneumocystis carinii*, e hipoxia moderada a grave; la adición de glucocorticoides al régimen antibiótico mejora la oxigenación y disminuye la incidencia de insuficiencia respiratoria y la mortalidad. En forma semejante, disminuyen claramente la incidencia de deterioro neurológico a largo plazo vinculado con la meningitis por *Haemophilus influenzae* de tipo b en lactantes y niños de dos meses de vida o mayores.

Un punto controvertido desde hace mucho en la medicina es el empleo de los glucocorticoides en el choque séptico (Annane y Cavaillon, 2003). Algunos estudios sugirieron inicialmente la obtención de beneficio de la administración sistemática de glucocorticoides a personas en choque séptico, causado por bacteriemia por gramnegativos, pero nuevas investigaciones indicaron que la corticoterapia con dosis suprafisiológicas en realidad se vinculaba con incremento de la mortalidad. Algunas investigaciones recientes han señalado beneficio en sujetos que recibieron dosis intermedias de glucocorticoides en los inicios de su evolución clínica (como 100 mg de hidrocortisona cada 8 h). Como aspecto por destacar, en una investigación multicéntrica, aleatorizada en que los testigos recibieron placebo, se identificaron efectos beneficiosos solamente en personas en quienes no fue posible incrementar su nivel sérico de cortisol a más de 9 μg/100 ml durante la prueba de estimulación rápida con cosintropina. En la medida en que se confirmen los resultados mencionados, son sugerentes de que la corticoterapia puede ser beneficiosa en el choque séptico quizá al aplacar los efectos de las citocinas cuya síntesis fue inducida por la enfermedad.

Cuadros oculares. La farmacología ocular, incluso algunas consideraciones en lo que se refiere al uso de glucocorticoides, se expone en el capítulo 63. Los glucocorticoides se utilizan a menudo para suprimir la inflamación en el ojo y pueden preservar la visión cuando se usan de manera apropiada; se administran por vía local en enfermedades de la parte externa del ojo y su segmento anterior, y alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso después de instilación en el fondo de saco conjuntival. En enfermedades del segmento posterior se requiere administración por vía sistémica. En general, se recomienda que el uso ocular de glucocorticoides se efectúe bajo la supervisión de un oftalmólogo.

Una prescripción habitual consta de solución (oftálmica) de fosfato sódico de dexametasona al 0.1%, dos gotas en el saco conjuntival cada 4 h durante la vigilia, y fosfato sódico de dexametasona al 0.05% en ungüento (oftálmico) al acostarse. En inflamaciones del segmento posterior se requiere tratamiento por vía sistémica, y las dosis características de prednisona o su equivalente son de 30 mg/día, administrados por vía oral en dosis divididas.

El tratamiento con glucocorticoides por vía local suele incrementar la presión intraocular en ojos normales y exacerba la hipertensión intraocular en sujetos con antecedente de glaucoma. Este último no siempre es reversible al concluir la terapéutica con glucocorticoides. Cuando se aplican éstos en los ojos durante más de dos semanas, es necesario vigilar la presión intraocular.

La administración de glucocorticoides por vía local en individuos con conjuntivitis bacteriana, viral o micótica, puede enmascarar datos de progresión de la infección, hasta que hay pérdida irreversible de la visión. Los glucocorticoides están contraindicados en la queratitis por herpes simple porque la progresión de la enfermedad puede generar opacidad irreversible de la córnea. Los esteroides por vía local no han de usarse para tratar laceraciones y abrasiones mecánicas del ojo porque retrasan la cicatrización y favorecen la aparición de infección y la diseminación de la misma.

Cuadros cutáneos. Los glucocorticoides son muy eficaces en el tratamiento de una amplia variedad de dermatosis inflamatorias. Como resultado, se dispone de muchas preparaciones y concentraciones de potencias variables por vía local. Un régimen característico en una erupción eccematosa consta de hidrocortisona al 1% en ungüento, aplicada por vía local dos veces al día. La eficacia aumenta por medio de la aplicación del esteroide local bajo una película oclusiva, como una cubierta de plástico; lamentablemente, los vendajes oclusivos también incrementan el riesgo de absorción sistémica, y éste puede constituir un problema

importante cuando se aplican los más potentes en piel inflamada. Los glucocorticoides se administran por vía sistémica en episodios graves de trastornos dermatológicos agudos, así como en exacerbaciones de trastornos crónicos. En esas circunstancias, la dosis por lo general es de 40 mg/día de prednisona. El uso de esteroides por vía sistémica puede salvar la vida en pénfigo, que requiere dosis diarias de hasta 120 mg de prednisona. En el capítulo 62 se expone con mayor profundidad la terapéutica de enfermedades cutáneas.

Cuadros del tubo digestivo. El tratamiento con glucocorticoides está indicado en algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn) (*véase* cap. 38). Los glucocorticoides pueden resultar beneficiosos en individuos que no muestran reacción ante un tratamiento más conservador (reposo, dieta y *sulfasalazina*); son más útiles en las exacerbaciones agudas. En colitis ulcerosa leve puede proporcionarse hidrocortisona (100 mg) mediante una enema de retención, con efectos beneficiosos. En exacerbaciones agudas más graves, suele utilizarse prednisona por vía oral (10 a 30 mg/día). Para pacientes muy graves, con fiebre, anorexia, anemia y alteraciones del estado nutricional, deben emplearse dosis mayores (40 a 60 mg/día de prednisona). Es posible que sobrevengan complicaciones importantes de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn a pesar del tratamiento con glucocorticoides, y estos últimos pueden enmascarar síntomas y signos de complicaciones como perforación intestinal y peritonitis.

El budesónido, un glucocorticoide sintético muy potente inactivado en el metabolismo del primer paso por el hígado, posee menores efectos adversos sistémicos que suelen surgir con los glucocorticoides. Su ingestión en cápsulas de liberación tardía (ENTOCORT, 9 mg/día) facilita su llegada al íleon y al colon ascendente; el fármaco también se ha utilizado en enema de retención para tratar la colitis ulcerosa.

Cuadros hepáticos. El uso de corticoesteroides en hepatopatía ha despertado muchas controversias. Está claro que los glucocorticoides resultan beneficiosos en hepatitis crónica activa autoinmunitaria, en la cual hasta 80% de los enfermos muestra remisión histológica cuando recibe tratamiento con prednisona (40 a 60 mg/día al principio, con disminución lenta y progresiva hasta una dosis de sostén de 7.5 a 10 mg/día después de que disminuyen las cifras séricas de transaminasa). No está por completo definida la participación de los corticoesteroides en hepatopatía de origen alcohólico; estudios más recientes, incluso un metaanálisis de los informes publicados con anterioridad, sugieren una participación beneficiosa de la prednisolona (40 mg/día durante cuatro semanas) en sujetos con indicadores de enfermedad grave sin hemorragia gastrointestinal activa (p. ej., encefalopatía hepática). Se requieren más estudios para confirmar o refutar la participación de los esteroides en estas circunstancias. En hepatopatía grave debe utilizarse prednisolona en lugar de prednisona, que requiere conversión en el hígado para tener actividad.

Cuadros malignos. Los glucocorticoides se utilizan en la quimioterapia de leucemia linfocítica aguda y linfomas debido a sus efectos antilinfocíticos. Con mayor frecuencia, los glucocorticoides son un componente de la quimioterapia combinada que se administra bajo protocolos programados. En el capítulo 51 se comenta con mayor profundidad la quimioterapia de la enfermedad maligna. Los glucocorticoides alguna vez se usaron con frecuencia en hipercalcemia propia de enfermedad maligna, pero han quedado en gran parte suplantados por medicamentos más eficaces como los bisfosfonatos.

Edema cerebral. Los corticoesteroides son útiles en la reducción o la prevención del edema cerebral relacionado con parásitos y con neoplasias, en especial las metastásicas. Aunque suelen utilizarse para tratar edema cerebral causado por traumatismos o enfermedades cerebrovasculares, estudios clínicos controlados no apoyan su utilización en esas situaciones.

Cuadros diversos. *Sarcoidosis.* La sarcoidosis se trata con corticoesteroides (alrededor de 1 mg/kg/día de prednisona, o una dosis equivalente de esteroides alternativos) para inducir remisión. Las dosis de sostén, que a menudo se requieren durante periodos prolongados, pueden ser tan bajas como de 10 mg/día de prednisona. Esos enfermos, al igual que todos los pacientes que requieren tratamiento crónico con glucocorticoides a dosis que exceden la velocidad de producción diaria normal, tienen incremento del riesgo de tuberculosis secundaria; por ende, los individuos con una reacción positiva a tuberculina u otros datos de tuberculosis han de recibir tratamiento profiláctico contra esta última.

Trombocitopenia. En trombocitopenia se utiliza prednisona (0.5 mg/kg de peso) para disminuir la tendencia a la hemorragia. En pacientes con enfermedad más grave, y para el inicio de la terapéutica de la variante idiopática, se emplean dosis diarias (1 a 1.5 mg/kg de peso). Los sujetos con trombocitopenia idiopática resistente al tratamiento pueden mostrar respuesta a la terapéutica intermitente con glucocorticoides a dosis altas.

Destrucción autoinmunitaria de eritrocitos. Quienes presentan este padecimiento (esto es, anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva) se tratan con prednisona (1 mg/kg/día). En presencia de hemólisis grave pueden utilizarse dosis más grandes, con disminución lenta y progresiva a medida que se reduce la anemia. En sujetos que muestran reacción, tal vez se requieran dosis de sostén pequeñas durante varios meses.

Trasplante de órgano. En el momento de la operación, se administran dosis altas de prednisona (50 a 100 mg), con otros inmunosupresores, y la mayoría de los enfermos permanece bajo un régimen de sostén que incluye dosis más bajas de glucocorticoides (*véase* cap. 52). Como aspecto por destacar, los índices de buenos resultados del trasplante de islotes en la diabetes mellitus tipo 1 han aumentado sobremanera después de usar regímenes inmunosupresores, que no incluyen glucocorticoides.

Lesión de médula espinal. Estudios multicéntricos han indicado disminuciones notables en los defectos del sistema nervioso en sujetos con lesión aguda de médula espinal, que reciben en término de 8 h de su lesión grandes dosis de metilprednisolona (30 mg/kg de peso, inicialmente, seguidos de un goteo de 5.4 mg/kg de peso por hora durante 23 h). La capacidad de los corticoesteroides en dosis altas para aplacar la lesión del sistema nervioso quizá refleje la inhibición de la lesión celular mediada por radicales libres como surge después de la isquemia y la recuperación del riego (reperfusión).

Aplicaciones diagnósticas de los esteroides corticosuprarrenales

Los glucocorticoides, además de sus usos terapéuticos, son útiles para estudios diagnósticos. Para saber si las personas con manifestaciones clínicas que sugieren hipercortisolismo poseen signos bioquímicos de una mayor síntesis de cortisol, se ha creado una prueba de dexametasona que se aplica durante la noche. A las 23:00 horas el paciente ingiere 1 mg de dexametasona y se mide el cortisol a las 8:00 horas de la mañana siguiente. La supresión del cortisol plasmático a niveles mayores de 1.8 μg/100 ml sugiere netamente que la persona no sufre síndrome de Cushing (Arnaldi *et al.*, 2003).

La prueba formal de supresión con dexametasona se utiliza en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing corroborado bioquímicamente. Una vez que se miden los niveles basales de cortisol durante 48 h, el sujeto ingiere 0.5 mg de dexametasona cada 6 h durante 48 h. La dosis anterior suprime notablemente los niveles de cortisol en personas normales, incluidas las que tienen incrementos inespecíficos de dicha hormona por obesidad o estrés, pero no suprimen los niveles en cuestión en sujetos con síndrome de Cushing. En la fase de dosis altas de la prueba se administra la dexametasona a razón de 2 mg ingeridos cada 6 h durante 48 h. Por lo común, los individuos con síndrome de Cushing que depende de hipófisis (enfermedad de Cushing), suelen reaccionar con menores niveles de cortisol; a diferencia de ello, las personas con producción ectópica de ACTH o con tumores corticosuprarrenales por lo común no muestran disminución de los niveles de cortisol. A pesar de las generalidades mencionadas, la dexametasona puede suprimir los niveles de cortisol en algunos sujetos con producción ectópica de ACTH, en particular neoplasias como los carcinoides bronquiales, y para conocer tal diferencia muchos expertos prefieren obtener muestras de sangre del seno petroso inferior después de administrar CRH.

INHIBIDORES DE BIOSÍNTESIS Y ACCIÓN DE ESTEROIDES CORTICOSUPRARRENALES

Cinco fármacos han resultado útiles como inhibidores de la secreción corticosuprarrenal. El *mitotano* (o,p′-DDD), un corticosuprarrenolítico, se describe en el capítulo 51. Los otros inhibidores de la biosíntesis de hormonas esteroides, *metirapona, aminoglutetimida, cetoconazol* y *trilostano*, se analizan aquí; los tres primeros actúan al inhibir las enzimas citocromo P450 que participan en la biosíntesis de suprarrenocorticoesteroides. La selectividad diferencial de esos compuestos para las distintas esteroidohidroxilasas proporciona cierto grado de especificidad a sus efectos. El trilostano es un inhibidor competitivo de la conversión de pregnenolona en progesterona, reacción catalizada por la deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroide. Además, aquí se comentan los compuestos que actúan como antagonistas de los receptores de glucocorticoides (antiglucocorticoides) (los antagonistas de los mineralocorticoides se analizan en el cap. 28). Todos los agentes mencionados conllevan el peligro común de desencadenar insuficiencia suprarrenal aguda; de esta manera, deben ser utilizados en dosis apropiadas y vigilar con enorme cuidado el estado del eje HPA del paciente.

Aminoglutetimida. La aminoglutetimida (α-etil-*p*-aminofenil-glutarimida; CYTADREN) inhibe de manera primaria la CYP11A1, que cataliza el paso inicial y limitador de la velocidad en la biosíntesis de todos los esteroides fisiológicos. Como resultado, hay alteraciones de la producción de todas las clases de hormonas esteroides. La aminoglutetimida también bloquea la CYP11B1 y la enzima aromatasa, que convierte a los andrógenos en estrógenos. Se ha usado para disminuir la hipersecreción de cortisol en pacientes con síndrome de Cushing consecutivo a neoplasias suprarrenales autónomas e hipersecreción relacionada con producción ectópica de ACTH. Ante sus acciones que inhiben la aromatasa, ha sido valorada como un agente terapéutico para combatir neoplasias hormonalmente reactivas como los cánceres de próstata y mama, aunque se prefieren agentes más eficaces como *tamoxifén* y los inhibidores de aromatasa. Los efectos adversos gastrointestinales y neurológicos, dependientes de la dosis, son relativamente frecuentes, así como un exantema macular transitorio. La dosis habitual es de 250 mg cada 6 h, con incrementos graduales de 250 mg/día a intervalos de una a dos semanas hasta que se alcanza el efecto bioquímico deseado, las acciones adversas impiden los incrementos adicionales, o se alcanza una dosis diaria de 2 g. Dado que la aminoglutetimida puede causar insuficiencia suprarrenal manifiesta, a veces relacionada con signos de deficiencia de mineralocorticoides, se requiere tratamiento de reemplazo con glucocorticoides, y tal vez estén indicados los complementos de mineralocorticoides. La aminoglutetimida acelera el metabolismo de la dexametasona, razón por la cual dicho esteroide no debe utilizarse como medio de reposición de glucocorticoides en estas circunstancias.

Cetoconazol. Se trata de un antimicótico (NIZORAL); en ello está su mayor importancia clínica (*véase* cap. 48). A dosis mayores que las utilizadas en tratamiento antimicótico, inhibe con eficacia la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal, sobre todo por su bloqueo de la actividad de CYP17 (17α-hidroxilasa). En dosis todavía mayores, el cetoconazol también inhibe la CYP11A1, lo cual bloquea con eficacia la esteroidogénesis en todos los tejidos esteroidogénicos primarios. Se ha informado que el cetoconazol es el inhibidor más eficaz de la biosíntesis de hormonas esteroides en sujetos con enfermedad de Cushing. En casi todos los casos se necesita un régimen posológico de 600 a 800 mg/día (en dos fracciones) y algunos sujetos pueden necesitar incluso 1 200 mg/día en dos a tres fracciones. Entre los efectos adversos están disfunción hepática, que varía desde aumentos asintomáticos de las cifras de transaminasas hasta lesión hepática grave. La posibilidad de que el cetoconazol interactúe con isoformas de CYP puede generar interacciones medicamentosas graves (*véase* cap. 3). Se necesitan más investigaciones para definir la utilidad exacta del cetoconazol en el tratamiento clínico de sujetos con producción excesiva de hormonas esteroides y en Estados Unidos la FDA no ha aprobado tal indicación para usar el antimicótico mencionado.

Metirapona. La metirapona (METOPIRONE) es un inhibidor relativamente selectivo de la CYP11B1 (11β-hidroxilasa), que transforma el 11-desoxicortisol en cortisol en la reacción terminal de la vía de biosíntesis de glucocorticoides. Dada tal inhibición, hay disminución extraordinaria en la biosíntesis de cortisol y disminuyen en grado notable los niveles de precursores esteroideos (como el 11-desoxicortisol); también disminuye la biosíntesis de aldosterona, pero los mayores niveles de 11-desoxicortisol conservan las funciones que dependen de los mineralocorticoides. En el estudio diagnóstico de todo el eje HPA, se administran por vía oral 30 mg de metirapona/kg de peso en una dosis máxima de 3 g, con un bocadillo a la media noche, y a las 8:00 horas de la mañana siguiente se miden el cortisol y el 11-desoxicortisol plasmático. El cortisol plasmático menor de 8 µg/100 ml valida la inhibición adecuada de la CYP11B1. En esta situación, el nivel de 11-desoxicortisol menor de 7 µg/100 ml sugiere fuertemente deficiencia de la función hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal. Una respuesta normal no identifica el sitio del defecto (puede ser deficiencia en la liberación de CRH por hipotálamo, en la producción de corticotropina, o disminución de la capacidad de biosíntesis de suprarrenales). Algunas autoridades prefieren no utilizar la metirapona durante la noche en pacientes ambulatorios que a su parecer tienen la probabilidad razonable de mostrar función deficiente del eje HPA, porque existe algún peligro de desencadenar insuficiencia suprarrenal aguda. Otros piensan que la capacidad de valorar todo el eje HPA con una prueba relativamente fácil justifica el empleo de la metirapona en pacientes ambulatorios.

La metirapona se utiliza para diagnosticar a individuos con síndrome de Cushing que reaccionan de manera equívoca a la prueba de supresión con altas dosis de dexametasona. Los que tienen síndrome de Cushing dependiente de hipófisis presentan una respuesta normal, en tanto que aquellos con secreción ectópica de ACTH no presentan cambios en los niveles de corticotropina ni de 11-desoxicortisol.

En terapéutica, la metirapona se ha utilizado para tratar el hipercorticismo, que es resultado de neoplasias suprarrenales o tumores que producen ACTH en forma ectópica. La supresión máxima de la esteroidogénesis obliga a usar dosis de 4 g/día. Más a menudo, la metirapona se utiliza como complemento en sujetos que han recibido radiación de hipófisis, o en combinación con otros agentes que inhiben la esteroi-

dogénesis. En esta situación, se utiliza una dosis de 500 a 750 mg tres a cuatro veces al día. Es más controvertido el uso de la metirapona en el tratamiento de síndrome de Cushing secundario a hipersecreción de ACTH por la hipófisis. La administración de metirapona por largo tiempo origina hirsutismo, que es consecuencia de una mayor síntesis de andrógenos suprarrenales antes del bloqueo enzimático, e hipertensión que es consecuencia de los mayores niveles de 11-desoxicortisol. Otros efectos adversos incluyen náuseas, cefaleas, sedación y erupciones.

En Estados Unidos no se consigue en las farmacias la metirapona, pero se puede obtener directamente de la firma Novartis para uso humanitario.

ANTIGLUCOCORTICOIDES

El antagonista de los receptores de progesterona, *mifepristona* [RU-486; (11β-4-dimetilaminofenil)-17β-hidroxi-7α-(propil-1-inil)estra-4,9-dien-3-ona], ha recibido considerable atención debido a su uso como antiprogestágeno que puede terminar el embarazo temprano (*véase* cap. 57). No obstante, a dosis más altas, la mifepristona también bloquea el receptor de glucocorticoide, lo cual inhibe la regulación por retroacción del eje HPA e incrementa de manera secundaria las concentraciones de ACTH y cortisol endógenos. La mifepristona, por su capacidad de inhibir la acción de glucocorticoides, también se ha estudiado como posible agente terapéutico en personas con hipercorticismo, aunque en la actualidad se recomienda su uso solamente en pacientes con causas inoperables del exceso de cortisol, que no han mejorado con otros agentes.

RESUMEN CLÍNICO

Los glucocorticoides se usan en múltiples presentaciones (formas orales, parenterales y tópicas) contra trastornos que comparten una base inflamatoria o inmunológica. Salvo en individuos que necesitan restitución en casos de insuficiencia suprarrenal, los glucocorticoides no tienen acción específica ni curativa sino más bien paliativa, por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Ante el número de posibles efectos adversos y la intensidad que originan, decidir el inicio de la corticoterapia siempre obliga a considerar con enorme cuidado los riesgos y beneficios (relativos) para cada paciente. Una vez comenzada la corticoterapia, hay que fijar "por tanteo" la dosis mínima necesaria para obtener un efecto terapéutico buscado, misma que debe ser revalorada en forma periódica, conforme se modifique la actividad de la enfermedad primaria o surjan complicaciones del tratamiento. Una sola dosis de un glucocorticoide, incluso si es grande, prácticamente no tiene efectos dañinos y también es posible que un ciclo breve de corticoterapia no origine daños, en caso de no haber contraindicaciones específicas. En la medida que la corticoterapia persista más de una semana y se incrementen las dosis, los efectos se tornan más adversos. Por último, la interrupción repentina de la corticoterapia después de un lapso duradero, se acompaña del peligro de insuficiencia suprarrenal por la supresión del eje HPA, que puede ser letal.

BIBLIOGRAFÍA

Allolio, B., and Arlt, W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol. Metab.,* **2002,** *341:*288–294.

Annane, D., and Cavaillon, J.C. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock*, **2003,** *20:*197–207.

Arnaldi, G., Angeli, A., Atkinson, A.B., *et al*. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2003,** *88:*5593–5602.

Axelrod, L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **2003,** *32:*367–383.

Bale, T.L., and Vale W. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004,** *44:*525–557.

Bray, P.J., and Cotton, R.G. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum. Mutat.*, **2003,** *21:*557–568.

Carey, R.M. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann. Intern. Med.*, **1997,** *127:*1103–1105.

Chrousos, G.P. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immunemediated inflammation. *N. Engl. J. Med.*, **1995,** *332:*1351–1362.

Clark, A.J.L., and Weber, A. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. *Endocr. Rev.*, **1998,** *19:*828–844.

Coghlan, M.J., Elmore, S.W., Kym, P.R., and Kort, M.E. The pursuit of differentiated ligands for the glucocorticoid receptor. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003,** *3:*1617–1635.

Coursin, D.B., and Wood K.E. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, **2002,** *287:*236–240.

De Bosscher, K., Vanden Berghe, W., and Haegeman, G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- κB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr. Rev.*, **2003,** *24:*488–522.

Norman, A.W., Mizwicki, M.T., and Norman, D.P. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors, and a conformational ensemble model. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004,** *3:*27–41.

Saag, K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **2003,** *32:*135–157.

Sandeep, T.C., and Walker, B.R. Pathophysiology of modulation of local glucocorticoid levels by 11β-hydroxysteroid dehydrogenases. *Trends Endocrinol. Metab.*, **2001,** *12:*446–453.

Sapolsky, R.M., Romero, L.M., and Munck, A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.*, **2000,** *21:*55–89.

Wardlaw, S.L. Obesity as a neuroendocrine disease: lessons to be learned from proopiomelanocortin and melanocortin receptor mutations in mice and men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2001,** *86:*1442–1446.

CAPÍTULO 60

INSULINA, HIPOGLUCEMIANTES ORALES Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

Stephen N. Davis

INSULINA

En años recientes, las naciones desarrolladas han sido testigos del incremento explosivo de la prevalencia de diabetes mellitus (DM), vinculada predominantemente con modificaciones del modo de vida y el aumento extraordinario en la obesidad que lleva consigo. Las consecuencias metabólicas de la hiperglucemia y la dislipidemia duraderas que incluyen aceleración de la ateroesclerosis, nefropatías crónicas y ceguera, imponen una carga extraordinaria a las personas con diabetes mellitus y al sistema de salud pública. Son de suma importancia para superar este grave reto, ampliar los conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad y sus complicaciones, así como sobre el tratamiento y la prevención de la diabetes.

Historia. Pocos sucesos en la historia de la medicina son más notorios que el descubrimiento de la insulina. Aun cuando el descubrimiento se atribuye de manera apropiada a Banting y Best, otros investigadores y colaboradores proporcionaron observaciones y técnicas importantes que lo hicieron posible. En 1869, un estudiante de medicina alemán, Paul Langerhans, notó que el páncreas contiene dos grupos de células: las acinares, que secretan enzimas digestivas, y las que están agrupadas en islas, o islotes, que sugirió tenían una segunda función. Las pruebas directas de esta función se obtuvieron en 1889, cuando Minkowski y von Mering mostraron que los perros con pancreatectomía muestran un síndrome similar al de la diabetes en seres humanos.

Se hicieron muchos intentos por extraer la sustancia pancreática que se encarga de la regulación de la glucemia. A principios del decenio de 1900, Gurg Zuelzer, un internista en Berlín, intentó tratar a un diabético con extractos de páncreas. Si bien el paciente mostró mejoría temporal, volvió a caer en coma y murió cuando se agotó el abasto de extracto. Un estudiante en la University of Chicago, E. L. Scott, hizo otro intento temprano por aislar un principio activo en 1911. Con el uso de extractos alcohólicos del páncreas (no muy diferentes de los usados a la postre por Banting y Best), Scott trató a varios perros diabéticos con resultados alentadores; empero, careció de medidas claras de control de la glucemia, y su profesor consideró que los experimentos no eran concluyentes en el mejor de los casos. Entre 1916 y 1920, un fisiólogo rumano, Nicolas Paulesco, efectuó una serie de experimentos en los cuales se encontró que las inyecciones de extractos pancreáticos redujeron el azúcar y las cetonas urinarias en perros diabéticos. Aunque publicó los resultados de sus experimentos, su importancia sólo se apreció por completo muchos años más tarde.

Frederick Banting, un joven cirujano canadiense que desconocía gran parte de este trabajo previo, convenció a un profesor de fisiología en Toronto, J.J.R. Macleod, para que le permitiera tener acceso a un laboratorio con el fin de investigar el principio antidiabético del páncreas. Banting supuso que los tejidos de los islotes secretaban insulina, pero que la hormona quedaba destruida por digestión proteolítica antes de la extracción o durante la misma. Junto con un estudiante de medicina de 40 años, Charles Best, intentó superar el problema al atar los conductos pancreáticos. El tejido acinar mostró degeneración y los islotes quedaron sin alteraciones; a continuación, se extrajo el tejido restante con etanol y ácido. De este modo, Banting y Best obtuvieron un extracto pancreático que fue eficaz para disminuir la glucemia en perros diabéticos.

El primer paciente que recibió los extractos activos preparados por Banting y Best fue Leonard Thompson, de 14 años de edad. Este joven acudió al Toronto General Hospital con glucemia de 500 mg/100 ml (28 mM). A pesar de control rígido de la dieta (450 kcal/día), siguió excretando cantidades grandes de glucosa y, sin insulina, el pronóstico más probable era la muerte después de algunos meses. La administración de los extractos fabricados por Banting y Best indujo reducción de la concentración plasmática de glucosa y de la excreción urinaria de la misma. Se aplicaban inyecciones diariamente. La excreción de glucosa disminuyó de más de 100 a incluso 7.5 g/día y la persona mostró mejoría clínica extraordinaria. De este modo, el tratamiento de restitución con la hormona recién descubierta, insulina, había interrumpido lo que era claramente un trastorno metabólico por lo demás letal. Banting y Best encararon muchos estudios y tribulaciones durante el año subsecuente. Fue difícil obtener extractos activos de manera reproducible. Esto condujo a una mayor participación de Macleod; Banting también buscó la ayuda de J.B. Collip, un químico con experiencia en la extracción de adrenalina y la purificación de la misma. A la postre se obtuvieron extractos estables, y pacientes de muchas regiones de la parte no latina de América pronto recibieron tratamiento con insulina

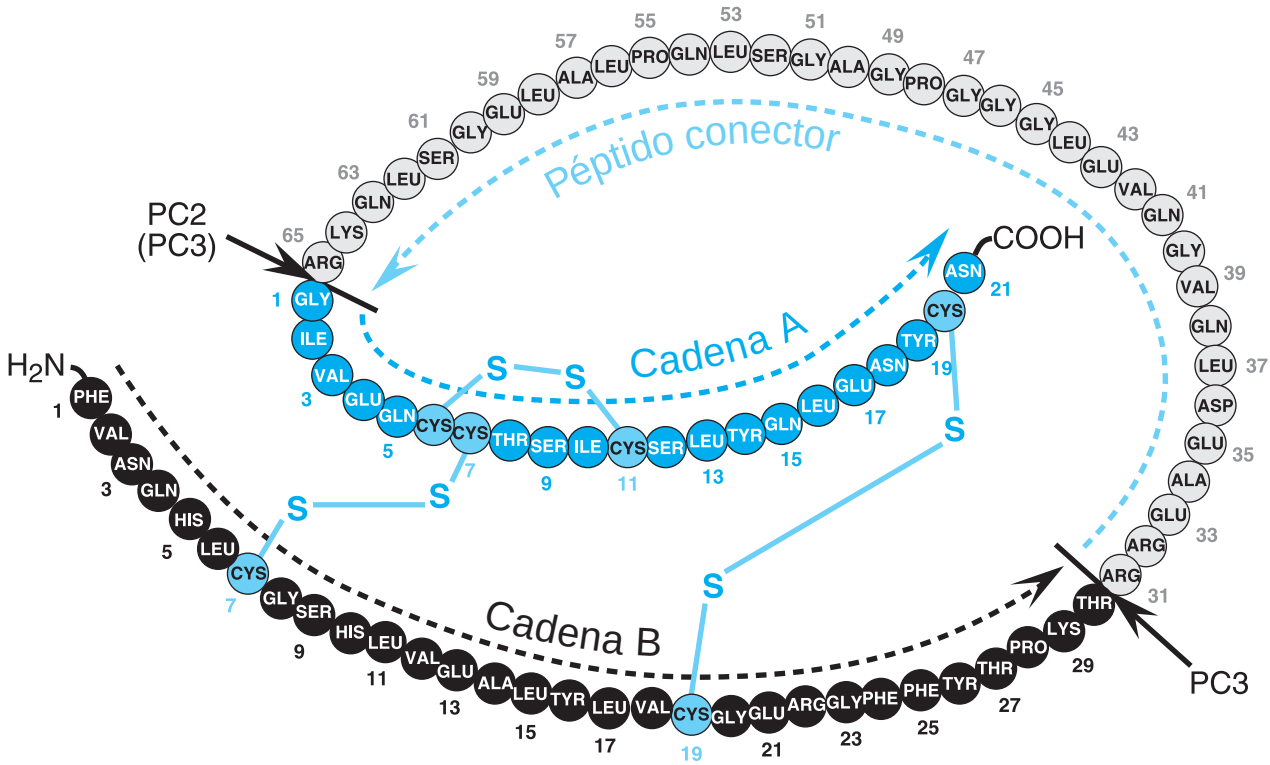


Figura 60-1. ***Proinsulina humana y su conversión en insulina.*** Se muestra la secuencia de aminoácidos de la proinsulina humana. Mediante desdoblamiento proteolítico, se eliminan cuatro aminoácidos básicos (residuos 31, 32, 64, 65) y el péptido conector, lo que convierte a la proinsulina en insulina. Se muestran los sitios de acción de las endopeptidasas PC2 y PC3.

de fuentes porcinas y bovinas. En la actualidad, como resultado de la tecnología de DNA recombinante, se utiliza insulina humana para la terapéutica.

En 1923 se otorgó con notoria rapidez el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Banting y Macleod, y de inmediato surgió un furor por el crédito. Banting anunció que compartiría la mitad de su premio con Best, y Macleod hizo lo mismo con Collip.

Propiedades clínicas. La insulina fue purificada y cristalizada por Abel unos años después de haber sido descubierta. Sanger definió la secuencia de aminoácidos de dicha hormona en 1960 y fue sintetizada en 1963; en 1972 Hodgkin *et al.*, dilucidaron su estructura tridimensional. La insulina fue la hormona con la cual Yalow y Berson crearon su técnica de radioinmunoensayo (Kahn y Roth, 2004).

Las células β (o B) de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor de cadena única de 110 aminoácidos llamado *preproinsulina.* Después de translocación a través de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, el péptido señal N-terminal de 24 aminoácidos de la preproinsulina se desdobla con rapidez hasta formar proinsulina (fig. 60-1). Aquí, la molécula se pliega y se forman enlaces disulfuro. En el momento de la conversión de la proinsulina humana en insulina en el complejo de Golgi, se eliminan mediante proteólisis cuatro aminoácidos básicos y el conector restante o péptido C. Esto da lugar a las dos cadenas de péptidos (A y B) de la molécula de insulina, que contiene un enlace disulfuro al interior de la subunidad (A) y dos entre ambas subunidades (A y B). La cadena A por lo general está compuesta de 21 residuos de aminoácidos y la cadena B tiene 30; de este modo, la masa molecular es de unos 5 734 daltones. Aun cuando la secuencia de aminoácidos de la insulina ha conservado mucha homogeneidad en el transcurso de la evolución, hay variaciones importantes que explican diferencias tanto de la potencia biológica como de la inmunogenicidad (De Meyts, 1994). En casi todas las especies hay un gen único que codifica para la insulina, y un producto proteínico único. Empero, las ratas y los ratones tienen dos genes que codifican para la insulina y sintetizan dos moléculas que difieren entre sí por dos residuos de aminoácidos en la cadena B.

La estructura cristalina revela que las dos cadenas de insulina forman una estructura muy ordenada, con varias regiones helicoidales α en las cadenas tanto A como B. Las cadenas aisladas de insulina son inactivas. En solución, la insulina puede existir como un monómero, dímero o hexámero. Dos moléculas de Zn^{2+} están coordinadas en el hexámero y esta forma de insulina quizá se almacena en los gránulos de la célula β pancreática. Se cree que el Zn^{2+} tiene una participación funcional en la formación de cristales, y que la cristalización facilita la conversión de proinsulina en insulina, así como el almacenamiento de la hormona. Tradicionalmente, la insulina es hexamérica en las preparaciones demasiado concentradas que se utilizan en terapéutica. Cuando la hormona se absorbe, y la concentración disminuye hasta cifras fisiológicas (nanomolares), se disocia hacia monómeros, y lo más probable es que el monómero sea la forma biológicamente activa de la insulina. Ahora se dispone de insulina monomérica para tratamiento.

Por medio de estudios de insulinas purificadas a partir de una amplia variedad de especies, y mediante modificación de la molécula, se ha obtenido mucha información acerca de la relación entre estructura y actividad de la insulina. Una docena de residuos no variables en las cadenas A y B forman una superficie que interactúa con el receptor de insulina (fig. 60-2). Esos residuos, Gly^{A1}, Glu^{A4}, Gln^{A5}, Tyr^{A19}, Asn^{A21}, Val^{B12}, Tyr^{B16}, Gly^{B23}, Phe^{B24}, Phe^{B25} y Tyr^{B26}, se superponen con dominios que también participan en la dimerización de la insulina (De Meyts, 1994). Los residuos Leu^{A13} y Leu^{B17} quizá formen parte de una

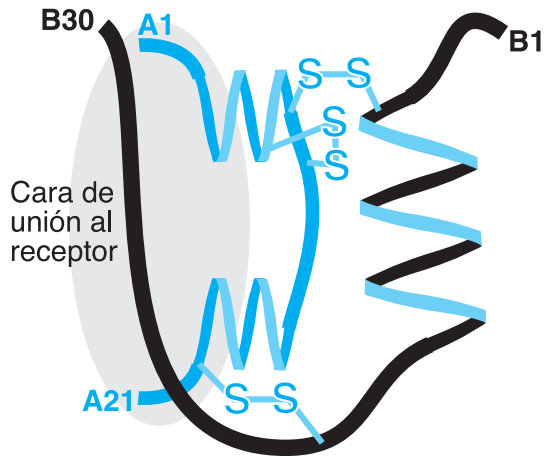


Figura 60-2. ***Modelo de la estructura tridimensional de la insulina.*** El área sombreada indica la cara de unión a receptor de la molécula de insulina.

segunda superficie de unión. La insulina se une a superficies localizadas en las regiones N-terminal y C-terminal de la subunidad α del receptor, incluida una región con alto contenido de cisteína en la cadena α del receptor. En la mayor parte de los casos hay correlación muy estrecha entre la afinidad de una insulina por el receptor de la misma y su potencia para desencadenar efectos sobre el metabolismo de la glucosa. Las insulinas humana, bovina y porcina son equipotentes; la de cobayo sudamericano es mucho menos potente, en tanto algunas provenientes de aves son mucho más.

La insulina es miembro de una familia de péptidos relacionados denominada *factores del crecimiento insulinoides* (*insulin-like growth factors*, IGF). Dos de estos factores (1 y 2) tienen masas moleculares de unos 7 500 daltones, y estructuras homólogas a la de la proinsulina. Empero, los equivalentes cortos del péptido C en la proinsulina no se eliminan a partir los IGF. En contraste con la insulina, dichos factores se producen en muchos tejidos y pueden tener una función de mayor importancia en la regulación del crecimiento que en la del metabolismo. Esos péptidos, en particular el IGF-1, son los mediadores probables del efecto de la hormona del crecimiento, originalmente llamados *somatomedinas.* La *relaxina*, hormona uterina, pudiera ser un pariente lejano en esta familia de polipéptidos, aunque netamente su receptor es diferente de los de la insulina y del factor del crecimiento insulinoide 1.

Los receptores para insulina y el IGF-1 también muestran relación estrecha (Nakae *et al.*, 2001). De este modo, la insulina puede unirse al receptor de IGF-1 con afinidad baja y *viceversa*. Las acciones de la insulina favorecedoras del crecimiento parecen estar mediadas en parte por el receptor de IGF-1, y es posible que haya discordancia entre la potencia metabólica de un análogo de la insulina y su capacidad para favorecer el crecimiento. Por ejemplo, la proinsulina sólo tiene 2% de la potencia metabólica de la insulina *in vitro*, pero tiene 50% menos potencia que la insulina como estimulante de la mitogénesis.

Síntesis, secreción, distribución y desintegración de la insulina

Producción de insulina. Los fenómenos moleculares y celulares que participan en la síntesis, el almacenamiento y la secreción de insulina por la célula β, y la desintegración final de la hormona por sus tejidos blanco se han estudiado en gran detalle y han servido como un modelo en el estudio de otros tipos de células en los islotes pancreáticos. El islote de Langerhans está compuesto de cuatro tipos de células, cada una de las cuales sintetiza y secreta una hormona polipeptídica distinta: insulina en la célula β (B), *glucagon* en la célula α (A), *somatostatina* en la célula δ (D) y polipéptido pancreático en la célula PP o F. Las células β conforman hasta 60 a 80% del islote y constituyen su centro. Las células α, β y F forman un manto discontinuo, de una a tres células de grosor, alrededor de este centro.

Las células en el islote están conectadas por uniones estrechas que permiten el paso de moléculas pequeñas y hacen posible el control coordinado de grupo de las células. Las arteriolas entran en los islotes y se ramifican hacia la masa capilar parecida a glomérulo en el centro de las células β. A continuación, los capilares pasan al anillo del islote y presentan coalescencia hacia vénulas recolectoras. La sangre fluye en el islote desde las células β hacia las α y δ. De este modo, la célula β es el detector primario de glucosa para el islote, y los otros tipos de células probablemente quedan expuestas a concentraciones en particular altas de insulina.

Como se mencionó, la insulina se sintetiza como un precursor de cadena única en el cual las subunidades A y B están conectadas por el péptido C. El producto de traducción inicial, preproinsulina, contiene una secuencia de 24 residuos de aminoácidos principalmente hidrófobos, fijos al amino terminal N de la cadena B. Esta secuencia señal se requiere para la relación y penetración de la preproinsulina naciente en la luz del retículo endoplásmico rugoso; se desdobla con rapidez, y a continuación se transporta la proinsulina en vesículas pequeñas hacia el complejo de Golgi, donde se tapona en gránulos secretores junto con la enzima o las enzimas que se encargan de su conversión en insulina.

La conversión de proinsulina en insulina empieza en el complejo de Golgi, continúa en los gránulos secretores, y es casi completa en el momento de la secreción. De este modo, se liberan hacia la circulación volúmenes equimolares de péptido C e insulina. El péptido C no posee función biológica identificada, pero constituye un índice útil de secreción de insulina para diferenciar entre los individuos que se han aplicado en forma facticia insulina, y los tumores insulinógenos. A partir de las células β también se liberan pequeñas cantidades de proinsulina y de proinsulina des-31,32. Esto quizá manifiesta dos fenómenos: exocitosis de gránulos en que la conversión de proinsulina en insulina no es completa, o secreción por otra vía. Puesto que la semivida de la proinsulina en la circulación es mucho más prolongada que la de la insulina, hasta 20% de la insulina inmunorreactiva en plasma es, en realidad, proinsulina e intermediarios.

Dos endopeptidasas dependientes de Ca^{2+}, que se encuentran en los gránulos de las células de los islotes y en otras células neuroendocrinas, se encargan de la conversión de proinsulina en insulina. Esas endoproteasas, PC2 y PC3, tienen dominios catalíticos relacionados con los de la subtilisina y causan desdoblamiento en las secuencias de lisina-arginina (Lys-Arg) o arginina-arginina (Arg-Arg) (Steiner *et al.*, 1996). La PC2 desdobla de modo selectivo la unión entre el péptido C y la cadena A (fig. 60-1). La PC3 desdobla de modo preferencial la unión entre el péptido C y la cadena B, pero también posee alguna acción en la unión con la cadena A. Aunque hay al menos otros dos miembros de la familia de las endoproteasas (PC1 y furina), PC2 y PC3 parecen ser las enzimas de las cuales depende el procesamiento de proinsulina hacia insulina.

Regulación de la secreción de insulina. La secreción de insulina es un proceso regulado de manera estrecha, diseñado para proporcionar concentraciones estables de glucosa en la sangre tanto en ayuno como en la alimentación. Esta regulación se logra por medio de la interrelación coordinada de diversos nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas y neurotransmisores del sistema nervioso

autónomo. La glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos favorecen la secreción de insulina. Los islotes de Langerhans poseen una abundante inervación por nervios tanto adrenérgicos como colinérgicos. La estimulación de receptores adrenérgicos α_2 inhibe la secreción de insulina, en tanto los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y la estimulación del nervio vago aumentan la liberación. En general, cualquier circunstancia que activa al sistema nervioso autónomo, como hipoxia, hipoglucemia, ejercicio, hipotermia, intervención quirúrgica o quemaduras graves, suprime la secreción de insulina mediante estimulación de los receptores adrenérgicos α_2. Es predecible que los antagonistas de estos últimos receptores aumenten las cifras plasmáticas basales de insulina, y que los antagonistas de los receptores adrenérgicos β_2 las disminuyan.

La glucosa es el principal estímulo para la secreción de insulina en seres humanos y es un factor permisivo esencial en los efectos de muchos otros secretagogos (Matschinksy, 1996). El azúcar es más eficaz para desencadenar secreción de insulina cuando se administra por vía oral que por vía intravenosa porque la ingestión de glucosa (o alimentos) induce la liberación de hormonas gastrointestinales y estimula la actividad vagal. Varias hormonas gastrointestinales favorecen la secreción de insulina. Las más potentes de esas son el péptido inhibidor gastrointestinal (*gastrointestinal inhibitory peptide,* GIP) y el péptido parecido a glucagon 1 (*glucagonlike peptide 1,* GLP-1). La liberación de insulina también es estimulada por gastrina, secretina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido liberador de gastrina y enteroglucagon.

La secreción de insulina es bifásica cuando es desencadenada por glucosa: la primera fase alcanza un máximo después de 1 a 2 min y es de corta duración, en tanto la segunda fase tiene inicio tardío pero duración más prolongada.

Los datos de investigaciones recientes han permitido tener una idea general de la forma en que la glucosa estimula la secreción de insulina. En forma básica, la célula β en reposo está hiperpolarizada, y su despolarización es el fenómeno que culmina en la secreción de insulina. La serie de fenómenos que culminan en la despolarización comienza con el incremento en la concentración de glucosa plasmática. La glucosa penetra en la célula β por medio de transporte facilitado, mediado por GLUT2, subtipo específico de transportador de glucosa, y como paso siguiente, por acción de la glucocinasa, dicho carbohidrato es fosforilado hasta la forma de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate*, G-6-P). El incremento en la cantidad de sustrato oxidable (glucosa y G-6-P) incrementa la producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate,* ATP), y con ello aumenta la proporción entre ATP y el difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) y tal situación inhibe un conducto de potasio sensible a ATP. Esa disminución en la conductancia de potasio hace que aumente E_m, con lo cual se abre un conducto de calcio sensible al voltaje.

El calcio intracelular actúa como secretagogo de insulina y también tiene la misma acción en la secreción de muchos productos vesiculares. La penetración de calcio en la célula también activa a varias fosfolipasas, con lo cual se producen eicosanoides y trifosfato de inositol (*inositol triphosphate,* IP_3) y se movilizan las reservas intracelulares de calcio.

El conducto de potasio sensible a ATP en células secretoras de insulina es un octámero compuesto de cuatro subunidades Kir 6.2 y cuatro SUR1. Ambos tipos de subunidades contienen dominios de unión a nucleótido; Kir 6.2 al parecer media la respuesta inhibidora a ATP; SUR1 se liga a ADP, al *diazóxido* activador de conducto, y a las sulfonilureas y meglitinida inhibidoras de conductos (y promotores de la secreción de insulina). Las mutaciones en las proteínas del conducto pueden hacer que se altere la secreción de insulina (*véase* Proks *et al.,* 2004).

También aumentan las concentraciones de calcio libre en reacción a la estimulación de la fosfolipasa C por acción de acetilcolina y colecistocinina y por hormonas que incrementan las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico. En el interior de la célula los receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors,* GPCR) respecto a glucagon, GIP y GLP-1 se acoplan a G_s para estimular la adenililciclasa; la somatostatina y los agonistas del receptor adrenérgico α_2 se acoplan a G_i para disminuir la producción celular de AMP cíclico.

La hexocinasa que interviene en tal proceso es una isoforma específica, la glucocinasa, cuya expresión se circunscribe más bien a las células y los tejidos que intervienen en la regulación del metabolismo de glucosa, como el hígado y las células pancreáticas. Su K_m relativamente grande (10 a 20 mM) le confiere una participación reguladora importante en las concentraciones fisiológicas de glucosa. La capacidad de los azúcares para experimentar fosforilación y más adelante glucólisis guarda relación íntima con su facultad de estimular la liberación de insulina. La participación de la glucocinasa como sensor de la glucosa se dedujo del vínculo de las mutaciones del gen de dicha enzima con una forma de diabetes del adulto de inicio juvenil ([*maturity-onset diabetes of the young*, MODY2]; *véase* más adelante en este capítulo), una forma genética rara de la enfermedad. Dichas mutaciones que menoscaban la capacidad de la glucocinasa para fosforilar la glucosa aumentan el "nivel umbral" para la liberación de insulina estimulada por glucosa.

Casi todos los nutrimentos y las hormonas que estimulan la secreción de insulina también aumentan la biosíntesis de la hormona. Aun cuando hay correlación estrecha entre los dos procesos, algunos factores influyen sobre una vía, pero no sobre la otra. Por ejemplo, la disminución de las concentraciones extracelulares de Ca^{2+} bloquea la secreción de insulina sin influir sobre la biosíntesis.

Por lo general hay una relación recíproca entre las velocidades de secreción de insulina y glucagon a partir del islote pancreático. Esta reciprocidad refleja tanto la influencia de la insulina sobre la célula α como la concentración de glucosa y otros sustratos (*véase* más adelante en este capítulo). Además, la somatostatina, una tercera hormona de las células de los islotes, puede regular la secreción de ambas hormonas (*véase* más adelante en este capítulo). El glucagon estimula la liberación de somatostatina, y esta última puede suprimir la secreción de insulina, pero no constituye una influencia fisiológica importante. Dado que el aporte de sangre en el islote fluye desde el centro de células β hacia las células α y δ, la insulina puede actuar como una hormona paracrina que inhibe la liberación de glucagon, pero la somatostatina debe pasar por la circulación para llegar a las células α y β. De este modo, en tanto que la insulina afecte la secreción de glucagon y polipéptido pancreático, no está clara la participación de la somatostatina de los islotes.

Distribución y desintegración de insulina. La insulina circula en la sangre como el monómero libre y su volumen de distribución se aproxima al volumen de líquido extracelular. En situaciones de ayuno, el páncreas secreta unos 40 µg (1 unidad [U]) de insulina por hora hacia la vena porta, para alcanzar una concentración de la hormona en la sangre portal de 2 a 4 ng/ml (50 a 100 µU/ml), y en la circulación periférica de 0.5 ng/ml (12 µU/m]) o alrededor de 0.1 nM. Después de ingerir una comida, hay aumento rápido de la concentración de insulina en la sangre portal, seguida por un incremento paralelo pero más pequeño en la circulación periférica. Un objetivo de la terapéutica con insulina es imitar este modelo, pero esto es difícil lograrlo con inyecciones por vía subcutánea.

La semivida de la insulina en plasma es de unos 5 a 6 min en sujetos normales y en pacientes con diabetes no complicada. Esta cifra puede estar aumentada en diabéticos que presentan anticuerpos contra insulina. La semivida de la proinsulina es más prolongada que la de la insulina (unos

17 min), y esta proteína suele explicar alrededor de 10% de la "insulina" inmunorreactiva en el plasma. En pacientes con insulinoma, el porcentaje de proinsulina en la circulación suele hallarse aumentado y puede ser de hasta 80% de inmunorreactividad. Dado que la proinsulina sólo tiene alrededor de 2% de la potencia de la insulina, la concentración de insulina biológicamente eficaz es un poco más baja que la estimada por medio de inmunovaloración. El péptido C se secreta en cantidades equimolares con la insulina; empero, su concentración molar en el plasma es más alta debido a su depuración hepática más baja y semivida mucho más prolongada (unos 30 min). El péptido C sirve como un marcador para la secreción de insulina aguda.

La insulina se desintegra principalmente en hígado, riñones y músculo (Duckworth, 1988). Alrededor de 50% de la que llega al hígado *por medio de* la vena porta se destruye y nunca llega a la circulación general. Se filtra en los glomérulos renales, y se resorbe en los túbulos, lo que también la desintegra. El deterioro grave de la función renal parece afectar más la velocidad de desaparición de la insulina circulante que la hepatopatía. La desintegración de la insulina en hígado opera cerca de su capacidad máxima y no puede compensar la desintegración renal disminuida de la hormona. Los tejidos periféricos como la grasa también inactivan a la insulina, pero esto posee menor importancia desde el punto de vista cuantitativo.

La desintegración proteolítica de la insulina en hígado ocurre de manera primaria después de internalización de la hormona y su receptor y, en menor grado, en la superficie celular. La vía primaria para la internalización es la endocitosis mediada por receptor. El complejo de insulina y su receptor se internaliza hacia vesículas pequeñas denominadas *endosomas*, donde se inicia la desintegración (Duckworth, 1988). También se libera algo de insulina hacia los lisosomas para desintegración.

El grado en que la célula desintegra la insulina internalizada varía mucho con el tipo de célula. En los hepatocitos, más de 50% de la insulina internalizada se desintegra, en tanto la mayor parte se libera intacta a partir de las células endoteliales. Este fenómeno parece relacionarse con la participación de dichas células en la transcitosis de moléculas de insulina desde el espacio intravascular hacia el extravascular. La transcitosis tiene importancia en la liberación de insulina hacia sus células blanco en tejidos donde las células endoteliales forman uniones estrechas, entre ellos el músculo estriado y el tejido adiposo.

Varias enzimas han quedado comprendidas en la desintegración de la insulina. La enzima primaria desintegradora de ésta es una tiolmetaloproteinasa, que se localiza principalmente en los hepatocitos, pero también se han encontrado moléculas relacionadas desde el punto de vista inmunitario en músculo, riñones y cerebro (Duckworth, 1988). Casi toda la actividad de enzima desintegradora de insulina parece citosólica, lo cual genera la pregunta con respecto al modo en que la insulina vesicular internalizada se relaciona con la enzima desintegradora, aunque esta actividad también se ha encontrado en endosomas. También se ha descrito una segunda enzima desintegradora de insulina (Authier *et al.*, 1994). No se han establecido las participaciones relativas de tales enzimas. La enzima desintegradora de insulina también puede participar en la desintegración de otras hormonas, entre ellas glucagon.

Acciones celulares de la insulina. La insulina desencadena una notoria gama de respuestas biológicas. Los tejidos blanco de importancia para la regulación de la homeostasia de glucosa por la insulina son hígado, músculo y grasa, pero la insulina también ejerce potentes efectos reguladores sobre otros tipos de células. La insulina es la hormona primaria que se encarga de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrimentos celulares. Sus acciones anabólicas incluyen la estimulación del uso y almacenamiento intracelulares de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en tanto que bloquea procesos catabólicos, como la desintegración de glucógeno, grasa y proteína. Logra esos propósitos generales por medio de estimulación del transporte de sustratos y iones hacia las células, favorecimiento de la translocación de proteínas entre compartimientos celulares, activación e inactivación de enzimas específicas, y modificación de las cantidades de proteínas al alterar la velocidad de transcripción de genes y traducción de mRNA específico (fig. 60-3).

Algunos efectos de la insulina aparecen en el transcurso de segundos o minutos, entre ellos la activación de los sistemas de transporte de glucosa y iones, la modificación covalente (esto es, fosforilación o desfosforilación) de enzimas, y algunas acciones sobre la transcripción de genes (o sea, inhibición del gen que codifica para la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato) (O'Brien y Granner, 1996). Otros efectos, como los que influyen sobre la síntesis de proteínas y la transcripción de genes, pueden requerir algunas horas. Las acciones de la insulina sobre la proliferación de células y la diferenciación de las mismas pueden tomar días. No está claro si esas diferencias cinéticas dependen del uso de diferentes vías mecánicas, o de la cinética intrínseca de los diversos procesos.

Regulación del transporte de glucosa. La estimulación del transporte de glucosa hacia tejidos muscular y adiposo es un componente crucial de la respuesta fisiológica a la insulina. La glucosa entra a las células por difusión facilitada mediante uno de una familia de transportadores de glucosa. Se cree que cinco de esos (GLUT1 a GLUT5) participan en la difusión facilitada independiente de Na^+ de glucosa hacia las células (Shepherd y Kahn, 1999). Los transportadores de glucosa son glucoproteínas de membrana integrales, con masas moleculares de unos 50 kDa, y cada uno posee 12 dominios helicoidales α que abarcan la membrana. La insulina estimula el transporte de glucosa, al menos en parte, al favorecer la translocación dependiente de energía de vesículas intracelulares que contienen los transportadores de glucosa GLUT4 y GLUT1 hacia la membrana plasmática (fig. 60-3). Este efecto es reversible; los transportadores vuelven al fondo común intracelular en el momento en que se elimina la insulina. La regulación fallida de este proceso tal vez contribuya a la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (Shepherd y Kahn, 1999).

Regulación del metabolismo de la glucosa. La fosforilación de la glucosa asegura la difusión facilitada de esta última hacia las células a favor de un gradiente corriente abajo. Esta reacción enzimática, la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato (G-6-P) se logra por medio de una familia

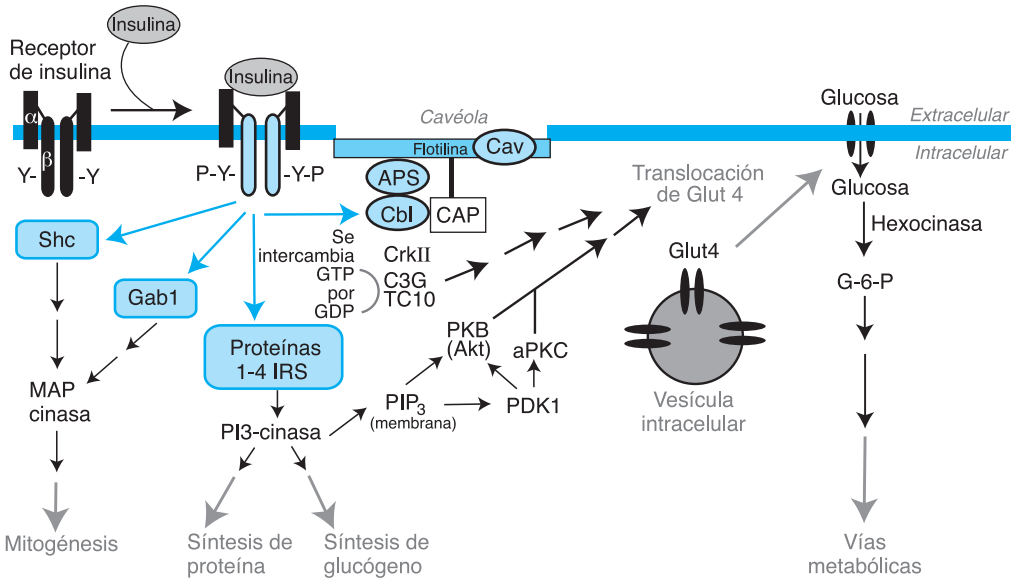


Figura 60-3. ***Vías del envío de señales por parte de la insulina.*** La unión de la insulina con su receptor en la membrana plasmática activa una cascada de señales corriente abajo. La unión de la hormona promueve la actividad intrínseca de tirosincinasa propia del dímero receptor, con lo cual hay fosforilación de la tirosina (Y-P) de las subunidades β del receptor y de un corto número de sustratos específicos (contornos en azul claro): las proteínas del Sustrato del Receptor de Insulina (*Insulin Receptor Substrate*, IRS), que son Gab-1 y SHC; en el interior de la membrana un "acervo" caveolar del receptor insulínico fosforila la caveolina (Cav), APS y Cbl. Estas proteínas con fosforilación de tirosina interactúan con cascadas de señales a través de los dominios SH2 y SH3, para mediar los efectos de la insulina, y según cada vía surgen efectos específicos de la hormona. En tejidos "efectores" como el músculo de fibra estriada y los adipocitos, un fenómeno decisivo es la translocación del transportador de glucosa Glut4 desde las vesículas intracelulares hasta la membrana plasmática; tal translocación es estimulada por las vías caveolares y no caveolares. En las segundas la activación de PI3K es crucial y participan PKB/Akt (anclada en la membrana por acción de PIP3), una forma típica de PKC o ambas formas. En la vía caveolar la flotilina, proteína caveolar, localiza el complejo de señales hasta la cavéola; la vía de señales incluye series de interacciones con dominio SH2 que agregan las proteínas adaptadora CrkII, de intercambio del nucleótido guanina C3G y pequeña de unión con trifosfato de guanosina (GTP), TC10. Las vías son inactivadas por fosfatasas fosfoproteínicas específicas (como PTB1B) y posiblemente por acciones de sus proteincinasas ser/thr. Además de las acciones mostradas, la insulina también estimula la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de la membrana plasmática o de un mecanismo no dilucidado; como consecuencia, se incrementa la actividad de bomba y hay acumulación neta de potasio en el interior de la célula. Abreviaturas: APS, proteína adaptadora con dominios PH y SH2 *(adaptor protein with PH and SH2 domains);* CAP, proteína asociada a Cbl *(Cbl associated protein);* CrkII, regulador del virus tumoral de pollo de la cinasa II *(chicken tumor virus regulator of kinase II);* Glut4, transportador de glucosa 4 (*glucose transporter* 4); Gab-1, ligador asociado a Grb-2 *(Grb-2 associated binder);* MAP cinasa, proteincinasa activada por mitógeno *(mitogen-activated protein kinase*); PDK, cinasa dependiente de fosfoinosítido *(phosphoinositide-dependent kinase);* PI3-cinasa, fosfatidilinositol-3-cinasa *(phosphatidylinositol-3-kinase);* PIP3, trifosfato de fosfatidilinositol *(phosphatidylinositol triphosphate);* PKB, proteincinasa B (llamada también Akt) *(protein kinase B);* aPKC, isoforma atípica de la proteincinasa C *(atypical isoform of protein kinase C);* Y, residuo tirosínico *(tyrosine residue);* Y-P, residuo tirosínico fosforilado *(phosphorylated tyrosine residue).*

de hexocinasas. Las cuatro hexocinasas (I a IV), al igual que los transportadores de glucosa, están distribuidas de manera diferente en los tejidos, y dos están reguladas por la insulina. La hexocinasa IV, una enzima de 50 kDa, denominada más a menudo *glucocinasa*, se encuentra en relación con el GLUT2 en el hígado y las células β pancreáticas. Hay un gen que codifica para la glucocinasa, pero en los dos tejidos se utilizan diferentes primeros exones y promotores (Printz *et al.*, 1993). La insulina regula el gen que codifica para la glucocinasa en hígado. La hexocinasa II, una enzima de 100 kDa, se encuentra en relación con GLUT4 en los músculos estriado y cardíaco, así como en el tejido adiposo. Al igual que el GLUT4, la insulina regula a la hexocinasa II a nivel transcripcional.

La glucosa-6-fosfato (G-6-P) es un sustrato de punta ramificada que puede seguir varias vías metabólicas. En consecuencia, después de la isomerización hasta la forma de G-1-P, G-6-P puede ser almacenado en la forma de glucógeno (la insulina intensifica la actividad de la sintasa de glucógeno); G-6-P puede seguir la vía glucolítica (que culmina en la producción de ATP) o como otra posibilidad, ingresar en la vía de fosfato de pentosa (que aporta fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADPH], la forma reducida de NADP para las sintasas reductivas, para las actividades de metabolismo de xenobióticos por parte de citocromo P450 [*cytochrome P450*, CYP] y para conservar el glutatión reducido). Son innumerables los efectos de la insulina en las enzimas metabólicas

celulares y por lo común son mediadas por actividades de las proteincinasas y de las fosfatasas de fosfoproteína que se activan después de la administración de insulina. La figura 60-3 indica la serie de "señales" iniciales después de que se une la insulina a su receptor en la membrana.

Regulación de la transcripción génica. Una actividad importante de la insulina es regular la transcripción de genes específicos. Se sabe que más de 100 de ellos son regulados por la hormona (O'Brien y Granner, 1996), aunque se investigan aún los mecanismos de la regulación. Por ejemplo, la insulina inhibe la transcripción de la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato y contribuye así a su acción inhibidora de la gluconeogénesis; tal efecto de la insulina puede explicar por qué el hígado produce excesivamente glucosa en el estado de insulinorresistencia característico de la diabetes mellitus tipo 2.

Receptor de insulina. La insulina inicia sus efectos por medio de unión a un receptor de superficie celular. Esos receptores se encuentran en casi todas las células de mamíferos, incluso no sólo los objetivos clásicos para la acción de la insulina (hígado, músculo y grasa), sino también objetivos no clásicos como las células sanguíneas circulantes, las cerebrales y las gonadales. El número de receptores varía desde apenas 40 por célula en los eritrocitos, hasta 300 000 por célula en los adipocitos y hepatocitos.

El receptor de insulina es una glucoproteína transmembranal grande compuesta de dos subunidades α de 135 kDa (719 o 731 aminoácidos, dependiendo de si ha ocurrido una inserción de 12 aminoácidos por medio de empalme alterno de RNA) y dos subunidades β de 95 kDa (620 aminoácidos); las subunidades están unidas por medio de enlaces disulfuro hasta formar un heterotetrámero β-α-α-β (fig. 60-3) (Virkamäki *et al.*, 1999). Ambas subunidades se derivan de una molécula precursora de cadena única que contiene la secuencia completa de las subunidades α y β, separadas por un sitio de procesamiento que consta de cuatro residuos de aminoácidos básicos. Las subunidades α son del todo extracelulares y contienen el dominio de unión a insulina (*véase* antes en este capítulo), en tanto las subunidades β son proteínas transmembranales que poseen actividad de cinasa de proteína tirosina. Después que se une la insulina, los receptores se agregan y se internalizan con rapidez. Dado que los anticuerpos bivalentes (pero no monovalentes) contra la insulina muestran enlace cruzado con receptores adyacentes e imitan los efectos rápidos de la insulina, se ha sugerido que la agregación del receptor es esencial para la transducción de señal. Después de la internalización, el receptor se puede desintegrar o reciclar de regreso a la superficie celular.

Fosforilación de tirosina y cascada de acción insulínica. Los receptores de insulina y de IGF-1 pertenecen a la familia del receptor de tirosincinasas, que tiene puntos comunes con muchos receptores del factor de crecimiento.

Los receptores activados experimentan autofosforilación lo cual, al parecer, activa su actividad de tirosincinasa respecto a otros sustratos, principalmente los cuatro sustratos del receptor de insulina IRS-1 a 4 y Shc (White, 2002). Las proteínas IRS fosforiladas de tirosina dirigen el reclutamiento de cascadas de señales a través de la interacción de los dominios de SH2 con fosfotirosinas, reclutando así proteínas como SHP2, Grb2 y SOS. Con ello se activan las cinasas de proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) y la cinasa de PI_3, que transducen muchos de los efectos celulares de la insulina.

El envío de señales por parte de la insulina se complica porque el receptor de IGF-1 se asemeja al que corresponde a la insulina y utiliza rutas de envío de señales semejantes; además, los dos receptores se unen a un ligando mutuo, aunque con menor afinidad. Por añadidura, los heterodímeros de IGF-1 y del receptor de insulina se combinan para formar heterotetrámeros híbridos.

La transducción de señal parece requerir la actividad de tirosincinasa del receptor de insulina. La mutación del receptor de insulina con modificación del sitio de unión a ATP, o reemplazo de los residuos de tirosina en sitios importantes de autofosforilación origina un decremento tanto de la actividad de la cinasa estimulada por insulina, como de la respuesta celular a esta última. Un receptor de insulina, incapaz de autofosforilación, es inerte desde el punto de vista biológico. Un polimorfismo (G972R) en IRS-1 del ser humano se vincula con la resistencia a la insulina y mayor peligro de que surja DM tipo 2; tal IRS-1 polimórfico al parecer actúa como inhibidor de la tirosincinasa de receptor insulínico (McGettrick *et al.*, 2005). En células intactas, dicho receptor insulínico también es fosforilado en sus residuos serina y treonina, tal vez por las proteincinasas C (*protein kinase C*, PKC) y A (PKA). La fosforilación comentada inhibe la actividad de tirosincinasa del receptor insulínico.

Diabetes mellitus y los efectos fisiológicos de la insulina

La diabetes mellitus (DM) está compuesta de un grupo de síndromes que se caracterizan por hiperglucemia; alteración del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, y un mayor peligro de complicaciones por vasculopatía. Casi todos los enfermos se clasifican sobre bases clínicas, en los tipos 1 y 2 de diabetes mellitus (Expert Committee on the Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus, 2003). La diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos también se vincula con otros cuadros o síndromes (cuadro 60-1). Varias organizaciones médicas han planteado criterios para el diagnóstico de la diabetes. Los criterios de la American Diabetes Association (ADA) incluye síntomas de diabetes (como poliuria, polidipsia y pérdida ponderal no explicada) y una concentración de glucosa en plasma obtenido no sistemáticamente, que exceda de 200 mg/100 ml (11.1 mM), una concentración de glucosa plasmática con sujeto en ayunas que rebase los 126 ml/100 ml (7 mM) o una concentración de glucosa plasmática superior a 200 mg/100 ml (11 mM) 2 h después de ingerida una carga de glucosa (Expert Committee on the Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus, 2003).

La incidencia de cada tipo de diabetes varía mucho en todo el mundo. En Estados Unidos, alrededor de 5 a 10% de los diabéticos son insulinodependientes tipo 1, con una incidencia de 18 por 100 000 habitantes por año. Esto es similar a la incidencia que se encuentra en el Reino Unido. La incidencia de diabetes tipo 1 en Europa varía con la latitud. Las tasas más altas ocurren en el norte de Europa (en Finlandia es de 43 por 100 000) y las más bajas en el sur (en Francia e Italia es de ocho por 100 000). La excepción a esta regla es la pequeña isla de Cerdeña, cerca de Italia, donde la incidencia es de 30 por 100 000. Sin embargo, la incidencia relativamente baja de diabetes tipo 1 en el sur de Europa es mucho más alta que la que se observa en Japón, donde es sólo de casi uno por 100 000 habitantes.

La mayoría de los diabéticos tiene diabetes tipo 2. En Estados Unidos, un 90% de los diabéticos presenta diabetes tipo 2. La incidencia de esta

Cuadro 60-1
Formas de la diabetes mellitus

General: no se han definido con exactitud factores genéticos y de otra índole
- ***Diabetes mellitus de tipo 1*** (llamada anteriormente diabetes insulinodependiente)
  - Diabetes mellitus autoinmunitaria tipo 1 (tipo 1A)
  - Diabetes mellitus tipo 1 no autoinmunitaria o idiopática (tipo 1B)
- ***Diabetes mellitus tipo 2*** (llamada anteriormente diabetes mellitus insulinoindependiente)

Específicas: con mutaciones génicas definidas
- Diabetes del adulto, de inicio juvenil (MODY)
  - MODY 1, por mutaciones del gen del factor nuclear de hepatocitos 4α (*HNF4A*)
  - MODY 2, por mutaciones en gen de glucocinasa (*GCK*)
  - MODY 3, mutaciones en el gen del factor nuclear de hepatocitos 1α (*TCF1*)
  - MODY 4, mutaciones del gen del factor del promotor insulínico 1 (*IPF1*)
  - MODY 5, mutaciones del gen del factor nuclear de hepatocitos 1β (*HNF1*β)
  - MODY 6, por mutaciones del gen de diferenciación neurógena 1 (*NEUROD1*)
  - MODY X, por mutaciones en genes no identificados
- Diabetes y sordera heredadas de la madre (MIDD)
  - Mutaciones en el gen de tRNA de leucina mitocóndrica
- Mutaciones en el gen de insulina
- Mutaciones en el gen del receptor de insulina

Diabetes que surge después de alguna pancreatopatía
- Pancreatitis crónica
- Operaciones
- Diabetes tropical (pancreatitis crónica vinculada con factores nutricionales, tóxicos, o de ambas especies)

Diabetes que es consecuencia de otras endocrinopatías
- Enfermedad de Cushing
- Administración de glucocorticoides
- Acromegalia

Diabetes secundaria a supresión inmunitaria

Diabetes que acompaña a síndromes genéticos como el de Prader-Willi

Diabetes que surge por farmacoterapia (*véase* cuadro 60-5)

HNF4A, factor nuclear de hepatocitos 4α *(hepatic nuclear factor 4*α*);* GCK, glucocinasa *(glucokinase);* IPF1, factor del promotor insulínico 1 *(insulin promoter factor 1);* HNF1β, factor nuclear de hepatocitos 1β *(hepatic nuclear factor 1*β*);* NEUROD1, diferenciación neurógena 1 *(neurogenic differentiation 1);* MIDD, diabetes y sordera heredadas de la madre *(maternally inherited diabetes and deafness).*

última aumenta con la edad, con una tasa media de alrededor de 440 por 100 000 por año hacia el sexto decenio en varones estadounidenses. La etnicidad dentro de un país también puede influir sobre la incidencia de diabetes tipo 2; la tasa media en varones afroestadounidenses es de 540 por 100 000, y la que se observa en indios Pima es de casi 5 000 por 100 000. Al contrario de la incidencia de diabetes tipo 1, la de la diabetes tipo 2 es más baja en el norte de Europa (100 a 250 por 100 000) que en el sur (800 por 100 000). Se cuenta con datos de prevalencia respecto a DM tipo 2, pero tales cifras casi es seguro que sean menores de las reales, porque no se efectúa el diagnóstico en 33% de todos los enfermos.

En el mundo hoy en día hay más de 125 millones de diabéticos y para 2010 se calcula que dicha cifra se acercará a 220 millones (Amos *et al.,* 1997). La frecuencia de los tipos 1 y 2 de diabetes va en aumento y se desconoce la razón por la que se ha incrementado la frecuencia de la diabetes tipo 1. Las bases genéticas de la DM tipo 2 no pueden cambiar en un lapso tan breve; por tal razón, deben explicar tal aumento impresionante otros factores contribuyentes como serían la población cada vez más vieja, obesidad, modo de vida sedentario y bajo peso natal. Además, DM tipo 2 se diagnostica con frecuencia extraordinaria en preadolescentes y adolescentes. Incluso 45% de los niños y adolescentes recién diagnosticados tienen el tipo 2 de la enfermedad.

En algunos países tropicales la causa más frecuente de diabetes es la pancreatitis crónica relacionada con factores nutricionales o tóxicos (una forma de diabetes secundaria). Asimismo, en muy raras circunstancias la diabetes sobreviene por mutaciones de punto en el gen que codifica para la insulina (Chan *et al.,* 1987). Las sustituciones de aminoácidos por ese tipo de mutaciones pueden producir insulinas con potencia más baja, o alterar el procesamiento de la proinsulina hacia insulina (véase antes en este capítulo). Otras mutaciones de gen único causan los varios tipos de MODY (Hattersley, 1998), así como diabetes y sordera heredadas desde la madre (van den Ouwenland *et al.,* 1992) (cuadro 60-1).

La DM tipos 1 y 2 tiene componentes genéticos y ambientales. Un antecedente familiar es predictivo de la enfermedad. Estudios de gemelos idénticos muestran concordancia de 70 a 80% para la aparición de diabetes tipo 2. Además, hay prevalencia alta (más de 70%) de este último tipo de diabetes en la descendencia de personas con la enfermedad, así como en hermanos de los afectados. Los sujetos que pesan 20% más del peso corporal ideal también poseen mayor riesgo de diabetes tipo 2. En realidad, 80 a 90% de los individuos con esta última en Estados Unidos son obesos. Algunos grupos étnicos tienen incidencia más alta de diabetes tipo 2 (indios estadounidenses, afroestadounidenses, hispanos, personas provenientes de las Islas Polinesias). Además, la identificación previa de alteraciones de la tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, hipertensión, o hiperlipemia importante se relacionan con incremento del riesgo de la variante 2. Esos datos sugieren que hay una fuerte base genética para dicho tipo de diabetes, pero se desconoce el o los mecanismos genéticos. Se requieren tanto un defecto de las células β pancreáticas, como una reducción de la sensibilidad de los tejidos a la insulina antes que la diabetes tipo 2 fenotípica se manifieste. Empero, se trata de una enfermedad en extremo heterogénea y tal vez participen diversos genes. Además, los factores ambientales podrían intervenir. De este modo, la diabetes tipo 2 se considera una enfermedad multifactorial. Cualquier combinación de factores genéticos y del entorno que exceda un umbral puede resultar en diabetes tipo 2. Se ha establecido su base genética en un pequeño subgrupo de pacientes. MODY 2 es un trastorno raro que se hereda por medio de un rasgo dominante autosómico y es causado por mutaciones del gen de glucocinasa. Dada la menor actividad de la enzima en cuestión, los pacientes tienen un mayor "nivel umbral" glucémico para la liberación de insulina, lo cual origina hiperglucemia leve y persistente; la forma mencionada y otras formas genéticas raras de MODY son totalmente diferentes del tipo 2 usual de DM (cuadro 60-1).

Con la diabetes tipo 1, la tasa de concordancia para gemelos idénticos es de sólo 25 a 50%; esto sugiere que las influencias tanto ambientales como genéticas poseen importancia en la enfermedad. Aun así, los factores genéticos ante diabetes tipo 1 se encuentran bien caracterizados y se relacionan con los genes que controlan la respuesta inmunitaria. Hay pruebas considerables de que la diabetes tipo 1 puede depender de una enfermedad autoinmunitaria de las células β pancreáticas. Hasta en

80% de los individuos con diabetes tipo 1 se detectan anticuerpos contra componentes de las células de los islotes, en etapas tempranas durante el inicio, o antes que empiece la enfermedad clínica. Los anticuerpos se dirigen contra antígenos tanto citoplásmicos como unidos a membrana e incluyen anticuerpos contra células de los islotes, y anticuerpos dirigidos contra insulina (*insulin against antibodies*, IAA), descarboxilasa de ácido glutámico 65 y 67 ([*glutamic acid decarboxylase-65*, GAD-65] y GAD-67), proteína de choque por calor 65 (*heat-shock protein 65*, HSP-65), albúmina de suero bovino y proteína parecida a la fosfatasa de tirosina (IA-2 o IA-2B).

Aun cuando esos anticuerpos se correlacionan con la expresión clínica de diabetes tipo 1, hay controversias con respecto a si la presencia de autoanticuerpos predice o no la aparición de diabetes clínica. Casi todos los estudios prospectivos diseñados para conocer si la diabetes tipo 1 puede predecirse con base en anticuerpos, se han llevado a cabo en familiares de primer grado saludables de diabéticos. En esos estudios se ha determinado que la presencia de autoanticuerpos contra la insulina (IAA) sólo confiere un pequeño riesgo para la aparición de diabetes tipo 1. Por otro lado, la existencia de títulos altos de anticuerpos contra células de los islotes (*islet-cell antibodies*, ICA) y anticuerpos contra descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), o contra células de los islotes combinados con IAA, confiere un riesgo muy alto de aparición de diabetes tipo 1 en familiares de primer grado (Verge *et al.*, 1996).

Dado que la mayor parte de los estudios dirigidos a predecir la aparición de diabetes tipo 1 se ha llevado a cabo en familiares de primer grado de diabéticos, se desconoce si la aparición de células de los islotes en individuos de la población general confiere un riesgo similar para la aparición de diabetes clínica. La mayor parte de los datos disponibles indica que la presencia de células de los islotes en individuos de la población general se relaciona con riesgo más bajo de aparición de diabetes tipo 1. Con todo, como en familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1, puede ser que la presencia de más de una forma de autoanticuerpos en individuos de la población general sea un factor predictivo más potente de la aparición de diabetes clínica. Las personas con diabetes tipo 1 también tienden a presentar anticuerpos dirigidos contra otros tejidos endocrinos, entre ellos las suprarrenales, paratiroides y tiroides, y muestran una incidencia más alta de otras enfermedades autoinmunitarias.

La diabetes tipo 1 se vincula con alelos específicos del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA), en particular en los loci B y DR (Florez *et al.*, 2003). En promedio, 90% de sujetos con el tipo 1 de la enfermedad poseen los antígenos HLA-DR3 o -DR4, en comparación con 40% únicamente, de lo observado en la población general. Están expuestos a riesgo particular los heterocigotos "compuestos". En contraste, el haplotipo HLA-DR2 parece mostrar relación negativa con la aparición de la enfermedad. Un polimorfismo de la cadena HLA-DQβ en la posición 57 se correlaciona de manera aún más estrecha con sensibilidad a diabetes (Todd *et al.*, 1987). La diabetes tipo 1 muestra vínculo con alelos que codifican para alanina, valina o serina en la posición 57 en la cadena HLA-DQβ, en tanto el ácido aspártico en esta posición se correlaciona de modo negativo con la enfermedad en caucásicos. Esos datos indican que hay mecanismos inmunitarios tanto humorales como mediados por células en la causa de la diabetes tipo 1.

Aún se desconoce el desencadenante de la respuesta inmunitaria. Es difícil identificar agentes desencadenantes, puesto que la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas puede ocurrir durante un periodo de muchos meses a varios años antes del inicio de enfermedad manifiesta. En alrededor de 10% de los nuevos pacientes con DM tipo 1 no hay pruebas de insulitis autoinmunitaria (Imagawa *et al.*, 2000). La American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) subdividen esta enfermedad en subtipos autoinmunitario (1A) e idiopático (1B). Cualesquiera que sean las causas, el resultado final en la diabetes tipo 1 es una pérdida extensa y selectiva de las células β pancreáticas, y un estado de deficiencia absoluta de insulina.

En la diabetes tipo 2, la situación no es tan clara. Casi todos los estudios indican que en pacientes con dicho tipo de diabetes hay reducción de la masa de células β. La obesidad, duración de la diabetes e hiperglucemia prevaleciente en potencia pueden desorientar la interpretación de los datos, pero en estudios en los cuales se ha ejercido control para esas variables, hay informes de reducción de alrededor de 50% del volumen de células β en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con testigos no diabéticos. Debido a la naturaleza heterogénea de la diabetes tipo 2, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de insulina durante 24 h en pacientes varían de bajas, pasando por normales, a incluso elevadas en comparación con las cifras en testigos. Como aspecto destacable, los radioinmunoensayos corrientes de insulina detectan la proinsulina y "procesan" las formas intermediarias. Los datos de estudios que han utilizado cuantificaciones específicas de insulina y proinsulina (Temple *et al.*, 1989) han indicado que los valores de insulina "verdaderos" en sujetos "hiperinsulinémicos" con DM tipo 2 no son netamente mayores ni menores que las cifras en sujetos testigo. Por tal motivo, las mayores cantidades de proinsulina han entorpecido la apreciación de los niveles subnormales de la hormona en sujetos con diabetes tipo 2. Además, incluso las cifras aparentemente "normales" de insulina plasmática en el paciente hiperglucémico con diabetes mellitus tipo 2 muestran disminución considerable en relación con los niveles de insulina que cabría observar en una persona no diabética que en forma similar es hiperglucémica.

En personas saludables, la contribución de la proinsulina a las cifras basales de insulina inmunorreactiva es baja. Los intermediarios de proinsulina constituyen alrededor de 10% de la insulina inmunorreactiva total en la vena porta. Comoquiera que sea, debido a su semivida prolongada (casi 44 min) y depuración metabólica 10 veces más baja, la proinsulina y los intermediarios constituyen alrededor de 20% de la in-

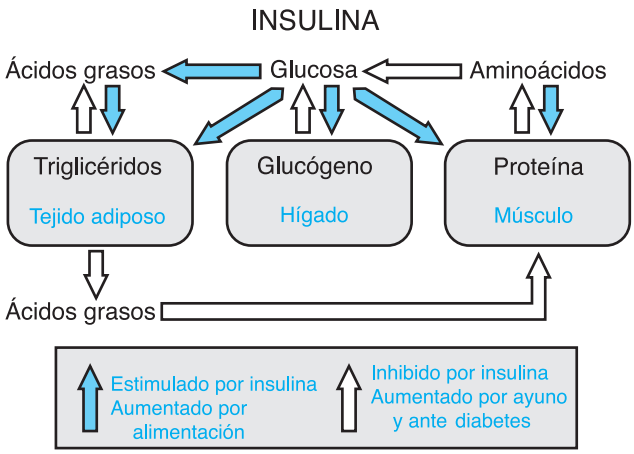


Figura 60-4. ***Generalidades del efecto de la insulina.*** La insulina estimula el almacenamiento de la glucosa en el hígado como glucógeno, y en el tejido adiposo como triglicéridos, así como el almacenamiento de aminoácidos en los músculos como proteína; también favorece la utilización de glucosa en el músculo para la obtención de energía. Esas vías, que también aumentan mediante alimentación, están indicadas por las *flechas de color azul*. La insulina bloquea el desdoblamiento de triglicéridos, glucógeno y proteína, y la conversión de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis), según lo indican las *flechas blancas*. Esas vías están aumentadas durante el ayuno y en estados de diabetes. La conversión de aminoácidos en glucosa, y de esta última en ácidos grasos ocurre de manera primaria en el hígado.

Cuadro 60-2
Efectos hipoglucemiantes de la insulina

HÍGADO	MÚSCULO	TEJIDO ADIPOSO
Inhibe la producción hepática de glucosa (disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis)	Estimula la captación de glucosa	Estimula la captación de glucosa (la cantidad es pequeña en comparación con el músculo)
Estimula la captación hepática de glucosa	Bloquea el flujo de precursores gluconeogénicos hacia el hígado (p. ej., alanina, lactato y piruvato)	Inhibe el flujo de precursor gluconeógeno hacia el hígado (glicerol) y reduce el sustrato de energía para la gluconeogénesis hepática (ácidos grasos no esterificados)

sulina inmunorreactiva circulante. Esta cantidad es trivial desde el punto de vista fisiológico, puesto que la proinsulina sólo posee alrededor de 5% del efecto metabólico de la insulina (Davis *et al.*, 1991). No obstante, las moléculas parecidas a proinsulina plasmáticas están aumentadas en presencia de DM tipo 2 hacia alrededor de 20% o más de la insulina inmunorreactiva total. Además, las cifras de proinsulina aumentan en respuesta a cualquier estimulación de las células β.

La diabetes tipo 2 también se relaciona con varios defectos de la secreción de insulina. En el momento del diagnóstico, la mayoría de las personas con diabetes tipo 2 presenta un defecto profundo de la primera fase de la secreción de insulina en respuesta a una exposición a glucosa por vía intravenosa. Las reacciones a otros secretagogos (p. ej., isoproterenol o arginina) están preservadas, aunque hay menos potenciación por la glucosa. Algunas de esas anormalidades de la célula β en la diabetes tipo 2 dependen en parte de desensibilización por hiperglucemia crónica. La relación entre glucemia e insulinemia en ayuno en sujetos con diabetes tipo 2 es compleja. Los pacientes que tienen glucemia en ayuno de 6 a 10 mM (108 a 180 mg/100 ml) presentan valores de insulina en ayuno y estimulados iguales a los de testigos euglucémicos. Los individuos con hiperglucemia más grave muestran hipoinsulinemia manifiesta.

Casi todas las formas de diabetes mellitus se deben a decremento de la concentración de insulina en la circulación (deficiencia de insulina) y una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a esta sustancia (resistencia a la insulina). Esas anormalidades conducen a alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos, cetonas y aminoácidos; la característica central del síndrome es la hiperglucemia (fig. 60-4).

La insulina disminuye la glucemia al inhibir la producción de glucosa en el hígado y al estimular la captación de glucosa y el metabolismo de la misma por músculo y tejido adiposo (cuadro 60-2). Esos dos importantes efectos ocurren a distintas concentraciones de insulina. La producción de glucosa queda inhibida hasta 50% del máximo por una concentración de insulina de aproximadamente 20 μU/ml, en tanto la utilización de glucosa queda estimulada a casi 50% del máximo a casi 50 μU/mililitro.

En ambos tipos de diabetes, el glucagon (cuyas cifras están altas en personas no tratadas) se opone al efecto de la insulina sobre el hígado al estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis, pero posee relativamente poco efecto sobre la utilización periférica de glucosa. De este modo, en diabéticos con deficiencia de insulina o resistencia a esta última e hiperglucagonemia, hay un aumento de la producción de glucosa en hígado, disminución de la captación periférica de glucosa, y decremento de la conversión de glucosa en glucógeno en el hígado (DeFronzo *et al.*, 1992).

Las alteraciones de la secreción de insulina y glucagon también originan profundas acciones sobre el metabolismo de lípidos, cetonas y proteínas. A concentraciones por debajo de las necesarias para estimular la captación de glucosa, la insulina inhibe a la lipasa sensible a hormona en el tejido adiposo y, así, bloquea la hidrólisis de triglicéridos almacenados. Esto contrarresta el efecto lipolítico de catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento y reduce las concentraciones del glicerol (un sustrato para la gluconeogénesis) y ácidos grasos libres (un sustrato para la producción de cuerpos cetónicos y un factor necesario en la gluconeogénesis). Esos efectos de la insulina son deficientes en diabéticos, lo que da pie a incremento de la gluconeogénesis y cetogénesis.

El hígado produce cuerpos cetónicos mediante oxidación de ácidos grasos libres hacia acetil-coenzima A (CoA), que a continuación se convierte en acetoacetato e hidroxibutirato β. El paso inicial de la oxidación de ácidos grasos es el transporte del ácido graso hacia la mitocondria. Esto comprende la interconversión de la CoA y los ésteres de carnitina de ácidos grasos por la transferasa de acilcarnitina, cuya actividad queda bloqueada por la malonil-CoA intramitocondrial, uno de los productos de la síntesis de ácidos grasos. Bajo situaciones normales la insulina inhibe la lipólisis, estimula la síntesis de ácidos grasos (con lo que aumenta la concentración de malonil-CoA) y disminuye la concentración hepática de carnitina; todos esos factores aminoran la producción de cuerpos cetónicos. Por el contrario, el glucagon estimula la generación de estos últimos al incrementar la oxidación de ácidos grasos y disminuir las cifras de malonil-CoA. En diabéticos, particularmente en aquellos con diabetes tipo 1, las consecuencias de la deficiencia de insulina y del exceso de glucagon proporcionan un medio hormonal que favorece la cetogénesis y, en ausencia de tratamiento apropiado, puede originar cetonemia y acidosis.

Asimismo, la insulina aumenta la transcripción de lipasa de lipoproteína en el endotelio capilar. Esta enzima hidroliza

los triglicéridos presentes en lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL) y quilomicrones, lo que produce liberación de partículas de lipoproteína de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL) (*véase* cap. 35). Las partículas de IDL se convierten en el hígado en lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) con contenido más alto de colesterol. De este modo, en diabéticos no tratados o con terapéutica subóptima, a menudo sobrevienen hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Además, la deficiencia de insulina puede relacionarse con aumento de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad.

La importante participación de la insulina en el metabolismo de proteínas por lo general sólo queda de manifiesto en clínica en diabéticos con control persistentemente inadecuado de la enfermedad. La insulina estimula la captación de aminoácidos y la síntesis de proteína y bloquea la desintegración de esta última en músculos y otros tejidos; de esta manera, causa decremento de las cifras circulantes de casi todos los aminoácidos. La glutamina y la alanina son importantes precursores aminoácidos para la gluconeogénesis. La insulina disminuye las concentraciones de alanina durante estados de hiperinsulinemia con euglucemia. La velocidad de aparición de alanina se conserva en parte por la velocidad aumentada de transaminación de piruvato hacia alanina. Sin embargo, la utilización de alanina excede mucho la producción (debido a incremento de la captación y extracción fraccionaria hepática del aminoácido), y esto genera un decremento de las concentraciones periféricas de alanina. En un diabético hiperglucémico mal controlado hay aumento de la conversión de alanina en glucosa, lo cual contribuye a la velocidad aumentada de gluconeogénesis. La conversión de cantidades más grandes de aminoácidos en glucosa también da por resultado incremento de la producción y excreción de urea y amoníaco. Además, hay aumento de las cifras circulantes de los aminoácidos de cadena ramificada como resultado de incremento de la proteólisis, disminución de la síntesis de proteína y aumento de la liberación de aminoácidos de cadena ramificada a partir del hígado.

Una característica casi patognomónica de la diabetes es el engrosamiento de la membrana basal capilar y otros cambios que sobrevienen en el transcurso de la enfermedad. El efecto acumulativo es el estrechamiento progresivo de la luz de los vasos, lo que causa riego inadecuado de regiones críticas de ciertos órganos. La matriz está expandida en muchas paredes vasculares, en la membrana basal de la retina, y en las células mesangiales de los glomérulos (McMillan, 1997). La proliferación celular en muchos vasos de gran calibre contribuye más al estrechamiento de la luz. Esos cambios anatomopatológicos contribuyen a algunas de las principales complicaciones de la diabetes, entre ellas ateroesclerosis prematura, glomeruloesclerosis intercapilar, retinopatía, neuropatía, así como ulceración y gangrena de las extremidades.

Se ha emitido la hipótesis de que el factor del cual depende de la aparición de casi todas las complicaciones de la diabetes es la exposición prolongada de los tejidos a concentraciones altas de glucosa. La hiperglucemia prolongada origina la formación de productos terminales de glucación avanzados (Beisswenger *et al.*, 1995). Se cree que estas macromoléculas inducen muchas de las anormalidades vasculares que suscitan las complicaciones de la diabetes (Brownlee, 1995). Los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) han respondido en definitiva esta pregunta: casi todas las complicaciones de la diabetes surgen por exposición prolongada de los tejidos a concentraciones altas de glucosa.

El DCCT (DCCT Research Group, 1993) fue un estudio clínico multicéntrico, con asignación aleatoria, diseñado para comparar la terapéutica intensiva de la diabetes con el tratamiento ordinario, en lo que se refiere a sus acciones sobre la aparición de las complicaciones vasculares y neurológicas tempranas de la diabetes tipo 1, y la progresión de las mismas. El régimen de terapéutica intensiva se diseñó para alcanzar glucemia tan cercana al límite normal como fue posible, con tres o más inyecciones diarias de insulina, o con una bomba externa de insulina. El tratamiento común constó de una o dos inyecciones de insulina al día. Se estudiaron dos grupos de pacientes para responder preguntas separadas pero relacionadas; la primera fue si la terapéutica intensiva podría prevenir o no la aparición de complicaciones de la diabetes, como retinopatía, nefropatía y neuropatía (prevención primaria). El segundo fue si el tratamiento intensivo podría hacer lenta o no la progresión de complicaciones existentes de la diabetes (intervención secundaria).

En el grupo bajo prevención primaria, la terapéutica intensiva redujo el riesgo medio para la aparición de retinopatía a 76% en comparación con el tratamiento ordinario. En el grupo que recibió intervención secundaria, la terapéutica intensiva tornó lenta la progresión de la retinopatía a 54%. Dicha terapéutica aminoró el riesgo de nefropatía hacia 34% en el grupo bajo prevención primaria, y a 43% en el que recibió intervención secundaria. De modo similar, la neuropatía se redujo a casi 60% en los grupos tanto bajo prevención primaria como con intervención secundaria. La terapéutica intensiva disminuyó la aparición de hipercolesterolemia a 34% en los grupos combinados. Debido a que los enfermos eran relativamente jóvenes, se predijo que sería poco probable detectar diferencias (relacionadas con el tratamiento) de las tasas de fenómenos macrovasculares. Empero, la terapéutica intensiva disminuyó el riesgo de enfermedad macrovascular hacia 41% en los grupos combinados. Estos resultados establecieron de manera inequívoca que la mejoría del control cotidiano de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 1 puede reducir de modo notorio la aparición de complicaciones de la diabetes, así como hacerla lenta. Un estudio de vigilancia mostró que la disminución del riesgo de retinopatía y nefropatía progresivas persiste al menos cuatro años, aun cuando no se haya mantenido bien el control de la glucemia (DCCT Research Group, 2000).

Una complicación grave del tratamiento intensivo fue un incremento de la incidencia de hipoglucemia grave. Los pacientes que recibieron terapéutica intensiva tuvieron incidencia tres veces mayor de hipoglucemia grave (glucosa sanguínea por debajo de 50 mg/100 ml o 2.8 mM, y que requirieron asistencia de reanimación externa), así como de coma hipoglucémico, que los sujetos que recibieron terapéutica corriente. Por ende, los lineamientos actuales para el tratamiento emitidos por la American Diabetes Association incluyen una contraindicación para instituir control metabólico estrecho en lactantes de menos de dos años, y precaución extrema en niños de dos a siete años de edad, puesto que la hipoglucemia puede alterar el desarrollo cerebral. Los pacientes de mayor edad con ateroesclerosis importante también pueden ser vulnerables a lesión permanente por hipoglucemia.

El Diabetes Control and Complications Trial se llevó a cabo en pacientes con diabetes tipo 1 relativamente jóvenes. Se ha emitido la pregunta de si la terapéutica intensiva proporcionaría o no beneficios similares a la persona de edad media o anciana característica con dia-

betes tipo 2. De hecho, se ha observado que los resultados del DCCT se aplican a pacientes con DM tipo 2 (UK Prospective Diabetes Study, 1998a,b). Las anormalidades oculares, renales y de nervios parecen similares en la diabetes tipo 1 y en la diabetes tipo 2, y es probable que se apliquen los mismos mecanismos fundamentales de enfermedad, u otros similares. Empero, debido a una prevalencia más alta de enfermedad macrovascular, los individuos de mayor edad con diabetes tipo 2 pueden ser más vulnerables a las consecuencias graves de la hipoglucemia. De este modo, como sucede en todo diabético, el tratamiento de sujetos con diabetes tipo 2 debe individualizarse. Aun así, los resultados del Diabetes Control and Complications Trial y UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) sugieren que en muchos pacientes con dicho tipo de diabetes, por lo demás sanos, debe intentarse el control metabólico estrecho.

Los efectos tóxicos de la hiperglucemia pueden depender de acumulación de productos glucosilados de manera no enzimática, y de alcoholes derivados de azúcar osmóticamente activos como el sorbitol en los tejidos; también es posible que participen las acciones de la glucosa sobre el metabolismo celular (Brownlee, 1995). La reacción covalente de la glucosa con hemoglobina proporciona un método conveniente para determinar un índice integrado del estado de glucemia. La hemoglobina sufre glucosilación en su residuo de valina amino terminal hasta formar el aducto de glucosilvalina de hemoglobina, denominado *hemoglobina* A_{1c} (Brownlee, 1995). La semivida de la hemoglobina modificada es igual a la del eritrocito (unos 120 días). Dado que la cantidad de proteína glucosilada que se forma es proporcional a la concentración de glucosa en el momento de la exposición de la proteína a la glucosa, la concentración de hemoglobina A_{1c} en la circulación refleja la gravedad del estado de glucemia durante un periodo prolongado (cuatro a 12 semanas) antes del muestreo. De este modo, un aumento de la hemoglobina A_{1c} desde 5 hasta 10% sugiere duplicación prolongada de la glucemia media. Aun cuando esta valoración se aplica ampliamente, la medición de la glucosilación de proteínas con tiempos de supervivencia un poco más breves (p. ej., albúmina) también ha resultado útil en la terapéutica de diabéticas embarazadas.

Los productos glucosilados se acumulan en los tejidos y es posible que a la postre formen proteínas con enlace cruzado, denominadas *productos terminales avanzados de la glucosilación* (Beisswenger *et al.*, 1995). Tal vez la expansión de la matriz vascular y las complicaciones vasculares de la diabetes dependan de manera directa de la glucosilación no enzimática. La actividad proliferativa celular modificada en lesiones vasculares de diabéticas también podría explicarse por este proceso, dado que los macrófagos parecen tener receptores para productos terminales avanzados de la glucosilación. La unión de ese tipo de proteínas a macrófagos en esas lesiones puede estimular la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 1 (IL-1), que a su vez inducen cascadas de desintegración y de proliferación en células mesenquimatosas y endoteliales, respectivamente.

Es posible que haya otras explicaciones para las manifestaciones tóxicas de la hiperglucemia. La glucosa intracelular se reduce a su alcohol de azúcar correspondiente, sorbitol, mediante la reductasa de aldosa, y la tasa de producción de sorbitol está determinada por la concentración de glucosa en el ambiente. Esto es en particular cierto en tejidos como cristalino, retina, paredes arteriales y células de Schwann de nervios periféricos. En seres humanos y roedores diabéticos, esos tejidos muestran concentraciones intracelulares aumentadas de sorbitol, que pueden contribuir a un incremento del efecto osmótico y daño hístico (tisular). Los inhibidores de la reductasa de aldosa se encuentran bajo valoración para tratamiento de neuropatía y retinopatía de origen diabético. Hasta el momento en que se escribió este capítulo, los resultados de los estudios con esos compuestos habían sido un poco contradictorios y no concluyentes (revisado por Frank, 1994).

En el tejido neural y quizás en otros tejidos la glucosa compite con el mioinositol por el transporte hacia las células. La reducción de las concentraciones celulares de mioinositol puede contribuir a las alteraciones de la función de nervios y a la neuropatía. La hiperglucemia también puede aumentar la síntesis *de novo* de diacilglicerol, lo cual facilitaría la activación persistente de la proteincinasa C.

Tratamiento con insulina

La insulina es la piedra angular de la terapéutica de la mayoría de los enfermos con diabetes tipo 1, y de muchos con diabetes tipo 2. Cuando se requiere, la insulina puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular; de cualquier modo, el tratamiento a largo plazo se fundamenta de modo predominante en la inyección de la hormona por vía subcutánea. La administración de insulina por vía subcutánea difiere de su secreción fisiológica, al menos en dos aspectos principales: la cinética no reproduce el aumento y declinación rápidos normales de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrimentos, y la insulina se difunde hacia la circulación periférica en lugar de liberarse hacia la circulación portal; de este modo, se elimina el efecto directo de la insulina secretoria sobre los procesos metabólicos hepáticos. Sin embargo, cuando ese tipo de terapéutica se lleva a cabo con sumo cuidado, se logran resultados satisfactorios considerables.

Las preparaciones de insulina se clasifican de acuerdo con la duración de su acción: corta, intermedia y prolongada, y según la especie de origen: humana o porcina. La insulina humana (HUMULIN, NOVOLIN) se encuentra ampliamente disponible como resultado de su producción por medio de técnicas de DNA recombinante. La insulina porcina difiere de la humana por un aminoácido (alanina en lugar de treonina en el carboxilo terminal de la cadena B, esto es, en la posición B30). En la primera mitad del decenio de 1970, las preparaciones de insulina disponibles en el comercio contenían sustancias parecidas a proinsulina o glucagon, polipéptido pancreático, somatostatina y péptidos intestinales vasoactivos. Esos contaminantes se evitaron con el advenimiento de insulinas porcinas de monocomponentes. A finales del mismo decenio se llevaron a cabo investigaciones intensas acerca de la creación de insulina humana biosintética. En los

Cuadro 60–3

Propiedades de los preparados insulínicos distribuidos actualmente

TIPO	ASPECTO	PROTEÍNA AGREGADA	CONTENIDO DE ZINC EN mg/100 U	AMORTIGUADOR*	Acción en horas†		
					COMIENZO	PUNTO MÁXIMO	DURACIÓN
Rápida							
Simple soluble (cristalina)	Transparente	Ninguna	0.01-0.04	Ninguno	0.5-0.7	1.5-4	5-8
Lispro	Transparente	Ninguna	0.02	Fosfato	0.25	0.5-1.5	2-5
Aspart	Transparente	Ninguna	0.0196	Fosfato	0.25	0.6-0.8	3-5
Glulisina	Transparente	Ninguna	Ninguno	Ninguno	—	0.5-1.5	1-2.5
Intermedia							
NPH (isofánica)	Turbia	Protamina	0.016-0.04	Fosfato	1-2	6-12	18-24
Lenta	Turbia	Ninguna	0.2-0.25	Acetato	1-2	6-12	18-24
Lenta							
Ultralenta	Turbia	Ninguna	0.2-0.25	Acetato	4-6	16-18	20-36
Zinc y protamina	Turbia	Protamina	0.2-0.25	Fosfato	4-6	14-20	24-36
Glargina	Transparente	Ninguna	0.03	Ninguno	2-5	5-24	18-24

*Casi todos los preparados insulínicos tienen pH de 7.2 a 7.4. El pH de glargina es de 4.0. †Son cifras aproximadas. Se advierte notable variación de un paciente a otro, y de un momento a otro en un paciente particular.

últimos 10 años la insulina humana se ha tornado el producto estándar para usar en la terapia, y en Estados Unidos ya no se distribuyen los preparados de insulina de bovinos.

Las propiedades fisicoquímicas de las insulinas humana y porcina difieren debido a sus secuencias de aminoácidos distintas. La insulina humana, producida por medio del uso de tecnología de DNA recombinante, es más soluble que la insulina porcina en soluciones acuosas debido a la presencia de treonina (en lugar de alanina) con su grupo hidroxilo adicional. En la actualidad, todas las preparaciones se surten a pH neutro, lo cual mejora la estabilidad y permite el almacenamiento durante varios días a la vez a temperatura ambiental.

Definición de unidades. Para propósitos terapéuticos, las dosis de insulina y las concentraciones de la misma se expresan en unidades (U). Esta tradición se remonta a la época en que las preparaciones de la hormona eran impuras, y fue necesario estandarizarlas por medio de biovaloración. Una unidad de insulina es igual a la cantidad que se requiere para disminuir la glucemia en un conejo en ayuno a 45 mg/100 ml (2.5 mM). El estándar internacional actual es una mezcla de insulinas bovina y porcina y contiene 24 U/mg. Las preparaciones homogéneas de insulina humana contienen 25 a 30 U/mg. Casi todas las preparaciones comerciales de insulina se surten en solución o suspensión a concentración de 100 U/ml, lo que equivale a alrededor de 3.6 mg/ml de insulina (0.6 mM). La insulina también está disponible en una solución más concentrada (500 U/ml) para individuos resistentes a la hormona.

Clasificación de las insulinas. Las *insulinas de acción corta o rápida* son soluciones de *insulina de zinc cristalina regular (insulina para inyección)* disueltas por lo general en un amortiguador a pH neutro. Esas preparaciones poseen el inicio de acción más rápido, pero la duración más breve (cuadro 60-3). La insulina de acción corta (p. ej., regular o soluble) por lo general debe inyectarse 30 a 45 min antes de las comidas. La insulina regular también puede aplicarse por vía intravenosa o intramuscular. Después de inyección por vía intravenosa, hay disminución rápida de la glucemia, que suele alcanzar una cifra más baja en 20 a 30 min. En ausencia de suministro sostenido de insulina, la hormona se elimina con rapidez y las hormonas contrarreguladoras (glucagon, adrenalina, noradrenalina, cortisol y hormona del crecimiento) restituyen la glucosa plasmática hasta la basal en 2 a 3 h. En ausencia de una respuesta contrarreguladora normal (p. ej., en diabéticos con neuropatía del sistema nervioso autónomo) la glucosa plasmática permanecerá suprimida durante muchas horas después de una dosis de insulina de 0.15 U/kg por vía intravenosa rápida, porque los efectos celulares de la insulina se prolongan mucho después de su depuración del plasma. Los usos de insulina por vía intravenosa son útiles en pacientes con cetoacidosis o cuando los requerimientos de esta sustancia pueden cambiar con rapidez, como durante el perioperatorio, el trabajo de parto y el parto, y en situaciones de cuidado intensivo (véase más adelante en este capítulo).

Cuando las condiciones metabólicas son estables, la insulina regular casi siempre se administra por vía subcutánea en combinación con una preparación de acción intermedia o prolongada. La insulina de acción corta es la única forma de la hormona que puede usarse en bombas de administración subcutánea. Para este último propósito se han fabricado presentaciones amortiguadas especiales de insulina regular; tienen menos probabilidades de cristalizarse en los tubos durante el suministro lento relacionado con este tipo de tratamiento.

Los monómeros de insulina nativa están asociados en la forma de hexámeros en los preparados insulínicos de que se dispone; tales hexámeros lentifican la absorción y disminuyen los "picos" o incrementos repentinos posprandiales de la hormona aplicada por vía subcutánea. Estos rasgos farmacocinéticos estimularon la obtención de análogos de insulina de acción breve que conservan una configuración monomérica o dimérica. Se han estudiado diversos compuestos y se dispone para uso en humanos (Hirsch, 2005) de dos: insulinas *lispro* (HUMALOG) y *aspart* (NOVOLOG). Estos análogos se absorben con rapidez tres veces mayor que la insulina humana desde sitios subcutáneos. En consecuencia, hay

aumento más rápido de las concentraciones plasmáticas de la hormona y una respuesta hipoglucemiante más temprana. La inyección de los análogos 15 min antes de una comida proporciona control similar de la glucemia al que se obtiene con una inyección de insulina humana administrada 30 min antes de la comida. El primer análogo de acción breve disponible en el comercio fue la insulina humana lispro. Este análogo es idéntico a la insulina humana salvo en las posiciones B28 y B29, donde se ha revertido la secuencia de los dos residuos para igualar la secuencia en el IGF-1, un polipéptido que no se autorrelaciona. Al igual que la insulina regular, la lispro existe como un hexámero en las presentaciones disponibles en el comercio. Al contrario de la variante regular, la lispro se disocia hacia monómeros de manera casi instantánea después de la inyección. Esta propiedad da por resultado la absorción rápida y duración de acción más breve características en comparación con la insulina regular. Han surgido dos ventajas terapéuticas con la lispro en comparación con la regular. En primer lugar, la prevalencia de hipoglucemia se reduce a 20 a 30% con la lispro; en segundo lugar, el control de la glucosa, según se valora mediante la hemoglobina A_{1c}, muestra mejoría modesta pero significativa (0.3 a 0.5%) con la lispro en comparación con la regular.

La insulina aspart se forma mediante el reemplazo de la prolina en B28 con ácido aspártico. Esto reduce la autorrelación que se observa con la lispro. Al igual que la insulina lispro, la aspart se disocia con rapidez hacia monómeros después de la inyección. La comparación de una sola dosis subcutánea de insulinas aspart y lispro en un grupo de personas con diabetes tipo 1 indicó perfiles de insulina plasmática similares. En investigaciones en seres humanos las dos formas de insulina mencionada ejercen efectos similares en el control de la glucosa y la frecuencia de hipoglucemia, y se detectan índices menores de hipoglucemia nocturna en comparación con lo observado con la insulina simple (revisada por Hirsch, 2005).

Se ha aprobado en Estados Unidos para uso en personas un tercer análogo insulínico de acción rápida llamado insulina *glulisina*. En tal compuesto hay una sustitución de la lisina en B29 por ácido glutámico, y la lisina sustituye a la asparagina en B23. Tal como se observa con otros dos análogos de acción rápida, ello disminuye la "autoasociación" y la disociación rápida en monómeros activos. El perfil de la insulina glulisina respecto a tiempo/acción es semejante a los de las insulinas aspart y lispro. A semejanza de la forma aspart, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de glulisina para goteo subcutáneo continuo de la hormona (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) por medio de bomba. Dado su comienzo rápido de acción, es posible inyectar los análogos insulínicos de acción rápida inmediatamente antes o después de una comida, y ello puede representar grandes ventajas clínicas. Muchos diabéticos consumen cantidades menores de alimentos de las que se han planeado originalmente; tal situación, en presencia de una dosis ya inyectada de insulina calculada con base en una comida de mayor magnitud, podría resultar en hipoglucemia posprandial. De tal manera, en individuos que tienen gastroparesia o inanición, la inyección de un análogo de acción rápida en fase posprandial con base en la cantidad del alimento realmente consumido permitiría un control más uniforme de la glucemia.

En diversos países están en marcha investigaciones de insulina inhalada en personas. Los resultados tempranos demuestran que tal forma de administración y la de la hormona de acción breve inyectada en plano subcutáneo permiten un control similar de la glucemia posprandial en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Siempre es grande la satisfacción del paciente con la insulina inhalada y no es mayor la prevalencia de hipoglucemia (incluso puede disminuir) en comparación con lo obtenido con insulina simple (soluble). El tabaquismo incrementa la absorción de insulina inhalada y el asma la disminuye. Se espera obtener más datos de inocuidad a largo plazo antes de que las autoridades competentes aprueben el registro del compuesto.

Las *insulinas de acción intermedia* están formuladas de modo que se disuelvan de manera más gradual cuando se proporcionan por vía subcutánea; así, la duración de acción es más prolongada. Las dos preparaciones que se utilizan con mayor frecuencia son la *insulina Hagedorn de protamina neutra* (*neutral protamine Hagedorn*, NPH) *(suspensión de insulina isófana)* e *insulina lenta (suspensión de zinc de insulina)*. La insulina NPH es una suspensión de insulina en un complejo con zinc y protamina en un amortiguador fosfato. La insulina lenta es una mezcla de insulinas cristalizada (ultralenta) y amorfa (semilenta) en un amortiguador acetato, lo que minimiza la solubilidad de la insulina. Las propiedades farmacocinéticas de las insulinas de acción intermedia humanas difieren un poco de las preparaciones porcinas. Las insulinas humanas tienen inicio de acción más rápido y duración de acción más breve que las porcinas. Dicha diferencia puede relacionarse con la naturaleza más hidrófoba de la insulina humana, o las insulinas humana y porcina pueden interactuar de modo diferente con los cristales de protamina y de zinc. Tal discrepancia puede crear un problema con la cronología óptima para la terapéutica vespertina; las preparaciones de insulina humana que se toman antes de la comida quizá no generen una duración de acción suficiente para prevenir hiperglucemia por la mañana. Cabe resaltar que no hay pruebas de que la insulina lenta o la NPH tenga acciones farmacodinámicas diferentes cuando se utiliza en combinación con insulina regular (soluble) en un régimen de dosificación de dos veces al día. Las insulinas de acción intermedia regularmente se administran una vez al día antes del desayuno, o dos veces al día. En pacientes con diabetes tipo 2, la insulina de acción intermedia aplicada al acostarse puede ayudar a normalizar la glucemia en ayuno. Cuando la insulina lenta se combina con la regular, parte de esta última forma un complejo con la protamina o el Zn^{2+} después de varias horas, y esto puede hacer lenta la absorción de la insulina de acción rápida. La insulina NPH no retrasa el efecto de la insulina regular cuando el paciente las mezcla de manera vigorosa, o cuando están disponibles en el comercio como una combinación (*véase* más adelante en este capítulo) (Davis *et al.*, 1991).

La insulina ultralenta (suspensión de zinc de insulina extendida) y la suspensión insulínica de zinc y protamina son insulinas de acción prolongada; poseen inicio de acción muy lento, así como un máximo de acción prolongado y relativamente "plano". Ambas insulinas se han recomendado para proporcionar una concentración basal baja de insulina durante todo el día. La semivida prolongada de la insulina ultralenta dificulta determinar la dosificación óptima, puesto que se requieren varios días de tratamiento antes que se alcance una concentración de estado estable de insulina circulante. Las dosis utilizadas una o dos veces al día se ajustan según la glucemia en ayuno. La insulina de zinc y protamina rara vez se usa en la actualidad debido a su evolución de acción muy impredecible y prolongada, y ya no está disponible en Estados Unidos. En el cuadro 60-4 se muestran las preparaciones de insulina disponibles para uso clínico en dicho país.

En la mayoría de los enfermos la restitución a base de insulina incluye las formas de acción intermedia o larga. En la búsqueda de una insulina ideal de acción intermedia se identificó a la *proinsulina humana* (*human proinsulin*, HPI) como candidata promisoria. Estudios con administración de *proinsulina de origen porcino* en animales indicaron que el compuesto era un agonista de la insulina de acción intermedia, soluble, que tuvo un efecto supresor mayor sobre la producción hepática de glucosa que sobre la estimulación de la eliminación periférica de glucosa. Este perfil de acción pareció favorable para uso clínico en sujetos diabéticos, porque la producción hepática no restringida de glucosa es un dato característico de la enfermedad, y la insulina haploespecífica para el hígado tendería a reducir la hiperinsulinemia periférica y el riesgo acompañante de hipoglucemia. Estudios tempranos con HPI en seres humanos confirmaron su acción relativamente específica para el hígado, y demostraron que tuvo una duración de acción similar a la de la insulina NPH. Con todo, resultados preliminares de estudios clínicos indicaron que la HPI no confirió beneficio adicional en comparación con las insulinas humanas disponibles en la actualidad, y todos los estudios clínicos pronto se suspendieron debido a una incidencia alta de infarto de miocardio en sujetos tratados con proinsulina humana.

Cuadro 60-4
Preparados de insulina que se distribuyen en Estados Unidos

TIPO	HUMANA	PORCINA
Rápida		
Insulina inyectable (simple)	R, C	P, S
Lispro	R	—
Aspart	R	—
Glulisina	R	—
Intermedia		
Suspensión de insulina isofánica (NPH)	R	P
Suspensión de zinc de insulina (lenta)	R	P
Lenta		
Suspensión de zinc de insulina extendida (ultralenta)	R	—
Insulina glargina	R	—
Mezclas		
70% de NPH/30% de insulina simple	R	—
50% de NPH/50% de insulina simple	R	—
75% de protamina lispro/ 25% de lispro	R	—
70% de protamina aspart/ 30% de aspart	R	—

ABREVIATURAS: S, insulinas corrientes *(standard);* P, insulinas purificadas; C, insulina concentrada; R, insulinas humanas obtenidas por bioingeniería o semisintéticas *(recombinant)*.

Las limitaciones farmacocinéticas de la insulina ultralenta han impulsado los intentos para contar con un análogo de insulina cuya acción no muestre un incremento (pico) significativo. Se ha dirigido considerable investigación a la creación de un producto de ese tipo. La insulina *glargina* (LANTUS) es el primer análogo de la insulina humana, de acción prolongada, que se aprobó para uso clínico en Estados Unidos y Europa; se produce después de dos alteraciones de la insulina humana (Hirsch, 2005). Se agregan dos residuos de arginina al C terminal de la cadena B, y una molécula de asparagina en la posición A21 en la cadena A se reemplaza con glicina. La glargina es una solución transparente con un pH de 4.0. Este pH estabiliza el hexámero de insulina y suscita absorción prolongada y previsible a partir de tejidos subcutáneos. Debido al pH ácido de la insulina glargina, no puede mezclarse con las preparaciones de insulina de acción breve disponibles en la actualidad (insulina regular, aspart o lispro) que están formuladas a un pH neutro. En estudios en humanos la insulina glargina origina hipoglucemia con menor frecuencia, tiene un perfil de absorción sostenido "con una menor cantidad de picos o incrementos" y permite una protección mejor durante 24 h con insulina una vez al día, que la hormona ultralenta o la de tipo NPH. La glargina se puede administrar en cualquier momento del día, su eficacia es equivalente y no muestra diferencia en la frecuencia de episodios hipoglucémicos. Al parecer no se acumula después de varias inyecciones. Un estudio reciente ha demostrado que su duración de acción persiste unas 24 h y que en realidad la variación de un sujeto a otro mejora después de siete inyecciones, en comparación con una sola inyección.

La insulina glargina se puede combinar con diversos antihiperglucemiantes orales (véase más adelante en este capítulo) para disminuir eficazmente los niveles de glucosa plasmática. La combinación de glargina y *sulfonilureas, metformina* o ambos fármacos, permitirá disminuir los niveles de glucosa en ayunas (basal) y posprandial. Hay que destacar que el uso de la sola insulina basal de larga acción no controlará las elevaciones de glucosa posprandiales en la diabetes tipo 1 o tipo 2 con deficiencia de insulina. En estudios en humanos se ha demostrado que la glargina normaliza los niveles de glucosa en ayunas (posabsorción) después de administrarla una sola vez al día en personas con diabetes mellitus tipo 2. En raras ocasiones se necesita fraccionar la dosis de glargina en individuos muy delgados con diabetes tipo 1 sensible a insulina y así obtener niveles de glucemia (basales) satisfactorios en el ayuno. A diferencia de los preparados tradicionales de insulina que se absorben con mayor rapidez desde el abdomen que desde el brazo o la pierna, el sitio de administración no influye en el perfil de tiempo/acción de la glargina. De manera semejante, el ejercicio no influye en la cinética de absorción peculiar propia de dicha insulina, incluso si se le inyecta en una extremidad activa. La glargina se liga con una afinidad un poco mayor a los receptores de IGF-1, que la insulina humana. Sin embargo, esta unión levemente mayor aún es de dos escalas logarítmicas más abajo o inferiores que las de IGF-1. El deterioro de la retinopatía en unos cuantos pacientes de DM tipo 2 en los estudios clínicos originales con glargina hizo que surgiera la preocupación de que tal hormona podría intervenir en la génesis de la retinopatía. Sin embargo, en ninguno de los enfermos se advirtió edema del disco óptico, que es un signo patognomónico de los efectos de IGF-1, y ello sugirió que tal signo probablemente provenía del conocido fenómeno de "reentrada de glucosa" que surge cuando mejora el control de la glucemia y no por acción de la sola insulina.

Están en estudio otras estrategias para prolongar la acción de análogos solubles de insulina. Una de ellas sería adicionar un ácido graso saturado al grupo ε amino de LysB29 y así se generaría una insulina miristoilada llamada *insulina detemir* (Hirsch, 2005).

Si la insulina detemir se inyecta en plano subcutáneo, se liga a la albúmina *a través de* su cadena de ácidos grasos. Los estudios en personas con diabetes tipo 1 han demostrado que cuando se aplica dos veces dicha insulina al día, tienen un perfil de tiempo/acción más uniforme y una menor prevalencia de hipoglucemia, en comparación con la insulina NPH. Están en marcha más estudios clínicos orientados a obtener el registro de la insulina detemir en Estados Unidos.

Es necesario hacer hincapié en la amplia variabilidad de la cinética del efecto de la insulina entre los individuos e incluso en los mismos sujetos. El tiempo necesario para el efecto hipoglucémico y las concentraciones de insulina máximas puede variar hacia 50%. Esta variabilidad depende, al menos en parte, de variaciones grandes de la velocidad de absorción subcutánea y a menudo se ha afirmado que dicha variabilidad es más notable con las insulinas de acción intermedia y prolongada. Empero, datos más recientes han mostrado que la administración de insulina regular puede originar variabilidad similar. Cuando se agregan a esta variabilidad las variaciones normales de la dieta y el ejercicio, a veces sorprende el número de enfermos en quienes se logra control adecuado de la glucemia.

Indicaciones del tratamiento y objetivos del mismo.

La administración de insulina por vía subcutánea es la terapéutica primaria para todo paciente con diabetes tipo 1, para individuos con diabetes tipo 2 que no se controlan de manera adecuada por medio de dieta, o hipoglucemiantes orales, o ambos, y para personas con diabetes pospancreatectomía o diabetes gestacional (American Diabetes Association, 1999). Además, la insulina es crítica en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y posee importancia en la terapéutica

del coma hiperglucémico no cetósico, así como en la terapéutica perioperatoria de enfermos tanto con diabetes tipo 1 como con tipo 2. El objetivo siempre es la normalización no sólo de la glucemia, sino también de todos los aspectos del metabolismo; esto último es difícil de alcanzar. El tratamiento óptimo exige un método coordinado con dieta, ejercicio y administración de insulina. A continuación se proporcionan generalidades breves de los principios de la terapéutica (para una descripción más detallada, véase LeRoith *et al.*, 2000).

En individuos que reciben múltiples dosis diarias de insulina o en quienes se utiliza la bomba de goteo se puede alcanzar un estado cercano a la normoglucemia. El objetivo es que la concentración de glucosa en sangre con el sujeto en ayunas esté entre 90 y 120 mg/100 ml (5 a 6.7 mM) y una cifra posprandial a las 2 h, menor de 150 mg/100 ml (8.3 mM). Las cifras buscadas de hemoglobina A_{1C} deben estar por debajo de 7% y algunas autoridades recomiendan que estén por debajo de 6.5%. En pacientes menos disciplinados o en aquellos con respuestas deficientes en las hormonas contrareguladoras se necesita a veces aceptar glucemias más altas en el ayuno (como 140 mg/100 ml [7.8 mM]) y posprandial a las 2 h (como 200 a 250 mg/100 ml [11.1 a 13.9 mM]).

Requerimientos diarios. La producción de insulina por una persona normal, delgada y sana es de 18 a 40 U/día, o alrededor de 0.2 a 0.5 U/kg de peso corporal/día. Alrededor de 50% de esta cantidad se secreta en el estado basal, y casi 50% como reacción a las comidas. De este modo, la secreción basal es de alrededor de 0.5 a 1 U/h; después de una carga de glucosa por vía oral, la secreción de insulina puede aumentar a 6 U/h. En individuos no diabéticos, obesos, con resistencia a la insulina, la secreción de esta última puede estar aumentada cuatro veces o más. La hormona se secreta hacia la circulación portal y aproximadamente 50% queda destruido en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica.

En una población mixta de pacientes con diabetes tipo 1, la dosis promedio de insulina regularmente es de 0.6 a 0.7 U/kg de peso corporal/día, con límites de 0.2 a 1 U/kg/día. Los obesos por lo general requieren más (alrededor de 2 U/kg/día) debido a resistencia de los tejidos periféricos a la insulina. Los individuos que requieren insulina a dosis menores de 0.5 U/kg/día pueden tener algo de producción endógena, o son más sensibles a la hormona debido a condición física adecuada. Como sucede en no diabéticos, el requerimiento diario puede dividirse en necesidades basales y posprandiales. La dosis basal suprime la producción hepática de glucosa; por lo general es de 40 a 60% de la dosis diaria. La dosis que se requiere para el manejo de nutrimentos después de las comidas regularmente se administra antes de estas últimas. La insulina a menudo se ha administrado como una dosis diaria única de una insulina de acción intermedia, sola o en combinación con insulina regular. Esto rara vez basta para alcanzar euglucemia verdadera; dado que la hiperglucemia es el principal determinante de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, para alcanzar este objetivo se utilizan regímenes más complejos que incluyen combinaciones de insulinas de acción intermedia o prolongada con insulina regular.

En la figura 60-5 se describen diversos regímenes de dosificación que se utilizan con frecuencia, en los que se emplean mezclas de insulina utilizados en dos o tres inyecciones diarias (LeRoith *et al.*, 2000). El régimen que se utiliza más a menudo es el llamado "mixto dividido", que comprende la inyección antes del desayuno y antes de la cena, de una mezcla de insulinas regular y de acción intermedia (fig. 60-5*A*). Cuando la insulina NPH o lenta antes de la cena no basta para controlar la hiperglucemia durante toda la noche, la dosis vespertina puede dividirse en una dosis de insulina regular antes de la cena, seguida por insulina NPH o lenta al acostarse (fig. 60-5*B*). Los individuos tanto normales como diabéticos muestran incremento del requerimiento de insulina temprano por la mañana; esto se ha denominado el *fenómeno del amanecer*, y confiere importancia extrema a la cinética y cronología de la dosis vespertina de insulina.

Un régimen alternativo que está alcanzando uso difundido comprende inyecciones diarias múltiples que constan de administración basal de una insulina de acción intermedia o prolongada (insulina glargina) (antes del desayuno o de la hora de acostarse, o ambos) e inyecciones preprandiales de una insulina de acción breve (fig. 60-5*C*). El método anterior ha recibido el nombre de *basal/"bolo"* y es muy similar al perfil de administración de insulina que se alcanza con una bomba de goteo subcutáneo (fig. 60-5*E*). Después de la demostración satisfactoria de que el control intensivo de la glucemia disminuye el peligro de complicaciones microvasculares y macrovasculares en sujetos con diabetes tipo 2, se reforzó el interés por utilizar la insulina en fase más temprana en el tratamiento de dichos pacientes. Los datos provenientes de UKPDS indican que la mitad de la capacidad secretora relativa de insulina por parte de células β se pierde con cada seis años de que el paciente tiene la diabetes tipo 2. Tal deficiencia progresiva de insulina conforme evoluciona la diabetes tipo 2 torna cada vez más difícil alcanzar un control glucémico preciso (hemoglobina $A_{1C} < 7.0\%$), que con los hipoglucemiantes orales. Una forma de mejorar el control en tal situación es introducir insulina de acción basal en combinación con los hipoglucemiantes orales. La combinación exacta de tratamientos debe ser orientada por la reserva secretoria de las células β en cada paciente. Sobre tal base, en una persona con moderada capacidad de secreción exógena de insulina, es decir, un nivel de péptido C circulante mesurable, la combinación de un secretagogo de insulina oral (*véase* más adelante en este capítulo) con la insulina basal, permitiría lograr un control uniforme y eficiente de la glucemia. La adición de un segundo agente oral como un sensibilizador de insulina (*véase* más adelante en este capítulo) solo o combinado con un secretagogo de insulina ingerible, también permite obtener mejores resultados terapéuticos. La combinación mencionada permite que los agentes orales ejerzan un control glucémico posprandial, en tanto que la insulina basal aporta el "sustento" para normalizar los niveles de glucosa en ayuno o "basales".

En todos los enfermos, la dosis exacta de insulina se elige mediante vigilancia cuidadosa de los puntos terminales terapéuticos. Este método se facilita mediante el uso de monitores de glucosa y mediciones de las cifras de hemoglobina A_{1c} en el hogar. Es necesario ejercer especial cuidado en presencia de otras enfermedades subyacentes, deficiencias de otros sistemas endocrinos (p. ej., insuficiencia adrenocortical o hipofisaria), o resistencia sustancial a la insulina.

Factores que influyen sobre la absorción de insulina. El grado de control de las concentraciones plasmáticas de glucosa puede modificarse por cambios de la absorción de insulina, factores que alteran el efecto de esta última, dieta, ejercicio y otros aspectos. Los factores que determinan la velocidad de absorción de insulina después de administración por vía subcutánea comprenden sitio de inyección, tipo de insulina, flujo sanguíneo subcutáneo, actividad muscular regional en el sitio de la inyección, volumen y concentración de la insulina inyectada, y profundidad de la inyección (el inicio de acción será más rápido en la administración por vía intramuscular que por vía subcutánea).

Cuando la insulina se inyecta por vía subcutánea, puede haber una "fase de retraso" inicial, seguida por una velocidad de absorción lenta pero cada vez mayor. La fase de retraso inicial desaparece casi por completo cuando se inyecta insulina con concentración o volumen reducido.

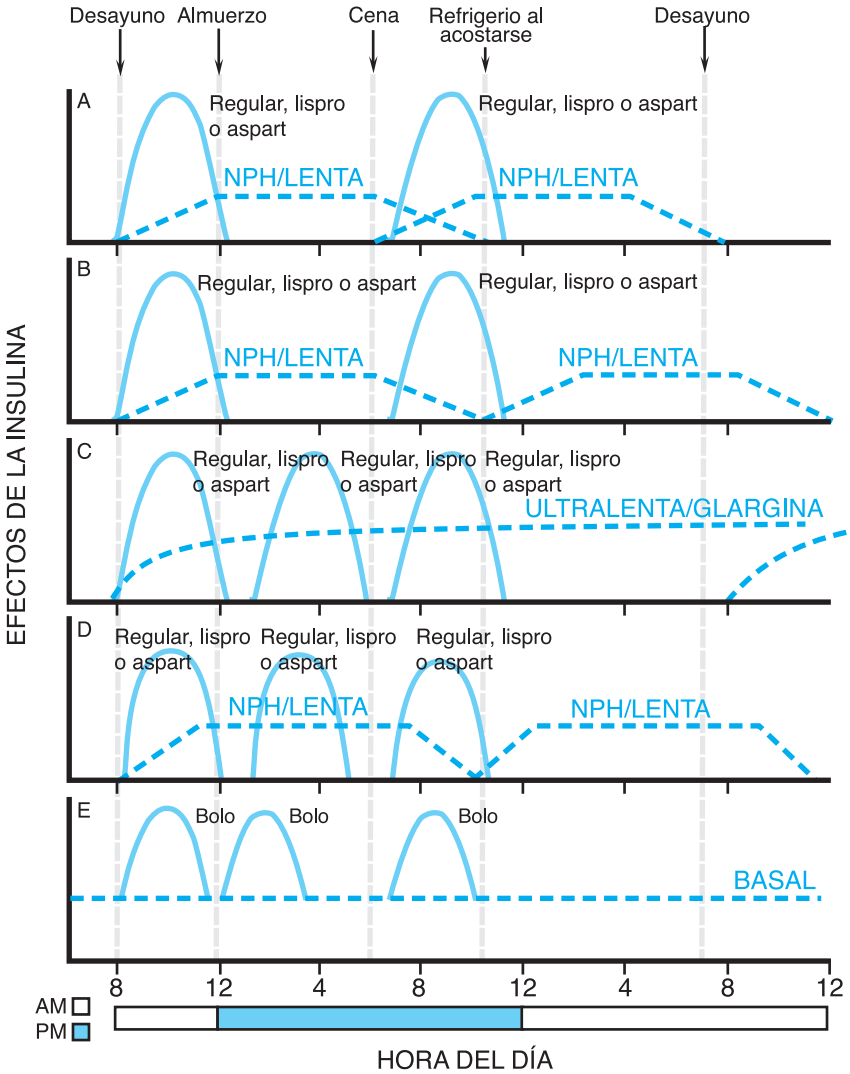


Figura 60-5. ***Regímenes de insulina con múltiples dosis, de uso frecuente. A,*** Régimen "mixto dividido" típico, que consta de inyecciones dos veces al día de una mezcla de insulina regular (regular, lispro o aspart) y de acción intermedia (NPH o lenta). ***B,*** Una variación en la cual la dosis vespertina de insulina de acción intermedia se retrasa hasta la hora de acostarse, para aumentar la cantidad de insulina disponible la mañana siguiente. ***C,*** Régimen que incorpora una ultralenta o insulina glargina. ***D,*** Una variación que incluye insulina de acción breve antes de las comidas con insulina de acción intermedia en el momento del desayuno y al acostarse. ***E,*** Tipos de aplicación de insulina con un régimen de administración continua y lenta por vía subcutánea.

La insulina regularmente se inyecta en los tejidos subcutáneos de abdomen, nalgas, parte anterior del muslo o porción dorsal del brazo. La absorción por lo general es más rápida a partir de la pared abdominal, seguida por brazos, nalgas y muslos. Tradicionalmente se ha recomendado rotación de los sitios de inyección de insulina para evitar lipohipertrofia o lipoatrofia, aunque es menos probable que sobrevengan esos padecimientos con las preparaciones de insulina altamente purificadas. Si un paciente está dispuesto a recibir inyecciones en la región abdominal, estas últimas se pueden distribuir en toda esa zona, lo cual elimina al sitio de inyección como una causa de variabilidad de la velocidad de absorción. En la actualidad, el abdomen es el sitio de inyección preferido para la mañana, puesto que la insulina se absorbe alrededor de 20 a 30% más rápido a partir de ese lugar que del brazo. Si el enfermo se rehúsa a recibir inyecciones en la zona abdominal, es preferible seleccionar un sitio de inyección constante para cada componente de la terapéutica con insulina (p. ej., la dosis previa al desayuno en un muslo, y la dosis vespertina en un brazo).

Otros factores pueden afectar la absorción de insulina. En un grupo pequeño de pacientes se ha observado degradación subcutánea de la hormona, lo cual ha obligado a inyectarla en grandes cantidades para obtener control metabólico adecuado. El flujo sanguíneo subcutáneo aumentado (por masaje, baños calientes y ejercicio) incrementa la velocidad de absorción. En posición erecta, el flujo sanguíneo subcutáneo disminuye mucho en las piernas y en menor grado en la pared abdominal. Un volumen o concentración alterado de la insulina que se inyecta afecta la velocidad de absorción y

la duración de acción. Cuando la insulina regular se mezcla con insulina lenta, parte de la primera se modifica, lo que origina pérdida parcial del componente de acción rápida. Este problema es aún más intenso si la insulina regular se mezcla con insulina ultralenta. De este modo, las inyecciones de mezclas de preparaciones de insulina deben efectuarse sin retraso. Hay menos retraso de la absorción de la insulina regular cuando se mezcla con insulina NPH. Se dispone en el comercio de combinaciones estables de insulina NPH y regular, en proporciones de 50:50, 60:40, 70:30 y 80:20, respectivamente; en Estados Unidos sólo se dispone de las combinaciones 70:30 y 50:50 y se distribuyen también combinaciones de protamina lispro-Lispro (75/25, HUMALOG MIX) y de protamina aspart-aspart (70/30, NOVOLOG MIX) (cuadro 60-4). Han tenido gran difusión entre muchos diabéticos algunas "presentaciones en forma de lápiz" que contienen combinaciones "prellenadas" de insulina simple, lispro, NPH, glargina o NPH-simple premezcladas, protamina lispro-lispro o protamina aspart-aspart.

Están disponibles sistemas inyectores a chorro que permiten a los enfermos recibir "inyecciones" de insulina por vía subcutánea sin una aguja. Esos dispositivos son más bien costosos y engorrosos, pero un pequeño número de pacientes los prefiere. La dispersión de insulina en un área de tejido subcutáneo debe aumentar la velocidad de absorción de las variantes tanto regular como intermedia; no obstante, no siempre se ha observado este resultado.

La administración de insulina por vía subcutánea da por resultado formación de anticuerpos IgG contra esta hormona. Las preparaciones impuras más antiguas de insulinas de origen animal dieron por resultado producción mucho mayor de anticuerpos que las preparaciones más recientes de insulina porcina purificada y de insulina humana recombinante. Hay controversias con respecto a si el tratamiento prolongado con insulina humana reduce o no la producción de anticuerpos en comparación con la insulina porcina monocomponente. Independientemente de esto, está claro que la insulina humana es inmunógena. En la mayor parte de quienes reciben terapéutica con insulina, los anticuerpos circulantes contra insulina no alteran la farmacocinética de la hormona inyectada.

En los raros pacientes que presentan títulos altos de anticuerpos contra insulina, la cinética de acción de la insulina regular puede semejar la de una insulina de acción intermedia, que en sí puede hacerse de acción más prolongada. Esos efectos incrementan la hiperglucemia posprandial (por acción disminuida de la insulina regular), pero también hiperglucemia nocturna (por el efecto prolongado de la insulina intermedia).

Los anticuerpos IgG pueden cruzar la placenta, lo cual posibilita que los anticuerpos contra insulina causen hiperglucemia fetal al neutralizar la insulina del feto. Por otro lado, la liberación indeseable e impredecible de insulina a partir de complejos de insulina y anticuerpo tal vez genere hipoglucemia fetal o neonatal. Se ha demostrado que el cambio de preparaciones de insulina bovina/porcina a preparaciones de monocomponente reduce los anticuerpos contra insulina, lo cual da pie a la recomendación de que en el transcurso del embarazo únicamente se utilice insulina humana.

Administración continua de insulina por vía subcutánea. Se dispone de diversas bombas para administración continua de insulina por vía subcutánea (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII). El tratamiento con CSII o "bomba" no es idóneo para todos los pacientes, puesto que demanda considerable atención, en especial durante las fases iniciales de la terapéutica. Sin embargo, en individuos interesados por el tratamiento intensivo con insulina, una bomba puede constituir una alternativa atractiva en lugar de varias inyecciones diarias. Casi todas las bombas modernas proporcionan una administración basal constante de insulina, y tienen la opción de velocidades de administración diferentes durante el día y la noche para ayudar a evitar el fenómeno del amanecer, así como de inyecciones por vía intravenosa rápida programadas según el tamaño de una comida y la naturaleza de la misma.

La terapéutica con bomba plantea algunos problemas singulares. Dado que toda la insulina que se utiliza es de acción corta, y que en cualquier momento hay una cantidad mínima de insulina en el fondo común subcutáneo, es posible que sobrevengan con rapidez deficiencia de la misma y cetoacidosis con cifras inesperadamente altas de potasio cuando el tratamiento se interrumpe de manera accidental. Aun cuando las bombas modernas poseen dispositivos de aviso que detectan cambios de la presión de la línea, pueden sobrevenir problemas mecánicos como falla de la bomba, desprendimiento de la aguja, agregación de insulina en el catéter de administración, o acortamiento accidental del catéter de suministro. También hay una posibilidad de abscesos y celulitis subcutáneos. La selección de los pacientes más apropiados tiene importancia extrema para obtener buenos resultados mediante la terapéutica con bomba. Una vez que se contrarrestan los problemas potenciales mencionados, el tratamiento con bomba tiene la capacidad para producir un perfil de reemplazo de insulina más fisiológico durante ejercicio (situación en la cual la producción de insulina está disminuida), y por ende menos hipoglucemia que las inyecciones tradicionales de insulina por vía subcutánea.

Reacciones adversas. ***Hipoglucemia.*** Es la reacción adversa más frecuente a la insulina. Puede depender de una dosis inapropiadamente grande, desproporción entre el tiempo de liberación máxima y la ingestión de alimentos, o de superposición de otros factores que incrementan la sensibilidad a la insulina (insuficiencia suprarrenal, insuficiencia hipofisaria) o que aumentan la captación de glucosa independiente de insulina (ejercicio). Los episodios de hipoglucemia son más frecuentes cuando se hacen intentos más vigorosos por lograr euglucemia. En el Diabetes Control and Complications Trial, la incidencia de reacciones hipoglucémicas fue tres veces más alta en el grupo que recibió terapéutica intensiva con insulina que en el grupo bajo tratamiento ordinario (DCCT Research Group, 1993). Se observaron mucho más a menudo episodios de hipoglucemia leves pero importantes, que reacciones graves, y su frecuencia también aumentó con la terapéutica intensiva. La hipoglucemia es el principal riesgo que debe sopesarse contra cualesquier beneficios del tratamiento intensivo.

Hay una jerarquía de respuestas fisiológicas a la hipoglucemia. La reacción inicial consta de decremento de la secreción de insulina endógena, después de lo cual, a una concentración plasmática de glucosa de alrededor de 70 mg/100 ml (3.9 mM), se liberan las hormonas reguladoras adrenalina,

glucagon, hormona del crecimiento, cortisol y noradrenalina. Los síntomas de hipoglucemia se notan por vez primera a una cifra plasmática de glucosa de 60 a 80 mg/100 ml (3.3 a 4.4 mM). Por lo general ocurren primero sudación, hambre, parestesias, palpitaciones, temblor y ansiedad, principalmente originados en el sistema nervioso autónomo. Las dificultades para concentrarse, la confusión, debilidad, somnolencia, sensación de calor, desvanecimiento, visión borrosa y pérdida del conocimiento se denominan *síntomas neuroglucopénicos* y, por lo general, aparecen ante concentraciones plasmáticas más bajas de glucosa que los síntomas del sistema nervioso autónomo. En un individuo normal hay regulación estrecha de las cifras plasmáticas de glucosa y sólo rara vez sobreviene hipoglucemia.

El glucagon es la hormona contrarreguladora que predomina en la hipoglucemia aguda en sujetos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1 y seres humanos normales. En individuos con diabetes tipo 1 de mayor duración, la reacción secretora de glucagon a la hipoglucemia se hace deficiente; empero, ocurre contrarregulación eficaz de glucosa porque la adrenalina posee una función compensadora. De este modo, los enfermos con diabetes tipo 1 se hacen dependientes de la adrenalina para la contrarregulación, y si dicho mecanismo se torna deficiente, la incidencia de hipoglucemia grave aumenta. Esto ocurre en personas con diabetes de larga duración que tienen neuropatía del sistema nervioso autónomo. La falta tanto de glucagon como de adrenalina puede conducir a hipoglucemia prolongada, en particular nocturna, cuando algunos sujetos pueden presentar cifras plasmáticas en extremo bajas de glucosa durante varias horas. Es posible que la hipoglucemia grave genere crisis convulsivas y coma.

Además de la neuropatía del sistema nervioso autónomo, varios síndromes relacionados de contrarregulación defectuosa contribuyen a la incidencia aumentada de hipoglucemia grave en diabéticos tipo 1 tratados de manera intensiva. Incluyen falta de percepción de la hipoglucemia, alteración de los umbrales para la liberación de hormonas contrarreguladoras y secreción deficiente de las mismas (revisado por Cryer, 1993).

Con la disponibilidad fácil de vigilancia de la glucosa en el hogar, es posible documentar hipoglucemia en la mayoría de los pacientes que presentan síntomas sospechosos. Detectar la hipoglucemia durante el sueño puede ser difícil, pero debe sospecharse cuando hay antecedentes de cefaleas matutinas, sudores nocturnos o síntomas de hipotermia. La hipoglucemia nocturna se ha propuesto como una causa de hiperglucemia matutina en personas con diabetes tipo 1. Se cree que este síndrome, conocido como el *fenómeno de Somogyi*, se debe a incremento de las hormonas contrarreguladoras en reacción a hipoglucemia nocturna, pero varios grupos de investigadores no han logrado reproducirlo. Más aún, en la actualidad se sabe que las respuestas contrarreguladoras neuroendocrinas disminuyen mucho con la duración de la enfermedad y el control intensivo. En consecuencia, es poco probable que en sujetos con reacciones neuroendocrinas disminuidas a la hipoglucemia, las respuestas contrarreguladoras nocturnas a esta última originen hiperglucemia matutina. De este modo, en la actualidad es imposible recomendar la práctica de reducir las dosis nocturnas de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 e hiperglucemia matutina. En cambio, el método terapéutico recomendado actual para tratar hiperglucemia matutina consta de administración de más insulina de acción intermedia la noche anterior, quizás al acostarse, o aumentar la velocidad basal de una bomba para administración continua de insulina por vía subcutánea (CSII) entre las 3:00 y 7:00 horas.

Todo diabético que recibe insulina debe conocer los síntomas de hipoglucemia, así como portar alguna forma de glucosa fácilmente ingerible, y una tarjeta o brazalete de identificación, que contenga información médica pertinente. Cuando sea posible, los pacientes que sospechen presencia de hipoglucemia deben documentar la concentración de glucosa con una medición. La hipoglucemia leve a moderada puede tratarse simplemente con ingestión de glucosa. Cuando la hipoglucemia es grave, se tratará con glucosa por vía intravenosa o una inyección de glucagon (*véase* más adelante en este capítulo).

Alergia y resistencia a la insulina. Si bien con el uso de insulina humana o de preparaciones altamente purificadas de la hormona se ha observado un decremento notorio de la incidencia de resistencia a la insulina y de reacciones alérgicas a la misma, esas reacciones todavía sobrevienen como resultado de respuestas a las pequeñas cantidades de insulina agregada o desnaturalizada en todas las preparaciones, a contaminantes menores, o debido a sensibilidad a uno de los componentes que se agregan a la insulina en su presentación (protamina, Zn^{2+}, fenol y otros). Las manifestaciones alérgicas más frecuentes son reacciones cutáneas locales mediadas por IgE, aunque en raras ocasiones los enfermos pueden presentar reacciones sistémicas que ponen en peligro la vida, o resistencia a la insulina debido a anticuerpos IgG. Es necesario hacer intentos por identificar la causa subyacente de la respuesta de hipersensibilidad al medir anticuerpos IgG e IgE específicos para insulina. Las pruebas cutáneas también son útiles; con todo, muchos pacientes muestran reacciones positivas a insulina por vía intradérmica, sin mostrar cualesquiera acciones adversas por administración de insulina por vía subcutánea. Si aparecen reacciones alérgicas a insulina porcina, se utilizará insulina humana. Cuando persiste la alergia, se intenta la desensibilización; da buen resultado en alrededor de 50% de los enfermos. Los antihistamínicos proporcionan alivio en personas con reacciones subcutáneas, ya que se han utilizado glucocorticoides en sujetos con resistencia a la insulina o reacciones sistémicas más graves.

Lipoatrofia y lipohipertrofia. La atrofia de la grasa subcutánea en el sitio de la inyección de insulina (lipoatrofia) tal vez constituye una variedad de una reacción inmunitaria a la insulina, en tanto la lipohipertrofia (aumento de los depósitos de grasa subcutánea) se ha atribuido al efecto lipógeno de las concentraciones altas locales de insulina (LeRoith *et al.*, 2000). Esos dos problemas pueden relacionarse con algún contaminante en la insulina y son poco frecuentes con las preparaciones más purificadas. Aun así, la hipertrofia es común con la administración de insulinas humanas si los individuos se inyectan a sí mismos repetidas veces en el mismo sitio. Esos problemas pueden causar absorción irregular de insulina, así como una alteración estética. La terapéutica recomendada consta de evitar las áreas hipertróficas mediante el uso de otros sitios de aplicación e inyectar insulina en la periferia de las regiones atróficas en un intento por restituir el tejido adiposo subcutáneo.

Edema por insulina. En muchos diabéticos con hiperglucemia o cetoacidosis grave que se controla con insulina aparece algún grado de edema, meteorismo y visión borrosa. Esto se relaciona con aumento de peso de 0.5 a 2.5 kg. El edema regularmente desaparece solo en el transcurso de varios días a una semana, a menos que haya enfermedad cardíaca o renal fundamental. El edema se atribuye de modo primario a retención de Na^+, aunque la permeabilidad capilar aumentada relacionada con control metabólico inadecuado también puede contribuir.

Tratamiento con insulina de cetoacidosis y otras situaciones especiales. Los diabéticos con enfermedad aguda pueden presentar alteraciones metabólicas cuya gravedad o labilidad basta para justificar administración de insulina por

vía intravenosa. Ese tipo de terapéutica es más apropiado en sujetos con cetoacidosis. Aun cuando han surgido algunas controversias con respecto a la dosificación adecuada, la administración de una dosis relativamente baja de insulina (0.1 U/kg/h) producirá concentraciones plasmáticas de alrededor de 100 μU/ml (suficientes para inhibir por completo la lipólisis y la gluconeogénesis, y para producir estimulación casi máxima de la captación de glucosa en individuos normales). En la mayoría de los pacientes con cetoacidosis, la glucemia disminuirá hacia casi 10%/h; la acidosis se corrige con mayor lentitud. A medida que procede el tratamiento, tal vez sea necesario proporcionar glucosa con insulina para evitar hipoglucemia, pero permitiendo la depuración de todas las cetonas. Algunos médicos prefieren iniciar la terapéutica con una dosis de saturación de insulina, pero esta táctica no parece necesaria, puesto que en el transcurso de 30 min de administración por vía intravenosa lenta y constante se alcanzan concentraciones de estado estable de la hormona. Los individuos en coma hiperglucémico no cetósico suelen ser más sensibles a la insulina que aquellos con cetoacidosis. El reemplazo apropiado de líquidos y electrólitos es una parte integral del tratamiento en ambas situaciones, puesto que siempre hay un déficit importante. Independientemente del régimen exacto de insulina que se utilice, la clave para que la terapéutica sea eficaz es la vigilancia cuidadosa y frecuente del estado clínico del enfermo, así como de la glucosa y los electrólitos. Un error habitual en el tratamiento de ese tipo de enfermos es la falta de suministro de insulina por vía subcutánea al menos 30 min antes que se suspenda la terapéutica por vía intravenosa. Esto es necesario debido a la semivida muy breve de la insulina.

La administración de insulina por vía intravenosa también es idónea para tratar pacientes con diabetes durante el perioperatorio y el parto (Jacober y Sower, 1999). Empero, hay debates acerca de la vía óptima para proporcionar insulina en el transcurso de intervención quirúrgica. Si bien algunos médicos recomiendan la vía subcutánea, en la actualidad más especialistas sugieren la administración por vía intravenosa lenta. Los dos procedimientos que se utilizan más para el suministro de insulina por vía intravenosa son el régimen con velocidad variable y el método de administración de glucosa, insulina y potasio (GIK) (*véase* LeRoith *et al.,* 2000). Ambos métodos generan concentraciones plasmáticas estables de glucosa, líquidos y electrólitos durante el operatorio y posoperatorio. A pesar de esas recomendaciones, muchos médicos utilizan 50% de la dosis diaria normal de insulina como insulina de acción intermedia por vía subcutánea en la mañana antes de una operación, y después administran dextrosa al 5% por vía intravenosa lenta durante la intervención quirúrgica para conservar las cifras de glucosa. La estrategia anterior permite un control menor minuto a minuto, que es posible con los regímenes intravenosos, e incrementa la posibilidad de hipoglucemia. Los nuevos análogos de administración subcutánea, de tipo basal y acción rápida, permiten un control más uniforme de la glucemia, sin el inconveniente de la hipoglucemia. Investigaciones multicéntricas recientes han demostrado mejoría impresionante en el pronóstico del diabético, incluidas disminuciones significativas de la mortalidad, cuando se utilizaron regímenes intensivos de insulina (predominantemente intravenosa) para disminuir la glucemia después de infarto del miocardio u operaciones (Malmberg *et al.,* 1995; Davies y Lawrence, 2002; van den Berghe *et al.,* 2001; van den Berghe, 2004).

Interacciones farmacológicas y metabolismo de la glucosa. Muchos medicamentos pueden causar hipoglucemia o hiperglucemia, o alterar la respuesta de los diabéticos a los regímenes terapéuticos que están recibiendo. En el cuadro 60-5 se presentan algunos medicamentos con efectos hipoglucemiantes o hiperglucemiantes, y sus sitios de acción probables.

Además de insulina e hipoglucemiantes orales, los fármacos inductores de estados de hipoglucemia más frecuentes son los que dependen del *etanol*, *antagonistas de los receptores adrenérgicos β*, y *salicilatos*. El efecto primario del etanol es la inhibición de la gluconeogénesis. Este efecto no es una reacción idiosincrásica, sino que se observa en todos los individuos. En diabéticos, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β plantean riesgo de hipoglucemia debido a su capacidad para bloquear las acciones de las catecolaminas sobre la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Esos compuestos también pueden enmascarar los síntomas mediados por el sistema nervioso simpático, relacionados con la disminución de la glucemia (p. ej., temblor y palpitaciones). Por otro lado, los salicilatos ejercen su efecto hipoglucemiante al aumentar la sensibilidad de las células β pancreáticas a la glucosa y potenciar la secreción de insulina. Esos fármacos también poseen un efecto débil insulinoide en la periferia. La *pentamidina*, medicamento contra protozoarios que en la actualidad se utiliza con frecuencia para tratar infecciones por *Pneumocystis carinii*, al parecer puede originar tanto hipoglucemia como hiperglucemia. El efecto hipoglucemiante depende de destrucción de las células β y liberación de insulina; el uso continuo puede causar hipoinsulinemia e hiperglucemia secundarias. Diversos fármacos no tienen acción hipoglucemiante directa, pero pueden potenciar las acciones de las sulfonilureas (*véase* más adelante en este capítulo).

Un número igualmente grande de medicamentos puede originar hiperglucemia en sujetos normales o perturbar el control metabólico en diabéticos. Muchos de los agentes en cuestión ejercen efectos directos en tejidos periféricos, que antagonizan las acciones de la insulina; ejemplos de ello serían adrenalina, glucocorticoides, antipsicóticos atípicos como *clozapina* y *olanzapina*, y medicamentos utilizados en la terapia antirretrovírica fuertemente activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) contra la infección por VIH-1 (en particular los inhibidores de proteasa). Otros fármacos originan hiperglucemia al inhibir directamente la secreción de insulina (como *fenilhidantoína*, *clonidina* y bloqueadores de conductos del calcio) o de manera indirecta a través de la disminución de potasio (diuréticos). Es importante conocer tales interacciones y modificar los regímenes terapéuticos para los diabéticos.

Nuevas formas de insulinoterapia. Están en estudio diversas técnicas experimentales para la terapia con insulina, como el uso de nuevos tipos de insulinas, vías nuevas de administración, aparatos novedosos para aplicación intraperitoneal, gránulos implantables (*pellets*), el páncreas artificial de bucle cerrado, el trasplante de células insulares y de tejido pancreático, y la geneterapia.

Nuevas vías de administración. Se ha intentado proporcionar insulina por vía oral, nasal, rectal, por inhalación y por implantación subcutánea de píldoras. La más promisoria de esas alternativas es la inhalación, que puede lograrse al añadir diversos coadyuvantes, como *manitol, glicina* y *citrato de sodio* a la insulina a fin de aumentar su absorción a través de la mucosa pulmonar (Skyler *et al.,* 2001; Cefalu *et al.,* 2001). La absorción es rápida y se aproxima a la tasa que se alcanza con la administración de insulina regular por vía subcutánea. Se encuentran en proceso más investigaciones con el objeto de disminuir el tamaño de los sistemas de suministro mediante inhalación y aumentar la conveniencia de los mismos. Las píldoras implantables se han diseñado para liberar insulina con lentitud en el transcurso de días o semanas. Aun cuando los pacientes preferirían el suministro de la hormona por vía oral, y este último proporcionaría concentraciones relativas más altas de insulina en la circulación portal, los intentos por aumentar la absorción intestinal

Cuadro 60-5

Algunos fármacos que originan hipoglucemia o hiperglucemia

FÁRMACO	SITIO POSIBLE DE ACCIÓN			
	Páncreas	*Hígado*	*Tejidos periféricos*	*Otros*
Fármacos con efectos hipoglucemiantes				
Antagonistas del receptor adrenérgico β		+	+	+
Salicilatos	+			
Indometacina*				
Naproxén*				
Etanol		+		+
Clofibrato			+	
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina			+	
Litio		+	+	
Teofilina	+			
Calcio	+			
Bromocriptina			+	
Mebendazol	+			
Sulfonamidas				+
Sulbactam-ampicilina*				
Tetraciclina*				
Piridoxina		+		
Pentamidina†	+			
Fármacos con efectos hiperglucemiantes				
Adrenalina (epinefrina)	+	+	+	
Glucocorticoides		+	+	
Diuréticos	+		+	
Antipsicóticos atípicos‡			+	+
Inhibidores de proteasa de VIH-1§				
Diazóxido	+			
Agonistas del receptor adrenérgico β_2	+	+	+	
Bloqueadores de conductos de calcio	+			
Fenilhidantoína	+			
Clonidina	+			+
Bloqueadores del receptor H_2	+			
Pentamidina†				+
Morfina	+			
Heparina				+
Ácido nalidíxico				?
Sulfinpirazona*				
Marihuana				+
Nicotina*				

*Según algunos señalamientos, los fármacos mencionados influyen en el control de la diabetes, pero no hay datos concluyentes de sus efectos en el metabolismo de carbohidratos. †El efecto a breve plazo incluye la liberación de insulina y la hipoglucemia. ‡Antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina y risperidona. §Inhibidores de la proteasa de VIH-1: ritonavir, lopinavir, aprenavir, nelfinavir, indinavir y saquinavir. FUENTE: con autorización de Koffler *et al.*, 1989.

de la sustancia sólo han tenido resultados satisfactorios limitados. Se han enfocado los esfuerzos en la protección de la insulina por medio de encapsulación o incorporación en liposomas. Se ha utilizado administración experimental de insulina por vía intraperitoneal hacia la circulación portal en seres humanos, por periodo de varios meses.

Trasplante y tratamiento con genes. Son métodos interesantes para la restitución de insulina. El trasplante pancreático segmentario se ha utilizado con buenos resultados en varios cientos de enfermos (Sutherland *et al.*, 2004). Empero, la intervención quirúrgica es compleja desde el punto de vista técnico y regularmente sólo se considera en sujetos con enfermedad avanzada y complicaciones. Los beneficios mejor documentados se han observado en personas que también necesitan un riñón en trasplante para tratar la nefropatía diabética. En teoría, son menos complicados los trasplantes de células de islotes, y los protocolos fructíferos para realizarlos se basaron en progresos en la preparación de los islotes y un nuevo régimen inmunosupresor sin glucocorticoides (Robertson, 2004). No hay certeza en cuanto a la utilidad exacta del trasplante de células hísticas y son muy escasas las preparaciones disponibles de dichas células. En roedores se ha utilizado la geneterapia con empleo de factores de transcripción que regulan la función de las células β para transdiferenciar hepatocitos, y volverlos células del páncreas endocrino funcional y así eliminar la necesidad de administrar insulina durante meses en los modelos experimentales de la diabetes mellitus (Meivar-Levy y Ferber, 2004).

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Historia. A diferencia de los estudios sistemáticos que culminaron en el aislamiento de la insulina, las *sulfonilureas* fueron descubiertas accidentalmente. En 1942, Janbon *et al.* observaron que algunas sulfonamidas originaban hipoglucemia en animales de experimentación. Poco después, la primera sulfonilurea clínica en humanos fue la *1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida)* para tratar la diabetes. Más tarde fue retirada del mercado, por los efectos adversos que tenía en la médula ósea, pero dicho compuesto permitió la síntesis de toda una clase de sulfonilureas. En los comienzos del decenio de 1950 se hicieron los estudios de la *tolbutamida* en humanos, el primer miembro utilizado ampliamente de dicho grupo, en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. Desde esa fecha se han utilizado a nivel mundial unos 20 agentes distintos de esta categoría.

En 1997, en Estados Unidos se aprobó para uso en personas la *repaglinida*, que fue el primer miembro de una nueva clase de secretagogos orales de insulina (derivados de ácido benzoico) llamados *meglitinidas;* el agente mencionado tuvo gran aceptación como fármaco de acción rápida antes de las comidas, para limitar la hiperglucemia posprandial.

A principios del siglo XX se observó que una planta *(Galega officinalis)*, que se utilizó para tratar diabetes en Europa durante la época medieval, contiene *guanidina*, que posee propiedades hipoglucemiantes, pero es demasiado tóxica para uso clínico. Durante el decenio de 1920 se investigó la utilización de *biguanidas* en la diabetes, pero éstas quedaron eclipsadas por el descubrimiento de la insulina. Más tarde se encontró que el antipalúdico *cloroguanida* muestra acción hipoglucemiante débil. Poco después de la introducción de las sulfonilureas, quedaron disponibles las primeras biguanidas para uso clínico. Aun así, la *fenformina*, el medicamento primario de este grupo, fue retirado del mercado en Estados Unidos y Europa debido a un incremento de la frecuencia de acidosis láctica vinculada con su uso. Otra biguanida, la metformina, se ha utilizado de manera extensa en Europa, sin efectos adversos importantes y, en 1995, se aprobó para usar en Estados Unidos.

Las *tiazolidinedionas* se introdujeron en 1997 como la segunda clase principal de "sensibilizadores a la insulina". Estos fármacos se unen a receptores activados por proliferador de peroxisomas (principalmente PPARγ *[peroxisome proliferator-activated receptors])*, lo que da por resultado aumento de la captación de glucosa en los músculos y decremento de la producción endógena de glucosa. El primero de estos medicamentos, la *troglitazona*, fue retirado del mercado en Estados Unidos en el año 2000 debido a su vínculo con toxicidad hepática. Otros dos fármacos de esta clase, la *rosiglitazona* y la *pioglitazona*, no se han relacionado con toxicidad hepática difundida y se utilizan en todo el mundo.

Sulfonilureas

Propiedades químicas. Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. En el cuadro 60-6 se muestran sus relaciones estructurales. Todos los miembros de esta clase de medicamentos son arilsulfonilureas sustituidas. Difieren por sustituciones en la posición *para* del anillo benceno y en un residuo de nitrógeno de la mitad de urea. El primer grupo de las sulfonilureas incluye tolbutamida, *acetohexamida, tolazamida* y *clorpropamida.* Ha surgido una segunda generación más potente de sulfonilureas hipoglucemiantes que incluyen *gliburida (glibenclamida), glipizida, gliclazida* y *glimepirida*.

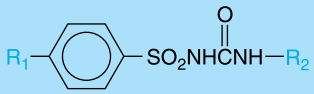
Mecanismo de acción. Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células β pancreáticas. No obstante, sus acciones en el tratamiento de la diabetes son más complejas. La administración aguda de sulfonilureas a pacientes con diabetes tipo 2 aumenta la liberación de insulina desde el páncreas. Las sulfonilureas también pueden incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado. En el transcurso de los meses iniciales de la terapéutica con sulfonilurea se detecta aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno, así como de las respuestas con insulina ante exposición a glucosa por vía oral. Con la administración crónica, las cifras circulantes de insulina declinan hasta llegar a las cifras previas al tratamiento, pero, a pesar de esta reducción de las concentraciones de insulina, se conservan cifras plasmáticas reducidas de glucosa. No está clara la explicación de esto, pero puede relacionarse con reducción de la glucosa plasmática, lo cual permite que la insulina circulante tenga efectos más pronunciados sobre sus tejidos blanco, y con el hecho de que la hiperglucemia crónica en sí altera la secreción de insulina (toxicidad por glucosa).

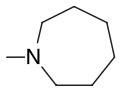
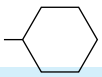
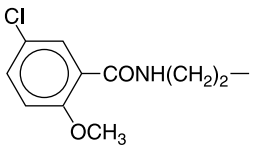
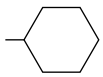
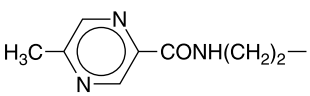
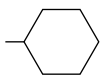
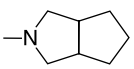
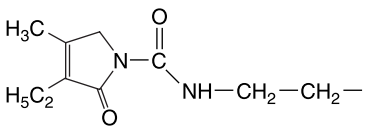
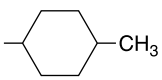
La ausencia de los efectos estimulantes inmediatos de las sulfonilureas en la secreción de insulina durante su administración por largo tiempo, se ha atribuido a la disminución del número de receptores superficiales celulares, para las sulfonilureas, en las células β pancreáticas. Si se interrumpe el empleo de las sulfonilureas durante largo tiempo, reaparece la respuesta de células β pancreáticas a la administración inmediata del fármaco. Las sulfonilureas también estimulan la liberación de somatostatina y pueden suprimir levemente la secreción de glucagon.

Cuadro 60-6

Fórmulas estructurales de las sulfonilureas

FÓRMULA GENERAL:



Análogos de primera generación	*R_1*	*R_2*
Tolbutamida (ORINASE, otros)	$H_3C—$	$—C_4H_9$
Clorpropamida (DIABINESE, otros)	Cl—	$—C_3H_7$
Tolazamida (TOLINASE, otros)	$H_3C—$	
Acetohexamida (DYMELOR, otros)	$H_3CCO—$	
Análogos de segunda generación	*R_1*	*R_2*
Gliburida (Glibenclamida, MICRONASE, DIABETA, otros)		
Glipizida (GLUCOTROL, otros)		
Gliclazida (DIAMICRON, otros; no disponible en Estados Unidos)	$H_3C—$	
Glimepirida (AMARYL)		

Las sulfonilureas se unen a las subunidades SUR1 y bloquean el conducto de potasio sensible a ATP (Aguilar-Bryan *et al.*, 1995; Philipson y Steiner, 1995). De ese modo, dichos fármacos remedan la acción de los secretagogos fisiológicos (como glucosa, leucina), que también disminuyen la conductancia de dicho conducto. La menor conductancia de K^+ causa despolarización de la membrana y entrada de Ca^{2+} a través de conductos para ese mineral sensibles al voltaje.

Han surgido controversias acerca de si las sulfonilureas poseen o no efectos extrapancreáticos importantes en clínica. En general, los intentos por atribuir las acciones hipoglucemiantes a largo plazo de las sulfonilureas a cambios específicos del efecto de la insulina sobre tejidos blanco, quedan desorientados por los efectos de una glucemia disminuida prevaleciente. Aun cuando es posible demostrar acciones extrapancreáticas de las sulfonilureas, tienen importancia clínica menor en la terapéutica de individuos con diabetes tipo 2.

Absorción, biotransformación y excreción. Las sulfonilureas poseen espectros de actividad similares; así, sus propiedades farmacocinéticas son sus características más distintivas (*véase* Apéndice II). Aun cuando hay diferencias de las velocidades de absorción de las distintas sulfonilureas, se absorben con eficacia a partir del tubo digestivo. No obstante, los alimentos y la hiperglucemia pueden reducir la absorción de sulfonilureas. La hiperglucemia en sí inhibe la motilidad gástrica e intestinal y, de este modo, puede retrasar la absorción de muchos medicamentos. En vista del tiempo necesario para alcanzar una concentración óptima en plasma, las sulfonilureas con semivida breve pueden ser más eficaces cuando se administran 30 min antes de las comidas. Las sulfonilureas en plasma se encuentran en gran parte (90 a 99%) unidas a proteína, en especial a albúmina; la unión a proteínas plasmáticas es menor para la clorpropamida y mayor para la glibenclamida. Los volúmenes de distribución de casi todas las sulfonilureas son de alrededor de 0.2 L/kilogramo.

La semivida y lo extenso del metabolismo de las sulfonilureas de primera generación varían sobremanera. La semivida de la acetohexamida es breve, pero el fármaco se reduce a un compuesto activo con semivida similar a la de la tolbutamida y tolazamida (4 a 7 h). Puede ser necesario proporcionar esos fármacos en dosis diarias divididas. La clorpropamida tiene semivida prolongada (24 a 48 h). Los medicamentos de segunda generación son unas 100 veces más potentes que los del primer grupo. Si bien sus semividas son breves (3 a 5 h), sus efectos hipoglucemiantes quedan de manifiesto durante 12 a 24 h, y a menudo es posible administrarlos una vez al día. No está clara la razón de la discrepancia entre la semivida y la duración de acción de esos fármacos.

Todas las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. El metabolismo de la clorpropamida es incompleto, y alrededor de 20% del compuesto se excreta sin cambios. Así, las sulfonilureas deben proporcionarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas. Los efectos adversos de las sulfonilureas son poco frecuentes; sobrevienen en casi 4% de quienes toman fármacos de primera generación, y tal vez un poco menos frecuentemente en sujetos que reciben los de segunda generación. Como es de esperarse, las sulfonilureas pueden causar reacciones de hipoglucemia, incluso coma. Éste es un problema particular en ancianos con alteraciones de la función hepática o renal que están tomando sulfonilureas de acción más prolongada. Es posible clasificarlas en orden del riesgo decreciente de que causen hipoglucemia. Se tiende a considerar que el uso de sulfonilureas de acción más larga originaba una mayor prevalencia de hipoglucemia, aseveración cierta cuando se comparan los preparados antiguos como la clorpropamida (de larga acción) con la tolbutamida (de acción corta). Sin embargo, las sulfonilureas de segunda generación más recientes muestran incidencias muy dispares como causa de hipoglucemia, a pesar de que su semivida es similar. Sobre tal base se ha señalado que la glibenclamida origina hipoglucemia en 20 a 30% de quienes la usan, en tanto que otra sulfonilurea de larga acción, la glimepirida, causa hipoglucemia sólo en 2 a 4% de los usuarios. Una versión de larga acción modificada de la glipizida también origina una menor frecuencia de hipoglucemia, en comparación con la glibenclamida.

Estudios recientes han aportado conocimientos de las bases fisiológicas de las cifras distintas de hipoglucemia que surgen con estas sulfonilureas de larga acción. Como ya fue descrito en el caso de la insulina, la capacidad del organismo para inhibir una secreción endógena de insulina es un elemento clave para la defensa homeostásica contra la hipoglucemia. Dicha inhibición de la secreción de insulina (que depende de glucosa) durante la hipoglucemia, se observa con la glimepirida, pero no con la glibenclamida. Como aspecto adicional, el nivel de glucagon, hormona contrarreguladora que es la principal antagonista de la insulina, al parecer disminuye por acción de la glibenclamida durante la hipoglucemia, pero no se pierde durante la administración de glimepirida.

La hipoglucemia profunda en el anciano puede asumir la forma inicial de una urgencia neurológica aguda que remede un accidente cerebrovascular. Por tal razón, es importante medir el nivel de glucosa plasmática en todo anciano que acuda al médico por primera vez con síntomas neurológicos agudos. Dada la semivida larga de algunas sulfonilureas, puede ser necesario tratar a los ancianos hipoglucémicos, durante 24 a 48 h con un goteo intravenoso de una solución glucosada.

Muchos otros medicamentos pueden potenciar los efectos de las sulfonilureas, en particular las de primera generación, al inhibir su metabolismo o excreción. Algunos fármacos también desplazan a las sulfonilureas desde las proteínas de unión, lo cual incrementa las concentraciones libres de manera transitoria; comprenden otras sulfonamidas, *clofibrato* y salicilatos. Otros compuestos, en especial el etanol, pueden aumentar el efecto de las sulfonilureas al causar hipoglucemia.

Otros efectos adversos de las sulfonilureas incluyen náuseas y vómitos, ictericia colestática, agranulocitosis, anemias aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad generalizadas, y dermatológicas. Alrededor de 10 a 15% de los enfermos que reciben esos medicamentos, en particular clorpropamida, presenta una reacción inducida por alcohol similar a la generada por *disulfiram* (*véase* cap. 23). Las sulfonilureas, en especial la clorpropamida, también pueden inducir hiponatriemia al potenciar los efectos de la hormona antidiurética sobre los conductos colectores renales (*véase* cap. 29). Este efecto adverso indeseable aparece hasta en 5% de los

pacientes; se observa con menos frecuencia con glibenclamida, glipizida y glimepirida. Dicho efecto en la retención de agua se ha utilizado con provecho terapéutico en sujetos con formas leves de diabetes insípida de tipo central.

Un debate prolongado se centró alrededor de si el tratamiento con sulfonilureas se relaciona o no con incremento de la mortalidad cardiovascular; esta posibilidad se sugirió en un estudio multicéntrico grande (el *University Group Diabetes Program* o UGDP), que se diseñó para comparar el efecto de la dieta, los compuestos por vía oral (tolbutamida o fenformina), y de la terapéutica con insulina a dosis fijas sobre la aparición de complicaciones vasculares en la diabetes tipo 2. Durante un periodo de ocho años de observación, quienes recibieron tolbutamida tuvieron una tasa dos veces más alta de muerte de origen cardiovascular que los pacientes tratados con placebo o insulina (Meinert *et al.*, 1970). A continuación hubo un debate que duró 10 años con respecto a la validez de esta conclusión, porque la observación fue inesperada, el estudio no se había diseñado para probar esta cuestión y porque toda la mortalidad excesiva ocurrió únicamente en tres centros. Sin embargo, el reciente UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study Group*, 1998a) demostró con claridad mortalidad excesiva nula de origen cardiovascular en el transcurso de un periodo de 14 años en pacientes que estuvieron recibiendo sulfonilureas de primera o segunda generación. Es importante destacar que algunas de las sulfonilureas más nuevas pudieran conferir mayores beneficios de orden cardiovascular, en comparación con los compuestos de la segunda generación. La glimepirida, que es la sulfonilurea de distribución más reciente, aporta efectos beneficiosos en el precondicionamiento isquémico, en comparación con la glibenclamida. La respuesta fisiológica a un cuadro isquémico en los vasos coronarios es la vasodilatación refleja al surgir un nuevo episodio isquémico; dicho reflejo al parecer no se pierde con la glimepirida, pero disminuye con la glibenclamida.

Aplicaciones terapéuticas. Las sulfonilureas se utilizan para controlar la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes es imposible alcanzar control apropiado sólo con cambios de la dieta. Sin embargo, en todos los enfermos las restricciones continuas de la dieta son esenciales para aumentar al máximo la eficacia de las sulfonilureas. Las contraindicaciones para el uso de esos medicamentos comprenden diabetes tipo 1, embarazo, amamantamiento y, en el caso de preparados más antiguos, insuficiencia hepática o renal grave.

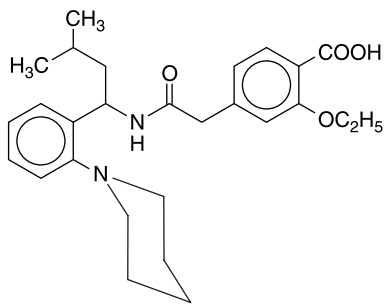
Cincuenta a 80% de los pacientes seleccionados de manera apropiada mostrarán reacción inicial a un hipoglucemiante oral. Todos los compuestos parecen ser igual de eficaces. Las concentraciones de glucosa a menudo se disminuyen lo suficiente como para aliviar los síntomas de hiperglucemia, pero pueden no alcanzar cifras normales. Puesto que las complicaciones de la diabetes pueden relacionarse con hiperglucemia, el objetivo del tratamiento debe ser la normalización de las cifras de glucosa tanto en ayuno como posprandiales. Alrededor de 5 a 10% de pacientes por año que tengan reacción inicial a la sulfonilurea se convierte en fracaso secundario, según se define por hiperglucemia inadmisible. Esto puede sobrevenir como resultado de un cambio del metabolismo del fármaco, progresión de la insuficiencia de células β, cambio del apego a la dieta prescrita, o diagnóstico erróneo de un paciente con diabetes tipo 1 de inicio lento. El medicamento adicional por vía oral producirá una respuesta satisfactoria, pero la mayoría de esos enfermos a la postre requerirá insulina.

La dosis diaria inicial de tolbutamida es de 500 mg, en tanto 3 000 mg es la dosis total con eficacia máxima. La tolazamida y la clorpropamida por lo general se administran en una dosis diaria de 100 a 250 mg, en tanto 1 000 (tolazamida) a 750 mg (clorpropamida) es la dosis máxima. La tolbutamida y tolazamida a menudo se toman dos veces al día, 30 min antes del desayuno y la cena. La dosis diaria inicial de glibenclamida es de 2.5 a 5 mg, en tanto no se recomiendan dosis diarias de más de 20 mg. El tratamiento con glipizida regularmente se inicia con 5 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg; las dosis diarias de más de 15 mg deben dividirse. La dosis de inicio de gliclazida es de 40 a 80 mg/día, y la dosis diaria máxima, de 320 mg. El tratamiento con glimepirida puede empezar con dosis de apenas 0.5 mg una vez al día. La dosis diaria máxima eficaz del fármaco es de 8 mg. La terapéutica con las sulfonilureas debe guiarse por la respuesta del paciente individual, que ha de vigilarse con frecuencia.

En algunos sujetos con diabetes tipo 1 y 2 se han utilizado combinaciones de insulina y sulfonilureas. Estudios en enfermos con diabetes tipo 1 no han proporcionado prueba alguna de que la terapéutica combinada mejore el control de la glucosa. Los resultados en personas con diabetes tipo 2 son más interesantes, pero no concluyentes. Algunos estudios no han revelado beneficios del tratamiento combinado, en tanto otros han mostrado una pequeña mejoría del control metabólico. Un requisito para un efecto beneficioso de la terapéutica combinada es que haya actividad residual de las células β; también se ha sugerido que una diabetes de corta duración es anuncio de reacción adecuada.

Repaglinida

La *repaglinida* (PRANDIN) es un secretagogo de insulina, que se administra por vía oral, de la clase de meglitinida. Este medicamento es un derivado del ácido benzoico, y su estructura (que se presenta a continuación) no muestra vínculo con la de las sulfonilureas.



REPAGLINIDA

Al igual que las sulfonilureas, la repaglinida estimula la liberación de insulina al cerrar canales del potasio dependientes de ATP en las células β pancreáticas. El fármaco se absorbe con rapidez a partir del tubo digestivo; se obtienen concentraciones sanguíneas máximas en el transcurso de 1 h. La semivida del medicamento es de alrededor de 1 h. Estas características del fármaco permiten el uso preprandial múltiple, en comparación con la dosificación una o dos veces al

día clásica de las sulfonilureas. La repaglinida se metaboliza de manera primaria en el hígado a derivados inactivos; debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática; dado que una proporción pequeña (alrededor de 10%) se metaboliza en los riñones, en pacientes con insuficiencia renal su dosis también debe aumentarse con precaución y, al igual que con las sulfonilureas, el principal efecto secundario es la hipoglucemia.

Nateglinida

La *nateglinida* (STARLIX) es un secretagogo de la insulina, eficaz por vía oral, derivado de la D-fenilalanina. Al igual que las sulfonilureas y la repaglinida, estimula la secreción de insulina al bloquear canales de potasio sensibles a ATP en células β pancreáticas. Favorece una secreción más rápida pero menos sostenida de insulina que otros antidiabéticos por vía oral disponibles (Kalbag *et al.*, 2001). El principal efecto terapéutico del fármaco es reducir los aumentos de la glucemia posprandiales en diabéticos tipo 2. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó la nateglinida para uso en DM tipo 2, y es más eficaz si se administra 1 a 10 min antes de una comida, en una dosis de 120 mg. La nateglinida se metaboliza de manera primaria mediante el hígado; así, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Alrededor de 16% de la dosis administrada se excreta por los riñones como fármaco sin cambios. No se requiere ajuste de la dosificación en sujetos con insuficiencia renal. El tratamiento con nateglinida puede producir menos episodios de hipoglucemia que otros secretagogos de la insulina administrados por vía oral disponibles en la actualidad, incluida la repaglinida (Horton *et al.*, 2001).

Biguanidas

La metformina (GLUCOPHAGE, otros) y la fenformina se introdujeron en 1957, y la *buformina*, en 1958; esta última tuvo uso limitado, pero las dos primeras se utilizaron ampliamente. La fenformina dejó de usarse en muchos países durante el decenio de 1970 debido a una relación con acidosis láctica. La metformina sólo rara vez ha mostrado vínculo dicha complicación y se ha utilizado ampliamente en Europa y Canadá; quedó disponible en Estados Unidos en 1995; administrada sola o en combinación con una sulfonilurea mejora el control de la glucemia y las concentraciones de lípidos en sujetos que muestran poca respuesta a la dieta o a una sulfonilurea sola (DeFronzo *et al.*, 1995).

Mecanismo de acción. La metformina es un antihiperglucemiante, no un hipoglucemiante (*véase* Bailey, 1992). No causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglucemia, incluso a dosis grandes. La metformina no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagon, cortisol, hormona del crecimiento o somatostatina. La metformina disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa. A nivel molecular, las acciones mencionadas son mediadas (cuando menos en parte) por la activación de la proteincinasa activada por AMP celular (AMP cinasa) (*véase* más adelante en este capítulo y Zhou *et al.*, 2001). Hay controversias respecto al mecanismo mediante el cual la metformina reduce la producción hepática de glucosa, pero la mayor parte de los datos indica un efecto sobre reducción de la gluconeogénesis (Stumvoll *et al.*, 1995). La metformina también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica.

Absorción, excreción y dosis. La metformina se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. Es estable, no se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios en la orina. Tiene semivida de cerca de 2 h, La dosis diaria máxima recomendada en Estados Unidos es de 2.5 g, tomados en tres dosis con las comidas.

Precauciones y efectos adversos. Las personas con disfunción renal no deben recibirla. Otras contraindicaciones comprenden hepatopatías, el antecedente de acidosis láctica de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca en que se necesita farmacoterapia o la neumopatía hipóxica crónica. También es necesario interrumpir temporalmente el uso del fármaco antes de administrar *medio de contraste* por vía endovenosa y antes de cualquier procedimiento quirúrgico. No se administrará nuevamente el medicamento antes de 48 h, después de practicar tales procedimientos y será mejor no usarlo hasta que se juzgue que la función renal es normal. Todos esos padecimientos predisponen al incremento de la producción de lactato y, por consecuencia, a las complicaciones fatales de la acidosis láctica. La incidencia informada de este último tipo de acidosis durante terapéutica con metformina es de menos de 0.1 casos por 1 000 pacientes al año, y el riesgo de mortalidad es aún más bajo.

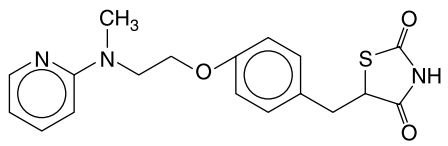
Los efectos adversos agudos de la metformina, que ocurren en hasta 20% de los pacientes, incluyen diarrea, molestias abdominales, náuseas, sabor metálico y anorexia. En general, éstos se minimizan al incrementar lentamente la dosificación y tomar el fármaco con las comidas. Durante tratamiento prolongado, a menudo hay decremento de la absorción intestinal de *vitamina* B_{12} y *folato*. Los complementos de calcio revierten el efecto de la metformina sobre la absorción de la vitamina B_{12}.

El clínico prestará atención a la interrupción del tratamiento con metformina si el nivel de lactato plasmático excede de 3 mM o si ha disminuido la función de riñones o hígado. También es prudente interrumpir su uso si el individuo experimentará ayuno duradero o se someterá a una dieta con muy pocas calorías. El infarto del miocardio o la septicemia obligan a interrumpir inmediatamente su consumo. La metformina por lo común se administra en fracciones dos a tres veces al día, y la dosis eficaz máxima es de 2.5 g/día. Disminuye las cifras de hemoglobina A_{1c} aproximadamente 2%, efecto similar al que poseen algunas sulfonilureas. No estimula el incremento ponderal y puede aminorar 15 a 20% el nivel de triglicéridos plasmáticos. Hay un consenso amplio de que la disminución del nivel de hemoglobina A_{1c} por cualquier fármaco (insulina o agentes orales) disminuye la frecuencia de complicaciones microvasculares. Sin embargo, la metformina ha sido el único agente terapéutico que ha disminuido con certeza los trastornos macrovasculares en la diabetes mellitus de tipo 2 (U.K. Prospective Diabetes Study Group, 1998b). Se le puede administrar en forma combinada con sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina o ambas. Se cuenta con algunas

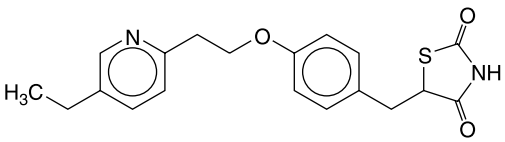
combinaciones que tienen dosis fijas de metformina y glibenclamida (GLUCOVANCE, otros compuestos), glipizida (METAGLIP) y rosiglitazona (AVANDAMET).

Tiazolidinedionas

En humanos se han utilizado tres compuestos de esta categoría que son la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona; sin embargo, la primera fue retirada del mercado porque se acompañaba de efectos tóxicos graves en el hígado. La rosiglitazona y la pioglitazona disminuyen 1 a 1.5% los niveles de hemoglobina A_{1c} en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los dos fármacos pueden combinarse con insulina u otros tipos de agentes orales que disminuyen el nivel de glucosa. Las tiazolidinedionas tienden a incrementar el nivel de colesterol de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL), pero tienen efectos variables en los niveles de triglicéridos y colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL). Las estructuras de rosiglitazona y pioglitazona son:



ROSIGLITAZONA



PIOGLITAZONA

Mecanismo de acción. Las tiazolidinedionas son agonistas selectivos para el receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARγ) nuclear. Estos fármacos se unen al PPARγ que, a su vez, activa a genes que tienen capacidad de respuesta a la insulina y que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos. La acción de las tiazolidinedionas exige la presencia de insulina. Estos medicamentos ejercen sus principales efectos al disminuir la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, pero también pueden aminorar la producción de glucosa en el hígado. Las tiazolidinedionas aumentan el transporte de glucosa hacia el tejido muscular y adiposo al incrementar la síntesis de formas específicas de las proteínas transportadoras de glucosa, y la translocación de las mismas. Las tiazolidinedionas también pueden activar genes que regulan el metabolismo de ácidos grasos libres en tejidos periféricos. El músculo es el principal tejido sensible a la insulina, pero en él (fibra estriada) prácticamente no se observa el PPARγ; ello ha desencadenado dudas sobre la forma en que las tiazolidinedionas disminuyen la resistencia de tejidos periféricos a la insulina. Una sugerencia es que la activación de PPARγ en tejido adiposo aminora la penetración de ácidos grasos en el músculo, con lo cual disminuye la resistencia a la insulina. Otros planteamientos incluyen activación de hormonas adipocíticas, adipocinas, o ambos componentes, de las cuales la más promisoria es la adiponectina. Esta última se acompaña de incremento de la sensibilidad a la insulina y según señalamientos, incrementa la sensibilidad a dicha hormona al elevar los niveles de cinasa de AMP, que estimula el transporte de glucosa al interior del músculo e intensifica la oxidación de ácidos grasos (Havel, 2003). Las acciones de la metformina y las tiazolidinedionas al parecer convergen en la cinasa de AMP, razón por la cual se le ha considerado como una "candidata" atractiva para usarse como fármaco (Ruderman y Prentki, 2004).

Absorción, excreción y dosis. La rosiglitazona (AVANDIA) y la pioglitazona (ACTOS) se toman una vez al día. Ambos fármacos se absorben en alrededor de 2 h, pero el efecto clínico máximo no se observa sino hasta después de seis a 12 semanas. Las tiazolidinedionas se metabolizan en el hígado y pueden administrarse a pacientes con insuficiencia renal, pero no deben utilizarse en presencia de hepatopatía activa ni de aumentos importantes de las transaminasas hepáticas séricas.

La rosiglitazona es metabolizada por el citocromo P450 (CYP) 2C8 del hígado, en tanto que la pioglitazona lo es por CYP3A4 y CYP2C8. Como se expuso en el capítulo 3, otros fármacos que inducen o inhiben las dos enzimas mencionadas causan interacciones medicamentosas. No se han descrito interacciones clínicamente importantes entre las tiazolidinedionas disponibles y otras clases de fármacos, pero están en marcha nuevos estudios.

Precauciones y efectos adversos. Es necesario valorar de manera seriada la función del hígado en toda persona que recibe tiazolidinedionas, a pesar de que rara vez la pioglitazona y la rosiglitazona han producido efectos tóxicos en dicha glándula (12 casos hasta julio de 2004). Dicha cifra menor de toxicidad en el hígado se ha atribuido a que el compuesto no tiene la cadena lateral tocoferol que estaba incluida en la molécula de troglitazona. Como aspecto adicional, los casos raros de hepatotoxicidad que surgieron con las tiazolidinedionas de la segunda generación, al parecer son menos intensos que los que aparecen con la troglitazona. Los efectos tóxicos en el hígado se manifestaron varios meses después de comenzar el uso de los dos medicamentos. Es importante no administrar fármacos de esta categoría a toda persona que en ocasiones anteriores durante la administración de ellos presentó signos de toxicidad en el hígado (incluso anormalidades en las pruebas de función hepática). Según señalamientos, los productos de esta clase causan anemia, incremento ponderal, edema y expansión del volumen plasmático. Hay mayor posibilidad de que surja edema si se

combinan los agentes mencionados, con la insulina; tampoco se utilizarán los fármacos en cuestión en individuos que muestran insuficiencia cardíaca de clases 3 o 4 de la New York Heart Association. En término de seis meses de usar alguna tiazolidinediona se observa a veces retención de líquidos o incluso insuficiencia cardíaca manifiesta. En casi todos los casos no ha habido antecedente de dicha insuficiencia en los pacientes, pero todos tuvieron alguna anormalidad oculta en la función cardíaca. Los sujetos hipertensos y obesos y los que muestran disfunción diastólica cardíaca son los expuestos al mayor peligro de presentar retención de líquidos con las tiazolidinedionas. Los productos de esta categoría también inducen edema periférico que es independiente de la insuficiencia cardíaca; entre los mecanismos propuestos están el incremento ponderal, expansión del volumen plasmático después de disminuir la excreción de sodio por riñones, o un efecto directo que intensifica la permeabilidad vascular. Es necesario tratar las exacerbaciones de la retención de líquidos, la insuficiencia cardíaca, o ambos cuadros, e interrumpir el uso de la tiazolidinediona que se administra.

La posibilidad de contar con las tiazolidinedionas como potentes ligandos de PPARγ ha abierto nuevas opciones en la investigación clínica. Los estudios investigan si tales compuestos mejoran la sensibilidad a la insulina en la lipodistrofia vinculada con VIH (*véase* cap. 50). También están en marcha estudios que exploran los efectos de las tiazolidinedionas en la esteatosis hepática de origen no alcohólico. Por último, en algunos estudios de un solo sitio se ha averiguado si la rosiglitazona lentifica la evolución de lesiones ateromatosas en arterias carótidas y coronarias en sujetos no diabéticos y en quienes tienen DM tipo 2. Los resultados hasta la fecha han sido ambiguos y están en marcha nuevos estudios multicéntricos.

Inhibidores de la glucosidasa α

Reducen la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos al inhibir la acción de la glucosidasa α del borde en cepillo intestinal. La inhibición de esta enzima lentifica la absorción de carbohidratos; el aumento posprandial de la glucosa plasmática disminuye en sujetos tanto normales como diabéticos.

Los inhibidores de glucosidasa α no estimulan la liberación de insulina y, en consecuencia, no originan hipoglucemia. Cabe pensar en ellos como fármacos únicos en ancianos o en pacientes que de manera predominante presentan hiperglucemia posprandial. De modo típico, los inhibidores de glucosidasa α se utilizan en combinación con otros antidiabéticos orales, insulina o ambos productos. Es importante administrarlos en el comienzo de una comida y es pequeña su absorción después de ingeridos.

La *acarbosa* (PRECOSE), un oligosacárido de origen microbiano, y el *miglitol* (GLYSET), un derivado de la desoxinojirimicina, también inhiben de manera competitiva a la glucoamilasa y a la sacarosa, pero tienen efectos débiles sobre la amilasa α pancreática. Reducen las concentraciones plasmáticas posprandiales de glucosa en sujetos con DM tipo 1 y DM tipo 2. Los inhibidores de la glucosidasa α pueden tener profundos efectos sobre las concentraciones de hemoglobina A_{lc} en pacientes con DM tipo 2 que presentan hiperglucemia grave. De cualquier modo, en sujetos con hiperglucemia leve a moderada, el potencial de disminución de glucosa de los inhibidores de la glucosidasa α (valorado mediante las concentraciones de hemoglobina A_{1c}) es de alrededor de 30 a 50% del de otros antidiabéticos por vía oral.

Los inhibidores de la glucosidasa α causan malabsorción, flatulencia, diarrea y meteorismo abdominal vinculados con la dosis. La titulación lenta de la dosis del fármaco (25 mg al principio de una comida, durante cuatro a ocho semanas, seguidos por aumentos a intervalos de cuatro a ocho semanas, hasta 75 mg antes de cada comida) reducirá los efectos secundarios gastrointestinales. Se administran dosis menores con refrigerios. La acarbosa es más eficaz cuando se administra con una dieta con alto contenido de almidón y fibra, con restricción de glucosa y sacarosa. Si ocurre hipoglucemia cuando se utilizan inhibidores de la glucosidasa α con insulina o un secretagogo de esta última, debe administrarse glucosa más que sacarosa, almidón o maltosa.

Disminución en la incidencia de DM tipo 2

A nivel mundial, uno de los problemas de salud en expansión cada vez más rápida es la diabetes mellitus tipo 2. Además, el número de personas que muestran trastornos en la tolerancia a la glucosa (calificados a menudo de *prediabéticos*) pudiera ser igual e incluso mayor que el de diabéticos declarados. En Estados Unidos se hace el diagnóstico de la enfermedad en casi 20 millones de personas, quizá el doble de quienes tienen *trastornos en la tolerancia a la glucosa* (*impaired glucose tolerance*, IGT), definida como las concentraciones de glucosa en plasma con sujeto en ayunas entre 100 y 126 mg/100 ml (5.6 a 7 mM) o cifras de prueba de tolerancia de glucosa ingerida (a las 2 h) de 140 a 199 mg/100 ml (7.8 a 11 mM) (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes, 2003). La rapidez con que evoluciona IGT hasta transformarse en diabetes varía de 9 a 15% a nivel mundial, y el principal factor de la mayor incidencia de la enfermedad es la obesidad. En Estados Unidos, en promedio, 60% de la población tiene peso excesivo o francamente obesidad. Un aspecto particularmente perturbador es el incremento rápido de la frecuencia de obesidad en niños. Ante los efectos nocivos que tienen la obesidad y la menor actividad física sobre la sensibilidad a la insulina, en los niños estadounidenses la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado 10 veces en comparación con la última generación. Varios grandes estudios multicéntricos han investigado los efectos del modo de vida, los diferentes agentes farmacológicos, o ambos factores, para disminuir la incidencia de la enfermedad tipo 2. En el estudio Diabetes Prevention Program (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002), una intervención

permanente que incluía 150 min de ejercicio cada semana y una pérdida ponderal de 7% en un lapso de 2.8 años disminuyó 58% la incidencia de diabetes tipo 2 en comparación con el placebo. La metformina (1 700 mg/día) disminuyó la evolución 31%. Como dato interesante, cuando se interrumpió el uso de la metformina cesó a muy breve plazo su efecto protector para evitar la diabetes. En el estudio Tripod, la administración de 400 mg/día de troglitazona durante 30 meses, disminuyó 55% la evolución de la diabetes tipo 2 en mujeres de extracción hispánica de alto riesgo resistentes a la insulina (Buchanan *et al.*, 2002). El efecto protector de dicho fármaco persistió durante ocho meses, como mínimo, después que se interrumpió su empleo. En el estudio Stop-NIDDM se administraron 100 mg de acarbosa tres veces al día durante tres años y ello disminuyó 25% de evolución del cuadro hasta que surgiera la diabetes tipo 2 (Chiasson *et al.*, 2002). En un lapso de cuatro años se administró *orlistat*, inhibidor de la lipasa gastrointestinal usado para pérdida ponderal y permitió disminuir 37% la evolución hasta la forma de DM tipo 2 en un grupo de obesos insulinorresistentes (Torgerson *et al.*, 2004). Por último, a pesar de que casi no se conocen los mecanismos que intervienen, ha habido señalamientos de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se acompañan de una menor incidencia de diabetes mellitus en pacientes de alto riesgo (Scheen, 2004).

Con base en los datos de que diversos agentes farmacológicos retrasan o incluso evitan el comienzo de DM tipo 2, están en marcha innumerables estudios que investigan los efectos de algunos agentes de ese tipo para evitar la diabetes mencionada.

Péptido 1 glucagonoide

Desde hace más de 40 años, McIntyre *et al*. señalaron que la administración de glucosa por la boca en comparación con la vía intravenosa, producía una mayor liberación de insulina. Investigaciones ulteriores identificaron dos hormonas, el *polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa* (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP) y el *péptido glucagonoide* (*glucagon-like peptide*, GLP-1), liberados de las porciones alta y baja de los intestinos, que intensificaban la secreción de insulina dependiente de glucosa. Las hormonas en cuestión han sido llamadas *incretinas*. Ambas estimulan en forma diferencial la secreción de insulina. GIP ejerce escaso efecto para aumentar la secreción de insulina en la diabetes tipo 2, en tanto que GLP-1 intensifica en grado significativo la secreción de dicha hormona que depende del carbohidrato mencionado. En consecuencia, GLP-1 se ha tornado una "candidata" atractiva para su uso terapéutico contra la diabetes mellitus tipo 2. GLP-1 también aminora la secreción de glucagon, lentifica el vaciamiento del estómago y aplaca el apetito. Por tales razones, dicho compuesto pudiera tener propiedades peculiares y particulares para disminuir las oscilaciones posprandiales de la glucosa (p. ej., incremento de la insulina, disminución del glucagon, lentificación del vaciamiento gástrico) y también induciría la pérdida ponderal. Las ventajas en cuestión son rebasadas por la inactivación rápida de GLP-1 circulante (1 a 2 min) por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV). Por lo señalado, habría que introducir en goteo continuo GLP-1 en solución endovenosa para obtener beneficios terapéuticos. Se han realizado investigaciones importantes para obtener agonistas del receptor GLP-1 que conserven los efectos fisiológicos de la incretina original, pero que sean resistentes a las acciones de DPP-IV. Hasta la fecha, se han hecho investigaciones en humanos de dos análogos sintéticos de GLP-1. La exendina-4, obtenida de la glándula salival del monstruo de Gila muestra una homología de 53% con GLP-1 de humanos. La exendina mencionada es resistente a DPP-IV y posee actividad agonista total en los receptores de GLP-1. Algunos estudios en humanos han demostrado que la *exendina-4* (*exenatida*, BYETTA) es eficaz para disminuir la hemoglobina A_{1c} (1 a 1.3%) y también estimula la pérdida ponderal en la diabetes mellitus tipo 2. El compuesto se aplica en la forma de dos inyecciones al día, aunque se han planeado estudios para someter a prueba una presentación semanal o quizá una fórmula de acción más larga. Con base en los resultados de investigaciones en personas, en fecha reciente la FDA en Estados Unidos aprobó el uso de exenatida para ser inyectada dos veces al día en combinación con otros agentes en sujetos con DM tipo 2. Entre los efectos adversos publicados con dicho fármaco están náusea que cede por sí sola en 15 a 30% de los pacientes, e hipoglucemia que a veces surge cuando los agonistas de GLP-1 se usan junto con secretagogos de insulina ingeribles. También está en fase de investigación en humanos un segundo análogo de GLP-1 de larga acción conocido como *NN2211*. El producto en cuestión contiene una fracción de ácido graso (residuo hexadeconilo) unido en enlace covalente a GLP-1. NN2211 es resistente a la acción de DPP-IV, pero también debe ser inyectado. Los estudios tempranos en humanos indicaron que NN2211 es eficaz para disminuir el nivel de hemoglobina de A_{1c}, pero no induce la pérdida de peso con la misma intensidad que lo hace la exendina-4. Cuando se combinan con hipoglucemiantes orales, pueden aparecer náuseas e hipoglucemia con el uso de NN2211.

Otra estrategia en vez de usar GLP-1 es inactivar la proteasa DPP-IV y con ello incrementar los niveles circulantes de GLP-1 endógena. Se ha comenzado a investigar en seres humanos diversos inhibidores de DPP-IV que son eficaces después de ingeridos. Un estudio en DM tipo 2 señaló disminuciones similares en los niveles de hemoglobina A_{1c} en comparación con lo obtenido con los análogos del receptor GLP-1. Los agentes en cuestión son tolerados satisfactoriamente, y al parecer originan menos náusea que los análogos de GLP-1. Sin embargo, dado que DPP-IV metaboliza péptidos de muy diverso tipo surgen dudas teóricas en cuanto a la inocuidad a largo plazo de tales compuestos. Además, la potencia de los inhibidores de DPP-IV puede ser frenada por el grado de producción endógena de GLP-1. A diferencia de ello, es posible administrar cantidades farmacológicas de los

N_2H–HIS–SER–GLN–GLY–THR–PHE–THR–SER–ASP–TYR–
SER–LYS–TYR–LEU–ASP–SER–ARG–ARG–ALA–GLN–
ASP–PHE–VAL–GLN–TRP–LEU–MET–ASN–THR–COOH

Figura 60-6. ***Secuencia de aminoácidos del glucagon.***

análogos inyectables de GLP-1, y posiblemente se intensifique el efecto terapéutico. En la actualidad están en marcha estudios para definir mejor los efectos terapéuticos de los agentes mencionados que son promisorios como fármacos nuevos contra la diabetes mellitus tipo 2.

Amilina es un péptido del aminoácido 37 que se produce en células β pancreáticas y se secreta con la insulina. Se relaciona estructuralmente con la calcitonina, el péptido relacionado génicamente con calcitonina y con adrenomedulina, y trabaja recíprocamente con los receptores G de proteína en la membrana plasmática para inhibir la secreción de glucagon, retrasa el vaciado gástrico y suprime el apetito. Pram-lintida es un péptido modificado de amilina en el cual los residuos *Pro* se sustituyen en las posiciones 25, 28 y 29, de tal modo que disminuyen la tendencia a autoagregarse en las placas amiloideas. La FDA aprobó recientemente pramlintida (SYMLIN) para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 que no tienen un control adecuado con insulina.

Algunos estudios a largo plazo, aleatorios, doble ciego controlados con placebo han demostrado efectos benéficos de pramlintida en los niveles de HbA_{1c} sin aumento de peso concomitante. Para los pacientes con diabetes tipo 1, la dosis inicial es 15 µg por vía subcutánea antes de los alimentos más abundantes, y se puede aumentar a un máximo de 60 µg por inyección. Para los pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial es 60 µg antes de los alimentos más abundantes, con una dosis máxima de 120 µg por inyección. Los efectos adversos incluyen náuseas y vómito, anorexia y cefalea. Con insulina, pramlintida puede ocasionar hipoglucemia; la dosis prepandial de la insulina de corta acción debe disminuirse 50% cuando se inicia el tratamiento con pramlintida, aumentandose cuando se requiera.

GLUCAGON

Historia. Antes del descubrimiento de la insulina se identificaron poblaciones distintas de células en los islotes de Langerhans. Murlin y Kimball descubrieron el glucagon en sí en 1923, menos de dos años después del descubrimiento de la insulina. En contraste con el interés que despertó el descubrimiento de la insulina, pocos prestaron atención al glucagon, y no se reconoció como una hormona importante durante más de 40 años. En la actualidad se sabe que el glucagon posee una importante participación fisiológica en la regulación del metabolismo de la glucosa y de los cuerpos cetónicos, pero sólo despierta interés terapéutico menor para el tratamiento a corto plazo de la hipoglucemia. También se analiza en estudios radiográficos por sus acciones inhibidoras sobre el músculo liso intestinal.

Propiedades químicas. El glucagon es un polipéptido de cadena única de 29 aminoácidos (fig. 60-6). Muestra homología importante con varias otras hormonas polipeptídicas, entre ellas secretina, péptido intestinal vasoactivo y péptido inhibidor gastrointestinal. La secuencia primaria del glucagon está altamente conservada en mamíferos y es idéntica en seres humanos, ganado vacuno, cerdos y ratas.

El glucagon se sintetiza a partir del preproglucagon, un precursor de 180 aminoácidos, con cinco dominios procesados por separado. Un péptido señal amino terminal va seguido por péptido pancreático relacionado con glicentina, glucagon, péptido parecido a glucagon 1 (GLP-1) y péptido parecido a glucagon 2. El procesamiento de la proteína es secuencial y ocurre de una manera específica para tejido; esto da por resultado diferentes péptidos secretores en células α pancreáticas y células intestinales parecidas a células α (llamadas *células L*). La *glicentina*, un importante intermediario de procesamiento, consta de polipéptido pancreático relacionado con glicentina en el amino terminal, y glucagon en el carboxiterminal, con un par Arg-Arg entre ambos. El *enteroglucagon* (u *oxintomodulina*) consta de glucagon y un hexapéptido carboxiterminal enlazado mediante un par arginina-arginina.

La naturaleza altamente controlada del procesamiento sugiere que esos péptidos pueden tener funciones biológicas distintas. En la célula α pancreática, el gránulo consta de un centro de glucagon circundado por un halo de glicentina. Las células L intestinales sólo contienen glicentina y probablemente carecen de la enzima que se requiere para procesar este precursor hacia glucagon. El enteroglucagon se une a los receptores hepáticos de glucagon y estimula a la adenililciclasa con 10 a 20% de la potencia del glucagon. El péptido parecido a glucagon 1 (GLP-1) es un potenciador en extremo potente de la secreción de insulina (*véase* antes en este capítulo), aunque al parecer carece de efectos hepáticos importantes. La glicentina, el enteroglucagon y los péptidos parecidos a glucagon se encuentran de manera predominante en el intestino, y su secreción continúa luego de pancreatectomía total.

Regulación de la secreción. La secreción del glucagon está regulada por la glucosa en la dieta, la insulina, aminoácidos y ácidos grasos. Al igual que en la secreción de la insulina, la glucosa es un inhibidor más eficaz de la secreción de glucagon cuando se ingiere que cuando se administra por vía intravenosa, lo cual sugiere una posible participación para alguna hormona gastrointestinal en la respuesta. El efecto de la glucosa se pierde en pacientes con diabetes tipo 1 no tratados o con terapéutica inadecuada, y en células α pancreáticas aisladas, lo cual indica que al menos parte del efecto es consecutivo a estimulación de la secreción de insulina. La somatostatina también inhibe la secreción de glucagon, al igual que los ácidos grasos libres y las cetonas.

Casi todos los aminoácidos estimulan la liberación tanto de glucagon como de insulina. Esta reacción coordinada a los aminoácidos puede evitar la hipoglucemia inducida por insulina en individuos que ingieren una comida que consta de proteína pura. Al igual que la glucosa, los aminoácidos son más potentes cuando se ingieren y, así, pueden ejercer algunas de sus acciones *por medio de* hormonas gastrointestinales. La secreción de glucagon también está regulada por la inervación de los islotes pancreáticos por el sistema nervioso autónomo. La estimulación de nervios simpáticos o la administración de aminas simpaticomiméticas aumenta la secreción de glucagon. La *acetilcolina* posee un efecto similar.

Glucagon en diabetes mellitus. Las concentraciones plasmáticas de glucagon están altas en diabéticos mal controlados. En vista de su capacidad para aumentar la gluconeogénesis y la glucogenólisis, el glucagon exacerba la hiperglucemia propia de la diabetes. Sin embargo, esta anormalidad de la secreción de la hormona parece depender del estado diabético y se corrige con la mejoría del control de la enfermedad. La importancia de la hiperglucagonemia en la diabetes se ha valorado por medio de la administración de *somatostatina*. Aun cuando ésta no restituye el metabolismo de la glucosa a lo normal, hace muy lenta la velocidad de aparición de hiperglucemia y cetonemia en sujetos con

diabetes tipo 1 que muestran insulinopenia. En individuos normales, la secreción de glucagon aumenta en respuesta a hipoglucemia, pero en pacientes con diabetes tipo 1, este importante mecanismo de defensa (contra hipoglucemia inducida por insulina) se pierde.

Desintegración. El glucagon se desintegra de manera extensa en hígado, riñones y plasma, así como en sus sitios de acción. Su semivida en plasma es de aproximadamente 3 a 6 min. La eliminación proteolítica del residuo de histidina amino terminal conduce a pérdida de la actividad biológica.

Acciones a nivel celular y fisiológicas. El glucagon interactúa con la glucoproteína GPCR en la membrana plasmática de las células efectoras, que envía señales a través de G_s (Mayo *et al.*, 2003) (*véase* cap. 1). Los efectos primarios del glucagon en el hígado están mediados por AMP cíclico. En general, las modificaciones de la región amino terminal del glucagon (p. ej. [Phe^1]glucagon, y des-His_1-[Glu^9]glucagon amida) dan por resultado moléculas que se comportan como agonistas parciales: retienen alguna afinidad para el receptor de glucagon, pero muestran notoria reducción de la capacidad para estimular a la adenililciclasa.

El glucagon activa la fosforilasa, enzima cineticolimitante de la glucogenólisis, *a través de* la fosforilación estimulada por AMP cíclico, en tanto que la enzima es inactivada por la fosforilación simultánea de la sintasa de glucógeno; se intensifica la glucogenólisis y se inhibe la síntesis de glucógeno. AMP cíclico también estimula la transcripción del gen de la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato, enzima cineticolimitante de la gluconeogénesis. Ambos efectos normalmente son contrarrestados por la insulina y esta última ejerce acción dominante cuando existen concentraciones máximas de ambas hormonas.

El AMP cíclico también estimula la fosforilación de la enzima bifuncional 6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa. Esta enzima determina la concentración celular de fructosa-2,6-bisfosfonato, que actúa como un potente regulador de la gluconeogénesis y glucogenólisis. Cuando la concentración de glucagon es alta con respecto a la de la insulina, esta enzima se fosforila y actúa como una fosfatasa, lo cual reduce la concentración hepática de fructosa-2,6-bisfosfonato. Cuando la concentración de insulina es alta en comparación con la de glucagon, la enzima se desfosforila y actúa como una cinasa, lo que incrementa las concentraciones de fructosa-2,6-bisfosfato. La fructosa-2,6-bisfosfato interactúa de manera alostérica con la fosfofructocinasa 1, la enzima limitadora de la velocidad en la glucólisis, lo que aumenta su actividad. De este modo, cuando las cifras de glucagon son altas, la glucólisis queda inhibida, y se estimula la gluconeogénesis. Esto también conduce a un decremento de la concentración de malonil-CoA, estimulación de la oxidación de ácidos grasos y producción de cuerpos cetónicos. Por el contrario, cuando las concentraciones de insulina son altas, se estimula la glucólisis, y la gluconeogénesis y la cetogénesis quedan bloqueadas (*véase* Foster, 1984).

El glucagon genera acciones en otros tejidos además del hígado, especialmente a concentraciones mayores. En tejido adiposo, estimula a la adenililciclasa e incrementa la lipólisis. En corazón, el glucagon aumenta la fuerza de contracción. Asimismo tiene efectos relajantes sobre el tubo digestivo; esto se ha observado con análogos que al parecer no estimulan a la adenililciclasa. Algunos estudios (entre ellos del hígado) poseen un segundo tipo de glucagon que está enlazado con la generación de trifosfato de inositol (IP_3), diacilglicerol y Ca^{2+}. Aún hay dudas acerca de la participación de este receptor en la regulación del metabolismo.

Aplicaciones terapéuticas. El glucagon se utiliza para tratar hipoglucemia grave, particularmente en diabéticos cuando no se dispone de glucosa por vía intravenosa; los radiólogos también lo usan por sus acciones inhibidoras sobre el tubo digestivo.

Todo el glucagon que se usa en clínica se extrae de páncreas bovino y porcino; su secuencia es idéntica a la de la hormona humana. Para reacciones de hipoglucemia se administra 1 mg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. En una urgencia se prefiere una u otra de las primeras dos vías. Se busca mejoría clínica en el transcurso de 10 min para minimizar el riesgo de daño neurológico por hipoglucemia. El efecto hiperglucemiante del glucagon es transitorio y puede ser inadecuado cuando se agotan las reservas hepáticas de glucógeno. Después de la respuesta inicial al glucagon, se administrará glucagon o se recomendará a los pacientes que coman para prevenir hipoglucemia recurrente. Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia son náuseas y vómitos.

El glucagon también se utiliza para relajar el tubo digestivo con el objeto de facilitar el examen radiográfico de las partes alta y baja de este último con bario, la ileografía retrógrada, así como en la resonancia magnética del tubo digestivo. El glucagon se ha usado para tratar el espasmo relacionado con diverticulitis aguda y trastornos de las vías biliares y del esfínter de Oddi, como coadyuvante en la extracción de cálculos biliares con canasta, y para impacción del esófago e invaginación intestinal. Se ha utilizado con propósitos diagnósticos para distinguir entre ictericias obstructiva y hepatocelular.

El glucagon libera catecolaminas de los feocromocitomas y se ha utilizado en algunos experimentos como método diagnóstico de dicho trastorno. Con base en tal efecto está contraindicado el uso de esa hormona en casos de feocromocitoma diagnosticado. La hormona también se ha utilizado como un inotrópico cardíaco para el tratamiento de choque, en particular cuando la administración previa de un antagonista de los receptores adrenérgicos β ha anulado la eficacia de los agonistas de dichos receptores.

SOMATOSTATINA

Se aisló por vez primera en 1973, después de una búsqueda de factores hipotalámicos que podrían regular la secreción de hormona del crecimiento a partir de la hipófisis (*véase* cap. 55). La observación de que la somatostatina bloquea la secreción de insulina y glucagon sugirió una participación fisiológica potencial para la somatostatina. El péptido se identificó después en las células δ de los islotes pancreáticos, en células similares del tubo digestivo, y en el sistema nervioso central.

En la actualidad se sabe que la somatostatina, el nombre que se asignó originalmente a un péptido cíclico que contiene 14 aminoácidos, forma parte de un grupo de péptidos relacionados. Incluyen la somatostatina original (S-14), una molécula peptídica extendida de 28 aminoácidos (S-28) y un fragmento que contiene los 12 aminoácidos iniciales de la somatostatina-28 (S-28[1-12]). La somatostatina-14 es la forma predominante en el cerebro, en tanto la somatostatina-28 lo es en el intestino. La somatostatina, al actuar a través de la familia de GPCR (*véase* cap. 55), inhibe la liberación de hormona estimulante del tiroides y hormona de crecimiento desde la adenohipófisis; de gastrina, motilina, polipéptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal polypeptide*, VIP), glicentina y polipéptido gastrointestinal desde los intestinos, y de insulina, glucagon y polipéptido pancreático desde el páncreas.

La somatostatina secretada por el páncreas regula la función hipofisaria y en consecuencia, actúa como una verdadera hormona endocrina. Sin embargo, en el intestino actúa como agente paracrino que influye en las funciones de células adyacentes; también actúa a veces como agente autocrino al inhibir su propia liberación en el páncreas. Las células δ, por ser las últimas que reciben corriente sanguínea en los islotes, están corriente abajo respecto a las células β y α. Por consiguiente, la somatostatina puede regular la secreción de insulina y glucagon solamente *a través de* la circulación general.

La somatostatina se libera en respuesta a muchos de los nutrimentos y hormonas que estimulan la secreción de insulina, entre ellos glucosa, arginina, leucina, glucagon, polipéptido intestinal vasoactivo y colecis-

tocinina. No se ha definido con exactitud la participación fisiológica de la somatostatina. Cuando se administra en dosis farmacológicas, la somatostatina bloquea casi todas las secreciones exocrinas y endocrinas del páncreas, el intestino y la vesícula biliar. La somatostatina también puede inhibir la secreción de las glándulas salivales y, bajo algunas circunstancias, bloquea la secreción paratiroidea, de calcitonina, prolactina y de corticotropina. La célula α es unas 50 veces más sensible a la somatostatina que la célula β, pero la inhibición de la secreción de glucagon es más transitoria. La somatostatina también bloquea la absorción de nutrimentos a partir del intestino, disminuye la motilidad intestinal y reduce el flujo sanguíneo esplácnico.

Los usos terapéuticos de la somatostatina se confinan principalmente a bloquear la liberación de hormona en neoplasias secretoras de sustancias endocrinas, entre ellas insulinomas, glucagonomas, VIPomas, tumores carcinoides y hormonas del crecimiento secretadoras de adenomas (que producen acromegalia). Debido a su semivida biológica breve (3 a 6 min), se han hecho esfuerzos sustanciales por producir un análogo de acción más prolongada. Un medicamento de ese tipo, el *octreótido* (SANDOSTATIN), se encuentra disponible en Estados Unidos para terapéutica de tumores carcinoides, glucagonomas, VIPomas y acromegalia. En Europa se distribuye otro agente, el *lanreótido*. Se cuenta con otra forma de octreótido de liberación lenta que se aplica por vía intramuscular cada cuatro semanas (SANDOSTATIN LAR) y es particularmente idóneo para administración por largo tiempo (*véase* cap. 55). El octreótido o el lanreótido controlan satisfactoriamente la secreción excesiva de hormona de crecimiento en casi todos los enfermos y se ha señalado que ambos disminuyen el volumen de los tumores hipofisarios en 33% de los casos. El octreótido también se ha utilizado para reducir la forma minusvalidante de diarrea que en ocasiones sobreviene ante neuropatía del sistema nervioso autónomo de origen diabético. Puesto que el octreótido también puede disminuir el flujo sanguíneo en el tubo digestivo, el fármaco se ha utilizado para tratar varices esofágicas hemorrágicas, úlceras pépticas e hipotensión ortostática posprandial.

Las anormalidades de la vesícula biliar (cálculos y sedimento biliar) aparecen a menudo cuando se utilizan por largo tiempo los análogos de somatostatina, y también aparecen síntomas de vías gastrointestinales. En individuos tratados con octreótido contra la acromegalia se han señalado la aparición de hipoglucemia, hiperglucemia, hipotiroidismo y bocio.

DIAZÓXIDO

Es un derivado de benzotiadiazina antihipertensor y antidiurético, con potentes acciones hipoglucemiantes cuando se administra por vía oral (*véase* cap. 32). La hiperglucemia depende de modo primario de inhibición de la secreción de insulina. El diazóxido interactúa con un canal del K^+, sensible a ATP en la membrana celular β, y evita su cierre o prolonga el tiempo de abertura; este efecto es opuesto al de las sulfonilureas. El fármaco no bloquea la síntesis de insulina y, así, hay acumulación de esta última dentro de la célula β. El diazóxido también posee capacidad limitada para inhibir la utilización periférica de glucosa por los músculos, y para estimular la gluconeogénesis hepática.

El diazóxido (PROGLYCEM) se ha utilizado para tratar pacientes con diversas formas de hipoglucemia. La dosis habitual por vía oral es de 3 a 8 mg/kg/día en adultos y de 8 a 15 mg/kg/día en lactantes y recién nacidos. El fármaco muestra tendencia a causar náuseas y vómitos, por lo que suele proporcionarse en dosis divididas con las comidas. El diazóxido circula en gran parte unido a proteínas plasmáticas y posee una semivida de unas 48 h. De este modo, es necesario conservar al enfermo durante varios días bajo cualquier dosificación antes de valorar el resultado terapéutico.

El diazóxido origina diversos efectos adversos que incluyen retención de sodio y líquidos, hiperuricemia, hipertricosis (particularmente en niños), trombocitopenia y leucopenia, los cuales a veces frenan su empleo. A pesar de los efectos mencionados puede ser muy útil en individuos con insulinomas inoperables y en niños con hiperinsulinismo por nesidioblastosis.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilar-Bryan, L., Nichols, C., Wechsler, S., *et al*. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: A regulator of insulin secretion. *Science*, **1995,** *268*:423–426.

American Diabetes Association. Consensus statement on pharmacologic treatment. *Diabetes Care*, **1999,** *22*:S1–114.

Authier, F., Rachubinski, R.A., Posner, B.I., and Bergeron, J.J. Endosomal proteolysis of insulin by an acidic thiol metalloprotease unrelated to insulin degrading enzyme. *J. Biol. Chem.*, **1994,** *269*:3010–3016.

Beisswenger, P.J., Makita, Z., Curphey, T.J., *et al*. Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. *Diabetes*, **1995,** *44*:824–829.

Buchanan, T.A., Xiang, A.H., Peters, R.K., *et al*. Preservation of pancreatic β-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, **2002,** *51*:2796–2803.

Cefalu, W.T., Skyler, J.S., Kourides, I.A., *et al*. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, **2001,** *134*:203–207.

Chan, S.J., Seino, S., Gruppuso, P.A., Schwartz, R., and Steiner, D.F. A mutation in the B chain coding region is associated with impaired proinsulin conversion in a family with hyperproinsulinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1987,** *84*:2194–2197.

Chiasson, J.L., Josse, R.G., Gomis, R., *et al*. STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*, **2002,** *359*:2072–2077.

Davis, S.N., Butler, P.C., Brown, M., *et al*. The effects of human proinsulin on glucose turnover and intermediary metabolism. *Metabolism*, **1991,** *40*:953–961.

Davis, S.N., Thompson, C.J., Brown, M.D., Home, P.D., and the DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *329*: 977–986.

DCCT Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:381–389.

Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl. J. Med.*, **2002,** *346*:393–403.

DeFronzo, R.A., and Goodman, A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *333*:541–549.

De Meyts, P. The structural basis of insulin and insulin-like growth factor-I receptor binding and negative co-operativity, and its relevance to mitogenic versus metabolic signalling. *Diabetologia*, **1994,** *37*:S135–148.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **2003,** *26*:3160–3167.

Hirsch, I.B. Insulin analogs. *New Engl. J. Med.*, **2005,** *352*:174–183.

Horton, E.S., Clinkingbeard, C., Gatlin, M., *et al*. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2000,** *23*:1660–1665.

Imagawa, A., Hanafusa, T., Miyagawa, J., and Matsuzawa, Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *New Engl. J. Med.*, **2000,** *342*:301–307.

Kahn, C.R., and Roth, J. Berson, Yalow, and the JCI: The agony and the ecstasy. *J. Clin. Invest.*, **2004,** 114:1051–1054.
Kalbag, J.B., Walter, Y.H., Nedelman, J.R., and McLeod, J.F. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care,* **2001,** *24*:73–77.
Malmberg, K., Ryden, L, Efendic, S., *et al*. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at one year. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1995,** *26*:57–65.
McGettrick, A.J., Feener, E.P., and Kahn, C.R. Human IRS-1 polymorphism, G972R, causes IRS-1 to associate with the insulin receptor and inhibit receptor autophosphorylation. *J. Biol. Chem.*, **2005,** *8*:6441–6446.
Meinert, C.L., Knatterud, G.L., Prout, T.E., and Klimt, C.R. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: II. Mortality results. *Diabetes,* **1970,** *19*:789–830.
Philipson, L.H., and Steiner, D.F. Pas de deux or more: the sulfonylurea receptor and K+ channels. *Science,* **1995,** *268*:372–373.
Printz, R.L., Koch, S., Potter, L.R., *et al*. Hexokinase II mRNA and gene structure, regulation by insulin, and evolution. *J. Biol. Chem.*, **1993,** *268*:5209–5219.
Proks, P., Antcliff, J.F., Lippiat, J., *et al*. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004,** *101*:17539–17544.
Skyler, J.S., Cefalu, W.T., Kourides, I.A., *et al*. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: A randomized proof-of concept study. *Lancet,* **2001,** *357*:331–335.
Srikanta, S., Ganda, O.P., Jackson, R.A., *et al*. Type I diabetes mellitus in monozygotic twins: Chronic progressive beta cell dysfunction. *Ann. Intern. Med.*, **1983,** *99*:320–326.
Stumvoll, M., Nurjhan, N., Perriello, G., Dailey, G., and Gerich, J.E. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *333*:550–554.
Temple, R.C., Carrington, C.A., Luzio, S.D., *et al*. Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet,* **1989,** *1*:293–295.
Todd, J.A., Bell, J.F., and McDevitt, H.O. HLA-DQβ gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature,* **1987,** *329*:599–604.
Torgerson, J.S., Hauptman, J., Boldrin, M.N., and Sjostrom, L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care,* **2004,** *27*:155–161.
U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet,* **1998a,** *352*:837–853.
U.K. Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet,* **1998b,** *352*:854–865.
van Den Berghe, G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J. Clin. Invest.*, **2004,** *114*:1187–1195.
Van Den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., *et al*. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *345*:1359–1367.
van den Ouwenland, J.M., Lemkes, H.H., Ruitenbeek, W., *et al*. Mutation in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet.*, **1992,** *1*:368–371.
Verge, C.F., Gianani, R., Kawasaki, E., *et al*. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA-512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes,* **1996,** *45*:926–933.
Zhou, G., Myers, R., Li, Y., *et al*. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.*, **2001,** *108*:1167–1174.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Amos, A.F., McCarty, D.J., and Zimmet, P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.*, **1997,** *14*:S1–85.
Bailey, C.J. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care,* **1992,** *15*:755–772.
Brownlee, M. The pathological implications of protein glycation. *Clin. Invest. Med.*, **1995,** *18*:275–281.
Cryer, P.E. Hypoglycemia begets hypoglycemia in IDDM. *Diabetes,* **1993,** *42*:1691–1693.
Davies, M.J., and Lawrence, I.G. DIGAMI (diabetes mellitus, insulin glucose infusion in acute myocardial infarction): Theory and practice. *Diabetes Obes. Metab.*, **2002,** *4*:289–295.
Duckworth, W.C. Insulin degradation: Mechanisms, products, and significance. *Endocr. Rev.*, **1988,** *9*:319–345.
Florez, J.C., Hirschhorn, J., and Altshuler, D. The inherited basis of diabetes mellitus: Implications for the genetic analysis of complex traits. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **2003,** *4*:257–291.
Foster, D.W. Banting lecture 1984. From glycogen to ketones—and back. *Diabetes,* **1984,** *33*:1188–1199.
Frank, R.N. The aldose reductase controversy. *Diabetes,* **1994,** *43*:169–172.
Granner, D.K. Hormones of the pancreas and gastrointestinal tract. In, *Harper's Biochemistry,* 25th ed. (Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., and Rodwell, V.W., eds.) Appleton & Lange, Stamford, CT, **2000,** pp. 610–626.
Hattersley, A.T. Maturity-onset diabetes of the young: Clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.*, **1998,** *15*:15–24.
Havel, P.J. Update on adipocyte hormones: Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes,* **2004,** *53*:S143–151.
Jacober, S.J., and Sowers, J.R. An update on the perioperative management of diabetes. *Arch. Intern. Med.*, **1999;** *159*:2405–2411.
Leahy, J.L. Natural history of β-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care,* **1990,** *13*:992–1010.
LeRoith, D., Taylor, S.I., and Olefsky, J.M. (eds.). *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text,* 2d ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2000.**
Matchinsky, F.M. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes*, **1996,** *45*:223–241.
Mayo, K.E., Miller, L.J., Bataille, D., *et al*. International Union of Pharmacology: The glucagon receptor family. *Pharmacol. Rev.*, **2003,** *55*:167–194.
McMillan, D.E. Development of vascular complications in diabetes. *Vasc. Med.*, **1997,** *2*:132–142.
Meivar-Levy, I., and Ferber, S. New organs from our own tissues: Liver-to-pancreas transdifferentiation. *Trends Endocrinol. Metab.,* **2003,** *14*:460–466.
Nakae, J., Kido, Y., and Accili, D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocr. Rev.*, **2001,** *22*:818–835.
O'Brien, R.M., and Granner, D.K. The regulation of gene expression by insulin. *Physiol. Rev.*, **1996,** *76*:1109–1161.
Printz, R.L., Magnuson, M.A., and Granner, D.K. Mammalian glucokinase. *Annu. Rev. Nutr.*, **1993,** *13*:463–496.
Robertson R.P. Islet transplantation as a treatment for diabetes: A work in progress. *New Engl. J. Med.*, **2004,** *350*:694–705.
Ruderman, N., and Prentki, M. AMP kinase and malonyl-CoA: Targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Rev. Drug Discov.*, **2004,** *3*:340–351.
Scheen, A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin–angiotensin system. *Drugs,* **2004,** *64*:2537–2565.
Shepherd, P.R., and Kahn, B.B. Glucose transporters and insulin action: Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:248–256.
Steiner, D.F., Rouille, Y., Gong, Q., *et al*. The role of prohormone convertases in insulin biosynthesis: Evidence for inherited defects in their action in man and experimental animals. *Diabetes Metab.*, **1996,** 22:94–104.
Sutherland, D.E., Gruessner, A., and Herin, B.J. Beta-cell replacement therapy (pancreas and islet transplantation) for the treatment of diabetes mellitus: An integrated approach. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **2004,** *33*:135–148.
Virkamäki, A., Ueki, K., and Kahn, C.R. Protein–protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, **1999,** *103*:931–943.
White, M.F. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **2002,** *283*:E413–422.

CAPÍTULO 61

AGENTES QUE MODIFICAN LA HOMEOSTASIA DE IONES MINERALES Y EL RECAMBIO DE HUESO

Peter A. Friedman

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA HOMEOSTASIA DE MINERALES Y DEL METABOLISMO DE HUESOS

Calcio

Ca^{2+} es la forma ionizada del calcio elemental y es esencial para el componente cálcico de la corriente a través de membranas excitables, la fusión y liberación de vesículas de almacenamiento y la contracción muscular. El Ca^{2+} intracelular también actúa a nivel submicromolar como un segundo mensajero de importancia decisiva (*véase* cap. 1). En el líquido extracelular, las concentraciones milimolares de calcio estimulan la coagulación de la sangre (fig. 61-3) (*véase* más adelante en este capítulo) y también intervienen en la formación y el remodelado continuo del esqueleto.

El calcio ionizado posee la forma de una esfera de coordinación adaptable que facilita su unión a los contornos geométricos irregulares de las proteínas. La capacidad de un ion para unir en forma cruzada dos proteínas, se basa en un índice altísimo de coordinación que rige el número de pares electrónicos que se forman, y en términos generales, es de seis a ocho respecto al calcio ionizado. A diferencia de los enlaces disulfuro o de azúcar-péptido, el de calcio es fácilmente reversible. El enlace de proteínas estructurales en la matriz de hueso se intensifica gracias a la concentración extracelular relativamente grande de calcio.

En un medio de milimoles de calcio extracelular, el ion de calcio intracelular libre persiste en nivel bajo, aproximadamente de 100 nM en células en su estado basal, por salida activa mediada por las trifosfatasas de adenosina (*adenosine triphosphatases*, ATPasas) de calcio y por intercambio de sodio/calcio ionizados. En consecuencia, los cambios en el calcio citosólico ionizado (liberado de los depósitos intracelulares o que penetra *a través de* los conductos de calcio de la membrana) modulan los sitios efectores, a menudo al interactuar con la calmodulina, una proteína ligadora de Ca^{2+}. La rápida cinética de asociación/disociación del calcio y la afinidad y selectividad relativamente grandes de los dominios de unión de este mineral permiten la regulación eficaz del mismo en límites de 100 nM a 1 μM.

Las mujeres y los varones adultos sanos poseen en promedio 1 000 y 1 300 g de calcio, respectivamente, del cual más del 99% está en huesos y dientes. El calcio constituye el principal catión bivalente extracelular. A pesar de ser pequeña la cantidad absoluta del mineral en líquidos extracelulares, dicha fracción es regulada con enorme exactitud dentro de límites estrechos. En adultos humanos la concentración normal de calcio sérico va de 8.5 a 10.4 mg/100 ml (4.25 a 5.2 meq/L, 2.1 a 2.6 mM) e incluye tres formas químicas diferentes: ionizado (50%), ligado a proteína (40%), y como parte de complejos (10%). Por todo lo expuesto, la concentración plasmática total de calcio es de 2.54 mM, aproximadamente, en tanto que la concentración del calcio ionizado en plasma humano es de 1.2 mM, en promedio.

En la figura 61-1 se señalan de manera esquemática los diversos fondos comunes de calcio. Sólo el calcio difusible, es decir, el ionizado y en complejos, cruza las membranas celulares. Del calcio sérico ligado a proteínas plasmáticas, la albúmina comprende, en promedio, 90%. Porcentajes menores están ligados, aunque con mayor afinidad, a globulinas β, α_2, α_1 y γ. El 10% restante del calcio sérico está en forma de complejos en pares iónicos con pequeños aniones polivalentes, principalmente fosfato y citrato. La magnitud de la formación de los complejos depende de pH del ambiente y las concentraciones de calcio ionizado, y de aniones en complejos. Como componente de importancia fisiológica es precisamente el calcio ionizado (Ca^{2+}) el que ejerce efectos biológicos, y cuando se perturba su concentración, produce los signos y síntomas característicos de hipocalcemia o hipercalcemia.

Es posible interpretar la concentración plasmática total de calcio solamente después de corrección de la concentración de proteínas plasmáticas. Cabe esperar que un cambio en la

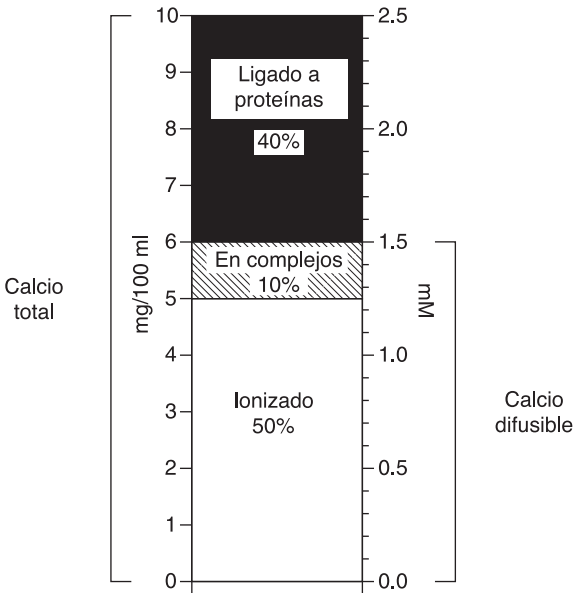


Figura 61-1. ***"Fondos comunes" de calcio en el suero.*** Las concentraciones se expresan en mg/100 ml en el eje izquierdo y en mM en el derecho. La concentración sérica total de calcio es de 10 mg/100 ml o 2.5 mM dividida en los tres "acervos": el calcio ligado a proteína (40%), el que está en complejos con aniones pequeños (10%), y la forma ionizada (50%). Los acervos en complejos y ionizado representan las formas difusibles del mineral.

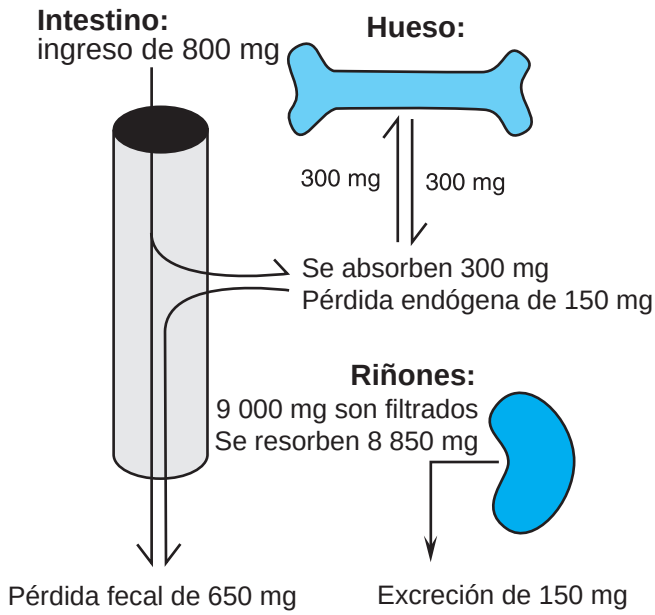


Figura 61-2. ***Esquema del recambio diario de calcio en todo el cuerpo. (Con permiso de Yanagawa y Lee, 1992.)***

concentración de albúmina plasmática de 1.0 g/100 ml respecto a la cifra normal de 4.0 g/100 ml altere la concentración de calcio total aproximadamente 0.8 mg/100 mililitros.

La concentración extracelular del calcio ionizado es controlada estrictamente por hormonas que regulan su penetración por los intestinos y su salida por los riñones; cuando es necesario, las mismas hormonas regulan el "suministro temporal" desde el gran depósito del esqueleto.

Depósitos de calcio. El esqueleto contiene 99% del total de calcio corporal en la forma cristalina, que se asemeja al mineral hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]; en la trama cristalina también están otros iones, *verbigracia*, los de sodio, potasio, magnesio y flúor. El contenido del calcio en equilibrio dinámico (estado estable) en el hueso refleja el efecto neto de la resorción y la formación de dicho tejido, junto con aspectos de la remodelación ósea (*véase* más adelante en este capítulo). Además, un fondo común lábil del calcio óseo muestra intercambio fácil con el del líquido intersticial. El intercambio en cuestión es modulado por hormonas, vitaminas, fármacos y otros factores, que modifican directamente el recambio de hueso o que influyen en el nivel de calcio ionizado en el líquido intersticial.

Absorción y excreción de calcio. En Estados Unidos, en promedio, 75% del calcio de la ingesta alimenticia proviene de la leche y de los productos lácteos. La cifra adecuada de ingreso del mineral es de 1 300 mg/día en adolescentes y 1 000 mg/día en adultos. Después de los 50 años, la ingesta adecuada es de 1 200 mg/día, cifra que contrasta con la mediana de ingreso de calcio para niños y niñas de nueve años de vida y mayores, que es de 865 y 625 mg, respectivamente, y una mediana diaria de ingreso de calcio de 517 mg para mujeres después de 50 años.

La figura 61-2 ilustra los componentes del recambio de calcio diario en todo el cuerpo. El mineral penetra en el organismo sólo a través de los intestinos. En la porción proximal del duodeno se produce el *transporte activo que depende de vitamina D* (*véase* más adelante en este capítulo), en tanto que la *difusión facilitada* en todo el intestino delgado explica la mayor parte de la captación de calcio total. La captación mencionada es "antagonizada" por una pérdida obligada diaria de calcio por intestinos de unos 150 mg/día, que refleja el mineral contenido en las secreciones de mucosas y bilis, y de células intestinales en etapa de esfacelo.

La eficiencia de la absorción de calcio por intestinos guarda relación inversa con el ingreso del mineral; sobre tales bases, la alimentación con poco calcio origina un incremento compensatorio en la absorción fraccionada, lo cual en parte depende de la activación de vitamina D. En personas mayores y ancianos tal respuesta es mucho menos intensa. Los estados patológicos que se acompañan de esteatorrea, diarrea o malabsorción crónica estimulan la pérdida de calcio por las heces, en tanto que fármacos como los *glucocorticoides* y la *fenilhidantoína* aminoran el transporte de dicho mineral en los intestinos.

La excreción de calcio por orina es la diferencia neta entre la cantidad filtrada en el glomérulo y la cantidad de ese mineral que se resorbe. En promedio unos 9 g de calcio son filtrados todos los días. La resorción tubular es muy eficiente y más de 98% del calcio filtrado vuelve a la circulación. La eficiencia de la resorción es regulada firmemente por la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), pero también en ella influyen el sodio filtrado, la presencia de aniones que no se resorben y los agentes diuréticos (*véase* cap. 28). El ingreso de sodio, y en consecuencia, la excreción de este mineral, guarda un vínculo directo con

la excreción de calcio por orina. Los diuréticos que actúan en la rama ascendente del asa de Henle (como la *furosemida*) intensifican la excreción de calcio. A diferencia de ello, los *diuréticos tiazídicos* desacoplan la relación entre la excreción de sodio y calcio al aumentar la excreción de sodio, pero disminuyen la de calcio (Friedman y Bushinsky, 1999). Las proteínas de los alimentos guardan relación directa con la excreción de calcio por orina, y ello quizá se deba al efecto de los aminoácidos que poseen azufre en la función tubular renal.

Fosfato

Además de su participación como constituyente dinámico del metabolismo intermediario y energético y como regulador fundamental de la actividad enzimática cuando es transferido por las proteincinasas desde trifosfato de adenosina (ATP) a los residuos fosforilables serina, treonina y tirosina, el fosfato es un componente esencial de todos los tejidos corporales y está presente en plasma, líquido extracelular, fosfolípidos de la membrana celular, líquido intracelular, colágeno y tejido óseo. Más de 80% del total de fósforo corporal está en los huesos, y en promedio, 15%, en partes blandas.

Desde el punto de vista biológico el fósforo (*phosphorus*, P) existe en formas orgánica e inorgánica. La primera comprende fosfolípidos y diversos ésteres orgánicos. En el líquido extracelular, la mayor parte del fósforo aparece en la forma de fosfato inorgánico, NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4; la proporción entre el fosfato disódico/fosfato monosódico cuando el pH es de 7.40 es de 4:1, de modo que el fosfato plasmático tiene una valencia intermedia de 1.8. El fosfato, por su concentración relativamente pequeña en líquido extracelular, hace una aportación pequeña a la capacidad de amortiguamiento. El nivel "agregado" del fosfato inorgánico (*inorganic phosphate*, P_i) modifica las concentraciones hísticas de calcio ionizado e interviene importantemente en la excreción de hidrogeniones por riñones. En el interior del hueso el fosfato está unido en complejos con el calcio en la forma de hidroxiapatitas, que siguen la fórmula general $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, y en la forma de fosfato de calcio.

Absorción, distribución y excreción. El fosfato es absorbido desde las vías gastrointestinales y secretado en cantidades pequeñas al interior de las mismas. Es un componente muy difundido presente en muchos alimentos corrientes; por esa razón, la alimentación inadecuada rara vez causa merma de fosfato. El transporte del ion desde el interior del intestino es un proceso activo que depende de energía y es regulado por factores como la vitamina D que estimula su absorción. En los adultos, en promedio, 66% del fosfato ingerido se absorbe y excreta casi totalmente en la orina. En los niños en crecimiento el balance de fosfato es positivo y sus concentraciones plasmáticas son mayores que las de los adultos.

La excreción de fosfatos en la orina representa la diferencia entre la cantidad filtrada y la resorbida. Más de 90% del fosfato plasmático es filtrado libremente en el glomérulo y 80% se resorbe de manera activa predominantemente en el segmento inicial de la porción proximal del túbulo contorneado, pero también en el túbulo recto proximal *(pars recta)*. La absorción de fosfato por riñones es regulada por hormonas diversas y otros factores, y de ellos los más importantes son PTH y el fosfato de alimentos, y en segundo término, el volumen extracelular y el estado acidobásico. La deficiencia de fosfato en los alimentos "plusregula" (incrementa la cantidad) los transportadores de fosfato de riñones y disminuye su excreción, en tanto que la dieta con gran cantidad de fosfato incrementa la excreción de los mismos; dichos cambios son independientes de cualquier efecto en P_i, Ca^{2+} o PTH en plasma. PTH aumenta la excreción de fosfato por orina al bloquear la absorción de este compuesto. La expansión del volumen plasmático incrementa la excreción de fosfato por orina. Los efectos de la vitamina D y sus metabolitos en el fosfato presente en el túbulo proximal son pequeños, en el mejor de los casos.

Participación del fosfato en la acidificación de la orina. A pesar de que la concentración y la capacidad amortiguadora del fosfato en líquido extracelular son pequeñas, dicho compuesto es concentrado progresivamente en el túbulo renal y así constituye el sistema más abundante de amortiguamiento en la porción distal del túbulo y en la nefrona terminal. El intercambio de iones hidrógeno y sodio en la orina tubular transforma al fosfato disódico monohidrogenado (Na_2HPO_4) en fosfato monosódico dihidrogenado (NaH_2PO_4) que permite la excreción de grandes cantidades de ácido sin disminuir el pH de la orina hasta un grado que bloquee el transporte de hidrogeniones.

Acciones del ion fosfato. Si se introducen en las vías gastrointestinales después de ingestión o por enema grandes cantidades de fosfato, ello tendrá una acción catártica. Sobre tal base se utilizan las sales de fosfato como laxantes leves (*véase* cap. 37). Si por vía endovenosa o por la boca se introducen cantidades excesivas de las sales de fosfato, pueden disminuir la concentración de calcio ionizado en la circulación e inducir la precipitación de fosfato de calcio en partes blandas.

FISIOLOGÍA DEL CALCIO Y REGULACIÓN DE FOSFATO

Diversas hormonas interactúan para regular los iones de calcio y fosfato. La más importante es la hormona paratiroidea (PTH) y el 1,25-dihidroxivitamina D *(calcitriol)*, que regula la homeostasia de minerales al actuar en riñones, intestinos y hueso (fig. 61-3).

Hormona paratiroidea (PTH)

Se trata de un polipéptido que interviene en la regulación del calcio ionizado plasmático al modificar la resorción/formación de hueso, la excreción/resorción de calcio por riñones y la síntesis de calcitriol (y con ello la absorción de calcio ionizado por vías gastrointestinales).

Historia. Sir Richard Owen, cuidador del Museo Británico de Historia Natural, describió las glándulas paratiroides en 1852 mientras disecaba un rinoceronte que había muerto en el zoológico de Londres. Se atribuye a Sandstrom el crédito de haber descubierto las paratiroides humanas, y él era un estudiante sueco de medicina cuando publicó en 1890 su descripción anatómica. En 1891, von Recklinhausen notificó una nueva enfermedad de huesos que él llamó "osteítis fibrosa quística", y que Askanazy describió en una persona con un tumor paratiroideo en 1904. Gley más tarde descubrió de nuevo las glándulas y precisó los efectos al ser extirpadas junto con el tiroides. Vassale y Generali después extir-

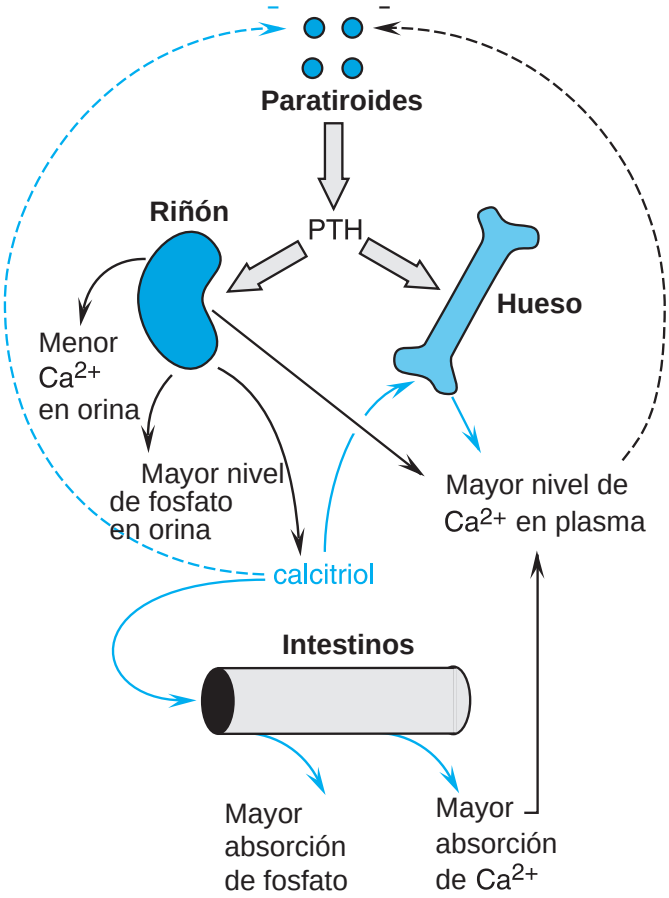


Figura 61-3. ***Homeostasia del calcio y su regulación por hormona paratiroidea (PTH) y por la 1,25-dihidroxivitamina D.*** La hormona mencionada posee efectos estimulantes en el hueso y los riñones, que incluyen la estimulación de la actividad de 1α-hidroxilasa en las mitocondrias renales, lo cual hace que aumente la producción de 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol) a partir del 25-hidroxicolecalciferol, el metabolito monohidroxilado de vitamina D (*véase* fig. 61-6). El calcitriol es el metabolito biológicamente activo de la vitamina D. Las líneas continuas señalan un efecto positivo y las de guiones, retroalimentación negativa.

paron satisfactoriamente sólo las paratiroides y advirtieron que surgían tetania, convulsiones y muerte rápidamente, salvo que se administrara calcio en el posoperatorio.

MacCallum y Voegtlin observaron originalmente el efecto de la extirpación de las paratiroides en el nivel de calcio ionizado plasmático. Se identificó inmediatamente la relación de la concentración baja de dicho mineral en plasma, con los síntomas, y se comenzó a plantear una imagen integral de la función paratiroidea. Los extractos glandulares activos aplacaron la tetania hipocalcémica en animales a los que se habían extirpado las paratiroides, e incrementaron el nivel de calcio plasmático en animales normales. Por primera vez se identificó la relación de anormalidades clínicas con hiperfunción de las paratiroides.

Los investigadores estadounidenses e ingleses utilizaron métodos fisiológicos para explorar la función de las paratiroides, en tanto que los patólogos alemanes y austriacos vincularon los cambios esqueléticos de la osteítis fibrosa quística con la presencia de tumores paratiroideos; los dos tipos de investigaciones distintas por fin llegaron a la misma conclusión. Gran parte de la historia de las paratiroides ha sido narrada por Carney (1996).

Propiedades químicas. Las moléculas de hormona paratiroidea de humanos, bovinos y porcinos incluyen cadenas de polipéptidos únicos de 84 aminoácidos con masas moleculares de unos 9 500 daltones. La actividad biológica se vincula con la porción de la terminación N del péptido; se necesitan los residuos 1 a 27 para la unión óptima al receptor de PTH y a la actividad hormonal. Los derivados que no poseen el primero o el segundo residuo se ligan a los receptores de PTH pero no activan las vías de señales de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico ni trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3)−Ca^{2+}. El fragmento de PTH que no posee los primeros seis aminoácidos es el que inhibe la acción de la hormona paratiroidea.

Síntesis, secreción e inmunocuantificación. La PTH es sintetizada en la forma de un producto de "traducción" o "traslación" de 115 aminoácidos llamado *hormona preproparatiroidea*. Este péptido monocatenario es transformado en hormona proparatiroidea por la separación de 25 residuos de las terminaciones amino en la forma de un péptido, y es transferido a los espacios intracisternales del retículo endoplásmico. Como paso siguiente la hormona proparatiroidea se desplaza al complejo de Golgi, sitio en que es transformada en PTH por separación de seis aminoácidos. La PTH(1-84) permanece dentro de los gránulos de secreción hasta que pasa a la circulación. Las hormonas preproparatiroidea y proparatiroidea no aparecen en el plasma. Se han hecho revisiones de la síntesis y el procesamiento de la PTH (Jüppner *et al*., 2001).

Un producto proteolítico importante de la hormona paratiroidea es la fracción que tiene los residuos 7-84 de la misma. Los fragmentos recién mencionados (7-84) y otros amino truncados de la hormona se acumulan en grado significativo durante la insuficiencia renal, en parte porque son eliminados de la circulación predominantemente por los riñones, en tanto que la hormona PTH intacta también es eliminada por mecanismos extrarrenales. En vez de desplazar competitivamente la fracción 1-84, ésta puede inhibir el receptor de PTH al "internalizarlo" desde la membrana plasmática por un mecanismo citoespecífico (Sneddon *et al*., 2003).

En periodos de hipocalcemia se secreta una mayor cantidad de hormona paratifoidea, y una cantidad menor es hidrolizada. En dicha situación aumenta la liberación del fragmento 7-84. En casos de hipocalcemia duradera también aumenta la síntesis de PTH, y la glándula se hipertrofia.

La fracción 1-84 de PTH tiene una semivida en plasma de 2 a 5 min; la captación por parte del hígado y el riñón explica, en promedio, 90% de su eliminación. Como se destaca, el metabolismo de PTH genera fragmentos menores (p. ej., [7-84] de PTH) que también circulan en la sangre y que se miden por técnicas inmunorradiométricas corrientes (*immunoradiometric assays*, IRMA) que utilizan dos anticuerpos monoclonales, uno dirigido hacia la terminación amino pero no exactamente en ella y el otro también dirigido hacia la porción de la terminación carboxilo de la hormona. Los grandes fragmentos de la terminación amino como el 7-84 de PTH, también reaccionan con los anticuerpos preparados contra la hormona intacta y se miden por IRMA estándar. En consecuencia, se han creado mediciones de PTH de la segunda generación que diferencian entre PTH(1-84) o PTH completo y PTH "intacto" (PTH[1-84] y PTH[7-84]). La posibilidad de medir separadamente PTH integral respecto de los grandes fragmentos truncados en la terminación amino de PTH, ha mejorado la precisión de los datos de estudios de laboratorio sobre el estado de las paratiroides y huesos en personas con insuficiencia renal (Monier-Faugere *et al*., 2001).

Acciones fisiológicas. La función primaria de la hormona paratiroidea es conservar la concentración constante de

calcio ionizado, en el líquido extracelular. Los fenómenos principales regulados son la absorción de dicho mineral por riñones y la movilización del calcio de huesos (fig. 61-3). La hormona en cuestión también modifica muy diversos tejidos efectores no clásicos que incluyen cartílago, músculo de fibra lisa en vasos, placenta, hígado, islotes pancreáticos, encéfalo, fibroblastos de piel y linfocitos (Tian *et al*., 1993; Urena *et al*., 1993). Las acciones de la hormona paratiroidea en los tejidos "destinatarios" son mediadas por al menos dos receptores. El receptor 1 de PTH (PTH1R o receptor de PTH/PTHrP) también se liga a una proteína similar a PTH (*PTH-related protein*, PTHrP) y el receptor de PTH-2, que aparece en tejidos de vasos, encéfalo, páncreas y placenta, se liga únicamente a PTH. Los dos receptores son acoplables a proteína G, y por ello, pueden acoplarse a G_s y G_q por un mecanismo citoespecífico; de este modo, las células pueden presentar un tipo de respuesta, el otro, o ambos. También hay datos de que PTH activa la fosfolipasa D a través de la vía de $G_{12/13}$-RhoA (Singh *et al*., 2005). El tercer receptor, llamado CPTH, interactúa con formas de PTH que muestran una región en la terminación amino truncada, pero que contienen gran parte de los elementos de la terminación carboxilo.

Regulación de la secreción. El calcio ionizado plasmático constituye el principal factor que regula la secreción de hormona paratiroidea. Al disminuir la concentración de dicho mineral aumenta la secreción de la hormona. La hipocalcemia sostenida induce la hipertrofia y la hiperplasia de las paratiroides. Por lo contrario, si es grande la concentración de calcio, disminuye la secreción de la hormona. Los estudios de células paratiroideas en cultivo indican que las concentraciones bajas de calcio estimulan el transporte de aminoácidos, la síntesis de ácidos nucleicos y proteína, el crecimiento citoplásmico y la secreción de PTH, en tanto que las concentraciones altas la suprimen. Por consiguiente, el propio calcio al parecer regula el crecimiento de la glándula paratiroides, y también la síntesis y la secreción de la hormona.

Los cambios en el calcio plasmático regulan la secreción de PTH por parte del receptor que "capta" calcio (*calcium-sensing receptor*, CaSR) y que está en la membrana plasmática de las células paratiroideas (Brown y MacLeod, 2001). CaSR son receptores acoplados a proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) que se acopla con G_q-fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC) y G_i. La ocupación de CaSR por iones de calcio inhibe la secreción de hormona paratiroidea, en tanto que la menor ocupación de CaSR estimula la secreción hormonal. De ese modo, la concentración extracelular de calcio es controlada por un sistema clásico de retroalimentación negativa, cuyo componente aferente es sensible a la actividad de calcio en el entorno, y cuyo componente eferente libera hormona paratiroidea. La hipercalcemia, al actuar *a través de* CaSR, disminuye el contenido de AMP cíclico intracelular y la actividad de proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC), en tanto que la hipocalcemia activa la proteincinasa C. Sin embargo, no se ha identificado el vínculo exacto entre tales cambios y las alteraciones en la secreción de PTH. Otros agentes que incrementan los niveles de AMP cíclico en células paratiroideas como los agonistas del receptor adrenérgico β y la *dopamina*, también aumentan la secreción de la hormona, pero es mucho menor la magnitud de tal respuesta que la que surge con la hipocalcemia. El metabolito activo de vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) suprime directamente la expresión génica de PTH. Al parecer no existe relación entre las concentraciones fisiológicas de fosfatasa extracelular y la secreción de PTH, excepto en la medida en que los cambios en la concentración de fosfato alteran el nivel de calcio circulante. La hipermagnesemia o la hipomagnesemia profundas inhiben la secreción de hormona paratiroidea.

Efectos en hueso. La hormona paratiroidea intensifica la resorción de hueso y con ello incrementa la llegada de calcio al líquido extracelular. El proceso en cuestión incluye la liberación de los componentes orgánico y mineral de la matriz (véase más adelante en este capítulo). La célula del esqueleto que al parecer recibe la acción de PTH es el osteoblasto, aunque son escasas las pruebas de la presencia de receptores de la hormona en osteoblastos de mamíferos (Manen *et al.*, 1998). La PTH también recluta precursores de osteoclastos para formar nuevas unidades de remodelación ósea (*véase* más adelante en este capítulo). Los incrementos sostenidos en el nivel de PTH circulante originan los característicos cambios histológicos en el hueso, que incluyen un incremento en la prevalencia de sitios de resorción osteoclástica, y en la proporción de superficie ósea que está cubierta de matriz no mineralizada (Martin y Ng, 1994).

Los efectos directos de PTH en los osteoblastos *in vitro* por lo común son inhibidores, e incluyen la menor formación de colágeno de tipo I, fosfatasa alcalina y osteocalcina. Sin embargo, la respuesta de la hormona *in vivo* refleja no sólo su acción en células individuales sino también el número total mayor de osteoblastos activos, por el surgimiento de nuevas unidades de remodelación. Por lo comentado, en realidad pueden aumentar los niveles plasmáticos de osteocalcina y actividad de fosfatasa alcalina. Ningún modelo simple explica del todo las bases moleculares de los efectos de PTH en hueso. La PTH estimula la producción de AMP cíclico en osteoblastos, pero también hay pruebas de que el calcio intracelular media algunas de las acciones de la hormona paratiroidea.

Efectos en riñones. En los riñones, la PTH intensifica la eficiencia de la resorción de calcio ionizado, inhibe la resorción tubular de fosfato y estimula la conversión de vitamina D en su forma biológicamente activa, calcitriol (fig. 61-3; *véase* más adelante en este capítulo). Como consecuencia hay una retención ávida de los iones de calcio filtrados y su concentración aumenta en plasma, en tanto que se excreta fosfato y con ello disminuye su concentración en dicho líquido. El calcitriol recién sintetizado interactúa con receptores de alta afinidad específicos en los intestinos, para mejorar la eficiencia de la absorción de calcio en dicho órgano, y con ello incrementa la concentración plasmática de dicho mineral.

Calcio. La hormona paratiroidea incrementa la resorción tubular de calcio y concomitantemente disminuye la excreción del mineral por orina. El efecto surge en porciones distales de la nefrona (Friedman, 1999); dicha acción, junto con la movilización de calcio desde el hueso y una mayor absorción desde el intestino, incrementan la concentración del mineral en plasma. Finalmente la mayor filtración de calcio por el glomérulo supera el efecto estimulante de PTH en la resorción tubular y aparece hipercalciuria. Por el contrario, la disminución del nivel de PTH en suero disminuye la resorción de calcio por túbulos y con ello

incrementa la excreción del mineral por orina. Cuando la concentración de calcio plasmático disminuye a menos de 7 mg/100 ml (1.75 mM), disminuye su excreción, porque la carga filtrada del mineral llega a un punto en que dicho catión es resorbido casi completamente, a pesar de haber una menor capacidad tubular.

Fosfato. La hormona paratiroidea intensifica la excreción de fosfato inorgánico por los riñones al disminuir su resorción. Tal acción es mediada por la "recuperación" de la proteína de Na-P_1 en el interior de la membrana (cara luminal) y no por un efecto en su actividad. Por tal razón, típicamente los sujetos con hipertiroidismo primario tienen una pequeña resorción de fosfato en los túbulos.

Al parecer el AMP cíclico media los efectos de PTH en la resorción de fosfato en el túbulo proximal. La adenililciclasa sensible a PTH está en la corteza de los riñones y el cAMP sintetizado en reacción a la hormona modifica los mecanismos de transporte tubular. Parte del cAMP sintetizado en ese sitio, llamado nefrógeno, es expulsado por la orina; su medición por orina se utiliza como un índice "indirecto" de la actividad paratiroidea y de reactividad de los riñones.

Otros iones. La PTH disminuye la excreción de magnesio por los riñones, efecto que refleja el resultado neto de una mayor resorción de dicho mineral por esos órganos y una mayor movilización del ion desde los huesos (Quamme, 1997). La PTH intensifica la excreción de agua, aminoácidos, citrato, potasio, bicarbonato, iones de sodio, cloro y sulfato, en tanto que disminuye la excreción de ion hidrógeno.

Síntesis de calcitriol. La etapa final en la activación de vitamina D hasta la forma de calcitriol se produce en la porción proximal de los túbulos renales. Tres reguladores primarios gobiernan la actividad de 1α-hidroxilasa de 25-hidroxivitamina D_3 que cataliza tal fase: P_i, PTH y calcio ionizado (*véase* más adelante en este capítulo). La disminución del fosfato circulante o del contenido del mismo en los tejidos hace que aumente rápidamente la producción de calcitriol, en tanto que la suprimen la hiperfosfatemia o la hipercalcemia. La hormona paratiroidea estimula potentemente la síntesis de calcitriol; de este modo, cuando la hipocalcemia hace que aumente la concentración de PTH, la disminución de P_i circulante (que depende de PTH) y un efecto más directo de la hormona en la 1α-hidroxilasa, hacen que se incrementen las concentraciones circulantes de calcitriol.

Regulación integrada de la concentración de calcio extracelular por acción de PTH. Incluso las disminuciones pequeñas del nivel sérico de calcio ionizado estimulan la secreción de PTH. En lo que se refiere a la regulación minuto a minuto del calcio, los ajustes en la biotransformación del mineral por riñones bastan en grado más que suficiente para conservar la homeostasia del calcio plasmático. En el caso de la hipocalcemia más duradera, hay inducción de la 1α-hidroxilasa de riñones, que intensifica la síntesis y la liberación de calcitriol, lo cual estimula de manera directa la absorción de calcio por intestinos (fig. 61-3). Además, también se estimula la llegada de calcio desde el hueso y su paso al líquido extracelular. En casos de hipocalcemia duradera e intensa, se activan nuevas unidades de remodelación ósea que restauran las concentraciones de calcio circulante, aunque a expensas de la integridad del esqueleto.

Cuando aumenta la actividad del calcio plasmático queda suprimida la secreción de PTH y disminuye la resorción del calcio por túbulos. La disminución en el nivel circulante de PTH estimula la conservación de fosfato por riñones, y la disminución de PTH y el incremento del fosfato aminoran la producción de calcitriol y, como consecuencia, disminuyen la absorción de calcio por intestino. Por último, queda suprimida la remodelación del hueso. Estos hechos fisiológicos integrados aseguran una respuesta coherente a las oscilaciones positivas o negativas de las concentraciones de calcio plasmático. En seres humanos, no se ha definido la importancia de otras hormonas como la calcitonina en el esquema mencionado, aunque es probable que ellas modulen el eje calcio-paratiroides-vitamina D, y no constituyan reguladores primarios.

Vitamina D

Por costumbre se consideraba a la vitamina D como un factor permisivo en el metabolismo del calcio, porque se pensaba que permitía la absorción eficiente del calcio de los alimentos y también la expresión completa de las acciones de la hormona paratiroidea. Sabemos ahora que la vitamina en cuestión tiene una participación más activa en la homeostasia del calcio. La vitamina D en realidad es una hormona y no una vitamina; es sintetizada en los mamíferos y en circunstancias ideales quizá no sea necesaria la de los alimentos. Los receptores de la forma activada de la vitamina se expresan en muchas células que no participan en la homeostasia del calcio, incluidas las hematopoyéticas, los linfocitos, las células epidérmicas, los islotes pancreáticos, músculo y neuronas.

Historia. Vitamina D es el nombre que se aplicó a dos sustancias liposolubles similares, *colecalciferol* y *ergocalciferol* (fig. 61-4) que comparten la capacidad de evitar o curar el raquitismo. Antes de descubrir la vitamina, un elevado porcentaje de niños que vivían en urbes en zonas templadas presentaban raquitismo. Algunos investigadores pensaron que la enfermedad provenía de la falta de aire fresco y luz solar, en tanto que otros afirmaban que intervenía un factor de la alimentación. Mellanby y Huldschinsky demostraron que las dos nociones eran correctas; la adición de aceite de hígado de bacalao a la dieta o la exposición a la luz solar evitaban o curaban la enfermedad. En 1924 se observó que la radiación de raciones de alimentos animales con luz ultravioleta también era eficaz para curar el raquitismo, igual que la radiación de todo el animal. Tales observaciones permitieron dilucidar las estructuras del colecalciferol y el ergocalciferol y que al final se descubriera que ambos compuestos necesitan que el organismo los siga "procesando" para que se activen. El descubrimiento de la activación por parte del metabolismo es atribuible más bien a los estudios realizados en los laboratorios de DeLuca (DeLuca y Schnoes, 1976) y Kodicek (Mason *et al*., 1974).

Propiedades químicas y distribución. La radiación de varios esteroles de animales y vegetales con luz ultravioleta logra su conversión a compuestos que poseen actividad de vitamina D. La principal provitamina que aparece en tejidos animales es el 7-deshidrocolesterol, sintetizado en la piel. La exposición de la piel a la luz solar transforma dicha forma de colesterol en colecalciferol (vitamina D_3) (fig. 61-4). El ergosterol, que aparece solamente en las plantas es la provitamina correspondiente a vitamina D_2 (ergocalciferol). El ergosterol y la vitamina D_2 difieren del 7-deshidrocolesterol y la vitamina D_3, respectivamente, por la presencia de un doble enlace entre los carbonos C22 y C23 y un grupo metilo en el C24. La vitamina D_2 es el constituyente activo de diversos preparados comerciales vitamínicos y está presente en el pan y la leche radiados. En los humanos no existe diferencia práctica alguna entre las potencias antirraquíticas de las vitaminas D_2 y D_3. Como consecuencia en este texto utilizaremos el término "vitamina D" como el término colectivo para designar a las dos vitaminas (D_2 y D_3).

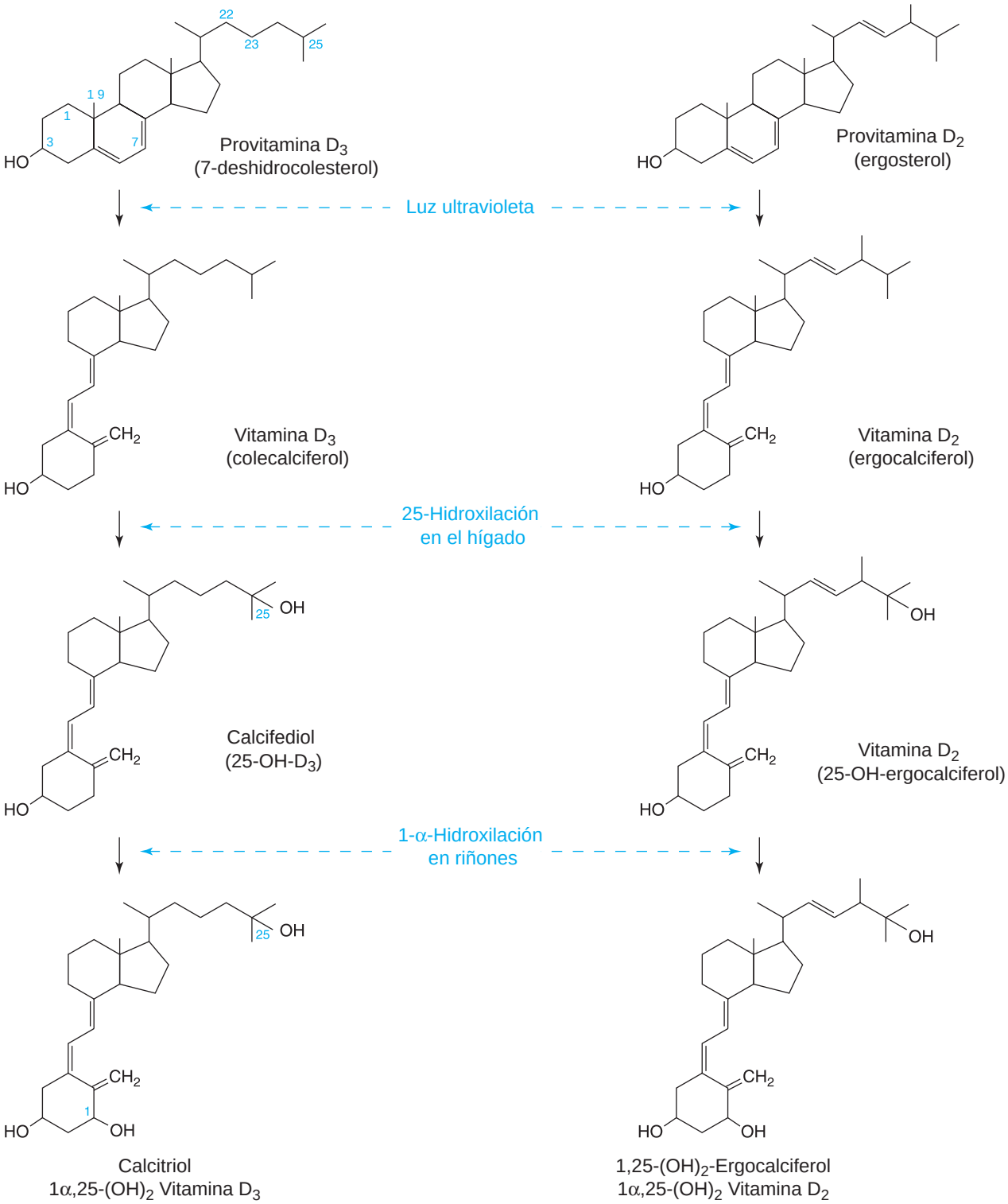


Figura 61-4. ***Aspectos fotobiológicos y vías metabólicas de la producción y metabolismo de vitamina D.*** En el texto se señalan los números de las posiciones escogidas y comentadas.

Cantidades necesarias por los humanos y unidades. A pesar de que la luz solar hace que se formen cantidades adecuadas de vitamina D en el cinturón ecuatorial, en los climas templados la radiación solar insuficiente de la piel en el invierno puede obligar a usar suplementos de vitamina D en los alimentos. Se supuso que la hipovitaminosis D había sido eliminada como problema importante en Estados Unidos, pero datos recientes señalan que hay niveles circulantes bajos de la vitamina y ha reaparecido el raquitismo que depende de vitamina D. Entre los posibles factores que han contribuido al incremento en la frecuencia de la hipovitaminosis mencionada están la menor ingesta de alimentos fortificados con la vitamina, por la preocupación prevalerte respecto al ingreso de grasas; la menor ingestión de alimentos con abundante calcio que incluyen leche en adolescentes y mujeres jóvenes en etapa de reproducción; el empleo cada vez mayor de pantallas solares y una menor exposición a la luz del sol, para aminorar el peligro de cáncer cutáneo y evitar el envejecimiento prematuro por exposición a la radiación ultravioleta, y una mayor prevalencia y duración de amamantamiento exclusivo (la combinación de leche materna, una fuente insuficiente de vitamina D y la elevada prevalencia de niveles circulantes bajos de la vitamina en mujeres estadounidenses, en particular la afroestadounidenses) (Nesby-O'Dell *et al*., 2002; Stokstad, 2003; Holick *et al*., 2005).

No existe consenso en cuanto a la ingesta óptima de vitamina D, y la cuantificación de las cantidades necesarias de ella no ha sido apoyada por las mediciones en humanos. La ración recomendada en los alimentos (aporte) de vitamina D para lactantes y niños es de 400 UI o 10 μg. La dosis anterior se calculó en que se acercaba a la que contenían 5 ml (una cucharadita cafetera) de aceite de hígado de bacalao, considerada desde hace mucho como una cantidad inocua y eficaz para evitar el raquitismo (Vieth, 1999). Basándose en que los adultos necesitan menor cantidad de vitamina D que los lactantes, se fijó arbitrariamente la dosis para adultos en 200 unidades internacionales.

No se han planteado los aportes recomendados de vitamina D en la alimentación. Sin embargo, en Estados Unidos el Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine ha establecido los llamados Ingresos de Referencia Alimentaria (*Dietary Reference Intakes*, DRI) y respecto a vitaminas (Institute of Medicine, 2003). En prematuros y en lactantes normales, se considera que son adecuados para el crecimiento óptimo 200 U de vitamina D ingeridas al día, de cualquier fuente. En la adolescencia y etapas ulteriores, es probable que tal cantidad sea también suficiente. Se han publicado algunos datos de que las necesidades de vitamina D aumentan durante el embarazo y la lactancia (Hollis y Wagner, 2004), en las que posiblemente no sean adecuadas dosis menores de 1 000 UI de la vitamina/día para conservar las concentraciones circulantes normales de 25-hidroxivitamina D. Las dosis de 10 000 UI/día o menos de la vitamina incluso durante cinco meses, no incrementan los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D por encima de 90 ng/mililitro.

Absorción, biotransformación y excreción. Las vitaminas D_2 y D_3 se absorben en el intestino delgado, aunque la segunda puede captarse en forma más eficiente. Gran parte de dicho compuesto aparece en primer lugar dentro de los quilomicrones en la linfa. La bilis es esencial para la absorción adecuada de la vitamina; el principal constituyente de la bilis en este sentido es el ácido desoxicólico (*véase* cap. 37). La vía principal de excreción de la vitamina es la bilis, y sólo un porcentaje pequeño se excreta por la orina. Las personas a quienes se han practicado operaciones de derivación intestinal o que muestran acortamiento intenso o algún trastorno inflamatorio del intestino delgado, tal vez no absorben suficiente vitamina D para conservar sus niveles normales; las disfunciones de hígado o vías biliares también pueden disminuir gravemente la absorción de dicho compuesto.

La vitamina D absorbida circula en la sangre, unida a la proteína que se liga a ella, que es una globulina α específica. La vitamina desaparece del plasma con una semivida de 19 a 25 h, pero es almacenada en depósitos grasos durante periodos duraderos.

Activación metabólica. La vitamina D proveniente de la alimentación o sintetizada por mecanismos endógenos debe ser modificada para que se torne biológicamente activa. El metabolito primario activo es el calcitriol [1α,25-dihidroxivitamina D, $1,25(OH)_2D$] que es el producto de dos hidroxilaciones sucesivas de la vitamina (fig. 61-4).

25-Hidroxilación de la vitamina D. La fase inicial de activación de la vitamina D se efectúa en el hígado, glándula en que el colecalciferol y el ergocalciferol son hidroxilados en la posición 25 hasta generar 25-OH-colecalciferol (25-HOD, o calcifediol) y 25-OH-ergocalciferol, respectivamente. 25-OHD es la principal forma circulante de la vitamina D_3; su semivida biológica es de 19 días y las concentraciones normales estado estable son de 15 a 50 ng/ml. La disminución de los niveles extracelulares de calcio estimula la 1α-hidroxilación de 25-OHD e incrementa la formación de $1,25(OH)_2D_3$ biológicamente activa. A diferencia de ello, cuando aumentan las concentraciones de calcio, es inactivada 25-OHD por 24-hidroxilación. Surgen reacciones similares con el 25-OH-ergocalciferol. Las concentraciones normales en equilibrio de 25-OHD en humanos son 15 a 50 ng/ml, aunque las que son menores de 25 ng/ml pudieran acompañarse de un incremento en PTH circulante y mayor recambio de hueso.

1α-Hidroxilación de 25-OHD. Una vez que el 25-OHD producido por el hígado penetra en la circulación, es transportado por la globulina que se liga a vitamina D. La activación final hasta la forma de calcitriol se produce predominantemente en los riñones, pero también acaece en otros sitios que incluyen queratinocitos y macrófagos (Hewison *et al*., 2004). El sistema enzimático encargado de la 1α-hidroxilación de 25-OHD (citocromo P450 [*cytochrome P450*, CYP] 1α, 1α-hidroxilasa de 25-hidroxivitamina D_3, 1α-hidroxilasa) está dentro de las mitocondrias en los túbulos proximales.

La 1α-hidroxilasa de vitamina D es sometida a controles reguladores estrictos, lo cual cambia la formación de calcitriol de modo que lo vuelve adecuado para la homeostasia óptima de calcio. La deficiencia de vitamina D, calcio o fosfato en los alimentos intensifica la actividad enzimática. 1α-Hidroxilasa es estimulada potentemente por PTH y posiblemente por prolactina y estrógenos. Por lo contrario, la actividad de 1α-hidroxilasa queda suprimida con la ingestión de calcio o fosfato y vitamina D en abundancia. La regulación (fig. 61-5) es inmediata y a largo plazo (aguda y crónica) y esta última se debe a cambios en la síntesis de proteína. La PTH intensifica rápidamente la producción de calcitriol *por medio de* una vía que depende de AMP cíclico. La hipocalcemia activa directamente la hidroxilasa además de modificarla de manera indirecta al desencadenar la secreción de PTH (Bland *et al*., 1999). La hipofosfatemia incrementa extraordinariamente la actividad de 1α-hidroxilasa (Haussler y McCain, 1977; Yoshida *et al*., 2001). El calcitriol controla la actividad de 1α-hidroxilasa por un mecanismo de retroalimentación negativa en que participa la acción directa de ella en

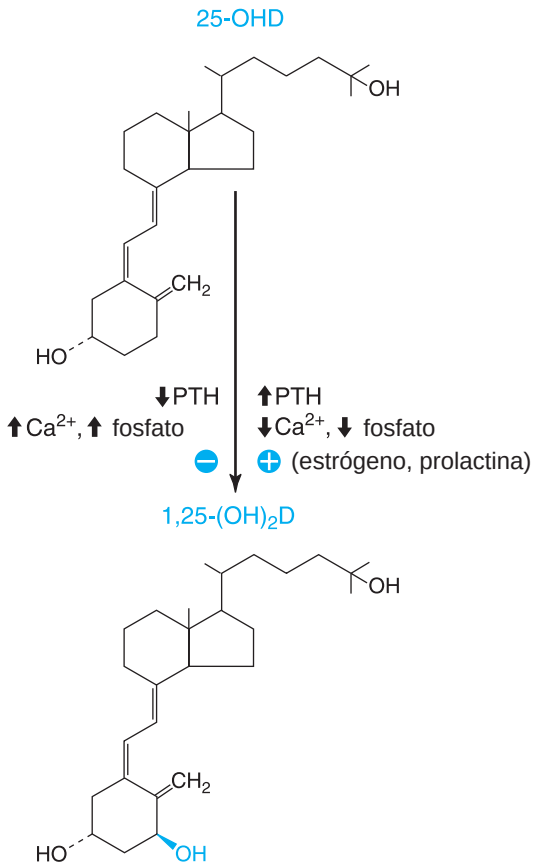


Figura 61-5. ***Regulación de la 1α-hidroxilasa.*** Los cambios en los niveles plasmáticos de PTH (hormona paratiroidea), calcio y fosfato modulan la hidroxilación de la 25-OH vitamina D hasta su forma activa, 1,25,dihidroxivitamina D. 25-OHD, 25-Hidroxicolecalciferol; 1,25-$(OH)_2$-D, calcitriol.

los riñones y también la inhibición de la secreción de hormona paratiroidea. Se ha calculado que la semivida plasmática de calcitriol va de tres a cinco días en los seres humanos.

24-Hidroxilasa. El calcitriol y el 25-OHD son hidroxilados hasta la forma de 1,24,25$(OH)_2$D y 24,25$(OH)_2$D, respectivamente, por otra enzima de los riñones, la 24-hidroxilasa, cuya expresión es inducida por el calcitriol y suprimida por factores que estimulan la 1α-hidroxilasa de 25-OHD. Los dos compuestos 24-hidroxilados son menos activos que el calcitriol y posiblemente representen metabolitos destinados a la excreción.

Funciones fisiológicas y mecanismo de acción. El calcitriol intensifica la absorción y la retención de calcio y fosfato. A pesar de que la regulación de la homeostasia del calcio, según se considera, constituye su función primaria, pruebas acumuladas destacan la importancia de dicho alcohol en otros procesos (*véase* más adelante en este capítulo).

El calcitriol interviene para conservar las concentraciones normales de calcio y fosfato en plasma al facilitar su absorción en el intestino delgado, al interactuar con la hormona paratiroidea para acrecentar su movilización desde el hueso, y al disminuir su excreción por riñones. También ejerce efectos fisiológicos y farmacológicos directos en la mineralización de huesos (Suda *et al.*, 2003).

El mecanismo de acción del calcitriol es mediado su interacción con el receptor de vitamina D (*vitamin D receptor*, VDR). El calcitriol se liga a VDR citosólico en las células "efectoras" y el complejo de receptor y hormona se traslada al núcleo e interactúa con DNA para modificar la transcripción génica. El receptor mencionado pertenece a la familia de los supergenes de receptores de hormonas esteroideas y tiroideas (Christakos *et al*., 2003). El calcitriol también tiene efectos no genómicos (Farach-Carson y Nemere, 2003) en que se necesita la presencia de VDR funcional (Zanello y Norman, 2004).

Absorción de calcio por intestinos. El calcio se absorbe predominantemente en el duodeno, y cantidades cada vez menores en yeyuno e íleon. Los estudios de la captación de dicho mineral por parte de células aisladas indican tales diferencias y sugieren que el incremento del transporte posiblemente se debe a la penetración mayor por cada célula duodenal. El colon también contribuye a la absorción del mineral, porque ésta es menor en casos de ileostomía.

Al no haber calcitriol es ineficaz la absorción de calcio, y sucede en una forma termodinámicamente pasiva, por espacios intercelulares laterales (vías paracelulares). El calcitriol intensifica el desplazamiento transcelular del calcio desde la mucosa a la superficie serosa del duodeno, y en dicho movimiento intervienen tres procesos: penetración de calcio por la superficie de la mucosa; difusión por toda la célula y extrusión por la membrana de las células serosas, fenómeno que depende de energía. El calcio también es secretado del compartimiento seroso al mucoso; de ese modo, la absorción neta del mineral representa la diferencia entre dos procesos vectoriales de orientación contraria. No se conocen en detalle los mecanismos complejos y las proteínas que median la absorción de calcio (Bronner, 2003). Las pruebas señalan que los conductos de calcio-TRPV6 median la penetración del mineral en la mucosa intestinal (Nijenhuis *et al*., 2003). En seres humanos, TRPV6 es expresado en el duodeno y la porción proximal del yeyuno (Barley *et al*., 2001). El consumo de alimentos con poco calcio hace que aumente en el intestino la expresión de TRPV6 en ratones (Van Cromphaut *et al*., 2001), efecto que disminuye enormemente en los roedores a los que se ha privado del VDR, lo que sugiere que TRPV6 media la penetración de dicho mineral, fenómeno dependiente de vitamina D. El calcitriol también incrementa la cantidad de calbindina-D_{9K}, proteína que se liga al calcio.

La absorción de calcio es intensificada potentemente por el calcitriol y es posible que este último estimule las tres fases que intervienen en la absorción de dicho mineral en el intestino: penetración por las membranas del borde en cepillo de la mucosa; difusión a través del enterocito y extrusión activa, a través de las membranas plasmáticas de células de la serosa (Bronner, 2003). El calcitriol intensifica la síntesis de calbindina-D_{9K} y calbindina-D_{28K} y la Ca^{2+}-ATPasa de la membrana plasmática de la serosa. La calbindina-D_{9K} intensifica la salida de calcio por acción de Ca^{2+}-ATPasa, en tanto que no se ha dilucidado la función exacta de calbindina-D_{28K}.

Movilización del mineral de huesos. Los animales con deficiencia de vitamina D muestran déficit neto de minerales de huesos, pero hay pocos datos de que el calcitriol estimula directamente la mineralización. Sobre tal base, a pesar de que los ratones sin VDR presentan una enorme deficiencia en la formación de hueso y la mineralización, tales deficiencias pueden ser corregidas del todo con alimentos ricos en calcio. Los resultados anteriores refuerzan el criterio de que la función primaria del calcitriol es estimular la absorción de calcio por los intestinos, fenómeno que a su vez intensificará indirectamente la mineralización de hueso. Por consiguiente, han sido tratados satisfactoriamente los niños con raquitismo causado por mutaciones de VDR, por goteo intravenoso de soluciones de calcio y fosfato (*véase* más adelante en este capítulo).

A diferencia de ello, las dosis fisiológicas de vitamina D estimulan la movilización de calcio desde el hueso y dosis grandes causan recambio óseo excesivo. La resorción de hueso inducida por calcitriol puede disminuir en animales sin paratiroides, pero la respuesta reaparece cuando se corrige la hiperfosfatemia. Por lo comentado, PTH y calcitriol actúan de manera independiente para intensificar la resorción de hueso.

El calcitriol aumenta el recambio óseo, por múltiples mecanismos (*véase* Suda *et al*., 2003). Los osteoclastos maduros al parecer no tienen VDR, y el calcitriol al actuar por un mecanismo en que no interviene dicho receptor, estimula el reclutamiento de células precursoras de osteoclastos en los sitios de resorción y también hace que se desarrollen funciones diferenciadas que caracterizan a los osteoclastos maduros.

Los osteoblastos, las células encargadas de la formación de hueso (osteogénesis), expresan el receptor VDR y el calcitriol induce la producción de algunas proteínas por parte de él, incluida osteocalcina, proteína dependiente de vitamina K que contiene el residuo ácido carboxiglutámico γ, e interleucina 1 (IL-1), linfocina que estimula la resorción de hueso (Spear *et al*., 1988). Por lo expuesto, el criterio actual es que el calcitriol es una hormona que moviliza hueso, pero no es osteógena. La osteoporosis es una enfermedad en que la reactividad de los osteoclastos al calcitriol u otros agentes que resorben hueso disminuye enormemente, y culmina en la resorción deficiente de hueso.

Retención de calcio y fosfato por riñones. No se ha precisado la importancia de los efectos del calcitriol en el metabolismo de calcio y fosfato por parte de los riñones. Intensifica la retención de calcio independientemente de la del fosfato, y se ha pensado que su efecto sobre dicho mineral se ejerce en la porción distal de los túbulos, en tanto que en la porción proximal de ellos se intensifica la absorción de fosfato.

Otros efectos del calcitriol. Se sabe con certeza que los efectos del calcitriol van más allá de la homeostasia de calcio. En todo el organismo están distribuidos ampliamente sus receptores (*véase* Pike, 1997). El calcitriol modifica la maduración y la diferenciación de mononucleares, e influye en la producción de citocinas y en la función inmunitaria (Hayes *et al*., 2003). Un aspecto por investigar sería la posibilidad de su empleo para inhibir la proliferación de células cancerosas e inducir su diferenciación (*véase* van den Bemd *et al*., 2000). La posibilidad de disociar el efecto hipercalcémico del calcitriol respecto de sus acciones en la diferenciación celular, ha estimulado la búsqueda de análogos que pudieran ser útiles en la oncoterapia. El calcitriol inhibe la proliferación de la epidermis y estimula su diferenciación, y en consecuencia podría constituir un tratamiento de la psoriasis vulgar (Kragballe e Iversen, 1993) (*véase* cap. 62); también afecta la función del músculo de fibra estriada y del encéfalo (Carswell, 1997).

Calcitonina

La *calcitonina* es una hormona hipocalcémica cuyas acciones por lo común son contrarias a las de la hormona paratiroidea (PTH).

Historia y origen. Copp observó en 1962 que la perfusión de las glándulas paratiroides del perro con sangre hipercalcémica causaba hipocalcemia transitoria de aparición significativamente más temprana que la causada por la paratiroidectomía total. Concluyó que las paratiroides secretaban una hormona hipocalcemiante (calcitonina) en reacción a la hipercalcemia, y de esta manera normalizaban las concentraciones plasmáticas de calcio. Se ha rebatido decididamente la importancia fisiológica de la calcitonina la cual circula de manera normal en niveles extraordinariamente pequeños; la extirpación quirúrgica del tiroides no ejerce efecto apreciable en el metabolismo de calcio y los trastornos que surgen junto con incrementos extraordinarios de la concentración de calcitonina sérica no se acompañan de hipocalcemia (Hirsch y Baruch, 2003). El interés principal de la calcitonina surge de su empleo farmacológico para tratar la enfermedad de Paget y la hipercalcemia, y su empleo en el diagnóstico como marcador tumoral del carcinoma medular del tiroides (*véase* más adelante en este capítulo).

Las células C parafoliculares del tiroides son las que producen y secretan la calcitonina. Las células C del humano, derivadas del ectodermo de la cresta neural, están distribuidas ampliamente en el tiroides, las paratiroides y el timo. En vertebrados no mamíferos la calcitonina aparece en los cuerpos ultimobranquiales, que son órganos independientes de la glándula tiroides.

El gen de calcitonina se localiza en el cromosoma 11p de los humanos y contiene seis exones (fig. 61-6). El transcrito primario es sometido a ayuste alternativo (corte y empalme) en una forma histoespecífica. En las *células C del tiroides*, pre-mRNA del péptido vinculado con la calcitonina y su gen (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP), es "procesado" predominantemente por los exones comunes 2 y 3 para incluir el exón 4; ello hace que se produzca la calcitonina, péptido de 32 aminoácidos, junto con un péptido lateral o de flanco de 21 aminoácidos llamado *katacalcina*, cuya importancia fisiológica se desconoce. Por otra parte, en las *neuronas*, gran parte del pre-mRNA de calcitonina/CGRP es "procesado" para excluir el exón 4, de lo cual surge inclusión de los exones 5 y 6 con los exones comunes 2 y 3, lo que a la postre origina CGRP. Ello causa la producción de CGRP de 37 aminoácidos. La calcitonina es el inhibidor peptídico más potente de la resorción de hueso mediada por osteoclastos y permite proteger al esqueleto durante periodos de gran "demanda de calcio" como el crecimiento, el embarazo y la lactancia. CGRP y el péptido muy afín, la adrenomedulina, son vasodilatadores endógenos potentes.

Propiedades químicas e inmunorreactividad. La calcitonina es un péptido monocatenario de 32 aminoácidos con un puente de disulfuro que une los residuos cisteínicos en posición 1 y 7 (fig. 61-7). En todas las especies son invariantes 8 de los 32 residuos, incluidos el enlace disulfuro y una amida prolínica en la terminación carboxilo; las dos características estructurales mencionadas son esenciales para la actividad biológica del compuesto. Los residuos en la zona media de la molécula (posiciones 10 a 27) son más variables y al parecer influyen en la potencia, la duración de acción o en ambos factores. Las calcitoninas derivadas del salmón y la anguila difieren de la hormona humana en las posiciones 13 y 16, respectivamente, y son más potentes que la calcitonina de mamífero. La calcitonina de salmón se utiliza en terapéutica, en parte porque es eliminada con mayor lentitud de la circulación (*véase* más adelante en este capítulo).

Regulación de la secreción. La biosíntesis y la secreción de calcitonina son reguladas por las concentraciones plasmáticas de calcio. Su secreción aumenta cuando lo hace el nivel plasmático de calcio, y tiene el efecto contrario, en forma similar. En el plasma se identifican formas múltiples de la calcitonina que incluyen agregados de alto peso molecular o productos que muestran enlaces cruzados. En la actualidad se cuenta con métodos para cuantificar el péptido monomérico intacto. Las concentraciones circulantes de calcitonina son pequeñas, normalmente menores de 15 y 10 pg/ml para los varones y las mujeres, respectivamente. Su semivida circulante de la calcitonina es de unos 10 min. Los niveles anormalmente altos son característicos de la hiperplasia de células C del tiroides y del carcinoma de la médula de dicha glándula.

La secreción de calcitonina es estimulada por agentes diversos que incluyen catecolaminas, glucagon, gastrina y colecistocinina, pero hay pocos datos de que tienen partici-

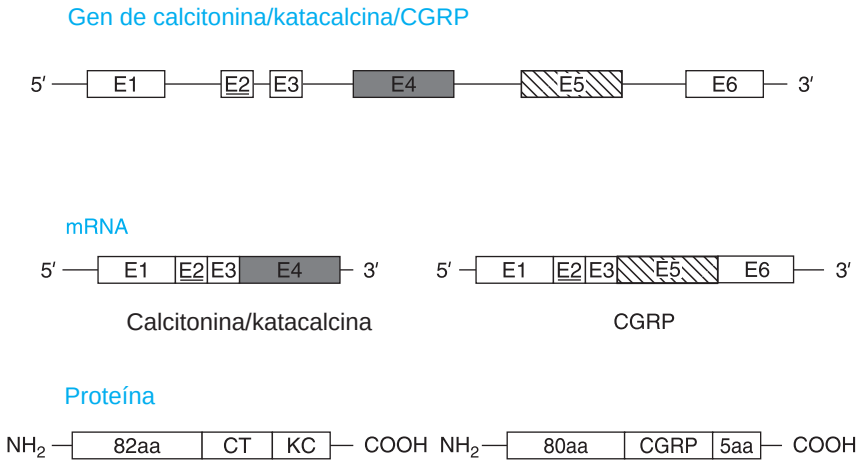


Figura 61-6. ***Corte y empalme alternativos del péptido vinculado con calcitonina/gen de calcitonina (CGRP).***

pación fisiológica en la secreción que surge en reacción a dichos estímulos.

Mecanismo de acción. Las acciones de la calcitonina son mediadas por su receptor (*calcitonin receptor*, CTR), que es miembro de la subfamilia de PTH/secretina de GPCR (Lin *et al*., 1991). Se obtienen seis subtipos de CTR de humanos por el ayuste alternativo de exones codificantes y no codificantes (Galson y Goldring, 2002). Las isoformas en cuestión muestran una especificidad por la unión con ligandos propia y peculiar, vías de transducción de señales o los dos elementos mencionados, y se distribuyen con un perfil histoespecífico. De las isoformas más abundantes hCTRI1$^-$ se acopla de modo preferente con la vía de G_s-adenililciclasa (Gorn *et al*., 1995). La isoforma hCTRI1$^+$ no se acopla con la fosforilasa C (Naro *et al*., 1998), y por ello no activa a la proteincinasa C ni desencadena un incremento en el nivel de calcio. Los receptores de calcitonina se dimerizan con las proteínas moduladoras para crear receptores con gran afinidad por la amilina (Hay *et al*., 2005; véase cap. 60).

Los efectos hipocalcemiantes e hipofosfatémicos de la calcitonina son causados de modo predominante por inhibición directa de la resorción de hueso por osteoclastos. A pesar de que la calcitonina inhibe los efectos de PTH en la osteólisis, no inhibe la activación que ejerce PTH en la adenililciclasa del osteocito ni la captación de calcio inducida por PTH en el hueso. La calcitonina interactúa directamente con los receptores en los osteoclastos para producir una disminución rápida y profunda en el área del borde "acanalado" con lo cual disminuye la actividad de resorción.

La menor resorción ósea disminuye la excreción de iones de calcio y magnesio y de hidroxiprolina por orina. Disminuyen las concentraciones de fosfato en plasma al aumentar la excreción de él por orina. Los efectos directos de la calcitonina en los riñones varían con la especie. La administración inmediata de dosis farmacológicas de calcitonina intensifica la excreción de calcio por orina, en tanto que, en concentraciones fisiológicas, la hormona en cuestión inhibe la excreción de calcio por riñones. En los humanos, la calcitonina incrementa la excreción fraccionada de calcio por orina, situación que depende de la dosis, en individuos que reciben una carga pequeña de calcio (Carney, 1997).

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL HUESO

El esqueleto es el sostén estructural primario del organismo y también constituye un medio protegido para la hematopoyesis. Contiene una gran matriz mineralizada y un componente celular fuertemente activo.

S S

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Humana	cys	gly	asn	leu	ser	thr	cys	met	leu	gly	thr	tyr	thr	gln	asp	phe	asn	lys	phe	his	thr	phe	pro	gln	thr	ala	ile	gly	val	gly	ala	pro
Murina																								lys		ser				glu		
Porcina								val		ser	ala	tyr	trp	arg	asn	leu	asn	asn	phe	his	arg	phe	ser	gly	met	gly	phe		pro	glu	thr
De salmón		ser						val		gly	lys	leu	ser	gln	glu	leu	his	lys	leu	gln	thr	tyr	pro	arg	thr	asn	thr		ser	gly	thr
De anguila								val			lys	leu	ser	gln	glu	leu	his	lys	leu	gln	thr	tyr	pro	arg	thr	asp	val		ala	gly	thr

Figura 61-7. ***Comparación de calcitoninas de diversas especies.*** La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos con un enlace de disulfuro entre los residuos 1 y 7 y una prolina-amida en la terminación carboxilo. La figura destaca las diferencias en la secuencia de aminoácidos entre la calcitonina del hombre y la de otras especies; la ausencia de una "entrada" señala la identidad con la calcitonina del hombre. La calcitonina de salmón es unas 20 veces más potente en los humanos que la propia. *Clave:* cys, cisteína *(cysteine);* gly, glicina *(glycine);* asn, asparagina; leu, leucina; ser, serina; thr, treonina *(threonine);* met, metionina; tyr, tirosina *(tyrosine);* gly, glicina *(glycine);* asp, ácido aspártico; phe, fenilalanina *(phenylalanine);* lys, lisina *(lysine);* his, histidina; pro, prolina; ile, isoleucina; val, valina.

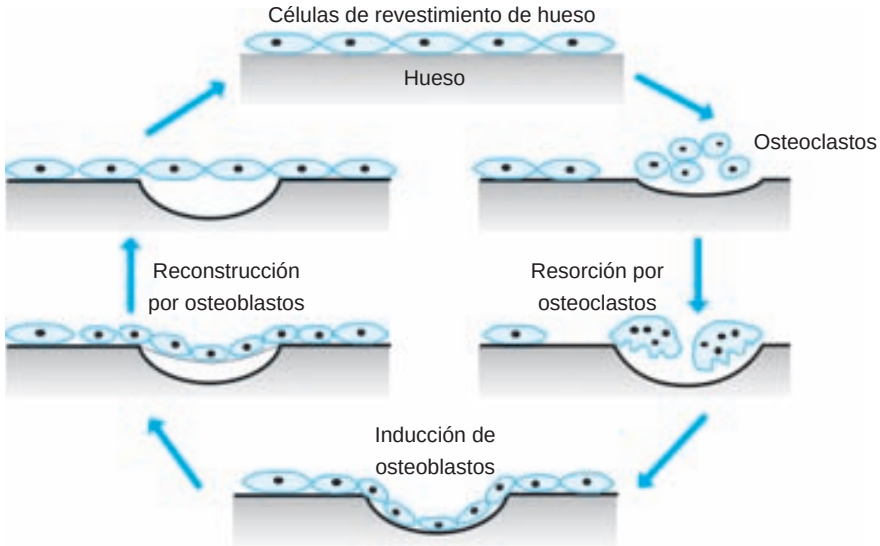


Figura 61-8. ***Ciclo de remodelado de hueso.*** Los precursores de osteoclastos se fusionan y son activados para la resorción de una laguna en una superficie que estaba inactiva. Las células mencionadas son sustituidas por osteoblastos que depositan hueso nuevo para restaurar la integridad del tejido. (*Con autorización de Skerry y Gowen, 1995.*)

Organización del esqueleto. Es útil considerar al esqueleto *apendicular* o *periférico* como separado del *axil* o *central,* porque la rapidez del recambio óseo en ellos es diferente. Los huesos apendiculares comprenden 80% de la masa ósea y están compuestos más bien de cortical compacta. Los huesos axiles, como las vértebras de la columna y la pelvis, contienen cantidades importantes de hueso trabecular dentro de una cortical delgada. El hueso trabecular está compuesto de placas altamente conectadas de hueso que recuerdan la trama de un panal. Los intersticios intertrabeculares contienen médula ósea y grasa. *Las alteraciones en el recambio óseo se observan en primer lugar y con la mayor intensidad en el hueso axil,* porque sus superficies óseas (en que sucede el remodelado óseo) están distribuidas más densamente en el hueso trabecular y porque las células precursoras medulares que al final participan en el recambio de hueso están muy cerca de las superficies trabeculares.

Masa ósea. La densidad mineral ósea (*bone mineral density,* BMD) y el riesgo de fractura en huesos en los últimos años de la vida reflejan el contenido máximo de minerales en hueso, presente en la madurez del esqueleto (masa ósea máxima) y el ritmo ulterior de pérdida de hueso. Durante la adolescencia hay un incremento importante en la masa de hueso, que comprende, en promedio, 60% de los niveles finales del adulto, y tal incremento surge más bien en los años en que el crecimiento se hace con máxima velocidad. El depósito óseo se ha completado en gran medida a los 17 años en jovencitas y a los 20 años en varones jóvenes. Los mecanismos de herencia explican gran parte de la variación en el depósito de hueso, en tanto que otros factores incluyen estrógeno y andrógeno circulantes, actividad física y calcio de los alimentos.

La masa ósea alcanza su máximo en el tercer decenio de la vida, permanece estable hasta los 50 años, para disminuir poco a poco. Se observan trayectorias similares en varones y mujeres de todos los grupos étnicos. La exactitud fundamental de tal modelo ha sido ampliamente confirmada en lo que toca a la cortical, aunque la pérdida de hueso trabecular en algunos sitios probablemente comienza antes de los 50 años de vida. En las mujeres, la pérdida de estrógeno en la menopausia acelera la rapidez de la pérdida de hueso. *Entre los factores reguladores primarios de la masa de hueso del adulto están la actividad física, estado endocrino reproductor y consumo de calcio. La conservación óptima de la masa (BMD) exige que haya suficiencia en las tres áreas y la deficiencia en cualquiera de ellas no es compensada por la atención excesiva a otra.*

Remodelado de hueso. El crecimiento y el desarrollo del hueso endocondral son estimulados por un proceso llamado *modelado*. Cuando se deposita hueso nuevo se le somete a factores ininterrumpidos de degradación y renovación llamado *remodelado,* gracias al cual la masa ósea se ajusta durante toda la vida del adulto (Ballock y O'Keefe, 2003). El remodelado lo realizan innumerables "unidades de remodelado óseo" en todo el esqueleto (fig. 61-8). Se realiza en las superficies de hueso y de ellas, 90% son normalmente inactivas, cubiertas por una fina capa de células de revestimiento. En reacción a señales físicas o bioquímicas, el reclutamiento de los citoblastos precursores en la médula hasta la superficie del hueso hace que se fusionen en los característicos osteoclastos multinucleados que resorben o excavan una cavidad en el hueso.

La producción de osteoclastos es regulada por las citocinas provenientes de osteoblastos, como las interleucinas 1 y 6. Algunos estudios han comenzado a esclarecer el mecanismo por el cual es regulada la producción de osteoclastos (*véase* Suda *et al.,* 1999). El receptor para activar NFκB (*receptor for activating NFκB,* RANK) es una proteína osteoclástica cuya expresión se necesita para la resorción osteoclástica del hueso. Su ligando natural, ligando RANK (RANKL; llamado anteriormente *factor de diferenciación de osteoclastos*) es una proteína que abarca toda la membrana del osteoblasto. Al unirse con RANK, RANKL induce la formación de osteoclastos (Khosla, 2001) (fig. 61-9). RANKL inicia la activación de los osteoclastos maduros y también la diferenciación de los precursores de ellos. Los osteoblastos producen osteoprotegerina (OPG) que actúa como un ligando "señuelo" de RANKL. En circunstancias que facilitan la intensificación de la resorción ósea como la privación de estrógeno, hay supresión de OPG, RANKL se liga a RANK y aumenta la producción de osteoclastos. Cuando se reanuda la suficiencia de estrógeno aumenta OPG y compite eficazmente con RANKL para unirse con RANK. En algunos modelos OPG es mejor que los bisfosfonatos para suprimir la resorción de hueso y la hipercalcemia (Morony *et al.*, 2005).

Una vez completada la fase de resorción los preosteoblastos ingresan provenientes del estroma medular, en la base de la cavidad de la re-

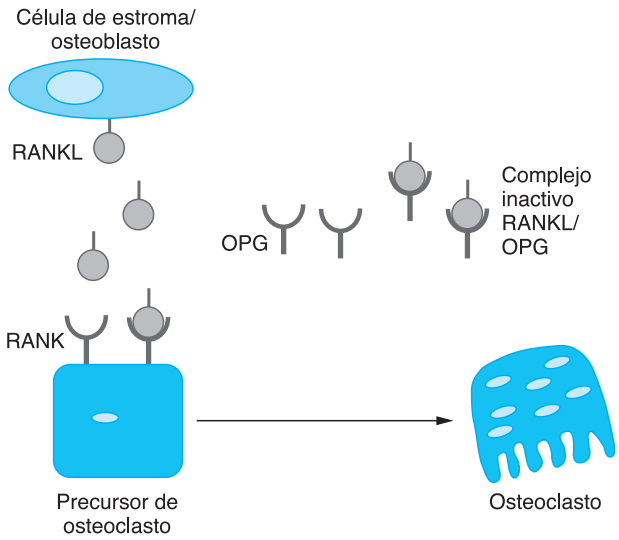


Figura 61-9. ***Formación del ligando RANK y los osteoclastos.*** RANKL que actúa en RANK estimula la formación de osteoclastos y la resorción ulterior de la matriz ósea. OPG se liga a RANKL e inhibe su unión con RANK y con ello anula la diferenciación de osteoclastos.

sorción; tales células desarrollan el característico fenotipo osteoblástico y comienza a restituir el hueso resorbido al elaborar nuevos constituyentes de matriz ósea como el colágeno y la osteocalcina. Una vez que el osteoide recién formado alcanza unos 20 μm de espesor comienza la mineralización. El ciclo completo de remodelado se efectúa, en circunstancias normales, en unos seis meses.

Si la restitución del hueso resorbido igualara la cantidad eliminada, el remodelado no cambiaría la masa neta de hueso. Sin embargo, al terminarse cada ciclo persisten pequeñas deficiencias de hueso, las cuales reflejan la dinámica ineficiente del remodelado. Como consecuencia, la acumulación persistente de las deficiencias de remodelado sienta las bases del fenómeno corroborado de la pérdida ósea por envejecimiento, cuadro que comienza poco después de que cesa el crecimiento. *Las alteraciones en la actividad de remodelado representan la vía final gracias a la cual estímulos diversos como la insuficiencia alimentaria, hormonas y fármacos afectan el equilibrio o balance óseo.* Los cambios en el medio hormonal suelen culminar en intensificación de la activación o rapidez de nacimiento de las unidades de remodelado. Entre los ejemplos están el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo y la hipervitaminosis D. Otros factores pueden menoscabar la función de los osteoblastos como las dosis altas de *corticosteroides* o de *etanol*. Por último, la deficiencia de estrógeno intensifica la capacidad de resorción osteoclástica por una acción proapoptótica (Manolagas *et al*., 2002).

En cualquier momento particular, una deficiencia transitoria en el hueso, que es el espacio en remodelación, representa sitios de resorción que no han sido llenados. Los estímulos que alteran la rapidez con que surgen las nuevas unidades de remodelado incrementarán o disminuirán el espacio homónimo hasta que se establece un nuevo estado de equilibrio dinámico en que haya aumento o disminución de la masa ósea.

TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIA DE MINERALES Y HUESOS

Metabolismo anormal de calcio

Hipercalcemia. Los incrementos moderados de la concentración del ion calcio en el líquido extracelular quizá no tengan efectos clínicamente detectables. La magnitud de la hipercalcemia y la rapidez con que comienza el incremento de la concentración de calcio sérico son los factores que en gran medida rigen la intensidad de los síntomas. El aumento del ion de calcio sérico por largo tiempo hasta 12 a 14 mg/100 ml (3 a 3.5 mmol/L) por lo común origina pocas manifestaciones, en tanto que el aumento repentino a los mismos niveles puede causar extraordinarias manifestaciones neuromusculares por la elevación del umbral de excitación de nervios y músculos. Los síntomas incluyen fatiga, debilidad muscular, anorexia, depresión, dolor abdominal difuso y estreñimiento.

La hipercalcemia puede ser consecuencia de diversas situaciones. La ingestión de grandes cantidades de calcio, por sí misma, por lo común no origina hipercalcemia; entre las excepciones están sujetos hipertiroideos que absorben calcio con mayor eficiencia (Benker *et al*., 1988) y personas con el raro *síndrome de leche y alcalinos*, cuadro causado por la ingestión simultánea de grandes volúmenes de leche y alcalinos absorbibles, con lo cual disminuye la excreción de calcio por riñones y aparece hipercalcemia.

Fuera del medio hospitalario la causa más común de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario, que es consecuencia de la hipersecreción de PTH por una o más glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo secundario, a diferencia de ello, aparece como compensación de disminuciones del calcio ionizado circulante y no se acompaña de hipercalcemia.

Los síntomas y los signos del hiperparatiroidismo primario comprenden fatiga, agotamiento, debilidad, polidipsia, poliuria, artralgias, dolor óseo, estreñimiento, depresión, anorexia, náuseas, pirosis, nefrolitiasis y hematuria. El trastorno suele acompañarse de hipofosfatemia notable, por los efectos de PTH para disminuir la resorción de fosfato en túbulos renales. Algunos enfermos tienen cálculos renales y úlceras pépticas y otros más presentan la osteopatía esquelética clásica de tipo paratiroideo. Sin embargo, casi todos los pacientes presentan pocos síntomas, si es que los muestran y cuando así ocurre suelen ser vagos e inespecíficos. El empleo de IRMA actual es que diferencian entre la acción de PTH completa (1-84) y PTH "intacta" [PTH(1-84) + PTH(7-84)] ahorra muchas de las dificultades de cuantificaciones previas y junto con la hipercalcemia conlleva una exactitud diagnóstica mayor de 90% (Gao *et al*., 2001; Jüppner y Potts, 2002; Silverberg *et al*., 2003).

La *hipercalcemia benigna familiar* (o *hipercalcemia hipocalciúrica familiar*) es un trastorno genético que a menudo se acompaña de excreción de calcio extraordinariamente pequeña por la orina. La hipercalcemia mencionada es consecuencia de las mutaciones heterocigotas del receptor que capta el calcio (Pollak *et al*., 1996). La hipercalcemia suele ser leve y a menudo la PTH circulante está en nivel normal o levemente mayor. La importancia de corroborar dicho diagnóstico reside en el hecho de que los pacientes con un diagnóstico equivocado (hiperparatiroidismo primario) pueden ser sometidos a exploración operatoria sin identificar adenoma alguno y sin beneficio terapéutico. Los sujetos no sufren las consecuencias clínicas a largo plazo, excepto procrear hijos homocigotos que pueden tener hipercalcemia grave e incluso letal. El diagnóstico se corrobora al demostrar la hipercalcemia en parientes de primer grado y por la disminución de la excreción fraccionada de calcio.

La hipercalcemia recién diagnosticada en sujetos hospitalizados suele ser causada por algún cáncer generalizado, con metástasis en huesos o sin ella. La proteína vinculada con PTH (PTHrP) es una proteína primitiva muy conservada que puede expresarse anormalmente en el tejido canceroso, sobre todo en neoplasias de células escamosas y de otros tipos epiteliales. La notable homología de secuencias de la porción

de PTHrP en la terminación amino, con las de PTH nativo, le permite interactuar con el receptor de PTH-1 en tejidos efectores de tal forma que originan la hipercalcemia y la hipofosfatemia que aparecen en la hipercalcemia humoral de cánceres (Grill *et al*., 1998). Otros tumores liberan citocinas o prostaglandinas que estimulan la resorción de hueso. En algunos individuos con linfomas la hipercalcemia es consecuencia de la producción excesiva de 1,25-dihidroxivitamina D por parte de las células tumorales, por la expresión de 1α-hidroxilasa. Un mecanismo similar explicaría la hipercalcemia que a veces surge en la sarcoidosis y otros cuadros granulomatosos.

La hipercalcemia que aparece en algunos cánceres por lo común es más intensa que en casos de hiperparatiroidismo primario (a menudo con niveles de calcio que rebasan los 13 mg/100 ml) y puede acompañarse de letargia, debilidad, náuseas, vómitos, polidipsia y poliuria. Las cuantificaciones de PTHrP pueden ser útiles en el diagnóstico.

El *exceso de vitamina D* puede ocasionar hipercalcemia si están presentes cantidades suficientes de 25-hidroxivitamina D para estimular la hiperabsorción de calcio por los intestinos, lo cual culmina en hipercalcemia y supresión de los niveles de PTH y 1,25-dihidroxivitamina D. La medición de 25-hidroxivitamina D es útil en el diagnóstico. Algún paciente ocasional con *hipertiroidismo* puede presentar hipercalcemia leve quizá por un mayor recambio de hueso. La *inmovilización* puede causar hipercalcemia en niños en etapa de crecimiento y en adultos jóvenes, pero rara vez causa dicho cuadro en personas de mayor edad, salvo que haya aumentado ya su recambio de hueso como ocurre en la enfermedad de Paget o el hipertiroidismo. La hipercalcemia a veces se detecta en la deficiencia corticosuprarrenal, como ocurre en la enfermedad de Addison, o después de extirpar algún tumor hiperfuncional y la corteza suprarrenal. La hipercalcemia surge después de trasplantar un riñón por la presencia persistente de tejido paratiroideo hiperfuncional, que es producto de la insuficiencia renal previa.

El diagnóstico diferencial de hipercalcemia puede enfrentar dificultades, pero los progresos en las mediciones séricas de PTH, PTHrP, 25-hidroxivitamina D y 1,25-hidroxivitamina D permiten el diagnóstico preciso en la mayor parte de los casos.

Hipocalcemia. La hipocalcemia leve (la disminución de las concentraciones séricas de calcio ionizado, desde lo normal a otras mayores de 3.2 mg/100 ml [0.8 mM], que son en promedio iguales a la concentración sérica total del mineral de 8 a 8.5 mg/100 ml [2 a 2.1 mM]) suele ser asintomática. Una vez más, la rapidez del cambio afecta el cuadro clínico, porque los pacientes presentan signos y síntomas más intensos y numerosos si el trastorno aparece en forma aguda e inmediata. Los signos y los síntomas de hipocalcemia incluyen tetania y otros fenómenos vinculados con ella como parestesias, hiperexcitabilidad neuromuscular, laringoespasmo, calambres musculares y convulsiones tonicoclónicas. En el hipoparatiroidismo crónico se observan cambios ectodérmicos que comprenden alopecia, uñas con surcos y frágiles de los dedos, defectos del esmalte dental y cataratas; en las radiografías corrientes de cráneo se advierte calcificación de los ganglios basales. Suele haber síntomas de la esfera psíquica como labilidad emocional, ansiedad, depresión y delirios organizados.

La privación mixta de calcio y vitamina D, como se observa en estados de malabsorción o deficiencia alimentaria, estimula fácilmente la aparición de hipocalcemia; si ésta es causada por malabsorción se acompaña de concentraciones bajas de fosfato, proteínas plasmáticas totales y magnesio. La deficiencia de este último mineral puede agravar la hipocalcemia al disminuir la secreción y la acción de hormona paratiroidea. En lactantes con malabsorción o si su ingreso de calcio es inadecuado, por lo común disminuyen las concentraciones de este último y aparece como signo acompañante hipofosfatemia que culmina en raquitismo.

El *hipoparatiroidismo* suele ser consecuencia de operaciones de tiroides o de cuello, aunque también puede provenir de trastornos genéticos o autoinmunitarios. En este cuadro la hipocalcemia se acompaña de hiperfosfatemia, lo cual traduce una menor acción de PTH en el transporte de fosfatos por riñones.

El *seudohipoparatiroidismo* incluye un conjunto de diversos trastornos que se caracterizan por hipocalcemia, hiperfosfatemia o ambos cuadros. Es consecuencia de la resistencia a la acción de PTH y no a deficiencia de tal hormona; dicha resistencia no proviene de mutaciones en el receptor de PTH, sino más bien de mutaciones en $G_s\alpha$ *(GNAS1)*, que normalmente media la activación de la adenililciclasa inducida hormonalmente (Yu *et al*., 1999). Los fenotipos variables que aparecen a partir de los defectos en *GNAS1* al parecer dependen de las diferencias de la expresión genómica de los alelos materno y paterno (Levine *et al*., 2003). Se han vinculado innumerables anormalidades hormonales con la mutación de *GNAS1*, pero ninguna es tan intensa como la respuesta deficiente a la hormona paratiroidea.

No es raro detectar hipocalcemia en los primeros días que siguen a la extirpación de un adenoma paratiroideo. Si coexiste con hiperfosfatemia, el cuadro corresponde a hipotiroidismo funcional y se debe a la incapacidad temporal de las glándulas paratiroides remanentes para compensar el tejido adenomatoso extirpado. En sujetos con osteopatía de origen paratiroideo la hipocalcemia posoperatoria que se acompaña de hipofosfatemia puede traducir la captación rápida de calcio por parte del hueso, el llamado síndrome de "hueso ávido o hambriento". En dicha situación, la hipocalcemia grave y persistente obliga a veces a administrar vitamina D y suplementos de calcio durante varios meses.

La tetania neonatal que es consecuencia de hipocalcemia a veces se observa en hijos de mujeres con *hiper*paratiroidismo; en consecuencia, el trastorno del pequeño obliga a prestar atención a la enfermedad de la madre; tal problema desaparece cuando las propias paratiroides del lactante se desarrollan en grado suficiente para reaccionar de manera apropiada.

La hipocalcemia acompaña a la insuficiencia renal avanzada, que a su vez surge junto con hiperfosfatemia. Muchas personas con dicho trastorno no muestran al final tetania, salvo que se trate la acidosis acompañante que disminuirá el calcio ionizado. Las concentraciones altas de fosfato en el plasma inhiben la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol. La hipocalcemia también surge a veces después de las transfusiones masivas con sangre citratada, que causa quelación del calcio.

Perturbaciones del metabolismo de fosfatos

La inadecuación alimentaria sólo raras veces causa pérdida de fosfato. Sin embargo, el empleo sostenido de antiácidos limita gravemente la absorción de dicho ion y origina pérdida clínica del mismo, que se manifiesta por malestar generalizado, debilidad muscular y osteomalacia (*véase* cap. 36). La *osteomalacia*, que se describe con precisión más adelante, se caracteriza por deficiencia en la mineralización de la matriz ósea y aparece a veces cuando la disminución sostenida de fosfato es causada por la inhibición de su absorción en las vías gastrointestinales (como ocurre con la ingestión de antiácidos que contienen aluminio) o por excreción excesiva de los riñones a causa de la acción de la hormona paratiroidea.

La hiperfosfatemia es el componente importante de la osteopatía que se observa en la insuficiencia renal crónica. En dicha situación, la retención de fosfato es primaria y refleja el grado de deterioro funcional del riñón. El mayor nivel de fosfato aminora la concentración sérica de calcio, lo cual a su vez activa el receptor que capta el nivel de calcio (en glándula paratiroides), estimula la secreción de PTH y exacerba la hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia incesante puede ser modificada por administración intensiva de gel de hidróxido de aluminio o suplemento de carbonato de calcio. Como se expondrá más adelante en este capítulo, en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó recientemente el empleo terapéutico de *cinacalcet*, agonista del receptor que "percibe" el nivel de calcio, para suprimir la secreción de hormona paratiroidea.

Trastornos causados por vitamina D

Hipervitaminosis D. La administración rápida o a largo plazo de cantidades excesivas de vitamina D o la mayor reactividad a cantidades normales de la vitamina ocasiona perturbaciones del metabolismo de calcio. Las respuestas a la vitamina reflejan la producción endógena de la misma, la reactividad hística a ella y el ingreso de esta sustancia. Algunos lactantes pueden ser hiperreactivos a dosis pequeñas de vitamina D. En los adultos la hipervitaminosis D es consecuencia de tratamiento excesivo del *hipo*paratiroidismo o de *hiper*paratiroidismo secundario propio de distrofia renal y por el empleo de dosis excesivas como parte de una moda con tintes de charlatanería. Los efectos tóxicos en niños también pueden aparecer después de la ingestión accidental de dosis propias de adultos.

La cantidad de vitamina D necesaria para originar hipervitaminosis varía sobremanera. Como un dato que nos aproxima al asunto, la ingestión diaria ininterrumpida de 50 000 U o más por una persona con función paratiroidea normal y sensibilidad a la vitamina, puede culminar en intoxicación. La hipervitaminosis D es particularmente peligrosa en sujetos que reciben digoxina, porque la hipercalcemia intensifica los efectos tóxicos de los glucósidos cardíacos (*véanse* caps. 33 y 34).

Los signos y síntomas iniciales de la toxicidad por vitamina D son los que acompañan a la hipercalcemia (*véase* antes en este capítulo). La hipercalcemia en la intoxicación por vitamina D suele provenir de los niveles altísimos de 25-OHD circulante, y como consecuencia quedan suprimidas las concentraciones plasmáticas de PTH y calcitriol de manera típica (aunque no de modo uniforme). En niños, un solo episodio de hipercalcemia moderadamente intensa puede frenar del todo el crecimiento durante seis meses o más y nunca se corregirá por completo el déficit de la talla. Los efectos tóxicos de la vitamina en el feto surgen en casos de ingreso excesivo de dicha sustancia por la madre o sensibilidad extrema, y pueden culminar en estenosis congénita supravalvular aórtica. En los lactantes la anomalía frecuentemente se acompaña de otros estigmas de la hipercalcemia.

Deficiencia de vitamina D. La deficiencia mencionada origina absorción inadecuada de calcio y fosfato; la disminución resultante de la concentración plasmática del calcio estimula la secreción de PTH con el objeto de restaurar el nivel plasmático de dicho mineral, a expensas del hueso. Las concentraciones plasmáticas de fosfato quedan en plano subnormal por el efecto fosfatúrico del incremento de PTH circulante. En los niños el resultado es la falta de mineralización de hueso recién formado y de la matriz cartilaginosa, lo cual causa el defecto de crecimiento conocido como *raquitismo*. Como consecuencia de la calcificación inadecuada, los huesos de personas raquíticas son blandos y la carga de la porción superior del cuerpo en la bipediación hace que se encurven los huesos largos de las piernas *(genu varo)*.

En los adultos, la hipovitaminosis D origina osteomalacia, trastorno caracterizado por la acumulación generalizada de matriz ósea con mineralización deficiente. La forma grave de la enfermedad puede acompañarse de dolor espontáneo y a la palpación, muy intenso en huesos. Un signo típico es la debilidad muscular particularmente en grandes músculos proximales y pudiera reflejar hipofosfatemia y una acción inadecuada de la vitamina D en los músculos. En las fases avanzadas del trastorno se advierten graves deformidades de huesos. Las concentraciones circulantes de 25-OHD menores de 8 ng/ml permiten predecir con bastante precisión la presencia de osteomalacia.

Raquitismo de origen metabólico y osteomalacia. Los dos trastornos se caracterizan por anormalidades en la síntesis o la respuesta al calcitriol.

El *raquitismo hipofosfatémico resistente a vitamina D* en su forma más común, es un trastorno ligado al X (XLH) del metabolismo de calcio y de fosfato. Los niveles de calcitriol son inapropiadamente normales respecto al grado observado de hipofosfatemia. La persona muestra mejoría clínica cuando recibe grandes dosis de vitamina D, por lo común en combinación con fosfato inorgánico. Incluso después de administrar la vitamina mencionada las concentraciones de calcitriol pueden persistir en niveles menores de los esperados. Se ha identificado la base genética de XLH (HYP Consortium, 1995). La proteína afectada, producto de un gen regulador de fosfato que muestra homología con las endopeptidasas en el cromosoma X (PHEX), es una endoproteasa neutra. Es posible que el sustrato de la enzima intervenga en el transporte de fosfato en riñones. Los síndromes con semejanza muy grande con XLH en que se alteran los niveles de fosfato sin cambios netos importantes en las concentraciones séricas de calcio, de PTH o $1,25(OH)_2D_3$, incluyen *raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria* (*hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria*, HHRH), y *raquitismo hipofosfatémico dominante autosómico*; en este último el trastorno se localiza en el cromosoma 12p13.3 (Econs *et al*., 1997) y se acompaña de mutaciones en el gen que codifica el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (White *et al*., 2001).

El *raquitismo dependiente de vitamina D* (llamado también *raquitismo tipo I*) es un trastorno recesivo autosómico causado por un error innato del metabolismo de la vitamina D, que incluye la conversión defectuosa de 25-OHD en calcitriol, por mutaciones en CYP1α (1α-hidroxilasa). El trastorno mejora con dosis fisiológicas de calcitriol.

La *resistencia hereditaria a 1,25-dihidroxivitamina D* (llamada *raquitismo de tipo II*) es un trastorno recesivo autosómico que se caracteriza por hipocalcemia, osteomalacia, raquitismo y alopecia total. Las mutaciones del receptor de la vitamina mencionado, originan el raquitismo de tipo II que depende de ella (Malloy *et al*., 1999). La resistencia absoluta a la hormona es consecuencia de mutaciones prematuras de "terminación" y de sentido equivocado en el dominio que se liga a DNA

de "dedos" de zinc. Se han descrito también mutaciones de sentido equivocado en el dominio de unión con ligando, que origina resistencia parcial o completa a la hormona. Las mutaciones en cuestión alteran la unión con el ligando o la heterodimerización con el receptor X de retinoide (*retinoid X receptor*, RXR).

Las anormalidades séricas incluyen concentraciones bajas de calcio y fosfato y mayor actividad de fosfatasa alcalina en suero. La hipocalcemia ocasiona hiperparatiroidismo secundario con mayores niveles de PTH e hipofosfatemia. Las cifras de 25(OH)-vitamina D son normales, en tanto que en el raquitismo de tipo II que depende de vitamina D aumentan los niveles de $1,25(OH)_2$-vitamina D; este signo clínico diferencia al raquitismo de tipo II hereditario dependiente de la vitamina, respecto de la deficiencia de CYP1α (raquitismo de tipo I que también depende de ella), cuadro en el cual hay disminución de los niveles séricos de $1,25(OH)_2$-vitamina D. Los niños atacados por el raquitismo de tipo II que depende de vitamina D son refractarios incluso a dosis masivas de la vitamina y de calcitriol y pueden necesitar la administración duradera de calcio parenteral. Se han observado en la adolescencia algunos casos de remisión de los síntomas, pero se desconoce su origen.

La *osteodistrofia renal (raquitismo de origen renal)* acompaña a la insuficiencia renal crónica y se caracteriza por una menor conversión de 25-OHD en calcitriol. La retención de fosfato disminuye las concentraciones plasmáticas de calcio y origina hiperparatiroidismo secundario. Además, la deficiencia de calcitriol aminora la absorción de calcio por intestinos y la movilización del mineral desde el hueso. Suele surgir hipocalcemia (aunque en algunos pacientes el hiperparatiroidismo duradero e intenso al final puede culminar en hipercalcemia). El depósito de aluminio en huesos también pudiera intervenir en la génesis de la enfermedad esquelética.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS DE HUESOS

Osteoporosis

La osteoporosis incluye disminución de la masa ósea y pérdida de la microarquitectura de huesos, que origina fracturas por acción del más mínimo traumatismo. Constituye un problema grave y cada vez más frecuente de salud pública en países desarrollados. Se sabe que de 30 a 50% de las mujeres y que 15 a 30% de los varones presentan alguna fractura vinculada con la osteoporosis. Entre los sitios característicos de la pérdida de continuidad de los huesos están los cuerpos vertebrales, la zona distal del radio y proximal del fémur, pero las personas osteoporóticas presentan fragilidad generalizada del esqueleto y también son comunes las fracturas en sitios como costillas y huesos largos. El peligro de mostrar una fractura aumenta exponencialmente con la edad, y se acompaña de acortamiento de la supervivencia después de cualquier tipo de ella (Center *et al*., 1999).

Cabe dividir a la osteoporosis en *primaria* o *secundaria*. En 1948, Albright y Reifenstein concluyeron que la forma primaria incluye dos entidades separadas: una vinculada con la pérdida de estrógenos en la menopausia y la otra con el envejecimiento. El concepto anterior fue ampliado con el planteamiento de que la osteoporosis primaria representa dos cuadros fundamentalmente diferentes: la *osteoporosis de tipo I* que se caracteriza por pérdida del hueso trabecular, causada por la falta de estrógenos en la menopausia, y la *osteoporosis de tipo II*, que tiene como características la pérdida de la cortical y del hueso trabecular en varones y mujeres, por el remodelado ineficiente durante largo tiempo, inadecuación alimentaria y activación del eje paratiroideo con la edad. Sin embargo, no se ha dilucidado si las dos entidades son realmente diferentes. Sin duda, muchas mujeres osteoporóticas han presentado pérdida excesiva de hueso en la menopausia, pero quizá sería más adecuado considerar a la osteoporosis como resultado de múltiples factores físicos, hormonales y nutricionales que actúan solos o concertadamente.

La osteoporosis secundaria es consecuencia de alguna enfermedad sistémica o terapias como el uso de glucocorticoides o fenilhidantoína. La estrategia más adecuada para combatir la forma secundaria del trastorno es la erradicación inmediata de la causa primaria o la interrupción del uso de fármacos. Primaria o secundaria, la osteoporosis se acompaña del característico remodelado desordenado, de tal forma que se utilizan los mismos tratamientos en ambas.

Enfermedad de Paget. Se caracteriza por uno o varios focos de remodelado desordenado del hueso. No se ha identificado la causa del problema, pero según los expertos es resultado de infección con el virus del sarampión que pertenece a la familia de los paramixovirus (Kurihara *et al*., 2000). Ataca incluso 2 a 3% de la población mayor de 60 años. La anormalidad primaria es la mayor resorción de hueso, seguida de formación exuberante de hueso nuevo. Sin embargo, este último está desorganizado y tiene poca calidad y como consecuencia, surge de manera característica *genu varo*, fracturas por sobrecarga o fatiga, e inflamación de las articulaciones que están junto al hueso afectado. Las lesiones de la enfermedad de Paget contienen muchos osteoclastos multinucleados anormales, que se acompañan de un mosaico desordenado de la formación de hueso. El hueso con la enfermedad se engruesa y su microarquitectura es anormal. La estructura alterada produce problemas secundarios como sordera, compresión de médula espinal, insuficiencia cardíaca de gasto alto y dolor. Es rara la degeneración cancerosa hasta la forma de osteoma osteógeno, pero constituye una complicación letal de la enfermedad de Paget.

Osteodistrofia de origen renal. La osteopatía suele ser una consecuencia frecuente de la insuficiencia renal crónica y de la diálisis. En la imagen patológica las lesiones son típicas de hiperparatiroidismo (osteítis fibrosa) deficiencia de vitamina D (osteomalacia) o una mezcla de ambos cuadros. Los aspectos fisiopatológicos básicos reflejan incremento en el nivel de fosfato y disminución en el de calcio, de tal forma que surgen fenómenos secundarios en un intento de conservar los niveles circulantes de iones minerales, a expensas del hueso.

FARMACOTERAPIA DEL TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIA DE IONES DE MINERALES Y DEL METABOLISMO DE HUESO

Hipercalcemia. El trastorno mencionado puede ser letal; los pacientes a menudo tienen deshidratación profunda porque la hipercalcemia daña los mecanismos de concentración de los riñones. Sobre tal base, la fluidoterapia con grandes volúmenes de solución salina isotónica debe ser una estrategia temprana e intensiva (6 a 8 L/día). Los agentes que incrementan la excreción de calcio como los diuréticos con acción en asa de Henle (*véase* cap. 28) son útiles a veces para antagonizar el efecto de la expansión volumétrica del plasma ejercido por la solución salina, pero están contraindicados

antes de lograr la disminución del volumen, porque en tal caso agravarían la merma volumétrica y la hipercalcemia.

Los corticosteroides en dosis altas (como 40 a 80 mg de *prednisona*/día) pueden ser útiles si la hipercalcemia es consecuencia de sarcoidosis, linfoma o hipervitaminosis D (*véase* cap. 59). La reacción a la corticoterapia es lenta y se necesita que transcurran una o dos semanas para que disminuya la concentración plasmática de calcio.

La *calcitonina* (CALCIMAR, MIACALCIN) puede ser útil para tratar la hipercalcemia, y la disminución del nivel de calcio puede ser rápida, aunque en cuestión de algunos días suele surgir el fenómeno de "escape" del control hormonal. La dosis inicial recomendada es de 4 U/kg de peso corporal por vía subcutánea cada 12 h; si en cuestión de 24 a 48 h no se advierte respuesta alguna, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 8 U/kg de peso cada 12 h. Si después de otras 48 h la respuesta no es satisfactoria aún, se puede aumentar la dosis a un máximo de 8 U/kg de peso cada seis horas.

La *plicamicina* (*mitramicina*, MITHRACIN) es un antibiótico citotóxico que disminuye las concentraciones plasmáticas de calcio al inhibir la resorción de hueso. Disminuyen las concentraciones de dicho mineral en plasma en término de 24 a 48 h cuando se administra una dosis relativamente pequeña del agente mencionado (15 a 25 μg/kg de peso corporal) para llevar al mínimo los intensos efectos tóxicos del fármaco a nivel general.

Los *bisfosfonatos* por vía intravenosa (*pamidronato* y *zoledronato*) han sido muy eficaces en el tratamiento de la hipercalcemia (*véase* en este capítulo un comentario detallado de los bisfosfonatos). Inhiben potentemente la resorción osteoclástica de hueso. La presentación oral de dichos fármacos es menos eficaz para combatir la hipercalcemia. Por esa razón se introduce el pamidronato (AREDIA) en goteo intravenoso a razón de 60 a 90 mg cada 4 a 24 h. En el caso del fármaco comentado, la hipercalcemia muestra resolución en cuestión de días y el efecto persiste varias semanas.

El *fosfato sódico* ingerible disminuye las concentraciones de calcio en plasma y puede lograr un control breve de la calcemia en algunas personas con hiperparatiroidismo primario en el lapso de espera de la cirugía. Sin embargo, existe el peligro de desencadenar la precipitación de sales de fosfato cálcico en partes blandas en todo el cuerpo. Ante las respuestas satisfactorias obtenidas con los otros agentes, para tratar la hipercalcemia no se recomienda la administración intravenosa de fosfato de sodio.

Una vez que ha cedido la crisis hipercalcémica o si el sujeto tiene incrementos menos intensos del nivel de calcio, el tratamiento cambia a la resolución más duradera del estado hipercalcémico. La paratiroidectomía sigue siendo el único tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario y se han planteado indicaciones específicas de este tipo de operación (Bilezikian *et al*., 2002). Si un cirujano experto en operaciones de paratiroides realiza la extirpación de un solo adenoma (en promedio 80% de los casos) o de glándulas hiperplásicas (en promedio 15% de los casos) se logrará curar el hiperparatiroidismo. Entre las complicaciones están la hipocalcemia transitoria en el posoperatorio, que puede reflejar la disminución temporal del riego sanguíneo al tejido paratiroideo restante o la avidez que muestra el esqueleto por el calcio, y el hipoparatiroidismo permanente. Como se describe más adelante en este capítulo, algún compuesto calciomimético que estimule al receptor de percepción de calcio constituiría un medio terapéutico nuevo y promisorio contra el hiperparatiroidismo, que podría utilizarse más ampliamente en lo futuro.

La terapia de la hipercalcemia en los cánceres está orientada idealmente a la neoplasia primaria. Si tal medida es imposible, por medio de los bisfosfonatos parenterales se conservarán los niveles de calcio dentro de límites aceptables.

Hipocalcemia y otros usos terapéuticos del calcio. El hipoparatiroidismo se trata predominantemente con vitamina D (*véase* más adelante en este capítulo). También se necesita a veces suplementar la alimentación con calcio.

El calcio se utiliza para tratar estados de deficiencia de dicho mineral y como suplemento alimentario. Sus sales muestran especificidad en el tratamiento inmediato de la tetania hipocalcémica, sea cual sea su causa. En la tetania profunda, es posible controlar los síntomas mejor por medio de algún fármaco intravenoso. El *cloruro de calcio* ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$) contiene 27% de calcio y es útil en el tratamiento de la tetania hipocalcémica y del laringoespasmo. La sal se aplica por vía intravenosa y *nunca se inyectará directamente en los tejidos*. Las inyecciones de cloruro de calcio se acompañan de vasodilatación periférica y una sensación ardorosa en la piel. La sal por lo común se aplica por vía intravenosa en una concentración de 10% (equivalente a 1.36 meq/ml de calcio ionizado). La inyección debe hacerse lentamente (no excederá de 1 ml/min) para evitar las arritmias cardíacas por la mayor concentración de calcio. La inyección puede inducir una disminución moderada de la tensión arterial, por la vasodilatación. El cloruro de calcio es una sal acidificante y por lo común no conviene su uso en el tratamiento de la hipocalcemia causada por insuficiencia renal. El *gluceptato cálcico* inyectable (solución al 22%; 18 mg o 0.9 meq/ml de calcio iónico) se administra por vía intravenosa en una dosis de 5 a 20 ml para tratar la tetania hipocalcémica profunda; la inyección origina una sensación transitoria de hormigueo si se realiza con demasiada rapidez. Si es imposible usar la vía intravenosa, pueden aplicarse las inyecciones por vía intramuscular en la región glútea en una dosis incluso de 5 ml. Puede surgir una reacción local leve. El tratamiento más indicado de la tetania hipocalcémica intensa es el *gluconato de calcio* (solución al 10%; 9.3 mg/ml de calcio) por vía intravenosa. Los sujetos con hipocalcemia moderada o intensa pueden ser tratados por el goteo intravenoso de gluconato de calcio en una dosis de 10 a 15 mg del mineral/kg de peso corporal en un lapso de 4 a 6 h. La ampolleta de solución al 10%, que tiene 10 ml en volumen, contiene solamente 93 mg de calcio, y por esa razón se necesitan varias de ellas. No se utilizará la vía intramuscular porque se pueden formar abscesos en el sitio de la inyección.

Si se desea controlar síntomas hipocalcémicos menos intensos basta el medicamento ingerible a menudo en combinación con vitamina D o alguno de sus metabolitos activos. Las sales de calcio son acidificantes y es posible intercambiar algunas formas para evitar la irritación del estómago. Las sales de calcio disponibles incluyen carbonato, lactato, gluconato, fosfato, y citrato del mineral, e hidroxiapatita. El carbonato de calcio se administra más a menudo, en tanto que el citrato puede absorberse con mayor eficiencia que las demás sales. Sin embargo, es razonable la eficiencia con que se absorben los productos de calcio más recetados y en el caso de muchos enfermos el costo y el sabor agradable rebasan modestas diferencias en la eficacia. Las dosis promedio en el caso de sujetos hipocalcémicos son: gluconato de calcio, 15 g/día en fracciones; lactato de calcio, 7.7 g y además 8 g de lactosa con cada comida, y carbonato o fosfato de calcio, 1 a 2 g con los alimentos.

El carbonato y el acetato de calcio se utilizan para restringir la absorción de fosfato en individuos en insuficiencia renal crónica, y la absorción de oxalato en personas con enteropatía inflamatoria. La administración inmediata y suficiente de calcio puede salvar la vida en sujetos en hipercaliemia extrema (potasio sérico mayor de 7 meq/L). Con

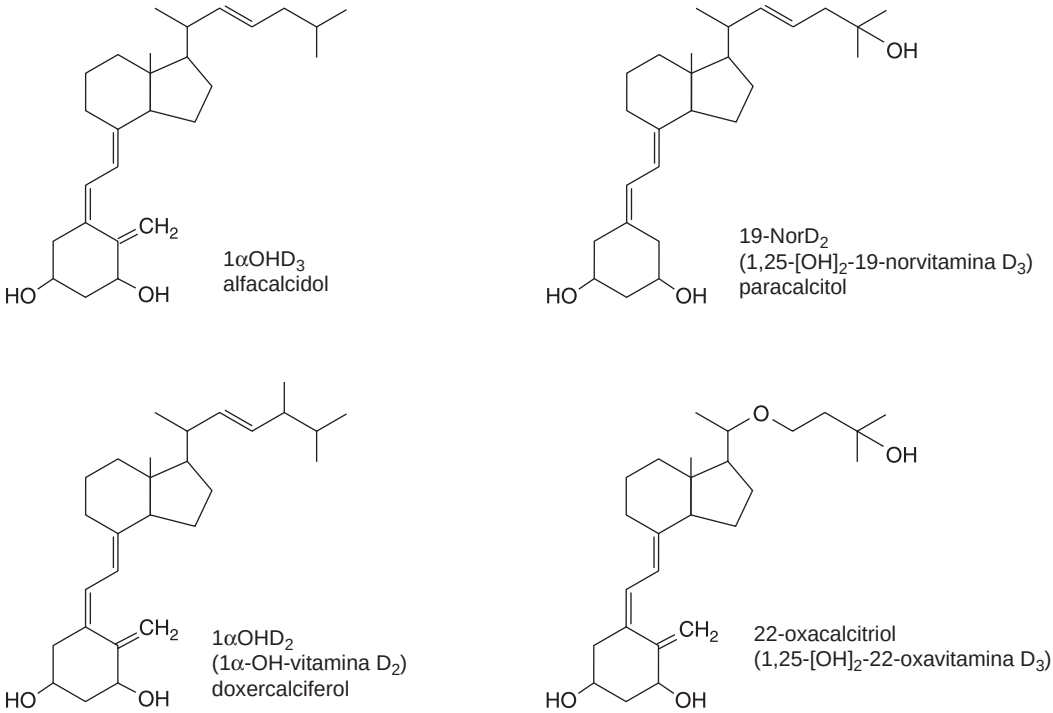


Figura 61-10. ***Análogos de vitamina D.***

gluconato de calcio (10 a 30 ml de una solución al 10%) es posible revertir algunos de los efectos cardiotóxicos de la hipercaliemia y así contar con tiempo para que se obtengan buenos resultados con otros intentos y estrategias para disminuir la concentración plasmática de potasio.

Entre los empleos adicionales del calcio aprobados en Estados Unidos por la FDA están el tratamiento intravenoso contra el veneno de la araña viuda negra y el de los efectos tóxicos del magnesio. Más adelante en este capítulo se describe el empleo de calcio suplementario para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

USOS TERAPÉUTICOS DE LA VITAMINA D

Formas específicas de vitamina D. En el comercio se cuenta con las formas ingerible o inyectable de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol; CALCIJEX, ROCALTROL). Otros derivados de la vitamina D (fig. 61-10) han despertado enorme interés en la experimentación y en la terapéutica.

El *doxercalciferol* (1α-hidroxivitamina D_2, HECTOROL) es un profármaco que debe ser activado en primer lugar por 25-hidroxilación en el hígado hasta generar el compuesto biológicamente activo 1α,25-$(OH)_2D_2$ (fig. 61-10). En Estados Unidos la FDA ha aprobado los preparados oral e intravenoso de la 1α-hidroxivitamina D_2 para tratar el hiperparatiroidismo secundario, y la dosis inicial es de 10 mg tres veces por semana.

El *dihidrotaquisterol* (DHT, ROXANE) es la forma reducida de la vitamina D_2. El compuesto es transformado en el hígado hasta su forma activa, 25-hidroxidihidrotaquisterol. En las evaluaciones antirraquíticas su actividad es menor de 1% de la del calcitriol, pero es mucho más eficaz para movilizar minerales óseos, si se usan dosis altas; en consecuencia, se utiliza para conservar el nivel plasmático de calcio en el hipoparatiroidismo. DHT se absorbe satisfactoriamente en vías gastrointestinales e incrementa al máximo la concentración de calcio sérico después de dos semanas de administración diaria. En forma típica, los efectos hipercalcemiantes persisten dos semanas, pero pueden durar incluso un mes. DHT se distribuye para administración oral en dosis que varían de 0.2 a 1 mg/día (promedio, 0.6 mg/día).

El *1α-hidrocolecalciferol* (1-OHD_3, *alfacalcidol;* ONE-ALPHA) fue introducido para sustituir al 1,25$(OH)_2D_3$; el alfacalcidol es un derivado sintético de la vitamina D_3 hidroxilado en la posición 1α, que es hidroxilado rápidamente por la 25-hidroxilasa hasta formar 1,25$(OH)_2D_3$. Su potencia es igual a la del calcitriol en métodos para evaluar la estimulación de la absorción intestinal del calcio y la mineralización de huesos, y no requiere de la activación por parte de riñones. Por esa razón, se le ha utilizado para tratar la osteodistrofia de origen renal y en Estados Unidos se le obtiene únicamente para fines de experimentación.

El ergocalciferol (*calciferol*, DRISDOL) es vitamina D_2 pura. Se le expende en formas oral, intramuscular o intravenosa. Está indicado para evitar la deficiencia de vitamina D y para tratar la hipofosfatemia familiar, el hipoparatiroidismo y el raquitismo de tipo II resistente a vitamina D, típicamente en dosis de 50 000 a 200 000 U/día, junto con complementos de calcio.

Análogos del calcitriol. Algunos análogos de la vitamina D (fig. 61-10) suprimen la secreción de hormona paratiroidea por parte de las paratiroides, pero tienen poca o insignificante actividad hipercalcémica. Por esa razón, constituyen una forma más inocua y eficaz de controlar el hiperparatiroidismo secundario.

El *calcipotriol (calcipotrieno)* es un derivado sintético del calcitriol con una cadena lateral modificada que contiene un doble enlace 22-23, un grupo funcional 24*(S)*-hidroxilo y carbonos 25 a 27 incorporados en un anillo de ciclopropano. Posee afinidad equivalente a la del calcitriol respecto al receptor de vitamina D, pero su actividad es menos

de 1% de la del calcitriol, para regular el metabolismo de calcio; esta menor actividad calcémica refleja en gran medida la farmacocinética del calcipotriol (Kissmeyer y Binderup, 1991). El fármaco ha sido estudiado extensamente en el tratamiento de la psoriasis (*véase* cap. 62), aunque se desconoce su mecanismo de acción; para combatir tal trastorno se cuenta con un preparado tópico (DOVONEX). En estudios en seres humanos se ha observado que el calcipotriol tópico es un poco más eficaz que los glucocorticoides, con un perfil de inocuidad satisfactorio.

El *paricalcitol* (1,25-dihidroxi-19-norvitamina D_2, ZEMPLAR) es un derivado sintético del calcitriol que no posee el C19 exocíclico y tiene una cadena lateral de vitamina D_2 y no de vitamina D_3 (fig. 61-10). Disminuye los niveles séricos de PTH sin originar hipercalcemia ni alterar el fósforo sérico (Martin *et al*., 1998). En un modelo animal el paricalcitol evitó o revirtió la osteopatía con gran recambio inducida por PTH (Slatopolsky *et al*., 2003). El producto administrado por vía intravenosa ha recibido la aprobación de la FDA para tratar el hipertiroidismo secundario en sujetos en insuficiencia renal crónica.

El *22-oxacalcitriol* (1,25-dihidroxi-22-oxavitamina D_3, OCT, *maxicalcitol*, OXAROL) difiere del calcitriol solamente en la sustitución de C22, con un átomo de oxígeno. Tiene poca afinidad por la proteína que se liga a vitamina D; como resultado, la mayor parte del fármaco circula en la forma libre (no unida), permitiendo sea metabolizado con mayor rapidez que el calcitriol y, por ende, su semivida es más breve. El oxacalcitriol es un supresor potente de la expresión del gen de PTH y muestra escasísima actividad en los intestinos y los huesos. Es un compuesto útil en personas que muestran producción excesiva de PTH en la insuficiencia renal crónica o incluso con hiperparatiroidismo primario (Cunningham, 2004).

Indicaciones para el tratamiento con vitamina D

Los principales usos terapéuticos de la vitamina D se pueden dividir en cuatro categorías: 1) profilaxia y cura del raquitismo de origen nutricional; 2) tratamiento del raquitismo metabólico y la osteomalacia, particularmente en casos de insuficiencia renal crónica; 3) tratamiento del hipoparatiroidismo, y 4) prevención y tratamiento de la osteoporosis (los datos se exponen en la sección sobre este trastorno).

Raquitismo de origen nutricional. Esta forma de raquitismo es consecuencia de la exposición inadecuada a la luz solar o de deficiencia de vitamina D de los alimentos. El trastorno, que alguna vez fue muy raro en Estados Unidos y otros países en que se practica la fortificación de alimentos con la vitamina, muestra una frecuencia cada vez mayor. Los lactantes y los niños que reciben cantidades adecuadas de alimentos fortificados con vitamina D no necesitan más vitamina de ese tipo; sin embargo, los pequeños alimentos con leche materna o con fórmulas no fortificadas deben recibir 400 U/día de vitamina D, como suplemento. La práctica común es administrar vitamina A en combinación con la D. Para tal fin se cuenta con diversos preparados "equilibrados" con mezcla de una y otra vitaminas. *El feto obtiene más de 85% de sus reservas de calcio durante el tercer trimestre, razón por la cual los productos prematuros son especialmente susceptibles al raquitismo y pueden necesitar suplementos de vitamina D.*

El tratamiento del raquitismo florido obliga a usar una dosis mayor de vitamina D de la que se emplea en profilaxia. Con 1 000 U/día se normalizarán las concentraciones de calcio y fosfato plasmáticos en unos 10 días y en tres semanas surgirán signos radiográficos de curación. Sin embargo, a menudo se administra una dosis de 3 000 a 4 000 U/día para un restablecimiento más rápido, particularmente cuando hay deterioro de la respiración por acción del raquitismo torácico grave.

La vitamina D se puede administrar con fin profiláctico en situaciones que disminuyen o impiden su absorción (diarrea, esteatorrea u obstrucción de vías biliares). También en esos casos cabe recurrir a la administración parenteral.

Tratamiento de la osteomalacia y la osteodistrofia de origen renal. La osteomalacia, que se caracteriza por mineralización deficiente de la matriz ósea, surge más a menudo durante la disminución sostenida de fosfato. Los individuos con nefropatía crónica están en peligro de presentar tal complicación, pero también pueden mostrar un cuadro complejo llamado *osteodistrofia de origen renal*. En dicha situación, el metabolismo de hueso es estimulado por un incremento de PTH y por un retraso en la mineralización ósea, que es consecuencia de la menor síntesis de calcitriol por los riñones. En la osteodistrofia de origen renal, la disminución de la densidad de minerales en hueso se acompaña de lesiones osteógenas, por el gran recambio óseo que se observa típicamente en personas con hiperparatiroidismo no controlado o por la pequeña actividad de remodelado óseo como se identifica en individuos con alguna osteopatía adinámica. El enfoque terapéutico del paciente de osteodistrofia de origen renal depende de su tipo específico. En la variante de recambio alto (hiperparatiroidea) o alta mixta con mineralización deficiente, se recomienda restringir el fosfato de alimentos por lo común, en combinación con la administración de un fijador de fosfato, porque la restricción de este último es limitada por la necesidad de que haya un ingreso adecuado de proteínas para conservar el balance nitrogenado. El *aluminio*, a pesar de ser muy eficaz, no se utiliza como fijador de fosfato porque estimula la aparición de osteopatía adinámica, anemia, miopatía y a veces demencia. Los fijadores de fosfato, a base de calcio, junto con la administración de calcitriol pueden contribuir a la supresión excesiva de la secreción de PTH y originar, como consecuencia, una osteopatía adinámica y una mayor incidencia de calcificación vascular. Los fijadores muy eficaces de fosfato que no contienen calcio, están disponibles en el mercado. El *clorhidrato de sevelamer* (RENAGEL), es un polímero no absorbible que fija fosfato y eficazmente disminuye la concentración sérica de dicho ion en sujetos sometidos a hemodiálisis, con una disminución correspondiente en el producto calcio por fosfato. El clorhidrato del fármaco en cuestión consiste en un poli[clorhidrato de alilamina] con enlaces cruzados, que es resistente a la degradación digestiva. Las aminas parcialmente protonadas que tienen una distancia de un carbono desde el "esqueleto" del polímero, ejercen quelación de iones fosfato por unión iónica y enlaces de hidrógeno. Entre los efectos adversos del sevelamer están vómitos, náuseas, diarrea y dispepsia. El fármaco no afecta la biodisponibilidad de *digoxina, warfarina, enalaprilo* ni *metoprolol*.

Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la osteodistrofia de origen renal vinculada con un menor recambio de hueso (osteopatía adinámica), y quizá dependa de la supresión excesiva de PTH con el empleo intensivo de calcitriol u otros análogos de vitamina D. Por lo común los niveles de PTH son pequeños (<100 pg/ml), pero un nivel alto de la hormona no descarta la presencia de osteopatía adinámica, especialmente con cifras de PTH que no permiten diferenciar entre los fragmentos biológicamente activos o inactivos de PTH (Monier-Faugere *et al*., 2001). Las directrices actuales sugieren que conviene administrar preparados de vitamina D activa si los niveles séricos de 25-OHD son menores de 30 ng/ml y el calcio sérico es menor de 9.5 mg/100 ml (2.37 mM). Sin embargo, si aumentan los niveles séricos de 25-OHD y calcio habrá que interrumpir la suplementación con vitamina D. Si el nivel de calcio en suero es menor de 9.5 mg/100 ml está justificada la administración de un análogo de vitamina D, sea cual sea el nivel de 25-OHD (Eknoyan *et al*., 2003).

Hipoparatiroidismo. La vitamina D y sus análogos son los elementos básicos de la terapia del hipoparatiroidismo. El dihidrotaquisterol (DHT) tiene un comienzo de acción más breve, duración de acción más

corta y un efecto mayor en la movilización ósea que la vitamina D, y por costumbre ha sido el agente preferido. El calcitriol también es eficaz para tratar el hipoparatiroidismo y algunas formas de seudohipoparatiroidismo en que son anormalmente bajos los niveles endógenos de calcitriol. Sin embargo, casi todas las personas con hipoparatiroidismo reaccionan a cualquier forma de vitamina D. El calcitriol puede ser preferido para el tratamiento temporal de la hipocalcemia, en tanto se manifiestan los efectos de la forma de la vitamina D de acción más lenta.

Usos diversos de la vitamina D. La vitamina D se utiliza para tratar la hipofosfatemia que surge con el síndrome de Fanconi. Dosis grandes de la vitamina (mayores de 10 000 U/día) no son útiles en personas con osteoporosis, o incluso son peligrosas. Sin embargo, administrar 400 a 800 U/día de vitamina D a ancianos y ancianas débiles suprime el remodelado de hueso, protege la masa ósea y aminora la incidencia de fracturas (*véase* antes en este capítulo la sección sobre osteoporosis). Las investigaciones en seres humanos sugieren que el calcitriol puede ser un agente importante para el tratamiento de la psoriasis (Kowalzick, 2001). Conforme se identifiquen usos no tradicionales de la vitamina, asumirá importancia cada vez mayor la obtención de análogos no calcémicos del calcitriol que ejercen efectos en la diferenciación celular, sin el riesgo de hipercalcemia.

Efectos adversos de la administración de vitamina D

Los efectos tóxicos primarios que surgen con el uso de calcitriol reflejan su efecto potente para intensificar la absorción de calcio y fosfato en intestinos, junto con la posibilidad de movilizar el calcio y el fosfato de huesos. La hipercalcemia, con hiperfosfatemia o sin ella, suele complicar la administración de calcitriol y puede limitar su empleo en las dosis que suprimen eficazmente la secreción de PTH. Como fue descrito ya en este capítulo, los análogos no calcémicos de vitamina D constituyen intervenciones alternativas, si bien no eliminan la necesidad de medir en forma seriada las concentraciones séricas de calcio y fósforo.

La hipervitaminosis D se trata con la interrupción inmediata del uso de la vitamina, una dieta hipocálcica, la administración de glucocorticoides y fluidoterapia potente. Como se describe en el apartado de hipercalcemia, también es útil la diuresis forzada con solución salina y diuréticos con acción en asa de Henle. Bajo el régimen en cuestión la concentración plasmática de calcio disminuye a niveles normales y tiende a haber movilización de dicho mineral en partes blandas. Surge mejoría neta en la función renal, salvo que el daño a los riñones haya sido intenso.

CALCITONINA

Usos diagnósticos de la calcitonina

La calcitonina es un marcador sensible y específico de la presencia del carcinoma de médula tiroidea (*medullary thyroid carcinoma*, MTC), un cáncer neuroendocrino que nace en las células C parafoliculares del tiroides. El MTC puede ser hereditario (25%) o esporádico (75%) y aparece en todos los sujetos con la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (*multiple endocrine neoplasia type 2*, MEN2). Una de las formas de MEN2 se hereda por medio de un rasgo dominante, razón por la cual hay que medir repetidas veces la calcitonina desde la niñez temprana, a todos los parientes de los enfermos con el problema. Los niveles de calcitonina pueden ser pequeños en las etapas incipientes del tumor o en la hiperplasia de células C premaligna, razón por la cual la calcitonina inducida por pentagastrina brinda mayor sensibilidad y permite una mayor detección de MTC (Karanikas *et al*., 2004). La identificación de mutaciones circunscritas en el protooncogén *RET* en personas con MEN2 permite albergar esperanzas de que el cribado genético terminará por suplantar la confianza en las mediciones de calcitonina sérica, lo cual puede generar resultados espurios.

Usos terapéuticos. La calcitonina disminuye las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato en individuos con hipercalcemia; dicho efecto es consecuencia de la menor resorción de hueso y es mayor en sujetos en quienes son grandes los índices y velocidades de recambio óseo. La calcitonina es eficaz incluso durante 6 h en el tratamiento inicial de la hipercalcemia, pero en cuestión de unos días la persona se vuelve refractaria a ella, posiblemente debido a una disminución en el número de receptores (Takahashi *et al*., 1995). El uso de calcitonina no es sustitutivo de la fluidoterapia intensiva y los agentes preferidos son los bisfosfonatos (*véase* antes en este capítulo respecto a hipercalcemia).

La calcitonina es eficaz en trastornos en que aumenta el remodelado esquelético como la enfermedad de Paget, y en algunos individuos con osteoporosis. En la enfermedad mencionada el empleo de calcitonina por largo tiempo origina disminuciones perdurables en la actividad de fosfatasa alcalina en suero y en los síntomas. Si el tratamiento dura largo tiempo surgirán anticuerpos contra calcitonina, pero ello no se vincula obligadamente con resistencia clínica. Entre los efectos adversos de la calcitonina están náuseas, hinchazón de manos, urticaria, y en raras ocasiones, cólicos intestinales. Al parecer surgen con igual frecuencia en el caso de la calcitonina humana y del salmón, los efectos adversos. En Estados Unidos se ha aprobado a la *calcitonina de salmón* para empleo en seres humanos. Este último producto también se expende en la forma de nebulizador nasal, lo cual permitió la administración una vez al día, en el caso de la osteoporosis posmenopáusica (*véase* más adelante en este capítulo). En la enfermedad de Paget por lo común se administra la calcitonina por inyección subcutánea, porque la aplicación intranasal es relativamente ineficaz a causa de su escasa biodisponibilidad. Después del tratamiento inicial de 100 U/día, de manera típica la dosis se disminuye a 50 U tres veces por semana.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato (fig. 61-11), que contiene dos grupos fosfonato unidos a un carbono central que sustituye al oxígeno en el pirofosfato. Forman una estructura tridimensional capaz de quelar cationes divalentes como el de calcio, razón por la cual los bisfosfonatos tienen una mayor afinidad por el hueso, y se orientan especialmente a superficies óseas que experimentan remodelado constante.

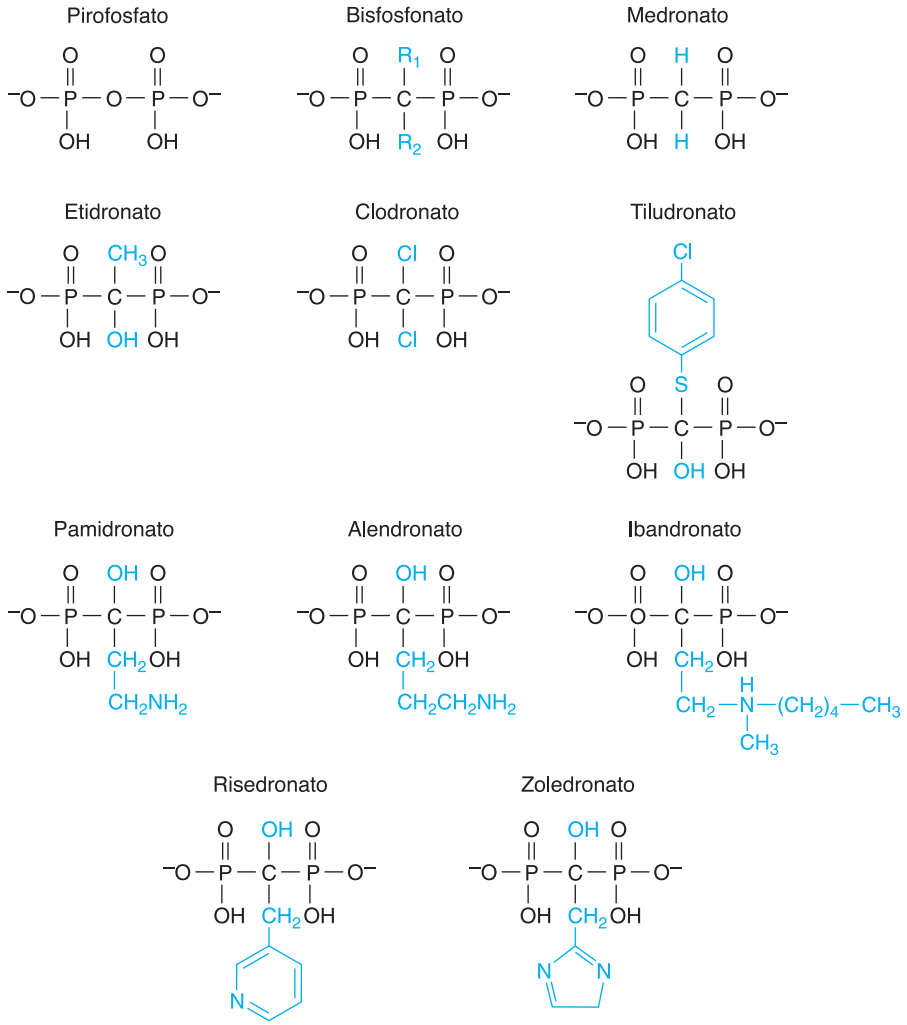


Figura 61-11. ***Estructuras del pirofosfato y los bisfosfonatos.*** En *azul* se señalan los sustituyentes (R_1 y R_2) en el carbono central de la estructura original de bisfosfonato.

Sobre tal base, se les utiliza extensamente en cuadros caracterizados por resorción mediada por osteoclastos, enfermedad de Paget, osteólisis vinculada a un cáncer, neoplasia de mamas y próstata e hipercalcemia. Datos recientes sugieren que los bisfosfonatos de segunda y tercera generaciones también pueden ser antineoplásicos eficaces (*véase* más adelante en este capítulo). Si se desea revisar los aspectos farmacológicos básicos y clínicos de los bisfosfonatos, *consúltese* a Licata (2005).

La utilidad de los bisfosfonatos en seres humanos reside en que inhiben directamente la resorción ósea. La primera generación de bisfosfonatos contiene cadenas laterales mínimamente modificadas (R1, R2) (*medronato, clodronato* y *etidronato*) o contienen un grupo clorofenilo *(tiludronato)* (fig. 61-11). Los fármacos son potentes, como mínimo, y en algunos casos originan desmineralización de huesos. Los aminobisfosfonatos de la segunda generación (como el *alendronato* y el *pamidronato*) contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral. Su potencia es 10 a 100 veces mayor que la de los compuestos de la primera generación. Los bisfosfonatos de la tercera generación (*risedronato* y *zoledronato*) contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico y son 10 000 veces más potentes que los agentes de primera generación.

La actividad de los bisfosfonatos se concentra en sitios en remodelado activo. Muestran una carga fuertemente negativa y por ello la membrana es impermeable a ellos, pero son incorporados en la matriz ósea por endocitosis de fase líquida (Stenbeck y Horton, 2000). Los bisfosfonatos siguen en la matriz hasta que el hueso es remodelado y después son liberados en el entorno ácido de las lagunas de resorción por detrás del osteoclasto, conforme se disuelve la matriz mineral subyacente. La importancia de este proceso en el efecto antirresorción de los bisfosfonatos, lo atestigua el hecho de que la calcitonina bloquea la acción contra la resorción (antirresortiva).

Los bisfosfonatos impiden la disolución de hidroxiapatita, pero su acción antirresortiva depende de los efectos inhibidores directos en osteoclastos y no de efectos fisicoquímicos estrictos. La actividad antirresortiva al parecer entrañó dos me-

canismos primarios: apoptosis de osteoclastos e inhibición de los componentes de la vía de biosíntesis del colesterol.

El modelo actual es que la apoptosis explica el efecto antirresorción de la primera generación de bisfosfonatos, en tanto que la acción inhibidora de los aminobisfosfonatos ocurre gracias al último mecanismo mencionado. Como hecho congruente con tal afirmación, el efecto antirresortivo de los aminobisfosfonatos como el alendronato y el risedronato pero no el del clodronato ni el etidronato, persiste cuando se suprime la apoptosis (Halasy-Nagy *et al*., 2001). Los bisfosfonatos de la primera generación son metabolizados hasta la forma de un análogo de ATP no hidrolizable ($AppCCl_2p$) que se acumula en el interior de los osteoclastos e induce la apoptosis (Rogers, 2003). A diferencia de ello, los aminobisfosfonatos como el alendronato y el *ibandronato* inhiben directamente múltiples fases de la vía que va del mevalonato hasta el colesterol y lípidos isoprenoides como el difosfato de geranilgeranilo, que son necesarios para la prenilación de proteínas importantes en la función de osteoclastos. La potencia de aminobisfosfonatos para inhibir la sintasa de farnesilo guarda relación directa con su actividad contra la resorción (Dunford *et al*., 2001).

Otros bisfosfonatos disponibles

En Estados Unidos es posible contar con algunos bisfosfonatos (fig. 61-11). El etidronato sódico (DIDRONEL) se utiliza para tratar la enfermedad de Paget y puede usarse por vía parenteral para combatir la hipercalcemia. El etidronato es el único bisfosfonato que inhibe la mineralización y por ello ha sido sustituido en gran medida por el pamidronato y el zoledronato para tratar la hipercalcemia. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de pamidronato (AREDIA) para trata la hipercalcemia, pero también es eficaz en otros trastornos del esqueleto. El fármaco en cuestión se distribuye en Estados Unidos solamente para administración parenteral. Para tratar la hipercalcemia cabe administrar pamidronato en goteo intravenoso en dosis de 60 a 90 mg en un lapso de 4 a 24 horas.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de nuevos bisfosfonatos para tratar la enfermedad de Paget e incluyen tiludronato (SKELID), alendronato (FOSAMAX) y risedronato (ACTONEL). Los productos en cuestión han sido aprobados sólo para tratar la hipercalcemia del cáncer, pero una sola inyección de zoledronato (ZOMETA) disminuyó durante 90 días los marcadores de recambio óseo en sujetos con enfermedad de Paget (Buckler *et al*., 1999). En la actualidad están en fase de estudio tiludronato e ibandronato, un bisfosfonato potente, para tratar la osteoporosis en mujeres, y sus resultados preliminares han sido alentadores.

Absorción, biotransformación y excreción. Todos los bisfosfonatos después de ingeridos casi no son absorbidos en los intestinos y su biodisponibilidad es muy pequeña (menos de 1% [alendronato, risedronato] a 6% [etidronato y tiludronato]). Por tal razón, es necesario ingerirlos con un vaso lleno de agua después de ayunar toda una noche y como mínimo 30 min antes del desayuno. Los bisfosfonatos ingeribles no han sido utilizados ampliamente en niños ni adolescentes porque no hay certeza de los efectos a largo plazo que tienen en el esqueleto en crecimiento.

Los bisfosfonatos se excretan predominantemente por los riñones y no se han valorado las dosis ajustadas para individuos con disminución de la función renal; en la actualidad no se recomienda su uso en personas con depuración de creatinina menor de 30 ml/minuto.

Efectos adversos. Como ya fue comentado, el etidronato, bisfosfonato de la primera generación se acompañaba de osteomalacia. Tal efecto adverso junto con su eficacia relativamente pequeña, limitó su uso en la actualidad. El alendronato y el risedronato han sido tolerados satisfactoriamente en estudios en humanos, pero algunas personas presentan síntomas de esofagitis, mismos que suelen ceder si ellas cumplen con toda exactitud la norma de ingerir el medicamento con agua y quedar en posición erecta. Cuando se ingiere el fármaco en la forma descrita, son poco comunes las complicaciones en el esófago. Si a pesar de tales precauciones persisten los síntomas, puede ser útil usar un inhibidor de la bomba de protones, a la hora de acostarse (*véase* cap. 36). Los dos medicamentos son tolerados mejor en un régimen que incluye el uso una vez por semana, sin disminución de su eficacia. Los individuos que tienen alguna enfermedad activa de la mitad superior de vías gastrointestinales no deben recibir bisfosfonatos ingeribles.

La primera venoclisis de pamidronato puede acompañarse de fiebre y molestias leves, y ello quizá proviene de la liberación de citocinas. Los síntomas en cuestión son breves y por lo común no reaparecen con nuevas administraciones.

El zoledronato se ha vinculado con efectos tóxicos en riñones, deterioro de la función de tales órganos y posible insuficiencia renal. Por tales razones el goteo endovenoso se hará como mínimo durante 15 min y la dosis no excederá de 4 mg. En toda persona que reciba zoledronato se practicarán estudios corrientes de laboratorio y valoración de parámetros clínicos de la función renal antes del tratamiento y periódicamente después de realizado, para identificar el deterioro de la función mencionada en caso de haberlo.

Aplicaciones terapéuticas

Hipercalcemia. Antes en este capítulo fue señalado el empleo de pamidronato en el tratamiento de la hipercalcemia que surge con cánceres. El zoledronato al parecer es más eficaz que el pamidronato y tiene como mínimo la misma inocuidad y puede ser administrado en goteo endovenoso en un lapso de 15 min y no durante 2 a 4 h. Por tal razón, en Estados Unidos la FDA lo ha aprobado para tal indicación.

Osteoporosis en posmenopáusicas. Ha despertado enorme interés la utilidad de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis (*véase* "Osteoporosis" antes en este capítulo). Los estudios en humanos han indicado que el tratamiento se acompaña de un incremento en la densidad de minerales en huesos y protección contra fracturas.

Cáncer. Los bisfosfonatos también pueden actuar como antineoplásicos al inhibir la activación de proteínas vinculadas al cáncer como Ras, por medio de la supresión de la geranilgeranilación y la farnesilación. Los bisfosfonatos de la segunda y la tercera generaciones inhiben la proliferación de algunas células cancerosas al evitar la prenilación de proteínas vinculadas con Ras postraslacional (después de la

traducción). El zoledronato se ha utilizado con buenos resultados como complemento para tratar la leucemia mielógena crónica con positividad del cromosoma Filadelfia.

HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

La administración continua de hormona paratiroidea o sus niveles circulantes altos que surgen en el hiperparatiroidismo primario originan desmineralización ósea y osteopenia. Sin embargo, la administración *intermitente* de PTH estimula el crecimiento de los huesos. Selye describió hace unos 80 años la acción anabólica de PTH, observación que en su momento fue más bien olvidada. Desde el decenio de 1970, estudios se orientaron hacia la acción anabólica de PTH y ello culminó en Estados Unidos, con la aprobación del fragmento PTH en la terminación amino (34 aminoácidos) humana, sintético (hPTH[1-34], *teriparatida*) por parte de la FDA, para utilizar en el tratamiento de la osteoporosis intensa (Hodsman *et al*., 2005). Es posible que en un futuro cercano dicha institución apruebe el uso de PTH de longitud completa (1-84); no se han definido los beneficios que tiene en comparación con PTH (1-34).

Absorción, biotransformación y excreción. Los aspectos farmacocinéticos y las acciones sistémicas de teriparatida en el metabolismo de minerales son iguales a los de PTH. La teriparatida se administra en inyección subcutánea de 20 μg una vez al día, en el muslo o el abdomen. Con dicho régimen las concentraciones séricas de PTH alcanzan su máximo 30 min después de inyectado el producto, y disminuyen a niveles no detectables en término de 3 h, en tanto que la concentración de calcio sérico alcanza su máximo 4 a 6 h después de administrado. Con base en el cúmulo de datos obtenidos de diferentes regímenes posológicos, la biodisponibilidad de la teriparatida es de 95%, en promedio. La eliminación del fármaco es de 62 L/h, aproximadamente, en las mujeres y 94 L/h en los varones, que rebasa el flujo plasmático normal del hígado, dato congruente con la eliminación de PTH por el hígado y en sitios extrahepáticos. La semivida sérica de la teriparatida es de 1 h, en promedio, si se administra en plano subcutáneo, en comparación con 5 min si se administra por vía endovenosa. La semivida más larga después de administración subcutánea refleja el tiempo necesario para la absorción desde el sitio de la inyección. La eliminación de PTH(1-34) y PTH de longitud total se hace por medio de mecanismos enzimáticos inespecíficos en el hígado, seguidos de excreción por riñones.

Efectos clínicos. En posmenopáusicas con osteoporosis la teriparatida incrementa la densidad mineral ósea (BMD) y aminora el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Algunos laboratorios han explorado los efectos de la administración intermitente de PTH en BMD en personas con osteoporosis; en tales estudios, la teriparatida incrementó la concentración de minerales en huesos axiles, aunque los señalamientos iniciales de los efectos en la cortical fueron desalentadores. La administración conjunta de hPTH(1-34) con estrógeno o un andrógeno sintético permitió el incremento impresionante en la masa de hueso vertebral o en el hueso trabecular. Sin embargo, en algunos estudios tempranos, se observó únicamente conservación o incluso pérdida del hueso cortical. La insuficiencia de vitamina D en individuos que estaban en etapa basal o con diferencias farmacocinéticas que incluían la biodisponibilidad o la semivida circulante, quizá contribuyeron a las diferencias observadas en la cortical. Los estudios más completos hasta la fecha definieron la utilidad de administrar todos los días hPTH(1-34), y su vínculo con BMD total, y se observaron incrementos significativos en este último parámetro en la columna lumbar y el cuello femoral, con disminuciones significativas del peligro de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres (Neer *et al*., 2001) y varones (Finkelstein *et al*., 2003) con osteoporosis.

Entre los candidatos para recibir teriparatida están las mujeres con el antecedente de alguna fractura por osteoporosis, las que tienen múltiples factores de riesgo de presentar fracturas, o en casos de ineficacia de los tratamientos hechos contra la osteoporosis, o intolerancia a ellos.

Efectos adversos. En ratas, la teriparatida incrementó la incidencia de tumores en hueso, incluido el osteosarcoma (Vahle *et al*., 2004). No se ha dilucidado la importancia clínica de ese dato, en particular porque las personas con hiperparatiroidismo primario muestran incrementos muchísimo mayores de PTH séricos sin una mayor incidencia de osteosarcoma. A pesar de ello, será mejor no utilizar teriparatida en individuos que tienen desde el comienzo un mayor peligro de presentar osteosarcoma (incluidos los que tienen enfermedad de Paget de hueso, incrementos inexplicados en el nivel de fosfatasa alcalina, epífisis abiertas o la aplicación de radioterapia previa, en el esqueleto). La administración de PTH de longitud total (1-84) en los estudios en humanos no se ha vinculado con osteosarcoma. Otros efectos adversos han incluido la exacerbación de nefrolitiasis y el incremento de los niveles séricos de ácido úrico.

CALCIMIMÉTICOS: CINACALCET

Los *calcimiméticos* son medicamentos que remedan el efecto estimulante del calcio para inhibir la secreción de PTH por las paratiroides. Al intensificar la sensibilidad de CaSR al calcio extracelular, los calcimiméticos disminuyen la concentración de dicho mineral en la cual queda suprimida la secreción de hormona paratiroidea. Los calcimiméticos de tipo II son derivados fenilalquilamínicos que modulan CaSR por mecanismos alostéricos. En Estados Unidos la FDA aprobó el uso de *cinacalcet* (SENSIPAR) (fig. 61-12) para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario causado por nefropatía crónica y en sujetos con hipercalcemia vinculada con carcinoma paratiroideo. El cinacalcet disminuye los niveles séricos de PTH en personas con función renal normal o menor (Block *et al*., 2004; Barman Balfour y Scott, 2005). En estudios en humanos, dosis de 20 a 100 mg de cinacalcet disminuyeron los niveles de PTH por un mecanismo que dependía de la concentración, 15 a 50%, y el producto calcio por fosfato séricos, 7%, en comparación con el placebo (Franceschini *et al*., 2003). El cinacalcet también disminuyó eficazmente el

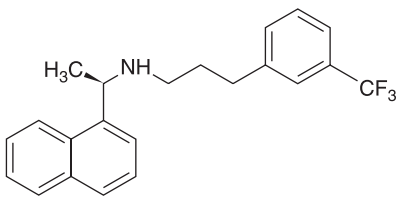


Figura 61-12. ***Estructura del cinacalcet.*** El producto existe en la forma de isómeros ópticos. Se muestra el enantiómero *R*, que es el más activo.

nivel de PTH en personas con hiperparatiroidismo primario y permitió la normalización sostenida en la calcemia sin alterar la densidad de minerales de huesos (Shoback *et al*., 2003). Se logró el control a largo plazo de los niveles de PTH, en un estudio con cinacalcet administrado durante dos años, lo cual sugirió que no apareció resistencia al fármaco. No se cuenta con suficiente información para dilucidar si la disminución de los niveles séricos de PTH con el fármaco en cuestión mejora los resultados y el pronóstico, como el peligro de problemas cardiovasculares, osteopatías o muerte.

Absorción, biotransformación y excreción. El cinacalcet (clorhidrato de (α*R*)-(−)α-metil-*N*-[3-[3-[trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenometanamina) presenta absorción de primer orden y en cuestión de 2 a 6 h de ingerido se alcanzan sus concentraciones máximas en suero. Sus efectos máximos definidos por el nivel más bajo de PTH en suero se observan 2 a 4 h después de administrado. Una vez absorbido, las concentraciones plasmáticas de cinacalcet disminuyen con una semivida de 30 a 40 h. El fármaco es eliminado predominantemente por excreción por riñones y en promedio 85% se recupera en la orina después de su ingestión; el medicamento también es metabolizado por múltiples citocromos del hígado, incluidos CYP3A4, CYP2D6 y citocromo P450 1A2.

El cinacalcet se distribuye en comprimidos de 30, 60 y 90 mg; no se han definido sus dosis óptimas. La dosis inicial recomendada para tratar el hiperparatiroidismo secundario en sujetos con nefropatía y sometidos a diálisis es de 30 mg una vez al día, con un máximo de 180 mg/día. Para tratar el carcinoma de paratiroides se recomienda una dosis inicial de 30 mg dos veces al día con un máximo de 90 mg cuatro veces al día. La dosis inicial se ajusta en incrementos cada dos a cuatro semanas para conservar el nivel de PTH en 150 y 300 pg/ml (hiperparatiroidismo secundario) o para normalizar el calcio sérico (carcinoma de paratiroides).

Reacciones adversas. La reacción adversa principal con el cinacalcet es la hipocalcemia y por ello no debe utilizarse si la concentración sérica inicial del calcio es menor de 8.4 mg/100 ml; es importante medir en término de siete días las concentraciones séricas de dicho mineral y del fósforo y se medirá en término de cuatro semanas de haber emprendido el tratamiento o de haber cambiado la dosis, el nivel de hormona paratiroidea.

La hipocalcemia se puede disminuir si se emprende la terapia con una dosis pequeña y se ajusta poco a poco según se necesite, o se ajuste la dosis si se administran de manera concomitante vitamina D, fijadores de fosfato o ambos productos. Es importante vigilar con gran detenimiento a toda persona en hemodiálisis con líquido de diálisis con poco calcio, en busca de hipocalcemia. El umbral para la aparición de convulsiones desciende cuando hay disminuciones significativas en el nivel de calcio sérico de modo que hay que vigilar con gran detenimiento a toda persona con el antecedente de trastornos convulsivos. Por último, puede surgir osteopatía adinámica si el nivel de PTH es menor de 100 pg/ml e interrumpir el uso del fármaco o reducir su dosis si el nivel de dicha hormona disminuye a menos de 150 pg/mililitro.

Interacciones medicamentosas. Cabe prever la posibilidad de interacciones medicamentosas con fármacos que interfieren en la homeostasia del calcio o que disminuyen la absorción del cinacalcet. Con base en tales consideraciones, entre los fármacos que pueden interferir en este sentido están los análogos de vitamina D, fijadores de fosfato, bisfosfonatos, calcitonina, glucocorticoides, *galio* y *cisplatino*. La otra categoría de interacciones incluye compuestos metabolizados por CYP. Se recomienda cautela cuando se administre el cinacalcet junto con inhibidores de CYP3A4 (como *cetoconazol, eritromicina* o *itraconazol*), CYP2D6 (muchos bloqueadores del receptor adrenérgico *β*, *flecainida*, *vinblastina* y casi todos los *antidepresores tricíclicos*) y otros fármacos más.

ESTRATEGIA INTEGRADA PARA EVITAR Y TRATAR LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un grave problema de salud pública que va en aumento en las naciones desarrolladas y origina fracturas en 30 a 50% de las mujeres y en 15 a 30% de los varones. Es posible la disminución importante en el peligro de fracturas si se presta atención adecuada y permanente a la prevención del problema. En todas las edades es conveniente que las personas hagan regularmente actividad física de intensidad razonable. En el caso de niños y adolescentes es importante que reciban calcio adecuado en los alimentos, para que la masa ósea máxima llegue al nivel adecuado para la "dote" genética. También se necesita en el séptimo decenio de la vida y etapas ulteriores prestar atención al estado nutricional (p. ej., incrementar la cantidad de calcio de los alimentos, o administrar suplementos del mineral, de vitamina D o de ambos). La administración de estrógeno a mujeres en la menopausia constituye una intervención importante para conservar hueso y proteger de fracturas, pero los efectos nocivos de la restitución hormonal (*hormone-replacement therapy*, HRT) han obligado a revalorar las opciones terapéuticas (*véase* más adelante en este capítulo y en el 57).

Los agentes farmacológicos utilizados para combatir la osteoporosis disminuyen el índice y rapidez de la resorción ósea y con ello lentifican la velocidad de pérdida de hueso (terapia antirresorción) o al estimular la formación de hueso (terapia anabólica). El remodelado de hueso es un proceso "acoplado" y por ello los fármacos contra la resorción disminuyen al final la rapidez de formación de hueso y con ello no estimulan incrementos sustanciales en la BMD. Sin embargo, aminoran el peligro de fracturas, especialmente en la columna, pero también en la cadera (en lo que se refiere al alendronato y el risedronato). Los incrementos en BMD en los primeros años de tratamiento contra la resorción constituyen una "constricción" del espacio de remodelado hasta llegar a un nuevo nivel de equilibrio dinámico, después del cual la BMD alcanza una etapa de meseta estable (fig. 61-13). Una consecuencia de dicho fenómeno es que los estudios terapéuticos en la osteoporosis deben durar lapsos suficientes (como mínimo dos años), para dilucidar si un incremento de BMD representa algo más que una simple disminución del espacio de remodelado.

La farmacoterapia de la osteoporosis se orienta a recuperar la potencia de huesos y evitar fracturas. El elemento básico y permanente de tal enfoque ha sido el uso de fármacos contra la resorción como los bisfosfonatos, *estrógeno* o el modulador selectivo de receptor de estrógeno (*selective estrogen receptor modulator*, SERM) *raloxifén* y en cierta medida, calcitonina. Los fármacos en cuestión inhiben la pérdida ósea mediada por osteoclastos y con ello disminuyen el recambio de hueso.

Hasta fecha reciente en Estados Unidos los fármacos contra la resorción habían sido los únicos aprobados para com-

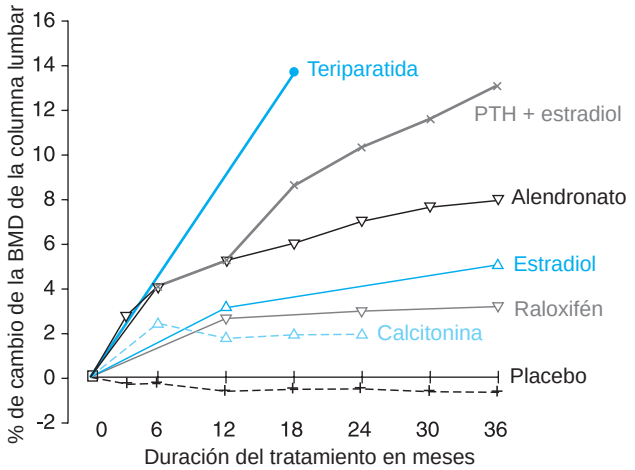


Figura 61-13. ***Eficacia relativa de diversas intervenciones terapéuticas en la densidad de minerales del hueso de la columna lumbar.*** Teriparatida (40 µg) (Neer *et al.*, 2001), PTH (25 µg) + estradiol (Lindsay *et al.*, 1997), alendronato (10 mg) (Liberman *et al.*, 1995), estradiol (0.625 mg/día) (Writing Group of the PEPI Trial, 1996), raloxifén (120 mg) (Ettinger *et al.*, 1999), y calcitonina (200 UI) (Reginster *et al.*, 1995). Los resultados típicos con la administración de placebo destacan la pérdida ósea inexorable si no se emprende intervención alguna. Varias de las intervenciones terapéuticas indicadas abarcaron combinaciones de fármacos y es imposible hacer comparaciones absolutas.

batir la osteoporosis. El incremento de la densidad ósea que producen es variable y depende del sitio y del medicamento particular; en términos generales, el aumento era menor de 10% después de tres años (fig. 61-12). La situación mencionada cambió en 2002 cuando en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de PTH con un fragmento biológicamente activo (1-34) (*teriparatida*, FORTEO) para tratar a las posmenopáusicas con osteoporosis y mejorar la masa ósea en varones con osteoporosis primaria o hipogonadal. En lo referente a una revisión y planteamientos propuestos del uso de teriparatida/PTH consúltese el trabajo de Hodsman *et al*. (2005). Es posible que surjan y evolucionen estrategias terapéuticas conforme se obtengan nuevos paradigmas terapéuticos y se introduzcan combinaciones de agentes contra la resorción y PTH, y conforme se diluciden los aspectos de fisiología molecular de la función de osteoblastos y osteoclastos (Grey y Reid, 2005).

Agentes contra la resorción. ***Bisfosfonatos.*** Los bisfosfonatos han surgido como los fármacos más eficaces aprobados para evitar y tratar la osteoporosis. El alendronato y el risedronato, bisfosfonatos orales de la segunda y tercera generaciones, poseen potencia suficiente para suprimir la resorción de hueso en dosis que no inhiben la mineralización.

Se ha aprobado el uso del alendronato para prevenir (5 mg/día, 35 mg una vez por semana) y tratar (10 mg/día, 70 mg una vez por semana) la osteoporosis y para combatir la que surge por el uso de glucocorticoides. De hecho, los estudios realizados en lapsos de tres, siete y 10 años con la administración diaria de alendronato definieron su eficacia para incrementar la densidad de minerales en hueso, disminuir el recambio de hueso y aminorar el riesgo de fractura de vértebras en mujeres osteoporóticas (Bone *et al*., 2004; Liberman *et al*., 1995; Tonino *et al*., 2000; Tucci *et al*., 1996). Los resultados de la administración diaria de 10 mg de alendronato durante 10 años (con 500 mg de calcio suplementario) indicaron un incremento de 14% de BMD de la columna lumbar, con aumentos menores en el trocánter, el total de la cadera y el cuello femoral (Bone *et al*., 2004). Al disminuir la dosis e interrumpir el tratamiento se conservó BMD en la columna lumbar. Se observaron decrementos notables de BMD en la totalidad de la cadera, el cuello femoral y el antebrazo, pero las cifras de la BMD en la columna lumbar, el trocánter, la totalidad de la cadera y todo el cuerpo quedaron siempre muy por arriba de las cifras basales o iniciales hacia el décimo año.

El alendronato conserva la BMD en mujeres que recientemente iniciaron la menopausia (Hosking *et al*., 1998) y también en varones, y mejora, asimismo, la BMD en personas que reciben glucocorticoides (Saag *et al*., 1998).

En personas en quienes los bisfosfonatos ingeridos originan notable disfunción esofágica a pesar de medidas para contrarrestarlas, se logra protección del esqueleto con el pamidronato intravenoso (AREDIA), sin que se produzcan efectos adversos en vías gastrointestinales. En el tratamiento de la osteoporosis se administra el pamidronato en venoclisis durante 3 h, a razón de 30 mg cada tres meses. El mismo fármaco ingerido (150 o 300 mg/día) ha sido evaluado para tratar la osteoporosis en posmenopáusicas. Las dos dosis son eficaces; sin embargo, con 300 mg frecuentemente surgen efectos adversos en vías gastrointestinales. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de risedronato ingerido para tratar la osteoporosis de posmenopáusicas (5 mg/día o 35 mg una vez por semana) y de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. El risedronato incrementa la BMD y aminora la incidencia de fracturas vertebrales en posmenopáusicas. El análisis combinado de cuatro investigaciones aleatorizadas en que los testigos recibieron placebo, hecha a base de risedronato en mujeres con poca densidad ósea pero sin alguna fractura vertebral previa, señaló incremento de la BMD de la zona lumbosacra y cuello femoral, con una disminución significativa en el riesgo de la primera fractura por compresión vertebral (Heaney *et al*., 2002).

Diuréticos tiazídicos. Las *tiazidas*, a pesar de que no son estrictamente productos contra la resorción, disminuyen la excreción de calcio por orina y frenan la pérdida de hueso en personas con hipercalciuria. No se ha dilucidado si serán útiles en individuos que no muestran hipercalciuria, pero los datos sugieren que disminuyen el peligro de fractura de cadera (cuello femoral). No se observó un efecto sostenido (Schoofs *et al*., 2003). La *hidroclorotiazida* en dosis de 25 mg una o dos veces al día puede disminuir sustancialmente la excreción de calcio por orina. Por lo común las dosis eficaces de tiazidas para aminorar la excreción de dicho mineral por ese líquido son menores que las necesarias para controlar la tensión arterial. Para un comentario más detallado de los diuréticos tiazídicos *consúltese* el capítulo 28.

Calcio. Antes en este capítulo se describieron las funciones fisiológicas del calcio y su empleo para tratar los trastornos hipocalcémicos. Las bases teóricas para utilizar calcio en suplementos para proteger los huesos varían con la etapa de la vida.

En el caso de personas que están antes de la adolescencia y en las adolescentes se necesita para el depósito de hueso, que haya un sustrato adecuado de calcio. Investigaciones comparativas indican que el calcio

en suplementos estimula el depósito de hueso en adolescentes (Johnston *et al*., 1992), pero se desconoce su efecto en la masa ósea máxima. La mayor ingesta de calcio durante el tercer decenio de la vida guarda relación positiva con la fase final de depósito de hueso (Recker *et al*., 1992). Subsiste la controversia en cuanto a la utilidad del calcio en los primeros años después de la menopausia, época en que el elemento primario que explica la pérdida de hueso sería la privación de estrógeno. Se ha señalado poco efecto del calcio en el hueso trabecular, pero se ha observado disminución de la pérdida de la cortical con los suplementos de calcio, incluso en poblaciones que reciben grandes cantidades de dicho mineral en los alimentos. En ancianos, los suplementos de calcio suprimen el recambio de hueso, mejoran la BMD y aminoran la incidencia de fracturas (Dawson-Hughes *et al*., 1997).

Las personas que no aceptan ni desean incrementar el calcio con los alimentos solos pueden escoger muchos preparados de buen sabor y bajo costo con el mineral. Como se ha descrito, se dispone de innumerables preparados ingeribles con calcio y uno de los más recetados y usados incluyen carbonato de calcio. La dosis tradicional del mineral es de unos 1 000 mg/día que es, en promedio, la cantidad que está en un litro de leche. Agregado a los 500 o 600 mg del calcio de alimentos, cifra típica de la dieta de varones y mujeres ancianos, la ingesta diaria total puede llegar a unos 1 500 mg. Tal vez resulte necesaria una mayor cantidad para superar las pérdidas endógenas de calcio por intestinos, pero según señalamientos, si la ingesta diaria es de 2 000 mg o más (frecuentemente), puede originar estreñimiento. Los suplementos de calcio se ingieren más a menudo con las comidas para mejorar la absorción.

Vitamina D y sus análogos. La suplementación a base de cantidades pequeñas de vitamina D (400 a 800 UI/día) puede mejorar la absorción de calcio por los intestinos, suprimir el remodelado de hueso y mejorar la BMD en personas con un estado marginal o deficiente de la vitamina D. A pesar de que los suplementos de la vitamina al parecer disminuyeron la incidencia de fractura, según datos de varias investigaciones, en un estudio prospectivo no se demostró que el calcio de los alimentos ni la ingesta de vitamina D tuviera importancia decisiva para la prevención primaria de fracturas por osteoporosis en mujeres (Michaelsson *et al*., 2003). A pesar de ello, ante el hecho de que las mujeres por lo común consumen menos del ingreso recomendado de la vitamina, el empleo de suplementos de la misma o un mayor consumo de alimentos con abundante vitamina D como peces de color oscuro pudiera ser una medida prudente.

El empleo de calcitriol para combatir la osteoporosis es diferente del de asegurar que haya una adecuación nutricional de vitamina D. En este caso la base teórica es suprimir directamente la función de paratiroides y disminuir el recambio de hueso. En Japón y otros países se utilizan a menudo el calcitriol y el 1α-hidroxicolecalciferol, metabolito polar de vitamina D, pero la experiencia en Estados Unidos ha arrojado resultados ambivalentes. Dosis mayores de calcitriol al parecer tienen mayor posibilidad de mejorar la BMD, pero con el peligro de que surjan hipercalciuria e hipercalcemia; en consecuencia, se necesita la revisión minuciosa de los pacientes y la modificación de las dosis. La restricción del calcio de alimentos puede disminuir los efectos tóxicos durante la administración de calcitriol (Gallagher y Goldgar, 1990). La incidencia pequeña de complicaciones hipercalciúricas e hipercalcémicas del tratamiento en Japón pudiera traducir un ingreso de calcio relativamente pequeño en ese país.

Estrógeno. Se advierte una relación muy precisa entre la deficiencia de estrógeno y la osteoporosis. El estado de la posmenopausia o las deficiencias de estrógeno a cualquier edad incrementan significativamente el riesgo de osteoporosis y fracturas en la persona. En forma similar, pruebas abrumadoras refuerzan la trascendencia positiva de la restitución de estrógeno en la conservación de hueso y la protección contra las fracturas por osteoporosis después de la menopausia (Rosen y Kessenich, 1997) (*véase* cap. 57). Sin embargo, los resultados de los estudios de la Women's Health Initiative (WHI), cambiaron notablemente el criterio del uso terapéutico en HRT para la prevención o el tratamiento (ambos a largo plazo) de la osteoporosis. Se identificaron riesgos significativamente mayores de cardiopatía y cáncer de mama (Anderson *et al*., 2004; Cauley *et al*., 2003). El consenso en los expertos actualmente es reservar HRT sólo para el alivio a breve plazo de los síntomas vasomotores que aparecen con la menopausia. El uso de HRT se limitará a la prevención de la osteoporosis en mujeres que muestran notables síntomas vasomotores activos y que no están expuestas a un mayor peligro de mostrar enfermedad cardiovascular. En tales pacientes cada año se hará una revaloración individualizada de riesgo/beneficio.

Moduladores selectivos del receptor de estradiol. Se han emprendido notables investigaciones para la obtención de compuestos estrogénicos con actividades histoselectivas. Uno de ellos, el raloxifén (EVISTA) actúa como agonista de estrógeno en hueso e hígado, y no tiene actividad en el útero y se desempeña como antiestrógeno en la mama (*véase* cap. 57). En posmenopáusicas, el raloxifén estabiliza e incrementa modestamente BMD, y según investigaciones aminora el peligro de fractura por compresión vertebral (Ettinger *et al*., 1999). En Estados Unidos se ha aprobado el uso de raloxifén para evitar y tratar la osteoporosis. Ante el menor empleo de estrógeno para combatir la osteoporosis, el raloxifén (un modulador selectivo del receptor de estradiol [*selective estradiol receptor modulator*, SERM]) podría ser la alternativa ideal en vez de tratamiento con restitución hormonal (HRT), porque aminora el peligro de fracturas vertebrales (aunque sin que ejerza un efecto positivo en las fracturas no vertebrales), cáncer de mama y problemas coronarios (muerte de origen coronaria, infarto no letal del miocardio y síndromes coronarios agudos que obligan a hospitalización, diferentes del infarto de miocardio) (Clemett y Spencer, 2000). El inconveniente principal del uso de raloxifén podría ser que empeora los síntomas vasomotores.

Calcitonina. La calcitonina inhibe la resorción osteoclástica de hueso e incrementa levemente la masa ósea en sujetos con osteoporosis (Civitelli *et al*., 1988); los incrementos de mayor magnitud se observaron en sujetos con elevados índices intrínsecos de recambio de hueso. En un estudio se observó que la aplicación de calcitonina en nebulización nasal (200 U/día) aminoró la incidencia de fracturas por compresión vertebral, 40%, en mujeres osteoporóticas (Chesnut *et al*., 2000).

Terapias por combinación

La teriparatida estimula la formación de hueso, en tanto que los bisfosfonatos aminoran la resorción de tal órgano, razón por la cual se anticipó que el tratamiento que combinara ambos mejoraría el efecto en la BMD en mayor grado que la administración de uno u otro fármacos solos. Sin embargo, la adición de alendronato al empleo de PTH no generó beneficio adicional en la BMD y disminuyó el efecto anabólico de PTH en mujeres y varones (Black *et al*., 2003; Body *et al*., 2002; Finkelstein *et al*., 2003). El tratamiento seriado (secuencial) con PTH(1-84) seguido de alendronato, mejoró la BMD vertebral en grado mayor que el uso de dicho fármaco o de estrógeno como medicamentos únicos (Rittmaster *et al*., 2000). Los datos de investigaciones recientes destacan la acción beneficiosa del alendronato para consolidar el incremento de la BMD de la columna lumbar obtenido con el uso previo de teriparatida en varones.

Enfermedad de Paget. Muchas personas con la enfermedad mencionada no necesitan tratamiento, pero se han considerado como indicaciones para emprenderlo factores como dolor intenso, compresión de nervios, deformidad progresiva, hipercalcemia, insuficiencia congestiva cardíaca de gasto alto y el peligro de fracturas repetitivas. Los bisfosfonatos y la calcitonina disminuyen el mayor nivel de marcadores bioquímicos del recambio óseo, como serían la actividad de fosfatasa alcalina en plasma y la excreción de hidroxiprolina por orina. En forma típica, se inicia un ciclo con bisfosfonatos administrados una vez al día o una vez por semana durante seis meses. Con dicho tratamiento muchos pacientes muestran disminución del dolor de huesos durante varias semanas. La terapia en cuestión puede inducir la remisión a largo plazo. En caso de reaparecer los síntomas pueden ser eficaces ciclos adicionales de tratamiento. Si se utilizan dosis altas de etidronato (10 a 20 mg/kg/día) o de manera continua por más de seis meses, se advierte un riesgo notable de osteomalacia. Con dosis menores (5 a 7.5 mg/kg de peso/día) sólo en ocasiones ha surgido osteomalacia focal. No se ha observado con otros bisfosfonatos ni con calcitonina la mineralización deficiente.

La selección de la terapia óptima contra la enfermedad de Paget varía de un paciente a otro. Los bisfosfonatos constituyen los fármacos corrientes para tal fin. El pamidronato intravenoso induce la remisión a largo plazo después de una sola venoclisis. El zoledronato al parecer muestra índices mayores de respuesta y una mediana de duración más larga, de respuesta completa (Major *et al*., 2001). En comparación con la calcitonina, los bisfosfonatos tienen como ventajas la posibilidad de ser administrados por la boca, su menor costo, ausencia de capacidad antigénica y por lo regular un número menor de reacciones adversas. En casi todos los pacientes surge resistencia a la calcitonina; sin embargo, esta última es muy fiable y pudiera tener algunas propiedades analgésicas precisas en el esqueleto. Se ha usado la mitramicina (plicamicina) en casos difíciles de enfermedad de Paget que no mejoran con bisfosfonatos ni calcitonina. La utilidad terapéutica de dicho antineoplásico disminuye ante la gran posibilidad de que presente efectos tóxicos de tipo hemorrágico y otra índole, y por ello no se le recomienda en forma general.

FLUORUROS

Nos ocupamos del uso de los *fluoruros* por sus propiedades tóxicas y sus efectos en la dentición y los huesos.

Absorción, distribución y excreción. Los seres humanos obtienen fluoruros más bien de la ingestión de plantas y agua, y la absorción se hace predominantemente en los intestinos. La magnitud de la absorción de dichos compuestos guarda relación con su solubilidad en agua. Los compuestos relativamente solubles como el fluoruro de sodio se absorben casi completamente, en tanto que los que muestran insolubilidad relativa como la criolita (Na_3AlF_6) y el fluoruro que está en la harina de huesos *(fluoroapatita)* se absorben poco. La segunda vía de la absorción la constituyen los pulmones, y la inhalación del fluoruro que aparece en polvos y gases constituye el mecanismo principal de la exposición a productos industriales.

Los fluoruros están distribuidos ampliamente en órganos y tejidos pero se concentran en huesos y dientes, y la cantidad en el esqueleto depende de la ingestión de tales compuestos y de la edad de la persona. El depósito en los huesos refleja el recambio del esqueleto, y los huesos en crecimiento muestran un depósito mayor que los maduros.

Los riñones constituyen los órganos principales de la excreción de fluoruros. También aparecen cantidades pequeñas de tales compuestos en sudor, leche y secreciones intestinales; en un entorno muy caliente, por el sudor se realiza casi la mitad de la excreción total de fluoruros.

Propiedades farmacológicas y usos. El radionúclido ^{18}F, dado que se concentra en los huesos, se ha utilizado para estudios imagenológicos del esqueleto. El fluoruro sódico intensifica la actividad de osteoblastos e incrementa el volumen de los huesos; los efectos mencionados pueden ser bimodales, en los que las dosis pequeñas estimulen a tales células óseas y dosis más altas las supriman. De ser cierta la aseveración anterior, pudiera explicar la deficiencia en la mineralización y en la mecánica de huesos observada en algunos estudios. Los fluoruros, en dosis de 30 a 60 mg/día, aumentan la densidad de minerales de huesos trabeculares en muchos pacientes (no en todos). En una investigación comparativa los fluoruros mejoraron la densidad de la columna lumbar (hueso esponjoso), pero disminuyeron la de la cortical; los cambios en cuestión se acompañaron de un incremento significativo en el número de fracturas en sitios periféricos y otras por sobrecarga (fatiga) (Riggs *et al*., 1990). En un estudio, el uso de fluoruros de liberación sostenida, con los cuales se obtenían mejores niveles de dicho mineral en la sangre, incrementó la densidad de minerales de huesos y disminuyó el número de fracturas (Pak *et al*., 1994). Se han valorado también ciclos intermitentes con fluoruros de liberación lenta. Cuando se conservó constante la dosis total de fluoruros (Balena *et al*., 1998) no hubo diferencias en los resultados entre el tratamiento continuo y el intermitente con tales compuestos; como aspecto notable, los dos regímenes incrementaron el espesor de los huesos esponjosos y trabeculares en el mismo grado. *Por desgracia, el incremento de la masa de los huesos no equivale a que mejore su potencia* (Riggs *et al*., 1990). Sobre tal base, es pequeño el efecto aparente del fluoruro en la osteoporosis en comparación con el alcanzado con PTH u otros agentes.

Como se describirá, otras acciones farmacológicas de los fluoruros se clasifican de tóxicas. Los fluoruros inhiben varios sistemas enzimáticos y aminoran la respiración hística (tisular) y la glucólisis anaerobia.

Intoxicación aguda. La intoxicación aguda por fluoruro suele ser consecuencia de la ingestión accidental de insecticidas o raticidas que lo contienen. Los síntomas iniciales (sialorrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea) son consecuencia de la acción local de los fluoruros en la mucosa intestinal. Los síntomas sistémicos son variados e intensos: mayor irritabilidad del sistema nervioso central compatible con el efecto de unión del fluoruro al calcio y la hipocalcemia resultante; hipotensión, quizá por depresión vasomotora de tipo central y también cardiotoxicidad directa, así como estimulación de la respiración, seguida de depresión de la misma. La persona puede morir como consecuencia de parálisis de músculos respiratorios o insuficiencia cardíaca. La dosis letal de fluoruro de calcio en los humanos es de unos 5 g, aunque se obser-

van variaciones considerables. El tratamiento incluye la administración intravenosa de soluciones glucosadas mezcladas con solución salina, y lavado gástrico con agua de cal (solución de hidróxido de calcio al 0.15%) u otras sales cálcicas que precipiten los fluoruros. Se administra por vía intravenosa el gluconato de calcio para combatir la tetania; el volumen de orina se conserva en nivel alto con fluidoterapia intensiva.

Intoxicación crónica. En los seres humanos las principales manifestaciones de la ingestión excesiva de fluoruro por largo tiempo son la osteoesclerosis y las manchas en el esmalte dentario. La osteoesclerosis se caracteriza por una mayor densidad de huesos como consecuencia del incremento de la actividad osteoblástica y de la sustitución de hidroxiapatita por la fluoroapatita, que es más densa. El grado de afección del esqueleto varía desde cambios apenas detectables en radiografías, hasta el engrosamiento extraordinario de la cortical de huesos largos, innumerables exostosis en todo el esqueleto y la calcificación de ligamentos, tendones y zonas de inserción muscular. En su forma más grave es un trastorno incapacitante e invalidante.

La fluorosis dental o manchado del esmalte fue descrita originalmente hace más de 60 años. En los casos muy leves están dispersas de manera irregular en la superficie de la pieza dentaria zonas pequeñas opacas, de color blanquecino. En casos graves, las depresiones circunscritas o confluyentes de color pardo oscuro o negras dan a la pieza una imagen de corrosión. El esmalte manchado es consecuencia de la incapacidad parcial de los ameloblastos que lo forman, para elaborar y depositar dicho componente (esmalte). El esmalte manchado es una lesión propia del desarrollo, razón por la cual la ingestión de fluoruro después de que han surgido los dientes no tiene efecto alguno. El manchado o moteado es uno de los primeros signos visibles de ingestión excesiva de fluoruro durante la niñez. El consumo continuo de agua que contiene en promedio 1 ppm (parte por millón) de fluoruro puede originar "manchado" levísimo en 10% de los niños; si se ingieren 4 a 6 ppm la incidencia se acerca a 100% con un aumento extraordinario en la intensidad.

La fluorosis dental intensa se localizaba en regiones en que los abastos locales de agua contenían gran cantidad de fluoruro (como en Pompeya, Italia y Pike's Peak, Colorado). Las normas actuales en Estados Unidos exigen disminuir el contenido de dicho elemento en los abastos de agua o brindar otra fuente de agua potable aceptable para las comunidades afectadas. El consumo sostenido de agua con un contenido de 4 mg/L de fluoruro (4 ppm) se vincula con déficit de la masa cortical y mayores índices de pérdida de hueso con el paso del tiempo (Sowers *et al*., 1991).

Fluoruro y caries dentales. Después de contar con un nuevo abasto de agua los niños en Bauxite, Arkansas, mostraron una incidencia mucho mayor de caries que aquellos expuestos al agua antigua que contenía fluoruro. Estudios ulteriores definieron sin duda alguna que la suplementación del contenido de fluoruro hasta 1.0 ppm en el agua constituía una intervención segura y práctica que aminoraba sustancialmente la incidencia de caries en los dientes permanentes.

Se han identificado beneficios parciales en niños que comienzan a beber agua fluorada en cualquier edad. Sin embargo, los beneficios máximos se obtienen en las etapas anteriores a que surjan los dientes permanentes. La aplicación de soluciones de fluoruro por parte del personal odontológico al parecer tiene eficacia particular en los dientes recién brotados y aminora la incidencia de caries 30 a 40%. Hay que pensar en la incorporación de suplementos de fluoruro en los alimentos en niños menores de 12 años cuya agua potable contiene menos de 0.7 ppm de fluoruro. Se han señalado resultados antagónicos en estudios con pastas dentífricas que contienen dicho compuesto.

La incorporación adecuada del fluoruro en los dientes endurece las capas externas del esmalte y mejora la resistencia a la desmineralización. El depósito de fluoruro al parecer entraña el intercambio con los aniones hidroxilo o sustrato en la superficie de cristal de apatita del esmalte. No se conoce en detalle el mecanismo por el cual los fluoruros impiden la caries. No se han obtenido pruebas convincentes de que los que provienen de cualquier fuente disminuyen la aparición de caries después de que se han formado del todo los dientes permanentes (a los 14 años en promedio).

Las sales de fluoruro más utilizadas en pastas dentífricas son el *fluoruro sódico* y el *estañoso*. El primero está presente en diversas preparaciones para uso bucal tópico que incluye comprimidos, gotas, enjuagues y geles.

Desde el comienzo, la regulación de la concentración de fluoruro de los abastos de agua comunitarios se ha topado periódicamente con oposición, que incluyen alegatos de supuestas consecuencias adversas del agua fluorada en la salud. El análisis cuidadoso de estos puntos indica que las cifras de mortalidad por cáncer y de todas las causas no difieren significativamente en las comunidades que consumen agua fluorada y las que consumen agua no fluorada (Richmond, 1985).

RESUMEN CLÍNICO

Un número cada vez mayor de pruebas refuerza el concepto de que la actividad física regular, la ingesta adecuada de calcio y cambios en el modo de vida tienen influencia positiva en el remodelado de hueso, frenan la pérdida del mismo y aminoran el peligro de fracturas. La resorción de hueso se lentifica por la acción de agentes contra la resorción como bisfosfonatos, estrógeno, moduladores selectivos de la respuesta a estrógeno (SERM) y calcio. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de PTH humana obtenida por bioingeniería para tratar la osteoporosis, y permite que se cuente con una intervención notable para restaurar la masa ósea normal.

También se ha aprobado el uso de cinacalcet, fármaco que actúa de manera directa en el receptor que capta el calcio paratifoideo, y así se cuenta con una nueva estrategia para disminuir la secreción de PTH en el hiperparatiroidismo secundario y el carcinoma de paratiroides. Cuantificaciones mejores de las formas biológicamente activas e inactivas de PTH posiblemente facilitarán el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades que dependen de la resistencia a hormona paratiroidea.

La restitución de estrógenos, alguna vez una terapia básica contra la osteoporosis en mujeres, ha sido frenada por los datos de la Women's Health Initiative: a pesar de los efectos beneficiosos del estrógeno en los huesos y el peligro de fracturas, solos o en combinación con *progestágenos*, el estrógeno tiene graves consecuencias cardiovasculares adversas. En la actualidad, en Estados Unidos, la FDA recomienda reservar el estrógeno para mujeres en peligro grave de mostrar osteoporosis, y que no pueden recibir otros medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson, G.L., Limacher, M., Assaf, A.R., *et al*. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **2004,** *291*:1701–1712.

Balena, R., Kleerekoper, M., Foldes, J.A., *et al*. Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodeling and mineralization of bone. *Osteoporos. Int.*, **1998,** *8*:428–435.

Ballock, R.T., and O'Keefe, R.J. The biology of the growth plate. *J. Bone Joint Surg*., **2003,** *85A*:715–726.

Barley, N.F., Howard, A., O'Callaghan, D., Legon, S., and Walters, J.R. Epithelial calcium transporter expression in human duodenum. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*., **2001,** *280*:G285–G290.

Barman Balfour, J., and Scott, L. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs*, **2005,** *65*:271–281.

Benker, G., Breuer, N., Windeck, R., and Reinwein, D. Calcium metabolism in thyroid disease. *J. Endocrinol. Invest*., **1988,** *11*:61–69.

Bilezikian, J.P., Potts, J.T., Jr., Fuleihan, Gel-H., *et al*. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J. Bone Miner. Res.*, **2002,** *17*(suppl. 2):N2–N11.

Black, D.M., Greenspan, S.L., Ensrud, K.E., *et al*. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *New Engl. J. Med*., **2003,** *349*:1207–1215.

Bland, R., Walker, E.A., Hughes, S.V., Stewart, P.M., and Hewison, M. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D_3-1α-hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology*, **1999,** *140*:2027–2034.

Block, G.A., Martin, K.J., de Francisco, A.L., *et al*. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *New Engl. J. Med*., **2004,** *350*:1516–1525.

Body, J.J., Gaich, G.A., Scheele, W.H., *et al*. A randomized, double blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2002,** *87*:4528–4535.

Bone, H.G., Hosking, D., Devogelaer, J.P., *et al*. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *New Engl. J. Med*., **2004,** *350*:1189–1199.

Bronner, F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J. Cell. Biochem*., **2003,** *88*:387–393.

Brown, E.M., and MacLeod, R.J. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol. Rev.*, **2001,** *81*:239–297.

Buckler, H., Fraser, W., Hosking, D., *et al*. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: A placebo-controlled, dose-ranging study. *Bone*, **1999,** *24*:81S–85S.

Carney, J.A. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandstrom: Contributions from two continents. *Am. J. Surg. Pathol*., **1996,** *20*:1123–1144.

Carney, S.L. Calcitonin and human renal calcium and electrolyte transport. *Miner. Electrolyte Metab.*, **1997,** *23*:43–47.

Carswell, S. Vitamin D in the nervous system: Action and therapeutic potential. In, *Vitamin D* (Feldman, D., Glorieux, F.H., and Pike, J.W., eds.) Academic Press, San Diego, **1997,** pp. 1197–1212.

Cauley, J.A., Robbins, J., Chen, Z., *et al*. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, **2003,** *290*:1729-1738.

Center, J.R., Nguyen, T.V., Schneider, D., Sambrook, P.N., and Eisman, J.A. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet*, **1999,** *353*:878–882.

Chesnut, C.H., 3d, Silverman, S., Andriano, K., *et al*. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am. J. Med.*, **2000,** *109*:267–276.

Christakos, S., Dhawan, P., Liu, Y., Peng, X., and Porta, A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J. Cell. Biochem.*, **2003,** *88*:695–705.

Civitelli, R., Gonnelli, S., Zacchei, F., *et al*. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis: Effect of calcitonin treatment. *J. Clin. Invest.*, **1988,** *82*:1268–1274.

Clemett, D., and Spencer, C.M. Raloxifene: A review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs*, **2000,** *60*:379–411.

Cunningham, J. New vitamin D analogues for osteodystrophy in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.*, **2004,** *19*:705–708.

Dawson-Hughes, B., Harris, S.S., Krall, E.A., and Dallal, G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *New Engl. J. Med.*, **1997,** *337*:670–676.

DeLuca, H.F., and Schnoes, H.K. Metabolism and mechanism of action of vitamin D. *Annu. Rev. Biochem.*, **1976,** *45*:631–666.

Dunford, J.E., Thompson, K., Coxon, F.P., *et al*. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001,** *296*:235–242.

Econs, M.J., McEnery, P.T., Lennon, F., and Speer, M.C. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J. Clin. Invest*., **1997,** *100*:2653–2657.

Eknoyan, G., Levin, A., and Levin, N.W. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **2003,** *42*(4 suppl. 3):1–201.

Ettinger, B., Black, D.M., Mitlak, B.H., *et al*. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, **1999,** *282*:637–645.

Farach-Carson, M.C., and Nemere, I. Membrane receptors for vitamin D steroid hormones: Potential new drug targets. *Curr. Drug Targets*, **2003,** *4*:67–76.

Finkelstein, J.S., Hayes, A., Hunzelman, J.L., *et al*. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *349*:1216–1226.

Franceschini, N., Joy, M.S., and Kshirsagar, A. Cinacalcet HCl: A calcimimetic agent for the management of primary and secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2003,** *12*:1413–1421.

Friedman, P.A. Calcium transport in the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **1999,** *8*:589–595.

Friedman, P.A., and Bushinsky, D.A. Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin. Nephrol.*, **1999,** *19*:551–556.

Gallagher, J.C., and Goldgar, D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med*., **1990,** *113*:649–655.

Galson, D.L., and Goldring, S.R. The structure and molecular biology of the calcitonin receptor. In, *Endocrinology*. (Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., and Rodan, G., eds.) Academic Press, New York, 2002, pp. 603–617.

Gao, P., Scheibel, S., D'Amour, P., *et al*. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1–84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J. Bone Miner. Res.*, **2001,** *16*:605–614.

Gorn, A.H., Rudolph, S.M., Flannery, M.R., *et al*. Expression of two human skeletal calcitonin receptor isoforms cloned from a giant cell tumor of bone: The first intracellular domain modulates ligand binding and signal transduction. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *95*:2680–2691.

Grey, A., and Reid, I. Emerging and potential therapies for osteoporosis. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2005,** *14*:265–278.

Grill, V., Rankin, W., and Martin, T.J. Parathyroid hormone–related protein (PTHrP) and hypercalcaemia. *Eur. J. Cancer*, **1998,** *34*:222–229.

Halasy-Nagy, J.M., Rodan, G.A., and Reszka, A.A. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone*, **2001,** *29*:553–559.

Haussler, M.R., and McCain, T.A. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *New Engl. J. Med*., **1977,** *297*:1041–1050.

Hay, D., Christopoulos, G., Christopoulos, A., Poyner, D., and Sexton, P. Pharmacologic discrimination of calcitonin receptor: Receptor activity modifying complexes. *Mol. Pharmacol*., **2005,** *67*:1655–1665.

Hayes, C.E., Nashold, F.E., Spach, K.M., and Pedersen, L.B. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell. Mol. Biol*., **2003,** *49*:277–300.

Heaney, R.P., Zizic, T.M., Fogelman, I., *et al*. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos. Int.*, **2002,** *13*:501–505.

Hewison, M., Zehnder, D., Chakraverty, R., and Adams, J.S. Vitamin D and barrier function: A novel role for extra-renal 1α-hydroxylase. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **2004,** *215*:31–38.

Hirsch, P.F., and Baruch, H. Is calcitonin an important physiological substance? *Endocrine*, **2003,** *21*:201–208.

Hodsman, A., Bauer, D., Dempster, D., *et al*. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr. Rev.*, **2005,** *26*: Epub ahead of print.

Hollis, B.W., and Wagner, C.L. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **2004,** *79*:717–726.

Holick, M., Siris, E., Binkley, N., *et al*. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2005,** *90*: Epub ahead of print.

Hosking, D., Chilvers, C.E., Christiansen, C., *et al*. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *338*:485–492.

HYP Consortium. A gene *(PEX)* with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genet.*, **1995,** *11*:130–136.

Johnston, C.C., Jr., Miller, J.Z., Slemenda, C.W., *et al*. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:82–87.

Institute of Medicine (U.S.). Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning.* National Academy Press, Washington, **2003,** p. 237.

Jüppner, H., and Potts, J.T., Jr. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J. Bone Miner. Res.*, **2002,** *17*(suppl. 2):N81–N86.

Jüppner, H.W., Gardella, T.J., Brown, E.M., Kronenberg, H.M., and Potts, J.T., Jr. Parathyroid hormone and parathyroid hormone–related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development. In, *Endocrinology.* (DeGroot, L.J., and Jameson, J.L., eds.) Saunders, Philadelphia, **2001,** pp. 969–998.

Karanikas, G., Moameni, A., Poetzi, C., *et al*. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2004,** *89*:515–519.

Khosla, S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, **2001,** *142*:5050–5055.

Kissmeyer, A.M., and Binderup, L. Calcipotriol (MC 903): Pharmacokinetics in rats and biological activities of metabolites. A comparative study with $1,25(OH)_2D_3$. *Biochem. Pharmacol.*, **1991,** *41*:1601–1606.

Kowalzick, L. Clinical experience with topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D_3) in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, **2001,** *144*(suppl. 58).

Kragballe, K., and Iversen, L. Calcipotriol: A new topical antipsoriatic. *Dermatol. Clin.*, **1993,** *11*:137–141.

Kurihara, N., Reddy, S.V., Menaa, C., Anderson, D., and Roodman, G.D. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a Pagetic phenotype. *J. Clin. Invest.*, **2000,** *105*:607–614.

Levine, M.A., Germain-Lee, E., and Jan de Beur, S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm. Res.*, **2003,** *60*(suppl. 3):87–95.

Liberman, U.A., Weiss, S.R., Broll, J., *et al*. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *333*:1437–1443.

Licata, A. Discovery, clinical development and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann. Pharmacotherap.*, **2005,** *39*:668–677.

Lin, H.Y., Harris, T.L., Flannery, M.S., *et al*. Expression cloning of an adenylate cyclase–coupled calcitonin receptor. *Science*, **1991,** *254*:1022–1024.

Lindsay, R., Nieves, J., Formica, C., *et al*. Randomized, controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet*, **1997,** *350*:550–555.

Major, P., Lortholary, A., Hon, J., *et al*. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19*:558–567.

Malloy, P.J., Pike, J.W., and Feldman, D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D–resistant rickets. *Endocr. Rev.*, **1999,** *20*:156–188.

Manen, D., Palmer, G., Bonjour, J.P., and Rizzoli, R. Sequence and activity of parathyroid hormone/parathyroid hormone–related protein receptor promoter region in human osteoblast-like cells. *Gene*, **1998,** *218*:49–56.

Manolagas, S.C., Kousteni, S., and Jilka, R.L. Sex steroids and bone. *Recent Prog. Horm. Res.*, **2002,** *57*:385–409.

Martin, K.J., Gonzalez, E.A., Gellens, M., *et al*. 19-Nor-1-α-25-dihydroxyvitamin D_2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1998,** *9*:1427–1432.

Martin, T.J., and Ng, K.W. Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and activity. *J. Cell. Biochem.*, **1994,** *56*:357–366.

Mason, J.B., Hay, R.W., Leresche, J., Peel, S., and Darley, S. The story of vitamin D: From vitamin to hormone. *Lancet*, **1974,** *1*:325–329.

Michaelsson, K., Melhus, H., Bellocco, R., and Wolk, A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone*, **2003,** *32*:694–703.

Monier-Faugere, M.C., Geng, Z., Mawad, H., *et al*. Improved assessment of bone turnover by the PTH(1–84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int.*, **2001,** *60*:1460–1468.

Morony, S., Warmington, K., Adamu, S., *et al*. The RANKL inhibitor osteoprotegerin (OPG) causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared to bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. *Endocrinology*, **2005,** *146*: Epub ahead of print.

Naro, F., Perez, M., Migliaccio, S., *et al*. Phospholipase D– and protein kinase C isoenzyme–dependent signal transduction pathways activated by the calcitonin receptor. *Endocrinology*, **1998,** *139*:3241–3248.

Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., *et al*. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, **2001,** *344*:1434–1441.

Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K.S., Cogswell, M.E., *et al*. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Clin. Nutr.*, **2002,** *76*:187–192.

Nijenhuis, T., Hoenderop, J.G., Nilius, B., and Bindels, R.J. (Patho)physiological implications of the novel epithelial Ca^{2+} channels TRPV5 and TRPV6. *Pflugers Arch.*, **2003,** *446*:401–409.

Pak, C.Y., Sakhaee, K., Piziak, V., *et al*. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis: A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, **1994,** *120*:625–632.

Pike, J.W. The vitamin D receptor and its gene. In, *Vitamin D.* (Feldman, D., Glorieux, F.H., and Pike, J.W., eds.) Academic Press, San Diego, **1997,** pp. 105–125.

Pollak, M.R., Seidman, C.E., and Brown, E.M. Three inherited disorders of calcium sensing. *Medicine*, **1996,** *75*:115–123.

Quamme, G.A. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int.*, **1997,** *52*:1180–1195.

Recker, R.R., Davies, K.M., Hinders, S.M., *et al*. Bone gain in young adult women. *JAMA*, **1992,** *268*:2403–2408.

Reginster, J.Y., Deroisy, R., Lecart, M.P., *et al*. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am. J. Med.*, **1995,** *98*:452–458.

Richmond, V.L. Thirty years of fluoridation: A review. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1985,** *41*:129–138.

Riggs, B.L., Hodgson, S.F., O'Fallon, W.M., *et al*. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *322*:802–809.

Rittmaster, R.S., Bolognese, M., Ettinger, M.P., *et al*. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2000,** *85*:2129–2134.

Rogers, M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr. Pharm. Des.*, **2003,** *9*:2643–2658.

Rosen, C.J., and Kessenich, C.R. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis: An evidence-based approach to estrogen replacement therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **1997,** *26*:295–311.

Saag, K.G., Emkey, R., Schnitzer, T.J., *et al*. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *339*:292–299.

Schoofs, M.W., van der Klift, M., Hofman, A., *et al*. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann. Intern. Med.*, **2003,** *139*:476–482.

Shoback, D.M., Bilezikian, J.P., Turner, S.A., *et al*. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2003,** *88*:5644–5649.

Silverberg, S.J., Gao, P., Brown, I., *et al*. Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1–84) in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2003,** *88*:4725–4730.

Singh, A., Gilchrist, A., Voyono-Yasenetskaya, T., Radeff-Huang, J., and Stern, P. $G_{\alpha 12}$ and $G_{\alpha 13}$ subunits of heterotrimeric G proteins mediate parathyroid hormone activation of phospholipase D in UMR-106 osteoblastic cells. *Endocrinology*, **2005,** *146*: Epub ahead of print.

Skerry, T.M., and Gowen, M. Bone cells and bone in remodelling in rheumatoid arthritis. In, *Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis.* (Henderson, B., Edwards, J.C.W., and Pettipher, E.R., eds.) Academic Press, London, **1995,** pp. 205–220.

Slatopolsky, E., Cozzolino, M., Lu, Y., *et al*. Efficacy of 19-nor-1,25-$(OH)_2D_2$ in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int.*, **2003,** *63*:2020–2027.

Sneddon, W.B., Syme, C.A., Bisello, A., *et al*. Activation-independent parathyroid hormone receptor internalization is regulated by NHERF1 (EBP50). *J. Biol. Chem.*, **2003,** *278*:43787–43796.

Sowers, M.F., Clark, M.K., Jannausch, M.L., and Wallace, R.B. A prospective study of bone mineral content and fracture in communities with differential fluoride exposure. *Am. J. Epidemiol.*, **1991,** *133*:649–660.

Spear, G.T., Paulnock, D.M., Helgeson, D.O., and Borden, E.C. Requirement of differentiative signals of both interferon-gamma and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 for induction and secretion of interleukin-1 by HL-60 cells. *Cancer Res.*, **1988,** *48*:1740–1744.

Stenbeck, G., and Horton, M.A. A new specialized cell-matrix interaction in actively resorbing osteoclasts. *J. Cell Sci.*, **2000,** *113*:1577–1587.

Stokstad, E. Nutrition. The vitamin D deficit. *Science*, **2003,** *302*:1886–1888.

Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., *et al*. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.*, **1999,** *20*:345–357.

Suda, T., Ueno, Y., Fujii, K., and Shinki, T. Vitamin D and bone. *J. Cell. Biochem.*, **2003,** *88*:259–266.

Takahashi, S., Goldring, S., Katz, M., *et al*. Down-regulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J. Clin. Invest.*, **1995,** *95*:167–171.

Tian, J., Smogorzewski, M., Kedes, L., and Massry, S.G. Parathyroid hormone–parathyroid hormone–related protein receptor messenger RNA is present in many tissues besides the kidney. *Am. J. Nephrol.*, **1993,** *13*:210–213.

Tonino, R.P., Meunier, P.J., Emkey, R., *et al*. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2000,** *85*:3109–3115.

Tucci, J.R., Tonino, R.P., Emkey, R.D., *et al*. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am. J. Med.*, **1996,** *101*:488–501.

Urena, P., Kong, X.F., Abou-Samra, A.B., *et al*. Parathyroid hormone (PTH)/PTH–related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology*, **1993,** *133*:617–623.

Vahle, J.L., Long, G.G., Sandusky, G., *et al*. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1–34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol. Pathol.*, **2004,** *32*:426–438.

Van Cromphaut, S.J., Dewerchin, M., Hoenderop, J.G., *et al*. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor knockout mice: Functional and molecular aspects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001,** *98*:13324–13329.

van den Bemd, G.J., Pols, H.A., and van Leeuwen, J.P. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and vitamin D analogs. *Curr. Pharm. Des.*, **2000,** *6*:717–732.

Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1999,** *69*:842–856.

White, K.E., Jonsson, K.B., Carn, G., *et al*. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets *(ADHR)* gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2001,** *86*:497–500.

Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, **1996,** *275*:370–375.

Yanagawa, N., and Lee, D.B.N. Renal handling of calcium and phosphorus. *In, Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* (Coe, F.L., and Favus, M.J., eds.) Raven Press Ltd., New York, **1992,** pp. 3–40.

Yoshida, T., Yoshida, N., Monkawa, T., Hayashi, M., and Saruta, T. Dietary phosphorus deprivation induces 25-hydroxyvitamin D_3 1α-hydroxylase gene expression. *Endocrinology*, **2001,** *142*:1720–1726.

Yu, D., Yu, S., Schuster, V., *et al*. Identification of two novel deletion mutations within the $G_s\alpha$ gene *(GNAS1)* in Albright hereditary osteodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84*:3254–3259.

Zanello, L.P., and Norman, A.W. Rapid modulation of osteoblast ion channel responses by $1\alpha,25(OH)_2$-vitamin D_3 requires the presence of a functional vitamin D nuclear receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004,** *101*:1589–1594.

SECCIÓN XIII

Dermatología

CAPÍTULO 62

FARMACOLOGÍA DERMATOLÓGICA

Lindy P. Fox, Hans F. Merk y David R. Bickers

La piel desempeña innumerables funciones esenciales como protección, termorregulación, reactividad inmunitaria, síntesis bioquímica, detección sensorial y comunicación social y sexual. Las estrategias para corregir la disfunción de cualquiera de estas actividades pueden basarse en el uso de agentes químicos que se administren por vías sistémica, intralesional o tópica y agentes físicos a los que se puede exponer la piel, incluidas radiaciones ultravioletas y ionizantes.

Una característica distintiva de la farmacología dermatológica es el acceso directo a la piel como órgano de destino en el que se concentran el diagnóstico y el tratamiento (fig. 62-1). Los agentes tópicos se utilizan solos o en combinación con fototerapia o como fármacos de acción sistémica en el tratamiento de muy diversos trastornos dermatológicos. Los agentes terapéuticos llegan a los queratinocitos y las células inmunocompetentes de la epidermis y la dermis subyacente que intervienen en la patogenia de innumerables dermatosis. Los agentes tópicos se aplican de manera directa en la piel, pero para tener eficacia deben penetrar en los tejidos apropiados. El uso correcto de los agentes tópicos obliga a identificar y conocer los factores que influyen en la absorción percutánea.

Los agentes antibacterianos, antivíricos y antimicóticos se utilizan ampliamente en administración tópica o sistémica. En el tratamiento de las enfermedades de la piel es común la administración oral de fármacos antipalúdicos, citotóxicos e inmunosupresores y de antihistamínicos. El *calcipotrieno*, análogo de la vitamina D, se aplica tópicamente contra la psoriasis. La aplicación de radiación ultravioleta es un recurso terapéutico frecuente que puede aplicarse de manera independiente o en combinación con fotosensibilizantes. La participación patogénica de este tipo de radiación en el cáncer cutáneo ha permitido la creación de filtros (“pantallas”) para aminorar o evitar lesiones premalignas y malignas de la piel. El mayor conocimiento de la patogenia de los trastornos inmunitarios ha permitido sintetizar diversos agentes biológicos nuevos que son muy promisorios, y quizás algún día tendrán igual eficacia que los *glucocorticoides* y otros agentes inmunosupresores, en enfermedades de la piel, posiblemente con menos efectos adversos graves.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel hace las veces de una barrera bimodal que evita lo mismo la absorción de agua y electrólitos que su pérdida. La barrera reside en la capa más externa de la epidermis, que es el estrato córneo, según lo denotan los índices casi iguales de penetración de sustancias químicas por el estrato córneo aislado o por toda la piel. Los corneocitos en dicho estrato no son viables porque perdieron su núcleo y sus organelos citoplásmicos. Las células son aplanadas y los queratinocitos fibrosos están alineados en macrofibras unidas por puentes de disulfuro, vinculadas con la filagrina, que es el principal componente proteínico del gránulo de queratohialina. A par-

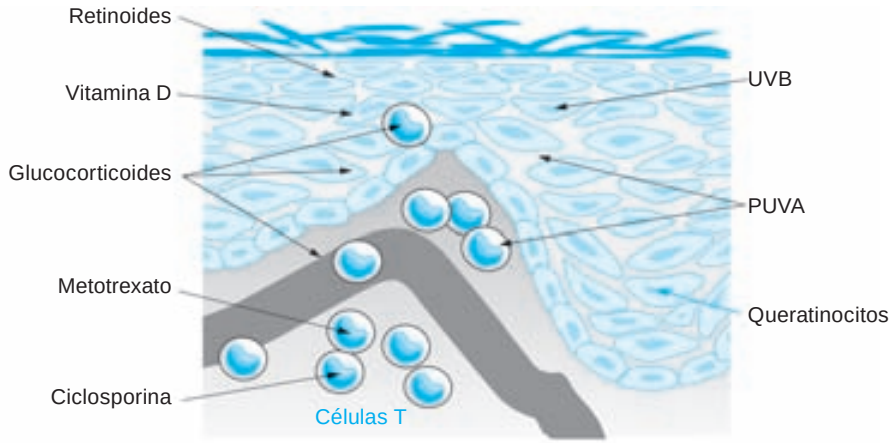


Figura 62-1. ***La piel como blanco de la acción de fármacos.*** La piel es un órgano multicelular que contiene innumerables células y estructuras propias y también células circulantes que pueden ser el destino o blanco de la intervención farmacológica (*flechas negras*). UVB, radiación ultravioleta de tipo B (290-320 nm); PUVA, psoraleno activado por radiación UVA (320-400 nm).

tir de los enlaces de involucrina y queratohialina cada célula produce una cubierta cornificada, un exoesqueleto insoluble, que brinda un soporte rígido a los filamentos de queratina interna. Los espacios intracelulares están llenos de lípidos hidrófilos en disposición laminar, provenientes de los gránulos que revisten la membrana. La combinación de células hidrófilas cornificadas, dentro del material intracelular hidrófobo, opone una barrera contra sustancias hidrófilas e hidrófobas por igual (Ebling, 1993). En las enfermedades de la piel, la epidermis engrosada puede reducir aún más la penetración de agentes farmacológicos por la dermis.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN ENFERMEDADES DE LA PIEL

Preparados tópicos

Las moléculas penetran la piel por tres vías: por el estrato córneo intacto, por los conductos sudoríparos y por los folículos sebáceos. El estrato córneo comprende más de 99% de toda la superficie cutánea que puede usarse para la absorción percutánea. El paso por dicha capa externa es una fase cineticolimitante de esta forma de absorción. Las principales etapas de este fenómeno son el establecimiento de un gradiente de concentración que genera la fuerza impulsora para que el fármaco se desplace a uno y otro lados de la piel; la liberación del fármaco desde el vehículo (coeficiente de partición) y la difusión del producto medicamentoso a través de las capas de la piel (coeficiente de difusión). Entre las características preferibles de los fármacos tópicos están su escasa masa molecular (600 Da), su solubilidad adecuada en agua y aceite y un alto coeficiente de partición (Barry, 2004). Salvo las partículas muy pequeñas, los iones hidrosolubles y las moléculas polares no penetran por el estrato córneo intacto. La interrelación de tales factores se resume en la ecuación siguiente:

$$J = C_{veh} \cdot K_m \cdot D/x,$$

donde J es la velocidad de absorción, C_{veh} es la concentración del fármaco en el vehículo, K_m es el coeficiente de partición, D es el coeficiente de difusión y x es el espesor del estrato córneo (Piacquadio y Kligman, 1998).

Metabolismo

La epidermis viable contiene diversos sistemas enzimáticos que metabolizan fármacos que llegan a dicho compartimiento, incluidos citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP), hidrolasa de epóxido, transferasas como *N*-acetiltransferasas y enzimas diversas, entre ellas glucuroniltransferasas y sulfatasas (Baron *et al*., 2001; Du *et al*., 2004). Una isoforma específica de CYP, CYP26A1, metaboliza el ácido retinoico y puede regular su concentración en la piel (White *et al*., 1997; Baron *et al*., 2001). Además, las proteínas transportadoras que influyen en la penetración (polipéptido transportador de aniones orgánicos [*organic anion-transporting polypeptide*, OATP]) o salida (MRD y LRD) de algunos xenobióticos están presentes en los queratinocitos de la especie humana (Baron *et al*., 2001). El recambio de sustrato es mucho menor que el que presentan las CYP en el hígado, pero estas últimas enzimas influyen en las concentraciones de los xenobióticos en la piel.

Directrices generales para el tratamiento tópico

Dosis. El paciente debe recibir una cantidad suficiente del fármaco tópico para cubrir las superficies afectadas, en aplicaciones repetidas. Una norma general es que se necesitan unos 30 g para cubrir la superficie afectada.

Variación anatómica regional. La permeabilidad suele ser inversamente proporcional al espesor del estrato córneo. La penetración de un fármaco es mayor en la cara, en las zonas intertriginosas, en particular en el perineo. Por ello la piel en tales regiones puede ser más susceptible a sustancias irritantes y a las reacciones alérgicas por contacto. Los sitios ocluidos naturalmente por superficies en aposición, como las axilas, las ingles y zonas inframamarias, pueden ser vulnerables a los efectos tóxicos de los fármacos, como es el caso de la atrofia por glucocorticoides tópicos potentes.

Transgresión de la función de barrera. En muchas enfermedades de la piel, como la psoriasis, el estrato córneo es anormal y disminuye su función de barrera. En muchas situaciones la absorción percutánea aumenta hasta el punto de que dosis corrientes de fármacos originan efectos tóxicos de orden generalizado (p. ej., la absorción sistémica de glucocorticoides tópicos potentes puede suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales).

Hidratación. La absorción de un fármaco aumenta con la *hidratación*, que se define como un incremento del contenido de agua del estrato córneo, producido por la inhibición transepidérmica de la pérdida de agua. Entre los métodos de hidratación están la oclusión con una película impermeable, aplicación de vehículos oclusivos lipófilos como las pomadas, y el humedecimiento de la piel seca antes de ocluirla.

Vehículo. Muchos factores influyen en la rapidez y magnitud con que se absorben los medicamentos tópicos. Muchos de ellos están incorporados en bases o vehículos que se aplican directamente en la piel. El vehículo escogido influye en la absorción del fármaco y es un elemento que interviene en su eficacia terapéutica; por ejemplo, una pomada es más oclusiva y tiene mejores propiedades emolientes que una base de crema o loción.

Entre los vehículos nuevos están liposomas y presentaciones en microgel. Los primeros son "cubiertas" esféricas concéntricas de fosfolípidos en un medio acuoso que puede intensificar la absorción por la piel. Las variaciones en el diámetro, carga y contenido de lípidos influyen sustancialmente en la función de los liposomas. Penetran con mayor eficacia las barreras epidérmicas "transgredidas" (Korting *et al*., 1991). Los microgeles son polímeros que pueden intensificar la solubilización de algunos fármacos, con lo cual mejoran su penetración y disminuyen la irritación.

Los transferosomas son elementos de administración basada en una tecnología de vesículas de lípidos ultraflexibles y muy deformables que penetran en la piel cuando se les aplica sin oclusión (Barry, 2004). Por último, las ondas de presión generadas por radiación láser intensa permeabilizan el estrato córneo y pueden constituir un sistema novedoso para la aplicación transdérmica de fármacos.

Edad. La razón entre área de superficie y masa es mayor en los niños que en los adultos, de tal forma que una dosis determinada de un fármaco tópico origina una mayor absorción sistémica. Según estudios de pérdida de agua transepidérmica y absorción percutánea, el estrato córneo en los lactantes nacidos a término posee propiedades de barrera similares a las de los adultos.

Frecuencia de aplicación. Por lo general, los agentes tópicos se aplican dos veces al día. En el caso de algunos medicamentos, la aplicación única de una dosis mayor puede ser igual de eficaz que las aplicaciones frecuentes de dosis menores. El estrato córneo puede actuar como depósito del fármaco y permitir así su penetración gradual en las capas viables de la piel durante un periodo largo. El tratamiento "en pulsos" (en el que el fármaco se administra días o semanas, seguido de lapsos sin tratamiento), puede evitar que se produzca la taquifilaxia que ocurre con fármacos como los glucocorticoides tópicos.

Administración intralesional. Este modo de administración se emplea más bien en el caso de lesiones inflamatorias, pero puede ser útil para tratar verrugas y ciertos tipos de neoplasias. La inyección del medicamento dentro de la lesión ofrece las ventajas de brindar un contacto directo con el trastorno primario, evitar el metabolismo de primer paso y formar un depósito del fármaco para su absorción paulatina. Al ponderar la conveniencia de la administración intralesional de algún medicamento es importante tener en cuenta los posibles riesgos de su absorción sistémica.

Administración sistémica. Cuando se busca un efecto sistémico, los fármacos dermatológicos suelen administrarse por vía oral, pero se utilizan también las vías intramuscular (como *metotrexato* y glucocorticoides), intravenosa (como *inmunoglobulina* y *alefacept*) y subcutánea (como *efalizumab* y *etanercept*).

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides se usan y recetan a menudo por sus propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias. Se aplican en forma local, por vías tópica e intralesional o en administración sistémica, en que se utilizan las vías intramuscular, intravenosa y oral. Los mecanismos de acción de estos preparados son muy diversos, como se explica en el capítulo 59. Son ejemplos la apoptosis de linfocitos, los efectos inhibidores en la cascada del ácido araquidónico, disminución de la producción de muchas citocinas y gran variedad de efectos en las células inflamatorias.

Poco después de la síntesis de la *hidrocortisona*, en 1951, se reconoció la eficacia de los glucocorticoides tópicos para el tratamiento de dermatosis. Con la obtención de vehículos apropiados esos agentes se convirtieron pronto en el eje del tratamiento de muchas dermatosis inflamatorias.

Se ha agrupado a los glucocorticoides tópicos en siete clases, en orden decreciente de potencia (cuadro 62-1); muchos de los productos más potentes tienen un esqueleto de hidrocortisona fluorada. Por costumbre, la potencia se mide con una técnica vasoconstrictora en la que el agente se aplica en la piel ya ocluida y se evalúa la zona que muestra palidez. La palidez inducida por la vasoconstricción puede cuantificarse fácilmente por el método anterior, que ha sido verificado por técnicas de imagen Doppler de láser-perfusión (Sommer *et al*., 1998). Otras técnicas para evaluar la potencia de los glu-

Cuadro 62-1
Potencia de algunos glucocorticoides tópicos

CLASE DEL FÁRMACO*	NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN	NOMBRE COMERCIAL
1	Betametasona, dipropionato, en crema o pomada (0.05% en vehículo optimizado)	DIPROLENE
	Clobetasol, propionato, en crema o pomada al 0.05%	TEMOVATE
	Diflorasona, diacetato, en pomada al 0.05%	PSORCON
	Halobetasol, propionato, en pomada al 0.05%	ULTRAVATE
2	Amcinónido, en pomada al 0.1%	CYCLOCORT
	Betametasona, dipropionato, en pomada al 0.05%	DIPROSONE, otros compuestos
	Desoximetasona, en crema o pomada al 0.25%; en gel al 0.05%	TOPICORT
	Diflorasona, diacetato, en pomada al 0.05%	FLORONE, MAXIFLOR
	Fluocinónido, en crema, pomada o gel al 0.05%	LIDEX, LIDEX-E, FLUONEX
	Halcinónido, en crema o pomada al 0.1%	HALOG, HALOG-E
3	Betametasona, dipropionato, en pomada al 0.05%	DIPROSONE, otros compuestos
	Betametasona, valerato, en pomada al 0.1%	BETATREX, otros compuestos
	Diflorasona, diacetato, en crema al 0.05%	FLORONE, MAXIFLOR
	Triamcinolona, acetónido, en pomada al 0.1% o crema al 0.5%	ARISTOCORT A, otros compuestos
4	Amcinónido, en crema al 0.1%	CYCLOCORT
	Desoximetasona, en crema al 0.05%	TOPICORT LP
	Fluocinolona, acetónido, en crema al 0.2%	SYNALAR-HP
	Fluocinolona, acetónido, en pomada al 0.025%	SYNALAR
	Flurandrenólido, en pomada al 0.05%, cinta con 4 $\mu g/cm^2$	CORDRAN
	Hidrocortisona, valerato, en pomada al 0.2%	WESTCORT
	Triamcinolona, acetónido, en pomada al 0.1%	KENALOG, ARISTOCORT
	Mometasona, furoato, en crema o pomada al 0.1%	ELOCON
5	Betametasona, dipropionato, en loción al 0.05%	DIPROSONE, otros compuestos
	Betametasona, valerato, en crema o loción al 0.1%	BETATREX, otros compuestos
	Fluocinolona, acetónido, en crema al 0.025%	SYNALAR
	Flurandrenólido, en crema al 0.05%	CORDRAN SP
	Hidrocortisona, butirato, en crema al 0.1%	LOCOID
	Hidrocortisona, valerato, en crema al 0.2%	WESTCORT
	Triamcinolona, acetónido, en crema o loción al 0.1%	KENALOG
	Triamcinolona, acetónido, en crema al 0.025%	ARISTOCORT
6	Aclometasona, dipropionato, en crema o pomada al 0.05%	ACLOVATE
	Desónido, en crema al 0.05%	TRIDESILON, DESOWEN
	Fluocinolona, acetónido, en crema o solución al 0.01%	SYNALAR
7	Dexametasona sódica, fosfato, en crema al 0.1%	DECADRON
	Hidrocortisona en crema, en pomada o loción al 0.5, 1.0 y 2.5%	HYTONE, NUTRICORT, PENECORT

*La clase 1 incluye los fármacos más potentes y la 7 los menos potentes. Con autorización de Arndt, K.A. *Manual of Dermatologic Therapeutics*, 4th ed. Little, Brown, and Company, Boston, 1989, p. 234.

cocorticoides entrañan la supresión del eritema y el edema después de una inflamación inducida experimentalmente y el bioensayo de la psoriasis, en el cual se cuantifica el efecto del corticoesteroide en las lesiones psoriásicas.

Aplicaciones terapéuticas. Muchas dermatosis inflamatorias ceden con la administración tópica o intralesional de glucocorticoides. La absorción varía de una zona corporal a otra; el corticosteroide se escoge con base en su potencia, el

sitio de la afección y la intensidad de la dermatosis. A menudo el tratamiento comienza con un producto más potente, al que luego sigue otro menos potente. Casi todos los médicos se familiarizan con un glucocorticoide de cada clase, para escoger el de potencia apropiada. Por lo común bastan las aplicaciones dos veces al día y las más frecuentes por lo regular no mejoran la respuesta (Yohn y Weston, 1990). En general, en la cara o en zonas ocluidas como las axilas o las ingles conviene usar solamente glucocorticoides no fluorados.

Los preparados intralesionales de glucocorticoides comprenden la presentación insoluble de *acetónido de triamcinolona* (KENALOG-10, otros compuestos) y *hexacetónido de triamcinolona* (KENALOG-40 y ARISTOPAN), que se solubilizan lentamente y son por ello de acción duradera.

Efectos tóxicos y vigilancia seriada. El uso prolongado de los glucocorticoides tópicos de clase I puede originar atrofia de la piel, estrías, telangiectasias, púrpura y erupciones acneiformes. La aplicación de productos fluorados en la cara puede ocasionar alteraciones como dermatitis peribucal y rosácea, de manera que no deben emplearse en esta región.

Glucocorticoides sistémicos

Aplicaciones terapéuticas. Los glucocorticoides con acción sistémica se usan en diversas enfermedades de la piel. En términos generales es mejor reservarlos para trastornos como la dermatitis alérgica por contacto con plantas (como *Rhus toxicodendron*) y para dermatosis vesicoampollosas que pueden ser fatales, como el pénfigo vulgar y el penfigoide ampolloso. La administración oral prolongada de glucocorticoides genera trastornos, relacionados con los efectos adversos del uso prolongado de estos medicamentos (*véase* cap. 59).

Por lo común se prefiere la administración matinal diaria de *prednisona*, aunque a veces se utiliza en fracciones con la finalidad de mejorar su eficacia. La administración en días alternos conlleva menos efectos adversos y es un elemento necesario en el tratamiento prolongado, de modo que se disminuye poco a poco la dosis de prednisona para administrarla cada 48 h tan pronto se considere práctico. El tratamiento "en pulsos", en el que se administran grandes dosis intravenosas de *succinato sódico de metilprednisolona* (SOLU-MEDROL), es la opción en casos de piodermia gangrenoso grave y resistente, pénfigo vulgar, lupus eritematoso sistémico con ataque multisistémico, y dermatomiositis (Werth, 1993). La dosis por lo regular es de 0.5 a 1 g, administrada en un lapso de 2 a 3 h. El goteo más rápido se ha vinculado con una mayor incidencia de hipotensión, desplazamiento de electrólitos y arritmias cardíacas.

Efectos tóxicos y vigilancia. Los glucocorticoides orales tienen innumerables efectos sistémicos, como se explica en el capítulo 59. Muchos de los efectos adversos dependen de la dosis. El uso prolongado conlleva diversas complicaciones, como trastornos psiquiátricos, cataratas, miopatía, osteonecrosis, necrosis ósea avascular, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus franca e hipertensión. Además, los enfermos de psoriasis tratados con glucocorticoides parenterales o tópicos pueden tener una exacerbación de pústulas, particularmente si se disminuyó pronto la dosis del corticoesteroide.

RETINOIDES

El grupo de los *retinoides* incluye compuestos naturales y derivados sintéticos del retinol que poseen actividad de vitamina A. Tienen muchas importantes funciones en el organismo, que incluyen las que ejercen en la visión, la regulación de la proliferación celular y diferenciación, crecimiento de hueso, defensas inmunitarias y supresión de tumores (Chandraratna, 1998). La vitamina A interviene en la diferenciación del epitelio normal, y por ello se investigó su uso para tratar trastornos cutáneos, pero al principio se le abandonó por la aparición de efectos adversos. Modificaciones moleculares permitieron obtener compuestos con márgenes de inocuidad mucho más amplios. Los retinoides de la primera generación fueron *retinol, tretinoína* (ácido holo-*trans* retinoico), *isotretinoína* (ácido 13-*cis*-retinoico) y *alitretinoína* (ácido 9-*cis*-retinoico). Los de la segunda generación, llamados también *retinoides aromáticos*, se obtuvieron por modificación del grupo terminal cíclico y entre ellos está la *acitretina*. Los de la tercera generación tuvieron más modificaciones y se han denominado *arotinoides*. Esta última generación incluye a *tazaroteno* y *bexaroteno*. El *adapaleno*, derivado del ácido naftoico, que tiene propiedades similares a los retinoides, no encaja en ninguna de las tres generaciones.

El ácido retinoico (*retinoic acid*, RA) ejerce sus efectos en la expresión de genes al activar dos familias de receptores que son los del *ácido retinoico* (*retinoic acid receptors*, RAR) y los del *retinoide X* (*retinoid X receptors*, RXR), miembros de la superfamilia del receptor de hormonas tiroidea y esteroideas (Winterfield *et al*., 2003). Los retinoides (ligandos) se unen a factores de transcripción (receptores nucleares) y el complejo de ligando y receptor se une a las regiones promotoras de los genes "destinatarios" para regular su expresión (Saurat, 1999). Los productos génicos formados contribuyen a los efectos farmacológicos buscados de los fármacos y también a sus acciones adversas (Shroot, 1998). Aumenta la complejidad porque cada receptor tiene tres isoformas (α, β y γ), que a su vez componen homodímeros y heterodímeros. Los tejidos que reaccionan al retinoide expresan uno o más subtipos de RAR y RXR en combinaciones que son las que rigen la actividad local (Petkovich, 2001). La piel en el ser humano contiene principalmente RARγ y RXRα.

Los retinoides de la primera y segunda generaciones se unen a varios receptores homólogos por la flexibilidad que imparte alternar los enlaces únicos y dobles; esta falta relativa de especificidad hacia un receptor puede originar ma-

yores efectos adversos. Las estructuras de los retinoides de la tercera generación son menos flexibles que las de las dos generaciones anteriores, de modo que interactúan con menos receptores de retinoides (Chandraratna, 1998).

Los efectos tóxicos agudos de los retinoides son similares a los de la intoxicación por vitamina A; destacan la sequedad de la piel, epistaxia por sequedad de las mucosas, conjuntivitis y pérdida capilar. Con menor frecuencia se observan dolor musculoesquelético, hipertensión cerebral y alteraciones del ánimo. Los retinoides orales son teratógenos potentes y originan graves malformaciones en los fetos; por esa razón *los retinoides sistémicos deben utilizarse con gran precaución en mujeres en edad de procrear.*

Los retinoides se usan en el tratamiento de enfermedades diversas y son eficaces para combatir dermatosis inflamatorias, cánceres de la piel, trastornos hiperproliferativos, fotoenvejecimiento y otros trastornos más. Los preparados tópicos normalizan la queratinización desordenada en folículos sebáceos y aplacan la inflamación y pueden mejorar la penetración de otros productos tópicos. Expondremos más adelante en el presente capítulo algunos retinoides específicos y su empleo en el tratamiento de enfermedades de la piel.

Tretinoína

Desde hace más de 40 años se ha usado a la tretinoína (RETIN-A, otros compuestos) para tratar el acné vulgar. La acción primaria del fármaco es disminuir la hiperqueratinización que culmina en la formación de un microcomedón que es la lesión inicial en la enfermedad. Los corneocitos foliculares pierden coherencia por efecto del desprendimiento de los desmosomas, la disminución de los tonofilamentos y el incremento de la autólisis de queratinocitos y el depósito intracelular de glucógeno (Wolff *et al*., 1975).

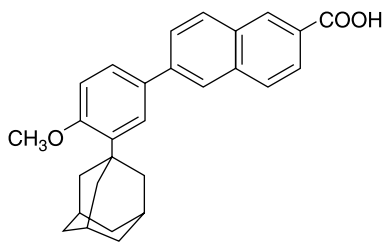
Además de tratar el acné, la tretinoína mejora la piel humana fotolesionada (Kligman *et al*., 1986). La radiación ultravioleta activa el factor de crecimiento y los receptores de citocina en los queratinocitos de la epidermis y las células dérmicas. Dichos receptores estimulan las proteincinasas activadas por mitógeno (cinasas de proteína activada por mitógenos [*mitogen-activated protein*, MAP]), lo cual a su vez inducen la expresión de c-Jun; este factor de transcripción se heterodimeriza con c-Fos para formar complejos AP-1 activados que inducen la transcripción de metaloproteinasas que degradan las colágenas y otras proteínas dérmicas (Fisher y Voorhees, 1998). Entre los efectos de tretinoína figuran un incremento del espesor de la epidermis y de la capa granulosa, disminución de la actividad melanocítica y una mayor secreción de una sustancia similar a glucosaminoglucano, dentro del espacio intercelular. En la dermis se ha corroborado que la tretinoína dilata vasos sanguíneos, estimula la angiogénesis e intensifica la síntesis de colágena en las papilas dérmicas. En el ser humano, lo anterior se traduce en aplacamiento leve de las arrugas finas y gruesas, con textura más uniforme, mayor color rosa y disminución de la hiperpigmentación (Green *et al*., 1993). En estudios en el ser humano, los retinoides redujeron en casi todos los pacientes las arrugas, la hiperpigmentación dispersa y la aspereza, con un índice de respuesta casi del doble del observado en testigos que utilizaron filtros solares y emolientes (Stern, 2004).

El uso de tretinoína está aprobado en Estados Unidos y otros países para tratar el acné vulgar y como complemento para combatir el fotoenvejecimiento. Los preparados tópicos contienen 0.01 a 0.1% de tretinoína en crema, gel o solución. Puede ser útil comenzar el tratamiento con preparados de baja potencia para luego avanzar hacia los más potentes, porque es impredecible la sensibilidad de cada persona. Las presentaciones a base de crema están indicadas en personas con piel seca, en tanto que las basadas en gel lo están para la piel grasienta. El fármaco se aplica una vez al día antes de la hora de acostarse, para llevar al mínimo su fotodegradación. La obtención de la respuesta máxima en el acné obliga a veces a esperar el transcurso de meses y se necesita terapéutica de sostén. Se ha creado una presentación de tretinoína en la que el fármaco activo está incorporado en microesponjas (RETIN-A MICRO) (Gollnick y Krautheim, 2003). Las microesponjas aplacan la irritación al retardar la liberación del fármaco y también mejoran su eficacia al orientar con precisión el efecto en el folículo sebáceo (Webster, 1998).

La crema emoliente al 0.5% de tretinoína (RENOVA) es una presentación aprobada para tratar el fotoenvejecimiento de la piel. Con la aplicación nocturna se obtiene una respuesta máxima en el transcurso de un año y se ha señalado que la mejoría se conserva si se aplica el producto una a tres veces por semana (Green *et al*., 1993). El tratamiento debe combinarse con un programa riguroso de fotoprotección que incluya el uso de filtros solares, evitar los rayos actínicos y usar ropas fotoprotectoras.

Adapaleno

El adapaleno (DIFFERIN), derivado del ácido naftoico, es un compuesto sintético similar a retinoides, que se expende en crema y gel para uso tópico. Además de mostrar los típicos efectos de los retinoides posee propiedades antiinflamatorias. La eficacia del adapaleno es similar a la de la tretinoína pero, a diferencia de ésta, es estable en la luz solar (Weiss y Shavin, 1998), de modo que tiende a ser menos irritante. A continuación se muestra la estructura del adapaleno.



ADAPALENO

Tazaroteno

El tazaroteno (TAZORAC) es un retinoide de la tercera generación cuyo uso ha sido aprobado para tratar la psoriasis y el acné vulgar (Duvic y Marks, 1998). Se une a los tres receptores RAR. En los ratones bloquea la actividad de la descarboxilasa de ornitina, lo que conlleva proliferación celular e hiperplasia. En cultivo celular suprime los marcadores de la inflamación epidérmica e inhibe la cornificación de los queratinocitos.

El gel de tazaroteno, aplicado una vez al día en la piel seca, puede utilizarse como único fármaco o combinarse con otros, como los glucocorticoides tópicos, para tratar la psoriasis circunscrita en placas; en Estados Unidos ha sido el primer retinoide tópico aprobado por la FDA para tratar la psoriasis. Son relativamente frecuentes efectos adversos como ardor, prurito e irritación cutánea y es importante que aquéllos no se expongan a la luz solar. Tazaroteno es categoría X en el embarazo.

Alitretinoína

El compuesto en cuestión (PANRETIN) es un retinoide que se une a todos los tipos de receptores homólogos y en Estados Unidos está aprobado sólo para tratar las manifestaciones cutáneas del sarcoma de Kaposi. En un estudio abierto, cerca de 50% de los enfermos reaccionaron positivamente a la aplicación tópica del fármaco (Walmsley *et al*., 1999).

Efectos tóxicos y vigilancia. Los efectos adversos de todos los retinoides tópicos son eritema, descamación, ardor y sensaciones punzantes; todos ellos suelen disminuir de modo espontáneo con el paso del tiempo y aminoran con el uso concomitante de emolientes. A veces surge fotosensibilidad a causa del adelgazamiento de la epidermis, con lo cual aumenta la probabilidad de que ocurran reacciones fototóxicas, como la quemadura solar. En aplicación tópica, la alitretinoína tiene baja absorción sistémica y no altera la concentración plasmática de vitamina A, pero muchos médicos evitan su administración durante el embarazo y, en Estados Unidos, la FDA la incluye en la categoría X para las gestantes.

Isotretinoína

En Estados Unidos se ha aprobado el uso oral de de la isotretinoína (ACCUTANE) para tratar el acné vulgar grave nodulo-quística. Posee extraordinaria eficacia contra el acné intenso y puede inducir remisiones duraderas después de un solo ciclo terapéutico. Normaliza la queratinización en el folículo sebáceo, aminora el número de sebocitos y la síntesis de sebo y disminuye el número de *Propionibacterium acnes*, el microorganismo que origina inflamación en el acné (Layton y Cunliffe, 1992; Harper y Thiboutot, 2003).

Aplicaciones terapéuticas. La isotretinoína se administra por vía oral. La dosis recomendada es de 0.5 a 2 mg/kg/día, durante 15 a 20 semanas. Dosis menores son eficaces, pero originan remisiones más breves. La dosis acumulativa también es un factor importante, de modo que pueden utilizarse fracciones menores por periodos más largos hasta alcanzar una dosis total del orden de 120 mg/kg (Smith, 1999). Cerca de 40% de los enfermos mostrarán recidivas, por lo común en los primeros tres años de tratamiento, lo cual puede obligar a repetirlo (Layton *et al*., 1993). El riesgo de recidiva es mayor en preadolescentes y en casos de acné conglobata o de exceso de andrógenos. Sin embargo, las recidivas de poca monta pueden mejorar con recursos comunes como los agentes antiacné tópicos y sistémicos.

La isotretinoína se utiliza en casos de acné nodular recalcitrante y grave, acné moderada que no cede con antibióticos orales y la variedad que produce cicatrices. También se utiliza a menudo en trastornos similares, como foliculitis por gramnegativos, acné rosácea e hidradenitis supurada (Leyden, 1988).

Efectos tóxicos y vigilancia. Se ha publicado una declaración de consenso acerca del uso inocuo y óptimo de la isotretinoína (Goldsmith *et al*., 2004). Entre los efectos adversos observados con mayor frecuencia en la piel y las mucosas y que dependen de la dosis están queilitis, sequedad de las mucosas, epistaxia, sequedad ocular, blefaroconjuntivitis, erupciones eritematosas y xerosis. La alteración de las superficies epidérmicas puede facilitar la colonización por *Staphylococcus aureus* y en raras ocasiones la infección que causa. Situaciones menos frecuentes son caída del cabello, formación exuberante de tejido de granulación, fotosensibilidad y disfunción adaptativa oscura.

Los efectos adversos sistémicos suelen ser menos importantes si el tratamiento es breve. A veces ocurren elevaciones transitorias de los niveles de transaminasas séricas. La hiperlipidemia es frecuente y 25% de los enfermos terminan por mostrar incremento de los niveles de triglicéridos, y con menor frecuencia de los del colesterol y lipoproteínas de baja densidad y disminución de la lipoproteínas de alta densidad (Bershad *et al*., 1985). Molestias frecuentes son las mialgias y las artralgias. Surgen cefalalgias y rara vez constituyen una manifestación de hipertensión intracraneal. El empleo combinado de isotretinoína con antibióticos del tipo de la *tetraciclina* puede agravar el riesgo de hipertensión intracraneal. Subsiste la controversia respecto al vínculo posible de la isotretinoína con la depresión, ideas de suicidio y suicidio consumado. Hasta la fecha los estudios epidemiológicos no han corroborado vínculo entre la isotretinoína y la depresión o el suicidio, tal vez porque el propio acné pudiera ser un factor de riesgo de la depresión. Algunos médicos han planteado una relación causal con los cambios de ánimo y la depresión en un número limitado de enfermos. Las observaciones clínicas anteriores producto de estudios no comparativos no se han sometido a un análisis riguroso y prospectivo. Además, son escasos los datos sobre los efectos de los retinoides en la función cerebral del adulto (Goldsmith *et al*., 2004). La administración a largo plazo puede ocasionar efectos adversos

en el esqueleto, como son hiperostosis idiopáticas en él, osificación extraesquelética (particularmente en las inserciones tendinosas) y cierre prematuro de epífisis en niños (DiGiovanna, 2001).

La *teratogenia constituye un problema grave*: aparece si se administra el fármaco en cuestión de las primeras tres semanas de la gestación y no guarda relación con la dosis. Entre los efectos teratógenos están las anormalidades del sistema nervioso central (SNC), las observadas en corazón, timo y las craneofaciales. En 33% de las pacientes surge espontáneo (Lammer *et al*., 1985). *El embarazo constituye una contraindicación absoluta para usar isotretinoína.* Las mujeres en etapa de procreación deben comenzar el tratamiento al principio de un periodo menstrual normal después de firmar el consentimiento informado y obtener resultados negativos en dos estudios de embarazo. Es importante seguir durante el tratamiento dos métodos de anticoncepción (uno de ellos debe ser quirúrgico u hormonal) o durante un mes ambos, antes de comenzar el tratamiento y una vez terminado éste; cada mes se repetirán las pruebas de embarazo. Las pacientes no deben donar sangre para transfusión durante el tratamiento y durante un mes después de terminado.

Otras evaluaciones de laboratorio incluyen hematimetría completa, pruebas de la función hepática y medición de lípidos con el sujeto en ayunas antes de comenzar el tratamiento. Las pruebas se repetirán después de un mes de terminado y a partir de esa fecha, según lo indiquen las anormalidades.

Acitretina

La acitretina (SORIATANE) es el principal metabolito del *etretinato*, retinoide aromático que había sido aprobado para usar en la psoriasis, pero que fue retirado del mercado por sus propiedades farmacocinéticas adversas. Tiene una vida media de eliminación de dos a tres días.

In vivo, la acitretina se esterifica fácilmente en etretinato, en particular en presencia de *etanol* (Katz *et al*., 1999). La dosis óptima de acitretina en los adultos varía entre 25 a 50 mg/día, con buena eficacia y un perfil aceptable de efectos adversos. La mejoría de la psoriasis en placas obliga a usar el fármaco durante tres a seis meses para obtener resultados óptimos. La acitretina en monoterapia produce un índice global de remisión completa menor de 50% (Ling, 1999); los índices de respuesta son mayores si ésta se combina con otras modalidades (Lebwohl, 1999; Lebwohl *et al*., 2004). Con las dosis de 10 a 25 mg/día la psoriasis pustulosa y eritrodérmica suele mejorar con mayor rapidez que la forma en placa común. Con la acitretina por lo común se logra control excelente de los trastornos mencionados (Goldfork y Ellis, 1998). Los efectos adversos más frecuentes son sequedad de piel y mucosas, xeroftalmía y adelgazamiento del cabello. Con menor frecuencia se han señalado artralgias y disminución de la visión nocturna. Rara vez surgen efectos adversos graves (como efectos tóxicos en hígado o hipertensión intracraneal) (Katz *et al*., 1999). *La acitretina es un teratógeno potente que no debe utilizarse en mujeres con posibilidad de embarazarse durante el tratamiento o en cualquier momento en el lapso de tres años (como mínimo) de haber terminado el tratamiento.* Las precauciones para la donación de sangre se aplican para 3 años después del tratamiento en el caso de la isotretinoína. Los estudios de laboratorio para vigilancia incluirán una prueba inicial de embarazo en todas las mujeres y una hematimetría completa, perfil de lípidos y perfil hepático en todas las pacientes. Cada una a dos semanas se harán en forma seriada estudios de laboratorio como recurso de vigilancia hasta que las cifras se estabilicen, y después, según lo indique la situación clínica.

Bexaroteno

El bexaroteno (TARGRETIN) es un retinoide que se une selectivamente a RXR. Se ha utilizado en personas con linfoma de células T cutáneo, y la dosis sugerida ha sido de 300 mg/m^2/día. Puesto que el fármaco es metabolizado por CYP3A4, los niveles de bexaroteno aumentarán cundo se usan inhibidores de este sistema enzimático (como los *antimicóticos de tipo imidazol* y los *antibióticos macrólidos*) y disminuirán cuando se utilicen inductores de dicho sistema. Entre los efectos adversos destacan anormalidades de lípidos, hipotiroidismo resultante de supresión reversible de la expresión del gen *TSH* mediada por RXR (Sherman, 2003), pancreatitis, leucopenia y síntomas gastrointestinales. Es importante evaluar el nivel de lípidos en sangre y la función tiroidea antes de emprender el tratamiento y luego periódicamente durante éste.

Quimioprevención antineoplásica con retinoides. El vínculo de la deficiencia de vitamina A con la metaplasia escamosa, incremento de la proliferación celular, hiperqueratosis y carcinoma sugirió que los retinoides podrían ser útiles para tratar y evitar los trastornos premalignos y malignos de la piel. Investigaciones en seres humanos señalan que los retinoides muestran actividad relevante para revertir neoplasias precancerosas de boca, piel y cuello y para evitar los tumores primarios de cabeza y cuello, pulmones y piel. Como ocurre con el tratamiento de otros trastornos de la piel, los retinoides individuales muestran selectividad en la prevención y el tratamiento de las neoplasias.

Los retinoides sistémicos y tópicos se han utilizado con buenos resultados para tratar trastornos cutáneos premalignos y pueden ser útiles en la quimioprevención de cáncer de la piel. Dosis de isotretinoína de 2 mg/kg/día han suprimido cánceres cutáneos en las personas más propensas por trastornos congénitos como xerodermia pigmentoso y el síndrome de carcinoma de células basales nevoides. Para obtener un efecto antineoplásico por lo común se necesitan dosis tóxicas de retinoides. Al parecer, la acitretina en dosis de 25 mg/día o mayor disminuye aproximadamente 25% el riesgo de cáncer de la piel en individuos con psoriasis muy propensos a desarrollar carcinoma de células escamosas a causa del empleo previo de 8-metoxipsoraleno y radiación ultravioleta u otros métodos carcinógenos contra la psoriasis (Nijsten y Stern, 2003). La crema de tretinoína aplicada una o dos veces al

día redujo a la mitad el tamaño y el número de las queratosis actínicas, según datos de un estudio multicéntrico.

Las dosis grandes de isotretinoína producen regresión parcial de los carcinomas múltiples de células basales (Peck *et al*., 1988), pero son más eficaces para suprimir la formación de nuevos tumores, según se ha demostrado en sujetos con xerodermia pigmentosa (Kraemer *et al*., 1988). El fármaco también previene la aparición de segundos tumores primarios en personas que antes han padecido un carcinoma de células escamosas de la región de cabeza y cuello (Hong *et al*., 1990). La isotretinoína también muestra eficacia en la leucoplasia de la boca (Hong *et al*., 1986). Se ha demostrado la eficacia del tazaroteno tópico en algunos carcinomas de células basales (Peris *et al*., 1999). Se ha observado que el carcinoma cutáneo de células T mejora con algunos tipos de retinoides tópicos y sistémicos, incluido el bexaroteno (Zhang y Duvic, 2003). Los beneficios del uso a largo plazo de retinoides en los linfomas malignos, como el de células T de la piel, deben ponderarse contra los efectos tóxicos de este género de productos y los aspectos crónicos de la enfermedad.

Caroteno β. El caroteno β (SOLATENE, otros compuestos) es un precursor de la vitamina A que está presente en vegetales verdes y amarillos. El fármaco se utiliza en dermatología para aplacar la fotosensibilidad de la piel en personas con protoporfiria eritropoyética. No se tiene certeza de su mecanismo de acción, pero pudiera incluir un efecto antioxidante que disminuye la producción de radicales libres u oxígeno monoatómico (Harber y Bickers, 1989). Este concepto ha permitido utilizar el caroteno β como agente quimioprofiláctico, pero los datos actuales indican que no tiene efecto discernible en la quimioprevención del cáncer en el caso de neoplasias de la piel en seres humanos (Darlington *et al*., 2003).

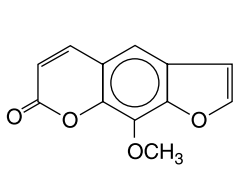
FOTOQUIMIOTERAPIA

La radiación electromagnética se define por la longitud de onda y su frecuencia; por comodidad se clasifica en regiones diferentes según su energía fotónica. Desde el punto de vista terapéutico, son de mayor interés para los dermatólogos la radiación ultravioleta (UV) de tipo B (290 a 320 nm); la A-I (320 a 340 nm) y la A-II (340 a 400 nm) y las porciones visibles (400 a 800 nm) del espectro solar. Los rayos UVC (100 a 290 nm) son absorbidos por el ozono de la estratósfera, de modo que no llegan a la superficie del planeta y no se usan ya en terapéutica. Los rayos UVB son el tipo de radiación más eritrógena y melanógena. Es el principal espectro de acción de la luz solar para el bronceado de la piel, el cáncer cutáneo y el fotoenvejecimiento. Las longitudes de onda más largas de la radiación UVA son miles de veces menos eritrógenas que las de las UVB; sin embargo, penetran más profundamente en la piel y contribuyen de modo sustancial al fotoenvejecimiento y a las enfermedades por fotosensibilidad. También intensifican el eritema inducido por UVB y agravan el peligro de carcinogénesis de la piel. La radiación visible puede aumentar la gravedad de algunas erupciones por fotosensibilidad. La radiación electromagnética ha mostrado gran eficacia para el tratamiento de diversos trastornos de la piel (Scheinfeld y Deleo, 2003; Lebwohl *et al*., 2004). La fototerapia y la fotoquimioterapia son métodos en que se utiliza radiación ultravioleta o visible para inducir una respuesta terapéutica, solos o en presencia de un fármaco fotosensibilizador. La fototerapia que utiliza UVB de banda ancha (290 a 320 nm) o banda estrecha (311 a 313 nm) o dosis altas de UVA-I resulta eficaz en determinadas dermatosis. Para ser eficaz la radiación incidente debe ser absorbida por un sitio de destino (diana o blanco) o un cromóforo en la piel, que en la fototerapia es endógeno y en la fotoquimioterapia debe administrarse (exógeno). Las personas tratadas con ambos métodos deben vigilarse, para detectar el empleo concomitante de otros posibles productos fotosensibilizantes, antes de emprender el tratamiento; entre ellos están *fenotiazinas, tiazidas, sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos, sulfonilureas*, tetraciclinas y *benzodiazepinas.*

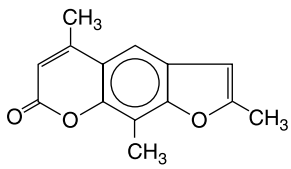
PUVA: psoralenos y UVA

Se sabe que 1 500 años a.C. se utilizaban ya en Egipto y la India extractos de plantas que contenían *psoraleno*, para el tratamiento del vitiligo. La FDA, de Estados Unidos ha aprobado el uso de 8-*metoxipsoraleno* por vía oral, seguido de la aplicación de UVA (PUVA) como fotoquimioterapia para tratar vitiligo, psoriasis y linfoma de células T de la piel.

Propiedades químicas. Los psoralenos pertenecen a la clase de compuestos furocumarínicos, que surgen por la fusión de un furano con una cumarina. Aparecen en forma natural en muchas plantas, incluidas limas, limones, higos y nabos. En Estados Unidos se cuenta con dos productos de este tipo, 8-metoxipsoraleno *(metoxsaleno)* y 4,5,8-trimetilpsoraleno (*trioxsaleno*, TRISORALEN). El metoxsaleno se utiliza más bien porque es mejor su absorción en las vías gastrointestinales. Las estructuras de los dos psoralenos son:



METOXSALENO



TRIOXSALENO

Aspectos de farmacocinética. Por vía oral los psoralenos se absorben a muy breve plazo. De manera típica la fotosensibilidad alcanza su máximo 1 a 2 h después de ingerir el metoxsaleno. En el hígado hay una eliminación de primer paso notable pero saturable, lo cual pudiera explicar las variaciones en los niveles plasmáticos de una persona a otra después de recibir una dosis corriente. El metoxsaleno tiene una vida media sérica aproximada de 1 h, pero la piel queda sensible a la luz durante 8 a 12 h. A pesar de que el fármaco se distribuye ampliamente en el organismo es fotoactivado sólo en la piel, en zonas en que penetran los rayos ultravioleta A.

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo por el cual la combinación PUVA induce la fotosensibilidad. El espectro de acción de PUVA por vía oral se localiza entre 320 y 400 nm. Se suceden dos fotorreacciones diferentes. Las de tipo I incluyen la formación de aductos monofuncionales y bifuncionales de DNA, que no dependen de oxígeno. Las de tipo II dependen de dicho gas y abarcan la transferencia sensibilizada de energía al oxígeno molecular. Los efectos terapéuticos del PUVA en la psoriasis pueden ser consecuencia de una menor proliferación (que depende de DNA) después de la formación del aducto. De mayor importancia quizá, PUVA puede alterar los perfiles de citocinas y ocasionar apoptosis

de inmunocitos y así interrumpir fenómenos inmunopatológicos (Godar, 1999).

La combinación PUVA estimula la melanogenia en la piel normal. La hiperpigmentación es consecuencia de la mayor transferencia de melanosomas de los melanocitos a los queratinocitos; sin embargo, no se advierten cambios en el tamaño de los melanosomas ni en su perfil de distribución.

Aplicaciones terapéuticas. El metoxsaleno se expende en cápsulas de gelatina blanda (OXSORALEN-ULTRA) y de gelatina dura (8-MOP). La dosis es de 0.4 mg/kg en el caso de la cápsula blanda y de 0.6 mg/kg en el de la cápsula dura, por vía oral 1.5 a 2 h antes de la exposición a la luz UVA. Se presenta también en la forma de loción con 1% de metoxsaleno (OXSORALEN); puede diluirse en agua para baños, a fin de llevar al mínimo su absorción sistémica. El riesgo de fotoxicosis aumenta con la aplicación de PUVA. En Estados Unidos y Europa, estudios multicéntricos en colaboración acerca de PUVA en el tratamiento de la psoriasis señalaron índices iniciales de eliminación del trastorno cercanos a 90% (Melski *et al*., 1977; Henseler *et al*., 1981). En los seis meses siguientes a la interrupción del tratamiento surgieron recidivas en muchos enfermos, lo cual fue un estímulo para esfuerzos por diseñar protocolos de mantenimiento.

La combinación PUVA también se utiliza para repigmentar la leucodermia del vitiligo. Las cifras de buenos resultados alcanzan un máximo en personas jóvenes cuya enfermedad comenzó en fecha reciente y que abarca zonas no distales. El vitiligo circunscrito puede tratarse con PUVA tópica, y la forma más extensa del trastorno con la administración sistémica. La combinación PUVA también se utiliza para tratar el linfoma de células T de la piel, la dermatitis atópica, la alopecia areata, el liquen plano, la urticaria pigmentaria y como modalidad preventiva en algunas formas de fotosensibilidad.

Efectos tóxicos y vigilancia. Los principales efectos adversos agudos de PUVA consisten en náusea, aparición de vesículas y eritema doloroso. El rubor y las vesículas inducidos por PUVA suelen alcanzar su máxima expresión en 48 a 72 horas.

La terapéutica de PUVA a largo plazo apremia la aparición de fotoenvejecimiento y de queratosis actínicas, cáncer no melanótico de la piel y melanomas. Los carcinomas de células escamosas aparecen con una frecuencia 10 veces mayor que la calculada. En pacientes que reciben 250 tratamientos o más se incrementa el riesgo de que ocurra dicha neoplasia. Por ello resulta esencial la vigilancia cuidadosa de los enfermos en busca de dicha neoplasia en la piel.

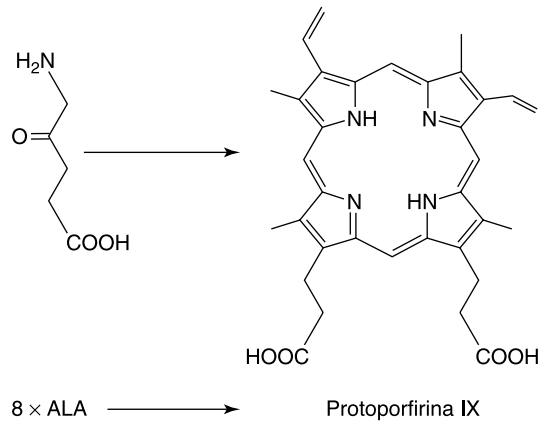
Fotoféresis. La fotoféresis extracorporal (*extracorporeal photopheresis*, ECP) es una forma de terapéutica de esta índole que mostrado eficacia para tratar el linfoma cutáneo de células T (Edelson *et al*., 1987). Después de la administración oral del metoxsaleno, los leucocitos son separados de la sangre entera, y para ello se utiliza un dispositivo de féresis extracorporal, para después aplicar radiación UVA. Hecho lo anterior, las células radiadas se devuelven al cuerpo del paciente. Es probable que diversos mecanismos contribuyan a la eficacia de este método. ECP induce con eficiencia, simultáneamente, la apoptosis de células T patógenas y la conversión de monocitos en células dendríticas funcionales. Estas últimas células, al "procesar" y presentar los determinantes antigénicos peculiares de las clonas de linfocitos T patógenos pueden desencadenar una respuesta citotóxica de alcance clínico del linfoma de células T contra la piel, o suprimir la actividad de las clonas de células T autorreactivas (Bisaccia *et al.*, 2000; Knobler y Girardi, 2001).

Al principio los pacientes reciben tratamiento cada mes, en dos días consecutivos. Conforme mejora la enfermedad se prolongan los intervalos entre una y otra sesiones. Los individuos con síndrome de Sézary o los que están en etapa de linfoma de célula T de la piel, en placas, que tienen células atípicas en sangre periférica, son los que reaccionan mejor al tratamiento. En el caso de individuos con parámetros patológicos que sugieren la probabilidad de una respuesta pequeña o deficiente a la sola fotoféresis, cabe recurrir a medidas complementarias, como la radiación superficial con haz de electrones o la aplicación de interferón α. En individuos con síndrome de Sézary se observan a veces remisiones clínicas duraderas. Se han obtenido resultados favorables en el pénfigo vulgar, la esclerodermia (Sapadin y Fleischmajer, 2002) y la enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedero) (Coyle *et al*., 2004). Están en marcha investigaciones en seres humanos en quienes se realizará un trasplante de órganos alógenos.

Terapia fotodinámica. Este método combina el empleo de fármacos fotosensibilizantes y luz visible para el tratamiento de diversos trastornos de la piel, particularmente el cáncer cutáneo no melanótico y las queratosis actínicas precancerosas (Kalka *et al*., 2000; López *et al*., 2004; Taub, 2004). La fundamentación de este método se basa en el dato de que el tejido tumoral absorbe selectivamente mayores cantidades de porfirina que el tejido no tumoral vecino. Los agentes más utilizados en terapéutica fotodinámica (*photodynamic therapy*, PDT) son las *porfirinas*, sus precursores o sus derivados. La reacción química de fotosensibilización depende de oxígeno. La luz que llega a la piel es absorbida por las moléculas de porfirina; estas últimas transfieren su energía al oxígeno y forman especies reactivas de dicho gas que lesionan o destruyen las membranas con abundantes lípidos, de lo que resulta la lesión hística.

En los primeros estudios con PDT se utilizaron mezclas complejas de porfirinas poco definidas, denominadas *derivado hematoporfirínico* (PHOTOFRIN I) o una mezcla parcialmente purificada llamada *porfímero sódico* (PHOTOFRIN II), administrados por vía parenteral, y más tarde la persona era sometida a radiación con fuentes luminosas policromáticas. El principal problema de esta estrategia era el largo periodo (cuatro a seis semanas) de fotosensibilidad causada por la retención de los preparados porfirínicos en la piel; ello indujo a la búsqueda de compuestos que pudieran aplicarse en forma tópica y se eliminaran más fácilmente de la piel. El precursor porfirínico ácido aminolevulínico δ(*δ-aminolevulinic acid*, ALA) es transformado en diversas porfirinas, en particular la *protoporfirina* (PROTO) en tejidos, incluida la piel (*véase* más adelante en el presente capítulo). Más adelante la protoporfirina se elimina a muy breve plazo del organismo y así se lleva al mínimo el periodo de

fotosensibilidad cutánea, a unas cuantas horas. El clorhidrato de ALA aplicado en forma tópica (20% peso/volumen) o en fecha más reciente el éster metílico de ALA, se han utilizado con buenos resultados para PDT de diversos tipos de cánceres cutáneos no melanóticos y lesiones premalignas (Lopez *et al*., 2004; Taub, 2004).



Se han utilizado para la PDT fuentes de luz incoherente (distinta del láser), además de láser. Las longitudes de onda seleccionadas deben incluir aquellas dentro del espectro de acción de la protoporfirina y en circunstancias óptimas, las que permiten la máxima penetración de la piel. Las fuentes luminosas utilizadas emiten energía predominantemente en las regiones azul (máxima absorción de porfirina) o roja (mayor penetración hística) del espectro visible. Las entidades como las queratosis actínicas no hipertróficas (Piacquadio *et al*., 2004), los carcinomas de células basales superficiales y la enfermedad de Bowen parecen ser los trastornos que mejor reaccionan a PDT. Entre los productos tópicos de ALA para usar en PDT aprobados por la FDA en Estados Unidos están LEVULAN KERASTICK, luz azul BLU-U y METVIX.

ANTIHISTAMÍNICOS

La *histamina* es un potente vasodilatador, constrictor del músculo liso bronquial y estimulante de los nervios nociceptores que intervienen en el prurito (Repka-Ramírez y Baraniuk, 2002). Además de ella, en las fibras C pueden actuar como pruritógenos diversos mediadores químicos del prurito, entre ellos *neuropéptidos, prostaglandinas, serotonina, acetilcolina* y *bradicinina* (Stander *et al*., 2003). Además, en el tratamiento del prurito ha traído nuevas posibilidades la caracterización de sistemas de receptores como los vanilloides, opioides y cannabinoides, en las fibras de nervios sensoriales cutáneos capaces de modular el prurito.

La histamina está en las células cebadas, los basófilos y las plaquetas. Las células cebadas de la piel en el ser humano expresan los receptores H_1, H_2 y H_4, pero no los H_3 (Lippert *et al*., 2004). Los receptores H_1 y H_2 intervienen en la formación de pápulas y eritema, en tanto que los agonistas del receptor H_1 causan prurito. El bloqueo total de los receptores H_1 no alivia por completo el prurito y, al parecer, las combinaciones de los bloqueadores H_1 y H_2 resultan mejores que los bloqueadores de H_1 solos.

Los *antihistamínicos* orales, en particular los antagonistas del receptor H_1, poseen moderada actividad anticolinérgica y son sedantes (*véase* cap. 24), propiedades que los vuelven útiles para la erradicación del prurito. Los antagonistas del receptor H_1 con propiedades sedantes y de la primera generación incluyen el *clorhidrato de hidroxizina* (ATARAX) que se administra en una dosis de 0.5 mg/kg cada 6 h; la *difenhidramina* (BENADRYL, otros compuestos), la *prometazina* (PHENERGAN) y la *ciproheptadina* (PERIACTIN). Otro fármaco satisfactorio al que cabe recurrir en casos de prurito intenso es la *doxepina* (ADAPIN, SINEQUAN), que tiene efectos antidepresores tricíclicos y antihistamínicos sedantes (*véase* cap. 17). También se expende un preparado tópico de doxepina, en la forma de crema al 5% (ZONALON), que puede utilizarse junto con glucocorticoides tópicos de potencia pequeña o moderada. El efecto sistémico obtenido de la doxepina tópica es similar al del tratamiento oral con dosis pequeñas.

Los antagonistas del receptor H_1 de la segunda generación no poseen efectos adversos anticolinérgicos y se ha señalado que son productos no sedantes, en gran medida porque no cruzan la barrera hematoencefálica. Tal es el caso de *cetirizina* (ZYRTEC), *loratadina* (CLARITIN), *desloratadina* (CLARINEX) y *clorhidrato de fexofenadina* (ALLEGRA). A pesar de que los bloqueadores de receptores H_1 no sedantes que pertenecen a la segunda generación tienen la misma eficacia que los de la primera generación (Monroe, 1993), son metabolizados por CYP3A4 y en menor medida por CYP2D6, de manera que es mejor no administrarlos junto con fármacos que inhiben tales enzimas (p. ej., los antimicóticos de tipo imidazol y los antibióticos macrólidos).

Entre los bloqueadores del receptor H_2 figuran: *cimetidina* (TAGAMET), *ranitidina* (ZANTAC), *famotidina* (PEPCID) y *nizatidina* (AXID). Además de utilizarse en combinación con bloqueadores de receptor H_1 contra el prurito, los bloqueadores de receptores H_2 poseen efectos inmunomoduladores, propiedad que ha sido probada en niños para tratar las verrugas (Orlow y Paller, 1993).

AGENTES ANTIMICROBIANOS

Antibióticos

Los fármacos de esta categoría se utilizan a menudo para tratar las infecciones superficiales de la piel (piodermia) y enfermedades no infecciosas. Los agentes tópicos son muy eficaces para combatir las infecciones bacterianas superficiales y el acné vulgar. Los antibióticos con acción sistémica también se administran a menudo contra el acné y en caso de infecciones bacterianas más profundas. Las propiedades farmacológicas de los antibacterianos individuales se exponen en la sección VIII, "Antibioticoterapia de las enfermedades microbianas". En este apartado nos ocuparemos únicamente de los agentes antibacterianos tópicos y sistémicos que se usan predominantemente en dermatología.

El acné vulgar es el trastorno cutáneo más frecuente entre los tratados con antibióticos tópicos o sistémicos. El anaero-

bio *Propionibacterium acnes* es un componente de la flora normal de la piel que prolifera en el conducto obstruido con abundantes lípidos de la unidad pilosebácea, sitio en el cual es escasa la tensión de oxígeno. *P. acnes* genera ácidos grasos libres que son irritantes y puede hacer que se forme un microcomedón y, por consiguiente, surjan las lesiones inflamatorias de el acné. La supresión de *P. acnes* de la piel por medio de antibióticos guarda relación con la mejoría clínica (Tan, 2003).

Han comenzado a aparecer cepas de *P. acnes* resistentes que pudieran reaccionar al empleo juicioso de retinoides en combinación con antibióticos (Leyden, 2001). Entre los antimicrobianos tópicos que se usan en el acné destacan *eritromicina, clindamicina* (CLEOCIN-T) y *peróxido de benzoílo* y las combinaciones de este último con antibióticos (BENZAMYCIN, BENZACLIN, otros compuestos). Otros antimicrobianos utilizados para combatir el acné son *sulfacetamida* (KLARON), *combinaciones de sulfacetamida-azufre* (SULFACET-R), *metronidazol* (METROCREAM, METROGEL, NORITATE) y *ácido azelaico* (AZELEX). El *tratamiento sistémico* se emprende en individuos con enfermedad más extensa y cuando el acné es resistente a los métodos tópicos. Entre los agentes eficaces figuran tetraciclina (SUMYCIN, otros compuestos), *minociclina* (MINOCIN, otros compuestos), eritromicina (ERYC, otros compuestos), clindamicina (CLEOCIN) y *trimetoprim-sulfametoxazol* (BACTRIM, otros compuestos). Los antibióticos se administran por lo regular dos veces al día, y sus dosis se disminuyen poco a poco una vez logrado el control del cuadro. El antibiótico más utilizado es la tetraciclina, porque es barata, inocua y eficaz. La dosis inicial diaria suele ser de 1 g en fracciones. La tetraciclina es un antimicrobiano, pero su eficacia en el acné pudiera depender más de su actividad antiinflamatoria.

La minociclina se absorbe mejor en las vías gastrointestinales que la tetraciclina y puede tener una acción menos fotosensibilizante que la tetraciclina o la doxiciclina. Entre los efectos adversos de la minociclina están mareos e hiperpigmentación de la piel y las mucosas, reacciones similares a la enfermedad del suero y lupus eritematoso farmacoinducido. Tal como ocurre con todas las tetraciclinas, la candidosis vaginal es una complicación frecuente que se ha tratado sin problemas mediante la administración local de antimicóticos.

En personas sanas que se tratan con antibióticos orales contra el acné no se necesita la vigilancia por medio de estudios de laboratorio. Los antibióticos administrados por la boca también pueden convenir en otros trastornos no infecciosos, como acné rosácea, dermatitis peribucal, hidradenitis supurada, enfermedades ampollosas autoinmunitarias, sarcoidosis y piodermia gangrenosa (Carter, 2003).

Infecciones cutáneas. Los microorganismos grampositivos, incluidos *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, son los que causan con mayor frecuencia piodermia. Son raras las infecciones de la piel por bacilos gramnegativos, aunque aparecen en diabéticos e individuos inmunosuprimidos; para su tratamiento se necesita un antibiótico parenteral apropiado.

La *terapéutica tópica* suele ser adecuada en casos de impétigo, que es la infección más superficial por bacterias de la piel, causada por *S. aureus* y *S. pyogenes*. El *ácido seudomónico* (MUPIROCIN, BACTROBAN), producido por *Pseudomonas fluorescens* muestra eficacia contra las infecciones circunscritas de esa índole. Inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la sintetasa de tRNA-isoleucilo de la bacteria. La mupirocina es muy activa contra estafilococos y estreptococos, excepto los del grupo D. Es menor su actividad contra microorganismos gramnegativos, pero tiene actividad *in vitro* contra *Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida, Moraxella catarrhalis* y *Bordetella pertussis*. La mupirocina es inactiva contra la flora normal de la piel (Leyden, 1992). Su actividad antibacteriana se intensifica por el pH ácido de la superficie cutánea. El fármaco se presenta en la forma de pomada o crema al 2% (BACTODERM, BACTROBAN, BACTROBAN NASAL, EISMYCIN) y se aplica tres veces al día.

A menudo se utiliza el tratamiento tópico para la profilaxia de infecciones superficiales causadas por heridas y lesiones. La *neomicina* es activa contra estafilococos y casi todos los bacilos gramnegativos; puede causar dermatitis alérgica por contacto, especialmente en la piel que presenta alguna solución de continuidad. La *bacitracina* inhibe los estafilococos, los estreptococos y los bacilos grampositivos. La *polimixina B* es activa contra bacilos gramnegativos aerobios. Se combinan la bacitracina y la polimixina B en diversos preparados que se obtienen sin receta.

Entre las infecciones bacterianas más profundas de la piel están foliculitis, erisipelas, celulitis y fascitis necrosante. Los agentes causales más frecuentes de infecciones profundas de la piel son especies de estreptococos y estafilococos, razón por la cual los antibióticos de acción sistémica más utilizados en su tratamiento son las *penicilinas* (en particular los lactámicos β resistentes a lactamasa β) y las *cefalosporinas* (Carter, 2003) (*véase* cap. 44). Un aspecto de mayor preocupación cada vez es la incidencia creciente de infecciones de piel y partes blandas por *S. aureus* de origen comunitario y nosocomial resistente a la meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) y neumococos farmacorresistentes. La infección por MRSA de origen comunitario responde a menudo al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (Cohen y Grossman, 2004).

Se ha aprobado en Estados Unidos el uso de nuevos antibacterianos como *linezolida, quinupristina-dalfopristina* y *daptomicina* (*véase* cap. 46) para tratar las infecciones complicadas en piel y estructuras cutáneas (Schweiger y Weinberg, 2004).

Agentes antimicóticos

Las infecciones micóticas (micosis) constituyen una de las causas más frecuentes de dermatosis en Estados Unidos y se han creado innumerables agentes tópicos y orales antimicóticos, que son eficaces. Los agentes más eficaces con que se cuenta son la *griseofulvina*, los *imidazoles* tópicos y orales, los *triazoles* y las *alilaminas*. En el capítulo 48 se exponen las propiedades farmacológicas, usos y efectos tóxicos de los antimicóticos. La sección presente se ocupará del tratamiento de las micosis cutáneas más frecuentes. En el cuadro 62-2 se incluyen recomendaciones para el tratamiento antimicótico cutáneo.

Los productos azólicos *miconazol* (MICATIN, otros compuestos) y *econazol* (SPECTRAZOLE, otros compuestos) y la alilaminas *naftifina* (NAFTIN) y *terbinafina* (LAMISIL, otros compuestos) son agentes tópicos eficaces para tratar la tiña corporal circunscrita y la tiña de los pies, no complicada. En la candidosis cutánea circunscrita y la tiña versicolor, se prefiere la aplicación tópica de azoles.

La terapéutica sistémica es necesaria para tratar la tiña de la cabeza. El medicamento más usual para combatir di-

Cuadro 62-2
Antimicóticos cutáneos recomendados

ENFERMEDAD	TERAPIA TÓPICA	TERAPIA ORAL
Tiña del cuerpo circunscrita	Azoles, alilaminas	—
Tiña del cuerpo diseminada	—	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol y fluconazol
Tiña de los pies	Azoles, alilaminas	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol y fluconazol
Onicomicosis	—	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol y fluconazol
Candidosis circunscrita	Azoles	—
Candidosis generalizada y mucocutánea	—	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol
Tiña versicolor circunscrita	Azoles, alilaminas	
Tiña versicolor generalizada	—	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol

cha micosis es la griseofulvina oral (FULVICIN V/F, P/G, otros compuestos). La terbinafina oral es otro producto inocuo y eficaz para usar en vez de griseofulvina en el tratamiento de la tiña de la cabeza en los niños (Moosavi *et al*., 2001).

Tiña de los pies. La aplicación de productos azólicos y alilaminas resulta eficaz contra la tiña de los pies. El ataque y la maceración del pliegue interdigital obliga a veces a agregar un antibacteriano. El *nitrato de econazol*, que posee un espectro antibacteriano limitado, puede ser útil en tal situación. En casos de tiña del pie más extensa se han utilizado medios sistémicos, como griseofulvina, terbinafina e *itraconazol* (SPORANOX, otros compuestos). Hay que reconocer que en algunos pacientes llega a necesitarse el tratamiento tópico a largo plazo, después de administrar ciclos de antimicóticos sistémicos.

Onicomicosis. La infección micótica de las uñas es causada con mayor frecuencia por dermatofitos y *Candida*. Son frecuentes las infecciones mixtas. Es importante cultivar la uña o recortarla para su estudio histológico antes de emprender el tratamiento, porque incluso 33% de las uñas distróficas que clínicamente parecen tener onicomicosis en realidad presentan psoriasis u otros trastornos.

Es necesaria la administración sistémica para el tratamiento eficaz de la onicomicosis. La administración de griseofulvina durante 12 a 18 meses en la onicomicosis de las uñas de los pies produce una cifra de cura de 50% y una igual de recidivas después de un año. La terbinafina y el itraconazol poseen notables ventajas potenciales; pronto generan niveles altos del fármaco en la uña, que persisten aún después de terminar el tratamiento. Entre otas ventajas están un espectro más amplio de protección en el caso del itraconazol y menos interacciones medicamentosas en el de la terbinafina. Para tratar la onicomicosis de los pies es necesario administrar durante tres meses terbinafina (250 mg/día) o itraconazol (administración durante una semana de cada mes hasta completar los tres meses). Los dos fármacos han brindado índices de curación de 75% o más (Gupta *et al*., 1994a, 1994b; Darkes *et al*., 2003).

La solución *tópica de ciclopirox* (PENLAC) es una laca ungueal aprobada por la FDA para tratar la onicomicosis, pero es bajo el índice de cura completa que se logra con ella (5.5 a 8.5%).

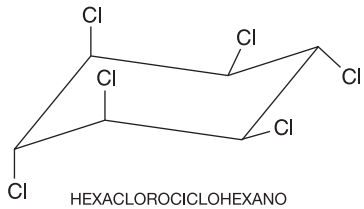
Agentes antivíricos

Las infecciones víricas de la piel son muy frecuentes e incluyen verrugas (por virus del papiloma humano [*human papillomavirus*, HPV]); virus del herpes simple [*herpes simplex virus*, HSV], condiloma acuminado (HPV), molusco contagioso [poxvirus] y varicela (virus de varicela-zoster [*varicella-zoster virus*, VZV]). Se utilizan a menudo *aciclovir* (ZOVIRAX), *famciclovir* (FAMVIR) y *valaciclovir* (VALTREX) a nivel sistémico para tratar las infecciones por herpes simple y virus de varicela (*véase* cap. 49). El *cidofovir* (VISTIDE) puede ser útil para combatir las infecciones cutáneas por virus de HSV o VZV o de otro tipo resistentes a aciclovir (Anónimo, 2002a). En aplicación local (tópica) se cuenta con aciclovir, *docosanol* (ABREVA) y *penciclovir* (DENAVIR) para tratar HSV mucocutánea. Para combatir los condilomas se utilizan *podofilina* (solución al 25%) y *podofilox* (CONDYLOX; solución al 0.5%). El modificador de la respuesta inmunitaria *imiquimod* (ALDARA) se expone más adelante en el presente capítulo. Pueden ser útiles para combatir las verrugas refractarias o recurrentes (Carter *et al*., 2004), los interferones α-2b (INTRON-A), α-n1 (no se obtiene en el comercio en Estados Unidos) y α-n3 (ALFERON N).

Agentes usados para tratar infestaciones

Las infestaciones por ectoparásitos como los piojos corporales y la sarna son frecuentes en todo el planeta. Tienen un impacto notable en la salud pública, en la forma de manifestaciones discapacitantes como prurito, infecciones secundarias y, en el caso de los piojos corporales, transmisión de enfermedades potencialmente fatales, como el tifus. Se cuenta con productos tópicos y orales para combatir esas infestaciones.

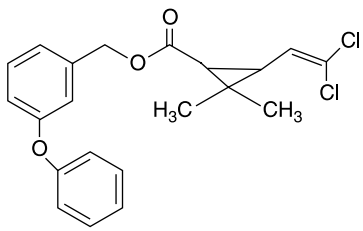
Es posible que el fármaco antiectoparasiticida mejor conocido sea la loción de *hexaclorociclohexano*, llamado también *lindano*. Su estructura química es:



HEXACLOROCICLOHEXANO

El lindano se ha utilizado como insecticida comercial y fármaco tópico (loción al 1%); es muy eficaz para tratar ectoparasitosis. A pesar de que suscitan inquietud, sus efectos tóxicos en el sistema nervioso son fenómenos adversos infrecuentes cuando el fármaco se usa apropiadamente. Sin embargo, la FDA en Estados Unidos ha definido el lindano como producto de segunda línea para tratar la pediculosis y la escabiasis y ha destacado la posibilidad de neurotoxicosis en niños y adultos con peso menor de 50 kg (FDA, 2003). La loción se aplica en una capa fina del cuello hacia abajo, se deja 8 a 12 h o toda la noche y se elimina con un baño al final del periodo mencionado. El tratamiento se repite en una semana, si es necesario. Para evitar los efectos tóxicos en sistema nervioso es necesario que el paciente aplique solamente una capa delgada de loción, y en la piel seca. No debe aplicarse inmediatamente después del baño y debe procurarse que no penetre en ojos, boca, cortaduras o llagas. También se cuenta con champú de lindano al 1% para eliminar piojos del cuerpo y de la cabeza.

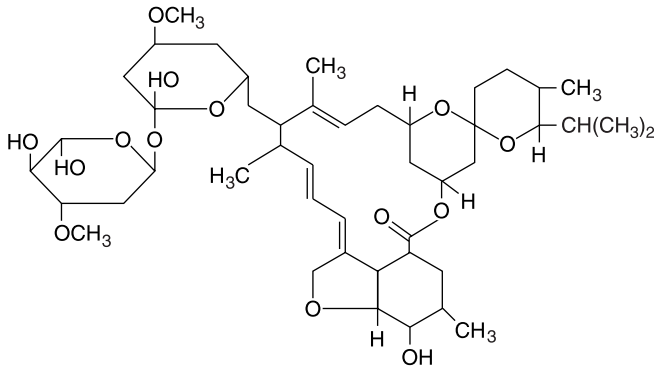
El segundo agente tópico, muy útil para tratar las ectoparasitosis, es la *permetrina*. Su estructura es:



PERMETRINA

El producto es un derivado sintético del insecticida piretro, obtenido originalmente de *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Muy pocas veces surgen efectos tóxicos del compuesto en el sistema nervioso. Se ha distribuido para el tratamiento de la escabiosis la crema al 5% (ACTICIN, ELIMITE, otros compuestos); se utiliza en una aplicación que dure 8 a 12 h o toda la noche. También se cuenta con un enjuague de crema de permetrina al 1% (NIX) para el tratamiento de los piojos.

La *ivermectina* (STROMECTOL), un antihelmíntico (*véase* cap. 41) de uso frecuente para combatir la oncocercosis, muestra eficacia también contra la escabiosis, pese a no ser ésta una de sus indicaciones declaradas. Su estructura es:



IVERMECTINA

Puesto que no cruza la barrera hematoencefálica, la ivermectina no tiene efectos tóxicos graves en el SNC. Se surte en la forma de comprimidos de 6 mg y se administra en una dosis de 250 a 400 μg/kg, que se repite después de una semana. Se han logrado índices de curación de 70% después de una dosis y 95% después de dos dosis con una diferencia de dos semanas entre ellas (Usha *et al*., 2000). Para tratar brotes de escabiosis en grandes grupos la ivermectina posee ventajas netas en comparación con el tratamiento tópico.

Otros agentes tópicos menos eficaces contra la escabiosis son el *crotamitón* en crema y en loción al 10% (EURAX) y el *azufre* precipitado al 5% en vaselina sólida. El uso del crotamitón y el azufre se ha reservado típicamente para personas en quienes podrían estar contraindicados el lindano o la permetrina.

AGENTES ANTIPALÚDICOS

Los principales antipalúdicos de uso frecuente en la práctica dermatológica son *cloroquina* (ARALEN), *hidroxicloroquina* (PLAQUENIL) y, en menor grado, *quinacrina* (ahora fuera del comercio en Estados Unidos); los tres fármacos son útiles por sus efectos antiinflamatorios, especialmente en conectivopatías y en enfermedades por fotosensibilidad (*véase* cap. 39).

No hay consenso acerca del mecanismo de acción de los antipalúdicos, pero se reconocen sus efectos inmunitarios y antiinflamatorios. Entre los posibles mecanismos de acción están la inhibición de la fosfolipasa A_2, la de la agregación plaquetaria, efectos lisosómicos de diversa índole (p. ej., incremento del pH, estabilización de la membrana e inhibición de la liberación y de la actividad de enzimas lisosómicas), inhibición de la fagocitosis, incremento del pH intracelular de las vacuolas citoplásmicas que culmina en una menor estimulación de los linfocitos T $CD4^+$ autoinmunitarios, disminución de la liberación de citocinas por los linfocitos y monocitos estimulados, inhibición de la formación de complejos inmunitarios y actividad antioxidante (Van Beek y Piette, 2001; Callen y Camisa, 2001). En personas con porfiria cutánea tarda la cloroquina y la hidroxicloroquina se unen a las porfirinas o al hierro, lo que facilita su captación y eliminación por el hígado. La capacidad de unirse a melanina y otros pigmentos puede contribuir a los efectos tóxicos renales que surgen a veces con los antipalúdicos.

Aplicaciones terapéuticas. Las indicaciones dermatológicas aprobadas por la FDA de la hidroxicloroquina comprenden el tratamiento del lupus discoide y el eritematoso sistémico. Entre los usos de primera línea (no aprobados) están el tratamiento de la dermatomiositis, la porfiria cutánea tarda, la erupción luminosa polimorfa, la sarcoidosis, la fascitis eosinófila, el infiltrado linfocítico de Jessner, el linfocitoma cutis, la urticaria solar, granuloma anular y algunas formas de paniculitis.

Las dosis usuales de antipalúdicos son: hidroxicloroquina, 200 mg dos veces al día; cloroquina, 250 a 500 mg/día, y quinacrina, 100 a 200 mg/día. El fármaco inicial en el tratamiento suele ser la hidroxicloroquina, que si no produce mejoría en un plazo de tres meses, se complementa con quinacrina. Otra posibilidad es utilizar la cloroquina como agente único. En personas de peso bajo las dosis respectivas deben ajustarse de tal forma que la de cloroquina sea de 2.5 mg/kg/día y la de hidroxicloroquina de 6.5 mg/kg/día. Los antipalúdicos son los fármacos más indicados contra las formas difundidas de lupus cutáneo que no ceden con glucocorticoides tópicos ni con filtros solares. La mejoría clínica puede tardar incluso varios meses.

La porfiria cutánea tarda, que se caracteriza por vesículas y bulas llenas de líquido en zonas expuestas a la luz solar, puede tener origen genético o vincularse al abuso de alcohol o a hepatitis C. La sobrecarga de hierro concurrente se trata con flebotomía, pero las manifestaciones cutáneas a veces obligan al uso de antipalúdicos. Los pacientes en tal situación necesitan dosis menores, por la posibilidad de efectos tóxicos en el hígado, que se manifiestan por incrementos de los niveles de transaminasa y la excreción rápida de grandes cantidades de uroporfirinas en la orina, que se observan a veces con las dosis comunes. Es eficaz administrado dos veces por semana en dosis pequeñas, lo que evita los efectos adversos señalados.

Efectos tóxicos y vigilancia. Los efectos tóxicos de los antipalúdicos se describen en el capítulo 39. Es baja la incidencia de retinopatía por cloroquina e hidroxicloroquina en la medida en que las dosis cumplan con las directrices mencionadas y el medicamento se utilice por menos de 10 años en sujetos con función renal normal (Callen y Camisa, 2001).

La quinacrina no causa retinopatía. Las recomendaciones actuales para la supervisión oftalmológica pueden ser de franca cautela, para lo cual parece ser suficiente un examen ocular cada seis meses o incluso cada año, después de un primer examen de la vista, a condición de que se cumplan las pautas posológicas. Aunque se requiere precaución, hay indicios de que los antipalúdicos son inocuos en embarazadas y en niños (Parke, 1993; Callen y Camisa, 2001).

Entre los efectos adversos ocasionales en la sangre están agranulocitosis, anemia aplástica y hemólisis en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa. Cada mes, al principio del tratamiento, y por lo menos cada cuatro a seis meses durante todo el tratamiento, se harán pruebas de la función hepática y hematimetrías completas.

FÁRMACOS CITOTÓXICOS E INMUNOSUPRESORES

Los fármacos de uno y otro tipos se utilizan en la práctica dermatológica contra enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios, como psoriasis, cuadros ampollares autoinmunitarios y vasculitis leucocitoclástica. Esos agentes se examinan en detalle en los capítulos 51 y 52.

Antimetabolitos

Metotrexato. El metotrexato, un antimetabolito, es un análogo del ácido fólico que inhibe en forma competitiva la reductasa de dihidrofolato. Desde 1951 se la ha utilizado contra la psoriasis moderada o grave. Suprime las células inmunocompetentes en la piel y también disminuye la expresión de las células T positivas respecto al antígeno vinculado con los linfocitos cutáneos (*cutaneous lymphocyte-associated antigen*, CLA) y la selectina E de las células endoteliales, lo que pudiera explicar su eficacia en la psoriasis (Sigmundsdottir *et al*., 2004). Es útil para tratar otros trastornos dermatológicos, como son la pitiriasis liquenoide y la varioliforme, la papulosis linfomatoide, la sarcoidosis, el pénfigo vulgar, la pitiriasis rubra pilar, el lupus eritematoso, la dermatomiositis y el linfoma cutáneo de células T.

A pesar de su amplia aceptación durante decenios como fármaco único de primera línea y de acción sistémica para tratar la psoriasis, apenas en fecha reciente se sometió al metotrexato (RHEUMATREX, otros compuestos) a un estudio aleatorizado y comparativo en seres humanos, en el que se comparó su eficacia con la de la *ciclosporina* por vía oral para tratar la psoriasis crónica en placas, moderada o intensa (Heydendael *et al*., 2003). Los dos fármacos fueron igualmente eficaces para la eliminación parcial o completa de la psoriasis. El metotrexato se usa a menudo en combinación con fototerapia y fotoquimioterapia o con otros agentes sistémicos y pudiera ser útil en combinación con productos biológicos (Saporito y Menter, 2004) (*véase* "Agentes biológicos" más adelante en el presente capítulo).

La dosis inicial común de metotrexato es de 5 a 7.5 mg/semana (máximo, 15 mg/semana), la cual puede aumentarse poco a poco hasta llegar a 20 a 30 mg/semana, de ser necesario. Los regímenes más utilizados consisten en tres dosis por vía oral, administradas a intervalos de 12 h, una vez por semana o inyecciones intramusculares semanales. Es importante disminuir las dosis en personas con deficiente renal eliminación. *Nunca se administrará conjuntamente el metotrexato con productos como trimetoprim-sulfametoxazol, probenecid, salicilatos u otros medicamentos que establezcan competencia con él en la unión con proteínas, y en consecuencia aumenten las concentraciones plasmáticas hasta niveles que pudieran culminar en supresión de médula ósea.* Se ha sabido de casos de fallecimiento por la administración conjunta de metotrexato y antiinflamatorios no esteroideos. El metotrexato ejerce notables efectos antiproliferativos en

la médula ósea; por esa causa hay que realizar en forma seriada hematimetrías completas. Los médicos que administran el fármaco deben conocer a fondo el uso del *ácido folínico (leucovorín)* para "rescatar" a pacientes con crisis hematológicas causadas por la supresión de médula ósea que induce el metotrexato. También es necesaria una vigilancia cuidadosa, por medio de pruebas de la función hepática, pero quizá no sean adecuadas para identificar la fibrosis hepática en sus comienzos en personas que reciben metotrexato por largo tiempo. Algunos clínicos piensan que la fibrosis hepática que induce este fármaco es más frecuente en personas con psoriasis que en las que presentan artritis reumatoide. Por ello se recomienda obtener material de hígado para biopsia cuando la dosis acumulativa alcanza valores de 1 a 1.5 g. También es recomendable hacer en primer lugar una biopsia de hígado en individuos con un mayor riesgo de fibrosis hepática, como por el antecedente de abuso de alcohol o infección por hepatitis B o C. Las personas cuyas pruebas de la función hepática son francamente anormales, que tienen hepatopatía sintomática o signos de fibrosis hepática no deben recibir metotrexato. El embarazo y el amamantamiento son contraindicaciones absolutas al uso de este antimetabolito (Roenigk *et al*., 1998).

Los datos sobre la *azatioprina* (IMURAN) se exponen en detalle en los capítulos 38 y 52. En la práctica dermatológica se utiliza como agente "ahorrador de esteroides" contra dermatosis autoinmunitarias inflamatorias, como el pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, dermatomiositis, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, lupus eritematoso, psoriasis, piodermia gangrenosa y enfermedad de Behçet (Silvis, 2001). La dosis inicial usual es de 1 a 2 mg/kg/día. Se necesita el transcurso de seis a ocho semanas para obtener efecto terapéutico, pero a menudo comienza a utilizarse azatioprina en fase temprana del tratamiento de esta enfermedad. Es importante una vigilancia cuidadosa, mediante estudios de laboratorio (Silvis, 2001). La enzima *S*-metiltransferasa de tiopurina es de máxima importancia para el metabolismo de azatioprina y su transformación en productos atóxicos. La deficiencia homocigótica de dicha enzima puede causar aumento de los niveles plasmáticos del fármaco y originar mielosupresión, por lo que algunos expertos recomiendan medir el nivel de esa enzima antes de comenzar la administración de azatioprina (*véase* cap. 38).

El *fluorouracilo* (5-FU) interfiere en la síntesis de DNA al bloquear la metilación del ácido desoxiuridílico y transformarlo en ácido timidílico (Dinehart, 2000). Las presentaciones tópicas (CARAC, EFUDEX, FLUOROPLEX) se utilizan en múltiples queratosis actínicas, queilitis actínica, enfermedad de Bowen y carcinomas de células basales superficiales que no ceden con otros tratamientos.

El fluorouracilo se aplica dos veces al día durante dos a cuatro semanas. Las zonas tratadas pueden mostrar inflamación muy intensa durante el tratamiento, pero esta cede una vez que se interrumpe el uso del medicamento. Se ha utilizado la inyección intralesional de 5-FU contra queratoacantomas, verrugas y poroqueratosis.

Agentes de alquilación. La *ciclofosfamida* (CYTOXAN, NEOSAR) es un agente citotóxico e inmunosupresor eficaz.

En la práctica dermatológica se utilizan preparados orales e intravenosos de la ciclofosfamida (Fox y Pandya, 2000). El medicamento en cuestión ha sido aprobado por la FDA de Estados Unidos para tratar el linfoma cutáneo avanzado de células T. Otros usos comprenden el tratamiento del pénfigo vulgar, el penfigoide ampolloso, el penfigoide cicatrizal, el pénfigo paraneoplásico, la piodermia gangrenosa, la necrólisis epidérmica tóxica, la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis nudosa, la angitis de Churg-Strauss, la enfermedad de Behçet, el escleromixedema y la paniculitis histiocítica citofágica (Ho y Zloty, 1993; Silvis, 2001). La dosis oral usual es de 2 a 3 mg/kg/día en fracciones y suelen transcurrir cuatro a seis semanas para que comience a actuar el medicamento. Como otra posibilidad, se pueden obtener algunas ventajas con la administración de la ciclofosfamida por vía intravenosa en forma "de pulsos" que incluye una menor dosis acumulativa y un menor riesgo de cáncer de vejiga (Fox y Pandya, 2000; Silvis, 2001).

La ciclofosfamida tiene muchos efectos adversos, entre ellos el riesgo de cánceres secundarios y mielosupresión, razón por la cual se utiliza sólo en los trastornos dermatológicos más graves y recalcitrantes. Los segundos cánceres pueden aparecer en la vejiga, los sistemas mieloproliferativo y linfoproliferativo, y también han surgido con el uso del fármaco ya sea solo o en combinación con otros antineoplásicos.

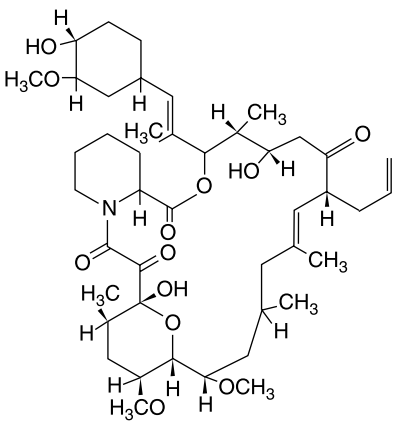
El *clorhidrato de mecloretamina* (MUSTARGEN) y la *carmustina* (*biscloronitrosourea*, BCNU, BICNU) se utilizan en forma tópica para tratar el linfoma cutáneo de células T. Los dos se aplican en la forma de solución o pomada. Es importante la vigilancia mediante la realización periódica de hematimetría completa y pruebas de la función hepática, porque la absorción a nivel general puede originar supresión de médula ósea y hepatitis. Otros efectos adversos son la dermatitis alérgica por contacto y la irritativa, cánceres secundarios de la piel y cambios en la pigmentación. La carmustina también origina eritema y telangiectasias poco después de su administración (Zackheim *et al*., 1990).

Inhibidores de la calcineurina. La ciclosporina (SANDIMMUNE, NEORAL, SANGCYA) es un potente inmunosupresor sintetizado a partir del hongo *Tolypocladium inflatum*. Inhibe la calcineurina, una fosfatasa que normalmente desfosforila la subunidad citoplásmica y el factor nuclear de linfocitos T activados (*nuclear factor of activated T cells*, NFAT) y con ello permite que estos últimos se trasladen al núcleo y aumenten la transcripción de innumerables citocinas. En el interior de los linfocitos T la inhibición de la calcineurina bloquea la transcripción del gen de interleucina 2 (IL-2) y su liberación, y culmina en inhibición de la activación del linfocito T (Cather *et al*., 2001). La presencia de calcineurina en células de Langerhans, células cebadas y queratinocitos podría explicar en mayor detalle la eficacia terapéutica de la ciclosporina y los demás inhibidores de la

calcineurina (como el *tacrolimús* y el *pimecrolimús*; *véase* más adelante en el presente capítulo) (Reynolds y Al-Daraji, 2002). La FDA en Estados Unidos ha aprobado el empleo de la ciclosporina para tratar la psoriasis. Otras dermatosis que de manera típica reaccionan satisfactoriamente a dicho antineoplásico son la dermatitis atópica (Czech *et al*., 2000), la alopecia areata, la epidermólisis ampollar adquirida, el pénfigo vulgar, el penfigoide ampollar, el liquen plano y la piodermia gangrenosa. La dosis inicial oral suele ser de 3 a 5 mg/kg/día, en fracciones.

Los principales efectos adversos del uso de la ciclosporina son hipertensión y disfunción renal; ambos pueden llevarse al mínimo si se mide en forma seriada la creatinina sérica (que no debe aumentar más de 30% de la cifra inicial), calcular la eliminación de creatinina o la filtración glomerular en individuos que reciben el fármaco por largo tiempo o cuando aumenta el nivel de creatinina de modo que habrá que conservar una dosis diaria menor de 5 mg/kg y se hará la medición seriada de la tensión arterial (Cather *et al*., 2001). Alternar el uso de ciclosporina con otras modalidades terapéuticas puede aplacar sus efectos tóxicos (Shupack *et al*., 1997). *Durante el tratamiento resulta esencial realizar estudios de laboratorio en forma seriada.* La ciclosporina no es mutágena. Sin embargo, como ocurre con otros inmunosupresores, las personas con psoriasis tratadas con ciclosporina están expuestas a un mayor riesgo de cánceres de piel, de órganos sólidos y de tipo linfoproliferativo (Flores y Kerdel, 2000). El riesgo de cánceres de la piel se complica si la persona ha recibido fototerapia con psoraleno activado por radiación ultravioleta de tipo A.

En 1984 se descubrió el tacrolimús (FK506, PROGRAF), metabolito de *Streptomyces tsukubaensis*. La estructura del compuesto es:



TACROLIMÚS

Constituye un potente macrólido inmunosupresor de uso frecuente para evitar el rechazo de injertos de riñones, hígado y corazón. A semejanza de la ciclosporina, el tacrolimús actúa más bien al inhibir la activación temprana de linfocitos T, con lo cual anula la liberación de IL-2, suprime las respuestas inmunitarias mediadas por mecanismos humorales y celulares y suprime la liberación del mediador, desde las células cebadas y los basófilos (Anónimo, 2001; Assmann y Ruzicka, 2002). A diferencia de la ciclosporina, dicho efecto es mediado por la unión con la proteína intracelular FK506/proteína de unión 12, con lo cual se genera un complejo que inhibe la actividad de fosfatasa de la calcineurina.

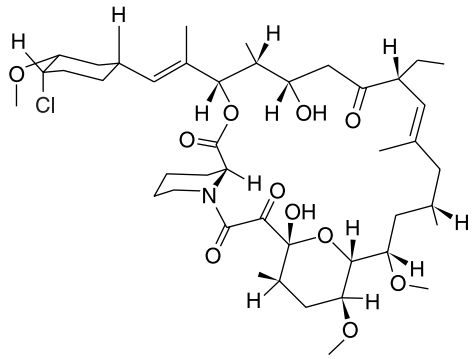
El tacrolimús se presenta en formulaciones oral y tópica para tratar dermatosis. La presentación con acción sistémica ha mostrado alguna eficacia en el tratamiento de dermatosis inflamatorias como la psoriasis, la piodermia gangrenosa y la enfermedad de Behçet (Dé Tran *et al*., 2001; Assmann y Ruzicka, 2002). Después de administración sistémica los efectos adversos más frecuentes son hipertensión, efectos tóxicos en riñones y en sistema nervioso, síntomas gastrointestinales, hiperglucemia e hiperlipidemia. Las presentaciones tópicas del tacrolimús penetran en la epidermis.

En las presentaciones tópicas comerciales (0.03 a 0.1%) la pomada de tacrolimús (PROTOPTIC) ha mostrado eficacia y ha sido aprobada para tratar la dermatitis atópica de adultos (0.03 y 0.1%) y de niños (0.03%). Otras aplicaciones en la práctica dermatológica se refieren a la psoriasis intertriginosa, vitiligo, liquen plano de la mucosa, enfermedad por rechazo inverso (injerto contra hospedador); dermatitis alérgica por contacto y rosácea (Ngheim *et al*., 2002). Se aplica dos veces al día en la zona afectada y suele tolerarse satisfactoriamente.

Un beneficio importante del tacrolimús tópico en comparación con los glucocorticoides aplicados en esa misma forma es que el tacrolimús no causa atrofia de la piel y con ello puede usarse inocuamente en regiones como la cara y zonas intertriginosas. Entre los efectos adversos comunes en el sitio de aplicación están eritema transitorio, ardor y prurito, que tienden a mejorar con el tratamiento sostenido. Otros efectos adversos notificados son hormigueo de la piel, síntomas similares a los de resfriado, cefalalgia, intolerancia al alcohol, foliculitis, acné e hiperestesias (Ngheim *et al*., 2002). Se han notificado infecciones de la piel, aunque no se sabe si realmente existe un mayor riesgo en relación con testigos de igual edad (Anónimo, 2001). La absorción sistémica suele ser pequeñísima y disminuye cuando la dermatitis muestra resolución. Sin embargo, hay que usar con enorme cautela el tacrolimús tópico en personas con síndrome de Netherton porque, según se ha demostrado, ellas terminan por mostrar mayores niveles sanguíneos del fármaco después de la aplicación local (Assmann y Ruzicka, 2002). Ratones tratados con tacrolimús tópico al 0.1% tuvieron mayor incidencia de linfoma, y después de ser expuestos a radiación UV se acortó el lapso que medió hasta la aparición de un tumor de la piel. Por tales razones se recomienda que la persona que usa tacrolimús, se aplique filtros solares y evite la exposición excesiva a la luz UV. No se ha definido el riesgo de que surja linfoma en el ser humano (Anónimo, 2001).

La FDA de Estados Unidos aprobó el empleo del pimecrolimús en crema al 1% (ELIDEL), macrólido derivado de

la ascomicina, para tratar la dermatitis atópica en personas mayores de dos años de edad. La estructura del pimecrolimús es:



PIMECROLIMÚS

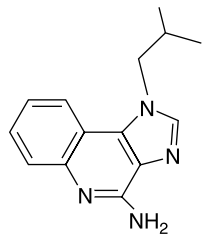
El mecanismo de acción y el perfil de efectos adversos del pimecrolimús son similares a los del tacrolimús. Con el pimecrolimús parece ser menos frecuente el ardor que genera en algunos sujetos el tacrolimús (Ngheim *et al*., 2002). Además, el fármaco mencionado muestra menos absorción sistémica. Es importante emprender precauciones similares en lo tocante a la exposición a la luz UV durante el tratamiento con pimecrolimús (Anónimo, 2002b).

AGENTES INMUNOSUPRESORES Y ANTIINFLAMATORIOS DIVERSOS

El *mofetilo de micofenolato* (CELLCEPT) es un inmunosupresor aprobado para evitar el rechazo de órganos en receptores de trasplantes de riñones, corazón e hígado (*véase* cap. 52). El ácido micofenólico, derivado activo del mofetilo de micofenolato inhibe la enzima deshidrogenasa de monofosfato de inosina (*inosine monophosphate dehydrogenase*, IMPDH), con lo cual agota los nucleótidos guanosínicos esenciales para la síntesis de DNA y RNA (Frieling y Luger, 2002). Además, el ácido micofenólico es un inhibidor cinco veces más potente de la isoforma de tipo II de IMPDH que aparece en linfocitos B y T activados, razón por la cual actúa como inhibidor específico de la activación y la proliferación de ambos tipos de células. El fármaco también puede intensificar la apoptosis.

El mofetilo de micofenolato ha encontrado aplicaciones crecientes en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en la práctica dermatológica (Carter *et al*., 2004), en dosis que van de 1 a 2 g/día por vía oral. El fármaco en cuestión es de particular utilidad como agente ahorrador de corticosteroides en el tratamiento de trastornos ampollares autoinmunitarios, como las formas vulgar, ampollar, cicatrizal y foliácea de pénfigo. También se ha usado satisfactoriamente para tratar enfermedades inflamatorias como psoriasis, dermatitis atópica y piodermia gangrenosa.

El imiquimod (ALDARA) es una amina imidazoquinolina sintética que al parecer posee efectos inmunomoduladores al actuar como un ligando en receptores de tipo Toll en el sistema inmunitario innato e inducir la aparición de las citocinas interferón α (IFN-α), factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor*-α, TNF-α) y las interleucinas 1, 6, 8, 10 y 12. La estructura del imiquimod es:



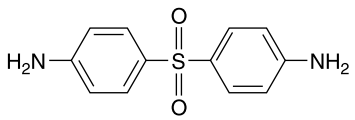
IMIQUIMOD

El imiquimod, que en Estados Unidos se aprobó en 1997 para tratar las verrugas genitales, se aplica a las lesiones genitales o perianales tres veces por semana, por lo común en un lapso de 16 semanas, y el ciclo se puede repetir según se necesite. En fecha reciente también ha recibido aprobación su uso contra queratosis actínicas. En estos casos el imiquimod se aplica tres veces por semana durante 16 semanas, en la cara, la piel cabelluda y los brazos (Anónimo, 2004). Los resultados de estudios en fase II que valoraron el imiquimod para tratar los carcinomas de células basales (*basal cell carcinomas*, BCC) nodular y superficial sugieren que el fármaco mencionado pudiera ser útil si se aplica todos los días en un lapso de seis a 12 semanas (Salasche y Shumack, 2003) y la FDA de Estados Unidos lo ha aprobado para tal indicación. Entre las aplicaciones no declaradas por los fabricantes están el tratamiento de verrugas no genitales, molusco contagioso, enfermedad de Paget extramamaria y enfermedad de Bowen. Prácticamente en todos los enfermos surgen reacciones irritantes y en algunos casos, edema, vesículas, erosiones o úlceras. Al parecer, el grado de inflamación es proporcional a la eficacia terapéutica del medicamento. No se han notificado efectos a nivel sistémico.

La *vinblastina* sistémica (VELBAN, otros compuestos) está aprobada para tratar el sarcoma de Kaposi y el linfoma cutáneo avanzado de células T. También se ha aplicado en forma intralesional para combatir el sarcoma de Kaposi (Hengge *et al*., 2002). La *bleomicina* intralesional (BLENOXANE, otros compuestos) se ha utilizado en verrugas recalcitrantes y posee efectos citotóxico y proinflamatorio (Templeton *et al*., 1994). La inyección intralesional de bleomicina en los dedos de la

mano se ha vinculado con una respuesta vasoespástica que remeda el fenómeno de Raynaud, la necrosis cutánea local y la hiperpigmentación por flagelados (Abess *et al*., 2003). La bleomicina intralesional se ha usado como paliativo en el carcinoma de células escamosas. Se ha utilizado también en aplicación sistémica contra el sarcoma de Kaposi (en el cap. 51 se ofrece una exposición más completa de estos agentes). Las antraciclinas en liposomas (en particular la *doxorrubicina* [DOXIL, CAELYX]) pueden ser la monoterapia de primera línea contra el sarcoma de Kaposi avanzado (Hengge *et al*., 2002).

La *dapsona* (4,4′-diaminodifenilsulfona) se ha utilizado en clínica desde hace aproximadamente 50 años. Su estructura es:



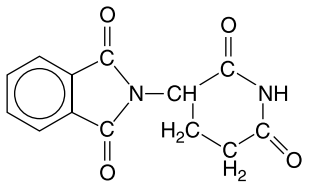
DAPSONA

La dapsona se usa en dermatología por sus propiedades antiinflamatorias, particularmente en enfermedades pustulosas estériles (no infecciosas) de la piel. Impide la intensificación repentina del metabolismo oxidativo causado por la mieloperoxidasa, suprime la migración de neutrófilos al bloquear la adherencia mediada por integrina, inhibe la adherencia de anticuerpos a neutrófilos y disminuye la liberación de eicosanoides y bloquea sus efectos inflamatorios; es posible que todas las acciones mencionadas sean importantes en enfermedades cutáneas autoinmunitarias (Booth *et al*., 1992; Thuong-Nguyen *et al*., 1993; Zhu y Stiller, 2001).

Se ha aprobado el empleo de dapsona contra la dermatitis herpetiforme y la lepra. Es de particular utilidad para tratar la dermatosis lineal por inmunoglobulina A (IgA), el lupus eritematoso sistémico ampollar, el eritema alto diutino y la dermatosis pustulosa subcorneal. Además, señalamientos indican eficacia en sujetos con acné fulminante, psoriasis pustulosa, liquen plano, enfermedad de Hailey-Hailey, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, penfigoide cicatrizal, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Sweet, granuloma facial, policondritis recidivante, enfermedad de Behçet, vasculitis urticariana, piodermia gangrenosa y granuloma anular (Paniker y Levine, 2001).

Por lo común se administra una dosis inicial de 50 mg/día, seguida de incrementos de 25 mg/día a intervalos semanales, siempre junto con pruebas adecuadas de laboratorio. Entre los posibles efectos adversos del uso de la dapsona están metahemoglobinemia y hemólisis. Es importante medir en todos los pacientes el nivel de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) antes de iniciar la administración de dapsona, porque la hidroxilamina de dapsona que es su metabolito tóxico formado por hidroxilación, agota el glutatión dentro de las células con deficiencia de G6PD. Después el derivado nitroso origina reacciones de peroxidación que culminan en la hemólisis rápida. Es importante administrar una dosis máxima de 150 a 300 mg/día en fracciones, para llevar al mínimo los riesgos de metahemoglobinemia. La cimetidina, bloqueador de receptores H_2 en dosis de 400 mg tres veces al día, altera el grado de metahemoglobinemia al competir por CYP con la dapsona. Los efectos tóxicos incluyen agranulocitosis, neuropatía periférica y psicosis.

La *talidomida* (THALOMID) es un producto antiinflamatorio, inmunomodulador, antiangiógeno, cuyo uso ha resurgido en el tratamiento de enfermedades de la piel (*véase* cap. 52). Su estructura es:



TALIDOMIDA

No se han identificado los mecanismos que explican las propiedades farmacológicas de la talidomida, aunque pudiera comprender la modulación de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IFN-α, IL-10, IL-12, ciclooxigenasa-2 y posiblemente el factor κB nuclear (*nuclear factor* κB, NF-κB) (Franks *et al*., 2004). Puede modular células T al alterar su perfil de liberación de citocinas e intensificar la migración y la proliferación de queratinocitos (Wines *et al*., 2002).

La FDA de Estados Unidos ha aprobado el empleo de talidomida para tratar el eritema nodular necrosante. Hay señalamientos que sugieren que muestra eficacia en el prurigo actínico, la estomatitis aftosa, la enfermedad de Behçet, el sarcoma de Kaposi y manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso, así como el prurigo nodular y el prurigo urémico. La talidomida se ha vinculado con cifras mayores de mortalidad cuando se usó para tratar la necrólisis epidérmica tóxica. Siempre se tendrá memoria de las acciones fatales del fármaco, y las anormalidades de extremidades (focomelia) y otras de tipo congénito que originó. También puede causar una neuropatía irreversible. *Por sus efectos teratógenos el uso de dicho medicamento debe ser controlado sólo por médicos con licencia especial que comprendan en detalle los riesgos de su uso. Nunca deberán usarlo mujeres embarazadas o que puedan embarazarse durante el tratamiento con talidomida.*

AGENTES BIOLÓGICOS

Los agentes de esta categoría (*véanse* caps. 38 y 52) son productos muy especializados cuya acción sistémica se dirige a

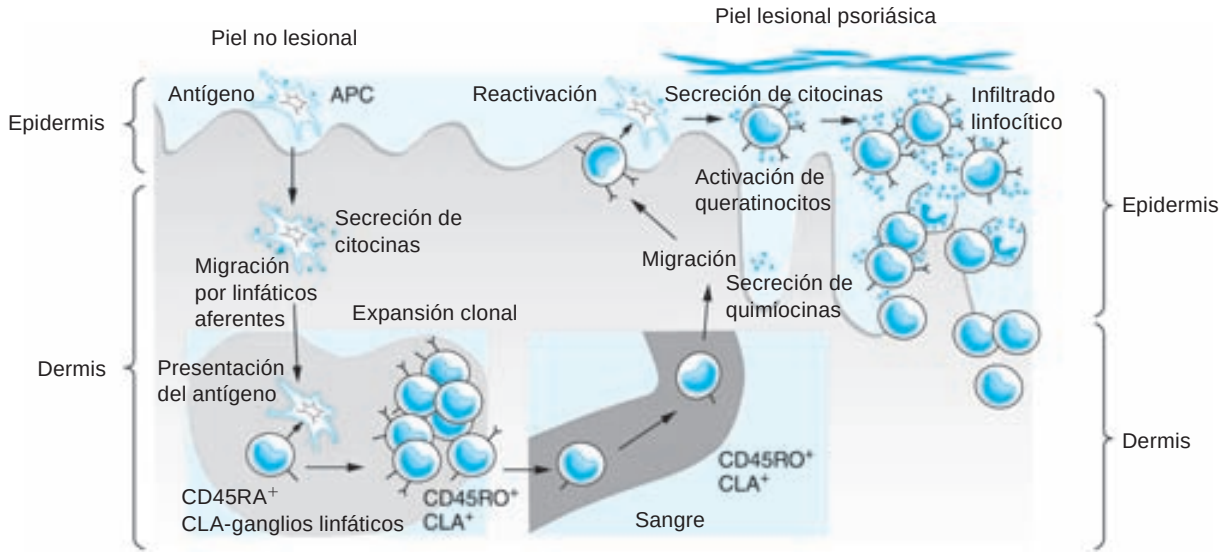


Figura 62-2. ***Inmunopatogenia de la psoriasis.*** La psoriasis es el prototipo de las dermatosis inflamatorias en las que las poblaciones específicas de linfocitos T son estimuladas por un antígeno o antígenos aún no identificados, los cuales son presentados precisamente por las llamadas células presentadoras de antígenos. Estas células liberan citocinas proinflamatorias (TNF-α e IFN-γ), que inducen la proliferación de queratinocitos y células de endotelio. APC, células presentadoras de antígenos *(antigen-presenting cells).*

mediadores específicos de reacciones inmunitarias e inflamatorias, que por lo menos en parte son las que originan las manifestaciones clínicas de alguna enfermedad. El acervo creciente de conocimientos sobre la inmunología de la piel, se ha acompañado de innovaciones igualmente impresionantes en el tratamiento de trastornos malignos como el linfoma de células T cutáneo y enfermedades de tipo inmunitario, como la psoriasis y la artritis psoriásica. Investigaciones valoran diversos agentes biológicos para tratar cánceres y enfermedades autoinmunitarias. La sección presente se concentrará en los agentes que se han estudiado en detalle o se han aplicado ampliamente en el tratamiento de enfermedades de la piel.

La psoriasis, que alguna vez se consideró más bien como un trastorno por hiperproliferación de queratinocitos es, según datos actuales, un cuadro autoinmunitario mediado por linfocitos T que reaccionan con queratinocitos de la epidermis (fig. 62-2). El mecanismo por el que actúan los productos biológicos en la psoriasis puede ilustrarse por un modelo conceptual que define cuatro estrategias en el tratamiento de la enfermedad: 1) disminución del número de linfocitos T patógenos; 2) inhibición de la activación de células T; 3) desviación inmunitaria (de una respuesta inmunitaria T_H1 a otra T_H2) y 4) bloqueo de la actividad de citocinas inflamatorias (Weinberg, 2003).

Son escasos los datos a largo plazo acerca de la eficacia e inocuidad de los agentes biológicos, únicamente en el tratamiento de la psoriasis, pero se han utilizado extensamente terapéuticas similares (tal vez idénticas) para combatir la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. La principal ventaja de los agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis parece residir en que se dirigen específicamente a la actividad de los linfocitos T y las citocinas que median la inflamación, con menos efectos adversos que los agentes inmunosupresores o citotóxicos sistémicos tradicionales.

Para analizar la eficacia de los agentes biológicos es importante entender el patrón general de evaluación de eficacia del tratamiento de la psoriasis, que es el Índice de Intensidad del Área de Psoriasis (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI). Este índice cuantifica la extensión e intensidad de la afección de la piel en diferentes regiones dentro de una escala que va de 0 (ausencia de lesiones) a 72 puntos (enfermedad grave). Para lograr la aprobación de la FDA en el tratamiento de la psoriasis, cualquier agente biológico debe disminuir 75% PASI. La cuantificación mencionada es un elemento esencial en investigaciones comparativas en seres humanos, pero en la práctica muchos pacientes pueden obtener beneficio de alcance clínico del tratamiento biológico, sin alcanzar dicho grado de mejoría según el Índice de Intensidad del Área de Psoriasis.

El alefacept (AMEVIVE) fue el primer agente inmunobiológico aprobado en Estados Unidos para tratar la psoriasis moderada o grave en individuos aptos para el tratamiento sistémico. Consiste en una proteína de fusión totalmente humana obtenida por bioingeniería compuesta del sitio de unión de la proteína del antígeno 3 vinculado con la función leucocitaria (*leukocyte function-associated antigen 3*, LFA-3) y un dominio Fc de la inmunoglobulina 1 humana. La porción LFA-3 de la molécula de alefacept se une a CD2 en la superficie de los linfocitos T, con lo que bloquea una fase de coestimulación necesaria para la activación de dicha célula (fig. 62-3). Como aspecto importante, dado que CD2 se expresa preferentemente en las células T efectoras de memoria (anamnésicas) en gran medida el alefacept no afecta los linfocitos T no estimulados previamente ("inocentes"). Una segunda acción importante del alefacept es su capacidad de inducir apoptosis de los linfocitos T anamnésicos, por la unión simultánea

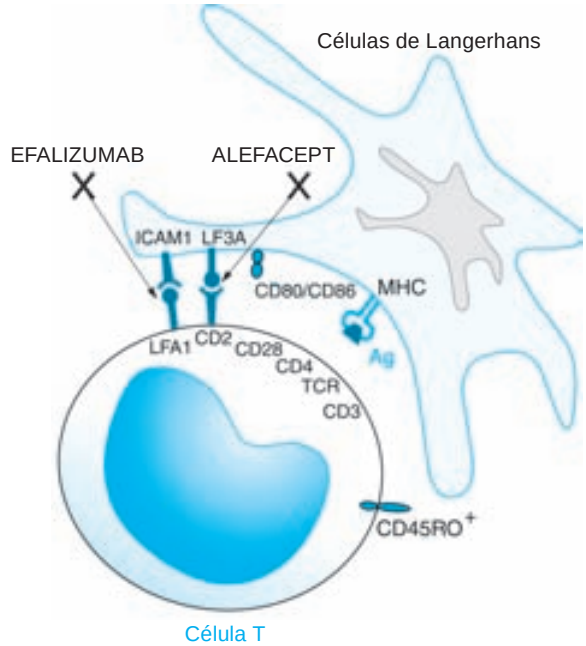


Figura 62-3. ***Mecanismos de acción de agentes biológicos representativos contra la psoriasis.*** Los nuevos agentes biológicos interfieren en una o más fases de la patogenia de la psoriasis, lo cual produce mejoría clínica. *Véanse* mayores detalles en el texto. MHC, complejo de histocompatibilidad mayor *(major histocompatibility complex).*

de su fracción IgG1 a los receptores inmunoglobulínicos en las células citotóxicas y su fracción LFA-3 a CD2 sobre los linfocitos T y con ello inducir la apoptosis de los linfocitos T anamnésicos mediados por granzima.

El alefacept se aplica por inyección intramuscular en el consultorio en una dosis de 15 mg/semana durante 12 semanas. Cabe emprender otro ciclo más de 12 semanas si es necesario, y está en investigación un régimen continuo durante 24 semanas. En un estudio aleatorio internacional doblemente ciego de fase III en que los testigos recibieron placebo, a base de alefacept intramuscular (15 mg una vez por semana durante 12 semanas, 10 mg una vez por semana durante 12 semanas o placebo), 21% de los pacientes que recibieron la dosis de 15 mg presentaron una disminución de 75% en PASI y 42% mostraron una disminución de 50% en dicho índice, en la semana 14. De las personas que lograron disminución de 75% en el índice mencionado en la semana 14, 71% conservaron la mejoría mínima según dicho índice (de 50%) durante todo el periodo de vigilancia de 12 semanas (Lebwohl *et al.*, 2004), lo cual sugirió que el alefacept puede inducir remisiones más duraderas que otros agentes biológicos. Entre los efectos adversos está un menor número de linfocitos $CD4^+$, lo cual obliga a hacer un recuento inicial de dichas células antes de comenzar el uso de alefacept, y durante el tratamiento cuantificar cada semana las células mencionadas.

El efalizumab (RAPTIVA) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la molécula CD11a de LFA-1. Al unirse a CD11a en los linfocitos T el fármaco impide la unión de LFA-1 a la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) en la superficie de las células presentadoras de antígeno, en células del endotelio vascular, y en las presentes en dermis y epidermis (*véase* fig. 62-3), con lo cual interfiere en la activación y en la migración de linfocitos T y la función de dichas células citotóxicas (Weinberg, 2003). En Estados Unidos, la FDA ha aprobado el empleo de efalizumab para tratar la psoriasis moderada o grave en personas aptas para terapéutica sistémica.

El fármaco se administra en inyección subcutánea una vez a la semana en una dosis de 1 mg/kg, por lo común en lapso de 12 o 24 semanas. En un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doblemente ciego en que los testigos recibieron placebo y se admninistró una dosis de 1 mg/kg por semana, 52 y 22% de los pacientes lograron disminuir en 50 y 75 unidades, respectivamente, sus puntuaciones del PASI. Con una dosis de 2 mg/kg de peso, 57 y 28% de los pacientes lograron disminuciones de 50 y 75 puntos en el PASI, respectivamente. Entre los que habían logrado disminuciones del PASI de 75 puntos o más al cabo de la semana 12 y fueron tratados hasta la semana 24 con 2 mg/kg en semanas alternas, 78 y 95% de los enfermos obtuvieron disminuciones de 50 y 75 en el PASI, respectivamente (Lebwohl *et al*., 2004). Después de interrumpir el tratamiento algunos pacientes muestran rebote de la enfermedad. Se recomienda realizar durante el tratamiento una evaluación periódica del número de plaquetas. Los efectos adversos suelen ser leves y a la fecha no hay pruebas de un mayor riego de cáncer, infecciones o efectos tóxicos de órgano terminal (Weinberg, 2003).

El etanercept (ENBREL) fue aprobado en Estados Unidos por la FDA para tratar psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y espondilitis anquilosante. Es una proteína de fusión del receptor TNF totalmente humanizada, obtenida por bioingeniería y soluble que comprende dos moléculas de la fracción del receptor de TNF que se une al ligando, fusionada con la fracción Fc de IgG1. Como molécula dimérica se liga a dos moléculas de TNF. El etanercept se liga al TNF soluble y el que está en la membrana, con lo cual inhibe la acción de dicho factor de necrosis (Krueger y Callis, 2004).

El etanercept se aplica por inyección subcutánea en dosis de 25 o 50 mg dos veces por semana. En un estudio de fase III doblemente ciego y de grupos paralelos en que los testigos recibieron placebo, 34 y 44% de personas que recibieron la dosis de 25 mg lograron disminuciones en el índice PASI de 75% a las 12 y 24 semanas, respectivamente y 58 y 70% de los sujetos lograron reducciones de 50% en el índice mencionado, a las 12 y 24 semanas, respectivamente. Con la dosis de 50 mg, 49 y 59% de los enfermos alcanzaron un menor índice PASI de 75% a las 12 y 24 semanas, respectivamente, y 74 y 77% lograron disminuciones en ese índice de 50% a las 12 y 24 semanas, respectivamente. Salvo las reacciones en el sitio de la inyección, el fármaco fue perfectamente tolerado. En los primeros tres meses de tratamiento es importante practicar cada mes hematimetrías completas con un recuento diferencial. Entre los posibles efectos adversos están anemia aplástica, mayor peligro de infección y exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva y de trastornos desmielinizantes. Se desconoce el riesgo de que surja un cáncer, pero puede aumentar con el uso del etanercept.

El *infliximab* (REMICADE) es un anticuerpo monoclonal quimérico de origen murino-humano que se une a TNF-α propio de la membrana e inhibe su unión con sus receptores (Krueger y Callis, 2004). El infliximab es un anticuerpo que fija complemento y que induce la lisis mediada por células y la que depende de complemento cuando se une a TNF-α que está en la superficie celular. También induce citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6 y estimula la migración de leu-

cocitos. La FDA de Estados Unidos ha aprobado el empleo de dicho producto para tratar la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, pero también está siendo estudiado en investigaciones de fase III para el tratamiento de la psoriasis.

El infliximab se aplica por goteo intravenoso en un lapso de 2 h, en dosis de 3 o 5 mg/kg, por lo común en las semanas 0, 2 y 6. En un estudio en fase II, 82 y 72% de pacientes que recibieron la dosis de 3 mg/kg durante 10 semanas lograron disminuciones de 50 y 75%, respectivamente, en el índice PASI, en tanto que 97 y 75% de quienes recibieron la dosis de 5 mg/kg alcanzaron disminuciones de 50 y 75%, respectivamente, en dicho índice (Weinberg, 2003). Entre las complicaciones del tratamiento destacan reacciones a la venoclisis, reactivación de alguna infección tuberculosa latente, exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva y síndromes similares a la esclerosis múltiple. Antes de emprender la administración del fármaco se necesitan pruebas con derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*, PPD). Pueden surgir anticuerpos neutralizantes al infliximab y la administración concomitante de metotrexato o glucocorticoides puede suprimir la formación de anticuerpos.

El *diftitox de denileukin* (denileucin) o DAB_{389}-IL-2 (ONTAK) es una proteína de fusión compuesta de fragmentos A y B de la toxina diftérica y la fracción de IL-2 que se une al receptor. Conviene usar DAB_{389}-IL-2 en casos de linfoma de células T cutáneo en fase avanzada en personas en las que más de 20% de los linfocitos T expresan el marcador de superficie CD25. La fracción IL-2 de la proteína de fusión se liga al marcador mencionado en la superficie de la célula T y estimula la destrucción de la misma por la acción citocida de la toxina diftérica.

En un estudio en fase III que consistió en la administración de 9 o 18 µg de DAB_{389}-IL-2/kg/día en goteo intravenoso durante cinco días consecutivos cada tres semanas en un total de seis meses u ocho ciclos, el índice de respuesta global fue de 36% con el esquema de 18 µg/kg/día y de 23% con el de 9 µg/kg/día. Entre los efectos adversos destacaron dolor, fiebre, escalofríos, náusea, vómito y diarrea. En 60% de los pacientes, a menos de 24 h de haberse administrado el fármaco surgió hipersensibilidad, que se manifestó por hipotensión, dorsalgia, disnea y dolor retroesternal; otros efectos adversos graves del producto en estudio han sido el síndrome de derrame capilar (es decir edema, hipoalbuminemia o hipotensión) que se observó en 20 a 30% de los pacientes, así como incremento en los niveles de transaminasas hepáticas, en la sangre (Olsen *et al*., 2001; Apisarnthanarax *et al*., 2002).

CONCENTRADO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN LA PRÁCTICA DERMATOLÓGICA

El *concentrado de inmunoglobulina intravenosa* (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) se prepara con el suero de miles de donantes humanos con diversas exposiciones a antígenos, reunido y fraccionado (*véase* cap. 52). Los preparados comerciales del concentrado están compuestos más bien de IgG, con cantidades mínimas de IgA. Existe el riesgo de anafilaxia si los sujetos con deficiencia de IgA reciben el concentrado que contenga moléculas de IgA. No se conoce en detalle el mecanismo de acción del IVIG pero entre los que se han planteado están las interacciones contra el idiotipo, la modulación del receptor Fc, la inhibición de citocinas, la neutralización de los microorganismos o toxinas causales, la neutralización superantigénica y la aceleración de la catabolia de IgG (Colsky, 2000). Los informes son más bien aislados, pero se han acumulado respecto al empleo satisfactorio del concentrado IVIG en el tratamiento de dermatosis autoinmunitarias inflamatorias. El concentrado en cuestión se ha utilizado para combatir la dermatomiositis, la urticaria-angioedema recalcitrante crónica, la dermatitis atópica, el lupus eritematoso sistémico y trastornos ampollares autoinmunitarios.

En un análisis retrospectivo de un estudio multicéntrico de 48 casos de necrólisis epidérmica tóxica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) en el que se utilizó el concentrado IVIG en dosis de 1 g/kg/día durante tres días se demostró la interrupción extraordinariamente rápida de la presencia de ampollas cutáneas y en mucosas y prolongación de la supervivencia (Prins *et al*., 2003). En otra revisión retrospectiva de expedientes en que se compararon los resultados obtenidos en 24 pacientes de TEN tratados con el concentrado, y 21 sujetos que no recibieron el concentrado, no se identificó mejoría en la cifra de mortalidad, sino más bien una probable tendencia al detrimento en personas tratadas (Brown *et al*., 2004). Se necesita una investigación aleatorizada, doble ciega, prospectiva y multicéntrica para conocer la utilidad del concentrado IVIG en el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica.

FILTROS SOLARES

Es posible lograr satisfactoriamente la fotoprotección de los efectos agudos y crónicos de la exposición a rayos actínicos, por medio de filtros o "pantallas" solares. Los principales ingredientes activos de estos preparados son los agentes químicos que absorben la radiación solar incidente de las regiones UVB o UVA y agentes físicos que contienen material en partículas que bloquea o refleja la energía incidente y aminora su transmisión a la piel. Muchos de los filtros solares que existen en el comercio son mezclas de absorbentes químicos orgánicos y partículas de sustancias físicas. Los preparados ideales brindarían protección muy amplia y diversa y son presentaciones fotoestables que permanecen intactas en la piel por lapsos sostenidos. Asimismo, deben no ser irritantes, ser invisibles y no manchar la ropa. Ningún ingrediente del filtro solar posee por sí solo todas estas propiedades convenientes pero, aún así, muchos son bastante eficaces.

Filtros solares de radiación UVA

Entre los filtros contra la radiación UVA que se comercializan actualmente en Estados Unidos están: 1) *avobenzona*, llamada también *Parsol 1789*; 2) *oxibenzona* (2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona); 3) *dióxido de titanio*, y 4) *óxido de zinc*. Otros filtros solares de UVA son la *ecamsula* (MEXORYL SX y XL), la *triazina bisetilhexiloxifenólica metoxifenílica* (TINOSORB S) y el *bisbenzotriazolil tetrametilbutilfenólico de metileno* (TINSORB M), que se comercializan en Europa y otros países, pero no en Estados Unidos.

Filtros solares de radiación UVB

Se conoce una gran variedad de filtros contra la radiación UVB, entre ellos: 1) ésteres de PABA (como *padimato O*), 2) cinnamatos *(octinoxato*), 3) *octocrileno* (2-etil-hexil-2-ciano-3,3 difenilacrilato) y 4) salicilatos *(octisalato).*

El principal índice de la fotoprotección que ofrecen los filtros solares es el llamado *factor de protección solar* (*sun protection factor*, SPF), que representa la razón o cociente entre la dosis mínima de luz solar incidente que producirá eritema o rubor (quemadura solar) en la piel protegida por el filtro y la dosis que desencadenará la misma reacción en la piel no protegida por ella. El SPF aporta datos valiosos sobre la protección contra la radiación UVB, pero no es un dato útil para corroborar la eficacia contra los rayos UVA, porque no se han creado sistemas estandarizados para medir la protección obtenida contra esta radiación. Tales protocolos son necesarios porque más de 85% de la radiación solar ultravioleta que alcanza la superficie terrestre es UVA, que penetra más profundamente que la UVB en la piel humana, y parece tener enorme influencia en el fotoenvejecimiento y en la fotocarcinogenia. A pesar de que se comercializan en muchos países, un problema importante de los filtros solares es que no se usan de forma regular. En un estudio poblacional que evaluó el empleo de los filtros solares en el norte de Inglaterra, se señaló que sólo 35% de las mujeres y 8% de los varones las usaban regularmente (Ling *et al*., 2003). Además, 22% de las personas encuestadas no utilizaban filtros solares y 34% recordaban que en los dos años anteriores habían mostrado por lo menos una reacción de quemadura solar.

Hay datos de que el uso continuo de filtros solares disminuye el peligro de queratosis actínicas (Thompson *et al*., 1993) y de carcinomas de células escamosas (*squamous cell carcinomas*, SCC) de la piel. En un estudio se observó una disminución de 46% en la incidencia de SCC en personas que utilizaron regularmente estos filtros durante 4.5 años (Green *et al*., 1999).

Salvo la abstención total de la exposición a los rayos actínicos, los filtros solares constituyen el mejor método para protegerse contra la lesión inducida por radiación UV en la piel. Se necesitan soluciones más definitivas a problemas relacionados con la eficacia de los filtros solares para disminuir el riesgo de cáncer cutáneo. Se avizora el desarrollo de sistemas de fotoprotección más eficaces conforme se sintetizan mejores componentes de los filtros y se realizan evaluaciones más cuidadosas (Rigel, 2002).

TRATAMIENTO DEL PRURITO

El término *prurito* proviene del latín *prurire*, que significa "escozor". Es un síntoma peculiar de la piel que aparece en muchísimas dermatosis y trastornos como la piel seca o la xerosis, el eccema atópico, la urticaria y las infestaciones. También puede ser manifestación de alteraciones internas, como neoplasias cancerosas, insuficiencia renal crónica y enfermedad hepatobiliar. El tratamiento del prurito varía en gran medida con el trastorno primario.

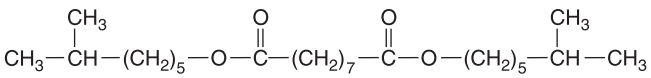
Para corregir la xerosis suelen ser suficientes las medidas generales consistentes en la aplicación abundante de emolientes. Los trastornos inflamatorios como la dermatitis atópica o por contacto y el liquen simple crónico pueden reaccionar mejor a glucocorticoides tópicos potentes o a la administración oral de antihistamínicos sedantes. Estos últimos fármacos son útiles en el prurito histaminógeno y otros trastornos de ese tipo en que los efectos sedantes de los medicamentos facilitan el sueño y aplacan el rascado durante la noche, que es cuando se intensifican los síntomas de muchos trastornos de este tipo.

El prurito vinculado con colestasis puede mejorar con *colestiramina* (QUESTRAN, otros compuestos; *véase* cap. 35), el *ácido ursodesoxicólico* (ACTIGALL, otros compuestos; *véase* cap. 37), *ondansetrón* (ZOFRAN; *véase* cap. 37) o la *rifampicina* (*véase* cap. 47). En fecha reciente se ha demostrado que el *nalmefeno* (REVEX) a razón de 20 mg dos veces al día (*véase* cap. 21) ha sido eficaz en el prurito de origen colestático (Bergasa *et al*., 1999).

El prurito de la uremia se trata con mayor eficacia con radiación UVB. Es muy difícil de combatir el prurigo, un cuadro muy frecuente vinculado con nódulos pruriginosos de la piel. Además de los corticoesteroides tópicos e intralesionales, el prurigo puede aliviarse con la *naltrexona*, antagonista opioide (*véase* cap. 21), en dosis de 50 mg/día (Metze *et al*., 1999) o con el *omeprazol*, inhibidor de la bomba de protones (*véase* cap. 36).

FÁRMACOS DIVERSOS

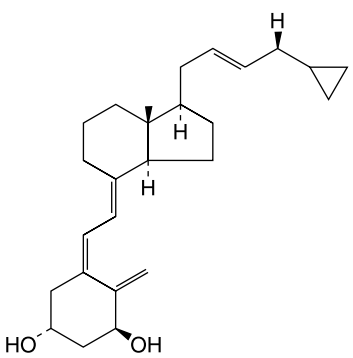
El *ácido azelaico* (AZELEX, FINACEA) es un ácido dicarboxílico natural que se utiliza para tratar el acné y trastornos pigmentarios como el melasma y la hiperpigmentación posinflamatoria. Su estructura es:



ÁCIDO AZELAICO

En Estados Unidos el medicamento se distribuye en la forma de crema al 20%. Se ha utilizado para tratar cuadros de dispigmentación porque inhibe la tirosinasa, que es la enzima cineticolimitante en la síntesis de melanina (Hsu y Quan, 2001). El ácido mencionado también tiene actividad comedolítica y antimicrobiana y quizá tenga otras propiedades antiinflamatorias. El ácido en cuestión, si se aplica dos veces al día, resulta eficaz para tratar el acné. En individuos con rosácea papulopustulosa, el gel de ácido azelaico al 15% resultó mejor que el gel de metronidazol (0.75%) para tratar lesiones inflamatorias y eritema; con ninguno de los dos produjo reducción de la telangiectasia que suele acompañan a la rosácea (Elewski *et al*., 2003).

El *calcipotrieno* (DOVONEX) es un análogo de vitamina D que se utiliza para tratar la psoriasis. Su estructura es:



CALCIPOTRIENO

Este producto se sintetizó después de la observación fortuita de que mejoraba la psoriasis en una persona osteoporótica que recibía un derivado oral de 1,25-dihidroxivitamina D_3 [1,25-$(OH)_2D_3$], la forma activa de la vitamina D (Morimoto y Kumahara, 1985) (*véase* cap. 61). La 1,25-$(OH)_2D_3$ interviene importantemente en la homeostasia del calcio al activar el receptor de dicha vitamina que pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas corticosteroides y tiroideas. El complejo de receptor y vitamina D se une a DNA y modula la transcripción de genes vinculados con la proliferación y la diferenciación celulares.

El calcipotrieno se aplica en el cuerpo dos veces al día en el caso de la psoriasis en placas. En un plazo de una a dos semanas es posible detectar mejoría y la respuesta clínica máxima se produce en un plazo de seis a ocho semanas. Casi todos los enfermos muestran mejoría moderada, pero la resolución completa sólo se observa en menos de 15% de los pacientes. Por lo común se necesita una fase de sostén del tratamiento y no hay taquifilaxia (Kragballe, 1992). Se han publicado informes de hipercalcemia con el uso del calcipotrieno (Hardman *et al.*, 1993).

FÁRMACOS CONTRA TRASTORNOS HIPERQUERATÓSICOS

Los agentes queratolíticos, como los *ácidos láctico, glicólico* y *salicílico*, la *urea* y el *azufre*, se utilizan para combatir formas diversas de hiperqueratosis que varían desde los callos y verrugas hasta la xerosis intensa. Los ácidos láctico y glicólico son hidroxiácidos α que al parecer rompen los enlaces iónicos y con ello disminuyen la cohesión entre corneocitos (Van Scott y Yu, 1984).

El ácido salicílico es un hidroxiácido β cuya acción se explica por una solubilización del cemento intercelular que disminuye la adherencia de los corneocitos. Se piensa que elimina capa a capa el estrato córneo desde la parte externa hasta la interna; este mecanismo difiere del de los hidroxiácidos α, que de manera preferente disminuyen la cohesión celular entre los corneocitos en los niveles más profundos del estrato córneo.

La urea es un agente antimicrobiano que desnaturaliza y disuelve las proteínas e intensifica la absorción cutánea y la retención de agua (Hessel *et al.*, 2001). El azufre es antiséptico, antiparasitario, antiseborreico y queratolítico y en dermatología tiene innumerables aplicaciones.

Los queratolíticos se comercializan en muchas presentaciones para tratar dermatosis. El uso prolongado de preparados de ácido salicílico, en grandes áreas del cuerpo, especialmente en niños e individuos con deficiencias renales y hepáticas, puede ocasionar salicilismo. La irritación es un efecto adverso frecuente si se usan grandes concentraciones. El ácido láctico (LAC-HYDRIN, otros compuestos) es un emoliente que contiene ácido láctico al 12%, y es un humectante eficaz, indicado para tratar la xerosis y la ictiosis vulgar.

El ácido glicólico existe en muchos preparados cosméticos (4 a 10%) y también para tratar xerosis, ictiosis y fotoenvejecimiento.

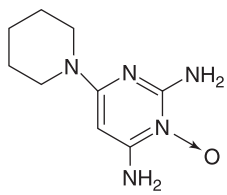
Agentes destructores

La podofilina (resina de podófilo) es una mezcla de sustancias de la planta *Podophyllum peltatum* (mandrágora). El principal constituyente de la resina es la podofilotoxina (podofilox), que se une a los microtúbulos y logra la detención mitótica en metafase. Esta resina (10 a 40%) debe ser aplicada por el médico y dejarse 2 a 6 h, cada semana, para tratar las verrugas anogenitales. Los principales efectos adversos son la irritación y reacciones ulcerosas locales. No debe utilizarse en la boca ni en embarazadas. El podofilox (CONDYLOX, otros compuestos) se expende en solución al 0.5% para aplicar dos veces al día durante tres días consecutivos. Los ciclos semanales pueden repetirse.

FÁRMACOS EN LA ALOPECIA ANDROGÉNICA

La alopecia androgénica, conocida también como calvicie de distribución masculina o femenina, es la causa más frecuente de pérdida del cabello en adultos mayores de 40 años. Afecta incluso a 50% de los varones y las mujeres. Esta alopecia es un rasgo de herencia genética con expresión variable. En los folículos pilosos susceptibles la dihidrotestosterona se une al receptor de andrógeno y el complejo hormona-receptor activa a los genes que se encargan de la transformación gradual de los grandes folículos terminales en folículos miniaturizados (del vello). El tratamiento de la calvicie androgénica se dirige a disminuir la pérdida del cabello y conservar el existente. Sigue siendo un gran desafío farmacológico lograr la capacidad de estimular un crecimiento importante de nuevo cabello humano.

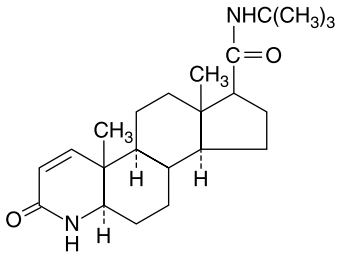
El *minoxidilo* (ROGAINE) se obtuvo al principio como agente antihipertensor (*véase* cap. 32), pero en algunos pacientes originaba hipertricosis. A partir de entonces se elaboró una presentación tópica del fármaco, para aprovechar este efecto secundario. La estructura del minoxidilo es:



MINOXIDILO

El minoxidilo tópico se comercializa en la forma de una solución al 2% (ROGAINE) y otra al 5% (ROGAINE EXTRA STRENGTH FOR MEN). El fármaco aumenta el tamaño del folículo de modo que el tallo piloso se engruesa y estimula y prolonga la fase anagénica del ciclo capilar, y con ello una mayor cantidad de cabellos por más tiempo (Fiedler, 1999). Es importante que el tratamiento sea continuo; de otra manera se pierde la proliferación capilar inducida por cualesquiera de los fármacos. A veces se observa dermatitis alérgica e irritante por contacto y hay que tener gran cuidado en la aplicación, porque a veces surge cabello en un sitio no deseado, lo cual, no obstante, se puede revertir interrumpiendo el uso del medicamento. Hay que recomendar a la persona que se lave las manos después de aplicarse el minoxidilo.

La *finasterida* (PROPECIA) inhibe la isoenzima de tipo II de la 5α-reductasa, que transforma la testosterona en dihidrotestosterona (*véase* cap. 58). La estructura del fármaco es:

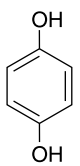


FINASTERIDA

La 5α-reductasa de tipo II está en los folículos pilosos. La calvicie se vincula con mayores niveles de dihidrotestosterona y menores folículos pilosos, en comparación con lo observado en las zonas no alopécicas. Se ha demostrado que la ingestión de 1 mg/día de finasterida incrementa en forma variable la proliferación capilar en varones en un lapso de dos años, y aumenta la cantidad de cabello en las porciones frontal y del vértex de la piel craneal (Leyden *et al*., 1999). En Estados Unidos se ha aprobado su uso solamente en varones. Es importante que las embarazadas no estén en contacto con ella porque tiene la posibilidad de inducir anormalidades genitales en el feto varón. Entre los efectos adversos de la finasterida están disminución de la libido, disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación y un menor volumen del líquido eyaculado. Cada uno de los trastornos mencionados se ha observado en menos de 2% de los pacientes (Kaufman *et al*., 1998). A semejanza del minoxidilo, es importante que el tratamiento con finasterida sea continuo, ya que si no se sigue tal precaución se perderá la proliferación de nuevos cabellos.

TRATAMIENTO DE LA HIPERPIGMENTACIÓN

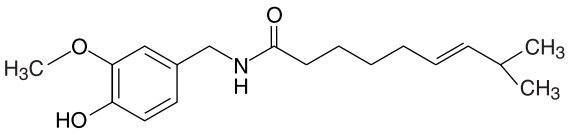
La hiperpigmentación se trata con productos que contienen *hidroquinona*, que origina despigmentación reversible de la piel al inhibir la oxidación enzimática de la tirosina hasta la forma de 3,4-dihidroxifenilalanina y también al inhibir otros procesos metabólicos en los melanocitos. Está indicado su empleo para la disminución gradual del tono de la piel hiperpigmentada en trastornos como melasma, efélides y lentigo solares. Es esencial la aplicación concomitante de filtros solares con SPF de 15 a 30 y la fotoprotección meticulosa para llevar al mínimo la exacerbación de la hiperpigmentación, inducida por rayos actínicos. Se cuenta con múltiples preparados (SOLAQUIN FORTE, otros compuestos). La estructura de la hidroquinona es:



HIDROQUINONA

AGENTES DIVERSOS

La *capsaicina* es una sustancia natural obtenida de los pimientos picantes del género *Capsicum*. Su estructura es:



CAPSAICINA

El producto en cuestión interactúa con el receptor vaniloide (*vanilloid receptor*, VR1) en fibras sensoriales aferentes. El VR1 es un canal regulado por cationes, de la familia de TRP, y modulado por diversos estímulos nocivos (Caterina y Julius, 2001). La exposición crónica a la capsaicina estimula y desensibiliza el canal. El producto también origina agotamiento local de la sustancia P, un neuropéptido endógeno que interviene en la percepción sensorial y la transmisión del dolor. En Estados Unidos la capsaicina se distribuye en la forma de crema al 0.025% (ZOSTRIX, otros compuestos) y crema al 0.075% (ZOSTRIX, HP, otros compuestos), que se aplican tres o cuatro veces al día. En ese país la FDA ha aprobado su uso para tratar la neuralgia posherpética y la neuropatía diabética dolorosa, aunque su eficacia como analgésico es debatible.

El *masoprocol*, un compuesto dicatecólico con un espaciador alifático, se ha obtenido de la planta *Larrea divaricata*; es un inhibidor potente de la 5-lipooxigenasa, con actividad antineoplásica. Ha mostrado eficacia en el tratamiento tópico de las queratosis actínicas (Olsen *et al*., 1991). Se le distribuye en la forma de crema (ACTINEX) y se aplica dos veces al día durante un mes, aproximadamente. Entre sus efectos adversos frecuentes están rubor, exfoliación y prurito.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Med. Lett*., **2001,** *43*:33–34.

Anónimo. Drugs for non-HIV viral infections. *Med. Lett*., **2002a,** *44*:9–16.

Anónimo. Topical pimecrolimus (ELIDEL) for the treatment of atopic dermatitis. *Med. Lett*., **2002b,** *44*:48–50.

Anónimo. Imiquimod (ALDARA) for actinic keratoses. *Med. Lett*. **2004,** *46*:42–44.

Apisarnthanarax, N., Talpur, R., Duvic, M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma: Current status and future directions. *Am. J. Clin. Dermatol*., **2002,** *3*:193–215.

Barry, B.W. Breaching the skin's barrier to drugs. *Nature Biotech*., **2004,** *22*:165–167

Bergasa, N.V., Alling, D.W., Talbot, T.L., *et al*. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: A controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol*., **1999,** *41*:431–434.

Bershad, S., Rubinstein, A., Paterniti, J.R., *et al*. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *New Engl. J. Med*., **1985,** *313*:981–985.

Bisaccia, E., González, J., Palangio, M., *et al*. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A 9-year retrospective study at a single institution. *J. Am. Acad. Dermatol*., **2000,** *43*:263–271.

Booth, S.A., Moody, C.E., Dahl, M.V., *et al*. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J. Invest. Dermatol*., **1992,** *98*:135–140.

Brown, K.M., Silver, G.M., Halerz, M., *et al*. Toxic epidermal necrolysis: Does immunoglobulin make a difference? *J. Burn Care Rehabil*., **2004,** *25*:81–88.

Callen, J.P., Camisa, C. Antimalarial agents. En: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. (Wolverton, S.E., ed.) Saunders, Philadelphia, **2001,** pp. 251–268.

Carter, E.L., Chren, M.M., Bickers, D.R. Drugs used in dermatological disorders. En: *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, 6th ed. (Craig, C.R., Stitzel, R.E., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2004,** pp. 484–498.

Chandraratna, R.A. Rational design of receptor-selective retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *39*:S124–128.

Cohen, P.R., Grossman, M.E. Management of cutaneous lesions associated with an emerging epidemic: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2004,** *51*:132–135.

Coyle, T.S., Nam, T.K, Camouse, M.M., *et al*. Steroid-sparing effect of extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-vs-host disease. *Arch. Dermatol.*, **2004,** *140*:763–764.

Czech, W., Brautigam, M., Weidinger, G., Schopf, E. A body weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves quality of life. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2000,** *42*:653–659.

Darkes, M.J., Scott, L.J., Goa, K.L. Terbinafine: A review of its use in onychomycosis in adults. *Am. J. Clin. Dermatol.*, **2003,** *4*:39–65.

Darlington S., Williams G., Neale R., *et al*. A randomized, controlled trial to assess sunscreen application and β-carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch. Dermatol.*, **2003,** *139*:451–455.

Dé Tran, Q.H., Guay, E., Charier, S., Tousignant, J. Tacrolimus in dermatology. *J. Cutan. Med. Surg.*, **2001,** *5*:329–335.

DiGiovanna, J. Isotretinoin effects on bone. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2001,** *45*:S176–182.

Dinehart, S.M. The treatment of actinic keratoses. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2000,** *42*:25–28.

Duvic, M., Marks, R. Tazarotene: Optimizing the therapeutic benefits of a new topical receptor-selective retinoid. Proceedings of a symposium held during the 19th World Congress of Dermatology, Sydney, Australia, 1997. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *39*:S123–152.

Edelson, R., Berger, C., Gasparro F., *et al*. Treatment of cutaneous T cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: Preliminary results. *New Engl. J. Med.*, **1987,** *316*:297–303.

Elewski, B.E., Fleischer, A.B., Jr., Pariser, D.M. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: Results of a randomized trial. *Arch. Dermatol.*, **2003,** *139*:1444–1450.

Food and Drug Administration (FDA). *FDA Public Health Advisory: Safety of Topical Lindane Products for the Treatment of Scabies and Lice*. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD, **2003.**

Fiedler, V.C. Understanding the causes of androgenetic alopecia. *Skin Aging*, March **1999,** pp. 72–80.

Fisher, G.J., Voorhees, J.J. Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: Ultraviolet radiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1 regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin *in vivo*. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, **1998,** *3*:61–68.

Frieling, U., Luger, T.A. Mycophenolate mofetil and leflunomide: Promising compounds for the treatment of skin diseases. *Clin. Exp. Dermatol.*, **2002,** *27*:562–570.

Godar, D.E. Light and death: photons and apoptosis. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, **1999,** *4*:17–23.

Goldsmith, L.A., Bolognia, J.L., Callen, J.P., *et al*. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: Summary and recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2004,** *50*:900–906.

Gollnick, H.P., Krautheim, A. Topical treatment in acne: Current status and future aspects. *Dermatology*, **2003,** *206*:29–36.

Green, A., Williams, G., Neal, R. Daily sunscreen application and β-carotene supplementation in prevention of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin: A randomized, controlled trial. *Lancet*, **1999,** *354*:723–729.

Hardman, K.A., Heath, D.A., Nelson, H.M. Hypercalcaemia associated with calcipotriol (DOVONEX) treatment. *Br. Med. J.*, **1993,** *306*:896.

Hengge, U.R., Ruzicka, T., Tyring, S.K., *et al*. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8-associated diseases: 1. Epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect. Dis.*, **2002,** *2*:281–292.

Henseler, T., Wolff, K., Honigsmann, H., Christophers, E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: A cooperative study among 18 European centers. *Lancet*, **1981,** *1*:853–857.

Hessel, A.B., Cruz-Ramón, J.C., Lin, A.N. Agents used for the treatment of hyperkeratosis. En: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. (Wolverton, S.E., ed.) Saunders, Philadelphia, **2001,** pp. 671–684.

Heydendael, V.M.R., Spuls, P.I., Opmeer, B.C., *et al*. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *New Engl. J. Med.*, **2003,** *349*:658–665.

Hong, W.K., Endicott, J., Itri, L.M., *et al*. 13-*cis*-Retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *New Engl. J. Med.*, **1986,** *315*:1501–1505.

Hong, W.K., Lippman, S.M., Itri, L.M., *et al*. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *323*:795–801.

Hsu, S., Quan, L.T. Topical antibacterial agents. En: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. (Wolverton, S.E., ed.) Saunders, Philadelphia, **2001**, pp. 472–496.

Kalka, K., Merk, H., Mukhtar, J. Photodynamic therapy in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2000,** *42*:389–413.

Kaufman, K.D., Olsen, E.A., Whiting, D., *et al*. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *39*:578–589.

Kligman, A.M., Grove, G.L., Hirose, R., Leyden, J.J. Topical tretinoin for photoaged skin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1986,** *15*:836–859.

Knobler, R., Girardi, M. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphomas. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2001,** *941*:123–38.

Korting, H.C., Blecher, P., Schafer-Korting, M., Wendel, A. Topical liposome drugs to come: what the patent literature tells us: A review. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1991,** *25*:1068–1071.

Kraemer, K.H., DiGiovanna, J.J., Moshell, A.N., *et al*. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *New Engl. J. Med.*, **1988,** *318*:1633–1637.

Kragballe, K. Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1992,** *27*:1001–1008.

Lammer, E.J., Chen, D.T., Hoar, R.M., *et al*. Retinoic acid embryopathy. *New Engl. J. Med.*, **1985,** *313*:837–841.

Lebwohl, M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1999,** *41*:S22–24.

Lebwohl, M., Menter, A., Koo, J., Feldman, S.R. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2004,** *50*:416–430.

Leyden, J.J. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **2001,** *15*(suppl. 3):51–55.

Leyden, J., Dunlap, F., Miller, B., *et al*. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1999,** *40*:930–937.

Ling, M.R. Acitretin: Optimal dosing strategies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1999,** *41*:S13–17.

Ling, T.C., Faulkner, C., Rhodes, L.E. A questionnaire survey of attitudes to and usage of sunscreens in northwest England. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, **2003,** *19*:98–101.

Lippert, U., Artuc, M., Grutzkau, A., *et al*. Human skin mast cells express H_2 and H_4, but not H_3 receptors. *J. Invest. Dermatol.*, **2004,** *123*:116–123.

Melski, J.W., Tanenbaum, L., Parrish, J.A., *et al*. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: A cooperative clinical trial. *J. Invest. Dermatol.*, **1977,** *68*:328–335.

Metze, D., Reimann, S., Biessert, S., Luger, T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1999,** *41*:533–539.

Morimoto, S., Kumahara, Y. A patient with psoriasis cured by 1-α-hydroxyvitamin D_3. *Med. J. Osaka Univ.*, **1985,** *35*:51–54.
Ngheim, P., Pearson, G., Langley, R.G. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2002,** *46*:228–241.
Nijsten, T.E., Stern, R.S. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen–UVA: A nested cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2003,** *49*:644–650.
Olsen, A.E., Abernethy, M.L., Kulp-Shorten, C., *et al*. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1991,** *24*:738–743.
Olsen, E., Duvic, M., Frankel, A., *et al*. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, **2001,** *19*:376–388.
Orlow, S.J., Paller, A. Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1993,** *28*:794–796.
Peck, G.L., DiGiovanna, J.J., Sarnoff, D.S., *et al*. Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1988,** *19*:176–185.
Petkovich, M. Retinoic acid metabolism. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2001,** *45*:136–142.
Piacquadio, D., Kligman, A. The critical role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *39*:S67–73.
Piacquadio, D.J., Chen, D.M., Farber, H.F., *et al*. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol.*, **2004,** *140*:41–46.
Prins, C., Kerdel, F.A., Padilla, S., *et al*. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch. Dermatol.*, **2003,** *139*:26–32.
Repka-Ramírez, M.S., Baraniuk, J.N. Histamine in health and disease. *Clin. Allergy Immunol.*, **2002,** *17*:1–25.
Rigel, D.S. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol. Clin.*, **2002,** *20*:601–606.
Roenigk, H.H., Auerbach, R., Maibach, H., *et al*. Methotrexate in psoriasis: Consensus conference. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *38*:478–485.
Sapadin, A.N., Fleischmajer, R. Treatment of scleroderma. *Arch. Dermatol.*, **2002,** *138*:99–105.
Saporito, F.C., Menter, M.A. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2004,** *50*:301–309.
Saurat, J.H. Retinoids and psoriasis: Novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1999,** *41*:S2–S6.
Sherman, S.I. Etiology, diagnosis, and treatment recommendations for central hypothyroidism associated with bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Lymphoma*, **2003,** *3*:249–252.
Shroot, B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of topical adapalene. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *39*:S17–24.
Shupack, J., Abel, E., Bayer, E., *et al*. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1997,** *36*:423–432.
Sigmundsdottir, H., Johnston A., Gudjonsson, J.E., *et al*. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp. Dermatol.*, **2004,** *13*:426–434.
Sommer, A., Veraart, J., Neumann, M., Kessels, A. Evaluation of the vasoconstrictive effects of topical steroids by laser–Doppler perfusion imaging. *Acta Derm. Venereol.*, **1998,** *78*:15–18.
Tan, H.H. Antibacterial therapy for acne: A guide to selection and use of systemic agents. *Am. J. Clin. Dermatol.*, **2003,** *4*:307–314.
Templeton, S.F., Solomon, A.R., Swerlick, R.A. Intradermal bleomycin injections into normal human skin: A histologic and immunopathologic study. *Arch. Dermatol.*, **1994,** *130*:577–583.
Thompson, S.C., Jolley, D., Marks, R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *New Engl. J. Med.*, **1993,** *329*:1147–1151.
Thuong-Nguyen, V., Kadunce, D.P., Hendrix, J.D., *et al*. Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: A possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J. Invest. Dermatol.*, **1993,** *100*:349–355.
Usha, V., Gopalakrishnan, T.V., Nair, T.V. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2000,** *42*:236–240.
Van Scott, E.J., Yu, R.J. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion and α-hydroxy acids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1984,** *11*:867–879.
Walmsley, S., Northfelt, D.W., Melosky, B., *et al*. Treatment of AIDS related cutaneous Kaposiís sarcoma with topical alitretinoin (9-*cis*-retinoic acid) gel. Panretin Gel North American Study Group. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **1999,** *22*:235–246.
Webster, G.F. Topical tretinoin in acne therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *39*:S38–44.
Weiss, J.S., Shavin, J.S. Adapalene for the treatment of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1998,** *39*:S50–54.
White, J.A., Beckett-Jones, B., Guo, Y.D., *et al*. cDNA cloning of human retinoic acid–metabolizing enzyme (hP450RAI) identifies a novel family of cytochromes P450. *J. Biol. Chem.*, **1997,** 272:18538–18541.
Wolff, H.H., Plewig, G., Braun-Falco, O. Ultrastructure of human sebaceous follicles and comedones following treatment with vitamin A acid. *Acta. Dermatol. Venereol.*, **1975,** *55*:S99–110.
Zackheim, H.S., Epstein, E.H., Jr., Crain, W.R. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T-cell lymphoma: A 15-year experience in 143 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1990,** *22*:802–810.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Abess, A., Keel, D.M., Graham, B.S. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch. Dermatol.*, **2003,** *139*:337–339.
Assmann, T., Ruzicka, T. New immunosuppressive drugs in dermatology (mycophenolate mofetil, tacrolimus): unapproved uses, dosages, or indications. *Dermatol. Clin.*, **2002,** *20*:505–514.
Baron, J.M., Holler, D., Schiffer, R., *et al*. Expression of multiple cytochrome P450 enzymes and multidrug resistance–associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, **2001,** *116*:541–548.
Carter, E.L. Antibiotics in cutaneous medicine: An update. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, **2003,** *22*:196–211.
Caterina, M., Julius, D. The vanilloid receptor: A molecular gateway to the pain pathway. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2001,** *24*:487–517.
Cather, J.C., Abramovits, W., Menter, A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol. Clin.*, **2001,** *19*:119–137.
Colsky, A.S. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses: A review of the proposed mechanisms of action and therapeutic applications. *Dermatol. Clin.*, **2000,** *18*:447–457.
Du, L., Hoffman, S.M.G., Keeney, D.S. Epidermal CYP2 family cytochrome P450. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2004,** *195*:278–287.
Ebling, F.J.G. Functions of the skin. En: *Rook, Wilkinson, Ebling Textbook of Dermatology*, 5th ed. (Champion, R.H., Burton, J.L., Ebling, F.J.G., eds.) Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, **1993,** pp. 125–155.
Flores, F., Kerdel, F.A. Other novel immunosuppressants. *Dermatol. Clin.*, **2000,** *18*:475–483.
Fox, L.P., Pandya, A G. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatol. Clin.*, **2000,** *18*:459–473.
Franks, M.E., Macpherson, G.R., Figg, W.D. Thalidomide. *Lancet*, **2004,** *363*:1802–1811.
Goldfork, M.T., Ellis, C. Clinical uses of etretinate and acitretin. En: *Psoriasis*, 3d ed. (Roenigk, H.H., Jr., Maibach, H.I., eds.) Marcel Dekker, New York, **1998,** pp. 663–670.
Green, L.J., McCormick, A., Weinstein, G.D. Photoaging and the skin: The effects of tretinoin. *Dermatol. Clin.*, **1993,** *11*:97–105.
Gupta, A.K., Sauder, D.N., Shear, N.H. Antifungal agents: An overview, part I. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1994a,** *30*:677–698.

Gupta, A.K., Sauder, D.N., Shear, N.H. Antifungal agents: An overview, part II. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1994b,** *30*:911–933.

Harber, L.C., Bickers, D.R. *Photosensitivity Diseases: Principles of Diagnosis and Treatment*, 2d ed. B.C. Decker, Philadelphia, **1989.**

Harper, J.C., Thiboutot, D.M. Pathogenesis of acne: Recent research advances. *Adv Dermatol.*, **2003,** *19*:1–10.

Ho, V.C., Zloty, D.M. Immunosuppressive agents in dermatology. *Dermatol. Clin.*, **1993,** *11*:73–85.

Katz, H.I., Waalen, J., Leach, E.E. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1999,** *41*:S7–12.

Krueger, G., Callis, K. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch. Dermatol.*, **2004,** *140*:218–225.

Layton, A.M., Cunliffe, W.J. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1992,** *27*: S2–7.

Layton, A.M., Knaggs, H., Taylor, J., Cunliffe, W.J. Isotretinoin for acne vulgaris 10 years later: A safe and successful treatment. *Br. J. Dermatol.*, **1993,** *129*:292–296.

Leyden, J.J. Retinoids and acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1988,** *19*:164–168.

Leyden, J.J. Review of mupirocin ointment in the treatment of impetigo. *Clin. Pediatr.*, **1992,** *31*:549–553.

Lopez, R.F., Lange, N., Guy R., Bentley, M.V. Photodynamic therapy of skin cancer: Controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2004,** *56*:77–94.

Monroe, E.W. Nonsedating H_1 antihistamines in chronic urticaria. *Ann. Allergy*, **1993,** *71*:585–591.

Moosavi, M., Bagheri, B., Scher, R. Systemic antifungal therapy. *Dermatol. Clin.*, **2001,** *19*:35–52.

Paniker, U., Levine, N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol. Clin.*, **2001,** *19*:79–86.

Parke, A.L. Antimalarial drugs, pregnancy and lactation. *Lupus*, **1993,** *2*: S21–23.

Peris, K., Fargnoli, M.C., Chimenti, S. Preliminary observations on the use of topical tazarotene to treat basal cell carcinoma. *New Engl. J. Med.*, **1999,** *341*:1767–1768.

Reynolds, N.J., Al-Daraji, W.I. Calcineurin inhibitors and sirolimus: Mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin. Exp. Dermatol.*, **2002,** *27*:555–561.

Salasche, S., Shumack, S. A review of imiquimod 5% cream for the treatment of various dermatological conditions. *Clin. Exp. Dermatol.*, **2003,** *28*(suppl.):1–3.

Scheinfeld, N., Deleo, V. A review of studies that have utilized different combinations of psoralen and ultraviolet B phototherapy and ultraviolet A phototherapy. *Dermatol. Online J.*, **2003,** *9*:7.

Schweiger, E.S., Weinberg, J.M. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2004,** *50*:331–340.

Silvis, N.G. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatol. Clin.*, **2001,** *19*:105–118.

Smith, K. Expert advice on using Accutane. *Skin Aging*, October **1999,** pp. 62–70.

Stander, S., Steinhoff, M., Schmelz, M., *et al*. Neurophysiology of pruritus: Cutaneous elicitation of itch. *Arch. Dermatol.*, **2003,** *139*:1463–1470.

Stern, R.S. Treatment of photoaging. *New Eng. J. Med.*, **2004,** *350*:1526–1534.

Taub, A.F. Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *J. Drugs Dermatol.*, **2004,** *3*(suppl. 1):S8–25.

Van Beek, M.J., Piette, W.W. Antimalarials. *Dermatol. Clin.*, **2001,** *19*:147–160.

Weinberg, J.M. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin. Ther.*, **2003,** *25*:2487–24505

Werth, V.P. Management and treatment with systemic glucocorticoids. *Adv. Dermatol.*, **1993,** *8*:81–103.

Wines, N.Y., Cooper, A.J., Wines, M.P. Thalidomide in dermatology. *Austral. J. Dermatol.*, **2002,** *45*:229–240.

Winterfield, L., Cather, J., Cather, J., Menter, A. Changing paradigms in dermatology: Nuclear hormone receptors. *Clin. Dermatol.*, **2003,** *21*:447–454.

Yohn, J.J., Weston, W.L. Topical glucocorticoids. *Curr. Probl. Dermatol.*, **1990,** *11*:37–63.

Zhang, C., Duvic, M.P. Retinoids: Therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Ther.*, **2003,** *16*:322–330.

Zhu, Y.I., Stiller, M.J. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2001,** *45*:420–434.

SECCIÓN XIV

Oftalmología

CAPÍTULO

63

FARMACOLOGÍA OCULAR

Jeffrey D. Henderer y Christopher J. Rapuano

GENERALIDADES DE ANATOMÍA, FISIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA OCULARES

El ojo es un órgano sensorial especializado, relativamente apartado del acceso sistémico por las barreras hematorretiniana, hematoacuosa y hematovítrea; por consiguiente, tiene algunos atributos farmacodinámicos y farmacocinéticos peculiares. Debido a su aislamiento anatómico, los ojos ofrecen un singular laboratorio farmacológico específico de órgano, que permite estudiar, por ejemplo, el sistema nervioso autónomo y los efectos de la inflamación y de enfermedades infecciosas. Ningún otro órgano del cuerpo es tan fácilmente accesible ni tan visible a la observación directa; sin embargo, los ojos también ofrecen oportunidades singulares, además de desafíos, para el suministro de fármacos (Robinson, 1993).

Estructuras extraoculares

Los ojos están protegidos por los párpados y por la órbita, una cavidad ósea del cráneo que presenta múltiples fisuras y agujeros por los cuales pasan nervios, músculos y vasos (fig. 63-1). En la órbita, tejidos conectivo (es decir, la cápsula de Tenon) y adiposo, y seis músculos extraoculares apoyan a los ojos y alinean para la visión. La zona situada detrás de los ojos (o *globos oculares*) se denomina región retrobulbar. Reviste importancia entender la anatomía ocular y orbitaria para considerar el suministro periocular seguro de medicamentos, incluso inyecciones subconjuntivales, subtenonianas (por debajo de la cápsula de Tenon) y retrobulbares.

Los párpados tienen diversas funciones. La más importancia es que su densa inervación sensorial y las pestañas protegen a los ojos de lesiones mecánicas y químicas. El parpadeo, un movimiento coordinado de los músculos orbiculares de los párpados, elevador del párpado superior y ciliar y músculos de Müller, permite distribuir las lágrimas sobre la córnea y la conjuntiva. En el ser humano, la frecuencia promedio del parpadeo es de 15 a 20 veces por minuto. La superficie externa de los párpados está cubierta de una capa delgada de piel, y la interna, por la porción palpebral de la conjuntiva, una mucosa vascularizada que se fusiona con la conjuntiva bulbar. En el repliegue de las conjuntivas palpebral y bulbar hay un espacio llamado fórnix conjuntival (fondos de saco oculopalpebrales), ubicado en posición superior e inferior por detrás de los párpados respectivos. Los medicamentos tópicos suelen colocarse en el fórnix inferior, llamado también fondo de saco inferior.

El sistema lagrimal consta de elementos glandulares secretores y ductales excretores (fig. 63-2). El sistema secretor está compuesto de la glándula lagrimal principal, que se localiza en la porción temporal externa de la órbita, y de glándulas accesorias, llamadas también glándulas de Krause y Wolfring (fig. 63-1), situadas en la conjuntiva. La glándula lagrimal está inervada por el sistema nervioso autónomo (cuadro 63-1 y cap. 6). La inervación parasimpática tiene importancia clínica porque un enfermo puede quejarse de sequedad ocular en tanto toma fármacos con efectos adversos anticolinérgicos, como antidepresivos (*véase* cap. 17), antihistamínicos (*véase* cap. 25) y fármacos que se utilizan en el tratamiento de enfermedad de Parkinson (*véase* cap. 20). Hay glándulas de Meibomio situadas en posición justo posterior a las pestañas (fig. 63-1), las cuales secretan aceites que retrasan la eva-

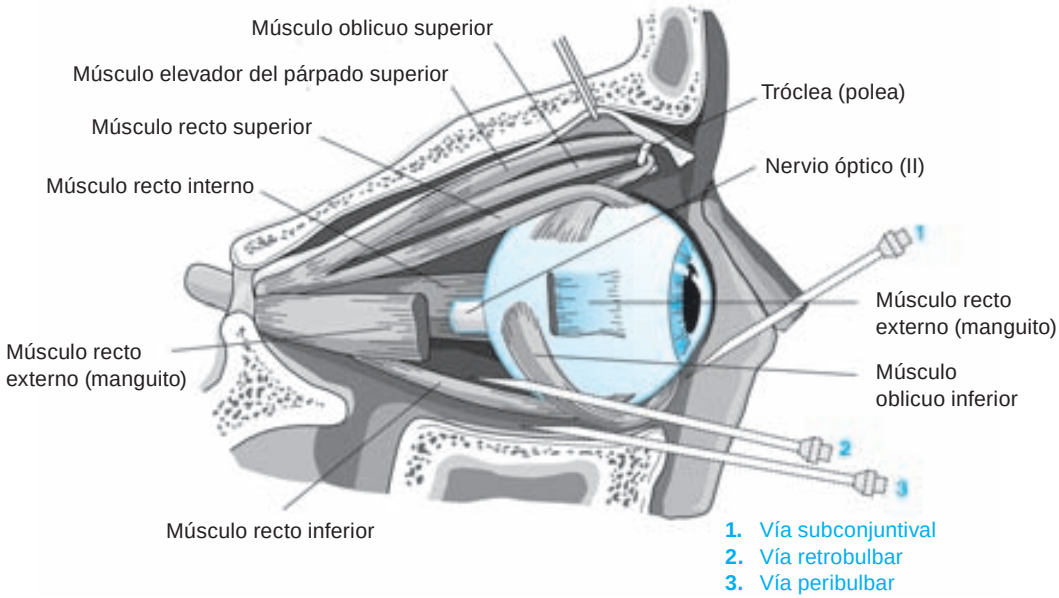


Figura 63-1. ***Anatomía del globo ocular en relación con la órbita y los párpados.*** Las trayectorias de aguja en *color azul* indican diversas vías de administración de anestesia.

poración de la película lagrimal. Las anormalidades de la función glandular, como acné rosácea y meibomitis, pueden afectar mucho la estabilidad de la película lagrimal.

Desde el punto de vista conceptual, las lágrimas constituyen una barrera de lubricación trilaminar que cubre la conjuntiva y la córnea. La capa anterior está compuesta de manera primaria de lípidos secretores por las glándulas de Meibomio. La capa acuosa media, producida por la glándula lagrimal principal y por las glándulas lagrimales accesorias (es decir, glándulas de Krause y Wolfring), constituye alrededor de 98% de la película lagrimal. La capa posterior, que está adherida al epitelio corneal, es una mezcla de mucinas producidas por células caliciformes en la conjuntiva. Las lágrimas contienen nutrimentos, enzimas e inmunoglobulinas para apoyar la córnea y protegerla.

El sistema de drenaje lagrimal empieza con orificios pequeños situados en las caras mediales de los párpados tanto superior como inferior (fig. 63-2). Con el parpadeo, las lágrimas entran en los orificios y drenan por los canalículos, el saco lagrimal y el conducto nasolagrimal hasta la nariz. Esta última se encuentra cubierta de un epitelio mucoso muy vascular; por esa razón los medicamentos de aplicación tópica que pasan por este sistema nasolagrimal tienen acceso directo a la circulación general.

Estructuras oculares

El ojo se divide en segmentos anterior y posterior (fig. 63-3*A*). Las estructuras del segmento anterior son la córnea, el limbo,

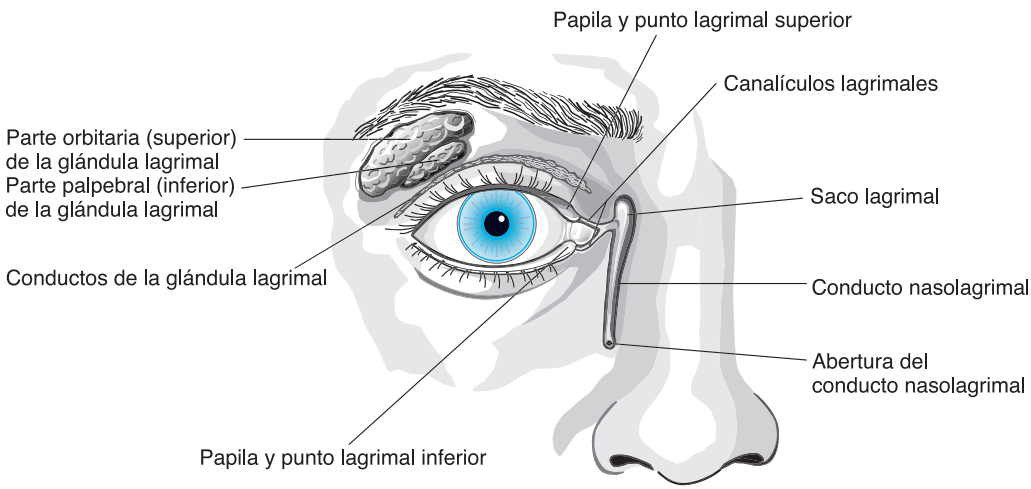


Figura 63-2. ***Anatomía del sistema lagrimal.***

Cuadro 63-1

Farmacología del sistema nervioso autónomo del ojo y estructuras relacionadas

	Receptores adrenérgicos		Receptores colinérgicos	
TEJIDO	SUBTIPO	RESPUESTA	SUBTIPO	RESPUESTA
Epitelio corneal	β_2	Desconocida	M†	Desconocida
Endotelio corneal	β_2	Desconocida	Indefinido	Desconocida
Músculo radial del iris	α_1	Midriasis		
Músculo del esfínter del iris			M_3	Miosis
Red trabecular	β_2	Desconocida		
Epitelio ciliar‡	α_2 y β_2	Producción de humor acuoso		
Músculo ciliar	β_2	Relajación§	M_3	Acomodación
Glándula lagrimal	α_1	Secreción	M_2, M_3	Secreción
Epitelio pigmentado retiniano	α_1 y β_2	Transporte de H_2O o desconocida		

†Aunque la acetilcolina y la acetilcolintransferasa abundan en el epitelio corneal de casi todas las especies, se desconoce la función de este neurotransmisor en dicho tejido. ‡El epitelio ciliar también es el blanco de inhibidores de la anhidrasa carbónica. La isoenzima II de la anhidrasa carbónica se localiza en el epitelio ciliar tanto pigmentado como no pigmentado. §Aun cuando los receptores adrenérgicos β_2 median la relajación del músculo liso del cuerpo ciliar, no hay efecto de trascendencia clínica en la acomodación.

las cavidades o cámaras anterior y posterior, la red trabecular, el conducto de Schlemm, el iris, el cristalino, las zónulas y el cuerpo ciliar. El segmento posterior comprende el humor vítreo, retina, coroides, esclerótica y nervio óptico.

Segmento anterior. La córnea es un tejido transparente y avascular, organizado en cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (fig. 63-3*B*).

La capa epitelial, que representa una importante barrera contra materia extraña, incluidos los fármacos, está compuesta de cinco o seis capas de células epiteliales. Las células epiteliales basales yacen en una membrana basal adyacente a la membrana de Bowman, una capa de fibras de colágena. El estroma, que representa alrededor de 90% del grosor corneal, es una capa hidrófila de organización singular con láminas de colágena sintetizadas por queratocitos. Por debajo del estroma yace la membrana de Descemet, la membrana basal del endotelio corneal. En un plano más posterior yace el endotelio, una monocapa de células adheridas entre sí por medio de uniones estrechas. Esas células conservan la integridad corneal mediante procesos de transporte activo y sirven de barrera hidrófoba. Por tanto, la absorción de fármacos a través de la córnea necesita penetrar en dominios trilaminares hidrófobo-hidrófilo-hidrófobo de las diversas capas anatómicas.

En la periferia de la córnea y adyacente a la esclerótica yace una zona de transición (de 1 a 2 mm de ancho) llamada limbo. Las estructuras de este último incluyen el epitelio conjuntival, que contiene las células madre, la cápsula de Tenon, la epiesclera, el estroma corneoescleral, el conducto de Schlemm y la red trabecular (fig. 63-3*B*). Los vasos sanguíneos del limbo, así como las lágrimas, proporcionan a la córnea importantes nutrimentos y mecanismos de defensa inmunitarios. La cámara anterior contiene unos 250 µl de humor acuoso. El ángulo de la cámara anterior periférica está formado por la córnea y la raíz del iris. La red trabecular y el conducto de Schlemm están situados precisamente por arriba del vértice de este ángulo. La cámara posterior, que contiene unos 50 µl de humor acuoso, está definida por los límites de los procesos del cuerpo ciliar, la superficie posterior del iris y la superficie del cristalino.

Dinámica del humor acuoso y regulación de la presión intraocular. El humor acuoso se secreta por los procesos ciliares y fluye desde la cámara posterior a través de la pupila, hacia la cámara anterior, para salir del ojo de manera primaria mediante la red trabecular y el conducto de Schlemm. Desde este último, el humor acuoso drena hacia el plexo venoso epiescleral y hacia la circulación general. Esta vía convencional explica 80 a 95% del flujo de salida de humor acuoso, y es el principal blanco para fármacos colinérgicos utilizados en el tratamiento de glaucoma. Otra vía de flujo de salida es la vía uveoescleral (es decir, el líquido fluye a través de los músculos ciliares y hacia el espacio supracoroideo), que es el blanco de prostanoides selectivos (*véase* el cap. 25, y más adelante en el presente capítulo).

La cámara anterior periférica es una importante estructura anatómica para la diferenciación de dos formas de glaucoma: de ángulo abierto, que es con mucho la forma más frecuente de glaucoma en Estados Unidos, y de ángulo cerrado. El tratamiento médico actual del *glaucoma de ángulo abierto* se dirige a disminuir la producción de humor acuoso, a incrementar el flujo de salida de éste o a ambos objetivos. El tratamiento preferente en el *glaucoma de ángulo cerrado* es la iridectomía quirúrgica, por medio de láser o mediante incisión, pero es posible que se requiera tratamiento médico a corto plazo a fin de disminuir el aumento agudo de la presión intraocular, y de limpiar la córnea antes de la intervención quirúrgica. Quizá sea necesario disminuir la presión intraocular a largo plazo, ante todo si el iris periférico ha cubierto permanentemente la red trabecular. En casos raros, los fármacos anticolinérgicos, simpaticomiméticos y antihistamínicos inducen glaucoma de ángulo cerrado agudo en ojos anatómicamente predispuestos. Sin embargo, llama la atención que no se informe del riesgo de glaucoma de ángulo cerrado a las personas con ángulos susceptibles. Desafortunadamente, las etiquetas de advertencia de los medicamentos no siempre especifican el tipo de glaucoma que conlleva este riesgo infrecuente pero real. Por la misma razón, se origina una preocupación injustificada a los pacientes con glaucoma de ángulo abierto que no necesitan preocuparse del consumo de estos medicamentos. En todo caso, en los ojos anatómicamente susceptibles, los

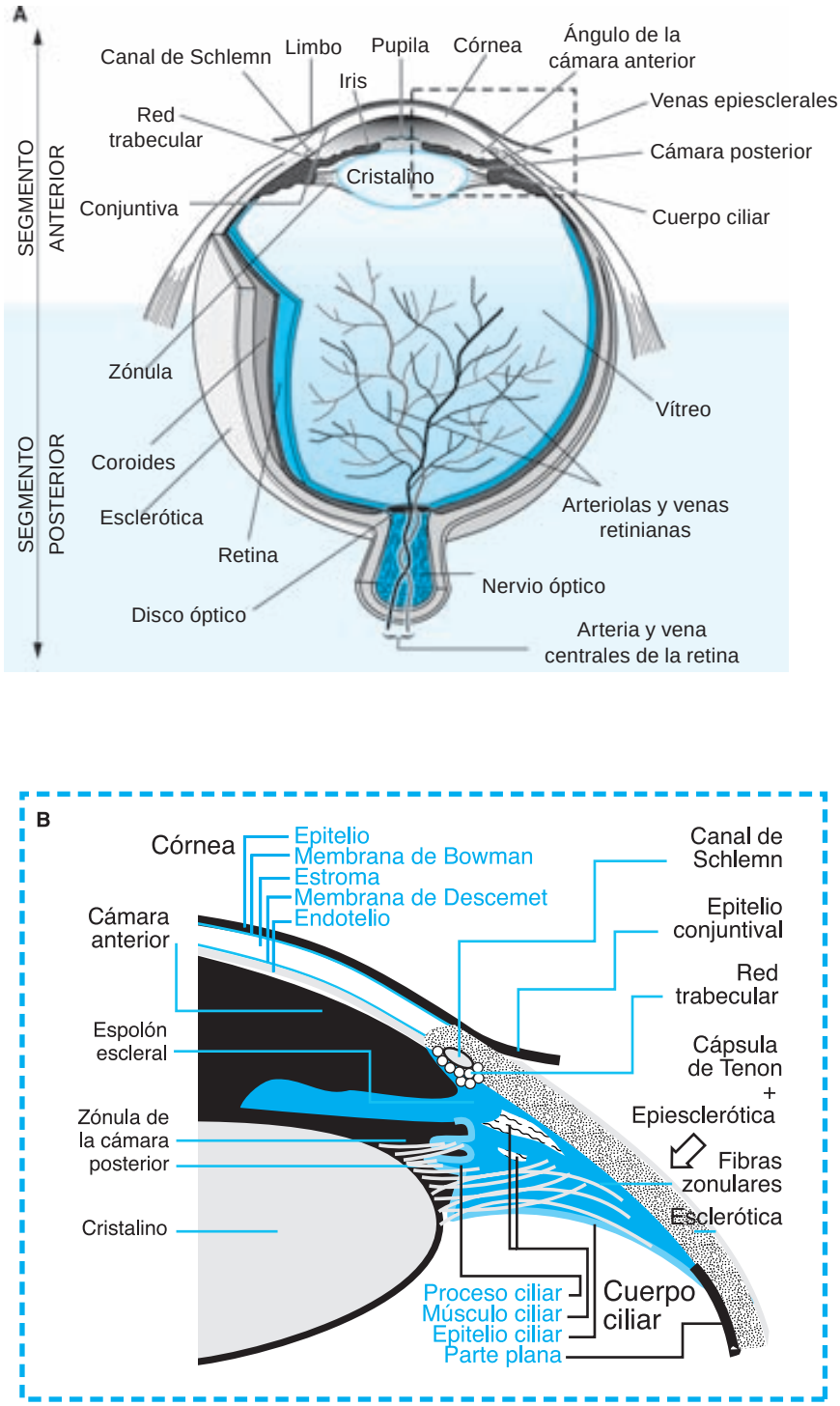


Figura 63-3. ***A, Anatomía del ojo. B, Ampliación del segmento anterior que revela la córnea, las estructuras del ángulo, el cristalino y el cuerpo ciliar.*** (***B,*** Adaptado con autorización de Riordan-Eva, P., Tabbara, K.F. Anatomy and embriology of the eye. En: *General Ophtalmology*, 13th ed. [Vaughan, D., Asbury, T., Riordan-Eva, P., eds.] Appleton & Lange, Stamford, CT, 1992.)

medicamentos anticolinérgicos, simpaticomiméticos y antihistamínicos pueden originar dilatación parcial de la pupila y un cambio en los vectores de fuerza entre el iris y el cristalino. Estas alteraciones impiden que el humor acuoso pase por la pupila desde la cámara posterior hasta la anterior, lo cual da lugar a un trastorno denominado ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado por bloqueo pupilar. El cambio de la relación cristalino-iris origina un aumento de la presión en la cámara posterior, la cual comprime la base del iris contra la pared del ángulo, de manera que el ángulo de filtración se cierra y la presión intraocular aumenta notablemente.

Iris y pupila. El iris es la porción más anterior del tracto uveal que también incluye el cuerpo ciliar y la coroides. La superficie anterior del iris es el estroma, una estructura de organización laxa que contiene melanocitos, vasos sanguíneos, músculo liso y nervios parasimpáticos y simpáticos. Las diferencias de color del iris reflejan variación individual del número de melanocitos situados en el estroma. La variación individual puede ser una consideración de importancia para la distribución de fármacos en los ojos, debido a unión entre el medicamento y la melanina (véase "Distribución", más adelante en el presente capítulo). La superficie posterior del iris es una monocapa densamente pigmentada de células epiteliales. En posición anterior al epitelio pigmentado, el músculo liso dilatador muestra orientación radial, y está inervado por el sistema nervioso simpático (fig. 63-4) que origina midriasis (dilatación). En el margen pupilar, el músculo liso del esfínter está organizado en una banda circular con inervación parasimpática que, cuando se estimula, causa miosis (constricción). En el cuadro 63-2 se resumen los usos de fármacos para dilatar pupilas normales (es decir, para propósitos clínicos como examen del fondo), y para valorar la respuesta farmacológica de la pupila (como las pupilas asimétricas, o anisocoria, observadas ante síndrome de Horner o pupila de Adie). En la figura 63-5 se proporciona un diagrama de flujo para la valoración diagnóstica de anisocoria.

Cuerpo ciliar. Tiene dos funciones muy especializadas en los ojos: secreción de humor acuoso por doble capa epitelial y acomodación por el músculo ciliar. La porción anterior del cuerpo ciliar, llamada parte plegada, está compuesta de 70 a 80 procesos ciliares con pliegues intrincados. La porción posterior es la parte plana. El músculo ciliar está organizado en capas longitudinal, radial media y circular interna. La contracción coordinada de este aparato de músculo liso mediante el sistema nervioso parasimpático hace que las zónulas que suspenden el cristalino se relajen, lo que permite que este último se haga más convexo y que se desvíe un poco hacia adelante. Este proceso, denominado *acomodación,* permite enfocar objetos cercanos, y puede bloquearse por medio de antagonistas colinérgicos muscarínicos, mediante el proceso llamado *cicloplejía.* La contracción del músculo ciliar también ejerce tracción en el espolón escleral, con lo que amplía los espacios dentro de la red trabecular. Este último efecto parece explicar por lo menos parte del efecto de disminución de la presión intraocular de parasimpaticomiméticos de acción tanto directa como indirecta.

Cristalino. Es una estructura biconvexa transparente que está suspendida mediante *zónulas,* fibras especializadas que emanan del cuerpo ciliar. El cristalino, de unos 10 mm de diámetro, está encerrado en una cápsula. La mayor parte del cristalino está compuesta de fibras derivadas de células epiteliales en proliferación situadas bajo la porción anterior de la cápsula del cristalino. Esas fibras se producen de manera continua durante toda la vida. Además de ciertos medicamentos, como los corticosteroides, y de algunas enfermedades como la diabetes mellitus, el envejecimiento origina en el cristalino la opacificación denominada *catarata.*

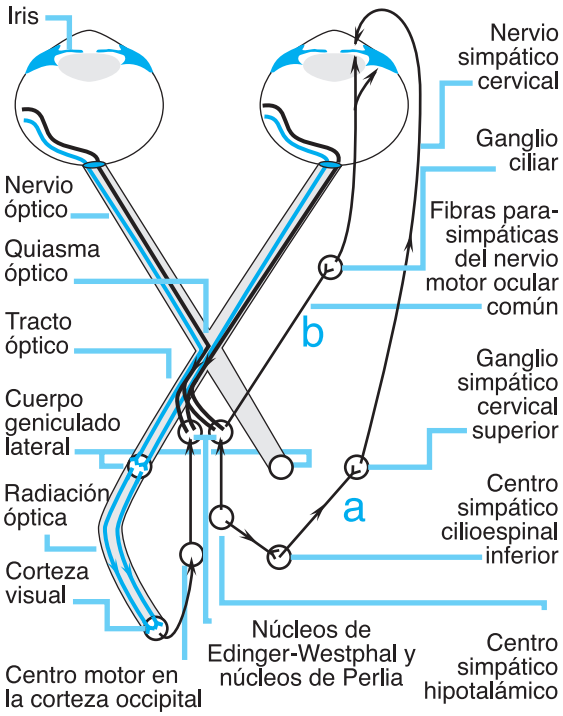


Figura 63-4. ***Inervación de los ojos por los sistemas nerviosos autonómicos simpático (a) y parasimpático (b).*** (Adaptado con autorización de Wybar, K.C., Karr Muir, M. *Baillière's Concise Medical Textbooks, Ophtalmology*, 3rd ed. Baillière Tindall, New York, 1984.)

Segmento posterior. Debido a las barreras anatómicas y vasculares para el acceso tanto local como general, la administración de fármacos en el polo posterior del ojo es particularmente desafiante.

Esclerótica. La cubierta más externa de los ojos, la esclerótica, cubre la porción posterior del globo ocular. La superficie externa de la envoltura esclerótica está revestida por una cubierta vascular episcleral, por la cápsula de Tenon y por las conjuntivas. Los tendones de los seis músculos extraoculares se insertan en las fibras de colágena escleróticas superficiales. Muchos vasos sanguíneos perforan la esclerótica por medio de vasos emisarios, para regar, así como drenar, la coroides, el cuerpo ciliar, el nervio óptico y el iris.

Dentro de la envoltura escleral, la coroides vascular nutre la parte externa de la retina mediante un sistema capilar, en la coriocapilar. Entre la parte externa de la retina y la coriocapilar yacen la membrana de Bruch y el epitelio pigmentado retiniano, cuyas uniones estrechas forman una barrera externa entre la retina y la coroides. El epitelio pigmentado retiniano tiene muchas funciones, entre ellas metabolismo de vitamina A, fagocitosis de los segmentos externos de bastones, y múltiples procesos de transporte.

Cuadro 63-2
Efectos de fármacos en la pupila

SITUACIÓN CLÍNICA	FÁRMACO*	RESPUESTA PUPILAR
Normal	Simpaticomiméticos	Dilatación (midriasis)
Normal	Parasimpaticomiméticos	Constricción (miosis)
Síndrome de Horner	Cocaína al 4-10%	Dilatación nula
Síndrome de Horner preganglionar	Hidroxianfetamina al 1%	Dilatación
Síndrome de Horner posganglionar	Hidroxianfetamina al 1%	Dilatación nula
Pupila de Adie	Pilocarpina al 0.05-0.1%†	Constricción
Normal	Opioides (por vía oral o intravenosa)	Pupilas puntiformes

*Fármacos oftálmicos en aplicación tópica, a menos que se señale otra vía. †Este porcentaje de pilocarpina no existe en el comercio, y por lo general lo prepara el médico que administra la prueba, o un farmacéutico. Esta prueba también requiere que no se efectúe manipulación previa de la córnea (es decir, tonometría para medir la presión intraocular o pruebas de la sensación corneal), de modo que la integridad normal de la barrera corneal esté intacta. Las pupilas normales no mostrarán respuesta a esta dilución débil de la pilocarpina. Sin embargo, una pupila de Adie manifiesta supersensibilidad por desnervación y, por tanto, tiene capacidad de respuesta farmacodinámica a este agonista colinérgico diluido.

Retina. Es una estructura delgada, transparente y muy organizada, que consta de neuronas, células de la neuroglia y vasos sanguíneos. De todas las estructuras intraoculares, la retina neurosensorial se ha estudiado ampliamente. La organización y propiedades bioquímicas singulares de los fotoreceptores han proporcionado un excelente modelo para investigar los mecanismos de transducción de señales. La gran cantidad de información disponible acerca de la rodopsina ha hecho de ella un excelente modelo para la transducción de señales acoplada a proteína G. Esa comprensión detallada hace que el tratamiento dirigido de algunas de las enfermedades retinianas hereditarias sea muy factible.

Vítreo. Aproximadamente 80% del volumen del ojo está constituido por el vítreo, un medio transparente que contiene colágena de tipo II, ácido hialurónico, proteoglucanos, una diversidad de macromoléculas que comprenden glucosa, ácido ascórbico y aminoácidos, y varias sales inorgánicas. Se sospecha una relación del glutamato del vítreo con el glaucoma. Al parecer, en el glaucoma mueren células ganglionares por un proceso de apoptosis (Quigley *et al*., 1995; Wax *et al*., 1998) y se demostró que el glutamato induce apoptosis por excitotoxicidad en el receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (Sucher *et al*., 1997). En animales de experimentación (Dreyer *et al*., 1996; Yoles y Schwartz, 1998) y en personas con glaucoma (Dreyer *et al*., 1996) se han observado valores altos de glutamato, aunque es un dato aún cuestionable (Levkovitch-Verbin *et al*., 2002). En la actualidad, se investiga clínicamente la *memantina*, un antagonista no competitivo del receptor NMDA (Vorwerk *et al*., 1996; Chen y Lipton, 1997) como un posible tratamiento para el glaucoma.

Nervio óptico. Es un nervio mielinizado que conduce las aferencias retinianas hacia el sistema nervioso central. Está compuesto de: 1) una porción intraocular, visible como el disco óptico de 1.5 mm en la retina; 2) una porción intraorbitaria; 3) una porción intracanalicular, y 4) una porción intracraneal. El nervio está envainado en las meninges de modo continuo con el cerebro. En la actualidad, la farmacoterapia de algunas neuropatías ópticas se basa en el tratamiento de la enfermedad subyacente. Por ejemplo, la neuritis óptica puede tratarse mejor con glucocorticoides por vía intravenosa (Beck *et al*., 1992, 1993); el tratamiento médico de la neuropatía óptica de origen glaucomatoso consiste en reducir la presión intraocular.

FARMACOCINÉTICA Y TOXICOLOGÍA DE COMPUESTOS TERAPÉUTICOS OFTÁLMICOS

Estrategias para la administración de fármacos

En el cuadro 63-3 se esbozan las propiedades de diversas vías de administración oftálmicaes. Se han ideado diversos sistemas de administración para tratar oculopatías. Casi todos los fármacos oftálmicos se administran en soluciones acuosas, pero para compuestos con solubilidad limitada, una forma en suspensión facilita la administración.

Varias presentaciones prolongan el tiempo que permanece un medicamento en la superficie de los ojos. Tal es el caso de geles, ungüentos, insertos sólidos, lentes de contacto blandos y protectores de colágena. *La prolongación del tiempo que permanece el compuesto en el fondo de saco facilita la absorción*. Los geles oftálmicos (como el de *pilocarpina* al 4%) liberan el medicamento mediante difusión después de erosión de polímeros solubles. Entre los polímeros utilizados están éteres celulósicos, alcohol polivinílico, carbopol, poliacrilamida, éter polimetilvinílico-anhídrido maleico, poloxámero 407 y ácido purónico. Los ungüentos contienen regularmente aceite mineral y una base de vaselina, y son útiles para suministrar antibióticos, ciclopléjicos o mióticos. Los insertos sólidos, como el implante intravítreo de *ganciclovir*,

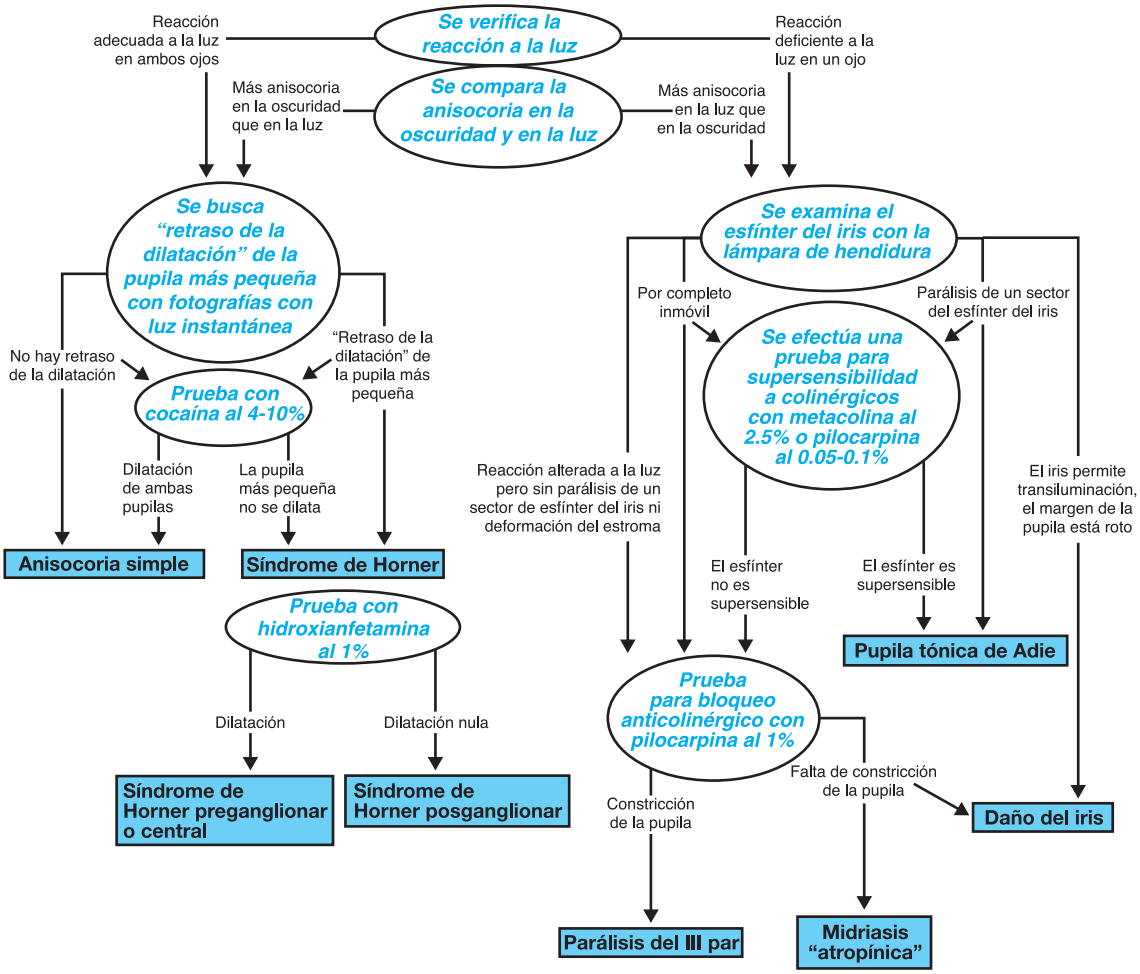


Figura 63-5. ***Diagrama de flujo para la valoración de anisocoria.*** (Adaptado con autorización de Thompson y Pilley, 1976.)

proporcionan una tasa de *orden cero* de aporte mediante difusión de estado estable, por la cual el fármaco se libera a un ritmo más constante hacia la película lagrimal precorneal durante un periodo finito, más que como una dosis rápida. Se ha utilizado este implante quirúrgico para aplicar medicamentos anticitomegalovirus cerca de la infección retiniana (Marx *et al*., 1996). Se intenta suministrar así una dosis sostenida del medicamento durante varios meses y disminuir los máximos en el aporte del fármaco (Kunou *et al*., 2000), independientemente de la adaptabilidad del paciente.

Farmacocinética

La teoría farmacocinética clásica, basada en estudios de medicamentos de administración sistémica (*véase* cap. 1), no se aplica por completo a todos los fármacos oftálmicos (Kaur y Kanwar, 2002). Si bien la disposición biológica de los fármacos que se aplican en los ojos está determinada por principios similares de absorción, distribución, metabolismo y excreción, las vías de administración alternativas, además de la oral e intravenosa, introducen otras variables en el análisis de los compartimientos (cuadro 63-3 y fig. 63-6). La mayor parte de los medicamentos oftálmicos se formulan para aplicación tópica. Otros se administran en inyección subconjuntival, subtenoniana o retrobulbar (fig. 63-1 y cuadro 63-3). Por ejemplo, los anestésicos suelen administrarse en inyección para procedimientos quirúrgicos, y también se inyectan antibióticos y glucocorticoides con la finalidad de aumentar su aporte hacia tejidos locales. A fin de retardar la proliferación de fibroblastos relacionada con la cicatrización después de cirugía por glaucoma, pueden administrarse subconjuntivalmente el antimetabolito *5-fluorouracilo* y el fármaco alquilante de DNA *mitomicina C*. También puede aplicarse mitomicina C en la córnea para evitar la cicatrización consecutiva a cirugía corneal. En casos de endoftalmitis, una infección intraocular grave, se considera la inyección intraocular (es decir, intravítrea) de antibióticos. Las sensibilidades de los microorganismos a estos últimos y el umbral de toxicidad de la retina pueden ser casi similares para algunos antibióticos; por esa razón es necesario ajustar con todo cuidado la dosis del antibiótico

Cuadro 63-3

*Algunas características de las vías para la administración oftálmica de fármacos**

VÍA	TIPO DE ABSORCIÓN	UTILIDAD ESPECIAL	LIMITACIONES Y PRECAUCIONES
Tópica	Expedito, dependiendo de la presentación	Conveniente, económica, relativamente segura	Apego a la prescripción, toxicidad corneal y conjuntival, toxicidad en la mucosa nasal, efectos secundarios sistémicos por absorción nasolagrimal
Inyecciones subconjuntivales, subtenonianas y retrobulbares	Rápida o sostenida, dependiendo de la presentación	Infecciones del segmento anterior, uveítis posterior, edema macular cistoide	Toxicidad local; lesión de tejido; perforación del globo ocular, traumatismo del nervio óptico; oclusión de la arteria, de la vena, o de ambas, retiniana central; toxicidad farmacológica retiniana directa con perforación inadvertida del globo ocular; traumatismo de músculo ocular; efecto prolongado de los fármacos
Inyección intraocular (dentro de la cámara)	Expedito	Intervención quirúrgica del segmento anterior	Toxicidad corneal; toxicidad intraocular, duración relativamente corta del efecto
Inyección o dispositivo intravítreo	Se evita la absorción, efecto local inmediato, efecto potencial sostenido	Endoftalmitis, retinitis	Toxicidad retiniana

**Véase* en el texto una exposición más completa de cada una de las vías.

que se inyecta en el vítreo. Para el tratamiento de infecciones víricas intraoculares se utilizan "insertos" intraoculares. Está indicado el implante de ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

A diferencia de los estudios de farmacocinética clínica referentes a medicamentos sistémicos, cuyos datos se obtienen con relativa facilidad en muestras de sangre, la obtención de muestras de tejido y líquido del ojo humano plantea riesgos importantes. Por esa razón se estudian modelos de animales, a menudo conejos, para obtener datos farmacocinéticos acerca de los fármacos oftálmicos.

Absorción. Después de instilación tópica, la rapidez y magnitud de absorción de un medicamento están determinadas por estos factores: el tiempo que el fármaco permanece en el fondo de saco y la película lagrimal precorneal (llamado también tiempo de residencia); la eliminación por medio del drenaje nasolagrimal; la unión del medicamento a las proteínas de las lágrimas; el metabolismo del compuesto por las proteínas de las lágrimas y los tejidos, y la difusión a través de la córnea y la conjuntiva (Lee, 1993). El tiempo de residencia de un fármaco puede prolongarse por cambios de la presentación. También es posible prolongar el tiempo de permanencia bloqueando la salida de lágrimas del ojo cerrando los conductos lagrimales de drenaje con tapones o cauterio. El drenaje nasolagrimal contribuye a la absorción sistémica de los medicamentos oftálmicos administrados en aplicación tópica. La absorción por la mucosa nasal evita el denominado efecto de primer paso por el hígado (*véase* cap. 1); por esa razón los medicamentos tópicos pueden causar efectos adversos generalizados importantes, en especial cuando se administran de manera crónica. En la figura 63-6 se ilustran de mane-

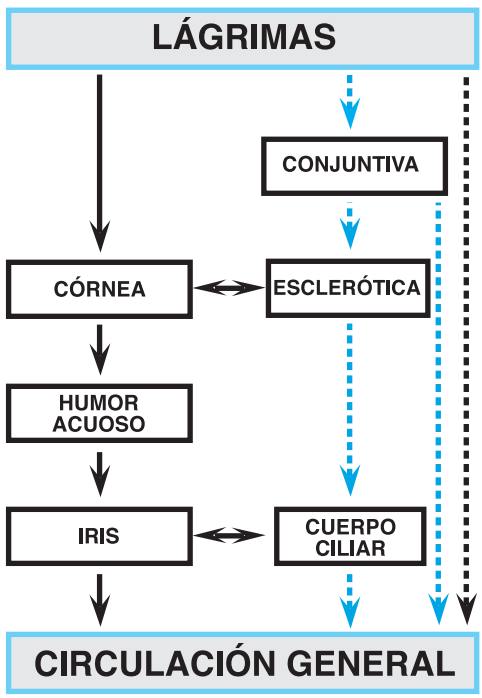


Figura 63-6. ***Posibles vías de absorción de un fármaco oftálmico después de aplicación tópica en el ojo.*** Las *flechas negras* continuas representan la vía corneal; las *flechas azules* punteadas representan la vía conjuntival-escleral; la *línea negra punteada* representa la vía de absorción nasolagrimal. (Adaptado con autorización de Chien *et al.*, 1990.)

ra esquemática las posibles vías de absorción de un fármaco oftálmico después de aplicación oftálmica tópica.

La absorción transcorneal y la transepitelial o escleral son los medios deseados para obtener efectos farmacológicos oculares locales. El periodo entre la instilación del fármaco y su aparición en el humor acuoso se define como el *tiempo de retraso*. El gradiente de concentración del fármaco entre la película lagrimal y la córnea y el epitelio conjuntival proporciona la fuerza impulsora para la difusión pasiva a través de esos tejidos. Otros factores que influyen en la capacidad de difusión de un medicamento son el tamaño de la molécula, la estructura química y la configuración estérica. La penetración transcorneal de un medicamento se conceptúa como un proceso de solubilidad diferencial; puede considerarse a la córnea como una estructura trilaminar de "grasa-agua-grasa" que corresponde a las capas epitelial, de estroma y endotelial. El epitelio y el endotelio representan barreras contra sustancias hidrófilas; el estroma es una barrera para compuestos hidrófobos. Por tanto, un fármaco con propiedades tanto hidrófilas como lipófilas es más idóneo para la absorción transcorneal.

La penetración de un fármaco en el ojo es casi lineal en relación con su concentración en la película lagrimal. Es posible que ciertos estados patológicos, como úlceras corneales y otros defectos epiteliales de la córnea, alteren la penetración de los medicamentos. La absorción de fármacos suele aumentar cuando se altera o extirpa una barrera anatómica. En experimentos, es posible investigar la utilidad clínica potencial de los fármacos al valorar sus coeficientes de permeabilidad corneal. Esos datos farmacocinéticos, combinados con el coeficiente de partición de octanol-agua (en el caso de los medicamentos lipófilos) o el coeficiente de distribución (en el de los ionizables) proporcionan una relación parabólica que es un parámetro útil para pronosticar la absorción oftálmica. Por supuesto, esos estudios *in vitro* no toman en cuenta otros factores que influyen en la absorción corneal, como la frecuencia de parpadeo, la dilución por el flujo de lágrimas, el drenaje nasolagrimal, la unión del medicamento a proteínas y tejidos, y la absorción transconjuntival; por esa razón esos estudios tienen limitaciones para pronosticar la absorción de fármacos oculares *in vivo*.

Distribución. Los compuestos administrados en aplicación tópica pueden sufrir distribución sistémica de manera primaria mediante absorción en la mucosa nasal y posiblemente por medio de distribución oftálmica local por medio de absorción transcorneal o transconjuntival. Después de absorción transcorneal, el fármaco se acumula en el humor acuoso, y después se distribuye hacia estructuras intraoculares, así como, potencialmente, hacia la circulación general *mediante la vía de* la red trabecular (fig. 63-3*B*). La unión de ciertos fármacos a melanina es un factor de importancia en algunos compartimientos oculares. Por ejemplo, el efecto midriático de los agonistas adrenérgicos α es de inicio más lento en voluntarios humanos con iris con pigmentación oscura, en comparación con la pigmentación clara. En conejos, la *atropina* radiomarcada se une de manera importante a los gránulos de melanina en iris de animales no albinos. Este dato se correlacionó con el hecho de que el efecto midriático de la atropina dura más en conejos no albinos que en los albinos, y sugirió que la unión de fármaco y melanina es un reservorio potencial para la liberación sostenida de medicamentos. Otra consideración de importancia clínica para la unión entre fármacos y melanina se refiere al epitelio pigmentado retiniano. En este último, la acumulación de *cloroquina* (*véase* cap. 39) causa una lesión retiniana tóxica denominada maculopatía en "ojo de toro", que guarda relación con decremento de la agudeza visual.

Metabolismo. La biotransformación enzimática de fármacos oculares puede ser importante, puesto que los tejidos locales en los ojos expresan diversas enzimas, entre ellas esterasas, oxidorreductasas, enzimas lisosómicas, peptidasas, glucurónido y transferasas de sulfato, enzimas conjugadoras de glutatión, catecol-*O*-metiltransferasas, monoaminooxidasa y deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide. Las esterasas han despertado interés particular debido a la creación de profármacos para aumentar la permeabilidad de la córnea; por ejemplo, el *clorhidrato de dipivefrina* es un profármaco para la *adrenalina*, y el *latanoprost* es un profármaco para la *prostaglandina* $F_{2\alpha}$; ambos fármacos se utilizan para el tratamiento del glaucoma. Los medicamentos oculares de aplicación tópica se eliminan por el hígado y el riñón después de su absorción sistémica, pero en oftalmología también es importante la transformación enzimática de medicamentos administrados por vía sistémica.

Toxicología. Todos los medicamentos oftálmicos tienen la capacidad de absorberse en la circulación general (fig. 63-6), de modo que pueden sobrevenir efectos adversos generalizados indeseables. Casi todos los fármacos oftálmicos se liberan localmente en el ojo, y los efectos locales potencialmente tóxicos se deben a reacciones de hipersensibilidad o efectos tóxicos directos en córnea, conjuntiva, piel periocular y mucosa nasal. En las gotas oculares y las soluciones para lentes de contacto suelen utilizarse preservadores, como cloruro de benzalconio, clorobutanol, quelantes y timerosal, por su eficacia antimicrobiana. En particular, el cloruro de benzalconio puede causar una queratopatía punteada o queratopatía ulcerosa tóxica (Grant y Schuman, 1993). En la actualidad, rara vez se utiliza el timerosal, debido a la alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DIAGNÓSTICAS DE LOS FÁRMACOS EN OFTALMOLOGÍA

Antibioticoterapia de enfermedades microbianas en los ojos

Antibacterianos. ***Consideraciones generales.*** Se han preparado diversos antibióticos antibacterianos para uso oftálmico tópico (cuadro 63-4). En la sección VIII se presentaron en detalle las propiedades farmacológicas, las estructuras y la cinética de medicamentos individuales. La selección apropiada de un antibiótico y de la vía de administración dependen del examen clínico y de los resultados del cultivo y el antibioticograma. También se cuenta con antibióticos en presentación especial, preparados por farmacéuticos especializados, contra infecciones oculares graves, como úlceras corneales o queratitis y endoftalmitis.

Aplicaciones terapéuticas. Las enfermedades infecciosas de la piel, párpados, conjuntiva y sistema excretor lagrimal se encuentran con regularidad en la práctica clínica. Las infecciones de la piel periocular se dividen en celulitis preseptal y postseptal, u orbitaria. Dependiendo de la situación clínica (es decir, traumatismo previo, sinusitis, edad del enfermo, estado de inmunosupresión relativa), se administran antibióticos por vía oral o parenteral. Está cambiando el espectro microbiano de la celulitis orbitaria; por ejemplo, se observó una disminución súbita de *Haemophilus influenzae* después de introducirse en 1985 la vacuna de *H. influenzae* (Ambati *et al*., 2000).

La *dacrioadenitis*, una infección de la glándula lagrimal, es muy frecuente en niños y adultos jóvenes. Puede ser bacte-

Cuadro 63-4

*Fármacos antibacterianos tópicos disponibles en el comercio para uso oftálmico**

NOMBRE GENÉRICO (NOMBRE COMERCIAL)	FORMULACIÓN†	TOXICIDAD†	INDICACIONES
Bacitracina, zinc de (AK-TRACIN)	500 U/g, ungüento	H	Conjuntivitis, blefaritis
Cloranfenicol (AK-CHLOR, CHLOROMYCETIN, CHLOROPTIC)	0.5%, solución 1%, ungüento	H, BD	Conjuntivitis, queratitis
Ciprofloxacina, clorhidrato (CILOXAN genérico)	0.3%, solución 0.3%, ungüento	H, D-RCD	Conjuntivitis, queratitis
Eritromicina (ILOTYCIN)	0.5%, ungüento	H	Blefaritis, conjuntivitis
Gatifloxacina (ZYMAR)	0.3%, solución	H	Conjuntivitis
Gentamicina, sulfato (GARAMYCIN, GENOPTIC, GENT-ASK, GENTACIDIN)	0.3%, solución 0.3%, ungüento	H	Conjuntivitis, blefaritis, queratitis
Levofloxacina (QUIXIN)	0.5%, solución	H	Conjuntivitis
Moxifloxacina (VIGAMOX)	0.5%, solución	H	Conjuntivitis
Ofloxacina (OCUFLOX)	0.3%, solución	H	Conjuntivitis, queratitis
Sulfacetamida sódica (BLEPH-10, CETAMIDE, SULF-10, ISOPTO CETAMIDE, SULAMYD SODIUM, otras)	10, 15, 30%, solución 10%, ungüento	H, BD	Conjuntivitis, queratitis
Polimixina B, combinaciones‡	Varias soluciones Varios ungüentos		Conjuntivitis, blefaritis, queratitis
Tobramicina, sulfato (TOBREX, AKTOB)	0.3%, solución 0.3%, ungüento	H	Conjuntivitis, blefaritis, queratitis

*Para información específica sobre posología, formulación y nombres comerciales, se remite al lector al *Physician's Desk Reference for Ophthalmology*, que se publica anualmente. †*Abreviaturas:* H, hipersensibilidad; BD, discrasia sanguínea *(blood dyscrasia);* D-RCD, depósitos corneales relacionados con el fármaco *(drug-related corneal deposits)*. ‡La polimixina B se formula para proporcionarse combinada con bacitracina, neomicina, gramicidina, oxitetraciclina o trimetoprim. *Véanse* los capítulos 43 a 46 para un comentario más amplio de estos fármacos antibacterianos.

riana (típicamente *Staphylococcus aureus*, especies de *Streptococcus*) o vírica (más frecuente en paperas, mononucleosis infecciosa, influenza y herpes zoster). Cuando se sospecha una infección bacteriana, suele estar indicada la administración de antibióticos sistémicos.

La *dacriocistitis* es una infección del saco lagrimal. En lactantes y niños la afección suele ser unilateral y secundaria a obstrucción del conducto nasolagrimal. En adultos, la dacriocistitis y las infecciones canaliculares pueden ser causadas por *Staphylococcus aureus*, especies de *Streptococcus*, *Difteroides* y *Candida* y *Actinomyces israelii*. Cualquier exudado del saco lagrimal debe enviarse para frotis y cultivo. Típicamente, está indicado el uso de antibióticos sistémicos.

Entre los trastornos infecciosos de los párpados destacan el *orzuelo* y la *blefaritis*. Se llama orzuelo a una infección de las glándulas de Meibomio, Zeis o Moll, y de los márgenes del párpado. La bacteria causal típica es *Staphylococcus aureus*, y el tratamiento habitual consiste en la aplicación de compresas calientes y ungüento antibiótico tópico. La blefaritis es un proceso inflamatorio bilateral frecuente de los párpados, caracterizado por irritación y ardor, y por lo general depende de especies de *Staphylococcus*. La higiene local es la piedra angular del tratamiento; con frecuencia se utilizan antibióticos en administración tópica, por lo general en forma de ungüento, en particular cuando la enfermedad conlleva conjuntivitis y queratitis. La *tetraciclina*, *doxiciclina*, *minociclina* y *eritromicina* sistémicas suelen ser eficaces para disminuir la inflamación grave del párpado, pero deben utilizarse durante semanas o meses.

La *conjuntivitis* es un proceso inflamatorio de las conjuntivas, cuya gravedad varía desde hiperemia leve hasta secreción purulenta intensa. Las causas más frecuentes de conjuntivitis son virus, alergias, irritantes ambientales, lentes de contacto y sustancias químicas. Las causas más raras se refieren a otros patógenos infecciosos, reacciones mediadas por mecanismos inmunitarios, enfermedades sistémicas coexistentes, y neoplasias de la conjuntiva o del párpado. Los agentes infecciosos que se informan con mayor frecuencia son adenovirus y virus del herpes simple, seguidos de otras fuentes víricas (p. ej., enterovirus, Coxsackievirus, virus del sarampión, virus de varicela y zoster, virus de la vacuna-variola) y bacterianas (p. ej., especies de *Neisseria*, *Streptococcus pneumoniae*, especies de *Haemophilus*, *S. aureus*, *Moraxella lacunata* y especies de *Chlamydia*). Las *rickettsias*, los hongos y los parásitos, en forma tanto de quistes como de trofozoítos, son causas raras de conjuntivitis. El tratamiento eficaz se basa en la selección de un antibiótico apropiado contra bacterias patógenas sospechadas. A menos que se

sospeche de un microorganismo causal raro, la conjuntivitis bacteriana se trata al principio de manera empírica, sin la obtención de cultivo.

La *queratitis*, o inflamación de la córnea, puede ocurrir en cualquier nivel de esta estructura (p. ej., epitelio, subepitelio, estroma y endotelio). Puede deberse a causas no infecciosas o infecciosas. Se han identificado múltiples microorganismos como causa de queratitis infecciosa, entre ellos bacterias, virus, hongos, espiroquetas y quistes y trofozoítos. Las infecciones graves, con pérdida de tejido (úlceras corneales), suelen tratarse de manera más enérgica que las que no causan pérdida hística (infiltrados corneales). En infecciones leves pequeñas, más periféricas, no suelen hacerse cultivos y se tratan los ojos con antibióticos tópicos de amplio espectro. En infecciones más graves, centrales o más extensas, se obtienen raspados corneales para frotis, cultivos y pruebas de sensibilidad y se inicia de inmediato antibioticoterapia tópica, intensiva, cada hora, durante las 24 horas. El objetivo del tratamiento es erradicar la infección y reducir el grado de cicatrización corneal y la posibilidad de perforación de la córnea, y una disminución grave de la visión o ceguera. La selección inicial del medicamento y la dosis se ajustan según la respuesta clínica y los resultados del cultivo y el análisis de sensibilidad.

La *endoftalmitis* es un proceso inflamatorio, por lo general infeccioso, potencialmente grave y devastador, de los tejidos intraoculares. Cuando el proceso inflamatorio abarca todo el globo ocular, se dice que hay *panoftalmitis*. La endoftalmitis por lo general depende de bacterias, hongos, o rara vez, espiroquetas. El caso típico ocurre durante el posoperatorio temprano (después de intervención quirúrgica de cataratas, glaucoma, córnea o retina, u otras intervenciones quirúrgicas), luego de traumatismos o por siembra endógena en el hospedador con alteraciones inmunitarias o usuario de drogas de administración intravenosa. En la endoftalmitis posoperatoria aguda es necesario puncionar de inmediato el vítreo para hacer frotis y cultivo y para la inyección intravítrea empírica de antibióticos. Es beneficiosa la vitrectomía (la extirpación quirúrgica especializada del vítreo) inmediata en pacientes cuya visión se reduce a la simple percepción de la luz (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995). Suele ser útil la vitrectomía por otras causas de endoftalmitis (p. ej., glaucoma relacionado con vesículas, postraumático o endógeno). En casos de diseminación endógena, los antibióticos parenterales pueden eliminar la fuente infecciosa, pero aún no se establece del todo la eficacia de los antibióticos sistémicos en traumatismos.

Antivíricos. ***Consideraciones generales.*** En el cuadro 63-5 se resumen los diversos antivíricos que se utilizan en la actualidad en oftalmología (*véanse* más detalles acerca de esos compuestos en el cap. 49).

Aplicaciones terapéuticas. Las indicaciones primarias para el uso de antivíricos en oftalmología son queratitis víri-

Cuadro 63-5

*Fármacos antivíricos para uso oftálmico**

NOMBRE GENÉRICO (NOMBRE COMERCIAL)	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TOXICIDAD OCULAR†	INDICACIONES
Trifluridina (VIROPTIC)	Tópica (1%, solución)	PK, H	Queratitis por herpes simple Conjuntivitis por herpes simple
Vidarabina (VIRA-A)	Tópica (3%, ungüento)	PK, H	Queratitis por herpes simple Conjuntivitis por herpes simple
Aciclovir (ZOVIRAX)	Oral, intravenosa (cápsulas de 200 mg, comprimidos, 400 y 800 mg)		Herpes zoster oftálmico Iridociclitis por herpes simple
Valaciclovir (VALTREX)	Oral (comprimidos 500, 1 000 mg)		Queratitis por herpes simple Herpes zoster oftálmico
Famciclovir (FAMVIR)	Oral (comprimidos 125, 250, 500 mg)		Queratitis por herpes simple Herpes zoster oftálmico
Foscarnet (FOSCAVIR)	Intravenosa Intravítrea		Retinitis por citomegalovirus
Ganciclovir (CYTOVENE) (VITRASERT)	Intravenosa, oral Implante intravítreo		Retinitis por citomegalovirus
Formivirsen (VITRAVENE)	Inyección intravítrea		Retinitis por citomegalovirus
Cidofovir (VISTIDE)	Intravenosa		Retinitis por citomegalovirus

*Para detalles más amplios, *véase* capítulo 49. †*Abreviaturas:* PK, queratopatía puntiforme *(punctate keratopathy);* H, hipersensibilidad.

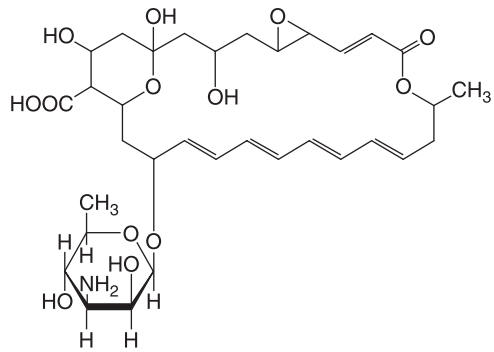
ca, herpes zoster oftálmico (Liesegang, 1999; Chern y Margolis, 1998) y retinitis. A la fecha no se cuenta con antivíricos para el tratamiento de la conjuntivitis vírica causada por adenovirus, que por lo general tiene evolución autolimitada y que típicamente se trata mediante alivio sintomático de la irritación.

La *queratitis vírica*, una infección de la córnea que puede afectar el epitelio o el estroma, depende con mayor frecuencia del virus del herpes simple de tipo I, así como de virus de varicela y zoster. Las causas víricas menos frecuentes son virus del herpes simple II, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Los antivíricos en aplicación tópica están indicados para el tratamiento de enfermedad epitelial causada por herpes simple. *Cuando se trata por vía tópica la queratitis vírica, hay un margen muy estrecho entre la actividad antivírica tópica terapéutica y el efecto tóxico en la córnea;* por tanto, se requiere una vigilancia muy estrecha de esos enfermos. La utilidad del *aciclovir* y los glucocorticoides administrados por vía oral en la enfermedad ocular corneal y externa de origen herpético se ha examinado en el Herpetic Eye Disease Study (Herpetic Eye Disease Study Group, 1997a, 1998). En la queratitis epitelial herpética está contraindicada la administración tópica de glucocorticoides, debido a la replicación vírica activa. En cambio, para la queratitis disciforme de origen herpético, que predominantemente se piensa que comprende una reacción inmunitaria mediada por células, los glucocorticoides tópicos apremian la recuperación (Wilhelmus *et al*., 1994). En la queratitis estromática recurrente de origen herpético, el tratamiento con aciclovir oral genera un claro beneficio en la disminución del riesgo de recidiva (Herpetic Eye Disease Study Group, 1998).

El *herpes zoster oftálmico* es una reactivación latente de una infección por el virus de varicela y zoster en la primera división del par craneal trigémino. Aciclovir, *valaciclovir* y *famciclovir*, en administración sistémica, son eficaces para disminuir la gravedad del herpes zoster oftálmico y sus complicaciones (Colin *et al*., 2000). A la fecha, la estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado preparados oftálmicos de aciclovir, aunque se cuenta con un ungüento oftálmico para uso en investigación.

La *retinitis vírica* puede originarse por virus del herpes simple, citomegalovirus (CMV), adenovirus y virus de varicela y zoster. Con el llamado tratamiento antirretrovírico muy activo ([*highly active antiretroviral therapy*, HAART]; *véase* cap. 50), la retinitis por CMV no parece avanzar cuando se suspende el tratamiento específico contra CMV, pero algunos pacientes presentan uveítis durante la recuperación, de origen inmunitario (Jacobson *et al*., 2000; Whitcup, 2000). El tratamiento suele consistir en la administración parenteral de antivíricos a largo plazo. La administración intravítrea de ganciclovir ha resultado ser un sustitutivo eficaz de la vía sistémica (Sanborn *et al*., 1992). La necrosis aguda de la retina y la necrosis retiniana progresiva externa, con mayor frecuencia causadas por el virus de varicela y zoster, pueden tratarse con diversas combinaciones de medicamentos antivíricos orales, por inyección intravenosa o intravítrea, o por implante intravítreo (Roig-Melo *et al*., 2001).

Antimicóticos. ***Consideraciones generales.*** La única preparación antimicótica oftálmica disponible en la actualidad es un polieno, la *natamicina* (NATACYN), que tiene la estructura siguiente:



NATAMICINA

Otros antimicóticos pueden prepararse de manera especial para las vías de administración tópica, subconjuntival o intravítrea (cuadro 63-6). En el capítulo 48 se presentan las propiedades farmacológicas de los antimicóticos disponibles y sus estructuras.

Aplicaciones terapéuticas. Al igual que con las micosis sistémicas, la incidencia de micosis oftálmicas ha aumentado al incrementarse el número de hospedadores con alteraciones inmunitarias. Las indicaciones oftálmicas para los antimicóticos son queratitis micótica, escleritis, endoftalmitis, mucormicosis y canaliculitis. Los principales factores de riesgo de queratitis micótica son traumatismo, enfermedad crónica de la superficie ocular e inmunosupresión (incluyendo el uso de esteroides tópicos). Cuando se sospecha una infección micótica, se obtienen muestras de los tejidos afectados, para frotis, cultivo y análisis de sensibilidad, y la información se utiliza para elegir el medicamento.

Fármacos contra protozoarios. ***Consideraciones generales.*** Las infecciones parasitarias que afectan los ojos por lo general se manifiestan por una forma de *uveítis*, proceso inflamatorio de los segmentos anterior o posterior, y con menor frecuencia por conjuntivitis, queratitis y retinitis.

Aplicaciones terapéuticas. En Estados Unidos, las infecciones por protozoarios que se encuentran con mayor frecuencia son causadas por especies de *Acanthamoeba* y por *Toxoplasma gondii*. En usuarios de lentes de contacto que presentan queratitis, debe sospecharse fuertemente la presencia de *Acanthamoeba* (McCulley *et al*., 2000). Otros factores de riesgo de queratitis por *Acanthamoeba* son la higiene deficiente de lentes de contacto, uso de lentes de contacto en piscinas o tinas con agua caliente y el traumatismo ocular. El

Cuadro 63-6

*Fármacos antimicóticos para uso oftálmico**

CLASE Y AGENTES	MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES PARA USO
Polienos		
Anfotericina B	0.1-0.5% (típicamente 0.15%) solución tópica	Queratitis y endoftalmitis por levadura y micótica
	0.8-1 mg subconjuntival	Endoftalmitis por levadura y micótica
	5 μg inyección intravítrea, intravenosa	Endoftalmitis por levadura y micótica Endoftalmitis por levadura y micótica
Natamicina	5%, suspensión tópica	Blefaritis, conjuntivitis, queratitis por levadura y micótica
Imidazoles		
Fluconazol	oral, intravenoso	Queratitis y endoftalmitis por levadura
Itraconazol	oral	Queratitis y endoftalmitis por levadura y micótica
Cetoconazol	oral	Queratitis y endoftalmitis por levadura
Miconazol	1%, solución tópica	Queratitis por levadura y micótica
	5-10 mg subconjuntival	Endoftalmitis por levadura y micótica
	10 μg, inyección intravítrea	Endoftalmitis por levadura y micótica

*Para uso oftálmico se comercializa solamente la natamicina (NATACYN). Los otros medicamentos antimicóticos pueden formularse según el método específico de administración. Para información más amplia sobre las dosis, se remite al lector al *Physicians' Desk Reference for Ophtalmology.* Se encontrará una exposición más extensa de estos antimicóticos en el capítulo 48.

tratamiento suele consistir en una combinación de antibióticos tópicos, como *sulfato de polimixina B, zinc* de *bacitracina* y *sulfato de neomicina* (p. ej., NEOSPORIN), y a veces un imidazol (como *clotrimazol, miconazol* o *cetoconazol*). En el Reino Unido, las diamidinas aromáticas (como el *isetionato de propamidina* en forma acuosa y como ungüento tópico, BROLENE) se han utilizado con buenos resultados para tratar esta queratitis infecciosa relativamente resistente (Hargrave *et al*., 1999). En la queratitis por *Acanthamoeba* también se utiliza típicamente el medicamento antiséptico catiónico *biguanida de polihexametileno* (*polyhexamethylene biguanide*, PHMB) en forma de colirio, aunque no es un medicamento antiprotozoico aprobado por la FDA. En vez del PHMB puede utilizarse *clorhexidina* tópica. A menudo se utilizan itraconazol o cetoconazol por vía oral además de los medicamentos tópicos. Es posible que la resolución de la queratitis por *Acanthamoeba* requiera muchos meses de tratamiento.

La *toxoplasmosis* puede presentarse como una uveítis posterior (retinocoroiditis focal, papilitis, vitritis o retinitis) o, en ocasiones, como una uveítis anterior. El tratamiento está indicado cuando las lesiones inflamatorias afectan la mácula y ponen en riesgo la agudeza visual central. Se han recomendado varios regímenes con el uso concurrente de esteroides en administración sistémica: 1) *pirimetamina, sulfadiazina* y *ácido folínico (leucovorín);* 2) pirimetamina, sulfadiazina, *clindamicina* y ácido folínico; 3) sulfadiazina y clindamicina; 4) clindamicina, y 5) *trimetoprim-sulfametoxazol*, con clindamicina o sin ella.

En Estados Unidos son menos frecuentes otras infecciones oculares por protozoarios (como giardiosis, leishmaniosis y paludismo) y helmintos. En algunas infecciones parasitarias puede estar indicado el tratamiento farmacológico sistémico, además de vitrectomía.

En el ojo, las infecciones pueden ocurrir en una variedad de sitios, como córnea, esclerótica, vítreo y retina, y deberse a bacterias, virus, hongos y parásitos. El tratamiento se basa en la gravedad de la infección, su localización y la clase de agente infeccioso. Dentro de cada grupo de causas microbianas, se tratan diferentes microorganismos con distintos medicamentos. Las bacterias grampositivas responden a ciertos antibióticos y las gramnegativas a otros. Algunos microorganismos son muy sensibles a muchos antimicrobianos, en tanto que otros no. Algunos más fueron sensibles antes, pero se tornaron resistentes. Cada vez es más difícil la labor de adelantarse a la resistencia que se desarrolla rápidamente. Por fortuna, en oftalmología se han introducido en fecha reciente nuevas fluoroquinolonas tópicas de la última generación, que han ayudado, por lo menos temporalmente, a controlar el advenimiento de infecciones resistentes. Se están desarrollando fluoroquinolonas tópicas adicionales.

Si bien la selección de fármacos antivíricos tópicos es bastante limitada, en el último decenio se contó con dos nuevos fármacos antivíricos sistémicos. De igual forma, en el comercio sólo se cuenta con un medicamento antimicótico tópico, pero en los últimos años se han introducido múltiples fármacos sistémicos, varios de ellos nuevos. Es posible que sea factible modificar algunos de estos medicamentos sistémicos para uso tópico o incluso formularse para implantes intraoculares, con lo que han aumentado considerablemente las opciones para el tratamiento de muchas enfermedades oftálmicas infecciosas.

Aplicación oftálmica de fármacos que tienen efectos en el sistema nervioso autónomo

Consideraciones generales. Las propiedades farmacológicas sistémicas de estos compuestos se analizan de manera extensa en los capítulos 6 a 10. En el cuadro 63-7 se resumen los de uso oftalmológico que tienen efectos en el sistema nervioso autónomo, así como las respuestas (es decir, midriasis y cicloplejía) a antagonistas colinérgicos muscarínicos.

Aplicaciones terapéuticas. Los fármacos que tienen efectos en el sistema nervioso autónomo se usan de manera extensa con fines diagnósticos y quirúrgicos, así como para tratar glaucoma, uveítis y estrabismo.

Cuadro 63-7

*Fármacos de uso oftálmico que tienen efectos en el sistema nervioso autónomo**

CLASE DE FÁRMACO (NOMBRE COMERCIAL)	PRESENTACIÓN	INDICACIONES PARA USO	EFECTOS ADVERSOS OCULARES
Agonistas colinérgicos			
Acetilcolina (MIOCHOL-E)	Solución al 1%	Uso intraocular para miosis durante intervención quirúrgica	Edema corneal
Carbacol (MIOSTAT, ISOPTO CARBACHOL, otros)	Solución al 0.01-3%	Uso intraocular para miosis durante cirugía, glaucoma	Edema corneal, miosis, miopía inducida, decremento de la visión, dolor de cejas, desprendimiento de retina
Pilocarpina (AKARPINE, ISOPTO CARPINE, PILOCAR, PILAGAN, PILOPINEHS, PILOPTIC, PILOSTAT, otros)	Solución al 0.25-10%, gel al 4%	Glaucoma	Igual que para el carbacol
Anticolinesterásicos			
Fisostigmina (ESERINE)	Ungüento al 0.25%	Glaucoma, esotropía de acomodación, infestación de piojos y ácaros en las pestañas	Desprendimiento de retina, miosis, cataratas, glaucoma por bloqueo pupilar, quistes del iris, dolor de frente, estenosis del punto del sistema nasolagrimal
Ecotiofato (PHOSPHOLINE IODIDE)	Solución al 0.125%	Glaucoma, esotropía de acomodación	Igual que para la fisostigmina
Antagonistas muscarínicos			
Atropina (ATROPISOL, ATROPINE-CARE, ISOPTO ATROPINE)	Solución al 0.5-2%, ungüento al 1%	Retinoscopia cicloplejica, examen del fondo de ojo con dilatación, cicloplejía†	Fotosensibilidad, visión borrosa
Escopolamina (ISOPTO HYOSCINE)	Solución al 0.25%	Igual que para la atropina	Igual que para la atropina
Homatropina (ISOPTO HOMATROPINE)	Solución al 2 y 5%	Igual que para la atropina	Igual que para la atropina
Ciclopentolato (AK-PENTOLATE, CYCLOGYL, PENTOLAIR)	Solución al 0.5, 1 y 2%	Igual que para la atropina	Igual que para la atropina
Tropicamida (MYDRIACYL, TROPICACYL, OPTICYL)	Solución al 0.5 y 1%	Igual que para la atropina	Igual que para la atropina
Simpaticomiméticos			
Dipivefrina (PROPINE, AKPRO)	Solución al 0.1%	Glaucoma	Fotosensibilidad, hiperemia conjuntival, hipersensibilidad

(Continúa)

Cuadro 63-7

Fármacos de uso oftálmico que tienen efectos en el sistema nervioso autónomo (continuación)*

CLASE DE FÁRMACO (NOMBRE COMERCIAL)	PRESENTACIÓN	INDICACIONES PARA USO	EFECTOS ADVERSOS OCULARES
Adrenalina (EPINAL, EPIFRIN, GLAUCON)	Solución al 0.1, 0.5, 1 y 2%	Glaucoma	Igual que para la dipivefrina
Fenilefrina (AK-DILATE, MYDFRIN, NEO-SYNEPHRINE, otros)	Solución al 0.12, 2.5 y 10%	Midriasis	Igual que para la dipivefrina
Apraclonidina (IOPIDINE)	Solución al 0.5 y 1%	Glaucoma, profilaxia de un aumento repentino de la presión intraocular antes de uso de láser y después del mismo	Igual que para la dipivefrina
Brimonidina (ALPHAGAN, genérico)	Solución al 0.15 y 0.2%	Glaucoma	Igual que para la dipivefrina
Cocaína	Solución al 1-4%	Anestesia tópica, valoración de anisocoria (*véase* fig. 63-5)	
Hidroxianfetamina (PAREDRINE)	Solución al 1%	Valoración de anisocoria (*véase* fig. 63-5)	
Nafazolina (AK-CON, ALBALON, CLEAR EYES, NAPHCON, VASOCLEAR, VASOCON REGULAR, otros)	Solución al 0.012-0.1%	Descongestivo	Igual que para la dipivefrina
Tetrahidrozolina (COLLYRIUM FRESH, MURINE PLUS, VISINE MOISTURIZING, otros)	Solución al 0.05%	Descongestivo	Igual que para la dipivefrina
Antagonistas adrenérgicos α y β			
Dapiprazol (*α*) (REV-EYES)	Solución al 0.5%	Reversión de midriasis	Hiperemia conjuntival
Betaxolol (selectivo β_1) (BETOPTIC-S)	Suspensión al 0.25	Glaucoma	
Carteolol (*β*) (OCUPRESS)	Solución al 1%	Glaucoma	
Levobunolol (*β*) (BETAGAN, AKBETA)	Solución al 0.25 y 0.5%	Glaucoma	
Metipranolol (*β*) (OPTIPRANOLOL)	Solución al 0.3%	Glaucoma	
Timolol (*β*) (TIMOPTIC, TIMOPTIC XE, BETIMOL, genérico)	Solución y gel al 0.25 y 0.5%	Glaucoma	

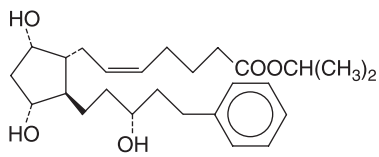
*En el *Physicians' Desk Reference for Ophthalmology* aparecen indicaciones específicas e información acerca de la posología. †La midriasis y la cicloplejía, o parálisis de la acomodación del ojo humano, ocurren después de administrar una gota de atropina al 1%, escopolamina al 0.5%, homatropina al 1%, ciclopentolato al 0.5 o 1%, y tropicamida al 0.5 o 1%. La recuperación luego de midriasis se define por el regreso al tamaño pupilar basal hasta dentro de 1 mm. La recuperación de la cicloplejía se define por el regreso hasta dentro de dos dioptrías de la potencia de acomodación basal. El efecto midriático máximo de la homatropina se logra con una solución al 5%, pero la cicloplejía puede ser incompleta. La cicloplejía máxima con tropicamida puede alcanzarse con una solución al 1%. Los tiempos correspondientes a la aparición de midriasis máxima y a la recuperación son: con *atropina*, 30 a 40 min y siete a 10 días; con *escopolamina*, 20 a 130 min y tres a siete días; con homatropina, 40 a 60 min y uno a tres días; con *ciclopentolato*, 30 a 60 min y un día; con *tropicamida*, 20 a 40 min y 6 h. Los tiempos correspondientes a la aparición de cicloplejía máxima y a la recuperación son: con *atropina*, 60 a 180 min y seis a 12 días; con *escopolamina*, 30 a 60 min y tres a siete días; con *homatropina*, 30 a 60 min y uno a tres días; con *ciclopentolato*, 25 a 75 min y 6 h a un día; con *tropicamida*, 30 min y 6 horas.

Glaucoma. En Estados Unidos el glaucoma es la segunda causa principal de ceguera entre los habitantes de ascendencia africana (afroestadounidenses), la tercera más importante en los de origen caucásico y la principal en los de ascendencia hispanoamericana (Congdon *et al*., 2004). Los afroestadounidenses tienen una prevalencia ajustada por edad tres veces mayor de glaucoma que los caucásicos (Friedman *et al*., 2004). El glaucoma, que se caracteriza por un progresivo acopamiento del nervio óptico y pérdida del campo visual es la causa de ceguera bilateral en 90 000 estadounidenses (50% de ellos de ascendencia africana o hispanoamericana) (Congdon *et al*., 2004) y alrededor de 2.2 millones padecen la enfermedad (1.86% de la población mayor de 40 años). Se calcula que la cifra aumentará 50% hacia el año 2020 (Friedman *et al*., 2004). Los factores de riesgo relacionados con el daño glaucomatoso del nervio son aumento de la presión intraocular (*intraocular pressure*, IOP), antecedente familiar positivo de glaucoma, ascendencia afroestadounidense y, posiblemente, miopía e hipertensión. En una sección anterior del presente capítulo se comentó la producción y regulación del humor acuoso. En otros tiempos se consideraba anormal una presión intraocular mayor de 21. Sin embargo, no es un concepto apropiado, ya que la presión intraocular no es un indicador preciso de enfermedad. No obstante, la presión intraocular alta es un factor de riesgo de glaucoma. En varios estudios clínicos aleatorizados con grupo testigo se estableció que la disminución de la presión intraocular puede retardar el daño glaucomatoso del nervio o el campo (Fluorouracil Filtering Surgery Study Group, 1996; AGIS Investigators, 2000; Heijl *et al*., 2002). Aunque presiones intraoculares notablemente altas (p. ej., mayores de 30 mmHg) suelen causar daño del nervio óptico, en algunos pacientes este último parece tolerar presiones intraoculares entre 25 y 30 mmHg. Estos enfermos se denominan *hipertensos oculares*. En un reciente estudio clínico multicéntrico prospectivo se encontró que la disminución profiláctica médica de la presión intraocular redujo el riesgo de avance a glaucoma desde casi 10 hasta 5% (Kass *et al*., 2002). Otros pacientes tienen daño glaucomatoso progresivo del nervio óptico a pesar de presentar presiones intraoculares dentro del margen normal; esta forma de la enfermedad se llama también glaucoma de *tensión normal* o de *tensión baja*. Una disminución de 30% de la presión intraocular reduce el avance de la enfermedad desde 35% hasta casi 10%, incluso en pacientes con glaucoma de tensión normal (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998a; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998b). A pesar de pruebas abrumadoras acerca de la utilidad del tratamiento para reducir la presión intraocular, hasta ahora no se comprenden los procesos fisiopatológicos relacionados con el daño glaucomatoso del nervio óptico y la relación con la dinámica del humor acuoso.

Las farmacoterapias actuales se dirigen a disminuir la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar e incrementar el flujo de salida a través de la red trabecular y las vías uveoesclerales. No existe consenso sobre la mejor técnica para disminuir la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma. En la actualidad, un estudio clínico patrocinado por el National Eye Institute, el Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), está encaminado a establecer si para preservar la función visual y la calidad de vida es mejor tratar a los pacientes con diagnóstico reciente de glaucoma de ángulo abierto mediante cirugía de filtración o con medicamentos. Los resultados iniciales no muestran diferencias en el ritmo de avance de la enfermedad entre los dos grupos de tratamiento a los cinco años (Lichter *et al*., 2001), pero el estudio se encuentra en curso.

Aparte del estudio CIGTS, una conducta médica gradual depende de la salud, edad y estado ocular del paciente. En el tratamiento del enfermo prevalecen ciertos principios generales: 1) el asma y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un componente broncoespástico son contraindicaciones relativas para el uso de antagonistas del receptor adrenérgico β debido al riesgo de efectos secundarios importantes por absorción sistémica *a través del* sistema nasolagrimal; 2) por razones similares, algunas arritmias cardíacas (es decir, bradicardia y bloqueo cardíaco) también contraindican relativamente los antagonistas adrenérgicos β; 3) en ocasiones, un antecedente de nefrolitiasis, o cálculos renales, es una contraindicación para inhibidores de la anhidrasa carbónica; 4) los pacientes jóvenes no suelen tolerar el tratamiento miótico secundario al borramiento visual por la miopía inducida; 5) en pacientes "fáquicos" (es decir, enfermos que conservan su cristalino), son preferibles los fármacos mióticos directos a los inhibidores de la colinesterasa ya que los últimos pueden promover la formación de cataratas, y 6) en pacientes con un riesgo mayor de desprendimiento retiniano es necesario utilizar los mióticos con cautela, ya que se piensa que promueven desgarros de la retina en personas susceptibles; estos desgarros se atribuyen a la alteración de fuerzas en la base del vítreo originada por la contracción del cuerpo ciliar inducida por el medicamento.

El objetivo es prevenir el daño glaucomatoso progresivo del nervio óptico con mínimo riesgo y efectos secundarios por el tratamiento tópico o sistémico. Si se consideran estos principios generales, podrá iniciarse una conducta médica gradual con un análogo de la prostaglandina en administración tópica. Debido a su administración una vez al día, su baja incidencia de efectos secundarios sistémicos y su potente efecto de disminuir la presión intraocular, los análogos de la prostaglandina sustituyeron en gran parte a los antagonistas del receptor adrenérgico β como tratamiento médico de primera línea para el glaucoma. Entre los análogos de la prostaglandina están latanoprost (XALATAN), *travoprost* (TRAVATAN), *bimatoprost* (LUMIGAN) y *unoprostona* (RESCULA). A continuación se muestra la estructura química del latanoprost.



LATANOPROST

Se encontró que la prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ disminuye la IOP pero conlleva efectos secundarios locales intolerables. Las modificaciones de la estructura química de $PGF_{2\alpha}$ proporcionaron varios análogos con un perfil de efectos secundarios más aceptables. Al parecer, en primates humanos y no humanos los análogos de $PGF_{2\alpha}$ disminuyen la presión intraocular facilitando el eflujo acuoso por la vía de salida uveoescleral accesoria. Aún no se aclara el mecanismo por el que esto ocurre. La $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos (profármacos que se hidrolizan en $PGF_{2\alpha}$) se unen a receptores FP que se enlazan a G_{q11} y con ello a la vía fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC)-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*, IP_3)-Ca^{2+}. Esta vía es activa en células de músculo ciliar humano aisladas. Otras células del ojo también pueden expresar receptores FP.

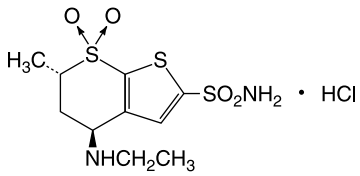
Las teorías que intentan explicar la disminución de la IOP por la $PGF_{2\alpha}$ varían desde una alteración de la tensión del músculo ciliar hasta efectos en las células de la red trabecular para la liberación de metaloproteasas de matriz y la digestión de materiales de la matriz extracelular que pueden obstruir las vías de eflujo. Asimismo, después del tratamiento con $PGF_{2\alpha}$ se ha observado menos proteína miocilina, en el músculo liso de monos (Lindsey *et al*., 2001).

En la actualidad, los antagonistas del receptor β son el siguiente tratamiento médico tópico más frecuente. Hay dos clases de bloqueadores β tópicos. Entre los no selectivos, que se unen tanto a receptores β_1 como β_2, están el *maleato* y el *hemihidrato de timolol*, el *levobunolol*, el *metipranolol* y el *carteolol*. Existe un antagonista selectivo β_1, el *betaxolol*, disponible para uso oftálmico, pero es menos eficaz que los bloqueadores β no selectivos, ya que los receptores β del ojo son en gran parte del subtipo β_2. Sin embargo, debido a que los receptores β_1 se encuentran preferentemente en el corazón, en tanto que los β_2 ocurren en los pulmones, es menos probable que el betaxolol cause dificultades respiratorias. En el ojo, los tejidos blanco son el epitelio del cuerpo ciliar y vasos sanguíneos, en tanto que los receptores β_2 constituyen 75 a 90% de la población total. No se conoce con certeza la forma en que el bloqueo β disminuye la producción acuosa y reduce la presión intraocular (IOP). Al parecer, se activa la producción de humor acuoso por un una vía monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)-proteincinasa A (*protein kinase A*, PKA) mediada por receptor β; el bloqueo β amortigua la actividad adrenérgica de esta vía previniendo la estimulación del receptor β por catecolaminas y disminuyendo, en consecuencia, el cAMP intracelular. Otra hipótesis es que los bloqueadores β disminuyen el flujo sanguíneo ocular, lo que reduce la ultrafiltración que causa la producción acuosa (Juzych y Zimmerman, 1997).

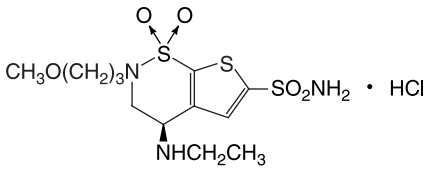
Cuando existen contraindicaciones médicas para el uso de análogos de la prostaglandina, o antagonistas del receptor β, pueden utilizarse como terapéutica de primera línea otros medicamentos; por ejemplo, un agonista del receptor adrenérgico α_2 o un inhibidor de la anhidrasa carbónica tópico. Los agonistas adrenérgicos α_2 mejoran el perfil farmacológico del fármaco simpaticomimético no selectivo adrenalina y su derivado, dipivefrina (PROPINE). La adrenalina estimula receptores adrenérgicos α y β. Al parecer, reduce la IOP mejorando las vías de flujo de salida convencionales (*a través de* un mecanismo del receptor β_2) y del flujo uveoescleral (tal vez por producción de prostaglandina) del ojo. Aunque la adrenalina resulta eficaz, se tolera mal principalmente por irritación e hiperemia locales. La dipivefrina es un profármaco de la adrenalina que se convierte en esta última por esterasas de la córnea. Se tolera mucho mejor, pero aún así tiende a causar efectos secundarios parecidos a la adrenalina (Fang y Kass, 1997). El agonista α_2 *clonidina* resulta eficaz para disminuir la IOP, pero también cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y causa hipotensión sistémica; por esa razón ya no se utiliza contra el glaucoma. En cambio, la *apraclonidina* (IOPIDINE) es un agonista adrenérgico α_2 relativamente selectivo que se ioniza altamente a un pH fisiológico y, por tanto, no cruza la barrera hematoencefálica. La *brimonidina* (ALPHAGAN, otros) también es un agonista adrenérgico α_2 selectivo, pero es lipofílica y permite con facilidad la penetración corneal. Tanto la apraclonidina como la brimonidina disminuyen la producción acuosa y pueden mejorar cierto flujo de salida uveoescleral. Al parecer, ambas se unen a receptores α_2 pre y postsinápticos. Mediante la unión a receptores presinápticos, el medicamento disminuye la cantidad de neurotransmisor que se libera por estimulación neural simpática y por ello disminuye la presión intraocular (IOP). Estos fármacos, al unirse a receptores α_2 postsinápticos, estimulan la vía G_1 al reducir la producción celular de AMP cíclico y disminuir así la producción de humor acuoso (Juzych *et al*., 1997).

El desarrollo de un inhibidor de la anhidrasa carbónica tópico requirió muchos años pero fue un acontecimiento importante por el perfil bajo de efectos secundarios de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (*carbonic anhydrase inhibitors*, CAI). La *dorzolamida* (TRUSOPT) y la *brinzolamida* (AZOPT) tienen el efecto de inhibir la anhidrasa carbónica (isoenzima II), que se encuentra en el epitelio del cuerpo ciliar. Con ello disminuye la formación de iones bicarbonato, que reduce el transporte de líquidos y, con ello, la presión intraocular (IOP) (Sharir, 1997).

Es posible utilizar cualquiera de estas cuatro clases de medicamentos como agente terapéutico complementario, de segunda o tercera línea. De hecho, en un medicamento se ha combinado el antagonista del receptor β timolol con el inhibidor de la anhidrasa carbónica dorzolamida (*véase* estructura enseguida), en un medicamento simple (COSOPT).



DORZOLAMIDA



BRINZOLAMIDA

Estas combinaciones disminuyen la cantidad de gotas necesarias y pueden mejorar la adaptabilidad. Se encuentran en desarrollo otros productos combinados que incluyen análogos de la prostaglandina y bloqueadores β.

Históricamente, los fármacos mióticos tópicos son medicamentos importantes en el glaucoma, pero en la actualidad se utilizan con menos frecuencia. Los mióticos disminuyen la IOP porque causan contracción del músculo ciliar por inducción muscarínica, que facilita el eflujo acuoso. No afectan la producción de líquido. Se han desarrollado múltiples fármacos mióticos. La pilocarpina y el *carbacol* son colinomiméticos que estimulan receptores muscarínicos. El *ecotiofato* (PHOSPHOLINE IODIDE) es un inhibidor organofosforado de la acetilcolinesterasa; es relativamente estable en solución acuosa y debido a su estructura de amonio cuaternario tiene una carga positiva y se absorbe mal. La utilidad de estos medicamentos disminuye por sus múltiples efectos secundarios y la necesidad de utilizarlos tres a cuatro veces al día (Kaufman y Gabelt, 1997).

Cuando el tratamiento tópico combinado no produce la presión intraocular deseada o no detiene el daño glaucomatoso del nervio óptico, entonces una opción médica final es la terapéutica sistémica con inhibidores de la anhidrasa carbónica antes de recurrir a un tratamiento quirúrgico con láser o incisional. El preparado oral que mejor se tolera es la *acetazolamida* en cápsulas de liberación sostenida (*véase* cap. 28), seguida de la *metazolamida*. Los que se toleran menos son los comprimidos de acetazolamida.

Toxicidad farmacológica en el tratamiento del glaucoma. El espasmo del cuerpo ciliar es un efecto colinérgico muscarínico que puede ocasionar miopatía inducida y modificaciones de la refracción a causa de contracción del iris y del cuerpo ciliar, a medida que el efecto del medicamento disminuye y aumenta entre las dosis. Pueden sobrevenir cefalalgias por la contracción del iris y el cuerpo ciliar. Los compuestos relacionados con adrenalina, eficaces para reducir la presión intraocular, pueden causar un fenómeno de rebote, con vasoconstricción y vasodilatación que originan enrojecimiento ocular (ojo rojo). Suelen producir alergias oculares y cutáneas la adrenalina en aplicación tópica, las pre-

sentaciones de profármacos relacionadas, así como la apraclonidina y la brimonidina. La brimonidina se utiliza con mayor frecuencia, por su menor tendencia a causar alergia ocular. Estos fármacos, que pueden causar depresión del sistema nervioso central (SNC) y apnea en recién nacidos, están contraindicados en niños menores de dos años de edad.

La absorción sistémica de los fármacos relacionados con adrenalina y de los antagonistas adrenérgicos β puede generar todos los efectos adversos que se encuentran con la administración sistémica directa. El uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica puede generar problemas importantes en algunos enfermos, como malestar general, fatiga, depresión, parestesias y nefrolitiasis; los CAI por vía tópica pueden reducir estos efectos secundarios relativamente frecuentes. Esas estrategias médicas para tratar el glaucoma ayudan a retardar el avance de esta enfermedad; de cualquier manera, hay el riesgo de efectos adversos vinculados con el tratamiento, y es necesario reconocer los efectos de la terapéutica en la calidad de vida.

Uveítis. En la inflamación de la úvea, o uveítis, que depende de causas infecciosas y de otros tipos, resulta esencial el tratamiento médico de la causa subyacente (cuando se conoce), además del uso de la aplicación tópica. Con frecuencia se utiliza *ciclopentolato*, o a veces un antimuscarínico de acción aún más prolongada, como atropina, *escopolamina* y *homatropina*, para prevenir la formación de sinequias posteriores entre el cristalino y el margen del iris, así como para aliviar el espasmo del músculo ciliar, del cual depende gran parte del dolor relacionado con la uveítis anterior. Cuando ya se han formado sinequias posteriores, puede usarse un agonista adrenérgico α para romperlas al aumentar la dilatación pupilar. Para este propósito se cuenta con una solución que contiene 0.3% de escopolamina combinada con 10% de *fenilefrina*. Los esteroides tópicos suelen ser apropiados para disminuir la inflamación, pero en ocasiones deben complementarse con esteroides sistémicos.

Estrabismo. El *estrabismo*, o alineación ocular anómala, tiene múltiples causas y puede ocurrir a cualquier edad. Además de producir *diplopía* (visión doble) en niños, el estrabismo puede ocasionar *ambliopía* (visión reducida). Entre los esfuerzos no quirúrgicos para tratar la ambliopía están la terapéutica oclusora, la ortóptica, dispositivos ópticos y agentes farmacológicos. Un ojo con *hiperopía*, o visión lejana, debe acomodar para enfocar imágenes distantes. En algunos niños hiperópicos, la respuesta de acomodación y convergencia sincinética origina convergencia excesiva y *esotropía* manifiesta (ojo vuelto hacia adentro). El cerebro rechaza la diplopía y suprime la imagen del ojo desviado. Si no se restablece la visión apropiada alrededor de los siete años de edad, el cerebro nunca aprende a procesar la información visual de ese ojo. El resultado es que el ojo parece estructuralmente normal pero no desarrolla una agudeza visual normal y en consecuencia es ambliópico. Desafortunadamente, se trata de una causa muy frecuente de incapacidad visual. En estos casos, la instilación de atropina (1%) en el ojo con visión preferente produce cicloplejía e incapacidad de ese ojo para acomodar y, en consecuencia, obliga al niño a utilizar el ojo ambliópico (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2003). También se ha utilizado yoduro de ecotiofato en casos de estrabismo de acomodación. Ésta impulsa el reflejo de acercamiento, la tríada de miosis, acomodación y convergencia. Un inhibidor reversible de la colinesterasa, como el ecotiofato, causa miosis y un cambio de la forma del cristalino por acomodación; por tanto, reduce el impulso de esta última para iniciar el reflejo de acercamiento, y habrá menos convergencia.

Intervención quirúrgica y propósitos diagnósticos. Para ciertos procedimientos quirúrgicos, y para el examen clínico del fondo de ojo, es deseable aumentar al máximo la visión de la retina y el cristalino. Con este propósito se utilizan a menudo antagonistas colinérgicos muscarínicos y agonistas adrenérgicos α, solos o en combinación (cuadro 63-7).

Durante el transoperatorio hay circunstancias en que se prefiere la miosis, y se cuenta con dos agonistas colinérgicos para uso intraocular: *acetilcolina* y carbacol. Los pacientes con miastenia grave pueden acudir al oftalmólogo por molestias de doble visión (diplopía) o caída de párpado (ptosis); la *prueba con edrofonio* es útil en el diagnóstico de esos enfermos (*véase* cap. 8).

Uso de inmunorreguladores para tratamiento oftálmico

Glucocorticoides. Tienen importancia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias; sus propiedades químicas y farmacológicas se describen en el capítulo 59.

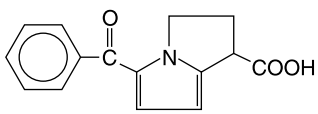
Usos terapéuticos. En la actualidad, los glucocorticoides que se formulan para administración tópica ocular son *dexametasona* (DECADRON, otros), *prednisolona* (PRED FORTE, otros), *fluorometalona* (FML, otros), *loteprednol* (ALREX, LOTEMAX), *medrisona* (HMS) y *rimexolona* (VEXOL). Debido a sus efectos antiinflamatorios, los corticosteroides tópicos se utilizan en el tratamiento de alergias oculares importantes, uveítis anterior, enfermedades inflamatorias externas del ojo asociadas con algunas infecciones y penfigoide cicatrizal ocular, y en la inflamación posoperatoria consecutiva a la cirugía de refracción, corneal e intraocular. Después de la cirugía de filtración en el glaucoma, los esteroides tópicos pueden retardar el cierre de la herida, al disminuir la infiltración de fibroblastos, y con ello reducir la posible formación de cicatriz en el sitio quirúrgico (Araujo *et al.*, 1995). Se administran comúnmente esteroides por vía sistémica y mediante inyección subtenoniana (por debajo de la cápsula de Tenon) para el tratamiento de la uveítis posterior. En la actualidad se está utilizando la inyección intravítrea de esteroides para tratar varios padecimientos de la retina, entre ellos la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y edema macular cistoide. El tratamiento preferente de la neuritis óptica incluye esteroides parenterales, seguidos de dosis orales que se disminuyen gradualmente (Kaufman *et al.*, 2000; Trobe *et al.*, 1999).

Toxicidad de los esteroides. Las gotas, píldoras y cremas de esteroides conllevan problemas oculares, igual que los esteroides intravítreos e intravenosos. Las complicaciones oculares incluyen desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores, infecciones secundarias (*véase* cap. 59) y glaucoma

de ángulo abierto secundario (Becker y Mills, 1963). En presencia de antecedentes familiares de glaucoma, hay aumento importante del riesgo potencial de aparición de glaucoma secundario. En ausencia de antecedentes familiares de glaucoma de ángulo abierto, sólo alrededor de 5% de los individuos normales muestra respuesta a esteroides en administración tópica o sistémica a largo plazo, con un incremento notorio de la presión intraocular. Sin embargo, cuando hay antecedente familiar, es posible que los esteroides induzcan aumentos moderados a notables de la presión intraocular hasta en 90% de los enfermos. No se entiende por completo la fisiopatología del glaucoma inducido por esteroides, pero hay indicios de que participa el gen *GLCIA* (Stone *et al*., 1997). Típicamente, el aumento de la presión intraocular inducido por esteroides es reversible una vez que cesa la administración de dichos fármacos. Sin embargo, el aumento de la presión relacionado con los esteroides intraoculares subtenonianos puede persistir durante meses y requerir medicación contra el glaucoma o incluso cirugía de filtración. Los esteroides tópicos más recientes, denominados "esteroides suaves" (p. ej., loteprednol) se desarrollaron con el fin de reducir, pero no eliminar, el riesgo de aumento de la presión intraocular.

Antiinflamatorios no esteroideo (NSAID). ***Consideraciones generales.*** El tratamiento de la inflamación con agentes no esteroideos se comenta en el capítulo 26. Los NSAID se están aplicando en el tratamiento de enfermedad ocular.

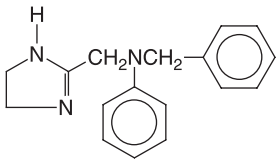
Usos terapéuticos. Hasta el momento se han aprobado cinco NSAID tópicos para uso oftálmico: *diclofenaco* (VOLTAREN), *flurbiprofén* (OCUFEN), *cetorolaco* (ACULAR), bromfenaco (XIBROM) y nepafenaco (NEVANAC). El diclofenaco y el flurbiprofén se analizan en el capítulo 26; a continuación se muestra la estructura química del cetorolaco, un derivado pirrolo-pirrol:



CETOROLACO

El flurbiprofén se utiliza para contrarrestar la miosis transoperatoria indeseable durante la cirugía de cataratas. El cetorolaco se usa para tratar la conjuntivitis alérgica estacional. Diclofenaco, bromfenaco y mepafenaco son empleados contra la inflamación posoperatoria; el nepafenaco puede usarse contra el dolor después de cirugía de cataratas. Cetorolaco (Weisz *et al*., 1999) y diclofenaco son eficaces en el tratamiento del edema macular cistoide que ocurre después de la operación de cataratas. En pacientes que se tratan con análogos de la prostaglandina (por ej., latanoprost o bimatoprost), el cetorolaco y el diclofenaco suelen disminuir la inflamación posoperatoria. También son útiles para reducir el dolor después de cirugía corneal de refracción. Los NSAID tópicos se han acompañado en ocasiones de fusiones y perforaciones corneales estériles, en especial en pacientes de mayor edad con una afección oftálmica superficial, como el síndrome de sequedad ocular.

Antihistamínicos y estabilizadores de las células cebadas. La *feniramina* (*véase* cap. 24) y la *antazolina*, ambos antagonistas de los receptores H_1, están preparadas en combinación con la *nafazolina*, un vasoconstrictor, para el alivio de la conjuntivitis de origen alérgico. La estructura química de la antazolina es:



ANTAZOLINA

Los antihistamínicos tópicos incluyen *difumarato de emedastina* (EMADINE) y *clorhidrato de levocabastina* (LIVOSTIN).

Se encontró que el *cromoglicato disódico* (CROLOM), que previene la liberación de histamina y otros autacoides de células cebadas (*véase* cap. 27), tiene un uso limitado en el tratamiento de la conjuntivitis de posible mediación alérgica, como la conjuntivitis vernal. Existen también para uso oftálmico la *lodoxamida trometamina* (ALOMIDE) y la *pemirolast* (ALAMAST), estabilizadores de las células cebadas. El *nedocromilo* (ALOCRIL) también es un estabilizador de células cebadas principalmente con ciertas propiedades antihistamínicas. El *clorhidrato de olopatadina* (PATANOL), el *fumarato de cetotifén* (ZADITOR) y la *azelastina* (OPTIVAR) son antagonistas H_1 con propiedades estabilizadoras de las células cebadas. La *epinastina* (ELESTAT) antagoniza a los receptores H_1 y H_2 y muestra actividad estabilizadora de células cebadas.

Inmunosupresores y antimitóticos. ***Consideraciones generales.*** La principal aplicación de estos tipos de medicamentos en oftalmología se refiere al uso de 5-fluorouracilo y mitomicina C en intervenciones quirúrgicas corneales y de corrección del glaucoma. También se ha usado ocasionalmente interferón alfa-2b. Ciertas enfermedades sistémicas con manifestaciones oculares graves que ponen en riesgo la visión, como la enfermedad de Behçet, la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide y el síndrome de Reiter, requieren inmunosupresión sistémica (*véase* cap. 52).

Usos terapéuticos. En la cirugía del glaucoma, tanto el fluorouracilo como la mitomicina (MUTAMYCIN), que también son medicamentos antineoplásicos (*véase* cap. 51), mejoran el éxito de la cirugía de filtración, al limitar el proceso posoperatorio de cicatrización. La mitomicina se utiliza en el transoperatorio, en aplicación subconjuntival única en el sitio de la trabeculectomía. Debe tenerse mucho cuidado para evitar la penetración intraocular, ya que la mitomicina es extremadamente tóxica para las estructuras intraoculares. Puede usarse fluorouracilo en el transoperatorio en el sitio de la

trabeculectomía, subconjuntivalmente durante el curso posoperatorio, o ambos (Fluorouracil Filtering Surgery Study Group, 1989). Aunque los dos medicamentos tienen el efecto de limitar el proceso de cicatrización, en ocasiones ello puede dar por resultado un tejido vascular delgado, isquémico, propenso a romperse. Los escapes resultantes suelen causar hipotonía (presión intraocular baja) y mayor riesgo de infección.

En cirugía corneal se ha utilizado la mitomicina en aplicación tópica después de haber extirpado un pterigión, una membrana fibrovascular que suele crecer hacia la córnea. Puede utilizarse mitomicina con el fin de reducir el riesgo de formación de cicatriz después de ciertos procedimientos para la eliminación de opacidades corneales y, asimismo, profilácticamente para prevenir una cicatrización corneal después de la ablación superficial con láser de excímeros (queratectomía fotorrefractiva o fototerapéutica). La mitomicina se utiliza también para el tratamiento de ciertos tumores conjuntivales y corneales. Se ha utilizado interferón alfa-2b en la terapéutica del papiloma conjuntival y en ciertos tumores de la conjuntiva. Aunque el uso de mitomicina tanto en cirugía corneal como en operaciones de filtración en el glaucoma aumenta el éxito de estos procedimientos quirúrgicos, se aconseja cautela, dada la posibilidad de complicaciones oculares tardías importantes (Rubinfeld *et al*., 1992; Hardten y Samuelson, 1999).

Fármacos inmunomoduladores. Está aprobada la *ciclosporina* (RESTASIS) en administración tópica para el tratamiento de la sequedad ocular crónica aunada a inflamación. La ciclosporina es un medicamento inmunomodulador que inhibe la activación de las células T. El uso de ciclosporina conlleva una disminución de marcadores inflamatorios en la glándula lagrimal, mayor producción de lágrimas y mejor visión y comodidad (Sall *et al*., 2000).

Fármacos y agentes biológicos utilizados en cirugía oftálmica

Coadyuvantes en intervención quirúrgica del segmento anterior. Las sustancias *viscoelásticas* ayudan en la intervención quirúrgica ocular al conservar espacios, mover tejido y proteger superficies. Esas sustancias se preparan con hialuronato, sulfato de condroitina o hidroxipropilmetilcelulosa, y tienen en común las siguientes características físicas importantes: viscosidad, flujo de corte, elasticidad, cohesividad y posibilidad de colocación de una cubierta. En varios agentes viscoelásticos destacan características que en general se clasifican como dispersivas o cohesivas. Se usan de manera casi exclusiva en intervenciones quirúrgicas del segmento anterior. Las complicaciones relacionadas con las sustancias viscoelásticas se vinculan con aumento transitorio de la presión intraocular después del procedimiento quirúrgico.

Goma oftálmica. Si bien la FDA aún no aprueba el adhesivo de tejidos cianoacrilato (ISODENT, DERMABOND, HISTOACRYL) para uso oftálmico, se utiliza ampliamente en el tratamiento de ulceraciones y perforaciones corneales. Se aplica en forma líquida y al polimerizar forma un tapón sólido.

Cada vez se utiliza más la goma de fibrinógeno (TISSEEL) en la superficie ocular, a fin de fijar tejidos como conjuntiva, membrana amniótica e injertos corneales laminares. La FDA ha aprobado su uso en cirugía cardíaca y gastrointestinal, pero no en la oftálmica.

Queratopatía corneal en banda. El *edetato disódico* (EDTA disódico, ENDRATE) es un fármaco quelante que puede utilizarse para eliminar una queratopatía en banda (es decir, un depósito de calcio a nivel de la membrana de Bowman en la córnea). Después de extirpar el epitelio corneal suprayacente, se aplica tópicamente para quelar los depósitos de calcio de la córnea.

Gases en el segmento anterior. Desde hace mucho tiempo se utilizan los gases hexafluoruro de azufre (*sulfur hexafluoride*, SF_6) y perfluoropropano como sustitutivos del vítreo durante la cirugía de la retina. En el segmento anterior se emplean en concentraciones no expansibles para el tratamiento de desprendimientos de Descemet, típicamente después de la cirugía de cataratas. Estos desprendimientos pueden causar edema corneal leve a grave. Se inyecta el gas en la cámara anterior con el fin de empujar la membrana de Descemet contra el estroma, donde, idealmente, vuelve a fijarse y elimina el edema corneal.

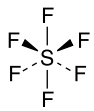
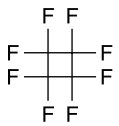
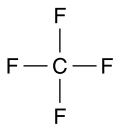
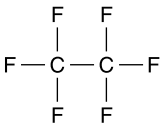
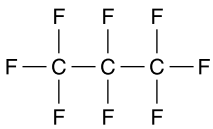
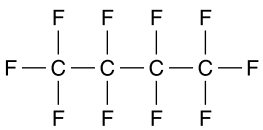
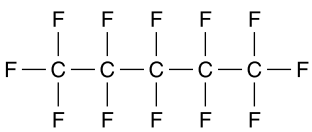
Sustitutivos del humor vítreo. El uso primario de estos sustitutivos es la refijación de la retina después de vitrectomía y procedimientos de exfoliación de membrana para vitreorretinopatía proliferativa complicada, y tracción de desprendimientos de retina. Pueden seleccionarse varios compuestos, entre ellos gases, líquidos perfluorocarbonados y aceite de silicón (cuadro 63-8). Con la excepción del aire, los gases se dilatan al interactuar con el oxígeno, el dióxido de carbono y el nitrógeno sistémicos, una propiedad que los hace deseables para taponar de manera temporal zonas de la retina. No obstante, el uso de esos gases expansivos conlleva el riesgo de complicaciones por presión intraocular alta, gas por debajo de la retina, edema de la córnea y formación de cataratas. Los gases tardan en absorberse desde algunos días (en el caso del aire) hasta dos meses (en el del perfluoropropano).

Los perfluorocarbonos líquidos, con densidades específicas entre 1.76 y 1.94, son más densos que el vítreo y útiles para aplanar la retina cuando existe el vítreo. Si un cristalino se luxa hacia el vítreo, la inyección de perfluorocarbono líquido en la parte posterior hará flotar el cristalino hacia adelante y facilitará su recuperación quirúrgica. Este líquido puede ser un medio importante para aplanar y desenrollar retinas desprendidas y contorneadas gravemente, como las que se encuentran en desgarros gigantes de la retina y en la vitreorretinopatía proliferativa. Este líquido es potencialmente tóxico si permanece en contacto prolongado con la retina.

El aceite de silicón ha tenido uso extenso tanto en Europa como en Estados Unidos para el taponamiento a largo plazo

Cuadro 63-8

*Sustitutivos del humor vítreo**

SUSTITUTIVO DEL HUMOR VÍTREO	ESTRUCTURA QUÍMICA	CARACTERÍSTICAS (DURACIÓN O VISCOSIDAD
Gases no expansivos		
Aire		Duración de 5-7 días
Argón		
Dióxido de carbono		
Helio		
Criptón		
Nitrógeno		
Oxígeno		
Xenón		Duración de 1 día
Gases expansivos		
Hexafluoruro de azufre (SF_6)		Duración de 10-14 días
Octafluorociclobutano (C_4F_8)		
Perfluorometano (CF_4)		Duración de 10-14 días
Perfluoroetano (C_2F_6)		Duración de 30-35 días
Perfluoropropano (C_3F_8)		Duración de 55-65 días
Perfluoro-*n*-butano (C_4F_{10})		
Perfluoropentano (C_5F_{12})		
Aceites de silicón		
Aceites de silicón no fluorados	$(CH_3)_3SiO[(CH_3)_2SiO]_nSi(CH_3)_3$	Límite de viscosidad de 1 000-30 000 cs
Fluorosilicón	$(CH_3)_3SiO[(C_3H_4F_3)(CH_3)SiO]_nSi(CH_3)_3$	Límite de viscosidad de 1 000-10 000 cs
Aceites de silicón de "alta tecnología"	$(CH_3)_3SiO[(C_6H_5)(CH_3)SiO]_nSi(CH_3)_3$	Puede terminar como trimetilsiloxi (que se muestra) o polifenilmetil siloxano; no se ha informado la viscosidad

*Se ofrecen mayores detalles en Parel y Villain, 1994, y Chang, 1994. cs, centistoke (unidad de viscosidad).

de la retina. Entre las complicaciones del uso de esta sustancia están glaucoma, formación de cataratas, edema corneal, queratopatía en banda corneal y efectos tóxicos en la retina.

Hemostasia quirúrgica y trombolíticos. Un componente de importancia de casi todos los procedimientos quirúrgicos, la hemostasia, por lo general se logra por medio de coagulación mediada por temperatura. En algunas intervenciones quirúrgicas intraoculares, la trombina tiene utilidad en la hemostasia. La administración intravítrea de trombina a veces resulta útil para controlar hemorragia intraocular durante vitrectomía. Cuando se administra por vía intraocular, puede sobrevenir una reacción inflamatoria de posible gravedad, pero es posible reducir esta reacción mediante irrigación abundante después que se logra hemostasia. Este factor de la coagulación también puede aplicarse por vía tópica *por medio de* gasas empapadas en la conjuntiva y la esclerótica expuestas, donde la hemostasia puede constituir un desafío a causa del rico aporte vascular.

Suele aconsejarse *ácido aminocaproico* tópico (CAPROGEL) para prevenir una nueva hemorragia después de un *hifema* traumático (sangre en la cámara anterior), pero estudios clínicos recientes informan éxitos mixtos (Karkhaneh *et al*., 2003; Pieramici *et al*., 2003).

Dependiendo de la localización intraocular de un coágulo, puede haber problemas importantes relacionados con la presión intraocular, la degeneración retiniana y la persistencia de la visión deficiente. El *activador del plasminógeno hístico* (*tissue plasminogen activator*, t-PA) (*véase* cap. 54) se ha utilizado durante intervenciones quirúrgicas intraoculares para ayudar a evacuar un hipema (sangre en la cámara anterior), un coágulo subretiniano, o hemorragia vítrea que no desaparece. También se ha administrado t-PA por vía subconjuntival dentro de la cámara (es decir, aplicación intraocular controlada en el segmento anterior) para producir lisis de coágulos sanguíneos que obstruyen un sitio de filtración de glaucoma. La principal complicación relacionada con el uso de t-PA es la hemorragia.

Toxina botulínica de tipo A en el tratamiento de estrabismo, blefaroespasmo y trastornos relacionados. La *toxina botulínica de tipo* A (BOTOX) se ha usado para tratar estrabismo, blefaroespasmo, síndrome de Meige y tortícolis espasmódico, espasmo hemifacial, arrugas faciales y determinadas migrañas (Tsui, 1996; Price *et al*., 1997) (*véase* cap. 9). Al evitar la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, la toxina botulínica A por lo general causa parálisis temporal de los músculos donde se inyecta de manera local. La variabilidad de la duración de la parálisis puede relacionarse con la tasa de aparición de anticuerpos contra la toxina, regulación ascendente de receptores postsinápticos colinérgicos nicotínicos, y regeneración aberrante de fibras nerviosas motoras en la unión neuromuscular. Entre las complicaciones vinculadas con esta toxina están la doble visión (diplopía) y el párpado caído (ptosis).

Ojo ciego y doloroso. La inyección retrobulbar de alcohol absoluto o al 95% puede aliviar el dolor crónico relacionado con ojo ciego y doloroso. También se ha usado clorpromazina en aplicación retrobulbar. Este tratamiento va precedido de administración de anestesia local. La infiltración local de los nervios ciliares proporciona alivio sintomático del dolor, pero puede dañar otras fibras nerviosas, con la consecuente parálisis de los músculos extraoculares, incluso los de los párpados o queratitis neuroparalítica. Las fibras sensoriales de los nervios ciliares se pueden regenerar, y a veces se necesitan inyecciones repetidas para controlar el dolor.

Fármacos sistémicos con efectos secundarios oculares. Así como ciertas enfermedades sistémicas conllevan manifestaciones oculares, así algunas medicaciones sistémicas tienen en el ojo efectos secundarios que varían de leves y sin consecuencias a graves y que ponen en riesgo la visión.

Retina. Una gran variedad de fármacos tienen efectos secundarios tóxicos en la retina. Los medicamentos antiartríticos y antipalúdicos *hidroxicloroquina* (PLAQUENIL) y cloroquina pueden causar efectos tóxicos centrales en la retina por un mecanismo desconocido. Con dosis normales no se presentan tales efectos hasta unos seis años después de iniciado el tratamiento. La suspensión de este último no revertirá el daño, pero evitará mayor toxicidad. El *sildenafilo* (VIAGRA) inhibe la fosfodiesterasa 5 (*phosphodiesterase 5*, PDE5) en el cuerpo cavernoso, a fin de ayudar a lograr y conservar la erección peniana. El medicamento también inhibe ligeramente la PDE6, que controla las concentraciones de monofosfato de guanosina (GMP) cíclico en la retina. Los efectos visuales pueden ser la visión de una bruma azulosa o la fotosensibilidad. Aunque los artículos publicados no han indicado daño a la retina, no se han publicado estudios a largo plazo (Marmor y Kessler, 1999). Dos nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa, *vardenafilo* y *tadalafilo*, también conllevan alteraciones visuales similares.

Nervio óptico. Múltiples medicamentos pueden causar una neuropatía óptica tóxica, que se caracteriza por escotomas centrales bilaterales gradualmente progresivos y pérdida de la visión. Puede haber palidez del nervio óptico concurrente. Estos medicamentos incluyen *etambutol*, *cloranfenicol* y *rifampicina*. Los esteroides sistémicos u oculares pueden causar una mayor IOP y glaucoma. Si no es posible suspenderlos, suelen requerirse medicamentos contra el glaucoma, e incluso cirugía de filtración.

Segmento anterior. Los esteroides se han relacionado también con la formación de cataratas. Si se reduce la visión, quizá se requiera cirugía de cataratas. La administración de *rifabutina* junto con *claritromicina* o *fluconazol* para el tratamiento de infecciones oportunistas por el *complejo Mycobacterium avium* (Mycobacterium avium *complex*, MAC) en personas positivas a VIH, conlleva iridociclitis e incluso hipopión. Suele resolverse con esteroides y suspendiendo el medicamento.

Superficie ocular. La *isotretinoína* (ACCUTANE) tiene un efecto secante en las mucosas y conlleva sequedad del ojo.

Efectos secundarios corneales de medicamentos sistémicos. Los medicamentos sistémicos pueden afectar la córnea, la conjuntiva e incluso los párpados. Uno de los depósitos más frecuentes de fármacos que se encuentran en la córnea es el del medicamento cardíaco *amiodarona*. Se deposita en las porciones inferior y central de la córnea formando una especie de remolino, lo que da lugar al término *córnea verticilada*. Se manifiesta por un pigmento de color canela o pardo fino en el epitelio. Por fortuna, los depósitos no suelen afectar la visión y por ello rara vez es necesario interrumpir el fármaco. Los depósitos desaparecen lentamente cuando se interrumpe la medicación. Otros fármacos que pueden causar un patrón similar son *indometacina*, *atovacuona*, cloroquina e hidroxicloroquina.

Las fenotiazinas, incluyendo *clorpromazina* y *tioridazina*, pueden dejar depósitos de pigmento pardo en la córnea, la conjuntiva y los párpados. Los depósitos suelen encontrarse en la membrana de Descemet y la córnea posterior. De manera característica no afectan la visión. Los depósitos oculares suelen persistir después de interrumpir la medicación e incluso pueden aumentar, tal vez porque los depósitos del fármaco en la piel se liberan lentamente y se acumulan en el ojo.

El tratamiento de la artritis con oro (que en la actualidad es poco usual) puede originar depósito de este metal en la córnea y la conjuntiva, lo que se denomina *crisiasis*, de un color que varía de dorado a violeta. Con dosis acumulativas más bajas (1 a 2 g), los depósitos se encuentran principalmente en el epitelio y el estroma anterior. Estos depósitos suelen desaparecer cuando se interrumpe la medicación. Con dosis más altas, el oro se deposita en la membrana de Descemet y el estroma posterior y puede incluir la totalidad del estroma. Estas alteraciones pueden ser permanentes. Los depósitos no suelen afectar la visión y no son motivo para suspender el tratamiento con oro.

Las tetraciclinas pueden causar una coloración amarilla de la conjuntiva expuesta a la luz. La minociclina sistémica suele inducir una pigmentación azul-gris de la esclerótica que es más notable en la zona interpalpebral (Morrow y Abbott, 1998).

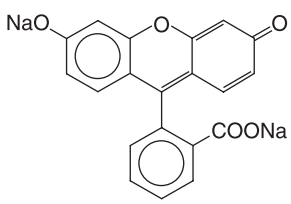
Compuestos usados para ayudar en el diagnóstico ocular

Diversos compuestos se utilizan en el examen ocular (entre ellos, midriáticos y anestésicos tópicos, así como colorantes, para valorar la integridad de la superficie corneal), para facilitar la intervención quirúrgica intraocular (como midriáticos y mióticos, anestésicos tópicos y locales) y para facilitar el diagnóstico en casos de anisocoria (fig. 63-5) y anormalidades retinianas (p. ej., medios de contraste por vía intravenosa). Ya se mencionaron los compuestos que tienen efectos en el sistema nervioso autónomo. Los usos diagnósticos y terapéuticos de colorantes en administración tópica e intravenosa, y de anestésicos tópicos se abordan más adelante en el presente capítulo.

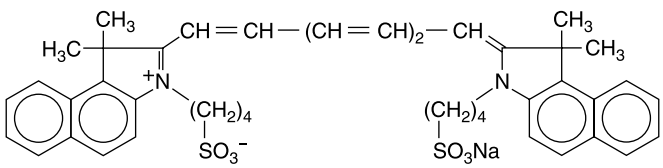
Usos diagnósticos en el segmento anterior y la parte externa del globo ocular. La epífora (lagrimeo excesivo) y los problemas en la superficie de la córnea y la conjuntiva son trastornos oculares externos que se encuentran con frecuencia. Los colorantes *fluoresceína*, *rosa de Bengala* y *verde de lisamina* se utilizan para valorar esos problemas. La fluoresceína, disponible como una solución alcalina al 2% y como una tira de papel impregnada, revela defectos epiteliales de la córnea y la conjuntiva, así como escape de humor acuoso que puede ocurrir después de traumatismo o intervención quirúrgica ocular. En presencia de epífora, se utiliza fluoresceína para ayudar a evaluar la permeabilidad del sistema nasolagrimal. Además, este colorante se usa como parte del procedimiento de la *tonometría con aplanamiento* (medición de la presión intraocular) y para ayudar a establecer el ajuste apropiado de lentes de contacto rígidos y semirrígidos. Se cuenta con fluoresceína combinada con *proparacaína* o *benoxinato* para procedimientos en los que se requiere un fármaco revelador, aunado a un anestésico tópico. El *fluorexón* (FLUORESOFT) es una solución fluorescente de peso molecular alto que se utiliza cuando está contraindicada la fluoresceína (p. ej., cuando están colocados lentes de contacto blandos).

La rosa de bengala y el verde de lisamina, que también se presentan en solución al 1% y en tiras de papel saturado, tiñen tejido desvitalizado en la córnea y la conjuntiva.

Usos diagnósticos en el segmento posterior y aplicaciones terapéuticas. La integridad de las barreras hematoretiniana y del epitelio pigmentado retiniano pueden examinarse de manera directa mediante angiografía retiniana con administración intravenosa de *fluoresceína sódica* o *verde de indocianina*, cuyas estructuras se muestran a continuación. Estos compuestos suelen causar náusea, pero también pueden desencadenar una reacción alérgica grave en individuos susceptibles.



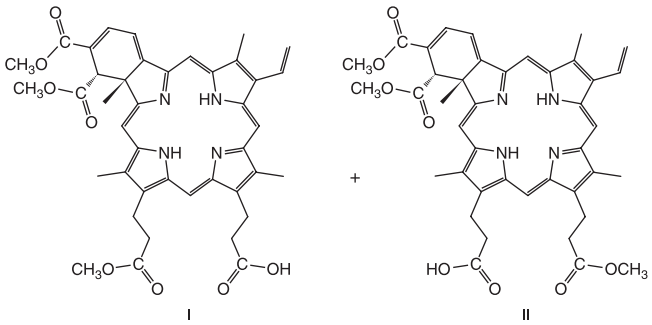
FLUORESCEÍNA SÓDICA



VERDE DE INDOCIANINA

La *verteporfina* (VISUDYNE) está aprobada para la terapéutica fotodinámica de la forma exudativa de degeneración macular relacionada con la edad, con membranas neovas-

culares coroideas predominantemente clásicas (Fine *et al.*, 2000). La verteporfina también se utiliza en el tratamiento de la revascularización coroidea predominantemente clásica causada por padecimientos como miopía patológica y supuesto síndrome ocular de histoplasmosis. A continuación se muestra la estructura química de la verteporfina, que es una combinación de dos regioisómeros (I y II):



REGIOISÓMEROS DE VERTEPORFINA

La verteporfina se administra por vía intravenosa y, una vez que alcanza la circulación coroidea, se activa mediante luz por medio de una fuente de láser no térmico. Dependiendo del tamaño de la membrana neovascular y de preocupaciones respecto a membranas ocultas y recurrencia, es posible que se requieran múltiples tratamientos fotodinámicos. La activación del fármaco en presencia de oxígeno genera radicales libres, que causan daño de vasos, así como activación plaquetaria, trombosis y oclusión de la neovascularización coroidea, subsiguientes. La semivida del fármaco es de 5 a 6 h. Se elimina de manera predominante en las heces. Los efectos secundarios potenciales comprenden cefalalgia, reacciones en el sitio de inyección y alteraciones visuales. El medicamento produce fotosensibilización temporal, y los pacientes deben evitar la exposición de la piel o los ojos a la luz solar directa o a luces brillantes en interiores durante cinco días después de recibirlo.

Uso de anestésicos en procedimientos oftálmicos

Los fármacos anestésicos tópicos que se utilizan clínicamente en oftalmología incluyen gotas de *cocaína*, proparacaína y *tetracaína* y gel de *lidocaína* (*véase* cap. 14). La proparacaína y tetracaína se emplean tópicamente para la tonometría, eliminar cuerpos extraños en la conjuntiva y la córnea, cirugía corneal superficial, y a fin de manipular el sistema canalicular nasolagrimal. Se usan también tópicamente para anestesiar la superficie ocular en cirugía de refracción con láser de excímeros o la colocación de anillos corneales intraestromáticos. La cocaína puede utilizarse intranasalmente, combinada con anestesia tópica, para canular el sistema nasolagrimal.

La lidocaína y la *bupivacaína* se utilizan para anestesia por infiltración y bloqueo retrobulbar en cirugía. Las posibles complicaciones y riesgos guardan relación con reacciones alérgicas, perforación del globo, hemorragia e infecciones vasculares y subdurales. Para la cirugía de cataratas que se efectúa bajo anestesia tópica se utiliza lidocaína sin conservador (1%), que se introduce en la cámara anterior y jalea de lidocaína (2%), que se aplica en la superficie ocular durante la preparación preoperatoria del paciente. Esta forma de anestesia elimina los riesgos de la inyección de anestésicos y permite la recuperación más rápida de la visión después de cirugía. Los anestésicos generales y la sedación son coadyuvantes importantes para el cuidado de pacientes en la cirugía y el examen del ojo, en especial en niños y adultos que no cooperan. Casi todos los medicamentos por inhalación y los depresores del sistema nervioso central conllevan una menor presión intraocular. Una excepción es la *cetamina*, que suele acompañarse de una mayor presión intraocular. En pacientes con rotura del globo, debe seleccionarse con todo cuidado la anestesia, a fin de evitar fármacos que despolarizan los músculos extraoculares, lo que puede ocasionar la expulsión del contenido intraocular.

Otros fármacos para terapéutica oftálmica

Vitaminas y oligoelementos. ***Consideraciones generales.*** En el cuadro 63-9 se resume el conocimiento actual sobre las vitaminas relacionadas con la función y enfermedades oculares, en especial la bioquímica de la vitamina A.

Aunque la vitamina A debe obtenerse del ambiente, casi todas sus acciones, igual que las de la vitamina D, se ejercen a través de receptores de tipo hormonal. La vitamina A tiene diversas acciones en la regulación y diferenciación celulares que van más allá de su función en la visión definida clásicamente. Debido a su efecto notable en la diferenciación epitelial, los análogos de la vitamina A han hallado aplicaciones terapéuticas importantes en el tratamiento de diversos padecimientos dermatológicos y se valoran en la quimioprevención del cáncer.

Historia. La relación de la ceguera nocturna con una carencia nutricional se reconoció definitivamente en el decenio de 1800. La oftalmía brasileña (queratomalacia), una enfermedad de los ojos que afectaba principalmente a esclavos mal nutridos, se describió por primera vez en 1865. Luego se observó que las madres en amamantamiento que ayunaban tendían a presentar esfacelo espontáneo de la córnea. Poco tiempo después se publicaron otros informes de queratomalacia nutricional en todo el mundo.

Sin embargo, observaciones experimentales, más que clínicas, llevaron al descubrimiento de la vitamina A. En 1913, McCollum y Davis, y Osborne y Mendel publicaron de manera independiente que los animales que recibían artificialmente dietas con manteca como única fuente de grasa desarrollaban una carencia nutricional que podía corregirse añadiendo a la dieta un factor que contenían la mantequilla, la yema de huevo y el aceite de hígado de bacalao. Un síntoma notable de esta carencia nutricional experimental era la xeroftalmía (resequedad y engrosamiento de la conjuntiva). Durante la Primera Guerra Mundial se reconoció que estaban relacionadas las carencias clínicas y experimentales de vitamina A cuando fue obvio que la xeroftalmía en el ser humano resultaba de una disminución de la cantidad de la grasa de mantequilla en la dieta.

Química y terminología. *Retinoide* se refiere a la entidad química retinol y otros derivados estrechamente relacionados que ocurren de manera natural. Entre los retinoides, que ejercen la mayor parte de sus efectos por unión a receptores nucleares específicos y modulación de la expresión génica, están también análogos sintéticos relacionados es-

Cuadro 63-9

Efectos oftálmicos de las deficiencias de vitaminas importantes y de la deficiencia de zinc

DEFICIENCIA	EFECTOS EN EL SEGMENTO ANTERIOR	EFECTOS EN EL SEGMENTO POSTERIOR
Vitamina		
A (retinol)	Conjuntiva (manchas de Bitot, xerosis) Córnea (queratomalacia; queratopatía punteada)	Retina (nictalopía; alteraciones de la síntesis de rodopsina); epitelio pigmentado retiniano (hipopigmentación)
B_1 (tiamina)		Nervio óptico (atrofia temporal con defectos correspondientes del campo visual)
B_6 (piridoxina)	Córnea (neovascularización)	Retina (atrofia girada)
B_{12} (cianocobalamina)		Nervio óptico (atrofia temporal con defectos correspondientes del campo visual)
C (ácido ascórbico)	Cristalino (¿formación de cataratas?)	
E (tocoferol)		Retina y epitelio pigmentado retiniano (¿degeneración macular?)
Ácido fólico		Oclusión venosa
K	Conjuntiva (hemorragia) Cámara anterior (hipema)	Retina (hemorragia)
Zinc		Retina y epitelio pigmentado retiniano (¿degeneración macular?)

**Véase* Chambers, 1994.

tructuralmente que no requieren actividad de tipo retinol (vitamina A) (Evans y Kaye, 1999).

El pigmento vegetal purificado caroteno (provitamina A) es una fuente notablemente potente de vitamina A. El caroteno β, el carotenoide de más activo que se encuentra en plantas, tiene la fórmula estructural que se muestra en la figura 63-7*A*. En la figura 63-7*B* se incluyen las fórmulas estructurales de la familia de retinoides de la vitamina A.

El *retinol*, un alcohol primario, se encuentra en forma esterificada en tejidos de animales y peces de agua salada, principalmente en el hígado.

Existen varios isómeros *cis-trans*, debido a la presencia de carbonos no saturados en la cadena lateral del retinol. Los aceites de hígado de pescado contienen mezclas de estereoisómeros; el retinol sintético es el isómero todo-*trans*. En el cuerpo se lleva a cabo con facilidad la interconversión entre isómeros. En el ciclo visual, la reacción entre el retinal (aldehído de vitamina A) y la opsina para formar rodopsina sólo ocurre con el isómero 11-*cis*. Los éteres y ésteres derivados del alcohol también muestran actividad *in vivo*. Para la actividad resulta esencial la estructura anular del retinol (ionona β) o el anillo más insaturado en el 3-dihidrorretinol (dihidro-β-ionona); la hidrogenación destruye la actividad biológica. De todos los derivados conocidos, el retinol todo-*trans* y su aldehído, retinal, muestran la mayor potencia biológica *in vivo*; el 3-dihidrorretinol tiene alrededor de 40% de la potencia del retinol todo-*trans*.

El *ácido retinoico*, en el que se oxidó la molécula de alcohol, comparte algunas de las acciones del retinol. El ácido retinoico es ineficaz para restablecer la función visual o reproductora en ciertas especies en las que ha mostrado eficacia el retinol. Sin embargo, el ácido retinoico es muy potente para promover el crecimiento y controlar la diferenciación y conservación del tejido epitelial en animales con carencia de vitamina A. De hecho, excepto en la retina, el ácido retinoico todo-*trans (tretinoína)* parece ser la forma activa de vitamina A en todos los tejidos y 10 a 100 veces más potente que el retinol en varios sistemas *in vitro*. La isomerización de este compuesto en el cuerpo proporciona ácido retinoico 13-*cis (isotretinoína)*, que es casi tan potente como la tretinoína en muchas de las acciones en tejidos epiteliales, pero puede tener sólo una quinta parte de la potencia para producir los síntomas tóxicos de la hipervitaminosis A.

Se han sintetizado muchos análogos del ácido retinoico, incluyendo el profármaco *etretinato*, que es el éster etílico del compuesto activo *acitretina*. Estos compuestos son representativos de los retinoides de "segunda generación" en los que está aromatizado el anillo ionona β; son más activos que los retinoides en algunos sistemas, pero menos en otros. Los retinoides de "tercera generación" altamente potentes tienen como característica dos anillos aromáticos que sirven para restringir la flexibilidad de la cadena lateral polienoica. Esta clase de retinoides aromáticos, llamados *arotinoides*, incluye el ácido carboxílico Ro 13-7410 y la etilsulfona Ro 15-1570.

Funciones fisiológicas y efectos farmacológicos. La vitamina A tiene una participación esencial en la función de la retina, se requiere para el crecimiento y diferenciación de tejido epitelial y es necesaria para el crecimiento óseo, la reproducción y el desarrollo embrionario. Aunada a ciertos carotenoides, la vitamina A mejora la función inmunitaria, reduce las consecuencias de algunas enfermedades infecciosas y puede proteger contra el desarrollo de ciertas afecciones malignas. Por consiguiente, hay un gran interés en el uso farmacológico de retinoides para la profilaxia del cáncer y el tratamiento de varios estados premalignos. Debido a los efectos de la vitamina A en los tejidos epiteliales, se utilizan retinoides y sus análogos para tratar varias enfermedades de la piel, incluyendo algunas de las consecuencias del envejecimiento y la exposición prolongada al sol (*véase* cap. 62).

Las funciones de la vitamina A son mediada por diferentes formas de la molécula. En la visión, la vitamina funcional es el retinal. Al parecer, el ácido retinoico es la forma activa en funciones relacionadas con el crecimiento, la diferenciación y la transformación.

Retinal y ciclo visual. La carencia de vitamina A interfiere con la visión en la luz tenue, padecimiento que se denomina *ceguera nocturna* (nictalopía).

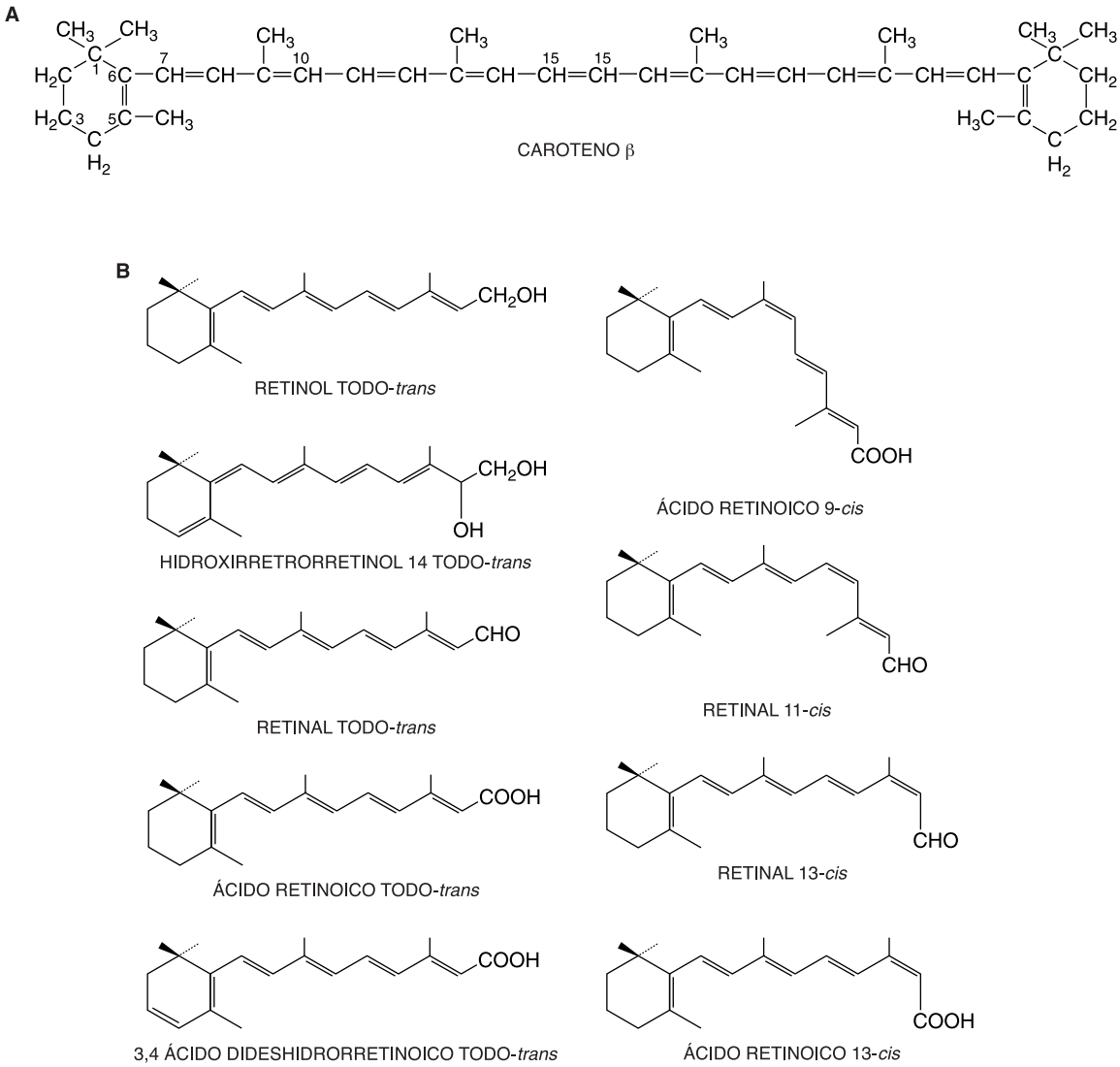


Figura 63-7. ***A, Fórmula estructural del caroteno β. B, Fórmulas estructurales de la familia de retinoides de la vitamina A.***

La fotorrecepción se lleva a cabo por dos tipos de células especializadas de la retina, denominadas *bastones* y *conos.* Los bastones son especialmente sensibles a la luz de baja intensidad; los conos actúan como receptores de la luz de alta intensidad y tienen a su cargo la visión a colores. El paso inicial es la absorción de la luz por un cromóforo unido a la proteína receptora. El cromóforo de los bastones y de los conos es retinal 11-*cis.* El holorreceptor en los bastones se denomina *rodopsina* (una combinación de la proteína opsina y retinal 11-*cis* unido como un grupo protético). Los tres tipos diferentes de células cono (rojo, verde y azul) contienen proteínas fotorreceptoras relacionadas, individuales, y responden óptimamente a la luz de diferentes longitudes de onda.

En la síntesis de rodopsina, se convierte el retinol 11-*cis* en retinal 11-*cis* en una reacción reversible que requiere nucleótidos de la piridina. A continuación, se combina el retinal 11-*cis* con el grupo amino ε de un residuo específico de lisina en la opsina para formar rodopsina. Casi toda esta última se localiza en la membrana de los discos situados en los segmentos externos de los bastones. La cadena polipeptídica de la proteína abarca siete veces la membrana, una característica que comparten todos los receptores cuyas funciones se transducen *a través de* proteínas G.

El ciclo visual, que se muestra en la figura 63-8, se inicia por la absorción de un fotón, seguido de fotodescomposición, o blanqueamiento, de la rodopsina a través de una cascada de estados conformacionales inestables que conducen al final a la isomerización del retinal 11-*cis* en la forma todo-*trans* y disociación de la molécula de opsina. La rodopsina activada interactúa pronto con otra proteína del segmento externo de los bastones de la retina, una proteína G denominada *transducina* o G_t. La transducina estimula una fosfodiesterasa específica de GMP cíclico (fig. 63-9). La disminución resultante de la concentración de GMP cíclico origina una menor conductancia de canales del Na^+ controlados por GMP cíclico en la membrana plasmática y un incremento del potencial transmembrana (fig. 63-10). Después del procesamiento dentro del circuito retiniano, este receptor primario puede conducir al final a la generación de potenciales de acción que siguen hacia el cerebro *a través del* nervio óptico (Stryer, 1991). El retinal todo-*trans* puede isomerizarse en retinal 11-*cis*, que a continuación puede recombinarse con la opsina y formar rodopsina. De manera alternativa, el retinal todo-*trans* puede llevar a cabo un ciclo a través de retinol todo-*trans* en retinol 11-*cis* y en retinal 11-*cis*, que se combina con opsina para regenerar rodopsina (fig. 63-8).

Las personas con carencia de vitamina A pierden su capacidad para adaptarse a la oscuridad. Se afecta más la visión de bastones que la de

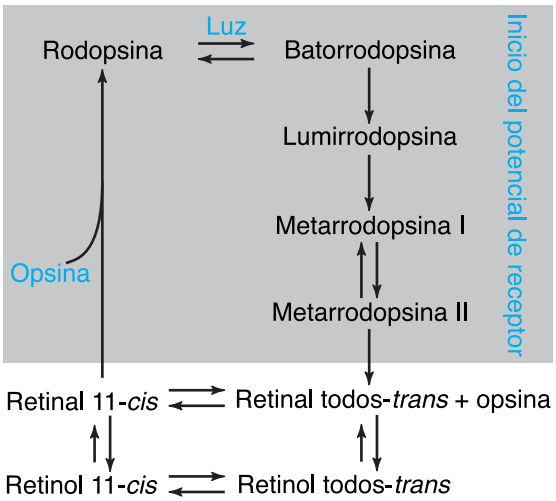


Figura 63-8. ***El ciclo visual.***

conos. Cuando se agota el retinol del hígado y la sangre, por lo general en concentraciones de retinol en plasma menores de 0.2 mg/L (0.70 µM), disminuyen los valores de retinol y rodopsina. A menos que se contrarreste la carencia, se descompone la opsina, que no tiene el efecto estabilizador del retinal, y se produce un deterioro anatómico de los segmentos externos de los bastones. En ratas conservadas con una dieta deficiente en vitamina A, sobrevienen a continuación alteraciones ultraestructurales irreversibles que originan ceguera, un proceso que requiere unos 10 meses.

Después de la supresión a corto plazo de vitamina A, es posible normalizar la adaptación a la oscuridad añadiendo retinol a la dieta. Sin embargo, la visión no se normaliza durante varias semanas después de proporcionar cantidades adecuadas de retinol. Se desconoce la razón de este retraso.

Vitamina A y estructuras epiteliales. La integridad funcional y estructural de las células epiteliales en la totalidad del cuerpo depende del aporte apropiado de vitamina A. Esta vitamina tiene un sitio importante en la inducción y control de la diferenciación epitelial en tejidos que excretan moco y queratinizantes. En presencia de retinol o ácido retinoico, se estimulan las células epiteliales basales para producir moco. Las concentraciones excesivas de retinoides originan la producción de una capa gruesa de mucina, inhibición de la queratinización y exhibición de células caliciformes.

Cuando no existe vitamina A, desaparecen las células caliciformes de moco y son sustituidas por células basales estimuladas para proliferar. Ello debilita y reemplaza el epitelio original con un epitelio estratificado, queratinizante. La supresión de las secreciones normales produce irritación e infección. Es posible revertir estas alteraciones con la administración de retinol, ácido retinoico u otros retinoides. Cuando este proceso afecta a la córnea, la hiperqueratinización grave (xeroftalmía) puede ocasionar ceguera permanente. En el mundo, la xeroftalmía es aún una de las causas más frecuentes de ceguera.

Mecanismo de acción. En fibroblastos aislados o tejido epitelial, los retinoides aumentan la síntesis de algunas proteínas (p. ej., fibronectina) y disminuyen la formación de otras (como colagenasa, ciertas especies de queratina) y pruebas moleculares sugieren que estas acciones se explicarían completamente por cambios en la transcripción nuclear (Mangelsdorf *et al*., 1994). Al parecer, el ácido retinoico es bastante más potente que el retinol en la mediación de estos efectos.

El ácido retinoico influye en la expresión génica al combinarse con receptores nucleares. Se han descrito múltiples receptores de retinoides. Se agrupan en dos familias; una de ellas, los receptores de ácido retinoico (*retinoic acid receptors*, RAR), que se designan α, β y γ, derivan de genes situados en los cromosomas humanos 17, 3 y 12, respectivamente. La segunda familia, los receptores de retinoides X (*retinoid X receptors*, RXR), también están compuestos de isoformas de receptores α, β y γ (Chambon, 1995). Los receptores retinoides muestran una homología

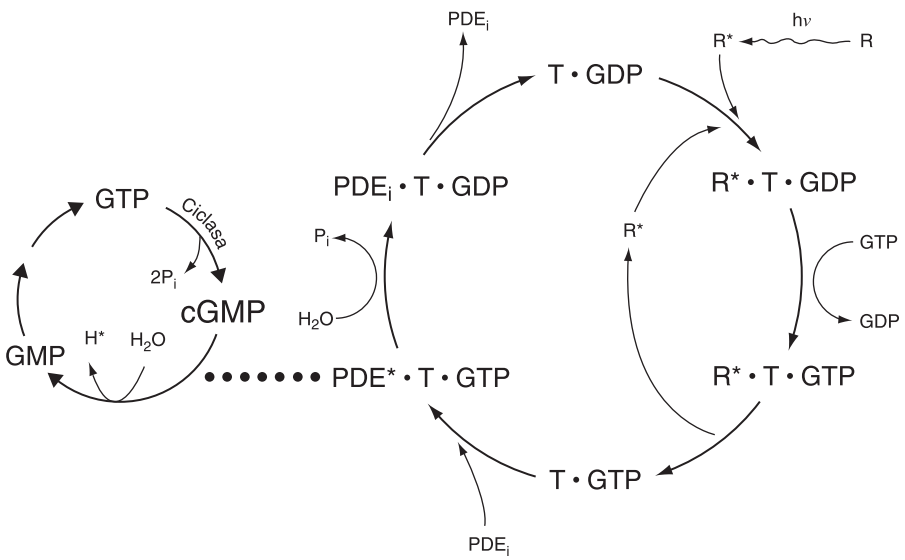


Figura 63-9. ***Cascada cGMP de la fototransducción.*** El ciclo de la derecha muestra los pasos por los que la absorción de la luz por la rodopsina origina la activación de una fosfodiesterasa (PDE) que hidroliza cGMP. T representa la transducción de la proteína de unión de GTP. (Reproducido con autorización de Falk, G. Retinal physiology. En: [Heckenlively, J.R., Arden, G.B., eds.] *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision.* Mosby Year Book, New York, 1991.)

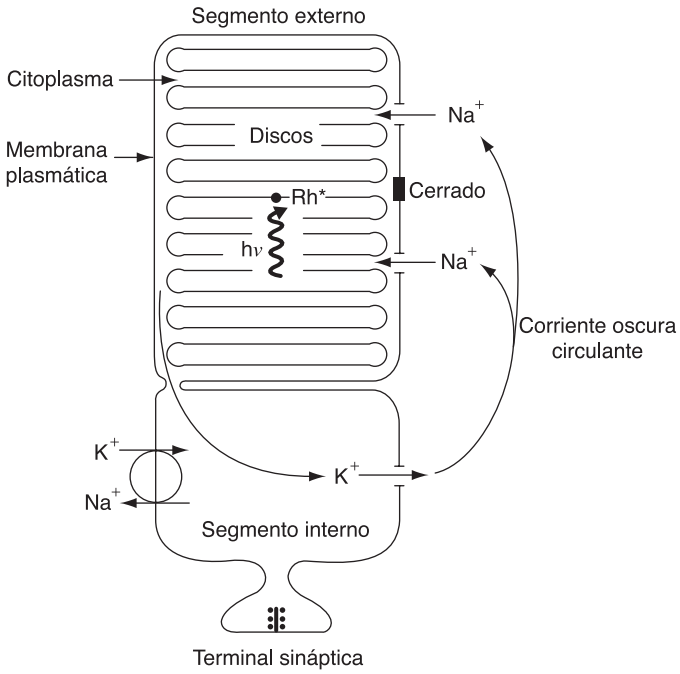


Figura 63-10. ***Movimiento de los iones a través de la membrana superficial de un bastón.*** En la oscuridad hay una corriente circulante a medida que los cationes, principalmente iones Na, cruzan la membrana del segmento externo en tanto salen iones K del segmento interno. La rodopsina está incluida en pilas de membranas en disco separadas entre sí y de la membrana superficial. Al ser absorbida por la rodopsina, la luz origina un cambio en la concentración de una sustancia difusible y el cierre de canales de iones en la membrana superficial del segmento externo, lo cual reduce la corriente circulante. (Reproducido con autorización de Lamb, T.D. Transduction in vertebrate photoreceptors; the roles of cyclic GMP and calcium. *Trends Neurosci.*, **1986;** 9:224-228.)

de secuencia extensa entre sí, tanto en su DNA como en los dominios de unión de hormonas, y pertenecen a una superfamilia de receptores que incluyen los receptores de esteroides y hormonas tiroideas y calcitriol (Mangelsdorf *et al*., 1994). Las respuestas celulares a hormonas tiroideas, calcitriol y ácido retinoico, aumentan por la presencia de receptores de retinoides X (RXR). La activación génica incluye la unión del complejo hormona-receptor a elementos promotores en genes blanco, seguida de dimerización con un complejo RXR-ligando. El ligando de RXR endógeno es ácido retinoico 9-*cis* (Heyman *et al*., 1992; Levin *et al*., 1992). No se ha identificado un receptor de retinol comparable; el retinol debe oxidarse en ácido retinoico para producir sus efectos dentro de células blanco.

Los retinoides suelen incluir la expresión de receptores de ciertas hormonas y factores de crecimiento, de manera que pueden influir en el crecimiento, la diferenciación y la función de células blanco tanto por acciones directas como indirectas (Love y Gudas, 1994).

Usos terapéuticos. La carencia nutricional de vitamina A causa *xeroftalmía,* una enfermedad progresiva que se caracteriza por *nictalopía* (ceguera nocturna), *xerosis* (resequedad) y *queratomalacia* (adelgazamiento corneal) que puede ocasionar perforación; es posible revertir la xeroftalmía mediante el tratamiento con vitamina A (OMS-UNICEF-IVAGG Task Force, 1988). Sin embargo, una vez que se perfora la córnea sobreviene ceguera irreversible, rápida. La vitamina A también se ha relacionado con la diferenciación epitelial y puede tener cierta influencia en el cierre de heridas epiteliales de la córnea. A la fecha no existen pruebas que apoyen el uso de vitamina A tópica en la queratoconjuntivitis seca cuando no existe una carencia nutricional. Las recomendaciones actuales en la retinitis pigmentosa incluyen la administración de 15 000 UI de palmitato de vitamina A diariamente bajo supervisión de un oftalmólogo y evitar dosis altas de vitamina E.

En el Age-Related Eye Disease Study (AREDS) se encontró un menor riesgo de avance de ciertos tipos de degeneración macular relacionada con la edad en el grupo asignado al azar a la administración de dosis altas de vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), caroteno β (15 mg), óxido cúprico (2 mg) y zinc (80 mg) (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001b). Resulta interesante que en un modelo de glaucoma en ratas, el zinc resultó ser neuroprotector. Al parecer, el mecanismo es mediado por proteínas de choque térmico y puede constituir una nueva estrategia terapéutica contra el glaucoma (Park *et al*., 2001).

Agentes humectantes y sustitutivos de lágrimas. ***Consideraciones generales.*** El tratamiento actual de los ojos secos suele consistir en la instilación de lágrimas artificiales y de lubricantes oftálmicos. En general, los sustitutivos de lágrimas son soluciones hipotónicas o isotónicas compuestas de electrólitos, surfactantes, conservadores y algún compuesto para aumentar la viscosidad, que prolongan el tiempo de permanencia en el fondo de saco y la película lagrimal precorneal. Entre los fármacos de uso frecuente para incrementar la viscosidad están polímeros de celulosa (como *carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa* y *metilcelulosa*), *alcohol polivinílico, polietilenglicol, polisorbato, aceites minerales, glicerina* y *dextrano.* Los sustitutivos de lágrimas se presentan en fórmulas que incluyen o no conservadores. La viscosidad del sustitutivo de las lágrimas depende de su formulación exacta y puede variar de acuosa a la consistencia de gel. Algunas presentaciones de lágrimas también están combinadas con un vasoconstrictor, como la nafazolina, la fenilefrina o la *tetrahidrozolina*. En otros países, en ocasiones se utiliza *ácido hialurónico* como un compuesto viscoso; no se ha aprobado el uso del *hialuronato* en Estados Unidos.

Los ungüentos lubricantes están compuestos de una mezcla de vaselina blanca, aceite mineral, lanolina líquida o en alcohol, y a veces un conservador. Esas presentaciones altamente viscosas causan visión borrosa considerable, y por ello se utilizan principalmente al acostarse o contra padecimientos que incluyen sequedad ocular intensa.

Esas sustancias acuosas y en ungüentos sólo son sustitutivos apropiados de la película lagrimal precorneal, que en realidad es una barrera trilaminar "líquida, acuosa y de mucina" que se entiende poco (*véase* antes en el presente capítulo).

Aplicaciones terapéuticas. Muchos padecimientos oculares locales y enfermedades sistémicas pueden afectar la película lagrimal precorneal. Las enfermedades oculares locales, como blefaritis, rosácea ocular, penfigoide ocular, quemaduras por sustancias químicas o distrofias corneales, pueden alterar la superficie ocular y cambiar la composición de las lágrimas. La terapéutica apropiada de la sequedad ocular sintomática incluye tratamiento de la enfermedad concurrente, y quizá la adición de sustitutivos de lágrimas. También hay diversos padecimientos sistémicos que pueden manifestarse por sequedad ocular sintomática, entre ellos síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, deficiencia de vitamina A, síndrome de Stevens-Johnson y tracoma. El tratamiento de la enfermedad sistémica puede no eliminar las molestias propias de la sequedad ocular sintomática; suele estar indicado el tratamiento crónico con sustitutivos de lágrimas u oclusión quirúrgica del sistema de drenaje lagrimal.

Osmóticos y fármacos que afectan la anhidrasa carbónica. ***Consideraciones generales.*** Los principales osmóticos para uso oftálmico son *glicerina, manitol* (*véase* cap. 28) y *solución salina hipertónica.*

Con la disponibilidad de esos compuestos, el uso de urea para tratar incremento agudo de la presión intraocular es casi obsoleta.

Aplicaciones terapéuticas. Los oftalmólogos en ocasiones usan glicerina, isosorbida y manitol para el tratamiento a corto plazo de aumentos agudos de la presión intraocular. Esos compuestos se utilizan a veces durante el transoperatorio para deshidratar el humor vítreo antes de procedimientos quirúrgicos en el segmento anterior. Muchos individuos con glaucoma agudo no toleran los medicamentos de administración oral, por efectos de náusea. Por esa razón la administración intravenosa de manitol o acetazolamida (o ambos) puede preferirse a la administración oral de glicerina. Esos compuestos han de usarse con precaución en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal.

El edema de la córnea es un signo clínico de disyunción del endotelio corneal, y los osmóticos en aplicación tópica pueden deshidratar con eficacia la córnea. La identificación de la causa del edema corneal guiará el tratamiento, y es posible que los osmóticos tópicos, como la solución salina hipertónica, permitan posponer la necesidad de la intervención quirúrgica para trasplante de córnea. El cloruro de sodio se presenta en formulación acuosa o en ungüento. Existe también glicerina para administración tópica; no obstante, dado que causa dolor en el momento del contacto con la córnea y la conjuntiva, el uso tópico de glicerina se limita a la valoración urgente de las estructuras del ángulo de filtración. En general, cuando aparece edema corneal consecutivo a glaucoma agudo, se prefiere el uso de un osmótico por vía oral para ayudar a reducir la presión intraocular, en lugar de la glicerina tópica, que simplemente elimina de modo transitorio el exceso de líquido de la córnea. La reducción de la presión intraocular ayudará a eliminar el exceso de líquido de la córnea de manera más permanente para permitir la inspección del ángulo de filtración mediante gonioscopia y una observación clara del iris del tipo que se requiere para efectuar iridotomía con láser.

BIBLIOGRAFÍA

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, β carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.*, **2001b,** *119:*1417–1436.

AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.*, **2000,** *130:*429–440.

Ambati, B.K., Ambati, J., Azar, N., Stratton, L., Schmidt, E.V. Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of *Haemophilus influenzae* type B vaccination. *Ophthalmology,* **2000,** *107:*1450–1453.

Araujo, S., Spaeth, G., Roth, S., Starita, R. A 10-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology,* **1995,** *102:*1753–1759.

Becker, B., Mills, D.W. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.*, **1963,** *70:*500–507.

Beck, R.W., Cleary, P.A., Anderson, M.M., Jr., *et al*. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1992,** *326:*581–588.

Beck, R.W., Cleary, P.A., Trobe, J.D., *et al*. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1993,** *329:*1764–1769.

Chambon, P. The molecular and genetic dissection of the retinoid signaling pathway. *Recent Prog. Horm. Res.*, **1995,** *50:*317–332.

Chen, H.S., Lipton, S.A. Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells: uncompetitive antagonism. *J. Physiol. (Lond).*, **1997,** *499:*27–46.

Chien, D.S., Homsy, J.J., Gluchowski, C., Tang-Liu, D.D. Corneal and conjunctival/scleral penetration of *p*-aminoclonidine, AGN 190342, and clonidine in rabbit eyes. *Curr. Eye Res.*, **1990,** *9:*1051–1059.

Colin, J., Prisant, O., Cochener, B., *et al*. Comparison of the efficacy and safety of valacyclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology,* **2000,** *107:*1507–1511.

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am. J. Ophthalmol.*, **1998a,** *126:*487–497.

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, **1998b,** *126:*498–505.

Congdon, N., O'Colmain, B., Klaver, C.C., *et al*. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.*, **2004,** *122:*477–485.

Dreyer, E.B., Zurakowski, D., Schumer, R.A., *et al*. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, **1996,** *114:*299–305.

Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.*, **1995,** *113:*1479–1496.

Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. *Am. J.Ophthalmol.*, **1996,** *121:*349–366.

Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Fluorouracil Filtering Surgery Study: one-year follow-up. *Am. J. Ophthalmol.*, **1989,** *108:*625–635.

Friedman, D.S., Wolfs, R.C., O'Colmain, B.J., *et al*. Prevalence of open angle glaucoma among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.*, **2004,** *122:*532–538.

Hargrave, S.L., McCulley, J.P., Husseini, Z. Results of a trial of combined propamidine isethionate and neomycin therapy for *Acanthamoeba* keratitis. Brolene Study Group. *Ophthalmology,* **1999,** *106:*952–957.

Heijl, A., Leske, M.C., Bengtsson, B., Hyman, L., Hussein, M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch. Ophthalmol.*, **2002,** *120:*1268–1279.

Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N. Engl. J. Med.*, **1998,** *339:*300–306.

Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. *Arch. Ophthalmol.*, **1997a,** *115:*703–712. [Fe de erratas publicada en *Arch. Ophthalmol.*, **1997,** *115:*1196.]

Heyman, R.A., Mangelsdorf, D.J., Dyck, J.A., *et al*. 9-*cis* retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. *Cell,* **1992,** *68:*397–406.

Karkhaneh, R., Naeeni, M., Chams, H., *et al*. Topical aminocaproic acid to prevent rebleeding in cases of traumatic hyphema. *Eur. J. Ophthalmol.*, **2003,** *13:*57–61.

Kass, M.A., Heuer, D.K., Higginbotham, E.J., *et al*. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, **2002,** *120:*701–713; discussion 829–730.

Kaufman, D.I., Trobe, J.D., Eggenberger, E.R., Whitaker, J.N. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology,* **2000,** *54:*2039–2044.

Kunou, N., Ogura, Y., Yasukawa, T., *et al*. Long-term sustained release of ganciclovir from biodegradable scleral implant for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *J. Control Release.*, **2000,** *68:*263–271.

Levin, A.A., Sturzenbecker, L.J., Kazmer, S., *et al*. 9-*Cis* retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXRα. *Nature,* **1992,** *355:*359–361.

Levkovitch-Verbin, H., Martin, K.R., Quigley, H.A., *et al*. Measurement of amino acid levels in the vitreous humor of rats after chronic intraocular pressure elevation or optic nerve transection. *J. Glaucoma*, **2002,** *11:*396–405.

Lichter, P.R., Musch, D.C., Gillespie, B.W., *et al*. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology,* **2001,** *108:*1943–1953.

Lindsey, J.D., Gaton, D.D., Sagara, T., *et al*. Reduced TIGR/myocilin protein in the monkey ciliary muscle after topical prostaglandin F(2α) treatment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*., **2001,** *42:*1781–1786.
Marx, J.L., Kapusta, M.A., Patel, S.S., *et al*. Use of the ganciclovir implant in the treatment of recurrent cytomegalovirus retinitis. *Arch. Ophthalmol*., **1996,** *114:*815–820.
Morrow, G.L., Abbott, R.L. Minocycline-induced scleral, dental, and dermal pigmentation. *Am. J. Ophthalmol*., **1998,** *125:*396–397.
Park, K.H., Cozier, F., Ong, O.C., Caprioli, J. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*., **2001,** *42:*1522–1530.
Pediatric Eye Disease Investigator Group. A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patient age, cause of amblyopia, depth of amblyopia, and other factors. *Ophthalmology,* **2003,** *110:*1632–1638.
Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch. Ophthalmol*., **2002,** *120:*268–278.
Pieramici, D.J., Goldberg, M.F., Melia, M., *et al*. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial of topical aminocaproic acid (Caprogel) in the management of traumatic hyphema. *Ophthalmology,* **2003,** *110:*2106–2112.
Price, J., Farish, S., Taylor, H., O'Day, J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology,* **1997,** *104:*865–868.
Quigley, H.A., Nickells, R.W., Kerrigan, L.A., *et al*. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*., **1995,** *36:*774–786.
Roig-Melo, E.A., Macky, T.A., Heredia-Elizondo, M.L., Alfaro, D.V. 3rd. Progressive outer retinal necrosis syndrome: successful treatment with a new combination of antiviral drugs. *Eur. J. Ophthalmol*., **2001,** *11:*200–202.
Rubinfeld, R.S., Pfister, R.R., Stein, R.M., *et al*. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology,* **1992,** *99:*1647–1654.
Sall, K., Stevenson, O.D., Mundorf, T.K., Reis, B.L. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology,* **2000,** *107:*631–639.
Sanborn, G.E., Anand, R., Torti, R.E., *et al*. Sustained-release ganciclovir therapy for treatment of cytomegalovirus retinitis. Use of an intravitreal device. *Arch. Ophthalmol*., **1992,** *110:*188–195.
Stone, E.M., Fingert, J.H., Alward, W.L.M., *et al*. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science,* **1997,** *275:*668–670.
Trobe, J.D., Sieving, P.C., Guire, K.E., Fendrick, A.M. The impact of the optic neuritis treatment trial on the practices of ophthalmologists and neurologists. *Ophthalmology,* **1999,** *106:*2047–2053.
Vorwerk, C.K., Lipton, S.A., Zurakowski, D., *et al*. Chronic low dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells: toxicity blocked by memantine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*., **1996,** *37:*1618–1624.
Wax, M.B., Tezel, G., Edward, D. Clinical and ocular histopathological findings in a patient with normal-pressure glaucoma. *Arch. Ophthalmol*., **1998,** *116:*993–1001.
Weisz, J.M., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Schachat, A.P. Ketorolac treatment of pseudophakic cystoid macular edema identified more than 24 months after cataract extraction. *Ophthalmology,* **1999,** *106:*1656–1659.
Wilhelmus, K.R., Gee, L., Hauck, W.W., *et al*. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology,* **1994,** *101:*1883–1895.
Yoles, E., Schwartz, M. Elevation of intraocular glutamate levels in rats with partial lesion of the optic nerve. *Arch. Ophthalmol*., **1998,** *116:*906–910.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Chambers, R.B. Vitamins. En: *Havener's Ocular Pharmacology,* 6th ed. (Mauger, T.F., Craig, E.L., eds.) Mosby, St. Louis, **1994,** pp. 510–519.
Chang, S. Intraocular gases. En: *Retina*, Vol. 3: *Surgical Retina*. (Ryan, S.R., ed. in chief, Glaser B.M., section ed.) Mosby, St. Louis, **1994,** pp. 2115–2129.
Chern, K.C., Margolis, T.P. Varicella zoster virus ocular disease. *Int. Ophthalmol. Clin*., **1998,** *38:*149–160.
Evans, T.R., Kaye, S.B. Retinoids: present role and future potential. *Br. J. Cancer,* **1999,** *80:*1–8.
Fang, E.N., Kass, M.A. Epinephrine and dipivefrin. En: *Textbook of Ocular Pharmacology* (Zimmerman, T.J., *et al*., eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 239–246.
Fine, S.L., Berger, J.W., Maguire, M.G., Ho, A.C. Age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*., **2000,** *342:*483–492.
Grant, W.M., Schuman, J.S. *Toxicology of the Eye,* 4th ed. Charles C. Thomas, Springfield, IL, **1993.**
Hardten, D.R., Samuelson, T.W. Ocular toxicity of mitomycin-C. *Int. Ophthalmol. Clin*., **1999,** *39:*79–90.
Jacobson, M.A., Stanley, H., Holtzer, C., *et al*. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis diagnosed in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.,* **2000,** *30:*231–233.
Juzych, M.S., Zimmerman, T.J. β-Blockers. En: *Textbook of Ocular Pharmacology.* (Zimmerman, T.J., *et al*., eds.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 261–275.
Juzych, M.S., Robin, A.L., Novak, G.D. α-2 Agonists in glaucoma therapy. En: *Textbook of Ocular Pharmacology.* (Zimmerman, T.J., ed.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 247–254.
Kaufman, P.L., Gabelt, B.A.T. Direct, indirect, and dual-action parasympathetic drugs. En: *Textbook of Ocular Pharmacology.* (Zimmerman, T.J., ed.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 221–238.
Kaur, I.P., Kanwar, M. Ocular preparations: the formulation approach. *Drug Dev. Ind. Pharm*., **2002,** *28:*473–493.
Lee, V.H.L. Precorneal, corneal, and postcorneal factors. En: *Ophthalmic Drug Delivery Systems.* (Mitra, A.K., ed.) Marcel Dekker, New York, **1993,** pp. 59–82.
Liesegang, T.J. Varicella-zoster virus eye disease. *Cornea,* **1999,** *18:*511–531.
Love, J.M., Gudas, L.J. Vitamin A, differentiation and cancer. *Curr. Opin. Cell. Biol*., **1994,** *6:*825–831.
Mangelsdorf, D.J., Umesomo, K., Evans, R.M. The retinoid receptors. En: *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine*, 2nd ed. (Sporn, M.B., Roberts, A.B., Goodman, D.S., eds.) Raven Press, New York, **1994,** pp. 319–349.
Marmor, M.F., Kessler, R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Surv. Ophthalmol*., **1999,** *44:*153–162.
McCulley, J.P., Alizadeh, H., Niederkorn, J.Y. The diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis. *CLAO J*., **2000,** *26:*47–51.
Parel, J. -M., Villain, F. Silicone oils: physicochemical properties. En: *Retina*, Vol. 3: *Surgical Retina*. (Ryan, S.R., ed. jefe, Glaser, B.M., ed. de secciones) Mosby, St. Louis, **1994,** pp. 2131–2149.
Physicians' Desk Reference for Ophthalmology, 28th ed. Medical Economics, Oradell, NJ, **2000.**
Robinson, J.C. Ocular anatomy and physiology relevant to ocular drug delivery. En: *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. (Mitra, A.K., ed.) Marcel Dekker, New York, **1993,** pp. 29–58.
Sharir, M. Topical carbonic anhydrase inhibitors. En: *Textbook of Ocular Pharmacology* (Zimmerman, T.J., ed.) Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997,** pp. 287–290.
Stryer, L. Visual excitation and recovery. *J. Biol. Chem*., **1991,** *266:*10711–10714.
Sucher, N.J., Lipton, S.A., Dreyer, E.B. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res.*, **1997,** *37:*3483–3493.

Thompson, S., Pilley, S.F. Unequal pupils. A flow chart for sorting out the anisocorias. *Surv. Ophthalmol.,* **1976,** *21:*45–48.

Tsui, J.K. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacol. Ther.,* **1996,** *72:*13–24.

Whitcup, S.M. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA,* **2000,** *283:*653–657.

WHO/UNICEF/IVAGG Task Force. *Vitamin A Supplements: A Guide to Their Use in the Treatment and Prevention of Vitamin A Deficiency and Xerophthalmia*. World Health Organization, Geneva, **1988.**

SECCIÓN XV

Toxicología

CAPÍTULO 64

PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN

Curtis D. Klaassen

La *toxicología* es la ciencia que se ocupa de los efectos adversos que ejercen las sustancias químicas, entre ellas los medicamentos, en los organismos vivos. Esta disciplina suele dividirse en varias áreas importantes. La *toxicología descriptiva* se encarga de realizar estudios toxicológicos (*véase* más adelante en este capítulo) para obtener información que pueda usarse en la evaluación del peligro que impone a los seres humanos, y al entorno, la exposición o el contacto con una sustancia química. La *toxicología mecanística* tiene por prioridad conocer la forma en que las sustancias químicas ejercen efectos nocivos en los organismos vivos; los estudios que se efectúan en esta área son esenciales para la elaboración de pruebas que permitan detectar riesgos, a fin de facilitar la búsqueda de sustancias químicas más inocuas y un tratamiento racional de las manifestaciones de intoxicación. La *toxicología normativa* juzga si un fármaco u otra sustancia química conlleva o no riesgos lo bastante bajos para justificar su presencia en el mercado con los fines específicos para los que fueron creados. En medicina tienen importancia particular dos áreas especializadas de la toxicología. La *toxicología forense*, que combina métodos de química analítica y toxicología fundamental, se ocupa de los aspectos medicolegales de los productos químicos. Los toxicólogos forenses auxilian en estudios *postmortem* para definir la causa o circunstancias de la muerte. La *toxicología clínica* se enfoca en enfermedades causadas por sustancias tóxicas o que guardan un vínculo peculiar y específico con ellas. Los toxicólogos clínicos tratan a personas intoxicadas por fármacos u otras sustancias, y crean nuevas técnicas para el diagnóstico y tratamiento de estas anomalías.

El médico debe evaluar la posibilidad de que los signos y síntomas de un sujeto sean causados por sustancias tóxicas presentes en el entorno o administradas con fines terapéuticos.

Muchos de los efectos adversos de productos medicamentosos remedan los síntomas de enfermedades. Se necesita conocer los principios de la toxicología para aplicarlos en la identificación y el tratamiento de los problemas clínicos mencionados.

RELACIÓN DOSIS-REACCIÓN

La evaluación de la relación dosis-reacción (respuesta), o dosis-efecto, es de importancia fundamental para los toxicólogos. Se considera que esta relación es “de grados”, o gradual, en un *individuo*, y de “todo o nada” en la *población* (*véanse* caps. 1 y 5). Las dosis graduales de un fármaco que se administran a una persona suelen generar una respuesta de mayor magnitud conforme se las aumenta. En una relación de dosis-reacción de todo o nada, el porcentaje de la población afectada aumenta conforme se incrementa la dosis; la relación es de tipo todo o nada en cuanto a que el efecto se considera presente o no en una persona particular (*véase* fig. 5-4). El fenómeno de dosis-reacción de todo o nada es de extraordinaria importancia en la toxicología, y se utiliza para definir la *dosis letal media* (*median lethal dose*, LD_{50}) de fármacos y otros productos químicos.

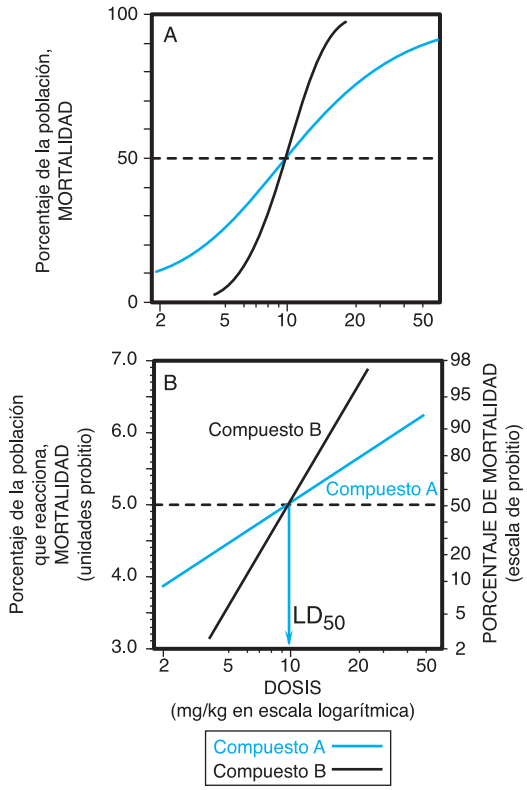


Figura 64-1. ***Relaciones dosis-reacción. A,*** Se valora la reacción tóxica a una sustancia química en diferentes dosis dentro del orden tóxico o letal. El punto medio de la curva, que indica el porcentaje de población que reacciona (en este caso con la MUERTE) en función de la dosis (escala logarítmica), representa la LD_{50} o la concentración del fármaco que causa la muerte (letal) en la mitad de la población. ***B,*** Se obtiene una transformación lineal de los datos de ***A,*** si el logaritmo de la dosis administrada se compara con el porcentaje de la población muerta, en unidades probitio.

La dosis letal media (LD_{50}) se calcula de modo experimental, por lo regular al administrar el producto químico a ratones o ratas (por vía oral o intraperitoneal) en varias dosis (por lo general cuatro o cinco) con valores de orden letal (fig. 64-1*A*). Para la expresión gráfica y sencilla de dichos datos, la reacción (muerte) puede transformarse en unidades de *desviación respecto de la media* o *probitios (unidades de probabilidad).* Un probitio señala la desviación respecto de la mediana; un probitio de cinco corresponde a una respuesta de 50% y cada probitio es igual a una desviación estándar, por lo cual el probitio de cuatro equivale a 16% y el de seis a 84%. En una gráfica, el trazo del porcentaje de población que reacciona en unidades probitio, en función de la dosis logarítmica, genera una línea recta (fig. 64-1*B*). La LD_{50} se calcula al trazar una vertical desde el punto de la línea en el cual la unidad probitio es de cinco (mortalidad de 50%). La inclinación o pendiente de la curva de dosis-efecto también es importante. La LD_{50} de ambos compuestos mostrados en la figura 64-1 es la misma (10 mg/kg). Sin embargo, la pendiente de sus curvas de dosis-reacción es muy distinta. Con una dosis equivalente a la mitad de la LD_{50} (5 mg/kg) fallecería menos de 5% de los animales expuestos al compuesto B, pero moriría 30% de los que recibieran el compuesto A.

La respuesta de "todo o nada" no se limita a la letalidad o capacidad mortífera. Como se explica en los capítulos 1 y 5, pueden elaborarse curvas semejantes de dosis-efecto para el caso de cualquier tipo de sustancia química.

RIESGO Y SU VALORACIÓN

Hay notables diferencias en las LD_{50} de diversas sustancias. Algunas causan la muerte administradas en dosis de fracciones de microgramo (la LD_{50} de la toxina botulínica es de 10 pg/kg), en tanto que otras pueden ser relativamente inocuas en dosis incluso de gramos o más. Se han creado categorías de toxicidad que revisten alguna utilidad práctica, con base en la cantidad necesaria para ocasionar la muerte, aunque a menudo no es fácil diferenciar entre sustancias tóxicas y atóxicas. Paracelso (1493-1541) afirmaba: "Todas las sustancias son tóxicas; no hay alguna que no lo sea. La dosis exacta es lo que establece la diferencia entre un veneno y un fármaco curativo." Simplemente no es posible clasificar todas las sustancias químicas como seguras o tóxicas. La preocupación real es el *riesgo* relacionado con el uso de la sustancia química. En la evaluación del riesgo, es importante considerar los efectos dañinos generados de manera directa o indirecta por la sustancia, a través de efectos adversos en el medio, cuando se utiliza en la cantidad y en la forma propuestas. Con base en la utilización y eliminación de una sustancia, un compuesto muy tóxico puede al final resultar menos dañino que otro relativamente atóxico.

En la actualidad es grande la preocupación por el peligro que conlleva la exposición o contacto con sustancias químicas que han producido cáncer en animales de laboratorio. En la mayor parte de los casos, no se sabe si generan también neoplasias en seres humanos. Los organismos normativos han asumido tres actitudes hacia los posibles carcinógenos químicos. En lo referente a aditivos de alimentos, la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos es muy cauta, porque es posible que gran cantidad de personas esté expuesta a sustancias químicas, y tal vez éstas no generen efectos beneficiosos a los individuos. En lo que respecta a fármacos, la FDA compara el riesgo relativo y el beneficio de los medicamentos para enfermos. De ese modo, es poco probable que dicha dependencia apruebe el uso de un medicamento contra una molestia leve que genere tumores en animales de laboratorio, si bien puede aprobar su uso en casos de enfermedad grave. De hecho, casi todos los quimioterápicos antineoplásicos también son carcinógenos químicos.

En la regulación de carcinógenos ambientales, las oficinas gubernamentales, como la *Environmental Protection Agency* (EPA), de Estados Unidos, intentan limitar la exposición durante la vida de tal manera que la incidencia de cáncer debido a la sustancia química no sea mayor de una en un millón de personas. Para precisar la exposición diaria permisible en seres humanos, se han utilizado modelos matemáticos que extrapolan las dosis de sustancias que producen una incidencia particular de tumores en animales de laboratorio (casi siempre del orden de 10 a 20%) a las que deben causar cáncer con una frecuencia que no rebase un caso por un millón de personas. Los modelos utilizados son conservadores, con lo que se busca brindar protección adecuada contra peligros innecesarios por exposición a carcinógenos potenciales. Como se comentó en el capítulo 3, las variaciones en el metabolismo de los fármacos suelen dar por resultado diferencias importantes en las respuestas biológicas entre seres humanos y roedores.

Diferencias entre las formas aguda y crónica de exposición.

Los efectos del contacto o exposición inmediatos (agudos) a una sustancia química suelen ser distintos de los que aparecen con la exposición subaguda o crónica, es decir,

prolongada. La exposición aguda se produce cuando se administra la dosis una sola vez; la crónica quizá se debe a la exposición a pequeñas cantidades de la sustancia por largo tiempo, lo cual genera una acumulación lenta en el organismo. Es cada vez mayor el interés por evaluar los efectos tóxicos *acumulativos* de la exposición duradera a bajas concentraciones de diversas sustancias químicas naturales y sintéticas en el ambiente.

Formas químicas de fármacos que producen toxicidad. Con frecuencia, el fármaco "original" que se administra al paciente es la forma química que produce el efecto terapéutico deseado; el fármaco original también puede producir los efectos tóxicos del medicamento. Sin embargo, tanto los efectos terapéuticos como tóxicos pueden deberse asimismo a metabolitos del fármaco producidos por enzimas, la luz o especies de oxígeno reactivo. Cuando se considera la toxicidad de fármacos y sustancias químicas, es importante conocer su metabolismo, activación o descomposición.

Metabolitos tóxicos. Los metabolitos de muchas sustancias químicas son los que generan su toxicidad. Casi todos los insecticidas organofosforados son biotransformados por las enzimas citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP), y así se origina la toxina activa. Por ejemplo, el paratión es biotransformado en paraoxón (fig. 64-2), un metabolito estable que se liga a la colinesterasa y la inactiva. Algunos metabolitos que no son químicamente estables se denominan *intermediarios reactivos;* un ejemplo sería el metabolito del *acetaminofén* (fig. 64-3) de enorme reactividad y que se une a nucleófilos como el glutatión; si se agota el glutatión celular, el metabolito se une a macromoléculas celulares, y por este mecanismo el acetaminofén destruye hepatocitos (*véase* cap. 26). El paratión y el acetaminofén son más tóxicos en situaciones en que incrementan las enzimas del sistema de citocromo P450, como después de exposición a *etanol* o *fenobarbital*, porque éstas son las sustancias que generan metabolitos tóxicos (*véase* cap. 3).

Reacciones fototóxicas y fotoalérgicas. Muchas sustancias químicas son activadas y generan metabolitos tóxicos por biotransformación enzimática hepática. Sin embargo, algunas pueden activarse en la piel por acción de rayos ultravioleta, luz visible, o ambas. En la fotoalergia, la radiación absorbida por el fármaco, como una *sulfonamida*, lo transforma en un producto que constituye un alergeno más potente que el compuesto original. A diferencia de las reacciones fotoalérgicas a los medicamentos, las fototóxicas no incluyen un componente inmunitario. Los fármacos que se absorben de modo local en la piel o que han llegado a ella a través de la circulación general pueden ser objeto de reacciones fotoquímicas intracutáneas; ello tal vez ocasione de manera directa reacciones de fotosensibilidad quimioinducidas, o intensificación de los efectos corrientes de la luz solar. Ejemplos de sustancias fototóxicas son

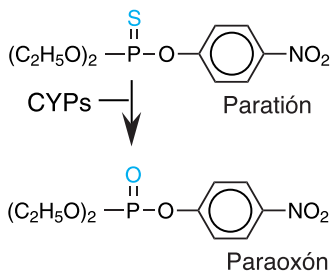


Figura 64-2. ***Biotransformación del paratión.***

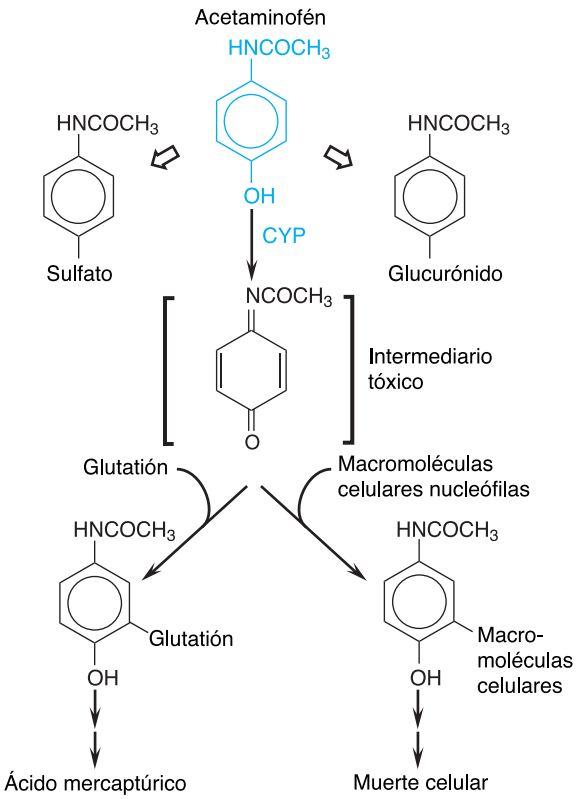


Figura 64-3. ***Vías del metabolismo del acetaminofén.***

tetraciclinas, sulfonamidas, *clorpromazina* y *ácido nalidíxico;* por lo regular son inocuas para la piel si no se le expone a la luz.

Especies de oxígeno reactivo. El paraquat es un herbicida que produce daño pulmonar intenso. Su toxicidad no proviene del compuesto original ni de sus metabolitos sino de especies de oxígeno reactivo que se forman durante la reducción monoelectrónica del paraquat, junto con la donación de un electrón al oxígeno (fig. 64-4).

ESPECTRO DE EFECTOS INDESEABLES

El espectro de efectos indeseables de las sustancias químicas puede ser muy amplio y poco definido (fig. 64-5). En terapéutica, un medicamento produce de manera característica innumerables efectos, pero por lo general se elige sólo uno de ellos como principal objetivo de su administración; la mayor

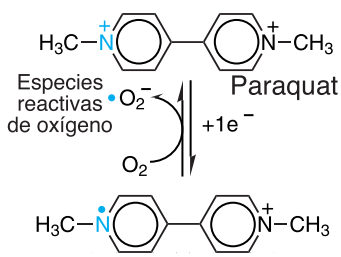


Figura 64-4. ***Biotransformación del paraquat.***

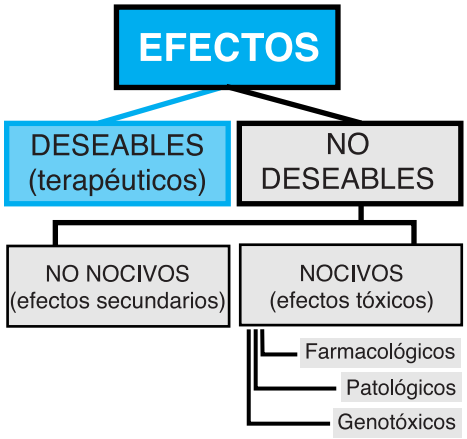


Figura 64-5. ***Clasificación de los efectos de sustancias químicas.***

parte de los demás se denomina *efectos indeseables* del fármaco, en relación con esa indicación terapéutica en particular. Los *efectos secundarios* de los medicamentos no suelen ser nocivos, e incluyen manifestaciones como la xerostomía que ocasionan los antidepresivos tricíclicos. Algunos efectos secundarios son *adversos* o *tóxicos*. La división mecanística de los efectos *tóxicos* es un preludio necesario para evitarlos o, en caso de que surjan, para eliminarlos de una manera racional y completa.

Tipos de reacciones tóxicas. Los efectos tóxicos de los fármacos pueden clasificarse en farmacológicos, patológicos o genotóxicos (alteraciones del DNA), y su incidencia y gravedad guardan relación (por lo menos dentro de cierto margen) con la concentración de la sustancia química tóxica en el organismo. Un ejemplo de efecto tóxico farmacológico sería la depresión excesiva del sistema nervioso central (SNC) causada por barbitúricos; uno de efecto patológico, el daño hepático por acetaminofén; de efecto genotóxico, una neoplasia originada por una *mostaza nitrogenada*. Si la concentración del producto químico en los tejidos no excede de un nivel crítico, los efectos suelen ser reversibles. Por lo general, los efectos farmacológicos desaparecen cuando disminuye la concentración del fármaco o la sustancia química en los tejidos, por biotransformación o excreción desde el organismo. Los efectos patológico y genotóxico son sensibles de repararse; si son graves, el sujeto puede fallecer a muy breve plazo; si no se reparan las lesiones más leves de DNA, tal vez surja cáncer en un plazo de meses o años en animales de laboratorio, o incluso en un lapso de 10 años o más en seres humanos.

Diferencias entre los efectos tóxicos local y generalizado. Se llama efecto tóxico local al que surge en el sitio del primer contacto entre el sistema biológico y el tóxico. Los efectos locales pueden ser causados por ingestión de sustancias cáusticas o inhalación de materias irritantes. Para que ocurra un efecto tóxico generalizado, o *toxicosis,* se requiere la absorción y distribución del tóxico; muchas sustancias, con excepción de las especies químicas muy reactivas, generan efectos tóxicos generalizados. Estas categorías no son mutuamente excluyentes; por ejemplo, el plomo tetraetílico daña la piel en el sitio de contacto y afecta de modo nocivo el sistema nervioso central después de ser absorbido en la circulación (*véase* cap. 65).

Casi todos los tóxicos generalizados afectan de modo predominante uno o varios órganos. El órgano "preferente" en que se manifiesta la toxicosis no necesariamente es el sitio de acumulación de la sustancia. Por ejemplo, el plomo se concentra en huesos, si bien su acción tóxica primaria se ejerce en los tejidos blandos; el clorofenotano (DDT) se concentra en tejido adiposo, pero en él no ejerce sus conocidos efectos tóxicos.

Con gran frecuencia, el SNC resulta afectado como parte de las toxicosis, dado que muchos compuestos con efectos notables en otros sitios del cuerpo también alteran el encéfalo. Le siguen en orden de frecuencia, en casos de intoxicación general, la afección del aparato circulatorio; la sangre y el sistema hematopoyético; vísceras como el hígado, los riñones y los pulmones, y la piel. Entre los últimos afectados estarían músculos y huesos. En el caso de sustancias con efecto local predominante, la frecuencia de reacción hística depende en gran medida del sitio en entrada o penetración (piel, vías gastrointestinales o respiratorias).

Diferencias entre efectos tóxicos reversibles e irreversibles. En lo posible, los fármacos que se utilicen en seres humanos deben tener efectos reversibles; de otro modo, las sustancias en cuestión serían prohibitivamente tóxicas. Si una sustancia química ocasiona lesión a un tejido, la capacidad de éste para regenerarse o recuperarse será el elemento que determine en mayor medida la reversibilidad del efecto. Lesiones a un tejido como el hígado, que tiene gran capacidad para regenerarse, por lo regular son reversibles, si bien las del SNC son en gran medida irreversibles, porque las neuronas muy diferenciadas que lo integran tienen posibilidad limitada en extremo para dividirse y regenerarse.

Toxicidad tardía. Casi todos los efectos tóxicos de los fármacos surgen en un lapso predecible (por lo regular breve) después de su administración; sin embargo, no siempre ocurre así. Por ejemplo, la anemia aplásica por *cloranfenicol* puede surgir semanas después de haber interrumpido el consumo de dicho antibiótico. Los efectos carcinógenos de las sustancias químicas por lo general tienen un largo periodo de latencia y a veces transcurren 20 a 30 años para que surjan neoplasias. Efectos tan tardíos no pueden evaluarse durante un lapso razonable de estudio inicial de una sustancia química, por lo que existe la necesidad urgente de crear pruebas confiables para la detección de dicha toxicidad, y de vigilar de manera sistemática los efectos a largo plazo de los medicamentos distribuidos en el mercado y otras sustancias químicas (*véase* cap. 5).

Carcinógenos químicos. Los carcinógenos de esta categoría se clasifican en dos grandes grupos: los *genotóxicos* y los *no genotóxicos.* Los primeros interactúan con DNA, lo cual no hacen los segundos. La carcinogénesis química es un proceso multifásico. Casi todos los carcinógenos genotóxicos no son reactivos por sí mismos (*procarcinógenos* o *carcinógenos próximos*), pero se transforman en *carcinógenos primarios* o *últimos* en el organismo. Las enzimas farmacometabolizantes a menudo transforman los carcinógenos próximos en intermediarios reactivos electrodeficientes (electrófilos); estos últimos interactúan en el DNA con centros nucleófilos ricos en electrones, para producir una mutación. La interacción del carcinógeno último con el DNA en una célula, según los expertos, es la fase inicial en la carcinogénesis química. El DNA puede normalizarse si los mecanismos de reparación de dicho ácido operan con resultados satisfactorios; de no ser así, la célula transformada puede convertirse en tumoral y originar signos clínicos.

Los carcinógenos no genotóxicos, llamados también *promotores*, no generan tumores por sí solos, sino que potencian los efectos de los carcinógenos genotóxicos. La "promoción" entraña la facilitación del crecimiento y la aparición de las llamadas células tumorales inactivas (dormidas) o latentes. El lapso desde el inicio hasta la aparición del tumor quizá dependa de la presencia de los carcinógenos promotores; en el caso de muchos tumores del ser humano, el período de latencia es de 15 a 45 años.

Para saber si una sustancia química es o no un carcinógeno potencial para el ser humano, se realizan dos tipos de estudios de laboratorio. Uno permite saber si la sustancia química es mutágena o no, porque muchos carcinógenos lo son también. Estos estudios suelen utilizar valoraciones como la pruebas Ames (*véase* más adelante en este capítulo), que pueden terminarse en el transcurso de unos cuantos días y detectar carcinógenos genotóxicos pero no promotores. El segundo tipo de estudio para detectar carcinógenos químicos consiste en proporcionar a los animales de laboratorio (ratones y ratas) la sustancia química a dosis altas durante toda su vida, después de lo cual se llevan a cabo en cada animal necropsias y exámenes histopatológicos. Se compara la incidencia de tumores en animales testigo y en otros que han recibido la sustancia, para saber si ésta produjo una mayor incidencia de las neoplasias. Este último estudio permite detectar promotores y también carcinógenos genotóxicos.

Reacciones alérgicas. La *alergia de tipo químico* es la reacción adversa que surge por sensibilización previa a una sustancia química particular, o a otra con que guarde semejanza estructural. Las reacciones de esa índole son mediadas por el sistema inmunitario. Los términos *hipersensibilidad* y *alergia a medicamentos* (o medicamentosa) también se aplican al estado alérgico.

Para que una sustancia química de bajo peso molecular cause una reacción alérgica, ella o su producto metabólico suelen actuar como hapteno, combinarse con una proteína endógena y formar un complejo antigénico. Los antígenos de ese tipo inducen la síntesis de anticuerpos, por lo regular después de un periodo de latencia de una a dos semanas, como mínimo. El contacto o exposición ulteriores del organismo a los "resultados" químicos es una interacción de antígeno-anticuerpo que desencadena las manifestaciones características de la alergia. Las relaciones de dosis-reacción casi nunca son válidas para desencadenar las reacciones alérgicas.

Con base en el mecanismo de participación inmunitaria, las reacciones alérgicas se dividen en cuatro grandes categorías (Coombs y Gell, 1975). En el ser humano las de tipo I, o anafilácticas, son mediadas por anticuerpos de tipo IgE. La porción Fc de dichas inmunoglobulinas se liga a receptores de células cebadas y basófilos (*véase* cap. 27). Si la porción Fab de la molécula del anticuerpo se fija a un antígeno, se liberan algunos mediadores (p. ej., histamina, leucotrienos, prostaglandinas) que ocasionan vasodilatación, edema y una reacción inflamatoria. Los sitios preferentes en que ocurren estos tipos de reacción son las vías gastrointestinales (alergias a alimentos); la piel (urticaria y dermatitis atópica); las vías respiratorias (rinitis y asma), y los vasos (choque anafiláctico). Tales reacciones tienden a surgir rápidamente después de la estimulación con un antígeno al cual la persona se haya sensibilizado y reciben el nombre de *reacciones de hipersensibilidad inmediata*.

Las reacciones tipo II, o citolíticas, son mediadas por anticuerpos de los tipos IgG e IgM, y por lo regular se atribuyen a su capacidad de activar el sistema de complemento. Los principales tejidos blanco en que ocurren las reacciones citolíticas son las células presentes en el aparato circulatorio. Ejemplos de reacciones alérgicas tipo II son la anemia hemolítica inducida por *penicilina* y la autoinmunitaria inducida por *metildopa;* la púrpura trombocitopénica originada por *quinidina* y la granulocitopenia inducida por sulfonamidas. Las reacciones autoinmunitarias a fármacos suelen desaparecer a los pocos meses de eliminar el agente lesivo.

Las reacciones tipo III, o de Arthus, son mediadas de modo predominante por IgG; el mecanismo entraña la generación de complejos antígeno-anticuerpo que más tarde fijan complemento; los complejos se depositan en el endotelio vascular, donde desencadenan una inflamación destructiva llamada *enfermedad del suero.* Este fenómeno contrasta con la reacción tipo II, en la que la reacción inflamatoria es inducida por los anticuerpos dirigidos contra antígenos hísticos. Los síntomas clínicos de la enfermedad del suero incluyen exantemas urticarianos, artralgia o artritis, linfadenopatía y fiebre. Dichas reacciones persisten durante seis a 12 días, para desaparecer una vez eliminado el agente lesivo. Algunos fármacos (como sulfonamidas, penicilinas, ciertos *anticonvulsivos* y *yoduros*) inducen enfermedad del suero. El síndrome de Stevens-Johnson, como el causado por sulfonamidas, es una forma más grave de vasculitis inmunitaria; entre sus manifestaciones están eritema multiforme, artritis, nefritis, anormalidades del sistema nervioso central (SNC) y miocarditis.

Las reacciones tipo IV o de hipersensibilidad tardía son mediadas por linfocitos T y macrófagos sensibilizados. Cuando dichas células sensibilizadas se ponen en contacto con el antígeno, se genera una reacción inflamatoria, por la producción de linfocinas y la penetración ulterior de neutrófilos y macrófagos en la zona. Un ejemplo de hipersensibilidad tardía o reacción tipo IV sería la dermatitis por contacto causada por hiedra venenosa.

Reacciones idiosincrásicas. La *idiosincrasia* es una reactividad anormal a una sustancia química peculiar a un individuo determinado. La respuesta idiosincrásica puede manifestarse como una sensibilidad extrema a dosis bajas o altas de sustancias químicas. Hoy en día se sabe que ciertas reacciones idiosincrásicas pueden resultar de polimorfismos genéticos que causan diferencias individuales en la farmacocinética de los medicamentos; por ejemplo, se observa una frecuencia mayor de neuropatía periférica en pacientes con deficiencias hereditarias en la acetilación cuando se utiliza *isoniazida* para el tratamiento de la tuberculosis. Los polimorfismos también pueden ser causados por factores farmacodinámicos, como serían las interacciones entre fármacos y receptores (Evans y Relling, 1999). Por ejemplo, muchos varones de raza negra (cerca de 10%) presentan anemia hemolítica grave cuando reciben *primaquina* como un tratamiento antipalúdico. Es porque tienen deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato eritrocítica (*véase* cap. 39). La resistencia regida por mecanismos genéticos a la acción anticoagulante de la *warfarina* se debe a una alteración en la reductasa de epóxido de vitamina K (*véase* cap. 54). Se conoce como *farmacogenómica* al uso de información genética para explicar diferencias en las reacciones a medicamentos, entre una persona y otra o para individualizar dosis de fármacos en sujetos con polimorfismos genéticos identificados (*véanse* caps. 3 y 4).

Interacciones entre sustancias químicas. La existencia de innumerables tóxicos obliga a considerar sus posibles interacciones (fig. 64-6). Las exposiciones concomitantes pueden alterar la farmacocinética de un producto al modificar sus tasas de absorción, el grado de unión a proteínas, o los ritmos de biotransformación o excreción de uno o ambos productos interactuantes. La farmacodinámica de las sustancias puede alterarse al competir éstas por el receptor; por ejemplo, se utiliza *atropina* para tratar la intoxicación por insecticidas organofosforados, porque bloquea los receptores colinérgicos muscarínicos y evita que sean estimulados por el exceso de acetilcolina que resulta de la inhibición de la acetilcolinesterasa por parte del insecticida. También surgen interacciones farmacodinámicas que no se producen en los receptores

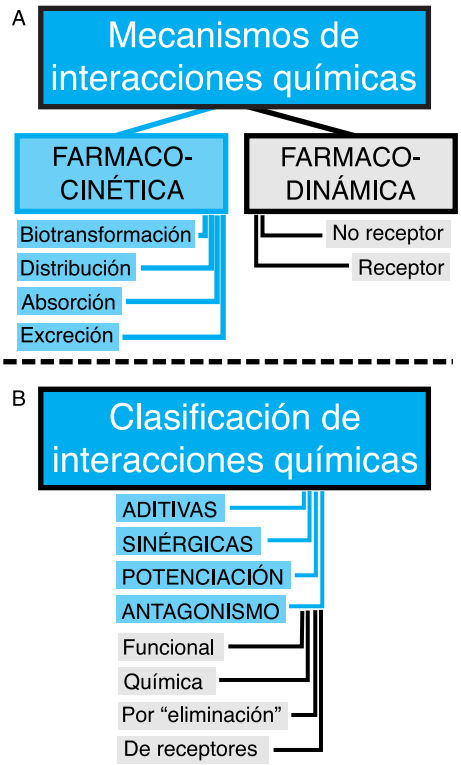


Figura 64-6. ***Mecanismos y clasificaciones de las interacciones químicas.***

cuando dos medicamentos poseen diferentes mecanismos de acción; por ejemplo, administradas de manera simultánea, la *aspirina* y la *heparina* pueden causar hemorragia inesperada. Por tanto, la reacción a sustancias tóxicas en combinación llega a ser igual, mayor o menor, que la suma de los efectos de cada una de ellas.

Se utilizan innumerables adjetivos para calificar las interacciones farmacológicas y toxicológicas (fig. 64-6*B*). Se llama efecto *aditivo* al que representa la suma de los efectos que causa cada una de dos sustancias químicas utilizadas en combinación, y es el más frecuente. Efecto *sinérgico* es aquel en donde el efecto combinado de dos sustancias químicas resulta mayor que la suma del efecto de cada una; por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el etanol son hepatotoxinas, si bien juntos producen una lesión hepática mucho mayor que la prevista por la suma aritmética de sus efectos individuales. La *potenciación* es el mayor efecto de un agente tóxico que actúa de manera simultánea con otro no tóxico. El *isopropanol* solo, por ejemplo, no es hepatotóxico, pero intensifica en grado notable la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono. El *antagonismo* es la interferencia de una sustancia química con la acción de otra. Suele ser conveniente contar con un antagonista como antídoto. El *antagonismo funcional* o *fisiológico* surge cuando dos productos químicos generan efectos contrarios en la misma función fisiológica. Por ejemplo, dicho principio se aplica a la capacidad de la dopamina en goteo intravenoso para conservar el riego de órganos vitales durante algunas intoxicaciones graves que se caracterizan por hipotensión profunda. El *antagonismo químico* o *inactivación* es una reacción entre dos sustancias químicas que se neutralizan en sus efectos. Por ejemplo, el *dimercaprol* induce quelación de varios metales, y así disminuye su toxicidad (*véase* cap. 65). El *antagonismo por eliminación* es la alteración en la eliminación de una sustancia (que incluiría su absorción, biotransformación, distribución o excreción), de tal manera que una cantidad menor del agente llega al órgano blanco o disminuye en él su persistencia (*véase* más adelante en este capítulo). El *antagonismo* al nivel del *receptor* de la sustancia química comprende el bloqueo del efecto de un agonista con un antagonista apropiado que compite por el mismo sitio de acción. Por ejemplo, el antagonista *naloxona* se utiliza para tratar la depresión de la función respiratoria producida por opioides (*véase* cap. 21).

PRUEBAS DESCRIPTIVAS DE TOXICIDAD EN ANIMALES

Dos principios forman la base de todas las pruebas descriptivas de toxicidad que se realizan en animales. En primer lugar, los efectos de sustancias químicas producidos en animales de laboratorio, si son lo suficientemente fidedignos, pueden aplicarse a la toxicidad en seres humanos. Cuando se calculan con base en la dosis por unidad de superficie corporal, los efectos tóxicos para el ser humano suelen surgir en la misma gama de concentraciones que se observa en animales de experimentación. Con base en el peso corporal, los seres humanos suelen ser más vulnerables que los animales de experimentación. Esta información se utiliza para elegir dosis en estudios clínicos de "posibles" agentes terapéuticos y para fijar límites de la exposición o contacto permisibles a tóxicos ambientales.

El segundo principio importante es que la exposición de algunos animales de experimentación a dosis altas de agentes tóxicos es un método necesario y válido para identificar posibles riesgos para seres humanos expuestos a dosis mucho menores. El principio en cuestión se basa en el concepto de dosis-respuesta de todo o nada. Por razones prácticas, el número de animales utilizados en experimentos con materiales tóxicos suele ser muy pequeño en comparación con la gran magnitud de las poblaciones humanas que pueden estar en peligro. Por ejemplo, una incidencia de 0.01% de un efecto tóxico grave (como el cáncer) comprendería 25 000 personas en una población de 250 millones, una cifra que resulta inaceptablemente alta. Aun así, la detección de una incidencia de 0.01% por métodos experimentales tal vez obligaría a contar con un mínimo de 30 000 animales. Para calcular el peligro con dosis bajas, hay que administrar dosis grandes a grupos relativamente pequeños. Un dilema importantísimo es la validez de la extrapolación necesaria.

La toxicidad de las sustancias químicas se sujeta a prueba por vez primera mediante el cálculo de LD_{50} en dos especies animales, por dos vías de administración; una de ellas sería la vía prevista de exposición de seres humanos al agente de estudio. Se registra el número de animales que fallecen en un lapso de 14 días después de recibir una sola dosis; también se les explora en busca de signos de intoxicación, letargo, alteraciones del comportamiento y morbilidad.

A continuación, se estudia la toxicidad de la sustancia química mediante exposición repetida, por lo general durante 90 días. Este estudio se lleva a cabo con mayor frecuencia en dos especies por la vía de uso pretendido o exposición cuando menos con tres dosis. Durante este período se vigilan varios parámetros y al final del estudio un anatomopatólogo examina órganos y tejidos.

Los estudios a largo plazo se realizan en animales al mismo tiempo que se emprenden en seres humanos. En lo que toca a los fármacos, el

tiempo de exposición depende en cierta medida del uso clínico planeado. Si en circunstancias normales el medicamento habrá de utilizarse durante lapsos breves bajo supervisión médica, como sería un antimicrobiano, bastará la exposición crónica de los animales durante seis meses. Si el fármaco se usará en seres humanos por períodos más largos, se necesitará un estudio durante dos años.

Los estudios de la exposición a largo plazo a menudo se utilizan para precisar el potencial carcinógeno de sustancias químicas; por lo regular se realizan en ratas y ratones, y durante la vida promedio de cada especie. Otros métodos se orientan a evaluar la teratogenicidad (tendencia a causar malformaciones congénitas), la toxicosis perinatal y la posnatal, y los efectos en la fecundidad. En los estudios para valorar la teratogenicidad, por lo regular se administran fármacos a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis.

Además de los estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno o la teratogenicidad, se sujeta a los fármacos a estudios para conocer su potencial *mutágeno.* El método más difundido de que se dispone, que es la prueba de mutación inversa creada por Ames *et al.* (Ames *et al*., 1975), utiliza una cepa de *Salmonella typhimurium* que posee un gen mutante de la enzima fosforribosilsintasa de trifosfato de adenosina (ATP), necesaria para la síntesis de histidina y la cepa bacteriana es incapaz de proliferar en el medio deficiente en histidina, salvo que se induzca la mutación inversa. Como muchas sustancias químicas no son mutágenas ni carcinógenas salvo que sean activadas por enzimas en el retículo endoplásmico, se agregan microsomas del hígado de rata al medio que contiene la bacteria mutante y el fármaco. La prueba de Ames es rápida y sensible. Su utilidad para la predicción de los carcinógenos genotóxicos es ampliamente aceptada, aunque no detecta los carcinógenos no genotóxicos (promotores).

INCIDENCIA DE INTOXICACIÓN AGUDA

Se desconoce la incidencia real de las intoxicaciones en Estados Unidos, si bien hubo una notificación voluntaria en 2003 de alrededor de 2.4 millones de casos a la American Association of Poison Control Centers. El número real de intoxicaciones casi seguramente rebasa con mucho la cifra señalada.

Las muertes por intoxicación suman más de 1 100 al año en Estados Unidos. La incidencia de intoxicaciones en niños menores de cinco años ha disminuido en grado impresionante en los últimos 40 años. Por ejemplo, en 2003 no se notificaron fallecimientos por aspirina en niños, en comparación con 140 muertes al año antes de 1960. Esta tendencia favorable quizá se deba al uso de cierres o tapas "a prueba de niños" en los envases de fármacos, de limpiadores del drenaje (destapacaños), trementina y otros productos de uso doméstico, así como adelantos en la capacitación y los servicios médicos, y en el conocimiento del público respecto de las sustancias que pueden ser tóxicas.

En el cuadro 64-1 se muestran las sustancias que se relacionan con mayor frecuencia con exposiciones humanas a tóxicos. Los analgésicos encabezan la lista, seguidos de dos entradas no farmacológicas, agentes para aseo y cosméticos. Sin embargo, las cinco principales categorías de sustancias que causan la muerte son fármacos (cuadro 64-2). Las categorías que se acompañan más a menudo de mortalidad son analgésicos (p. ej., acetaminofén y salicilatos), sedantes-hipnóticos/antipsicóticos, antidepresivos, estimulantes y drogas de la calle (incluyendo *opiáceos* y *cocaína*), y fármacos cardiovasculares (como *digoxina* y bloqueadores del canal del Ca^{2+}). Las categorías más comunes de tóxicos no farmacéuticos fueron alcoholes (en particular metanol) y vapores (sobre todo monóxido de carbono). Casi todas las personas que fallecen por intoxicación son adultos, y la muerte a menudo es consecuencia de contacto intencional y no accidental. Los niños menores de seis años constituyen 52% de las víctimas de incidentes de intoxicación notificados, pero sólo 3% de las muertes. Los de uno a dos años de edad son los que tienen la máxima incidencia de intoxicación accidental. Por fortuna, casi todas las sustancias asequibles a estos niños de muy poca edad no son fuertemente tóxicas. El hierro y los plaguicidas constituyen las sustancias que causan el mayor número de muertes por intoxicación accidental en niños.

En los hospitales de Estados Unidos es muy grande la incidencia de reacciones adversas, graves y letales a medicamentos (Lazarou *et al.*, 1998; Institute of Medicine, 1999). Se ha calculado que cada año unos dos millones de pacientes hospitalizados sufren reacciones graves de ese tipo y que, en promedio, 100 000 de ellos mueren por las reacciones comentadas. Si tal cálculo es correcto, cabe advertir que más personas fallecen cada año por errores farmacoterapéuticos que por accidentes en grandes carreteras, cáncer mamario o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Cuadro 64-1

Sustancias relacionadas con mayor frecuencia en exposiciones a tóxicos en seres humanos (Estados Unidos)

SUSTANCIA	CIFRA	PORCENTAJE*
Analgésicos	256 843	10.8
Sustancias para aseo	225 578	9.5
Productos cosméticos y para cuidado personal	219 877	9.2
Cuerpos extraños	110 000	5.0
Sedantes/hipnóticos/antipsicóticos	111 001	4.7
Tópicos	105 815	4.4
Preparados para la tos y el resfriado	100 612	4.2
Antidepresivos	99 800	4.2
Picaduras/envenenamientos	98 585	4.1
Plaguicidas	96 112	4.0
Plantas	84 578	3.6
Productos alimenticios, intoxicación alimentaria	75 813	3.2
Alcoholes	69 215	2.9
Antihistamínicos	69 107	2.9
Antimicrobianos	63 372	2.7
Fármacos cardiovasculares	61 056	2.6
Hidrocarburos	59 132	2.5
Sustancias químicas	54 623	2.3

NOTA: A pesar de una frecuencia alta de participación, estas sustancias no necesariamente son muy tóxicas, más bien sólo pueden ser más fácilmente accesibles. *Los porcentajes se basan en números totales de sustancias conocidas ingeridas en Estados Unidos en lugar del número total de casos de exposición en seres humanos. FUENTE: Tomado de Watson *et al*., 2004. Cortesía del *American Journal of Emergency Medicine*.

Cuadro 64-2
*Categorías con las cifras mayores de mortalidad**

CATEGORÍA	CIFRA	PORCENTAJE* DE TODAS LAS EXPOSICIONES
Analgésicos	659	0.257
Sedantes/hipnóticos/ antipsicóticos	364	0.328
Antidepresivos	318	0.316
Estimulantes y drogas de la calle	242	0.528
Fármacos cardiovasculares	181	0.295
Alcoholes	139	0.200
Sustancias químicas	50	0.091
Anticonvulsivos	65	0.181
Gases y vapores	44	0.106
Antihistamínicos	71	0.103
Relajantes musculares	52	0.260
Hormonas y antagonistas hormonales	33	0.062
Sustancias para aseo	33	0.013
Productos automotrices	30	0.213
Preparados para tos y resfriados	22	0.022
Plaguicidas	18	0.019

*Esta lista es de mortalidad en Estados Unidos. FUENTE: Tomado de Watson *et al.*, 2004. Cortesía del *American Journal of Emergency Medicine*.

FUENTES PRINCIPALES DE INFORMACIÓN SOBRE INTOXICACIONES

Los textos de farmacología constituyen una fuente adecuada de información acerca de los métodos de tratamiento de intoxicaciones por fármacos, pero a menudo es poca la información que ofrecen respecto de otras sustancias químicas. El lector puede obtener información adicional relacionada con fármacos y otras sustancias químicas en varios libros de intoxicaciones (Ellenhorn 1997; Goldfrank *et al.*, 2002; Haddad *et al.*, 1998; Klaassen, 2001.) Un sistema computadorizado de uso muy difundido para obtener información relativa a sustancias tóxicas es POISINDEX (Micromedex, Inc., Denver, Colorado).

El sito de red de la American Association of Poison Control Center *(http://www.aapcc.org/)* comprende 78 miembros, incluyendo 11 centros regionales. Es posible obtener información valiosa de estos centros por teléfono (800-222-1222). La National Library of Medicine conserva un sitio de red muy informativo sobre toxicología y salud ambiental *(http://sis.nlm.nih.gov/Tox/ToxMain.html)*, incluyendo un enlace a ToxNet *(http://toxnet.nlm.nih.gov/)*, un grupo de bases de datos sobre toxicología, sustancias químicas peligrosas y áreas relacionadas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES

Muchas intoxicaciones agudas de origen medicamentoso podrían evitarse si los médicos dieran instrucciones "de sentido común" sobre el almacenamiento de medicamentos y otras sustancias químicas, y si los pacientes o sus progenitores aceptaran tales consejos. Las instrucciones en cuestión han recibido enorme publicidad, por lo que no se repetirán en estos párrafos.

Con fines clínicos, se dividen los agentes tóxicos en dos clases: aquellos en los que se cuenta con tratamiento y un antídoto específico, y otros en los que no existe terapéutica específica alguna. En la mayor parte de los fármacos y otras sustancias, no hay un tratamiento específico y la única estrategia es la asistencia médica sintomática de apoyo a las funciones vitales.

La terapéutica de apoyo o sostén, al igual que otras urgencias médicas extremas, es el aspecto más importante en el tratamiento de intoxicaciones por fármacos. Un principio básico importante en toxicología clínica es "tratar al paciente y no al tóxico". La conservación de la respiración y de la circulación es el elemento prioritario. La medición seriada y el registro de signos vitales y reflejos importantes son útiles para juzgar la evolución de la intoxicación, la reacción o mejoría con el tratamiento, y la necesidad de tratamiento adicional. Una vigilancia seriada de esta índole a menudo obliga a la hospitalización. La clasificación del cuadro 64-3 suele utilizarse para indicar la gravedad de la intoxicación del sistema nervioso central. La administración de grandes dosis de estimulantes y sedantes a menudo es más perjudicial que el propio tóxico. Es importante utilizar con cautela y parquedad los antídotos químicos y rara vez se necesitan medidas heroicas.

El tratamiento de la intoxicación aguda debe ser inmediato. El objetivo primordial es conservar las funciones vitales si se advierte que es inminente su deterioro. El segundo objetivo es conservar en los valores más bajos posibles la concentración del tóxico en tejidos cruciales, al evitar su absorción e intensificar su eliminación. El tercer objetivo es combatir los efectos farmacológicos y toxicológicos en los sitios efectores.

Prevención de la absorción persistente del tóxico

Vómito. Históricamente, el vómito fue uno de los principales medios de descontaminación gástrica en el tratamiento de intoxicación aguda. Sin embargo, está disminuyendo su uso sistemático en salas de urgencias. Según el informe anual del

Cuadro 64-3
Signos y síntomas de intoxicación del sistema nervioso central

GRADO DE INTENSIDAD	CARACTERÍSTICAS
Depresivos	
0	Sujeto somnoliento, si bien puede ser despertado y contestar preguntas
I	Semicomatoso, retira la extremidad a los estímulos dolorosos; reflejos intactos
II	Comatoso, no retira la extremidad de los estímulos dolorosos; no hay depresión respiratoria ni circulatoria y casi todos los reflejos están intactos
III	Comatoso, faltan todos los reflejos (o casi todos), pero sin depresión de la respiración o de la circulación
IV	Comatoso, arrefléxico, depresión respiratoria con cianosis o insuficiencia circulatoria y choque (o ambos)
Estimulantes	
I	Inquietud, irritabilidad, insomnio, temblor, hiperreflexia, sudación, midriasis, hiperemia cutánea
II	Confusión, hiperactividad, hipertensión, taquipnea, taquicardia, extrasístoles, sudación, midriasis, hiperemia cutánea, hiperpirexia leve
III	Delirio, manía, daño autoprovocado, hipertensión notable, taquicardia, arritmias, hiperpirexia
IV	Igual que en III, además de convulsiones, coma y colapso circulatorio

Toxic Exposure Surveillance System (TESS) (Watson *et al.*, 2004), el vómito sólo se incluyó en 0.7% de los tratamientos que se proporcionaron en casos de exposiciones en seres humanos en el año 2003, comparado con 7.5% en 1993 (Litovitz *et al.*, 1994) y 13.8% en 1983 (Veltri *et al.*, 1984). Si bien es posible que aún esté indicado estimular el vómito después de intoxicación por la ingestión de casi cualquier sustancia química, está contraindicado en algunas situaciones: 1) cuando la persona ha ingerido un tóxico corrosivo, como un ácido o álcali potente (p. ej., hidróxido de sodio en limpiadores de excusados), el vómito agrava la posibilidad de perforación gástrica y mayor necrosis del esófago; 2) cuando el individuo está comatoso o en estupor o delirio, el vómito puede ocasionar broncoaspiración del contenido gástrico; 3) si la persona ha ingerido un estimulante del SNC, la nueva estimulación que acompaña al vómito puede desencadenar convulsiones; 4) cuando el enfermo ha ingerido un destilado de petróleo (como queroseno, gasolina o pulimento líquido para muebles, con ingredientes a base de petróleo), los hidrocarburos regurgitados pueden ser aspirados con facilidad y ocasionar neumonitis química (Ervin, 1983). En cambio, hay que considerar la estimulación del vómito si la solución ingerida contiene posibles compuestos peligrosos como plaguicidas.

Se advierten notables diferencias en la capacidad de los destilados de petróleo para producir neumonía por hidrocarburos, que es un proceso necrosante hemorrágico agudo. En general, la capacidad de los hidrocarburos para generar inflamación de los pulmones guarda relación inversa con la viscosidad del agente. Si este último es muy viscoso, como ocurre con aceites y grasas, el riesgo es limitado; si es poco viscoso, como el aceite de esquistos mineral presente en algunos pulimentos líquidos para muebles, es grande el peligro de broncoaspiración.

El vómito puede inducirse de manera mecánica por estimulación de la retrofaringe. Sin embargo, no es una técnica tan eficaz como la administración de *ipecacuana* o *apomorfina*.

Ipecacuana. El emético casero más útil es el jarabe de ipecacuana (no el extracto fluido de esta sustancia, que es 14 veces más potente y puede causar la muerte). El jarabe de ipecacuana se distribuye en recipientes de 0.5 y 1 onzas fluidas (15 y 30 ml aproximadamente), y se expende sin receta. Es posible administrarlo por la boca y necesita el transcurso de 15 a 30 min para producir el vómito; es un lapso mucho menor que el que suele requerir un lavado gástrico adecuado. La dosis oral es de 15 ml en niños de seis meses a 12 años, y de 30 ml en niños de mayor edad y adultos. El vómito tal vez no se produzca si el estómago está vacío, por lo cual la administración de ipecacuana debe ir seguida de la ingestión de agua.

En el año 2004, la American Academy of Clinical Toxicology y la European Association of Poisons Control Centers and Clinical Toxicologists publicaron artículos de expertos sobre el uso del jarabe de ipecacuana en intoxicaciones (Anónimo, 2004). *Después de una revisión cuidadosa de la literatura médica, estos grupos concluyeron que no debe administrarse de manera sistemática jarabe de ipecacuana en el tratamiento de pacientes intoxicados.* En estudios con diversas sustancias marcadoras, los efectos beneficiosos del vómito inducido por jarabe de ipecacuana fueron muy variables y disminuyeron rápido con el tiempo. Otra preocupación fue que, de hecho, el uso inicial de ipecacuana puede ser contraproducente al reducir la eficacia de otros tratamientos ulteriores, y quizá más eficaces, como el uso de carbón activado, antídotos bucales y lavado total del intestino. La ipecacuana suele estar indicada cuando puede administrarse a pacientes alertas, conscientes, en el transcurso de 60 min de la intoxicación.

La ipecacuana actúa como emético por efecto irritante local en las vías digestivas y también en la zona de desencadenamiento de quimioreceptores (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ) en el área postrema del bulbo. El jarabe de esta sustancia puede ser eficaz después de haber ingerido antieméticos como las *fenotiazinas*. La ipecacuana produce efectos tóxicos en el corazón, por su contenido de emetina, pero por lo regular no constituye un problema en el caso de las dosis utilizadas con fines eméticos. Si no surge el vómito, habrá que extraer la ipecacuana

por lavado gástrico. El abuso crónico de dicha sustancia para disminuir de peso puede ocasionar miocardiopatía, fibrilación ventricular y muerte.

Apomorfina. Estimula la zona de desencadenamiento de quimioreceptores para producir vómito. Es inestable en solución y requiere prepararse poco antes de usar, por lo cual no es de acceso inmediato. La apomorfina no es eficaz después de ingerida y debe aplicarse por vía parenteral, por lo general subcutánea, 6 mg en adultos y 0.06 mg/kg en niños (Goldfrank *et al.*, 2002). No obstante, esto tal vez constituya una ventaja sobre la ipecacuana porque la apomorfina puede administrarse en un sujeto no colaborador e induce vómito en un plazo de 3 a 5 min. La apomorfina es depresora de la función respiratoria, así que no debe utilizarse en casos de intoxicación por un depresor del SNC, o cuando la respiración es lenta y laboriosa. En el momento actual, la apomorfina se usa rara vez como emético.

Lavado gástrico. Para el lavado gástrico se introduce una sonda o un tubo en el estómago y se irriga este órgano con agua, solución salina normal o al 50%, para eliminar el tóxico sin absorber. El procedimiento debe realizarse a la brevedad posible, pero sólo si las funciones vitales son adecuadas o se han ejecutado métodos de apoyo o sostén. Las contraindicaciones de esta técnica son en general las mismas que se asignan a la emesis, y además existe la posible complicación de lesión mecánica de faringe, esófago y estómago. Una declaración de expertos sobre el uso del lavado gástrico por toxicólogos clínicos estadounidenses y europeos (Anónimo, 1997) concluyó que *no debe utilizarse de manera sistemática lavado gástrico en el tratamiento de pacientes intoxicados sino reservarse para enfermos que ingirieron una cantidad de tóxico que puede poner en peligro la vida y cuando puede llevarse a cabo el procedimiento en el transcurso de 60 min de la ingestión.*

El único equipo necesario para lavado gástrico es un tubo y una gran jeringa. El tubo debe ser lo más grande y ancho posible, de modo que fluyan libremente por él la solución de lavado, alimentos y el tóxico (sea en forma de cápsula, píldora o líquido), y así llevarse a cabo la expulsión con gran rapidez. Debe utilizarse un tubo 36 F o de mayor calibre en adultos y uno de tamaño 24 F (o mayor) en niños. El lavado bucogástrico se prefiere al nasogástrico, porque en aquél se puede utilizar un tubo de mayor calibre. Para evitar la broncoaspiración debe colocarse antes del lavado un tubo endotraqueal con un manguito inflable, si el paciente está comatoso, tiene convulsiones o ha desaparecido su reflejo nauseoso. Durante el lavado gástrico, hay que colocar al individuo en decúbito lateral izquierdo, por la asimetría anatómica del estómago, con la cabeza colgando boca abajo sobre el borde de la mesa de exploración. De ser posible, hay que elevar la zona de la mesa correspondiente a los pies. Esta técnica lleva al mínimo las posibilidades de broncoaspiración.

El contenido del estómago debe aspirarse con una jeringa de lavado y guardarse para análisis químico. Después de ello se lava el estómago con solución salina, ya que ésta es más inocua que el agua en niños de corta edad, dado el peligro de intoxicación hídrica que se manifiesta por convulsiones tonicoclónicas y coma. Deben introducirse sólo cantidades pequeñas (120 a 300 ml) de la solución de lavado en el estómago cada vez, de suerte que no se desplace el tóxico a los intestinos. El lavado debe repetirse hasta que el líquido que salga esté claro, lo cual necesita 10 a 12 "lavadas" y un total de 1.5 a 4 L de líquido. Una vez completado el lavado, puede dejarse vacío el estómago o instilar en él un antídoto por la sonda. Si no se conoce antídoto específico contra el tóxico, a menudo se administra suspensión acuosa de carbón vegetal activado y un catártico.

Adsorción química. El carbón vegetal activado se adsorbe ávidamente en fármacos y sustancias químicas en la superficie de las partículas, y así evita su absorción y su toxicidad. Muchas sustancias (no todas) quedan adsorbidas en el carbón vegetal. Por ejemplo, no quedan adsorbidos de manera adecuada en el carbón activado alcoholes, hidrocarburos, metales y productos corrosivos, razón por la cual el carbón mencionado tiene escasa utilidad para tratar las intoxicaciones por dichos tóxicos. La eficacia del carbón vegetal activado también depende del lapso transcurrido desde la ingestión y la dosis del carbón; el médico debe intentar que prevalezca una proporción carbón:fármaco de 10:1 como mínimo. El carbón vegetal activado interrumpe la circulación enterohepática de fármacos, e intensifica el índice neto de difusión de la sustancia química desde el organismo, en las vías gastrointestinales. Por ejemplo, la administración de dosis seriadas de carbón vegetal activado intensifica la eliminación de la *teofilina* y el fenobarbital.

En los últimos dos decenios ha aumentado el uso del carbón vegetal activado y ha disminuido de modo correspondiente la utilización del jarabe de ipecacuana para inducir vómito y lavado gástrico en el tratamiento de intoxicaciones. Las investigaciones de sobredosis de fármaco en enfermos y en sujetos normales no han mostrado beneficio del tratamiento a base de ipecacuana o lavado, además de carbón vegetal activado, en comparación con el carbón vegetal solo. Con base en estos hallazgos, toxicólogos clínicos estadounidenses y europeos publicaron en 1999 un artículo de expertos sobre el uso de múltiples dosis de carbón vegetal activado en el tratamiento de la intoxicación aguda (Anónimo, 1999). Concluyeron que si bien investigaciones clínicas y experimentales demostraron que en estudios en voluntarios es posible aumentar la eliminación de ciertos fármacos mediante el tratamiento con carbón vegetal activado, rara vez se ha demostrado en un estudio con testigos que disminuye la morbilidad o mortalidad. El artículo de expertos recomienda considerar el tratamiento con carbón vegetal activado sólo si un paciente ingirió una cantidad que pone en peligro la vida de *carbamazepina*, *dapsona*, fenobarbital, *quinina* o teofilina. Incluso en estos casos, hay ciertas contraindicaciones, como vías respiratorias sin protección, presencia de obstrucción intestinal, o si el tubo digestivo no está intacto o está disminuido el peristaltismo. Se requieren estudios constantes sobre la eficacia de este tratamiento por otros fármacos y con el fin de establecer regímenes posológicos óptimos.

El carbón vegetal activado suele prepararse en la forma de una mezcla de 50 g (en promedio 10 cucharaditas "copeteadas") en un vaso con agua. Hecha la mezcla, se administra por vía oral o *a través de* una sonda gástrica. Ya que la mayor parte de los tóxicos parece no separarse del carbón mientras este último esté en exceso, el tóxico adsorbido no necesita eliminarse de las vías gastrointestinales. Es importante no utilizar el carbón activado junto con ipecacuana porque el carbón vegetal adsorbe el emético en la ipecacuana y disminuye el efecto emético del

medicamento. El carbón también adsorbe y reduce la eficacia de antídotos específicos.

El carbón vegetal activado debe diferenciarse del llamado antídoto universal, que consiste en dos partes de pan quemado (carbón vegetal no activado), una parte de ácido tánico (té fuerte) y una parte de óxido de magnesio. En la práctica, el antídoto universal es ineficaz.

Como se mencionó, la presencia de un adsorbente en los intestinos puede interrumpir la circulación enterohepática de un tóxico y, con ello, intensificar su excreción. El carbón vegetal activado es útil para interrumpir la circulación enterohepática de fármacos como antidepresivos tricíclicos y *glutetimida*. Se ha utilizado una *resina de politiol* no absorbible para tratar la intoxicación por metilmercurio, por su capacidad de ligarse al mercurio excretado en la bilis (*véase* cap. 65). La *colestiramina* acelera la eliminación de glucósidos cardíacos por un mecanismo similar.

Inactivación química. Los antídotos cambian la naturaleza química de los tóxicos al hacer que pierdan su potencia lesiva o al evitar su absorción. La intoxicación por formaldehído puede tratarse con amoniaco para que forme hexametilenotetramina; el sulfoxilato de formaldehído sódico transforma el ion mercurio en mercurio metálico, menos soluble, y el bicarbonato sódico transforma el hierro ferroso en carbonato ferroso, que se absorbe poco. No obstante, las técnicas de inactivación química rara vez se utilizan, dado que quizás hagan que se pierda un tiempo útil, en tanto que los eméticos, el carbón activado y el lavado gástrico son rápidos y eficaces.

En el pasado, el tratamiento usual de la intoxicación con ácidos o alcalinos era la neutralización; después de la ingestión de bases se administraba vinagre, jugo de naranja o de limón, y en el tratamiento de quemaduras por ácido se recomendaba tomar antiácidos. El uso de neutralizantes no goza de aceptación unánime, ya que puede producir calor excesivo. El dióxido de carbono gaseoso que surge de los bicarbonatos utilizados para tratar la intoxicación por ingestión de ácidos, ocasiona distensión gástrica e incluso perforación. El tratamiento más indicado de la intoxicación por ingestión de ácidos o álcalis es su dilución con agua o leche. De modo similar, las quemaduras producidas por ácidos o álcalis en la piel deben tratarse con cantidades abundantes de agua.

Catárticos. El objetivo del uso de catárticos osmóticos consiste en llevar al mínimo la absorción de éstos, al acelerar su paso por el tubo digestivo. Son escasos o nulos los datos de estudios con testigos acerca de la eficacia de los catárticos en el tratamiento de intoxicaciones. En general, dichos productos se consideran inocuos, a menos que el tóxico haya lesionado el tubo digestivo. Los catárticos están indicados después de ingestión de tabletas con capa entérica cuando el tiempo transcurrido desde la ingestión excede de 1 h, y en intoxicaciones por hidrocarburos volátiles. El *sorbitol* es el agente más eficaz, pero los *sulfatos de sodio* y *magnesio* también se utilizan; actúan rápido y casi siempre generan mínima toxicidad. Sin embargo, se tendrá gran cautela en el uso del sulfato de magnesio en personas con insuficiencia renal o predispuestas a sufrirla, y será mejor no usar catárticos a base de sodio en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva.

El lavado de todo el intestino (*whole-bowel irrigation*, WBI) es una técnica que, además de estimular la defecación, elimina también el contenido completo de las asas intestinales. Para realizar dicha técnica, se utiliza una solución de *polietilenglicol* de alto peso molecular, con *electrólitos isosmolares* (PEG-E S), que no modifica los electrólitos séricos. En el comercio se le obtiene con los nombres de GOLYTELY y COLYTE. Una declaración de expertos en WBI, publicada por la American Academy of Clinical Toxicology y la European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists, indica que *no debe utilizarse de manera sistemática WBI en el tratamiento de pacientes intoxicados.* Aunque estudios en voluntarios demostraron una disminución importante de la biodisponibilidad de ciertos fármacos ingeridos, no hay pruebas de estudios clínicos con testigos. El lavado de todo el intestino (WBI) puede considerarse en casos de intoxicación aguda por fármacos de liberación sostenida o con cubierta entérica y tal vez en ingestiones tóxicas de hierro, plomo, zinc o paquetes de drogas ilícitas.

Inhalación y exposición de la piel a los tóxicos. Una vez inhalado un tóxico, la prioridad absoluta es alejar al sujeto de la fuente de exposición o contacto. De manera semejante, hay que lavar perfectamente la piel con agua si ha habido contacto con la sustancia nociva. También deben quitarse las ropas contaminadas. El tratamiento inicial de todos los tipos de lesiones por sustancias químicas que afectaron los ojos debe ser rápido; ha de irrigarse de inmediato los ojos con agua abundante durante 15 minutos.

Aceleración de la eliminación del tóxico

Biotransformación. Una vez absorbida la sustancia química, se recurre a veces a procedimientos que aceleran su eliminación. Muchos fármacos son metabolizados por CYP hepáticas, y diversos compuestos inducen la actividad de componentes de dicho sistema (*véase* cap. 3). Sin embargo, la inducción de la actividad de las enzimas oxidativas (días) es demasiado lenta como para resultar útil en el tratamiento de la intoxicación aguda por casi todos los agentes químicos.

Muchas sustancias químicas son tóxicas porque se biotransforman en otros productos más tóxicos; de este modo, la inhibición de la biotransformación debe disminuir la toxicidad de dichos fármacos. Por ejemplo, se utiliza el etanol para inhibir la conversión del metanol en su metabolito fuertemente tóxico, el ácido fórmico, por acción de la deshidrogenasa de alcohol (*véase* cap. 22). El acetaminofén es transformado por el sistema de citocromo P450 (CYP) en un metabolito electrófilo que es desintoxicado por glutatión, un nucleófilo celular (fig. 64-3). El acetaminofén no ocasiona hepatotoxicidad hasta que se agota el glutatión, en tanto que el metabolito reactivo se liga a componentes macromoleculares esenciales del hepatocito y así causa su muerte. El hígado puede ser protegido si se conserva la concentración de glutatión, lo cual puede lograrse con la administración de *N*-acetilcisteína (*véase* cap. 26).

Algunos fármacos se metabolizan por conjugación con ácido glucurónico o sulfato antes de ser eliminados del organismo, y la disponibilidad de los cosustratos endógenos para la conjugación puede limitar la rapidez de eliminación; es lo que ocurre en la desintoxicación del acetaminofén. Cuando se disponga de métodos para reponer la reserva de dichos compuestos, se contará con un mecanismo más para tratar las intoxicaciones. De igual modo, la desintoxicación por cianuro mediante conversión a tiocianato puede acelerarse con la administración de *tiosulfato*.

Excreción biliar. El hígado excreta en la bilis muchos fármacos y otras sustancias heterólogas, si bien hay pocos datos sobre medios eficaces para apresurar la excreción de xenobióticos por la bilis en el tratamiento de las intoxicaciones agudas. Los inductores de la actividad de enzimas microsómicas intensifican la excreción biliar de algunos xenobióticos, pero sus efectos comienzan lentamente.

Excreción por orina. Los fármacos y los tóxicos se excretan por la orina por filtración glomerular y la secreción tubular activa (*véase* cap. 28); se resorben en la sangre si están en la forma liposoluble, que penetra por los túbulos, o si hay un mecanismo activo de transporte.

No hay métodos para acelerar el transporte activo de tóxicos y su paso a la orina, y la intensificación de la filtración glomerular no constituye un recurso práctico para facilitar la eliminación de sustancias dañinas. Sin embargo, puede modificarse la resorción pasiva desde el interior del túbulo. Los diuréticos aminoran la resorción al disminuir el gradiente de concentración del fármaco entre la luz del túbulo y las células tubulares, y al incrementar el flujo a través de dicha estructura. La *furosemida* se utiliza con gran frecuencia, si bien es posible usar también diuréticos osmóticos (*véase* cap. 28). La diuresis forzada debe usarse con cautela, sobre todo en sujetos con complicaciones renales, cardíacas o pulmonares.

Los compuestos no ionizados se resorben con mayor rapidez que las moléculas polares ionizadas; así, el cambio de la forma no ionizada a la ionizada del tóxico por alteración del pH del líquido tubular puede apresurar la eliminación (*véase* cap. 1). Compuestos ácidos, como el fenobarbital y los salicilatos, se eliminan con mayor rapidez en orina alcalina que en orina ácida. En el año 2004, toxicólogos clínicos estadounidenses y europeos publicaron un artículo de expertos sobre la alcalinización de la orina en el tratamiento de la intoxicación aguda (Proudfoot *et al.*, 2004). La alcalinización de la orina aumenta la eliminación urinaria de *clorpropamida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, diflunisal, fluoruro, mecoprop, metotrexato,* fenobarbital y salicilatos. Sin embargo, sólo se recomienda la alcalinización urinaria como tratamiento de primera línea en pacientes con intoxicación moderadamente grave por salicilatos que no satisfacen los criterios para hemodiálisis. También deben considerarse alcalinización de la orina y diuresis alta (casi 600 ml/h) en pacientes con intoxicación grave por ácido 2,4-diclorofenoxiacético y mecoprop. Aunque se demostró que es eficaz para incrementar la eliminación de fenobarbital (fig. 64-7), no se recomienda alcalinizar la orina como tratamiento de primera línea en casos de intoxicación por fenobarbital porque se comprobó que es superior el carbón activado en múltiples dosis. Está contraindicado alcalinizar la orina en casos de alteración o insuficiencia de la función renal. La complicación más común es hipopotasiemia, pero puede corregirse administrando complementos de potasio.

Para alcalinizar la orina se aplica una solución intravenosa de bicarbonato de sodio. En teoría, la excreción renal de fármacos alcalinos como las *anfetaminas* puede intensificarse al acidificar la orina, lo cual se logra con la administración de cloruro de amonio o ácido ascórbico. La excreción de un compuesto ácido por la orina es particularmente sensible a cambios en el pH urinario si su pK_a está dentro de límites de 3.0 a 7.5; en el caso de sustancias alcalinas, el margen correspondiente es de 7.5 a 10.5.

Diálisis. Por lo regular, la hemodiálisis o la hemoperfusión tienen uso limitado en el tratamiento de la intoxicación por sustancias químicas. Sin embargo, hay circunstancias en que pueden salvar la vida. La utilidad de la diálisis depende de la cantidad de tóxico en la sangre, en relación con la carga corporal total. De este modo, si la sustancia nociva tiene un gran volumen de distribución, como es el caso de los antidepresivos tricíclicos, el plasma contendrá escasas cantidades del compuesto para que sean eliminadas eficazmente por diálisis. La unión extensa de la sustancia a las proteínas plasmáticas entorpece en grado sumo la extracción por diálisis. La eliminación de un tóxico por medio de la diálisis depende también de la velocidad de disociación del compuesto desde los sitios de unión en los tejidos, fenómeno que puede ser lento y limitante en el caso de algunas sustancias químicas.

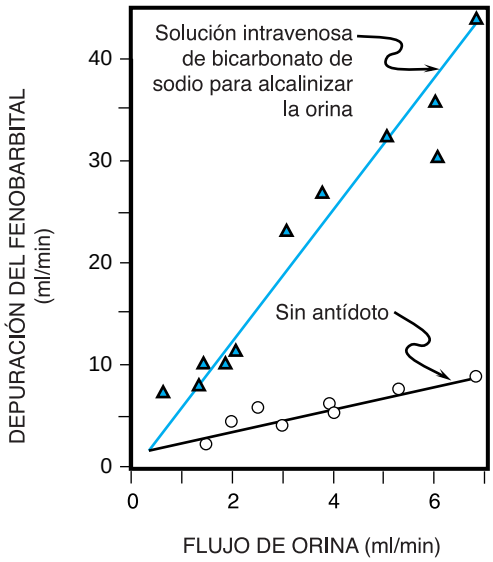


Figura 64-7. ***Eliminación renal del fenobarbital en el perro, y su relación con el pH de la orina y la velocidad de flujo urinario.*** Los valores marcados con círculos se obtuvieron de experimentos en que se indujo la diuresis mediante administración oral de agua o intravenosa de solución de sulfato de sodio, y el pH urinario fue menor de 7.0. Las cifras señaladas con triángulos provienen de experimentos en que se administró solución de bicarbonato de sodio por vía intravenosa y en las que el pH urinario fue de 7.8 a 8.0. (Tomado de Waddell y Butler, 1957. Cortesía del *Journal of Clinical Investigation.*)

La diálisis peritoneal requiere un mínimo de personal y puede emprenderse tan pronto el individuo es hospitalizado, si bien es demasiado ineficaz como para resultar útil en el tratamiento de intoxicaciones agudas. La hemodiálisis (diálisis extracorpórea) es mucho más eficaz que la peritoneal, y puede resultar esencial en caso de intoxicaciones potencialmente letales, como las causadas por metanol, etilenglicol y salicilatos.

Otra técnica para la eliminación extracorpórea de un tóxico (Winchester, 1983) consiste en hacer pasar la sangre por una columna de carbón vegetal activado o resina adsorbente (hemoperfusión). La gran capacidad de adsorción y la gran afinidad del material en la columna facilitan la extracción y eliminación de algunas sustancias químicas ligadas a proteínas plasmáticas. El principal efecto adverso de la hemoperfusión es la disminución de plaquetas.

Antagonismo o inactivación química de un tóxico absorbido. Antes en este capítulo, se explicó el antagonismo funcional y farmacológico de los efectos de tóxicos absorbidos. Si la persona se intoxicó con un compuesto que actúe como agonista al nivel de un receptor del cual exista un agente de bloqueo específico, puede tener enorme eficacia la administración del antagonista del receptor. El antagonismo funcional también es útil para conservar las funciones vitales en la víctima. Por ejemplo, se utilizan anticonvulsivos para tratar las convulsiones de origen químico. Sin embargo, los fármacos que estimulan los mecanismos fisiológicos antagonistas no siempre resultan de utilidad en seres humanos, e incluso pueden disminuir la tasa de supervivencia, por la frecuen-

te dificultad para "ajustar" el efecto de un fármaco contra otro cuando los dos actúan en sistemas contrarios. Un ejemplo de tal complicación sería el uso de estimulantes del sistema nervioso central en esfuerzos por revertir la depresión de la función respiratoria. Las convulsiones constituyen una complicación característica de dicha terapéutica, y se prefiere el apoyo mecánico de la respiración. Además, puede haber diferencias en la duración de acción del tóxico y del antídoto, lo cual culmina a veces en intoxicación por este último.

Son útiles los antagonistas químicos específicos de un tóxico, como serían los de opioides (*véase* cap. 21), y la *atropina* es un antagonista del exceso de acetilcolina inducido por plaguicidas (*véase* cap. 7), aunque son muy escasos. Un antagonista recién aprobado es el *fomepizol*, un inhibidor de la deshidrogenasa de alcohol, aprobado para el tratamiento de la intoxicación por etilenglicol y metanol (Barceloux *et al.*, 1999; Mycyk y Leikin, 2003). Los agentes de quelación con gran selectividad por algunos iones metálicos se utilizan más a menudo (*véase* cap. 65). Pueden aprovecharse para producir antídotos específicos contra muy diversos tóxicos comunes y contra fármacos de los que a menudo se abusa o se usan de modo erróneo. Un ejemplo notable de estos buenos resultados sería el uso de los fragmentos Fab específicos de digoxina (purificados), obtenidos de anticuerpos, en el tratamiento de casos potencialmente letales de intoxicación por digoxina (*véase* cap. 33). También puede tener valor terapéutico la obtención de anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra toxinas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

Ames, B.N., McCann, J., and Yamasaki, E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.*, **1975,** *31*:347–364.

Anonymous. Position statement: Gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1997,** *35*:711–719.

Anonymous. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1999,** *37*:731–751.

Anonymous. Position paper: Ipecac syrup. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **2004,** *42*:133–143.

Barceloux, D.G., Krenzelok, E.P., Olson, K., and Watson W. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. Ad Hoc Committee. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1999,** *37*:537–560.

Evans, W.E., and Relling, M.V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, **1999,** *286*:487–491.

Lazarou, J., Pomeranz, B.H., and Corey, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, **1998,** *279*:1200–1205.

Litovitz, T.L., Clark, L.R., and Soloway, R.A. 1993 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.*, **1994,** *12*:546–584.

Mycyk, M.B., and Leikin, J.B. Antidote review: Fomepizole for methanol poisoning. *Am. J. Ther.*, **2003,** *10*:68–70.

Proudfoot, A.T., Krenzelok, E.P., and Vale, J.A. Position paper on urine alkalinization. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **2004,** *42*:1–26.

Veltri, J.C., and Litovitz, T.L. 1983 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am. J. Emerg. Med.*, **1984,** *2*:420–443.

Waddell, W.J., and Butler, T.C. The distribution and excretion of phenobarbital. *J. Clin. Invest.*, **1957,** *36*:1217–1226.

Watson, W.A., Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., *et al*. 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.*, **2004,** *22*:335–404.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Coombs, R.R.A., and Gell, P.G.H. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In, *Clinical Aspects of Immunology*. (Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A., and Lachmann, P.J., eds.) Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, **1975,** pp. 761–781.

Ellenhorn, M.J. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, **1997.**

Ervin, M.E. Petroleum distillates and turpentine. In, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. (Haddad, L.M., and Winchester, J.F., eds.) Saunders, Philadelphia, **1983,** pp. 771–779.

Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A., *et al*. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7th ed. McGraw-Hill, New York, **2002.**

Haddad, L.M., Shannon, M.W., and Winchester, J.F., eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3rd ed. Saunders, Philadelphia, **1998.**

Institute of Medicine. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. National Academy Press, Washington, DC, **1999.**

Klaassen, C.D., ed. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 6th ed. McGraw-Hill, New York, **2001.**

Winchester, J.F. Active methods for detoxification: Oral sorbents, forced diuresis, hemoperfusion, and hemodialysis. In, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. (Haddad, L.M., and Winchester, J.F., eds.) Saunders, Philadelphia, **1983,** pp. 154–169.

CAPÍTULO 65

METALES PESADOS Y SUS ANTAGONISTAS

Curtis D. Klaassen

Las personas continúan exponiéndose a metales pesados en el ambiente. En algunas áreas, los metales contaminan el agua y alimentos. Los metales también se filtran de utensilios y recipientes para alimentos. La era industrial y la minería a gran escala trajeron consigo enfermedades ocupacionales causadas por metales tóxicos. Otras fuentes de exposición peligrosa son los componentes metálicos de plaguicidas y agentes terapéuticos (como los antimicrobianos). La combustión de materiales fósiles que contienen metales pesados, además del plomo tetraetílico que se agrega a las gasolinas y el número mayor de aplicaciones industriales de estos materiales han hecho de la contaminación ambiental la causa más importante de los casos de intoxicación por metales pesados. La primera parte de este capítulo incluye las propiedades tóxicas de plomo, mercurio, arsénico y cadmio, así como de metales pesados radiactivos, y el tratamiento de las consecuencias de la exposición tóxica a estos metales. La segunda parte del capítulo comprende las propiedades químicas y los usos terapéuticos de varios antagonistas de metales pesados.

Los metales pesados ejercen sus efectos tóxicos al combinarse con uno o más grupos reactivos (ligandos) esenciales para funciones fisiológicas normales. Los antagonistas de metales pesados (quelantes) han sido ideados y obtenidos específicamente para competir con los grupos comentados, y así evitar o revertir los efectos tóxicos y acelerar la excreción de estas sustancias. Los metales pesados, en particular los de la serie transicional, pueden reaccionar dentro del cuerpo con ligandos que contienen oxígeno (—OH, —COO−, —OPO_3H^-, >C═O), azufre (—SH,—S—S—) y nitrógeno (—NH_2 y >NH). El complejo metálico (o compuesto por coordinación) se forma por un enlace coordinado, es decir, aquel en que el ligando aporta ambos electrones.

EL QUELANTE IDEAL

Los antagonistas de metales pesados que se estudian en este capítulo tienen la capacidad común de formar complejos con estos elementos, y así evitar o revertir la unión de los cationes metálicos de los ligandos corporales. Tales fármacos reciben el nombre de *quelantes*. Un *quelato* es un complejo formado entre un metal y un compuesto que contiene dos o más ligandos potenciales. El producto de una reacción de esa índole es un anillo heterocíclico. Los más estables son los anillos quelados de cinco y seis miembros, y de modo típico se ha creado un quelante polidentato (que se une a múltiples ligandos) para formar un complejo altamente estable, mucho más que cuando el metal se combina sólo con un átomo de ligando.

La estabilidad de los quelatos varía según el metal y los átomos del ligando. Por ejemplo, el plomo y el mercurio tienen mayor afinidad por el azufre y el nitrógeno que por ligandos de oxígeno; sin embargo, el calcio tiene una mayor afinidad por el oxígeno que por el azufre y el nitrógeno. Estas diferencias en afinidad constituyen las bases de la selectividad de acción de un quelante en el organismo.

La eficacia de un quelante para tratar una intoxicación por metal pesado depende de varios factores, como son: la afinidad relativa del quelante por el metal pesado en comparación con los metales corporales esenciales, la distribución del quelante en el organismo en contraposición con la distribución del metal, y la capacidad del quelante para retirarlo del cuerpo una vez quelado.

El quelante ideal tendría las propiedades siguientes: muy soluble en agua, resistente a la biotransformación, capaz de

llegar a sitios de depósito del metal, capaz de formar complejos atóxicos con metales tóxicos, capaz de conservar la actividad quelante en el pH de los líquidos corporales, y excreción fácil del quelato. También es conveniente una baja afinidad por el calcio, porque este ion en plasma está disponible fácilmente para quelación, y un fármaco podría producir hipocalciemia a pesar de su gran afinidad por metales pesados. La propiedad más importante de un quelante terapéutico es una afinidad por el metal mayor que por los ligandos endógenos. El gran número de ligandos en el cuerpo constituye una barrera formidable para la eficacia de un quelante. Las observaciones *in vitro* de las interacciones quelante-metal ofrecen sólo una guía aproximada para el tratamiento de intoxicaciones por metales pesados. Se necesitan observaciones empíricas *in vivo* para precisar la utilidad clínica de cada quelante.

Plomo

El plomo está ampliamente distribuido en el entorno, de modo natural y como consecuencia de su uso industrial. Con el menor uso de la gasolina con plomo en los últimos 20 años, han disminuido las concentraciones de este metal en la sangre de los seres humanos. Las fuentes principales de exposición ambiental al plomo son la pintura con plomo y el agua potable; casi todos los casos de intoxicación franca por este metal son consecuencia de exposición ambiental o industrial.

Las bebidas y alimentos ácidos, como los jugos de tomate y frutas, bebidas gaseosas de cola, sidra y encurtidos, disuelven el plomo si están empacados o almacenados en recipientes con un recubrimiento interno inadecuado. De este modo, ambos se contaminan y pueden ocasionar intoxicación letal en seres humanos. La intoxicación por plomo en niños es resultado frecuente de la ingestión de fragmentos de pintura de edificios viejos; antes de la Segunda Guerra Mundial, los interiores y exteriores de las viviendas se pintaban con materiales hechos de carbonato (blanco) y óxido (rojo) de plomo, que fueron la causa del problema. En la pintura de este tipo, el plomo podía constituir 5 a 40% de los sólidos secos. Los niños de corta edad se intoxican a menudo al mordisquear los fragmentos de pintura dulzones y el polvo de los poyos y marcos de puertas pintados con barnices de plomo. La American Standards Association especificó en 1955 que las pinturas de juguetes, muebles e interior de viviendas no debían contener más de 1% de plomo en los sólidos secos finales después de aplicar la pintura fresca y, en 1978, la *Consumer Product Safety Commission* (CPSC) prohibió utilizar pintura que contuviera más de 0.06% de plomo, en interiores y exteriores de inmuebles. La renovación o la demolición de casas antiguas, que produce un proceso físico de dispersión de polvo o vapores del tóxico en el aire, pueden ocasionar contaminación intensa e intoxicación por plomo. También se han señalado casos de intoxicación por dicho metal por el uso como combustible de acumuladores viejos de automóvil, hechos de madera y vulcanita, que se hizo en épocas de escasez económica, como fueron la Primera y Segunda Guerras Mundiales. Casos esporádicos de intoxicación por plomo han sido causados por diversas fuentes, como juguetes de plomo, balas retenidas, agua potable transportada por tubos de plomo, pigmentos para uso en pintura artística, cenizas y humos de madera pintada, desperdicios en joyería, elaboración de baterías de cocina y tipos de plomo para uso en imprenta. Por último, el plomo también es un contaminante frecuente del whisky destilado de manera ilícita, porque a menudo se utilizaban radiadores de automóviles como condensadores y otros componentes del serpentín, unidos con soldadura de plomo.

En Estados Unidos, la exposición ocupacional al plomo ha disminuido extraordinariamente gracias a normas y programas apropiados de vigilancia médica. Los trabajadores de la industria de la fundición de plomo son los más expuestos a los efectos perjudiciales de este metal, porque suelen generarse humos y polvo que contienen óxido de plomo y se depositan en el entorno. Afrontan riesgos semejantes quienes trabajan en fábricas de acumuladores.

La ingestión de plomo en la dieta también ha disminuido desde el decenio de 1940, cuando el estimado de ingestión era de alrededor de 500 μg/día en la población estadounidense, hasta menos de 20 μg/día en 2000. Este decremento se ha debido en gran parte a: 1) disminución del uso de latas soldadas con plomo para alimentos y bebidas; 2) menor uso de tubos de plomo y de uniones soldadas con plomo en sistemas de distribución de agua; 3) la introducción de gasolina sin plomo, y 4) conciencia por parte del público de los peligros que plantea la pintura con plomo en interiores (NRC, 1993). Durante el decenio de 1980 se observó una declinación de las concentraciones sanguíneas desde 13 hasta <5 μg/100 ml en la población estadounidense general (Pirkle *et al.*, 1998). Sin embargo, muchos niños que viven en zonas centrales de ciudades grandes tienen concentraciones sanguíneas de plomo de más de 10 μg/100 mililitros.

Absorción, distribución y excreción. Las principales vías de absorción del plomo son las gastrointestinales y las respiratorias. En las primeras, la absorción del metal varía con la edad; los adultos absorben en promedio 10% del plomo que ingieren, en tanto que en los niños la cifra puede llegar a 40%; el plomo y el calcio pueden establecer competencia por un mecanismo de transporte común, porque se advierte una relación recíproca entre el contenido de calcio de los alimentos y la absorción de plomo. Aparentemente, la carencia de hierro también aumenta la absorción intestinal de plomo porque en ausencia de hierro el transportador de metales divalentes (*divalent metal transporter*, DMT) puede transportar con facilidad plomo en lugar de hierro. Por inhalación, el grado de absorción varía según la forma en que el plomo esté presente (vapores o partículas), y también con su concentración. Se absorben alrededor de 90% de las partículas de plomo inhaladas del aire ambiental (Goyer y Clarkson, 2001).

Una vez absorbido, cerca de 99% del plomo que fluye por la corriente sanguínea se liga a la hemoglobina de los eritrocitos. Sólo 1 a 3% del que circula en el suero es activo o queda disponible para ligarse a los tejidos. El plomo inorgánico se distribuye inicialmente en los tejidos blandos, sobre todo en el epitelio tubular de los riñones y en el hígado. En una fecha precisa, el metal se redistribuye y se deposita en huesos, dientes y cabello. Se sabe que alrededor de 95% de la carga corporal del metal se ubicará a la postre en huesos. Sólo cantidades pequeñas del plomo inorgánico se acumulan en el encéfalo, y gran parte de él está en la sustancia gris y en los ganglios basales.

El depósito del plomo en huesos se asemeja mucho al del calcio, pero el metal se deposita en la forma de fosfato de plomo terciario, que no contribuye a la toxicidad. Después de exposición o contacto reciente, la concentración del metal suele ser mayor en los huesos planos que en los largos, aunque, por regla general, los huesos largos contienen más plomo. En el período incipiente de depósito, las concentraciones del mineral alcanzan su máximo en la porción epifisaria de los huesos largos, sobre todo en los que están en fase de crecimiento; en la radiografía, los depósitos se distinguen por su forma de anillos de mayor densidad en los centros de osificación del cartílago epifisario, y de una serie de líneas transversales en las diáfisis, lo que se denomina “líneas de plomo”. Estos signos poseen importancia diagnóstica en niños.

Los factores que modifican la distribución del calcio tienen la misma acción en el plomo; de este modo, la ingestión abundante de fosfato permite el almacenamiento de plomo en el esqueleto y, en menor

concentración, en los tejidos blandos. Por el contrario, la ingestión de poco fosfato moviliza el plomo en los huesos y aumenta su contenido en tejidos blandos. La ingestión abundante de calcio, sin que aumente la de fosfato, posee un efecto semejante, por la competencia que éste establece con el plomo por el fosfato disponible. La vitamina D tiende a estimular el depósito de plomo en los huesos si se cuenta con una cantidad suficiente de fosfato; de no ser así, el depósito de calcio tiene "prioridad" sobre el de plomo. La hormona paratiroidea moviliza plomo desde el esqueleto e intensifica su concentración en la sangre, así como su excreción por la orina.

En animales de experimentación, se excreta plomo por la bilis y mucho más por las heces que la orina, en tanto que en el ser humano la excreción urinaria es una vía de eliminación más importante (Kehoe, 1987). La concentración de este metal en la orina es directamente proporcional a la del plasma, pero debido a que casi todo el plomo del plasma se encuentra en los eritrocitos, sólo se filtra una cantidad pequeña de plomo. Este último también se excreta por la leche y el sudor y se deposita en el pelo y las uñas. Asimismo, se transfiere por la placenta.

La semivida de eliminación del plomo de la sangre es de uno a dos meses, y en cerca de seis meses se logra un "estado estable". Una vez que se alcanza este estado en el ser humano, la ingestión diaria de plomo es semejante a la excreción del material, y las concentraciones en los tejidos blandos son relativamente constantes. Sin embargo, al parecer aumenta la concentración de plomo en huesos, y se ha calculado que la semivida en ellos es de 20 a 30 años. La capacidad de excreción del plomo es limitada y, por ello, cualquier incremento en la ingestión diaria, por mínimo que sea, puede producir un "balance" positivo del metal. La ingestión diaria promedio de plomo es de 0.2 mg, en tanto que su balance positivo comienza con la ingestión diaria de 0.6 mg, cantidad que por lo común no producirá intoxicación manifiesta durante la vida del sujeto. De todas maneras, el tiempo que media hasta la acumulación de cantidades tóxicas se acorta de modo desproporcionado cuando aumenta la cantidad del metal ingerido. Por ejemplo, la ingestión diaria de 2.5 mg de plomo necesita en promedio cuatro años para que el metal se acumule hasta valores tóxicos, en tanto que la ingestión diaria de 3.5 mg requiere sólo unos cuantos meses, porque el depósito en huesos es demasiado lento como para proteger a los tejidos blandos durante la acumulación rápida.

Intoxicación aguda por plomo. La intoxicación aguda por este metal es relativamente rara, y es consecuencia de la ingestión de compuestos de plomo solubles en ácido o de la inhalación de vapores del mineral. Los efectos locales en la boca incluyen notable astringencia, sed y regusto metálico. Después surgen náusea, dolor abdominal y vómito. Este último puede ser de aspecto lácteo, por la presencia de cloruro de plomo. El dolor en el vientre es intenso, pero difiere del de la intoxicación crónica (saturnismo). El excremento puede tener color negro, por el sulfuro de plomo, y a veces hay diarrea o estreñimiento. Si se absorben rápido grandes cantidades de plomo, puede surgir un síndrome de choque, a consecuencia de la pérdida masiva de líquidos en tubo digestivo. Entre los síntomas agudos del sistema nervioso central (SNC) están parestesias, dolor y debilidad muscular. A veces se observa una crisis hemolítica aguda, que causa anemia y hemoglobinuria intensas. El metal daña los riñones y se advierten oliguria y cambios en la orina. El sujeto puede morir en cuestión de uno o dos días. Si logra vivir después de la crisis aguda, posiblemente muestre los signos y síntomas característicos de la intoxicación crónica.

Intoxicación crónica por plomo. El término médico para la intoxicación por plomo es *plumbismo (saturnismo)*, por la palabra latina para plomo, *plumbum*. El símbolo químico del plomo, Pb, también deriva de la raíz latina, igual que la palabra moderna *plomero*, que indica el uso previo anterior de plomo metálico en tubos, soportes y canaladuras. Los signos y síntomas de plumbismo pueden dividirse en seis categorías: gastrointestinales, neuromusculares, del sistema nervioso central, hematológicos, renales y de otra índole. Pueden surgir de modo independiente o en combinación. Los síndromes neuromuscular y del sistema nervioso central suelen deberse a exposición o contacto intensos, en tanto que el del abdomen es manifestación más común de una intoxicación de evolución más lenta e insidiosa. El síndrome del SNC por lo regular es más frecuente en niños, en tanto que el gastrointestinal es más prevalente en adultos.

Efectos en tubo digestivo. El plomo afecta el músculo liso del intestino, donde produce síntomas que son importantes como manifestación temprana del contacto o exposición al tóxico. El síndrome abdominal suele comenzar con síntomas imprecisos, como anorexia, molestias musculares, malestar generalizado y cefalea. El estreñimiento suele ser un signo temprano, sobre todo en adultos, pero a veces hay diarrea. En los comienzos del síndrome suele haber un regusto metálico persistente; al avanzar la intoxicación, pueden intensificarse la anorexia y el estreñimiento. El signo más ominoso del síndrome abdominal avanzado es el espasmo intestinal, que ocasiona dolor abdominal intenso *(cólico saturnino)*. Los ataques son paroxísticos y por lo común intensísimos. Los músculos del abdomen se vuelven rígidos y dolorosos, lo cual se manifiesta particularmente en la región del ombligo. Si el cólico no es muy intenso, a veces basta con alejar al sujeto del entorno en que está expuesto, para mitigar los síntomas. Para calmar el dolor, se recomienda administrar por vía intravenosa *gluconato de calcio*, que suele ser más eficaz que la *morfina*.

Efectos neuromusculares. El síndrome neuromuscular, o *parálisis saturnina*, que caracterizó a los pintores de casas y otros trabajadores que tenían exposición ocupacional excesiva al plomo hace más de medio siglo, es raro en Estados Unidos. La debilidad muscular y la fatiga fácil aparecen mucho antes que la parálisis real, y pudieran constituir los únicos síntomas. Una u otra pueden manifestarse sólo después de actividad muscular prolongada. Los grupos musculares afectados suelen ser los más activos (extensores del antebrazo, carpo y dedos de las manos, y músculos extraoculares). La muñeca péndula o, en menor grado, el pie péndulo, con el antecedente preciso de exposición al plomo, se consideran signos casi patognomónicos de saturnismo. Por lo común, no hay afección sensorial. También se han descrito cambios degenerativos en las motoneuronas y sus axones.

Efectos en el sistema nervioso central. El síndrome del SNC, o *encefalopatía por plomo*, es la manifestación más grave de esta intoxicación y mucho más frecuente en niños que en adultos. Los signos incipientes pueden ser torpeza, vértigo, ataxia, caídas, cefalea, insomnio, inquietud e irritabilidad. Al evolucionar la encefalopatía, el paciente muestra, en primer lugar, excitación y confusión; después surgen delirio, con convulsiones tonicoclónicas repetitivas o letargo y coma. El vómito es "en proyectil" y constituye un signo frecuente. También hay a veces trastornos de la vista. Los signos y síntomas son característicos de hipertensión intracraneal, pero la craneotomía con colgajo, para aliviar la presión en el interior del cráneo, no ha sido beneficiosa. Sin embargo, a veces se requiere tratamiento del edema cerebral. Puede haber meningitis proliferativa, edema intenso, hemorragias puntiformes, gliosis y áreas de necrosis local. En primates no humanos se han observado zonas de desmielinización. La mortalidad en personas que muestran ataque cerebral se acerca a 25%. Si se inicia la administración de quelantes después que surgieron los síntomas de la encefalopatía aguda, cerca de 40% de los sobrevivientes tendrá secuelas neurológicas como retraso mental, anormalidades electroencefalográficas o convulsiones francas, parálisis cerebral, atrofia óptica y distonía deformante de músculos (Chisolm y Barltrop, 1979).

En ocasiones, la exposición al plomo da lugar a un deterioro mental definido y progresivo en niños. Sus antecedentes indican evolución normal durante los primeros 12 a 18 meses de vida, seguido de una pérdida implacable y constante de sus capacidades motoras y del habla. Pueden mostrar hipercinesia intensa y conducta agresiva, y un cuadro convulsivo de difícil control. La falta de percepción sensorial impide gravemente el aprendizaje. Las concentraciones de plomo rebasan los 60 µg/100 ml (2.9 µM) en sangre entera, y en las radiografías se advierten a veces bandas intensas y múltiples de mayor densidad en los huesos largos en crecimiento. Alguna vez se pensó que la exposición al plomo se limitaba más bien a niños que habitaban en barriadas pobres de los cascos urbanos. Sin embargo, todos los niños están expuestos a muy largo plazo a la presencia de plomo en poca cantidad en sus alimentos, en el aire que respiran, y en la tierra y el polvo en sus zonas de juego, todo lo cual se traduce en mayores concentraciones de plomo en la sangre de muchos de ellos, y puede ser causa de una intoxicación sutil del SNC que incluya discapacidades de aprendizaje, menor cociente intelectual y anormalidades de la conducta. En niños con mayores concentraciones de plomo en sangre, se ha observado una mayor incidencia de conducta hipercinética y una disminución pequeña, pero estadísticamente significativa, en el cociente intelectual (Needleman *et al.*, 1990; Baghurst *et al.*, 1992; Banks *et al.*, 1997; Bellinger *et al.*, 1992). El aumento de las concentraciones sanguíneas de plomo durante la lactancia y en etapas tempranas de la niñez puede manifestarse en niños de mayor edad y en adolescentes como decremento del lapso de atención, problemas de lectura y fracaso para terminar la enseñanza secundaria. En casi todos los estudios se informa un déficit de dos a cuatro puntos del coeficiente intelectual por cada µg/100 ml de aumento del plomo en la sangre dentro del límite de 5 a 35 µg/100 ml. Por esa razón, en Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) consideran que una concentración de plomo sanguíneo de 10 µg/100 ml o mayor puede denotar absorción excesiva del metal en niños, y que constituye una base para emprender evaluación, limpieza, intervención, o todas ellas, del entorno. Cuando las concentraciones de plomo en sangre rebasan los 25 µg/100 ml, se recomienda administrar quelantes. Los CDC aconsejan someter a detección sistemática y universal a todos los niños, desde los seis meses de vida.

Efectos hematológicos. Cuando las concentraciones de plomo en sangre se acercan a 80 µg/100 ml, se advierte en los eritrocitos un moteado basófilo, lo cual no es signo patognomónico de la intoxicación por plomo.

Una consecuencia hematológica más común de la intoxicación crónica por plomo, la anemia microcítica hipocrómica, se observa con mayor frecuencia en niños, y guarda semejanza morfológica con la anemia por deficiencia de hierro. Al parecer, la anemia es consecuencia de dos factores: acortamiento de la vida de los eritrocitos, e inhibición de la síntesis de hemo.

La síntesis de hemo es influida por concentraciones pequeñísimas de plomo. Las enzimas necesarias para este fenómeno están distribuidas extensamente en los tejidos de mamíferos, y es muy probable que cada célula sintetice su propio hemo para incorporarlo en proteínas como hemoglobina, mioglobina, citocromos y catalasas. El plomo inhibe la formación de hemo en varios puntos, como se muestra en la figura 65-1. Se ha corroborado de manera minuciosa la inhibición de la deshidratasa y la ferroquelatasa de aminolevulinato δ (δ-ALA), enzimas que dependen de sulfhidrilo. La ferroquelatasa es la enzima de la cual depende la incorporación del ion terroso hacia la protoporfirina, con lo que se forma el hemo. Cuando la ferroquelatasa queda inhibida por el plomo, la protoporfirina excesiva toma el lugar del hemo en la molécula de hemoglobina. El zinc queda incorporado en la molécula de protoporfirina, lo que da por resultado formación de zinc-protoporfirina, que es intensamente fluorescente y puede utilizarse para diagnosticar toxicidad por plomo. La intoxicación por plomo en seres humanos y animales de experimentación se caracteriza por acumulación de la protoporfirina IX y hierro no hemo en eritrocitos, por acumulación de δ-ALA, y por

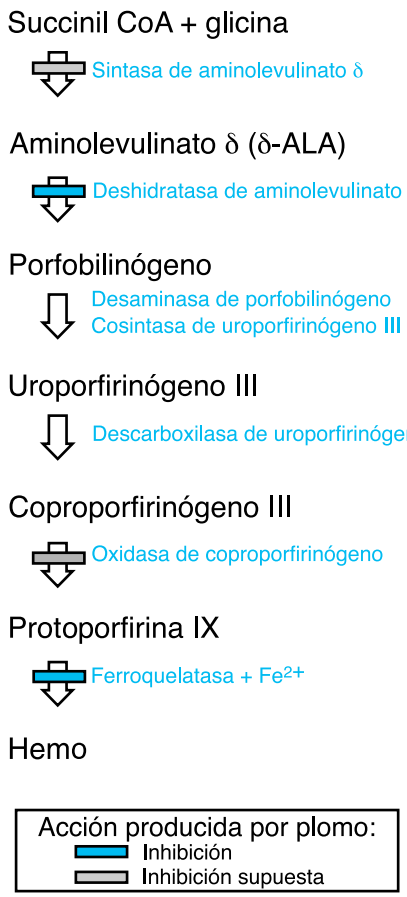


Figura 65-1. ***El plomo inhibe la biosíntesis del hemo en diversas etapas enzimáticas.*** Las *barras azules* indican pasos que definitivamente son inhibidos por el plomo. Los *bloques grises* indican pasos en los cuales se piensa que actúa el plomo pero para los cuales las pruebas no son concluyentes.

Cuadro 65-1

Características de la mayor excreción de pirroles en orina de pacientes con síntomas agudos

ENFERMEDAD	PIRROLES*			
	δ-ALA	*PBG*	*URO*	*COPRO*
Intoxicación por plomo	+++	0	±	+++
Porfiria intermitente aguda	++++	++++	+ a ++++	+ a +++
Hepatitis aguda	0	0	0	+ a +++
Alcoholismo agudo	0	0	±	+ a +++

*0, normal; + a ++++, grado de aumento; δ-ALA, ácido aminolevulínico δ; PBG, porfobilinógeno; URO, uroporfirina; COPRO, coproporfirina.
FUENTE: Con autorización de Chisolm, 1967.

una mayor excreción de esta última en la orina. Se advierte también una mayor excreción de coproporfirina III por vías urinarias (el producto de oxidación del coproporfirinógeno III), pero no se sabe si se debe a inhibición de actividad enzimática o a otros factores. Sólo en casos graves se ha señalado una mayor excreción de porfobilinógeno y uroporfirina. El tipo de excreción de los pirroles que se observa en la intoxicación por plomo difiere del que caracteriza a ataques sintomáticos de porfiria intermitente aguda y otros trastornos hepatocelulares (cuadro 65-1). El incremento en la actividad de sintasa de δ-ALA se debe a la disminución de la concentración celular de hemo que regula la síntesis de dicha enzima por inhibición de retroalimentación.

La medición de los precursores de hemo permite obtener un índice sensible de la absorción reciente de sales de plomo inorgánico. La actividad de la deshidratasa de δ-ALA en líquido de hemólisis y en δ-ALA en orina constituyen indicadores sensibles de contacto o exposición al plomo, pero no tienen la misma sensibilidad que la cuantificación de las concentraciones del metal en sangre.

Efectos renales. Aunque son menos notables que los del SNC y el tubo digestivo (GI), ocurren efectos renales. La toxicidad renal se presenta en dos formas: un trastorno tubular reversible (que suele observarse después de la exposición aguda de niños a plomo) y una nefropatía intersticial irreversible (que se presenta con más frecuencia en la exposición industrial prolongada a plomo) (Goyer y Clarkson, 2001). Desde el punto de vista clínico, se advierte un síndrome similar al de Fanconi, que incluye proteinuria, hematuria y cilindros en la orina (Craswell, 1987; Bernard y Becker, 1988). La hiperuricemia con gota aparece más a menudo en casos de nefropatía crónica por plomo que con cualquier otro tipo de nefropatía crónica. En la imagen histológica, la nefropatía por plomo se advierte por cuerpos de inclusión nuclear característicos, compuestos de complejos de plomo y proteína; surgen desde fecha temprana y desaparecen después de administrar quelantes. Se ha señalado la presencia de cuerpos de inclusión en el sedimento urinario de trabajadores expuestos al plomo en el medio industrial (Schumann *et al.*, 1980).

Otros efectos. Otros signos y síntomas del plumbismo (saturnismo) son tono cenizo de la tez y palidez de los labios; moteado de retina; aspecto de "envejecimiento prematuro" (postura desgarbada, hipotonía muscular y emaciación), y la línea saturnina en el borde gingival, que es negra, grisácea o azul muy oscuro. Esta línea, que es consecuencia del depósito de sulfuro de plomo en el periodonto, puede eliminarse mediante una buena higiene dental. Una pigmentación semejante puede ocurrir por la absorción de mercurio, bismuto, plata, talio o hierro. Hay una relación entre la concentración de plomo en sangre y la presión arterial, y se ha sugerido que puede deberse a cambios sutiles en el metabolismo de calcio o en la función renal (Staessen, 1995). El plomo también interfiere en el metabolismo de la vitamina D (Rosen *et al.*, 1980; Mahaffey *et al.*, 1982). En varones expuestos al plomo se ha descrito un menor número de espermatozoides (hipospermia) (Lerda, 1992). No se ha definido la carcinogenicidad del plomo en seres humanos, aunque se ha sugerido (Cooper y Gaffey, 1975) y se han publicado algunos señalamientos de casos de adenocarcinoma renal en trabajadores de la industria del plomo.

Diagnóstico de intoxicación por plomo. Cuando no hay un antecedente positivo de exposición anormal a plomo, se pasa por alto con facilidad el diagnóstico de intoxicación por plomo, porque los signos y síntomas del mismo se presentan en otras enfermedades. Por ejemplo, los signos de encefalopatía pueden semejar a los de diversos padecimientos degenerativos. La exploración física no distingue con facilidad el cólico por plomo de otros trastornos abdominales. La sospecha clínica debe confirmarse determinando la concentración del plomo en sangre y protoporfirina en eritrocitos. Como se comentó, a concentraciones bajas el plomo disminuye la síntesis de hemo en varios pasos enzimáticos. Ello conduce a la formación de los sustratos diagnósticamente importantes δ-ALA, coproporfirina (ambos se miden en la orina) y protoporfirina de zinc (que se mide en los glóbulos rojos como protoporfirina eritrocítica). En niños, el valor de protoporfirina eritrocítica no es lo bastante sensible para identificar a los niños con aumento de los valores sanguíneos de plomo por abajo de unos 25 µg/100 ml y la prueba de selección de elección es la medición de plomo en sangre.

Desde que se eliminó el plomo de las pinturas y la gasolina, el promedio de la concentración sanguínea del metal en niños estadounidenses ha disminuido desde 17 µg/100 ml en el decenio de 1970 hasta 6 µg/100 ml en el de 1990 (Schoen, 1993). La cifra de plomo en sangre es un índice de la absorción reciente del metal (fig. 65-2). Los niños con

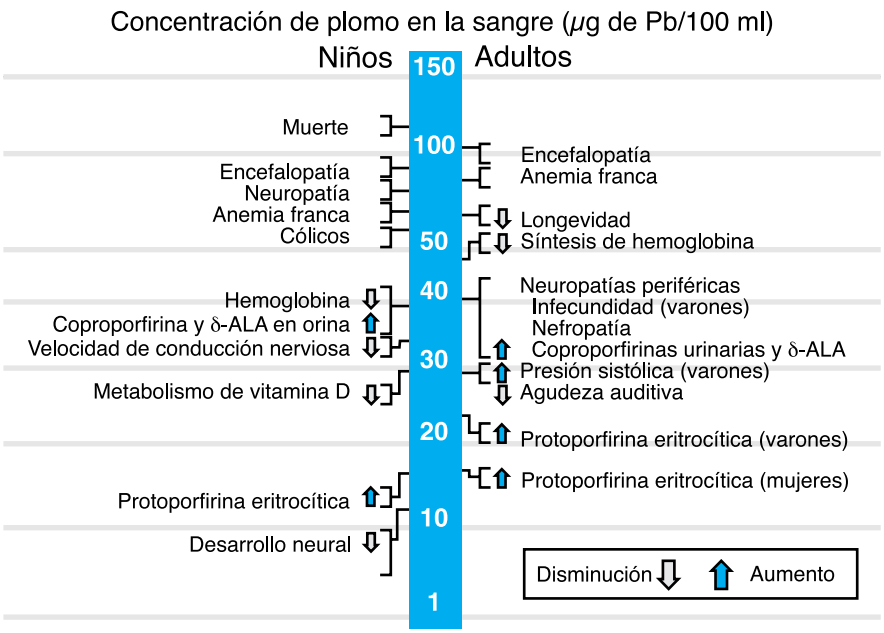


Figura 65-2. ***Manifestaciones de la intoxicación por plomo, en relación con las diversas concentraciones del metal en la sangre de niños y adultos.*** δ-ALA, aminolevulinato δ.

concentraciones de plomo en sangre mayores de 10 μg/100 ml están en peligro de mostrar discapacidades en su crecimiento. Los adultos con valores menores de 30 μg/100 ml no presentan lesión funcional ni síntomas manifiestos; sin embargo, pueden tener una disminución neta en la actividad de deshidratasa de δ-ALA, un incremento leve en la excreción de δ-ALA por orina y aumento en la protoporfirina eritrocítica. Los individuos con concentración de plomo en sangre de 30 a 75 μg/100 ml tienen todas las anormalidades de laboratorio mencionadas, y por lo común síntomas leves e inespecíficos de intoxicación por plomo. Las manifestaciones netas del saturnismo surgen con concentraciones que rebasan los 75 μg/100 ml en sangre entera, y la encefalopatía saturnina suele surgir cuando las concentraciones del metal son mayores de 100 μg/100 ml. En sujetos con anemia moderada a intensa, la importancia de las concentraciones de plomo en sangre se juzga mejor si el valor observado se corrige conforme al que se calcularía si el hematócrito del sujeto estuviera dentro de límites normales.

La concentración de plomo en la orina de adultos normales suele ser menor de 80 μg/L (0.4 μM). La mayoría de los sujetos con intoxicación por plomo tiene concentraciones del metal en orina de 150 a 300 μg/L (0.7 a 1.4 μM). Sin embargo, entre quienes tienen nefropatía crónica por plomo u otras formas de insuficiencia renal, la excreción de plomo en la orina puede estar dentro de límites normales, a pesar de haber un aumento considerable de las concentraciones del metal en sangre.

El comienzo de la intoxicación suele ser insidioso, y por ello a menudo conviene medir la "carga" corporal de plomo en sujetos expuestos a un entorno contaminado con el metal. Se utilizó alguna vez la prueba de estimulación con calcioedetato sódico ($CaNa_2EDTA$) para saber si había o no una mayor carga de plomo en el cuerpo de las personas expuestas desde fecha muy anterior. El método de estimulación consistía en la administración intravenosa de una sola dosis de $CaNa_2EDTA$ (50 mg/kg), y se reunía la orina durante 8 h. La prueba es positiva en niños si la proporción de excreción de plomo (microgramos de plomo excretados en la orina por miligramos de $CaNa_2EDTA$ administrado) es mayor de 0.6, y puede ser útil para la quelación terapéutica en niños con concentraciones en sangre de 25 a 45 μg/100 ml. La prueba en cuestión no se utiliza en sujetos sintomáticos ni en aquellos cuya concentración de plomo en sangre rebasa los 45 μg/100 ml, porque dichos pacientes necesitan el régimen terapéutico apropiado a base de quelantes (*véase* más adelante en este capítulo). El análisis de activación de neutrones o los métodos fluorométricos, que hoy se utilizan en la investigación, pudieran constituir en lo futuro procedimientos *in vivo* muy útiles para el diagnóstico de la carga de plomo.

Intoxicación por plomo orgánico. El plomo tetraetílico y el plomo tetrametílico son compuestos liposolubles que se absorben fácilmente de piel, tubo digestivo y pulmones. Se piensa que la toxicidad del plomo tetraetílico se debe a su conversión metabólica hasta la forma de plomo trietílico y plomo inorgánico.

Los principales síntomas de intoxicación por plomo tetraetílico se refieren al sistema nervioso central: insomnio, pesadillas, anorexia, náusea y vómito, diarrea, dolor de cabeza, debilidad muscular e inestabilidad emocional (Seshia *et al.*, 1978). Los siguientes son síntomas obvios subjetivos de SNC, como irritabilidad, inquietud y ansiedad, por lo general acompañados de hipotermia, bradicardia e hipotensión. Cuando continúa la exposición, o en caso de exposición intensa a corto plazo, progresan las manifestaciones del SNC a delirios, ataxia, movimientos musculares exagerados y, por último, un estado maníaco.

El diagnóstico de intoxicación por plomo tetraetílico se confirma al relacionar los signos y síntomas mencionados con el antecedente de exposición. Puede haber incremento extraordinario en la excreción de plomo por la orina, pero la concentración del metal en sangre permanece en cifras casi normales. Son poco frecuentes en la intoxicación por plomo orgánico la anemia y el moteado basófilo de los eritrocitos. Se advierte poco efecto en el metabolismo de porfirinas, y las concentraciones de protoporfirinas en eritrocitos no siempre están aumentadas (Garrettson, 1983). En caso de exposición intensa, el sujeto puede morir en término de horas, o el fallecimiento puede ocurrir después de varias semanas. Si la persona sobrevive la fase aguda de la intoxicación por plomo orgánico, el restablecimiento suele ser completo; sin embargo, se sabe de casos de daño residual del sistema nervioso central.

Tratamiento de la intoxicación por plomo. El tratamiento inicial del plumbismo en su fase aguda consiste en medidas de sostén. Es importante evitar la exposición persistente. Las convulsiones se tratan con *diazepam* o *fenilhidantoína* (*véase* cap. 19); es importante conservar el equilibrio hidroelectrolítico; el edema cerebral se combate con *manitol* y *dexametasona* o hiperventilación controlada. Conviene medir la concentración de plomo en sangre, o por lo menos obtener una muestra de ésta para análisis, antes de iniciar la administración de quelantes.

El tratamiento con quelantes está indicado en sujetos sintomáticos o en aquellos cuyas concentraciones de plomo en sangre exceden de 50 a 60 μg/100 ml (en promedio 2.5 μM). Se utilizan cuatro quelantes: el *calcioedetato sódico* ($CaNa_2EDTA$), el *dimercaprol* (*British antilewisite;* BAL); D-*penicilamina*, y el *succímero* (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [*2,3-dimercaptosuccinic acid*, DMSA]; CHEMET). Por lo común, el calcioedetato sódico y el dimercaprol se utilizan en combinación contra la encefalopatía saturnina.

$CaNa_2EDTA$. La administración de este compuesto se inicia con una dosis de 30 a 50 mg/kg/día, en dos fracciones, seguida de aplicación intramuscular profunda o goteo intravenoso lento durante cinco días consecutivos. La primera dosis de $CaNa_2EDTA$ debe diferirse unas 4 h después de haber aplicado la primera de dimercaprol. Puede emprenderse un ciclo adicional del edetato después de una interrupción de dos días. Cada ciclo de tratamiento con el edetato no debe rebasar una dosis total de 500 mg/kg. Es importante medir el gasto urinario, porque, al parecer, el complejo de quelante-plomo es nefrotóxico. El tratamiento con calcioedetato sódico alivia los síntomas a muy corto plazo. Los cólicos pueden desaparecer en término de 2 h; la parestesia y el temblor cesan después de cuatro o cinco días; la coproporfirinuria, el moteado eritrocítico y las líneas saturninas en encías tienden a disminuir en cuestión de cuatro a nueve días. La eliminación del plomo por orina suele alcanzar su punto máximo durante la venoclisis inicial.

Dimercaprol. Este producto se aplica por vía intramuscular en una dosis de 4 mg/kg cada 4 h durante 48 h, para seguir con la administración cada 6 h por otras 48 h y, por último, cada 6 a 12 h durante siete días más. *La combinación de dimercaprol y calcioedetato sódico es más eficaz que uno u otro producto solo* (Chisolm, 1973).

D-Penicilamina. A diferencia del calcioedetato sódico y el dimercaprol, la penicilamina es eficaz por la vía oral y puede incluirse en el régimen, en dosis de 250 mg cuatro veces al día durante cinco días. En la administración crónica, la dosis no debe exceder de 40 mg/kg/día.

Succímero. Es el primer quelante de plomo que es activo por vía oral; puede administrarse con inocuidad a niños y muestra un perfil de eficacia superior al de la D-penicilamina. Por lo común se da cada 8 h (10 mg/kg) durante cinco días, y luego cada 12 h por dos semanas más.

Principios generales. En cualquier tratamiento de quelación, dos semanas después de completar el régimen hay que medir de nuevo la concentración de plomo en sangre; pudiera estar indicado un ciclo de terapia adicional si las concentraciones de plomo "muestran rebote", es decir, aumentan después de haber disminuido.

El tratamiento de la intoxicación por plomo orgánico es sintomático. La administración de quelante estimulará la excreción del plomo inorgánico generado en el metabolismo del plomo orgánico, pero el incremento no es precisamente espectacular.

Mercurio

Durante siglos, el mercurio fue componente importante de muchos diuréticos, antibacterianos, antisépticos, ungüentos

Cuadro 65-2
Exposición ocupacional y ambiental al mercurio

USOS INDUSTRIALES DEL MERCURIO	PORCENTAJE TOTAL DE EXPOSICIÓN AL MERCURIO
Clorálcali, p. ej., blanqueadores	25
Equipo eléctrico	20
Pinturas	15
Termómetros	10
Material dental	3
Laboratorio	2

cutáneos y laxantes. En decenios recientes, los mercuriales han sido sustituidos en gran medida por agentes de tratamiento más específicos, eficaces e inocuos, y por ello se han vuelto raras las intoxicaciones farmacoinducidas por este elemento. Sin embargo, el mercurio tiene muy diversas aplicaciones importantes en la industria (cuadro 65-2) y un aspecto preocupante puede ser la intoxicación consecutiva a exposición ocupacional y contaminación ambiental. Ha habido "epidemias" de intoxicación por mercurio en poblaciones silvestres y humanas en muchos países. Con escasísimas excepciones y por diversas razones, tales brotes fueron diagnosticados erróneamente durante meses e incluso años. Las razones de estos retrasos trágicos incluyeron el comienzo insidioso del cuadro patológico, la vaguedad de sus primeros signos clínicos y el escaso conocimiento de la enfermedad por parte de la profesión médica (Gerstner y Huff, 1977).

Formas químicas y fuentes de mercurio. En la intoxicación por mercurio hay que diferenciar tres formas químicas principales del metaloide: vapores (mercurio elemental), sales y mercuriales orgánicos. El cuadro 65-3 muestra la retención diaria calculada de diversas formas del metaloide, de fuentes diversas.

El mercurio elemental es la más volátil de las formas inorgánicas del metaloide. La exposición de seres humanos a los vapores se produce más bien en el medio ocupacional. La extracción de oro con mercurio, y después el calentamiento de la amalgama para expulsar el mercurio es una técnica que los mineros que trabajan con oro han utilizado de manera extensa, y que todavía se usa en algunos países no industrializados. El contacto o exposición de largo plazo al metaloide en el aire ambiental, después de fugas inadvertidas en recintos mal ventilados, a menudo laboratorios científicos, produce efectos tóxicos. Los vapores de mercurio pueden liberarse de las amalgamas de plata usadas en odontología. De hecho ha sido la fuente principal de exposición al mercurio en la población general, aunque la cantidad del metaloide liberado parece intrascendente para la salud humana (Eley y Cox, 1993), excepto en unos cuantos individuos con el eccema alérgico por contacto.

Las sales de mercurio existen en dos estados de oxidación, es decir, como sales mercurosas monovalentes, o como sales mercúricas divalentes. El cloruro mercuroso (Hg_2Cl_2), o *calomel*, es el compuesto más conocido y se utilizó en algunas cremas cutáneas como antiséptico, y también como diurético y catártico. Las sales mercúricas son las más irritantes y constituyen la forma tóxica más aguda del metal. El nitrato mercúrico fue un factor de riesgo ocupacional frecuente en la industria del fieltro y la sombrerería hace más de 400 años. La exposición ocupacional producía cambios neurológicos y conductuales que quedaron muy bien ilustrados en el personaje de "El sombrerero loco" de la obra de Lewis Carroll *Alicia en el país de las maravillas*. El cloruro mercúrico (Hg_2Cl_2), que alguna vez se usó ampliamente como antiséptico, también fue utilizado con fines suicidas. Las sales mercúricas tienen aún muy diversas aplicaciones en la industria, y la descarga de residuos industriales en ríos ha introducido al mercurio en el entorno de diversas zonas del mundo. Los usos industriales del mercurio inorgánico incluyen de modo predominante la producción de clorálcali y la electrónica. Otros usos del metal son la elaboración de plásticos, fungicidas y germicidas, y la preparación de amalgamas en odontología.

En los organomercuriales de uso actual, el mercurio forma un enlace covalente con un átomo de carbono; comprenden un grupo heterogéneo de compuestos y sus miembros poseen diversas capacidades de generar efectos tóxicos. Las sales de alquilmercurio son, con mucho, las más peligrosas de todos estos compuestos, y el más común es el metilmercurio. Dichas sales se han utilizado ampliamente como fungicidas, y han producido efectos tóxicos en seres humanos. En Irak, Paquistán, Ghana y Guatemala se sabe de incidentes graves e intoxicación en seres humanos por el consumo inadvertido de cereales tratados con mercurio. El brote más catastrófico se produjo en Irak en 1972. En el otoño de 1971, este país importó grandes cantidades de cereales (trigo y cebada) tratados con metilmercurio, y distribuyó el grano para la siembra de primavera. A pesar de las advertencias oficiales, se molió el grano para

Cuadro 65-3
Retención diaria promedio calculada de mercurio total y compuestos mercuriales en la población general sin exposición ocupacional al metal

EXPOSICIÓN	RETENCIÓN DIARIA MEDIA ESTIMADA DE MERCURIALES, EN μg DE MERCURIO/DÍA		
	Vapor de mercurio	*Sales de mercurio inorgánicas*	*Metilmercurio*
Aire	0.024	0.001	0.0064
Alimentos			
Pescado	0.0	0.04	2.3
Otros	0.0	0.25	0.0
Agua potable	0.0	0.0035	0.0
Amalgamas dentales	3-17	0.0	0.0
Total	3-17	0.3	2.31

obtener harina y hacer pan. En consecuencia, 6 530 víctimas fueron hospitalizadas y 500 fallecieron (Bakir *et al.*, 1973, 1980).

La *enfermedad de Minamata* se debe asimismo a metilmercurio. En el pueblo japonés de Minamata, la principal industria era una planta química que vaciaba sus desechos directamente en la bahía Minamata. La planta química utilizaba mercurio inorgánico como un catalista y parte de él se metilaba antes de ingresar a la bahía. Además, los microorganismos pueden convertir el mercurio inorgánico en metilmercurio; a continuación, el compuesto es captado rápido por las algas plancton y se concentra en peces a través de la cadena alimenticia. Los residentes de Minamata que consumían pescado como una gran parte de su dieta fueron los primeros que se intoxicaron. Por último, se intoxicaron 121 personas y murieron 46 (McAlpine y Araki, 1958; Smith y Smith, 1975; Tamashiro *et al.*, 1985). En Estados Unidos, las intoxicaciones humanas resultaron del consumo de carne de cerdos alimentados con granos tratados con un fungicida organomercurial. Debido a las preocupaciones sobre la acumulación de metilmercurio en peces, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomendó que las mujeres embarazadas, en lactancia o en edad de la procreación, y los niños pequeños eviten consumir pescados grandes (p. ej., tiburón, pez espada, macarela rey y lofolátilos) y limitar el consumo de atún albacora a 180 g a la semana.

En otros casos, la exposición a mercurio no fue intencional. Por ejemplo, desde el decenio de 1930 se utiliza timerosal (CH_3CH_2—Hg—S—C_6H_4—COOH) como un aditivo antibacteriano de biológicos y vacunas. Sin embargo, se discuten las preocupaciones sobre la posibilidad de riesgos para la salud por el timerosal en vacunas, en especial la posibilidad de que el preservador de tiosalicilato de etilmercurio en la inmunoglobulina para hepatitis B (*hepatitis B immunoglobulin*, HBIG) pudiera liberar etilmercurio y causar intoxicación grave por mercurio (Lowell *et al.*, 1996; Ball *et al.*, 2001). Estas preocupaciones se basaron en el supuesto de que el etilmercurio, del que existe poca información toxicológica, sea semejante desde el punto de vista toxicológico a su relacionado químico cercano, metilmercurio (CH_3—Hg^+), sobre el cual se conoce bastante (Clarkson, 2002).

Un estudio de la FDA determinó que hay un margen de seguridad importante incorporado en todos los límites aceptables de exposición a mercurio. Más aún, no hay datos ni pruebas de algún daño causado por el grado de exposición que algunos niños puedan haber tenido al seguir los programas de inmunización que existen. No obstante, la disposición de vacunas con conservadores alternativos condujo a una declaración que exigía eliminar todas las vacunas que contenían timerosal (Joint Statement of the American Academy of Pediatrics and the United States Public Health Service, 1999; Ball *et al.*, 2001). Al parecer esta práctica prevalece en la actualidad, aunque estudios subsecuentes no demostraron riesgo alguno para la salud relacionado con vacunas que contienen timerosal (Verstraeten *et al.*, 2003; Heron *et al.*, 2004).

Propiedades químicas y mecanismo de acción. El mercurio forma fácilmente enlaces covalentes con el azufre, y esta propiedad es la que explica la mayor parte de las propiedades biológicas del metaloide. Cuando el azufre está en la forma de grupos sulfhidrilo, el mercurio divalente reemplaza al átomo de hidrógeno para formar mercapturos, X—Hg—SR y $Hg(SR)_2$, donde X es un radical electronegativo y R una proteína. Los mercuriales orgánicos forman mercapturos del tipo R—Hg—SR′. Incluso en bajas concentraciones, los mercuriales pueden inactivar las enzimas sulfhidrílicas y así interferir en el metabolismo y funciones de las células. La afinidad del mercurio por los tioles constituye la base para tratar las intoxicaciones mercuriales con agentes como dimercaprol y penicilamina. El mercurio también se combina con otros ligandos de importancia fisiológica, como fosforilo, carboxilo, amidas y grupos amino.

Absorción, biotransformación, distribución y excreción. ***Mercurio elemental.*** El metaloide elemental no es en particular tóxico si se ingiere, porque es poco lo que se absorbe de él en tubo digestivo; ello se debe a la formación de gotitas y a que este elemento no reacciona con moléculas biológicamente importantes. Sin embargo, los vapores inhalados se absorben por completo en los pulmones, donde se oxidan hasta dar el catión mercúrico divalente, por reacción de la catalasa eritrocítica (Magos *et al.*, 1978). En término de horas, el vapor de mercurio inhalado semeja el que ocurre después de ingerir las sales mercúricas, con una diferencia importante: dado que los vapores cruzan las membranas con mayor facilidad que el mercurio divalente, una cantidad considerable de ellos penetra en él encéfalo antes de oxidarse. Por tanto, la toxicidad de SNC es más notable después de exposición a vapores mercúricos que a las formas divalentes del metal.

Sales inorgánicas de mercurio. Las sales mercúricas inorgánicas solubles (Hg^{2+}) llegan a la circulación después de ingeridas. La absorción en tubo digestivo es de alrededor de 10 a 15% de la cantidad ingerida, y una porción notable de Hg^{2+} puede quedar unida a la mucosa de las vías digestivas y al contenido intestinal. Los compuestos mercurosos inorgánicos insolubles, como el calomel (Hg_2Cl_2), pueden ser oxidados en cierto grado hasta dar compuestos solubles que se absorben con mayor facilidad. El mercurio inorgánico tiene una distribución demasiado irregular después de absorbido. La mayor concentración de Hg^{2+} se ubica en los riñones, órganos en los que el metal se retiene por más tiempo que en otros tejidos. Las concentraciones de mercurio inorgánico son semejantes en sangre entera y plasma; los mercuriales inorgánicos no cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica ni la placenta. El metal se excreta por la orina y las heces, con una semivida de 60 días (Friberg y Vostal, 1972); los estudios en animales de laboratorio indican que la excreción por heces es cuantitativamente más importante (Klaassen, 1975).

Mercuriales orgánicos. Los compuestos de este tipo se absorben de manera más completa en tubo digestivo que las sales inorgánicas, porque son más liposolubles y menos corrosivos para la mucosa intestinal. Su captación y distribución se señalan en la figura 65-3*A*. Más de 90% del metilmercurio se absorbe en el tubo digestivo del ser humano. Los mercuriales orgánicos cruzan la barrera hematoencefálica y la placenta y, por tanto, producen más efectos neurológicos y teratógenos que las sales inorgánicas. El metilmercurio se combina con cisteína para formar una estructura similar a la de la metionina, y así el complejo es aceptado por el gran portador de aminoácidos neutros que está presente en las células del endotelio capilar (fig. 65-3*B*) (Clarkson, 1987). Los mercuriales orgánicos se distribuyen con mayor uniformidad en los diversos tejidos que las sales inorgánicas (Klaassen, 1975). Una fracción notable de la carga corporal de mercuriales orgánicos se localiza en los eritrocitos. La proporción de la concentración de organomercuriales en los eritrocitos en relación con la del plasma varía según el compuesto; en el caso del metilmercurio, es de 20:1 aproximadamente (Kershaw *et al.*, 1980). El mercurio se concentra en el cabello, por su alto contenido de sulfhidrilo. El enlace carbono-mercurio de algunos mercuriales orgánicos se rompe después de la absorción; en el caso del metilmercurio, la rotura o desdoblamiento es muy lento, y se piensa que el mercurio inorgánico formado no contribuye mayormente a la intoxicación por metilmercurio. Los arilmercuriales, a semejanza del mercurofén, por lo común contienen un enlace mercurio-carbono lábil, y la toxicidad de tales compuestos es semejante a la del mercurio inorgánico. En el ser humano, el metilmercurio se excreta más bien en las heces, conjugado con glutatión; en la orina aparece menos de 10% de una dosis (Bakir *et al.*, 1980). La semivida del metilmercurio de la sangre de seres humanos va de 40 a 105 días (Bakir *et al.*, 1973).

Toxicidad. ***Mercurio elemental.*** La exposición breve a los vapores del mercurio elemental puede producir síntomas en término de horas, incluso debilidad, escalofríos, regusto metálico, náusea, vómito, diarrea, disnea, tos y sensación de opresión en el tórax. La toxicidad pulmonar puede evolucionar a neumonitis intersticial, con disminución importan-

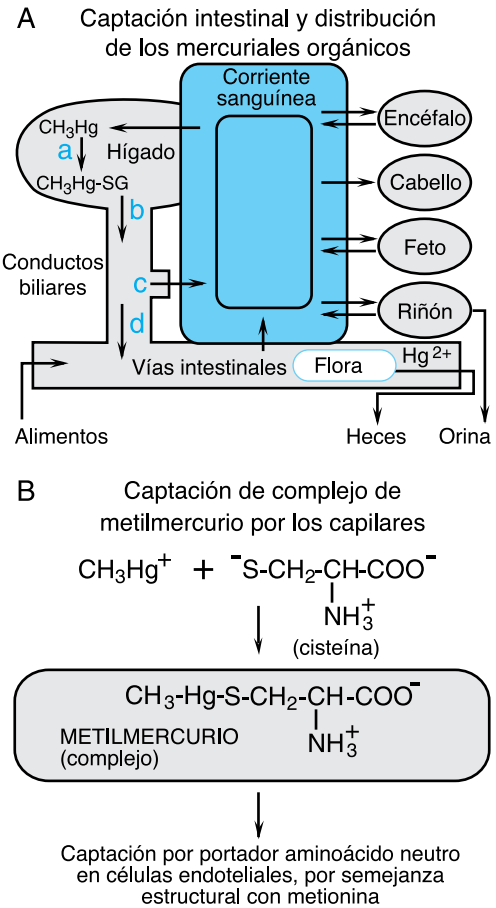


Figura 65-3. ***Captación y distribución relativa de mercuriales orgánicos. A,*** Captación intestinal y distribución ulterior de mercuriales orgánicos, como el metilmercurio, en todo el organismo. ***a,*** Conjugación con glutatión (GSH), señalada por CH_3—Hg—SG; ***b,*** secreción del producto conjugado en la bilis; ***c,*** resorción en la vesícula; ***d,*** el mercurial restante pasa a las vías intestinales. ***B,*** Captación del complejo de metilmercurio por los capilares. La capacidad de los mercuriales orgánicos para cruzar la barrera hematoencefálica y la placenta contribuye a sus efectos neurológicos y teratógenos mayores que los de las sales mercuriales inorgánicas. Adviértase la similitud estructural del complejo de metilmercurio con la metionina, $CH_3SCH_2CH_2$—$CH(NH_3^+)COO^-$.

te de la función respiratoria. La recuperación, aunque a menudo es completa, puede verse complicada por la fibrosis intersticial residual.

La exposición o contacto a largo plazo con vapores de mercurio produce una forma más insidiosa de intoxicación en la que predominan los efectos neurológicos (Friberg y Vostal, 1972). Se le conoce como *síndrome vegetativo asténico* y consiste en síntomas neurasténicos, además de tres o más de las manifestaciones siguientes: bocio, mayor captación de yodo radiactivo por tiroides, taquicardia, pulso lábil, gingivitis, dermografismo e incremento de la concentración de mercurio en la orina (Goyer y Clarkson, 2001). Con la exposición ininterrumpida a los vapores de mercurio, los temblores se vuelven manifiestos y surgen cambios psíquicos que consisten en depresión, irritabilidad, timidez excesiva, insomnio, disminución de la confianza en sí mismo, inestabilidad emocional, tendencia al olvido, confusión, impaciencia y trastornos vasomotores (como hiperhidrosis intensa e hiperemia incontrolable, lo que en conjunto se denomina *eretismo*). Signos frecuentes de la intoxicación por vapores de mercurio son la sialorrea y la gingivitis. Desde el punto de vista histórico, se ha reconocido a la tríada de hiperexcitabilidad, temblores y gingivitis como la manifestación principal de la exposición a los vapores de mercurio cuando se utilizaba el nitrato de este metaloide en las industrias de peletería, fieltros y sombrerería. Se ha señalado disfunción renal como consecuencia de la exposición industrial prolongada a los vapores del metal. La concentración de los vapores en el aire y del mercurio en la orina se relaciona con diversos efectos, que se ilustran en la figura 65-4.

Sales inorgánicas de mercurio. El mercurio iónico inorgánico (es decir, el cloruro mercúrico) produce una intoxicación aguda intensa. La precipitación de proteínas de las mucosas por acción de las sales mercúricas ocasiona un color gris ceniza en la mucosa de boca, faringe e intestinos, y a veces causa un dolor intenso que puede acompañarse de vómito. Se percibe que este último es protector, porque elimina del estómago el mercurio no absorbido; en el supuesto de que el sujeto esté consciente y alerta, es importante no inhibir el vómito. El efecto corrosivo local del mercurio inorgánico iónico en la mucosa gastrointestinal ocasiona hematoquezia intensa y signos de esfacelo de la mucosa, en las heces. Puede surgir choque hipovolémico y muerte si no se da el tratamiento apropiado, el cual es capaz de anular los efectos locales del mercurio inorgánico.

La toxicidad generalizada puede comenzar en término de horas de exposición al mercurio, y persistir durante días. Después de un regusto metálico intenso surge estomatitis, con irritación gingival, fetidez del aliento y aflojamiento de los dientes. El efecto general más grave y frecuente del mercurio inorgánico es la toxicosis renal. La necrosis tubular renal aguda se advierte después de exposición breve, y culmina en oliguria o anuria. También surge lesión renal después de exposición a largo plazo al mercurio inorgánico, en donde predomina la lesión glomerular, que es resultado de los efectos directos en la membrana basal glomerular y el efecto indirecto ulterior mediado por complejos inmunitarios (Goyer y Clarkson, 2001).

Después de la exposición crónica a iones de mercurio inorgánico, surge un complejo sintomático llamado acrodinia (enfermedad rosa). Incluye eritema de extremidades, tórax y cara, con fotofobia, diaforesis, anorexia, taquicardia y estreñimiento o diarrea. Este complejo sintomático se observa casi exclusivamente después de ingerir mercurio, y se piensa que es resultado de una reacción de hipersensibilidad al metal (Matheson *et al.*, 1980).

Mercuriales orgánicos. Casi todos los datos toxicológicos sobre los efectos del mercurio orgánico en seres humanos se refieren al metilmercurio, y se han reunido como resultado desafortunado de diversos accidentes a gran escala. Los síntomas de exposición al metilmercurio tienen más bien un origen neurológico y consisten en trastornos visuales (escotomas y constricción campimétrica), ataxia, parestesias, neurastenia, hipoacusia, disartria, deterioro mental, temblor muscular, y trastornos cinéticos, y en la exposición grave, parálisis y muerte (cuadro 65-4). El metilmercurio puede ejercer efectos en el feto aun cuando la madre sea asintomática, y se han observado retraso mental y déficit neuromuscular.

Diagnóstico de intoxicación por mercurio. En el diagnóstico es útil el antecedente de exposición al metal en la industria o en el ambiente. Sin dicho antecedente, la sospecha clínica se confirma sólo por análisis de laboratorio. Se considera que el límite superior de la concentración atóxica del mercurio en sangre es de 3 a 4 µg/100 ml (0.15 a 0.20 µM). Una concentración de mercurio hemático que exceda de 4 µg/100 ml (0.20 µM) es un dato inesperado en adultos sanos normales, y sugiere la necesidad de evaluación ambiental y estudio clínico para valorar la posibilidad de efectos adversos en la salud. El metilmercurio se concentra en los eritrocitos, no así el mercurio inorgánico, por lo cual la distribución de mercurio total entre eritrocitos y plasma puede indicar

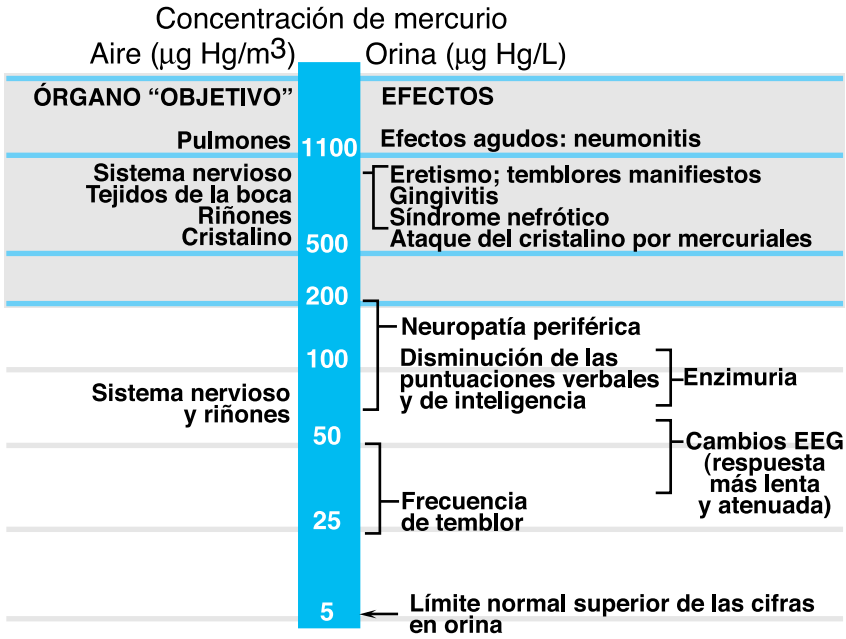


Figura 65-4. ***Concentraciones de vapor de mercurio en el aire y cantidades del metal que aparecen en la orina, en relación con diversos efectos tóxicos. EEG, electroencefalografía.***

si el paciente se intoxicó con la forma inorgánica u orgánica del metal. La medición del mercurio total en los eritrocitos permite obtener una mejor estimación de la carga corporal de metilmercurio, que el mercurio inorgánico. En el cuadro 65-4 se muestra una guía general de la relación entre las concentraciones de mercurio en sangre y la frecuencia de síntomas que resultan de la exposición a metilmercurio. Las concentraciones de mercurio en plasma constituyen un índice mejor de la carga corporal de mercurio inorgánico; sin embargo, no se ha corroborado la relación que media entre la carga corporal y la concentración de mercurio inorgánico en plasma; esto puede depender de la importancia de "cronometrar" la medición de la muestra de sangre respecto de la última exposición. La relación entre la concentración de mercurio inorgánico en la sangre y la toxicidad también depende de la forma de exposición. Por ejemplo, la exposición al vapor ocasiona concentraciones cerebrales aproximadamente 10 veces mayores que las que surgen con una dosis equivalente de sales mercúricas inorgánicas.

La concentración de mercurio en la orina también se ha utilizado como índice de la carga corporal del metal. El límite superior normal de excreción del mercurio en la orina es de 5 µg/L. Se advierte una relación lineal entre la concentración plasmática y la excreción de mercurio por orina después de la exposición a vapores; en cambio, la excreción del mercurio por la orina es mal indicador de la cantidad de metilmercurio en la sangre, porque éste se elimina más bien por las heces (Bakir *et al.*, 1980).

El cabello tiene abundantes grupos sulfhidrilo, de modo que la concentración de mercurio en este sitio es unas 300 veces mayor que en la sangre. El cabello humano crece, en promedio, 20 cm/año, y por ello el antecedente de exposición puede obtenerse por el análisis de segmentos diferentes de tallo capilar.

Tratamiento de la intoxicación por mercurio. Es importante medir a la brevedad las concentraciones de mercurio en sangre después de la intoxicación con cualquier forma del metaloide.

Cuadro 65-4

Frecuencia de síntomas de intoxicación por metilmercurio en relación con la concentración de mercurio en sangre

CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE, µg/ml (µM)	CASOS CON SÍNTOMAS (%)					
	Parestesias	*Ataxia*	*Defectos visuales*	*Disartria*	*Defectos auditivos*	*Muerte*
0.1-0.5 (0.5-2.5)	5	0	0	5	0	0
0.5-1 (2.5-5)	42	11	21	5	5	0
1-2 (5-10)	60	47	53	24	5	0
2-3 (10-15)	79	60	56	25	13	0
3-4 (15-20)	82	100	58	75	36	17
4-5 (20-25)	100	100	83	85	66	28

FUENTE: Con autorización de Bakir *et al.*, 1973.

Vapores de mercurio elemental. En este caso, las medidas terapéuticas consisten en la interrupción inmediata de la exposición y en la vigilancia detenida del estado de los pulmones. A veces se necesita apoyo respiratorio a corto plazo. La administración de un quelante, como se describe en el caso del mercurio inorgánico, se debe emprender sin tardanza y continuar según lo indiquen el estado clínico y las concentraciones de mercurio en sangre y orina.

Mercurio inorgánico. En exposiciones bucales moderadas a intensas, tiene importancia crítica la atención inmediata al equilibrio hidroelectrolítico y el estado hematológico. El vómito puede inducirse si la persona está consciente y alerta, aunque es mejor no hacerlo si hay alguna lesión corrosiva. Si han transcurrido más de 30 a 60 min de la ingestión de mercurio antes del tratamiento, el vómito puede ser poco útil. En el caso de agentes corrosivos puede estar justificada la evaluación endoscópica, y son importantes los parámetros de coagulación. Algunos especialistas recomiendan administrar *carbón vegetal activado*, aunque este tratamiento no tiene eficacia probada. Si se usa este método, puede dificultarse o imposibilitarse la endoscopia.

Administración de quelantes. Es común utilizar quelantes con dimercaprol (en caso de exposiciones de alto nivel o sujetos sintomáticos) o penicilamina (exposiciones de bajo nivel o personas asintomáticas) para tratar la intoxicación por mercurio inorgánico o elemental. El régimen recomendado de dimercaprol consiste en 5 mg/kg por vía intramuscular inicialmente, seguidos de 2.5 mg/kg por vía intramuscular cada 12 a 24 h durante 10 días. La penicilamina puede utilizarse sola, a razón de 250 mg por vía oral cada 6 h, o después de administrar dimercaprol. La duración de la terapia con quelantes varía y es posible evaluar la evolución de la situación al medir de manera seriada las concentraciones de mercurio en orina y sangre. El succímero, un quelante ingerible y eficaz, parece ser el producto más eficaz contra el mercurio (Campbell *et al*., 1986; Fournier *et al*., 1988; Bluhm *et al*., 1992), aunque en Estados Unidos no ha sido aprobado por la FDA para dicha indicación.

El quelato de dimercaprol-mercurio se excreta en bilis y orina, en tanto que el quelato de penicilamina-mercurio se excreta sólo en la orina. De este modo, habrá que utilizar con enorme cautela la penicilamina si hay deficiencia de la función renal. De hecho, a veces se necesita hemodiálisis en el sujeto intoxicado, si su función renal muestra deterioro. Aun pueden utilizarse los quelantes, porque el complejo de dimercaprol-mercurio es eliminado por diálisis (Giunta *et al*., 1983).

Mercurio orgánico. Los mercuriales orgánicos de cadena corta, en particular el metilmercurio, son las formas más difíciles de movilizar desde el organismo, tal vez por su escasa reactividad con los quelantes. El dimercaprol está contraindicado en la intoxicación por metilmercurio, porque incrementa las concentraciones cerebrales de esta sustancia en animales de experimentación. Aunque la penicilamina facilita la eliminación de metilmercurio del cuerpo, no es clínicamente eficaz y se requieren grandes dosis (2 g/día) (Bakir *et al*., 1980). Durante los tres primeros días iniciales de la administración de penicilamina, aumenta la concentración de mercurio en sangre antes de disminuir, indicando tal vez el desplazamiento del metal de los tejidos a la sangre a un ritmo más rápido que el de la excreción de mercurio por la orina y las heces.

Los compuestos de metilmercurio experimentan una recirculación enterohepática extensa en animales de experimentación. De este modo, la introducción de una sustancia no absorbible que se liga al mercurio en las vías intestinales debe facilitar su eliminación del organismo. Con este fin, se ha utilizado en seres humanos una *resina de politiol* que parece eficaz (Bakir *et al*., 1973). Dicha resina tiene algunas ventajas respecto a la penicilamina; no causa redistribución del mercurio en el organismo, con ulterior incremento en la concentración del metal en sangre, y tiene menos efectos adversos que los agentes sulfhidrilo que se absorben. La experiencia clínica con diversos tratamientos de la intoxicación por metilmercurio en Irak indicó que penicilamina, *N*-acetilpenicilamina y una resina tiólica ingerida no absorbible disminuyen las concentraciones sanguíneas del metal; sin embargo, no hubo una relación clara entre la mejoría clínica y la disminución de la "carga" de metilmercurio corporal (Bakir *et al*., 1980).

La hemodiálisis común tiene poca utilidad en el tratamiento de la intoxicación por metilmercurio, porque este último se concentra en los eritrocitos, y es poco el que está en el plasma. Sin embargo, se ha demostrado que es posible introducir L-*cisteína* en la sangre arterial que se incorpora al dializador, para transformar el metilmercurio en una forma difusible. En esta situación, la cisteína libre y el complejo de metilmercurio-cisteína que se forma en la sangre se difunden por la membrana y de ahí al líquido de diálisis. Este método ha resultado eficaz en seres humanos (Al-Abbasi *et al*., 1978). Los estudios en animales indican que el succímero puede ser más eficaz que la cisteína en este sentido (Kostyniak, 1982).

Arsénico

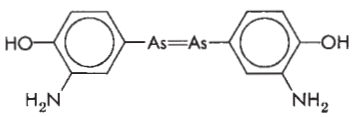
El arsénico se utilizó hace más de 2 400 años en Grecia y Roma como un agente terapéutico y un veneno. Las bases de muchos conceptos modernos de la quimioterapia derivan del trabajo inicial de Ehrlich con arsenicales orgánicos, y estas sustancias fueron en alguna época elementos fundamentales de la quimioterapia. Aunque disminuyó el uso de arsenicales como quimioterápicos, aún hay publicaciones sobre su efectividad, como lo demuestra el uso de *trióxido de arsénico* en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (Chen *et al*., 1996; Soignet *et al*., 1998) (*véase* cap. 51). Los arsenicales también son importantes aún en la terapéutica de ciertas enfermedades tropicales como la tripanosomiasis africana (*véase* cap. 40). En Estados Unidos, el efecto del arsénico en la salud es predominantemente por exposiciones industriales y ambientales. (Para una revisión *véase* NRC, 1999.)

El arsénico está presente en tierra, agua y aire, como un tóxico frecuente en el entorno. El agua de pozos en algunas regiones de Argentina, Chile y Taiwán posee concentraciones especialmente altas de arsénico, lo cual contribuye a la frecuencia de las intoxicaciones. Gran cantidad de personas en Bangladesh y en el oeste de Bengala, India, también está quedando expuesta a concentraciones altas de arsénico que se encuentran en agua de pozo que se utiliza para beber. También está en concentraciones altas en el agua en diversas regiones de la zona occidental de Estados Unidos. El elemento por lo común no se extrae de minas, sino que se recupera como producto secundario de la fundición de cobre, plomo, zinc y otros minerales metalíferos, y así el arsénico puede liberarse en el ambiente. Las aguas minerales de manantial y las que salen de las plantas geotérmicas "reciben por filtración" arsénico de la tierra y de las rocas que lo contienen en grandes cantidades. El arsénico también está en el carbón mineral en concentraciones variables, y durante su combustión es liberado al ambiente. La aplicación de plaguicidas y herbicidas que lo contienen ha extendido su dispersión ambiental. La fuente principal de exposición ocupacional por compuestos que contienen arsénico es la elaboración de herbicidas y plaguicidas arsenicales (Landrigan, 1981). Las frutas y las hortalizas rociadas con arsénico pueden ser fuente de este elemento, que se concentra en muchas especies de peces y mariscos. A veces se agregan arsenicales al alimento de aves de corral y otro tipo de animales domésticos, para estimular su crecimiento. La ingestión promedio diaria de arsénico por el ser humano es de unos 10 µg, y casi todo él se ingiere en los alimentos y el agua.

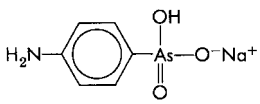
El arsénico se utiliza en la forma de arsina y de trióxido de arsénico en la elaboración de muchos tipos de chips (microcircuitos) de computadora, en la tecnología de silicio. El arseniuro de galio se usa en la producción de semiconductores compuestos (tipos III a V), que se utilizan para la fabricación de componentes electrónicos así como diodos emisores de luz (*light-emitting diodes*, LED), láseres y celdas de energía solar. El arsénico metálico puede utilizarse o generarse como producto secundario de las cámaras de reacción en la fabricación de chips de computadoras y semiconductores. El arseniato de cobre cromado (*chromated copper arsenate*, CCA) se utilizó como un tratamiento común para maderas exteriores hasta 2004, aunque ello no debe implicar un riesgo para la salud a menos que se queme la madera tratada en chimeneas o estufas para leña (Hall, 2002).

Formas químicas del arsénico. El átomo de arsénico existe en la forma elemental y en los estados de oxidación trivalente y pentavalente. La toxicidad de un arsenical particular depende de la rapidez con que es eliminado del cuerpo y, en consecuencia, de su grado de acumulación en tejidos. En términos generales, la toxicidad se incrementa en la sucesión de los arsenicales orgánicos $< As^{5+} < AS^{3+} <$ arsina (AsH_3).

Los arsenicales orgánicos contienen arsénico ligado a un átomo de carbono por un enlace covalente, y en ellos el arsénico existe en estado trivalente o pentavalente. La arsfenamina contiene arsénico trivalente; el arsanilato sódico contiene arsénico pentavalente. Los arsenicales orgánicos suelen ser excretados con mayor rapidez que los inorgánicos.



ARSFENAMINA

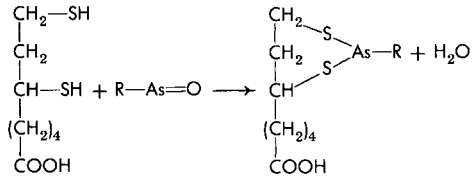


ARSANILATO SÓDICO

El estado oxidativo pentavalente se observa en los arseniatos (como el arseniato de plomo, $PbHAsO_4$), que son sales del ácido arsénico, H_3AsO_4. Los arsenicales pentavalentes tienen muy poca afinidad por los grupos tiólicos, a diferencia de los trivalentes, y son mucho menos tóxicos. Arsenitos (como sería el de potasio [$KAsO_2$]) y sales del ácido arsenioso contienen arsénico trivalente. La arsina (AsH_3) es un hidruro gaseoso de arsénico trivalente; tiene efectos tóxicos diferentes de los observados con otros compuestos arsenicales.

Mecanismo de acción. El arseniato (pentavalente) es un desacoplador conocido de la fosforilación oxidativa de la mitocondria. Se piensa que el mecanismo incluye la sustitución competitiva de un fosfato inorgánico por arseniato, en la formación de trifosfato de adenosina, con formación ulterior de un éster de arseniato inestable que es hidrolizado rápidamente; el proceso se conoce como *arsenólisis.*

Se han considerado fundamentalmente como reactivos sulfhidrílicos los arsenicales trivalentes, incluido el arsenito inorgánico. Los arsenicales mencionados inhiben muchas enzimas al reaccionar con ligandos biológicos que contienen grupos —SH activos. El sistema de deshidrogenasa de piruvato es especialmente sensible a los arsenicales trivalentes, por su interacción con dos grupos sulfhidrilo del ácido lipoico, para formar un anillo hexámero estable, como se muestra en este esquema.



Absorción, distribución y excreción. La absorción de arsenicales poco hidrosolubles, como el As_2O_3, depende en gran medida del estado físico del compuesto. El material en polvo grueso es menos tóxico, porque se elimina en las heces antes de disolverse. Las sales de arsenitos son más solubles en agua y se absorben mejor que el óxido. Los datos de experimentación indican absorción gastrointestinal importante (80 a 90%) de las formas trivalente y pentavalente del arsénico.

La distribución del arsénico depende de la duración de su administración y del arsenical particular que se use. El arsénico se deposita más bien en hígado, riñones, corazón y pulmones; se detectan cantidades mucho menores en músculo y tejido nervioso. Ante el alto contenido de sulfhidrilo en la queratina, se advierten grandes concentraciones de arsénico en pelo y uñas. El depósito en el cabello comienza en término de dos semanas de su administración y el mineral permanece incorporado durante años. Por su semejanza química con el fósforo, se deposita en huesos y dientes, y ahí queda retenido por largo tiempo. El arsénico cruza fácilmente la barrera placentaria y se han señalado casos de daño al feto. Las concentraciones del mineral en la sangre del cordón umbilical de seres humanos equivalen a la presente en la circulación materna.

El arsénico se biotransforma fácilmente tanto en animales de laboratorio como en el ser humano (fig. 65-5). El arsénico pentavalente (arseniato) está acoplado a la oxidación del glutatión (GSH) en GSSG para formar el arsénico trivalente (arsenito). El arsenito sufre metilación oxidativa en ácido metilarsónico pentavalente (*methylation to pentavalent methylarsonic acid*, MMA^V), catalizado por la metiltransferasa de arsenito. El MMA^V es reducido por la reductasa de MMA^V en ácido monometilarsenioso trivalente (MMA^{III}) que puede someterse además a metilación oxidativa *por la* metiltransferasa de MMA en ácido dimetilarsénico (DMA^V).

El arsénico se elimina por muchas vías (p. ej., heces, orina, sudor, leche, pelo, piel y pulmones), aunque en el ser humano casi todo se excreta por la orina. La semivida de la excreción urinaria de arsénico es de tres a cinco días, mucho más corta que la de otros metales comentados. Si bien en alguna época se pensó que las formas metiladas de arsénico eran menos reactivas con componentes hísticos, menos citotóxicas y se excretaban con mayor facilidad por la orina que los arsénicos inorgánicos, los estudios demostraron que la metilación en ácido monometilarsenioso (III) o la reducción del ácido dimetilarsénico en su estado trivalente aumenta en realidad la toxicidad y carcinogenicidad del arsénico debido a un incremento de la afinidad por grupos sulfhidrilo (Petrick *et al*., 2000; Thomas *et al*., 2001). En el ser humano, el contenido urinario de metabolitos es de 10 a 30% de arsénico inorgánico, 10 a 20% de monometilarsenito y 60 a 80% de dimetilarsenito (Vahter y Concha, 2001). La formación de metabolitos trivalentes de monoarsénico o dimetilarsénico promueve la excreción biliar más que la renal (Gregus *et al.*, 2000).

Efectos farmacológicos y toxicológicos del arsénico. Los arsenicales tienen diversos efectos en muchos órganos y sistemas, como se resume en seguida.

Aparato cardiovascular. Dosis aguda y subaguda de arsénico inorgánico inducen vasodilatación leve, lo cual puede ocasionar edema

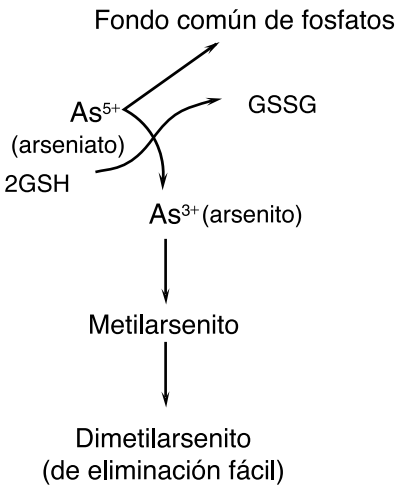


Figura 65-5. ***Biotransformación del arsénico en el ser humano.***

oculto, ante todo en la cara, que ha sido considerado de manera errónea como un incremento ponderal sano y un supuesto efecto "tónico" del arsénico. Dosis mayores agudas y subagudas incitan la dilatación capilar; puede surgir en todos los lechos capilares una mayor permeabilidad, más notablemente en el área visceral. También puede haber trasudado de plasma y una importante disminución del volumen intravascular. Puede haber efectos cardiovasculares graves, entre ellos hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas. La exposición a largo plazo da por resultado enfermedad vascular periférica (Engel *et al*., 1994), de manera más específica gangrena de las extremidades, en particular en los pies, razón por la cual el cuadro recibe el nombre común de *enfermedad de pies negros*. También pueden manifestarse daño al miocardio e hipotensión después de exposición duradera al arsénico.

Tubo digestivo. La exposición aguda o subaguda al arsénico puede producir alteraciones gastrointestinales, que varían desde cólicos abdominales y diarrea leves hasta gastroenteritis hemorrágica grave relacionada con choque. Con la exposición crónica al arsénico por lo general no se observan efectos gastrointestinales. Dosis pequeñas de arsenicales inorgánicos, en particular los compuestos trivalentes, causan hiperemia esplácnica leve. El trasudado capilar de plasma, que es efecto de dosis mayores, produce vesículas debajo de la mucosa gastrointestinal, que al final se rompen; luego se desprenden fragmentos de epitelio, y el plasma se desparrama en el interior del intestino, donde se coagula. El daño hístico y la acción catártica por intercambio de agua de la mayor cantidad de líquido en el interior del intestino desencadena hiperperistaltismo y la clásica diarrea acuosa. Queda suprimida la proliferación normal del epitelio, lo cual agrava el daño. Pronto las heces se tornan sanguinolentas. La lesión de la parte alta del tubo digestivo puede ocasionar hematemesis. También se observa a veces estomatitis. Los síntomas gastrointestinales pueden surgir poco a poco, al grado de que no se considera la posibilidad de intoxicación por arsénico.

Riñones. La acción del arsénico en capilares, túbulos y glomérulos renales puede ocasionar daño grave en todos ellos. Los glomérulos son los primeros en ser atacados y surge proteinuria. Más tarde hay grados variables de necrosis y degeneración tubulares. La exposición al arsénico a menudo ocasiona oliguria, con proteinuria, hematuria y presencia de cilindros en la orina.

Piel. Es un importante órgano blanco del arsénico. El primer defecto observado con la ingestión crónica de arsénico por lo general consta de hiperpigmentación difusa o manchada sobre el tronco y las extremidades. Dependiendo de la magnitud de la exposición a arsénico, es posible que se observe hiperpigmentación en etapas tan tempranas como los seis meses. La hiperpigmentación por exposición prolongada suele presentarse en un tipo "en lluvia" finamente moteado, que progresa en el transcurso de un período de años a hiperqueratosis palmar y plantar. La ingestión a largo plazo de dosis bajas de arsenicales inorgánicos causa vasodilatación cutánea y tez con aspecto de "leche y rosas". A la postre se observa cáncer cutáneo, como se describe más adelante en este capítulo.

Sistema nervioso. La exposición en dosis altas, aguda o subaguda, al arsénico puede ocasionar encefalopatía; sin embargo, la lesión neurológica más común inducida por el mineral es una neuropatía periférica, con una distribución de disestesias en "calcetín y guante". El síndrome es semejante a la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré) (Donofrio *et al*., 1987). Después de lo anterior surge debilidad muscular en las extremidades, y con la exposición persistente disminuyen los reflejos tendinosos profundos y surge atrofia muscular. Las lesiones cerebrales tienen origen predominantemente vascular y se observan en las sustancias gris y blanca; hay múltiples focos característicos y simétricos de necrosis hemorrágica.

Sangre. Los arsenicales inorgánicos afectan la médula ósea y alteran la composición celular de la sangre. En la evaluación hematológica suele advertirse anemia, con leucopenia leve o moderada; también puede haber eosinofilia. Con la exposición creciente al arsénico se manifiesta anisocitosis. Aumenta la vascularización de médula ósea. Algunos de los efectos hematológicos crónicos pueden ser consecuencia de una menor absorción de ácido fólico. Son raras las alteraciones hemáticas y de médula ósea graves e irreversibles por arsenicales orgánicos.

Hígado. Los arsenicales inorgánicos y diversos arsenicales orgánicos hoy obsoletos son particularmente tóxicos al hígado, y producen infiltración adiposa, necrosis central y cirrosis. El daño puede ser leve o tan grave que el sujeto fallezca. La lesión suele localizarse en el parénquima hepático, pero en algunos casos el cuadro clínico se asemeja mucho a la oclusión del colédoco, y las lesiones principales son pericolangitis y trombos de bilis en las raicillas biliares más finas.

Carcinogénesis. Hace más de 100 años se observó la asociación de la exposición al arsénico y tumores de la piel en pacientes tratados con arsenicales. La International Agency for Research on Cancer concluyó que el arsénico inorgánico es un carcinógeno de la piel y el pulmón (*por* inhalación) en el ser humano (International Agency for Research on Cancer, 1980). Los estudios indican que en Taiwán, Argentina y Chile, en donde el agua potable contenía concentraciones muy altas de arsénico (cuando menos varios cientos de microgramos por decilitro), el incremento de la incidencia de cáncer de vejiga y pulmón se debió a exposición a arsénico. Se han publicado asimismo mayores riesgos de otros cánceres, como riñón e hígado, pero la asociación con arsénico no es tan alta en los tumores comentados.

Otros. Aparte de las diversas toxicidades directas mencionadas, estudios epidemiológicos demostraron que el arsénico orgánico tiene otros efectos adversos, que se examinaron en una diversidad de estudios epidemiológicos basados en población e informes clínicos, que comprenden enfermedades de los sistemas cerebrovasculares e hipertensión. La exposición prolongada al arsénico se ha acompañado de mayor prevalencia de diabetes mellitus, bocio, hepatomegalia y disfunciones del aparato respiratorio (Thomas *et al*., 2001).

Intoxicación aguda por arsénico. En Estados Unidos, las restricciones federales al contenido permisible de arsénico en los alimentos y en el entorno ocupacional, además de mejorar las medidas de seguridad y disminuir el número de intoxicaciones, también han aminorado la cantidad de arsénico en uso; lo único que va en aumento es la producción anual de herbicidas con arsénico.

En decenios recientes ha disminuido en grado extraordinario la incidencia de intoxicaciones accidentales, homicidas o suicidas con arsénico. El mineral, en la forma de As_2O_3, era una causa común de intoxicación, porque se le podía conseguir con facilidad, es prácticamente insípido y tiene el aspecto del azúcar.

Las molestias gastrointestinales por lo regular se experimentan en término de 1 h de haber ingerido arsénico, aunque pueden surgir incluso a 12 h de haberlo consumido si el estómago tenía alimento. Ardor labial, constricción de la faringe y dificultad para la deglución pueden ser los primeros síntomas, a los que sigue dolor gástrico intensísimo, vómito en proyectil y diarrea intensa. Por lo regular hay oliguria con proteinuria y hematuria, y al final puede surgir anuria. El individuo suele quejarse de calambres intensos en músculo estriado y sed profunda. Al surgir la pérdida de líquidos aparecen síntomas de choque. En fase terminal surgen a veces convulsiones hipóxicas, con coma y muerte. En la intoxicación grave, el sujeto puede morir en el término de una hora, pero el intervalo usual es de 24 h. Con la aplicación inmediata de métodos de corrección, la persona puede sobrevivir la fase aguda de la toxicidad, sólo para presentar neumopatía y otros trastornos. En una serie de 57 pacientes con esas características, 37 tuvieron neuropatía periférica, y cinco, encefalopatía. Al parecer, el sistema motor queda indemne sólo en los casos menos graves, y es frecuente observar invalidez profunda (Jenkins, 1966).

Intoxicación crónica por arsénico. Los síntomas tempranos más comunes de la intoxicación crónica por arsénico son debilidad muscular y mialgias; hiperpigmentación de la piel (especialmente en el cuello, párpados, pezones y axilas), hiperqueratosis y edema. El ataque de tubo digestivo es menos intenso con la exposición a largo plazo. Otros signos y síntomas que deben despertar la sospecha de intoxicación por arsénico son el olor a ajo del aliento y el sudor, hipersialorrea y epífora, estomatitis, prurito generalizado, dolor faríngeo, coriza, lagrimeo, insensibilidad, ardor u hormigueo de las extremidades, dermatitis, vitíligo y alopecia. La intoxicación puede comenzar de manera insidiosa, con síntomas de debilidad, languidez, anorexia, náusea y vómito ocasionales, y diarrea o estreñimiento. Los síntomas ulteriores pueden remedar la coriza aguda. Entre los signos frecuentes están dermatitis y queratosis de palmas y plantas. Las líneas de Mee aparecen de manera característica en las uñas de las manos (líneas transversales blancas del arsénico depositado, que por lo común surgen seis semanas después de la exposición); las uñas crecen a un ritmo de 0.1 mm/día, lo cual permite calcular el tiempo aproximado de la exposición. La descamación y la exfoliación de la piel pueden iniciar un proceso exfoliativo que abarque muchas estructuras epiteliales del cuerpo. Puede haber hepatomegalia, y la obstrucción de los conductos biliares culminar en ictericia. Por último, la cirrosis se presenta por la acción hepatotóxica. También se observa disfunción renal en algunos casos. Al evolucionar la intoxicación, surge la encefalopatía. La neuritis periférica ocasiona parálisis motoras y sensoriales de las extremidades; por lo regular, las inferiores son más atacadas que las superiores, a diferencia de la parálisis saturnina. La médula ósea resiente daño grave por el arsénico. En la exposición intensa puede haber afección de todos los elementos hematológicos.

Tratamiento de la intoxicación por arsénico. Después de la exposición por tiempo breve se emprenden medidas sistemáticas para estabilizar el estado general y evitar que el paciente siga absorbiendo el tóxico. Se presta particular atención al estado del volumen intravascular, porque los efectos del arsénico en el tubo digestivo culminan en choque hipovolémico letal. La hipotensión obliga a reposición de líquidos y puede necesitar de apoyo farmacológico de la presión arterial con agentes presores como la *dopamina*.

Terapia con quelantes. Ésta suele comenzar con dimercaprol (3 a 4 mg/kg por vía intramuscular cada 4 a 12 h) hasta que desaparezcan los síntomas abdominales y se expulse el carbón vegetal activado (si se administró en un principio) por las heces. En este punto es posible sustituir al dimercaprol por penicilamina ingerida y continuar el tratamiento durante cuatro días. La penicilamina debe administrarse en cuatro fracciones, hasta un máximo de 2 g/día. Si reaparecen los síntomas después de interrumpir el uso de quelantes, cabe emprender un segundo ciclo con penicilamina. El succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico), derivado del dimercaprol, parece ser muy promisorio para tratar la intoxicación por arsénico (Graziano *et al*., 1978; Lenz *et al*., 1981; Fournier *et al*., 1988), pero la FDA lo aprueba sólo como quelante del plomo en niños.

Después de exposición a largo plazo al arsénico, cabe recurrir también al dimercaprol y la penicilamina, pero esta última sola suele bastar por vía oral. La duración del tratamiento depende del estado clínico del enfermo y en la decisión son útiles las mediciones periódicas de las concentraciones del mineral en la orina. Los efectos adversos de los quelantes pueden limitar su utilidad (*véase* más adelante en este capítulo). En la nefropatía grave inducida por arsénico a veces se necesita diálisis; se ha señalado por este método la eliminación satisfactoria de dicho mineral (Vaziri *et al.*, 1980).

Arsina. El hidruro arsenioso (arsina gaseosa), generado por la reducción electrolítica o metálica del arsénico en productos metálicos no ferrosos, es una causa rara de intoxicación en el trabajo industrial. Una característica peculiar de la intoxicación por arsina es la hemólisis rápida y a menudo letal, que tal vez sea consecuencia de la combinación de dicho gas con la hemoglobina para reaccionar después con oxígeno y causar hemólisis. A las pocas horas de la exposición aparecen cefalea, anorexia, vómito, parestesia, dolor abdominal, escalofríos, hemoglobinuria, bilirrubinemia y anuria. Se destaca la clásica "tríada de la arsina", que consiste en hemólisis, dolor abdominal y hematuria. La ictericia se manifiesta después de 24 h. A menudo se observa una hiperpigmentación cutánea "cuprosa", que al parecer se debe a la metahemoglobina. De manera característica, los riñones de sujetos intoxicados por arsina contienen cilindros de hemoglobina, y las células del túbulo proximal muestran turgencia turbia y necrosis. Si la persona vive después de la hemólisis intensa, a menudo muere por insuficiencia renal. Es imposible eliminar por diálisis el complejo de hemoglobina-arsina, y por ello en casos graves se recomienda la *exanguinotransfusión;* también puede utilizarse la *diuresis alcalina forzada* (*véase* cap. 64). El dimercaprol no influye en la hemólisis, y no se han definido sus efectos beneficiosos en la función renal, por lo cual no se recomienda usarlo.

Hay que destacar que el arsénico es un "microcontaminante" de otros metales, como el plomo; el contacto de estos metales sin refinar con ácido puede producir arsina (o estilbina a partir del antimonio).

Cadmio

El cadmio ocupa un sitio muy cercano al del plomo y el mercurio como metal de gran interés toxicológico. En el medio natural se le encuentra junto con el zinc y el plomo y, de este modo, la extracción y procesamiento de estos dos metales ocasiona contaminación ambiental por cadmio. El elemento fue descubierto en 1817 y rara vez se utilizó, hasta que hace unos 50 años se le encontraron aplicaciones metalúrgicas. Las amplias aplicaciones del cadmio en la galvanoplastia, la galvanostegia, y en la galvanización, así como su uso en plásticos, pigmentos para pinturas (amarillo cadmio) y baterías de níquel y cadmio, se han fundado en su gran resistencia a la corrosión, propiedades electroquímicas útiles y otras características químicas provechosas. Es muy probable que en un futuro cercano se descubra un número creciente de aplicaciones y producción del cadmio. Dado que menos de 5% del metal experimenta reciclado, un aspecto importante a considerar es la contaminación ambiental. El carbón mineral y otros combustibles fósiles contienen cadmio, y su combustión lo libera en el entorno.

Los trabajadores de fundiciones y fábricas metalúrgicas pueden estar expuestos a altas concentraciones de cadmio en el aire; sin embargo,

en lo que toca a casi toda la población, adquiere mayor importancia la de alimentos. Los elementos no contaminados contienen menos de 0.05 µg de cadmio/g de peso húmedo, y la ingestión diaria promedio es de 50 µg. Los granos de cereal, como el arroz y el trigo, concentran cadmio; así, cuando se cultivan en suelos que tienen concentraciones naturalmente altas de cadmio, o contaminados con este último, dichos granos pueden tener un alto contenido de cadmio. El agua potable en circunstancias normales no contribuye mucho a la ingestión de cadmio, pero sí lo hace el tabaquismo de cigarrillos, porque la planta de tabaco también concentra cadmio. Un cigarrillo contiene 1 a 2 µg de cadmio y, dada una absorción pulmonar de 10% (Elinder *et al.*, 1983), al fumar una cajetilla diariamente se genera una dosis de 1 mg de cadmio al año por el solo humo de tabaco. Los mariscos y el hígado y riñones de animales son alimentos que tienen concentraciones de cadmio mayores de 0.05 µg/g incluso en circunstancias normales. Cuando el arroz y el trigo son contaminados por este mineral en la tierra y el agua, la concentración puede aumentar de modo considerable (1 µg/g).

Absorción, distribución y excreción. El cadmio aparece solamente en un estado de una valencia (2^+) y no forma compuestos alquilo estables ni otros compuestos organometálicos de importancia conocida en toxicología.

El cadmio se absorbe mal en el tubo digestivo (GI), entre 1.5 y 5% (Engstrom y Nordberg, 1979; Rahola *et al*., 1972). La absorción por el aparato respiratorio es más alta; los fumadores de cigarrillos pueden absorber 10 a 40% del cadmio inhalado (Friberg *et al*., 1974). La absorción de cadmio es más alta en ratas en gestación que en las no gestantes debido al parecer a un incremento de la expresión del transportador 1 de metales divalentes (*divalent metal transporter 1*, DMT-1). La principal función de DMT-1 es facilitar la absorción de hierro, de tal manera que sus concentraciones aumentan durante el embarazo debido a un incremento de la necesidad de hierro. Sin embargo, el DMT-1 también es capaz de transportar cadmio, lo que explica el incremento observado de la absorción de este último (Leazer *et al*., 2002).

Una vez absorbido, el tóxico se transporta por la sangre, ligado de modo principal a células hemáticas y albúmina. Llega en primer término al hígado, para ser redistribuido lentamente de ahí a los riñones, en la forma de un complejo de cadmio-metalotioneína (Cd-MT). Después de la distribución, cerca de 50% de la carga total del cuerpo aparece en hígado y riñones. La metalotioneína es una proteína de bajo peso molecular con gran afinidad por metales como el cadmio y el zinc. Hasta 33% de sus residuos aminoácidos son cisteína. La metalotioneína es inducible por exposición a varios metales como el cadmio, y las concentraciones altas de esta proteína que se liga a metal protegen contra toxicidad por cadmio al impedir la interacción de éste con otras macromoléculas funcionales (Klaassen *et al*., 1999).

La semivida del cadmio en el cuerpo es de 10 a 30 años. En consecuencia, el metal tiene la propensión a acumularse y con la exposición ambiental continua aumentan las concentraciones hísticas del metal durante toda la vida. La carga corporal de cadmio en un adulto de 50 años de edad en Estados Unidos es alrededor de 30 mg. En total, la eliminación fecal del metal, que es cuantitativamente más importante que la excreción urinaria, sólo se torna importante después de una toxicidad renal importante (*véase* Goering y Klaassen, 1984).

Intoxicación aguda por cadmio. La intoxicación aguda suele ser consecuencia de la inhalación de polvos y vapores de cadmio (por lo común óxido de cadmio), y de la ingestión de las sales de este metal. Los primeros efectos tóxicos se deben a irritación local. Después de su ingestión se producen náusea, vómito, sialorrea, diarrea y cólicos abdominales; los productos de vómito y diarrea suelen ser sanguinolentos. A corto plazo, el cadmio es más tóxico si se inhala. Los signos y síntomas que aparecen en término de horas son irritación de vías respiratorias con neumonitis temprana e intensa, dolores retrosternales, náusea, mareo y diarrea. La toxicidad puede evolucionar hasta incluir edema pulmonar letal o enfisema residual, con fibrosis peribronquial y perivascular (Zavon y Meadows, 1970).

Intoxicación crónica por cadmio. Los efectos tóxicos de la exposición prolongada al cadmio difieren un poco según la vía por la que ésta se produzca. El riñón es afectado después de exposición pulmonar o gastrointestinal; se observan efectos intensos en los pulmones solamente después de exposición por inhalación.

Riñones. En la figura 65-6 se ilustra la forma en que se piensa que el cadmio produce toxicidad renal. Aunque se excreta poco cadmio por la bilis, el complejo de cadmio-metalotioneína puede transportar cadmio a los riñones, en donde se libera como cadmio inorgánico. Una concentración suficiente (200 µg/g) daña las células del túbulo proximal y causa proteinuria (Dudley *et al*., 1985). Con la exposición más grave, ocurre una lesión glomerular, disminuye la filtración y se presentan aminoaciduria, glucosuria y proteinuria. Se desconoce la naturaleza de la lesión glomerular pero es posible que incluya un componente autoinmunitario.

La excreción de microglobulina β_2 en la orina parece ser un índice sensible, aunque inespecífico, de la nefrotoxicosis inducida por cadmio (Piscator y Pettersson, 1977; Lauwerys *et al*., 1979). La medición de la microglobulina β_2 en orina es parte del estándar de la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) para evaluar y vigilar la intoxicación por cadmio, pero la concentración de microglobulina β_2 en dicho líquido quizá no constituya el mejor índice de exposición. La proteína que se liga a retinol pudiera ser un mejor índice, pero por lo común no se practica ampliamente su medición.

Pulmones. La consecuencia de la inhalación excesiva de vapores y polvos de cadmio es la pérdida de la capacidad respiratoria, con un incremento correspondiente en el volumen pulmonar residual. El síntoma más frecuente en individuos con neumopatía inducida por cadmio es la disnea. No se conoce en detalle la patogenia del enfisema y la fibrosis pulmonar inducidas por cadmio (Davison *et al*., 1988); sin embargo, de manera específica el cadmio inhibe la síntesis de antitripsina α_1 plasmática (Chowdhury y Louria, 1976) y hay relación entre la deficiencia intensa de la antitripsina mencionada, de origen genético, y el enfisema en el ser humano.

Aparato cardiovascular. El punto de mayor controversia en cuanto a los efectos del cadmio en el ser humano es la sugerencia de que este metal influye en grado importante en la génesis de la hipertensión (Schroeder, 1965). Un estudio epidemiológico inicial indicó que las personas que fallecían de hipertensión mostraban concentraciones mucho mayores de cadmio y razones cadmio:zinc mayores en sus riñones, que las que fallecían por otras causas. Varios científicos han detectado correlaciones semejantes (Thind y Fischer, 1976). Sin embargo, no se han observado efectos constantes del cadmio en la presión arterial de animales de experimentación, y la hipertensión no es notable en la intoxicación por cadmio en el medio industrial.

Huesos. Pudiera haber alguna interacción entre el cadmio, la nutrición y las osteopatías. Se ha observado que en sujetos expuestos al cadmio en su ocupación, disminuyen las reservas corporales de calcio (Scott *et al*., 1980); este supuesto efecto del cadmio pudiera deberse a interferencia en la regulación del balance de calcio y fosfato por los riñones.

Testículos. La necrosis testicular, que es una característica frecuente de la exposición breve al cadmio en animales de experimentación, es rara en la exposición prolongada a cantidades pequeñas (Kotsonis y Klaassen, 1978), y en varones no se ha observado dicha necrosis testicular.

Cáncer. El cadmio produce tumores en diversos órganos cuando se aplica o administra a animales de laboratorio (Waalkes *et al*., 1992). Los datos de que el cadmio es carcinógeno para el ser humano se basan más bien en estudios epidemiológicos realizados en trabajadores expuestos

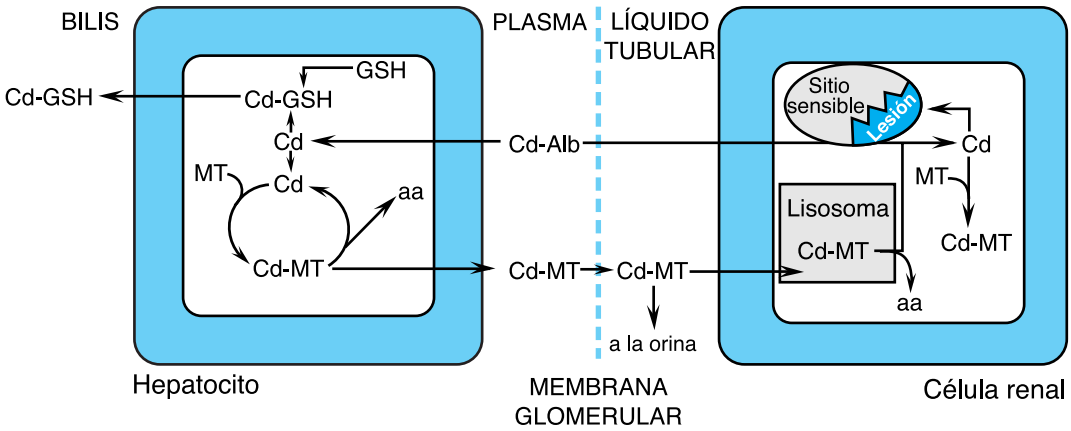


Figura 65-6. ***Mecanismos hipotéticos de la toxicidad renal inducida por cadmio.*** El cadmio (Cd) captado por el hígado se combina con glutatión (GSH) y se excreta en la bilis o se liga a la metalotioneína (MT), y así crea una forma de depósito del metal. Parte del complejo de cadmio-metalotioneína (Cd-MT) pasa al plasma. Este complejo, al ser captado por las células renales, penetra en los lisosomas; MT es degradada en sus aminoácidos componentes (*amino acids*, aa); se libera cadmio de tales estructuras y pasa al citosol. En concentraciones de 200 µg/g o mayores, el cadmio daña el tejido renal y ocasiona proteinuria (Dudley *et al.*, 1985). Alb, albúmina.

ocupacionalmente al metal. Dichas investigaciones identificaron de manera primaria tumores de pulmones y, en menor grado, de próstata, riñones y estómago. La International Agency for Cancer Research (1993) concluyó que los datos son suficientes para clasificar al cadmio como carcinógeno para el ser humano.

Tratamiento de la intoxicación por cadmio. Ha sido difícil encontrar un tratamiento eficaz contra la intoxicación por cadmio. Después de inhalación breve, habrá que alejar al enfermo de la fuente y vigilar con gran cuidado la ventilación pulmonar. Pueden ser necesarias las medidas de apoyo respiratorio y la esteroidoterapia.

Tratamiento con quelantes. Algunos clínicos recomiendan la administración de $CaNa_2EDTA$, un quelante, aunque no se han corroborado sus beneficios. La dosis de este fármaco ha sido de 75 mg/kg/día en tres a seis fracciones durante cinco días. Después de un mínimo de dos días sin tratamiento, cabe emprender un segundo ciclo de cinco días. La dosis total de $CaNa_2EDTA$ por ciclo de cinco días no debe exceder de 500 mg/kg. Los datos de estudios en animales sugieren que la administración de quelantes debe emprenderse a la brevedad después de la exposición al cadmio, porque junto con la distribución del metal en sitios no accesibles a los quelantes hay una disminución rápida en la eficacia de estos preparados (Cantilena y Klaassen, 1982a). El uso de dimercaprol y ditiocarbamatos sustituidos parece promisorio en sujetos expuestos a muy largo plazo al cadmio (Jones *et al*., 1991).

Hierro

El hierro no es un tóxico ambiental, pero en niños de corta edad a menudo ha sido causa de intoxicación accidental por las sales ferrosas que se utilizan para combatir la anemia ferropénica. El hierro se analiza en el capítulo 53.

Metales pesados radiactivos

La producción y la aplicación extensas de metales pesados radiactivos para la generación nuclear de electricidad, armas atómicas, investigación de laboratorio, procesos industriales y el diagnóstico médico han generado problemas peculiares de intoxicación accidental. La intoxicación por metales radiactivos se debe casi siempre a la radiación ionizante, razón por la cual el objetivo del tratamiento después de la exposición no es sólo la quelación de los metales, sino también su alejamiento del cuerpo con la mayor rapidez y de la manera más completa posible.

El tratamiento del síndrome de radiación aguda es, en gran medida, sintomático. Se han hecho esfuerzos por investigar la eficacia de agentes reductores orgánicos como la *mercaptamina (cisteamina)* para evitar la formación de radicales libres, pero los resultados no han sido totalmente satisfactorios.

Los principales productos de un accidente nuclear o el uso de armas de este tipo incluyen ^{239}Pu, ^{137}Cs, ^{144}Ce y ^{90}Sr. Se ha observado que es muy difícil eliminar del cuerpo por medio de quelantes los isótopos de estroncio y radio; en la resistencia relativa de los metales radiactivos a los quelantes intervienen varios factores, como la afinidad de los primeros por los segundos y la observación de que la radiación del estroncio (Sr) y el radio (Ra) en el hueso destruye los capilares cercanos. En consecuencia, disminuye la corriente sanguínea al hueso y quedan "aprisionados" los radioisótopos. Se han utilizado con fines experimentales muchos quelantes, incluido el *$CaNa_3DTPA$* (*ácido pentético*, *véase* más adelante en este capítulo) que ha demostrado eficacia contra ^{239}Pu (Jones *et al*., 1986). Un gramo de $CaNa_3DTPA$, administrado por goteo intravenoso lento en días alternos y tres veces por semana, ha mejorado la excreción 50 a 100 veces en animales y en seres humanos expuestos en accidentes. Como suele observarse en la intoxicación por metales pesados, la eficacia del tratamiento disminuye con enorme rapidez conforme aumenta el lapso que media entre la exposición y el comienzo de la terapéutica.

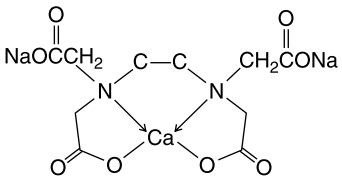
ANTAGONISTAS DE METALES PESADOS

Calcioedetato sódico

El *ácido etilendiaminotetraacético* (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA), su sal sódica (*edetato sódico*, Na_2EDTA) y diversos compuestos semejantes quelan muchos metales

divalentes y trivalentes. El catión utilizado para obtener la sal hidrosoluble de EDTA influye notablemente en la toxicidad del quelante. Na_2EDTA causa tetania hipocalciémica. Sin embargo, el *calcioedetato sódico* ($CaNa_2$EDTA) puede utilizarse para el tratamiento de intoxicación por metales que tienen mayor afinidad por el quelante que el calcio.

Propiedades químicas y mecanismo de acción. La estructura del $CaNa_2$EDTA es la siguiente:



CALCIOEDETATO SÓDICO

Los efectos farmacológicos del calcioedetato sódico son consecuencia de la formación de quelatos con metales divalentes y trivalentes en el organismo. Los iones metálicos accesibles (exógenos y endógenos) con una afinidad mayor por este edetato que por el calcio mostrarán quelación, movilización y, por último, serán excretados. Debido a que EDTA está cargado a un pH fisiológico, no penetra significativamente en las células; su volumen de distribución se aproxima al del espacio de líquido extracelular. Estudios experimentales en ratones han demostrado que la administración del calcioedetato sódico moviliza algunos cationes metálicos endógenos, en particular los de zinc, manganeso y hierro (Cantilena y Klaassen, 1982b). La principal aplicación terapéutica de $CaNa_2$EDTA está en el tratamiento de la intoxicación por metales, en particular la causada por plomo.

En Estados Unidos, el $CaNa_2$EDTA se surte como calcioedetato sódico (CALCIUM DISODIUM VERSENATE). La administración intramuscular de este fármaco permite su absorción satisfactoria, pero se produce dolor en el sitio de inyección; en consecuencia, la inyección del quelante suele mezclarse con un anestésico local o se administra por vía intravenosa. En este último caso se diluye el calcioedetato sódico en solución glucosada al 5% o salina al 0.9%, y se administra lentamente por goteo intravenoso. Se necesita una solución diluida para evitar tromboflebitis. Para llevar al mínimo la nefrotoxicidad, es importante corroborar que hay producción adecuada de orina antes del tratamiento con $CaNa_2$EDTA y durante él. Sin embargo, en sujetos con encefalopatía por plomo e hipertensión intracraneal, hay que evitar la administración excesiva de líquido. En esos casos es recomendable la reposición conservadora de líquidos y la administración intramuscular del calcioedetato sódico.

Intoxicación por plomo. Los buenos resultados que se obtienen con $CaNa_2$EDTA en el tratamiento de la intoxicación por plomo se deben, en parte, a la capacidad de este metal para desplazar el calcio del quelato. La mayor movilización y excreción de plomo indican que el metal es accesible a EDTA. Los huesos constituyen la fuente principal de plomo que es quelado por acción del $CaNa_2$EDTA. Después de esta quelación, el plomo se redistribuye de los tejidos blandos al esqueleto.

En cambio, la intoxicación por mercurio no se corrige con el fármaco, a pesar de que dicho metal desplaza al calcio de $CaNa_2$EDTA *in vitro*. El mercurio no queda disponible para formar el producto quelado, tal vez por estar unido muy estrechamente a grupos sulfhidrilo o estar secuestrado en compartimientos donde no penetra el edetato.

En los medios de difusión en el decenio de 1980 se afirmaba que la quelación por medio de $CaNa_2$EDTA podía llevar al mínimo el desarrollo de la placa ateroesclerótica, que acumula depósitos de calcio; sin embargo, el uso del edetato con este fin carece de bases racionales en terapéutica y no es eficaz (Guldager *et al*., 1992; Elihu *et al*., 1998; Villarruz *et al*., 2002).

Absorción, distribución y excreción. Cuando el $CaNa_2$DTA se da por vía oral, menos de 5% se absorbe de tubo digestivo. Por la vía intravenosa, el medicamento desaparece de la circulación tras un período de semieliminación de 20 a 60 min. En la sangre, todo el producto medicamentoso está en el plasma. Cerca de 50% se excreta por la orina en término de 1 h, y más de 95% en 24 h. Por esa razón, se necesita una función renal adecuada para obtener buenos resultados con el producto. En perros, la depuración renal del compuesto es igual a la de inulina, y la filtración glomerular explica casi por completo la excreción por orina. Al alterarse el pH o la velocidad de flujo de la orina, no se modifica la tasa de excreción. Hay poquísima degradación metabólica de EDTA. El fármaco se distribuye más bien en líquidos extracelulares, pero un poco de él penetra en el líquido cefalorraquídeo (5% de la concentración plasmática).

Toxicidad. La administración intravenosa rápida de Na_2EDTA causa tetania hipocalciémica. Sin embargo, la venoclisis lenta (menos de 15 mg/min) en un sujeto normal no desencadena síntomas de hipocalciemia, por la disponibilidad fácil de las reservas extracirculatorias de calcio. En cambio, el $CaNa_2$EDTA puede administrarse por vía intravenosa en cantidades relativamente grandes sin efectos adversos, porque es insignificante el cambio en la concentración de calcio plasmático y corporal total.

Toxicidad renal. Los principales efectos tóxicos del calcioedetato sódico se manifiestan en los riñones. Dosis grandes repetidas causan vacuolación hidrópica del túbulo proximal, pérdida del "borde en cepillo" y, al final, degeneración de las células tubulares proximales (Catsch y Harmuth-Hoene, 1979). Son menos notables los cambios en los túbulos distales y los glomérulos. Los primeros efectos en riñones suelen ser reversibles y al interrumpir el tratamiento desaparecen pronto las anormalidades de vías urinarias.

La toxicidad renal puede deberse a las grandes cantidades del metal quelado que pasan por el túbulo renal en un lapso relativamente breve durante la farmacoterapia. Puede haber disociación moderada de los quelatos, por la competencia que establecen los ligandos fisiológicos por el metal o por los cambios de pH en la célula o en el interior del túbulo. Sin embargo, un mecanismo quizá más probable de toxicidad sea la interacción entre el quelante y los metales endógenos en las células tubulares proximales.

Otros efectos adversos. Con el uso del calcioedetato sódico se han señalado efectos adversos menos graves, como malestar, fatiga y sed excesiva, seguidos de la aparición repentina de escalofríos y fiebre. Todo lo anterior puede ir seguido a su vez de mialgia intensa, cefalea frontal, anorexia, náusea y vómito ocasionales y, en contados casos, una mayor frecuencia (polaquiuria) y urgencia de micción. Otros efectos adversos posibles son estornudos, congestión nasal y epífora, glucosuria, anemia, dermatitis con lesiones muy semejantes a las de la carencia de vitamina B_6, disminución transitoria de las presiones sistólica y diastólica, prolongación del tiempo de protrombina y, en el electrocardiograma, inversión de la onda T.

Ácido pentético (DTPA)

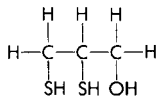
El ácido dietilentriaminopentaacético (*diethylenetriaminepentaacetic acid*, DTPA), a semejanza del EDTA, es un quelante ácido policarboxílico que tiene afinidad un poco mayor por casi todos los metales pesados. Muchas investigaciones en animales han demostrado que el espectro de eficacia clínica del DTPA es semejante al de EDTA. El DTPA, por su afinidad relativamente mayor por los metales, se ha utilizado en casos de intoxicación por metales pesados que no cede al EDTA, en

particular la causada por metales radiactivos. El éxito ha sido limitado, tal vez porque el DTPA tiene poco acceso a sitios intracelulares de almacenamiento del metal. El DTPA se liga rápidamente al calcio y, por ello, se utiliza $CaNa_3DTPA$. El uso del ácido pentético está en fase de investigación.

Dimercaprol

El dimercaprol se desarrolló durante la Segunda Guerra Mundial como un antídoto de la lewisita, un gas arsenical vesicante de guerra, y de ahí su nombre alternativo, *British antilewisite* (BAL). Los arsenicales formarían un anillo quelado muy estable y relativamente no tóxico con dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol). Investigaciones farmacológicas revelaron que este compuesto también protegería contra los efectos tóxicos de otros metales pesados.

Propiedades químicas. El dimercaprol tiene la estructura siguiente:



DIMERCAPROL

Es un líquido oleoso de olor picante desagradable, típico de los mercaptanos. Por su inestabilidad en soluciones acuosas, el solvente utilizado en preparados farmacéuticos es el aceite de cacahuate (maní). El dimercaprol y tioles semejantes se oxidan fácilmente.

Mecanismo de acción. Las acciones farmacológicas del dimercaprol son consecuencia de la formación de complejos por quelación entre sus grupos sulfhidrilo y los metales. Las propiedades moleculares del complejo del fármaco-metal poseen notable importancia práctica. En el caso de metales como mercurio, oro y arsénico, la estrategia es que se forme un complejo estable que estimule la eliminación del metal. *In vivo* se produce la disociación del complejo y la oxidación del dimercaprol. Aún más, el enlace azufre-metal puede ser lábil en la orina tubular ácida, lo cual puede hacer que mejore la llegada del metal a tejidos renales, con lo que se intensificará la toxicidad. Por esa razón, el régimen posológico se planea para conservar una concentración plasmática adecuada de dimercaprol, a fin de facilitar la formación continua del complejo más estable, 2:1 (BAL-metal), y su excreción rápida. Sin embargo, dados los efectos adversos intensos relacionados con la dosis, hay que evitar las concentraciones plasmáticas excesivas y conservar éstas en un valor adecuado mediante la administración repetida de fracciones del fármaco, hasta que se excrete todo el metal nocivo.

El dimercaprol es mucho más eficaz cuando se administra en el lapso más breve posible después de exposición al metal, porque tiene mayor eficacia para evitar la inhibición de las enzimas sulfhidrílicas que para reactivarlas. Antagoniza las acciones biológicas de metales que forman mercáptidos con grupos sulfhidrilo celulares esenciales, en particular arsénico, oro y mercurio. También se le utiliza en combinación con $CaNa_2EDTA$ para tratar la intoxicación por plomo, con mayor razón cuando hay signos de encefalopatía por dicho metal. La intoxicación por seleniuros que oxidan enzimas sulfhidrílicas no es influida por el dimercaprol.

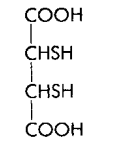
Absorción, distribución y excreción. El dimercaprol no puede administrarse por vía oral y se aplica por inyección intramuscular profunda en una solución de 100 mg/ml en un vehículo de aceite de cacahuate; tampoco debe utilizarse en pacientes alérgicos a los cacahuates o sus productos. En 30 a 60 min se alcanzan concentraciones máximas en la sangre. La semivida es breve, y la degradación y excreción metabólica se completan esencialmente en unas cuatro horas.

Toxicidad. En el ser humano, la administración del dimercaprol produce diversos efectos adversos que a menudo son más alarmantes que graves. Las reacciones al fármaco se observan en casi 50% de los sujetos que reciben 5 mg/kg por vía intramuscular. Los efectos de la administración repetida de dicha dosis no son acumulativos si se dejan transcurrir unas 4 h entre una y otra inyección. Una de las reacciones más constantes del dimercaprol es un aumento en las presiones sistólica y diastólica (aunado a taquicardia) que puede ser de incluso 50 mmHg en respuesta a la segunda de dos dosis (5 mg/kg) aplicada con una diferencia de 2 h. La presión aumenta de inmediato, pero se normaliza en un plazo de dos horas.

Otros signos y síntomas de intoxicación por dimercaprol, de los cuales muchos tienden a coincidir en tiempo e intensidad con el cambio en la presión arterial, son los siguientes, en orden aproximado de frecuencia: náusea y vómito; cefalea; ardor de labios, boca y faringe, y una sensación de constricción dolorosa en faringe, tórax o manos; conjuntivitis, blefaroespasmo, epífora, rinorrea y sialorrea; hormigueo en las manos; ardor en el pene; epífora en la frente, manos y otras zonas; dolor en abdomen, y, a veces, la aparición de abscesos estériles dolorosos en el sitio de la inyección. Los síntomas suelen aunarse a una sensación de angustia e inquietud. Los complejos de dimercaprol-metal se desdoblan fácilmente en un medio ácido, razón por la cual la producción de orina alcalina protege al riñón durante la terapia con dicho fármaco. Los niños reaccionan como los adultos, aunque un 30% de ellos a veces presenta fiebre, que desaparece al interrumpir el medicamento. Puede observarse también una disminución transitoria en el porcentaje de polimorfonucleares. El dimercaprol también puede ocasionar anemia hemolítica en sujetos con deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Está contraindicado en individuos con insuficiencia hepática, excepto cuando ésta es resultado de la intoxicación por arsénico.

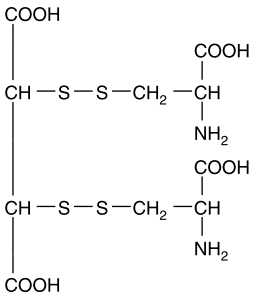
Succímero

El succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico; CHEMET) es un quelante eficaz por vía oral que guarda semejanza química con el dimercaprol, pero contiene dos ácidos carboxílicos que modifican la distribución y el espectro quelante del fármaco. El succímero posee la estructura siguiente:



SUCCÍMERO

El succímero, después de ser absorbido, es biotransformado en una mezcla de disulfuro y cisteína (Aposhian y Aposhian, 1990), cuya estructura es la siguiente:



El succímero desencadena la diuresis del plomo, con disminución ulterior de las concentraciones de este metal en sangre y atenuación de sus efectos bioquímicos adversos, la cual se manifiesta por normalización de la actividad de la deshidrasa de ácido aminolevulínico δ (δ-ALA) (Graziano *et al.*, 1992). El complejo quelado de succímero-plomo también se elimina por la bilis, y la fracción que se expulsa con ella pasa por el ciclo de circulación enterohepática.

Una característica útil del succímero es que no moviliza en grado importante metales esenciales como el zinc, el cobre o el hierro. Sin embargo, estudios en animales indican que tiene la misma eficacia como quelante que el arsénico, el cadmio, el mercurio y otros metales (Aposhian y Aposhian, 1990).

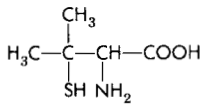
La toxicidad del succímero es menor que la del dimercaprol, quizá porque su liposolubilidad relativamente menor lleva al mínimo su captación por las células. Sin embargo, después de administrar el fármaco se observan incrementos transitorios en los títulos séricos de enzimas hepáticas. Los efectos adversos señalados con mayor frecuencia con el uso del fármaco son náusea, vómito, diarrea e inapetencia. También se ha dicho que aparecen erupciones, que a veces obligan a interrumpir su uso.

El succímero se ha aprobado en Estados Unidos para tratar niños con cifras de plomo en sangre mayores de 45 μg/100 mililitros.

Penicilamina

La penicilamina fue aislada originalmente en 1953 de la orina de individuos con hepatopatía que recibían penicilina. El descubrimiento de sus propiedades quelantes permitió su uso en sujetos con enfermedad de Wilson e intoxicaciones por metales pesados.

Propiedades químicas. La penicilamina es la D-β,β-dimetilcisteína y su estructura es la siguiente:



PENICILAMINA

El D-isómero se utiliza en seres humanos, aunque el L-isómero también forma complejos de quelación. La penicilamina es un quelante eficaz de cobre, mercurio, zinc y plomo, y estimula la excreción de dichos metales por la orina.

Absorción, distribución y excreción. La penicilamina se absorbe adecuadamente (40 a 70%) de tubo digestivo y, por tal motivo, su uso es netamente ventajoso en relación con otros muchos quelantes. Alimentos, antiácidos y hierro aminoran su absorción. De 1 a 3 h después de su administración (Netter *et al.*, 1987) se alcanzan concentraciones máximas en sangre. A diferencia de la cisteína, el compuesto original no metilado del que proviene la penicilamina es un poco más resistente al ataque, por la desulfhidrasa de cisteína o la oxidasa de L-aminoácido. En consecuencia, es relativamente estable *in vivo*. La biotransformación por el hígado es la que explica gran parte de la degradación de la penicilamina, y muy escasa cantidad de ella se excreta sin modificaciones. En la orina y en las heces se identifican metabolitos (Perrett, 1981).

Aplicaciones terapéuticas. La penicilamina (CUPRIMINE, DEPEN) se surte en presentación ingerible. Para lograr quelación, la dosis usual del adulto es de 1 a 1.5 g/día en cuatro fracciones (*véanse* los apartados correspondientes a cada metal). Es importante ingerir el fármaco con el estómago vacío, para que los alimentos no interfieran con la acción en los metales. Además de usarse como quelante en el tratamiento de intoxicación por cobre, mercurio y plomo, la penicilamina se utiliza en enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular por exceso de cobre), en la cistinuria y en la artritis reumatoide (raras veces). En el tratamiento de la enfermedad de Wilson, por lo general se administra 1 a 2 g/día del fármaco en cuatro dosis. Debe medirse la excreción de cobre por la orina, para saber si la dosis de penicilamina es adecuada.

La *N*-acetilpenicilamina es más eficaz que la penicilamina para proteger contra los efectos tóxicos del mercurio posiblemente porque es incluso más resistente a metabolizarse.

El fundamento del uso de la penicilamina en la cistinuria es que el fármaco reacciona con la cisteína apenas soluble, en una reacción de intercambio de tiol-disulfuro, y forma un complejo de cisteína-penicilamina relativamente hidrosoluble que se mezcla con el disulfuro. En la cistinuria se utiliza la excreción urinaria de cisteína para ajustar las dosis, aunque por lo regular se usan 2 g/día en cuatro fracciones.

No se ha dilucidado el mecanismo de acción de la penicilamina en la artritis reumatoide, aunque la supresión de la enfermedad podría ser consecuencia de disminución extraordinaria en las concentraciones del factor reumatoide IgM. Suele utilizarse una dosis única diaria de 125 a 250 mg para iniciar el tratamiento, incrementando las dosis a intervalos de uno a tres meses según se requiera hasta los límites típicos de 500 a 750 mg/día. Debido a la toxicidad, en la actualidad rara vez se utiliza el medicamento en estos casos.

Otras aplicaciones experimentales de la penicilamina se hallan en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria y la esclerodermia. En estos

cuadros patológicos, el mecanismo de acción del fármaco también pudiera incluir efectos en las inmunoglobulinas y los complejos inmunitarios (Epstein *et al.*, 1979).

Toxicidad. Con el uso a largo plazo, la penicilamina induce algunas lesiones cutáneas, como urticaria, reacciones maculares o populares, lesiones penfigoides, lupus eritematoso, dermatomiositis, efectos adversos en la colágena, y otras reacciones menos graves, como sequedad y exfoliación. La reactividad cruzada con la penicilina pudiera ser la causa de algunas reacciones urticarianas o maculopapulares, entre ellas edema generalizado, prurito y fiebre, que surge incluso en 33% de individuos que reciben penicilamina. *Véase* una revisión detallada de los efectos dermatológicos adversos de este fármaco, en Levy *et al.* (1983).

También puede afectarse profundamente el sistema hematológico; entre las reacciones están leucopenia, anemia aplásica y la agranulocitosis, que a veces surgen en cualquier momento de la terapia y pueden ser letales. Por supuesto, hay que hacer una vigilancia muy cuidadosa de los enfermos.

La toxicidad renal inducida por la penicilamina suele manifestarse en la forma de proteinuria y hematuria reversibles, pero puede evolucionar hasta la aparición de síndrome neurótico, con glomerulopatía membranosa. En ocasiones más raras, se han señalado muertes por el síndrome de Goodpasture (Hill, 1979).

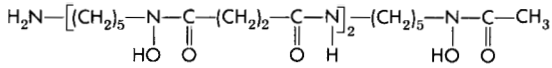
La toxicidad pulmonar es rara, pero se ha señalado disnea intensa en casos de broncoalveolitis inducida por penicilamina. La miastenia grave ha sido inducida también por la administración a largo plazo de penicilamina (Gordon y Burnside, 1977). Entre los efectos adversos menos graves están náusea, vómito, diarrea, dispepsia, anorexia y pérdida transitoria de la percepción de los sabores dulce y salado, que se alivia al añadir cobre a la dieta. Las principales contraindicaciones para utilizar penicilamina son embarazo, antecedente de agranulocitosis o anemia aplásica inducida por el fármaco, o la presencia de insuficiencia renal.

Trientina

La penicilamina es el medicamento más indicado en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, pero tiene efectos adversos, como se señaló, y algunos individuos muestran intolerancia a ella. En estos casos, un equivalente aceptable sería la *trientina* (desclorhidrato de trietilentetramina; CUPRID). La trientina es un cupriurético eficaz en sujetos con enfermedad de Wilson, aunque pudiera ser menos potente que la penicilamina. Es eficaz por vía oral. Las dosis diarias máximas de 2 g para adultos o 1.5 g para niños se ingieren en dos a cuatro fracciones con el estómago vacío. En algunos casos, la trientina ocasiona deficiencia de hierro, que puede corregirse con ciclos breves de ferroterapia; sin embargo, es importante dejar pasar 2 h o más entre la administración de uno y otro fármacos.

Deferoxamina

El fármaco se aísla, en la forma de un quelato férrico, de *Streptomyces pilosus*, y es tratado por métodos químicos para obtener el ligando sin metal. La deferoxamina ofrece las valiosas propiedades de una afinidad extraordinaria por el ion férrico (K_a = 1 031, aunada a una afinidad muy baja por el calcio ($K_a = 10^2$). Estudios *in vitro* han demostrado que elimina el hierro de la hemosiderina y la ferritina y, en menor magnitud, el de la transferrina. El hierro en la hemoglobina o los citocromos no es eliminado por la deferoxamina. La estructura de ésta es la siguiente:



DEFEROXAMINA

La deferoxamina (*mesilato de deferoxamina;* DESFERAL MESYLATE) se absorbe muy poco por vía oral y casi siempre es necesaria la administración parenteral. En situaciones de intoxicación intensa por hierro (cifras séricas del mineral mayores de 500 µg/100 ml) se prefiere la vía intravenosa. El fármaco se administra a razón de 10 a 15 mg/kg/h, en goteo constante. En ciertos casos se han utilizado ritmos más rápidos de goteo (45 mg/kg/h); la administración intravenosa rápida suele acompañarse de hipotensión. La deferoxamina puede aplicarse por vía intramuscular en casos moderadamente tóxicos (hierro sérico de 350 a 500 µg/100 ml) en una dosis de 50 mg/kg, hasta llegar a un máximo de 1 g. Con la vía intramuscular también puede surgir hipotensión.

En el caso de intoxicación crónica por hierro (p. ej., talasemia), se recomienda una dosis intramuscular de 0.5 a 1.0 g/día, aunque la aplicación subcutánea continua (1 a 2 g/día) tiene casi la misma eficacia que la administración intravenosa (Propper *et al.*, 1977). Cuando se transfunde sangre a individuos con talasemia, hay que administrar 2.0 g de deferoxamina (por unidad de sangre), por goteo intravenoso lento, a un ritmo que no exceda de 15 mg/kg/h, durante la transfusión, pero no por el mismo catéter intravenoso. No se recomienda la deferoxamina en la hemocromatosis primaria; el tratamiento más conveniente es la flebotomía. El fármaco también se ha utilizado para quelar aluminio en individuos sometidos a diálisis (Swartz, 1985).

La deferoxamina se metaboliza más bien por acción de enzimas plasmáticas, pero no se han definido las vías o mecanismos para ese fin. Se excreta fácilmente por la orina.

El fármaco ocasiona diversas reacciones alérgicas, como prurito, ronchas, erupciones y anafilaxia. Otros efectos adversos son disuria, molestias abdominales, diarrea, fiebre, calambres en miembros inferiores y taquicardia. Se han señalado casos de formación de cataratas. Durante la administración de altas dosis por largo tiempo en casos de talasemia mayor que depende de transfusiones, ha surgido neurotoxicidad por deferoxamina; en ella se han descrito cambios visuales y auditivos (Olivieri *et al.*, 1986). La administración de dosis altas del medicamento (10 a 25 mg/kg/h) se ha acompañado de la aparición de un "síndrome pulmonar" (Freedman *et al.*, 1990; Castriota-Scanderbeg *et al.*, 1990); entre sus síntomas importantes están taquipnea, hipoxemia, fiebre y eosinofilia. Las contraindicaciones para usar deferoxamina consisten en insuficiencia renal y anuria; en embarazadas, el fármaco se utilizará sólo cuando haya una indicación clara para hacerlo.

Un quelante ingerible eficaz del hierro en investigación clínica es la *deferiprona* (1,2-dimetil-3-hidroxipiridina-4-ona), y tal vez sea útil en sujetos con talasemia mayor que no pueden o no desean recibir deferoxamina (Olivieri *et al.*, 1995). Actualmente se investiga el tratamiento de combinación con deferoxamina.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Abbasi, A.H., Kostyniak, P.J., and Clarkson, T.W. An extracorporeal complexing hemodialysis system for the treatment of methylmercury poisoning: III. Clinical applications. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1978,** *207*:249–254.

Baghurst, P.A., McMichael, A.J., Wigg, N.R., *et al*. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *New Engl. J. Med.*, **1992,** *327*:1279–1284.

Bakir, F., Damluji, S.F., Amin-Zaki, L., *et al*. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, **1973,** *181*:230–241.

Bakir, F., Rustam, H., Tikriti, S., *et al*. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad. Med. J.*, **1980,** *56*:1–10.

Ball L.K., Ball R., and Pratt R.D. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*, **2001,** *107*:1147–1154.

Banks, E.C., Ferretti, L.E., and Shucard, D.W. Effects of low level lead exposure on cognitive function in children: A review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology*, **1997,** *18*:237–281.

Bellinger, D.C., Stiles, K.M., and Needleman, H.L. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. *Pediatrics*, **1992,** *90*:855–861.

Bluhm, R.E., Bobbitt, R.G., Welch, L.W., *et al*. Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers: I. History, neuropsychological findings and chelator effects. *Hum. Exp. Toxicol.*, **1992,** *11*:201–210.

Campbell, J.R., Clarkson, T.W., and Omar, M.D. The therapeutic use of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in two cases of inorganic mercury poisoning. *JAMA*, **1986,** *256*:3127–3130.

Cantilena, L.R., Jr., and Klaassen, C.D. Decreased effectiveness of chelation therapy with time after acute cadmium poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1982a,** *63*:173–180.

Cantilena, L.R., Jr., and Klaassen, C.D. The effect of chelating agents on the excretion of endogenous metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1982b,** *63*:344–350.

Castriota-Scanderbeg, A., Izzi, G.C., Butturini, A., and Benaglia, G. Pulmonary syndrome and intravenous high-dose desferrioxamine. *Lancet*, **1990,** *336*:1511.

Chen, G.Q., Zhu, J., Shi, X.G., *et al*. *In vitro* studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 induces NB_4 cell apoptosis with down regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RARα/PML proteins. *Blood*, **1996,** *88*:1052–1061.

Chisolm, J.J., Jr. Management of increased lead absorption and lead poisoning in children. *New Engl. J. Med.*, **1973,** *289*:1016–1018.

Chisolm, J.J., Jr., and Barltrop, D. Recognition and management of children with increased lead absorption. *Arch. Dis. Child.*, **1979,** *54*:249–262.

Chowdhury, P., and Louria, D.B. Influence of cadmium and other trace metals on human α_1-antitrypsin: An *in vitro* study. *Science*, **1976,** *191*:480–481.

Clarkson, T.W. Metal toxicity in the central nervous system. *Environ. Health Perspect.*, **1987,** *75*:59–64.

Clarkson T.W. The three modern faces of mercury. *Environ. Health Perspect.*, **2002,** *110*:11–23.

Cooper, W.C., and Gaffey, W.R. Mortality of lead workers. *J. Occup. Med.*, **1975,** *17*:100–107.

Davison, A.G., Fayers, P.M., Taylor, A.J., *et al*. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet*, **1988,** *1*:663–667.

Donofrio, P.D., Wilbourn, A.J., Albers, J.W., *et al*. Acute arsenic intoxication presenting as Guillain-Barré-like syndrome. *Muscle Nerve*, **1987,** *10*:114–120.

Dudley, R.E., Gammal, L.M., and Klaassen, C.D. Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: Likely role of hepatic cadmium-metallothionein in nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1985,** *77*:414–426.

Eley, B.M., and Cox, S.W. The release, absorption and possible health effects of mercury from dental amalgam: A review of recent findings. *Br. Dent. J.*, **1993,** *175*:355–362.

Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Lind, B., *et al*. Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased. *Environ. Res.*, **1983,** *32*:220–227.

Engstrom, B., and Nordberg, G.F. Dose dependence of gastrointestinal absorption and biological half-time of cadmium in mice. *Toxicology*, **1979,** *13*:215–222.

Epstein, O., De Villiers, D., Jain, S., *et al*. Reduction of immune complexes and immunoglobulins induced by D-penicillamine in primary biliary cirrhosis. *New Engl. J. Med.*, **1979,** *300*:274–278.

Fournier, L., Thomas, G., Garnier, R., *et al*. 2,3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, **1988,** *3*:499–504.

Freedman, M.H., Grisaru, D., Olivieri, N., *et al*. Pulmonary syndrome in patients with thalassemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. *Am. J. Dis. Child.*, **1990,** *144*:565–569.

Gerstner, H.B., and Huff, J.E. Clinical toxicology of mercury. *J. Toxicol. Environ. Health*, **1977,** *2*:491–526.

Giunta, F., Di Landro, D., Chiaranda, M., *et al*. Severe acute poisoning from the ingestion of a permanent wave solution of mercuric chloride. *Hum. Toxicol.*, **1983,** *2*:243–246.

Goering, P.L., and Klaassen, C.D. Tolerance to cadmium-induced hepatotoxicity following cadmium pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1984,** *74*:308–313.

Gordon, R.A., and Burnside, J.W. D-Penicillamine-induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, **1977,** *87*:578–579.

Graziano, J.H., Cuccia, D., and Friedham, E. The pharmacology of 2,3-dimercaptosuccinic acid and its potential use in arsenic poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1978,** *207*:1051–1055.

Graziano, J.H., Lolacono, N.J., Moulton, T., *et al*. Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *J. Pediatr.*, **1992,** *120*:133–139.

Gregus Z., Gyurasics A., and Csanaky I. Biliary and urinary excretion of inorganic arsenic: Monomethylarsonous acid as a major biliary metabolite in rats. *Toxicol. Sci.*, **2000,** *56*:18–25.

Guldager, B., Jelnes, R., Jørgensen, S.J., *et al*. EDTA treatment of intermittent claudication: A double-blind, placebo-controlled study. *J. Intern. Med.*, **1992,** *231*:261–267.

Hall A.H. Chronic arsenic poisoning. *Toxicol. Lett.*, **2002,** *128*:69–72.

Heron J., Golding J., and the ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*, **2004,** *114*:577–583.

Hill, H.F. Penicillamine in rheumatoid arthritis: Adverse effects. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, **1979,** *28*:94–99.

Hutchinson, J. Arsenic cancer. *Br. Med. J.*, **1887,** *2*:1280–1281.

Jenkins, R.B. Inorganic arsenic and the nervous system. *Brain*, **1966,** *89*:479–498.

Joint Statement of the American Academy of Pediatrics (AAP) and the United States Public Health Service (USPHS). *Pediatrics*, **1999,** *104*:568–569.

Jones, C.W., Mays, C.W., Taylor, G.N., *et al*. Reducing the cancer risk of ^{239}Pu by chelation therapy. *Radiat. Res.*, **1986,** *107*:296–306.

Jones, M.M., Cherian, M.G., Singh, P.K., *et al*. A comparative study of the influence of vicinal dithiols and a dithiocarbamate on the biliary excretion of cadmium in rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1991,** *110*:241–250.

Kehoe, R.A. Studies of lead administration and elimination in adult volunteers under natural and experimentally induced conditions over extended periods of time. *Food Chem. Toxicol.*, **1987,** *25*:425–453.
Kershaw, T.G., Clarkson, T.W., and Dhahir, P.H. The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Arch. Environ. Health*, **1980,** *35*:28–36.
Klaassen, C.D. Biliary excretion of mercury compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1975,** *33*:356–365.
Kostyniak, P.J. Mobilization and removal of methylmercury in the dog during extracorporeal complexing hemodialysis with 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1982,** *221*:63–68.
Kotsonis, F.N., and Klaassen, C.D. The relationship of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged oral administration to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1978,** *46*:39–54.
Landrigan, P.J. Arsenic: State of the art. *Am. J. Ind. Med.*, **1981,** *2*:5–14.
Lauwerys, R.R., Roels, H.A., Buchet, J.P., *et al*. Investigations on the lung and kidney function in workers exposed to cadmium. *Environ. Health Perspect.*, **1979,** *28*:137–146.
Leazer, T.M., Liu, Y., and Klaassen, C.D. Cadmium absorption and its relationship to divalent metal transporter-1 in the pregnant rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2002,** *185*:18–24.
Lenz, K., Hruby, K., Druml, W., *et al*. 2,3-Dimercaptosuccinic acid in human arsenic poisoning. *Arch. Toxicol.*, **1981,** *47*:241–243.
Lerda, D. Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. *Am. J. Ind. Med.*, **1992,** *22*:567–571.
Lowell, J.A., Burgess, S., Shenoy, S., *et al*. Mercury poisoning associated with hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet*, **1996,** 347:480.
McAlpine, D., and Araki, S. Minimata disease: An unusual neurological disorder caused by contaminated fish. *Lancet*, **1958,** *2*:629–631.
Magos, L., Halbach, S., and Clarkson, T.W. Role of catalase in the oxidation of mercury vapor. *Biochem. Pharmacol.*, **1978,** *27*:1373–1377.
Mahaffey, K.R., Rosen, J.F., Chesney, R.W., *et al*. Association between age, blood lead concentration, and serum 1,25-dihydroxycholecalciferol levels in children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1982,** *35*:1327–1331.
Matheson, D.S., Clarkson, T.W., and Gelfand, E.W. Mercury toxicity (acrodynia) induced by long-term injection of gammaglobulin. *J. Pediatr.*, **1980,** *97*:153–155.
Needleman, H.L., Schell, A., Bellinger, D., *et al*. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood: An 11-year follow-up report. *New Engl. J. Med.*, **1990,** *322*:83–88.
Netter, P., Bannwarth, B., Pere, P., and Nicolas, A. Clinical pharmacokinetics of D-penicillamine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1987,** *13*:317–333.
NRC (National Research Council). *Arsenic in Drinking Water.* National Academy Press, Washington, DC, **1999.**
NRC (National Research Council). *Measuring Lead in Infants, Children, and Other Sensitive Populations*. National Academy Press, Washington, DC, **1993.**
Olivieri, N.F., Brittenham, G.M., Matsui, D., *et al*. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *New Engl. J. Med.*, **1995,** *332*:918–922.
Olivieri, N.F., Buncic, J.R., Chew, E., *et al*. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *New Engl. J. Med.*, **1986,** *314*:869–873.
Perrett, D. The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. *J. Rheumatol. Suppl.*, **1981,** *7*:41–50.
Petrick, J.S., Ayala-Fierro, F., Cullen, W.R., *et al*. Monomethylarsonous acid [MMA(III)] is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2000,** *163*:203–207.
Pirkle, J.L., Kaufmann, R.B., Brody, D.J., *et al*. Exposure of the U.S. population to lead, 1991–1994. *Environ. Health Perspect.*, **1998,** *106*:745–750.
Propper, R.D., Cooper, B., Rufo, R.R., *et al*. Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *New Engl. J. Med.*, **1977,** *297*:418–423.
Rahola, T., Aaran, R.K., and Mietinen, J.K. Half-time studies of mercury and cadmium by whole body counting. International Atomic Energy Agency symposium on the assessment of radioactive organ and body burdens. In, *Assessment of Radioactive Contamination in Man*. International Atomic Energy Agency, Vienna, **1972.**
Rosen, J.F., Chesney, R.W., Hamstra, A., *et al*. Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. *New Engl. J. Med.*, **1980,** *302*:1128–1131.
Schoen, E.J. Childhood lead poisonings: Definitions and priorities. *Pediatrics*, **1993,** *91*:504–505.
Schroeder, H.A. Cadmium as a factor in hypertension. *J. Chronic Dis.*, **1965,** *18*:647–656.
Schumann, G.B., Lerner, S.I., Weiss, M.A., *et al*. Inclusion-bearing cells in industrial workers exposed to lead. *Am. J. Clin. Pathol.*, **1980,** *74*:192–196.
Scott, R., Haywood, J.K., Boddy, K., *et al*. Whole body calcium deficit in cadmium-exposed workers with hypercalciuria. *Urology*, **1980,** *15*:356–359.
Seshia, S.S., Rjani, K.R., Boeckx, R.L., and Chow, P.N. The neurological manifestations of chronic inhalation of leaded gasoline. *Dev. Med. Child Neurol.*, **1978,** *20*:323–334.
Soignet S.L., Maslak P., Wang Z.G., *et al*. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *New Engl. J. Med.*, **1998,** *339*:1341–1348.
Staessen, J. Low-level lead exposure, renal function and blood pressure. *Verh. K. Acad. Geneeskd. Belg.*, **1995,** *57*:527–574.
Swartz, R.D. Deferoxamine and aluminum removal. *Am. J. Kidney Dis.*, **1985,** *6*:358–364.
Tamashiro, H., Arakaki, M., Akagi, H., *et al*. Mortality and survival for Minamata disease. *Int. J. Epidemiol.*, **1985,** *14*:582–588.
Thind, G.S., and Fischer, G.M. Plasma cadmium and zinc in human hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **1976,** *51*:483–486.
Thomas, D.J., Styblo, M., and Lin, S. The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2001,** *176*:127–144.
Vahter, M., and Concha, G. Role of metabolism in arsenic toxicity. *Pharmacol. Toxicol.*, **2001,** *89*:1–5.
Vaziri, N.D., Upham, T., and Barton, C.H. Hemodialysis clearance of arsenic. *Clin. Toxicol.*, **1980,** *17*:451–456.
Verstraeten, T., Davis, R.L., DeStefano, F., *et al*. Safety of thimerosal containing vaccines: A two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*, **2003,** *112*:1039–1048.
Villarruz, M.V., Dans, A., and Tan, F. Chelation therapy for atherosclerotic cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2002,** 4: CD002785.
Waalkes, M.P., Coogan, T.P., and Barter, R.A. Toxicological principles of metal carcinogenesis with special emphasis on cadmium. *Crit. Rev. Toxicol.*, **1992,** *22*:175–201.
Zavon, M.R., and Meadows, C.D. Vascular sequelae to cadmium fume exposure. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **1970,** *31*:180–182.

MONOGRAFÍAS Y RESEÑAS

Aposhian, H.V., and Aposhian, M.M. meso-2,3-Dimercaptosuccinic acid: Chemical, pharmacological and toxicological properties of an orally effective metal chelating agent. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1990,** *30*:279–306.
Bernard, B.P., and Becker, C.E. Environmental lead exposure and the kidney. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1988,** *26*:1–34.
Catsch, A., and Harmuth-Hoene, A.-E. Pharmacology and therapeutic applications of agents used in heavy metal poisoning. In, *The Chelation of Heavy Metals*. (Levine, W.G., ed.) Pergamon Press, Oxford, England, **1979,** pp. 116–124.
Craswell, P.W. Chronic lead nephropathy. *Annu. Rev. Med.*, **1987,** *38*:169–173.
Elihu, N., Anandasbapathy, S., and Frishman, W.H. Chelation therapy in cardiovascular disease: Ethylenediaminetetraacetic acid, deferoxamine, and dexrazoxane. *J. Clin. Pharmacol.*, **1998,** *38*:101–105.
Engel, R.R., Hopenhayn-Rich, C., Receveur, O., and Smith, A.H. Vascular effects of chronic arsenic exposure: A review. *Epidemiol. Rev.*, **1994,** *16*:184–209.
Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F., and Kjellstrom, T. *Cadmium in the Environment*, 2d ed. CRC Press, Cleveland, **1974.**
Friberg, L., and Vostal, J. *Mercury in the Environment: An Epidemiological and Toxicological Appraisal*. CRC Press, Cleveland, **1972.**

Garrettson, L.K. Lead. In, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. (Haddad, L.M., and Winchester, J.F., eds.) Saunders, Philadelphia, **1983,** pp. 649–655.

Goyer, R.A., and Clarkson, T.W. Toxic effects of metals. In, *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 6th ed. (Klaassen, C.D., ed.) McGraw-Hill, New York, **2001.**

International Agency for Research on Cancer (IARC). Some metals and metallic compounds. In, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 23. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, **1980.**

International Agency for Research on Cancer (IARC). Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry: Working Group views and expert opinions, Lyon, 9–16 February 1993. In, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 58. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, **1993.**

Klaassen, C.D., Liu, J., and Choudhuri, S. Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1999,** *39*:267–294.

Levy, R.S., Fisher, M., and Alter, J.N. Penicillamine: Review and cutaneous manifestations. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1983,** *8*:548–558.

Piscator, M., and Pettersson, B. Chronic cadmium poisoning: Diagnosis and prevention. In, *Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals*. (Brown, S.S., ed.) Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, **1977,** pp. 143–155.

Smith, W.E., and Smith, A.M. *Minamata*. Holt, Rinehart & Winston, New York, **1975.**

Winship, K.A. Toxicity of inorganic arsenic salts. *Adverse Drug React. Acute Poisoning Rev.*, **1984,** *3*:129–160.

PRINCIPIOS DE LA REDACCIÓN DE RECETAS E INSTRUCCIONES PARA EL APEGO A LA PRESCRIPCIÓN POR PARTE DEL PACIENTE

Iain L. O. Buxton

Al recetar uno o más medicamentos el médico, dentro del plan terapéutico para el paciente, suele seguir la ley de Robert Burns: "los diseños mejor elaborados por ratones u hombres suelen volverse contra ellos". Las calamidades farmacéuticas son un problema oneroso, trátese del medicamento equivocado o de la dosis o el plan posológico, indicados, surtidos o administrados de manera desacertada. Este apéndice intenta servir de incentivo para la elaboración precisa de recetas y señalamiento de órdenes posológicas y constituir un recurso útil para la atención farmacológica eficaz de los pacientes.

ELEMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA RECETA

Historia. Desde la antigüedad en China (Chen y Qian, 1989) y en Egipto (Karenberg y Leitz, 2001) se elaboraban recetas para la atención clínica. El símbolo Rx que caracteriza a la receta actual proviene de antiguas prácticas alquímicas de origen poco preciso. Pudiera derivar del símbolo egipcio "el ojo de Horus" ( ) que denota salud o quizá la apelación simbólica que hacían los médicos al dios Júpiter para obtener buenos resultados con sus recetas. Más a menudo, Rx, según se dice, es una abreviatura del vocablo latino *recipere,* que significa "tomar" o "toma esto" como instrucción al farmacéutico y precedía a la "receta" que el médico daba para preparar un medicamento. Lo que se sabe es que la abreviatura *"Sig"* proviene del latín *"Signatura"* y se usó en la receta para indicar las instrucciones de administración del medicamento.

Hace algunos decenios las medicinas se hacían de múltiples ingredientes que obligaban a una preparación compleja y por ello se adoptó el latín como la lengua corriente en este terreno, para que todo el mundo las entendiera. El latín ha dejado de ser el lenguaje internacional de la medicina, pero quedan algunas abreviaturas de su antiguo empleo.

Práctica actual. En diversos países del mundo todavía la receta consiste en un superscripto, el inscripto, el subscripto, el signa y el nombre y firma de quien receta, todo dentro de una sola forma (fig. AI-1).

El *superscripto* incluye la fecha en que se elabora la receta; el nombre, la dirección, el peso y la edad del paciente y el símbolo Rx. El componente central o *inscripto,* contiene el nombre y la dosis o potencia del fármaco por surtir, o el nombre y la potencia de cada ingrediente que interviene en su elaboración. El *subscripto* es la instrucción que se da al farmacéutico que por lo regular consiste en una frase breve como "hacer una solución", "mezclar y colocar en 30 cápsulas", o "surtir 30 comprimidos". El *signa* o *"Sig"* está constituido por las instrucciones que se dan al paciente respecto a la forma en que cumpla lo indicado en la receta, interpretado y materializado en la etiqueta por parte del farmacéutico. En Estados Unidos los elementos mencionados siempre se escriben en inglés. Muchos médicos aún utilizan abreviaturas latinas, por ejemplo "1 cap tid pc", que el farmacéutico interpretará de esta forma: "ingerir una cápsula tres veces al día después de las comidas" (la traducción sería una cápsula tres veces al día *postcibum*). Sin embargo, el empleo de las abreviaturas latinas para tales instrucciones sólo confunde; lo anterior puede ser un elemento que estorbe en la comunicación adecuada entre el médico y el paciente y por lo demás sea una fuente innecesaria de errores en la elaboración y surtido de la receta. El farmacéutico siempre escribe la etiqueta de cada fármaco (en inglés, o según convenga en el idioma del paciente), razón por la cual, para estas fechas, será mejor no utilizar las abreviaturas ni los símbolos innecesarios.

La instrucción "tomar según se señaló" es insatisfactoria y será mejor que no la use el médico. Dicho señalamiento partiría del supuesto de que lo entiende el paciente (cosa que no puede corroborarse en la realidad), y excluye de manera inapropiada al farmacéutico del proceso de atención farmacéutica. Este último puede juzgarlo inadecuado, pues es él quien debe cerciorarse si es válido el intento del médico, antes de surtir la receta, y es la persona que comparte la responsabilidad del empleo inocuo y apropiado de cada fármaco por el paciente. Las instrucciones mejores que se dan al enfermo incluyen un recordatorio de la finalidad con que se adminis-

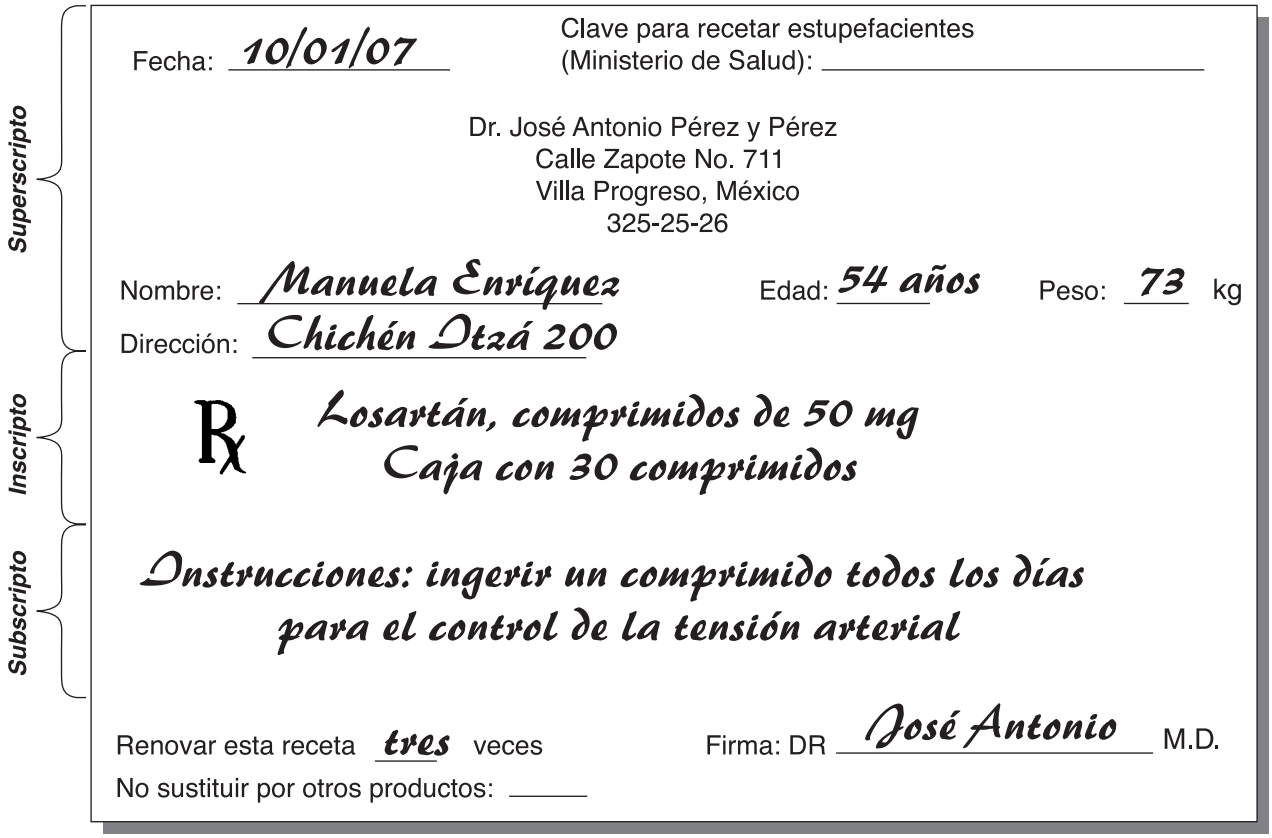


Figura AI-1. ***Ejemplo de receta.*** La receta debe ser preparada con enorme cuidado, para identificar al paciente y el fármaco que se le suministrará, y también la manera de administrarlo. Son esenciales la exactitud y la legibilidad. Es mejor no utilizar abreviaturas, particularmente las latinas, porque originan a veces errores en el despacho de la receta. Es posible evitar errores en esta fase si se incluye el objetivo por el cual se usa el fármaco, en el *subscripto* (p. ej., *"para controlar la tensión arterial"*). Por ejemplo, el uso de losartán para tratar la hipertensión por lo común obliga a usar 100 mg del fármaco/día (1.4 mg/kg de peso/día), en tanto que el tratamiento de la insuficiencia congestiva cardíaca con dicho antagonista del receptor de angiotensina II no debe exceder, en términos generales, de 50 mg/día. Incluir el objetivo por el que se elabora la receta también es útil para que los pacientes se organicen y conozcan sus medicamentos. Incluir el peso de la persona en la prescripción será útil para evitar errores de dosificación, en particular si el medicamento se administra a niños. (*Nota:* las subdivisiones de la receta señaladas en esta figura y usada en países de lengua inglesa tienen escasa aplicación (si es que la tienen), en países hispanohablantes.)

tra el fármaco al incluir frases como "para aliviar el dolor", o "para disminuir la comezón". La vía precisa de administración queda reiterada por la selección del primer vocablo de las instrucciones. En lo que se refiere a la presentación oral o ingerible, las instrucciones comenzarían como "ingerir" o "dar"; en el caso de productos aplicados en forma externa, es válido el término "aplicar"; si se trata de supositorios, "introducir o insertar" y en el caso de gotas oftálmicas, óticas o nasales es preferible "colocar" a "instilar".

Autoridad de quien receta. En muchas entidades federativas de Estados Unidos solamente los profesionales asistenciales, además de los médicos generales, los médicos osteópatas y los médicos oftalmólogos, pueden elaborar recetas. También pueden recetar algunos fármacos, en diversas circunstancias, los auxiliares médicos titulados, las enfermeras practicantes y los farmacéuticos.

Formas de evitar confusiones. Las unidades de medición pueden ocasionar confusiones y errores posológicos. En algunos países aún se utilizan algunos sistemas antiguos de medición como los mínimos para el volumen (15 mínimos = 1 ml) y los granos para el peso (1 grano = 64 mg), pero es mejor no utilizarlos. Es conveniente usar siempre el sistema métrico para pesar un ingrediente activo. Se usará también el volumen para calcular las dosis de medicamentos líquidos. Utilizar "µg" que corresponde a microgramos, puede ser interpretado erróneamente por miligramos (mg). Por tales razones, si se escogen abreviaturas se escribirán "mcg" para los microgramos (o gammas) y "mg" para los miligramos; se utilizará el 0 antes de un decimal (0.X mg, en vez de no usarlo y señalar sólo .X mg), pero no después del decimal (utilizar X mg y no X.0 mg). También se utilizará el sistema métrico en vez de mediciones caseras como "un gotero" o una "cucharadita cafetera" en las instrucciones para el paciente, y el médico y el farmacéutico deben tener la seguridad de que la persona comprende las mediciones de los ingredientes recetados. Con finalidades médicas se considera que una "cucharadita cafetera para té" equivale a 5 ml y que una "cucharada sopera" a 15 ml, pero los volúmenes reales de las cucharas y

cucharitas corrientes son muy variables como para concederles exactitud y seguridad al medir medicamentos. En forma semejante, recetar medicamentos ingeribles en "gotas" originará problemas si es importante la precisión de la medición de las dosis, salvo que la persona entienda que utilizará para administrar el fármaco el gotero calibrado que suministra el fabricante o el farmacéutico. Por todo lo comentado, será mejor redactar con exactitud "15 mg (0.6 ml) de un producto ferroso para niños, tres veces al día" en vez del "contenido de un gotero tres veces al día" porque a veces la inexactitud y el exceso pueden originar sobredosis de hierro.

Se sabe que las abreviaturas ocasionan a veces errores en la elaboración y surtido de recetas (Teichman y Caffee, 2002). El médico puede equivocarse al escribir las siglas qod que señalan cada tercer día, y al faltar la primera letra queda solamente "od", que denotaría el día siguiente, es decir, cada 24 h en vez de cada 48 h; el farmacéutico posiblemente interprete las siglas "od" como abreviatura latina de *"oculus dexter"* u ojo derecho. Se pueden interpretar erróneamente las siglas qhs, que quieren decir una vez al día a la hora de acostarse por "qhr", es decir cada hora. El empleo de diagonales (/) para separar nombres y dosis puede ocasionar algún error en la identidad o la dosis del fármaco por administrar, pues puede ser interpretado como una letra o un número. Si los medicamentos se miden en unidades o unidades internacionales es importante NO usar las siglas "U" o "UI" porque podría generar errores e interpretaciones erróneas, es decir, la "U" puede ser tomada por cero o por el número cuatro o "UI" puede ser 41 o 01. La palabra "unidad" debe ser escrita con todas sus letras. Los productos que se distribuyen en Estados Unidos y que se expenden en unidades (como la *corticotropina*) o medidas internacionales (en unidades) son "uniformados" por las personas encargadas de la estandarización para evitar errores posológicos (*véase* más adelante en este apéndice "Estándares y clasificación de fármacos"). Abundan los ejemplos de confusión al interpretar órdenes de un médico (Kohn, 2001) y expondremos algunos casos. *El mensaje crítico es que los médicos en Estados Unidos y en otros países deben redactar con toda claridad y exactitud su receta para así evitar errores.*

Información adecuada para el paciente. El formato de la receta debe incluir el nombre y la dirección del paciente, para asegurar que el medicamento preciso queda en manos de la persona exacta y también para identificación y registro escrito. En el caso de los fármacos cuyas dosis comprenden cálculos, también en las recetas se incluirán factores pertinentes tales como el peso, la edad o la superficie corporal de la persona.

Los profesionales que elaboran recetas a veces cometen errores en el cálculo de las dosis (Lesar *et al*., 1997), y son evitables (Kuperman *et al.*, 2001). Cuando se receta un fármaco en que se necesita hacer algún cálculo de la dosis con base en el peso o la superficie corporales, es práctica sana incluir la dosis calculada y la fórmula utilizada para ello, como "240 mg cada 8 h (40 mg/kg de peso al día)" para que otro colega corrobore por partida doble la dosis prescrita. Los farmacéuticos deben corroborar de nuevo la idoneidad de las ecuaciones posológicas cuando surtan las recetas. A veces es difícil el cálculo exacto en las órdenes farmacoterapéuticas en hospitales y algunas clínicas, como el caso de los antibióticos o los anticonvulsivos (como la *fenilhidantoína*), y el farmacéutico clínico por lo común necesita saber el diagnóstico hecho, el fármaco seleccionado y las dosis solicitadas.

Es importante que todas las recetas se elaboren con tinta; esta práctica es obligatoria en el caso de recetas de la lista II, de la Controlled Substances Act de 1970 (Acta de Productos Controlados) dado que cualquier borradura en la receta puede ocasionar errores en su elaboración o despacho o "desviación" de los productos controlados (fármacos o estupefacientes).

En circunstancias normales los espacios dentro de la receta tienen impreso un encabezado en que está el nombre del médico, su dirección, número de teléfono de su sitio de práctica (consultorio, clínica u otra localidad) (fig. AI-1). Cuando se utilizan espacios institucionales (clínicas, hospitales u otras instituciones) que no suministran los datos del médico, éste siempre debe colocar su nombre y número telefónico en la parte frontal de la receta, para identificar claramente la persona que prescribe y facilitar la comunicación con otros profesionales asistenciales, en caso de duda. Las leyes estadounidenses exigen que la receta de productos controlados incluya el nombre, la dirección y el número de registro del médico (en Estados Unidos la *Drug Enforcement Agency* [DEA], y en otros países las secretarías de salud o de otra índole, correspondientes).

La fecha en que se elaboró la receta es parte importante del registro clínico del paciente y es útil a veces para que el farmacéutico identifique problemas que pueden surgir. Por ejemplo, si se receta un opioide contra el dolor causado por una lesión y el paciente la lleva al farmacéutico para que la despache dos semanas después del problema, es probable que ya no esté indicado el fármaco. También es posible evaluar el cumplimiento de las órdenes terapéuticas o apego a la prescripción, si se analizan las fechas en que se surtió la receta y se despachó por primera o por segunda vez. La United States Controlled Substances Act exige fechar todas las órdenes de sustancias o productos controlados (cuadro AI-1), firmarlas, señalar el día en que fueron despachadas y prohíbe que se surtan la primera o segunda vez en el caso de productos dentro de las listas III y IV, si han transcurrido más de seis meses desde la fecha en que se elaboró la receta. Al redactar la receta original, el médico debe designar el número de veces que, según su criterio, debe renovarse, es decir, ser surtida de nuevo. En el caso de fármacos en la fase de mantenimiento, que no tienen la capacidad de crear abuso, es razonable precisar las cantidades para abastecer durante un mes e indicar la forma en que se despacharán las renovaciones en un periodo suficiente para que el paciente cuente con su medicamento hasta la siguiente visita programada al médico. No conviene el señalamiento de "renovar prn" (surtir de nuevo la receta según se necesite), por la posibilidad de que el paciente emplee equivocadamente el fármaco o no acuda a las citas planeadas. Si no se desea renovar la receta,

Cuadro AI-1
Listas de productos controlados

Lista I (p. ej.: heroína, metilendioximetanfetamina; dietilamida del ácido lisérgico, mescalina y todas las sales de isómeros de las sustancias mencionadas):
1. Enorme posibilidad de que se abuse de los productos.
2. No hay un uso médico aceptado en Estados Unidos o tampoco hay inocuidad aceptada para utilizarlos en tratamientos. Personas con registro apropiado pueden utilizarlos en investigación.

Lista II (p. ej.: morfina, oxicodona, fentanilo, meperidina, dextroanfetamina, cocaína, amobarbital):
1. Enorme posibilidad de abusar de ellos.
2. Poseen un empleo médico aceptado en Estados Unidos.
3. El abuso de ellos puede ocasionar dependencia psicológica o física graves.

Lista III (p. ej.: esteroides anabólicos, nalorfina, cetamina, algunas sustancias de la lista II en supositorios, mezclas, o cantidades limitadas por unidad de dosificación):
1. La posibilidad de abuso es menor que la de los productos en la lista I o II.
2. Tienen empleo aceptado de tipo clínico en Estados Unidos.
3. El abuso de un producto puede originar dependencia física moderada o pequeña o de tipo psicológico muy intenso.

Lista IV (p. ej.: alprazolam, fenobarbital, meprobamato, modafinilo:
1. La posibilidad de abuso es menor que en el caso de productos en la lista III.
2. Actualmente son de uso médico aceptado en Estados Unidos.
3. El abuso de estupefacientes puede ocasionar dependencia limitada de tipo físico o psicológico de los productos de la lista III.

Lista V (p. ej.: buprenorfina, productos que contienen una dosis pequeña de un opioide y además un ingrediente no narcótico como el jarabe antitusígeno a base de codeína y guaifenesina o tabletas de difenoxilato y atropina):
1. Poca posibilidad de abuso en comparación con la lista IV.
2. En la actualidad tienen utilización médica amplia en Estados Unidos.
3. Algunos productos de la lista V se pueden obtener en cantidades limitadas sin receta, a discreción del farmacéutico; sin embargo, si el médico pretende que el enfermo reciba algunos de los productos mencionados, será mejor que elabore una receta.

se escribirá en el espacio correspondiente a la renovación la palabra "cero" (no "0") con todas sus letras para que otra persona no altere las órdenes del facultativo. Las renovaciones de recetas de productos controlados se señalan más adelante en este apéndice.

La preocupación por el costo cada vez mayor de la asistencia médica ha hecho que surjan los llamados productos "genéricos". El fármaco que en Estados Unidos recibe el nombre de "genérico" (the U.S. Adopted Name o USAN) o el nombre comercial del fabricante, también llamado nombre registrado, comercial o de patente. En casi todas las entidades federativas de Estados Unidos los farmacéuticos tienen la autoridad para surtir fármacos genéricos y los comerciales. El médico puede solicitar al farmacéutico que no sustituya un producto comercial por otro genérico, al señalarlo en la receta ("no sustituir"), aunque por lo común no es necesario, porque la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos exige que los productos genéricos cumplan con los mismos estándares de bioequivalencia que son congéneres de marcas registradas. En algunas jurisdicciones no se pueden surtir recetas por un producto genérico sustitutivo, salvo que se señale específicamente en la receta. Las situaciones donde no se alienta la sustitución por productos genéricos se limitan a productos con sistemas de distribución especializados o índices terapéuticos angostos, o cuando la sustitución se acompaña de una notable confusión y falta de cumplimiento de órdenes terapéuticas por parte del enfermo.

Elección del producto medicamentoso. La selección inadecuada de fármacos por parte de médicos, ha constituido un problema en la elaboración de recetas. Tal como se supo en fecha reciente con los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, no cabe suponer que la popularidad o aspectos promisorios terapéuticos de un medicamento constituyan pruebas de su superioridad global o inocuidad clínica (Topol, 2004). Los médicos deben confiar en fuentes "no sesgadas", es decir, fidedignas, cuando busquen información farmacológica que influirá en sus bases para la prescripción.

La cantidad por administrar debe ser señalada con toda claridad y será sólo la que necesita el enfermo. Nunca se suministrarán cantidades excesivas porque redundará en gastos adicionales para el paciente, y ello a veces permitirá la acumulación de medicinas que pueden causar daños a la persona o miembros de su familia. Es mucho mejor renovar varias veces la receta, que contar con una cantidad mayor de la necesaria y prescrita en una ocasión.

La receta como un bien de consumo. El personal asistencial que expide recetas debe saber que los pacientes a veces visitan a su médico sólo para "obtener una receta". Por consiguiente, en una época en que el tiempo que se dedican mutuamente paciente y médico es cada vez más corto por limitaciones y por las presiones en el pago al facultativo, los pacientes a veces piensan que visitar al médico y no salir con una nueva receta en las manos constituye una situación fallida o una oportunidad desperdiciada. De modo semejan-

te, a veces los médicos piensan que sólo cumplieron con su obligación si expiden una receta. El facultativo debe tener gran cuidado de orientar a sus pacientes en cuanto a la importancia de considerar a los medicamentos como medios que se podrán usar cuando realmente sean necesarios, y que es preferible persistir en el consumo de un fármaco particular si la situación de la persona es estable, en vez de solicitar nuevos medicamentos disponibles.

Recomendaciones en cuanto a fármacos que se obtienen con receta. En Estados Unidos la Federal Food, Drug and Cosmetic Act y sus enmiendas (Federal Food and Drug Administration Modernization Act of 1997) permiten utilizar a la prensa y la televisión como medios para anunciar sus fármacos de prescripción. Son válidos los mismos estatutos y normas, sea cual sea el auditorio al que se orienten las recomendaciones y propaganda de un fármaco de prescripción. La ley exige que todos los anuncios de fármacos contengan (entre otras cosas) información en un resumen sucinto, que se ocupe de efectos adversos, contraindicaciones y eficacia. Las normas actuales de publicidad especifican que la información revelada debe incluir todo lo sabido sobre riesgos del producto aprobado, en su etiquetado, o debe orientar a los consumidores para acudir con profesionales asistenciales a obtener dicha información. (En forma típica, las recomendaciones impresas incluirán la reimpresión de las secciones que señalan el riesgo, dentro de las instrucciones aprobadas del producto [instrucciones del fabricante], en tanto que no la incluirán los anuncios de televisión). Además, los anuncios no deben originar hechos falsos, desorientadores, ni omitir materiales. Debe existir también un equilibrio justo entre la eficacia y los datos sobre riesgos. Pudiera ocurrir que las "dramatizaciones" utilizadas en los comerciales de televisión vayan en contra de la capacidad del médico para enseñar y atender al paciente, si tales anuncios no generan "lealtad" hacia la marca o preferencia. Como otra posibilidad, los individuos que se enteran de la identidad de fármacos en la televisión pueden interactuar con mayor eficacia que los proveedores de salud al plantear preguntas respecto a los medicamentos que reciben.

Son punto de controversia los beneficios de este tipo de anuncios directos al consumidor (*direct-to-consumer*, DTC) que incluyen los que se distribuyen por Internet (Findlay, 2001). La oficina de recomendaciones sobre prescripción de fármacos ha alertado a los consumidores respecto a la existencia de fármacos nuevos y los trastornos que tratan, pero también ha aumentado la demanda del consumidor en busca de medicamentos. La demanda en cuestión ha aumentado el número de recetas que deben surtirse (y aumentan los beneficios pecuniarios de ventas) y ha contribuido al incremento de los costos farmacéuticos, que dependen de las compañías de seguros de la salud, el gobierno y los consumidores. Ante la demanda cada vez mayor por fármacos particulares con nombre comercial, según indican las técnicas de publicidad, los médicos y los farmacéuticos deben tener la capacidad de aconsejar eficazmente a sus enfermos y aportar información basada en pruebas (de fármacos) a sus pacientes.

ERRORES EN LA ELABORACIÓN DE RECETAS

En Estados Unidos el Institute of Medicine (IOM) estima que el número de errores médicos en ese país cada año que culminan en fallecimientos, va de 44 000 a 98 000 (Kohn *et al*., 1999). Subsiste alguna controversia respecto a las estimaciones comentadas (Sox y Woloshin, 2000), pero un gran número de tales errores incluye equivocaciones farmacoterapéuticas que culminan en problemas y reacciones adversas, incluidas la muerte (Mangino, 2004). Las bases de datos de los errores notificados en forma anónima, se conservan de manera conjunta por la intervención del Institute for Safe Medication Practices (ISMP), the United States Pharmacopeia Medication Errors Reporting Program (USP MERP), y el programa de la FDA's MedWatch. En aproximadamente 3% de las hospitalizaciones surgen problemas adversos con medicamentos, y esta cifra es mayor en poblaciones especiales como las de las unidades que atienden niños y las de cuidado intensivo neonatal (Mangino, 2004).

Al analizar los aspectos de la elaboración de recetas que originan errores y al modificar las costumbres, en este sentido, el médico puede incrementar las posibilidades de que el paciente obtenga la receta precisa, en un hospital o fuera de él. Los farmacéuticos y otros profesionales asistenciales también pueden ayudar para disminuir el número de los errores farmacéuticos al estar alerta hacia problemas comunes que a veces acaecen con las recetas y las órdenes terapéuticas y al comunicarse con el médico que atiende al enfermo. Como aspectos de interés particular en la preparación de las recetas a niveles institucional y ambulatorio se incluyen:

- Todas las recetas deben utilizar el sistema métrico de peso y volumen.
- Es preferible usar números arábigos (decimales) a los romanos, y en algunos casos inclusive señalar letra por letra cada número.
- Utilizar el cero antes del punto (0.125 mg, y no .125 mg); nunca utilizar ceros después del punto si no es necesario (5 mg, y no 5.0 mg).
- No utilizar abreviaturas de nombres de medicamentos porque ocasiona innumerables errores por la semejanza con otros productos. Por ejemplo, NEUMEGA, producto de interleucina 11, cuya abreviatura es IL-11, puede ser surtido en la forma de PROLEUKIN, que es un derivado de interleucina 2, si se utilizan números romanos en vez de números arábigos.
- No abreviar instrucciones para la administración de medicamentos, sino redactarlas con toda claridad en la lengua que hable el paciente.
- Los nombres de algunos fármacos son muy similares cuando se les pronuncia y guardan semejanza en su ortografía. En Estados Unidos el Pharmacopeial Convention Medication Error Reporting Program señala una lista corriente de nombres en los que cabe la confusión (http://www.usp.org). La lista de nombres contiene en la actualidad más de 750 pares en los que puede haber confusión y culminar

en errores en la receta o en el despacho del producto, y que puede ocasionar daño al paciente. Los nombres con alguna similitud pueden generar problemas cuando se dan órdenes verbales a los farmacéuticos u otros profesionales asistenciales.

- La medida más importante para evitar errores por utilizar nombres de semejanza fonética o gramatical, es que el médico señale en la receta la entidad diagnóstica del enfermo. Por ejemplo, no se utilizarán las siglas "MS" para el *sulfato de magnesio (magnesium sulfate)* porque el farmacéutico podría confundirlo con el sulfato de morfina. Para evitar el error habrá que incluir el objetivo terapéutico, la entidad diagnóstica o ambos componentes.
- La escritura manual ilegible es una causa conocida y evitable de errores en el despacho de recetas. El médico y el farmacéutico comparten la responsabilidad de evitar reacciones adversas y problemas medicamentosos al redactar y escribir con toda claridad las recetas y tratar de esclarecer cualquier punto ambiguo o potencialmente poco claro.

PRODUCTOS CONTROLADOS

En Estados Unidos la *Drug Enforcement Agency* (DEA), dependencia del Departamento de Justicia, es la encargada de hacer valer y llevar a la práctica la *Federal Controlled Substances Act* (CSA). La DEA regula cada etapa del manejo de productos controlados, desde que se elaboran hasta que se consumen. El acta plantea un sistema cuyo objetivo es evitar que se dé a los productos controlados un uso ilegítimo. Las organizaciones estatales pueden imponer más normas como exigir que las recetas de productos controlados se elaboren o impriman por triplicado o haya "talonarios" expedidos por las autoridades, restringir el empleo de una clase particular de medicamentos, a indicaciones específicas. Tienen prioridad las leyes más estrictas, federales, estatales o locales. Los productos que quedan bajo la jurisdicción de la CSA se dividen en cinco listas (cuadro AI-1), pero los médicos deben advertir que algunos estados individuales (Estados Unidos) tienen programas o normas adicionales. Los cargos por uso delictuoso y los castigos por abuso o empleo erróneo suelen depender del plan posológico que se sigue y también de la cantidad o dosis del fármaco en cuestión.

Los médicos deben poseer autorización para recetar productos controlados, según su jurisdicción, de la cual obtuvieron su cédula profesional y deben registrarse en la DEA o ser eximidos del registro como se define en CSA (tales especificaciones varían en otros países). El número del certificado de registro debe estar indicado en todas las recetas, que se expidan de productos controlados (el número mencionado equivale al registro en el ministerio o secretaría de salud en otros países).

Órdenes y recetas de productos controlados. Para que la receta de productos controlados sea válida, debe ser emitida para una *finalidad médica legítima* por un *profesional individual* dentro de la profesión médica, que actúe dentro de *los términos y práctica profesionales adecuados*. La orden o receta que no cumpla con tales criterios, como la elaborada para obtener productos controlados que se consuman en el consultorio del médico o programas de mantenimiento de personas adictas, no se considera lícita, y de este modo no protegerá al médico que la elaboró ni al farmacéutico que la surtió. En muchos estados se prohíbe a los médicos elaborar recetas con productos controlados para uso personal; es prudente cumplir con esta norma, incluso si no es impuesta por la ley.

Ejecución de la orden. Las recetas de productos controlados deben llevar la fecha y firma, el día en que fueron elaboradas, e incluir el nombre completo y la dirección del paciente, así como el nombre impreso, dirección y el registro del médico en la DEA o Ministerio (Secretaría) de Salud, y se firmará exactamente la forma como se haría con un documento legal. En muchos estados no se permite el uso de recetas "preimpresas" y la ley federal prohíbe espacios prefirmados. Si no se permiten las órdenes orales (lista II), la receta se escribirá con tinta o máquina mecánica. Un miembro del personal del médico preparará la orden, pero quien suscribe la receta es responsable de firmarla y de cualquier error que pudiera contener.

Orden oral. El médico o parte del personal de confianza puede llamar por teléfono a la farmacia para dar indicaciones sobre las recetas de medicamentos dentro de las listas III, IV y V, de la misma forma en que se haría con la receta de un producto no controlado, aunque lo mejor sería que el médico no revele el número de clave de la DEA (o de algún organismo oficial encargado del asunto), en la medida de lo posible (*véase* "Formas de evitar el desvío", más adelante en este apéndice). Sólo en situaciones de *emergencia* el médico llamará al farmacéutico para que surta recetas dentro de la lista II. En el caso de una emergencia: 1) se necesita la administración inmediata; 2) no se dispone de otro tratamiento apropiado, y 3) es imposible razonablemente que el médico elabore una receta escrita antes del suministro.

Para que una receta cumpla los requisitos de una emergencia, la cantidad del fármaco debe limitarse a la adecuada para tratar al paciente durante el periodo en cuestión, y el médico enviará a la farmacia en término de 72 h de la situación una receta escrita. Si se envía por correo, la receta debe estar "posmarcada" en término de 72 h. Si el farmacéutico no recibe la receta, debe notificar a la *Drug Enforcement Agency* (Estados Unidos) o al Ministerio de Salud.

Renovación de recetas. Ninguna receta de productos de la lista II puede ser renovada bajo circunstancia alguna. En el caso de fármacos de las listas III y IV, el permiso de renovación puede ser oral o escrito, que no rebase cinco renovaciones, ni que transcurran más de seis meses de la fecha en que se expidió la receta, suceda lo primero que sea. Después de tal fecha habrá que ordenar una nueva receta. En el caso de fármacos de la lista V, no hay restricciones en el número de renovaciones permitidas, pero si no se señala tal posibilidad

en el momento de elaborar la receta, se hará una nueva que cubra los fármacos adicionales por surtir.

Formas de evitar el "desvío". Las recetas en blanco suelen ser robadas y utilizarse para perpetuar el abuso de productos controlados y "desviar" medicamentos legítimos, al mercado ilícito. Para evitar este tipo de problemas, habrá que proteger las copias con talones o cupones que guarde el médico de cada receta, en la misma forma que lo haría con una chequera personal. Nunca algún miembro del personal firmará anticipadamente una receta en blanco, para llenarla en fecha ulterior. También hay que almacenar un número mínimo de copias o talones, dentro de algún dispositivo de seguridad perfectamente cerrado, excepto cuando sean utilizados. Si falta algún talón o receta habrá que notificarlo inmediatamente a las autoridades y farmacias de la localidad; algunas zonas tienen instalados sistemas que permiten la difusión inmediata de tal información. En circunstancias óptimas el número de la DEA (completo) no debe estar preimpreso en el talonario de recetas, porque muchas de ellas no se emitirán para productos controlados y no necesitan el número de registro, y para cualquier persona que posea una clave válida de la DEA será más fácil cometer un fraude con las recetas. Algunos médicos intencionalmente omiten parte o toda su clave de la DEA en la receta y en vez de ello señalan "que el farmacéutico llame para corroborar" o "llamar para solicitar la clave de registro". La práctica es útil solamente cuando el farmacéutico puede verificar de manera independiente la autenticidad de la receta, y habrá que recomendar a los enfermos que surtan la receta en las horas de trabajo de quien la emitió. Los farmacéuticos pueden corroborar la autenticidad probable de la clave de la DEA del médico, valiéndose de un algoritmo.

Otro método utilizado por la persona que busca obtener drogas o fármacos es alterar la cara frontal de una receta válida para incrementar el número de unidades o de renovaciones. Al señalar también con letras el número de unidades y renovaciones autorizadas en vez de señalar únicamente los números, la persona que emite la receta elimina tal opción de "desviación". Es importante no recetar de manera excesiva o por largo tiempo los productos controlados, porque la perpetuación de la adicción del paciente no constituye un objetivo médico legítimo.

ESTÁNDARES Y CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS

En Estados Unidos the United States Pharmacopeial Convention, Inc., es una organización no gubernamental orientada a la salud pública y beneficia al personal asistencial y pacientes por igual, al propagar las normas autorizadas y la información sobre medicamentos y otras tecnologías asistenciales. La organización en cuestión es la encargada de elaborar la United States Pharmacopeia (USP) y junto con la FDA, la industria farmacéutica y las profesiones asistenciales, establece normas y estándares autorizados sobre medicamentos. Dichos estándares son puestos en práctica por la FDA y los gobiernos de otros países, y son reconocidos a nivel mundial. En el USP/National Formulary (USP-NF), el compendio oficial de normas farmacéuticas, se publican monografías de medicamentos, y los organiza en categorías con base en sus acciones y aplicaciones terapéuticas. El USP también aporta normas de referencia de índole química para practicar las pruebas y estudios especificados en el USP-NF. Por ejemplo, el fármaco que se elabora y etiqueta en unidades debe cumplir con la norma del USP respecto a unidades del compuesto. Los estándares mencionados son esenciales para agentes que poseen actividad biológica como la insulina.

El USP también tiene a su cargo el USAN (USP Dictionary of *U.S. Adopted Names* and International Drug Names). Toda la industria vinculada con la asistencia clínica y la salud reconoce al compendio en cuestión como un diccionario autorizado de fármacos. Sus capítulos incluyen uno o más de los temas siguientes: U.S. Adopted Names, que son los nombres oficiales en NF *(National Formulary)*, los nombres oficiales antiguos, los nombres internacionales y los genéricos o no comerciales, los nombres aprobados en Inglaterra y en Japón, los nombres comerciales y otros sinónimos. Además de los nombres, los registros en el archivo contienen otra información de productos como *Chemical Abstract Society* (CAS), el número de registro (*registry number*, RN), la fórmula y el peso moleculares, las categorías farmacológica, terapéutica, o de ambos tipos, la empresa que auspicia el fármaco, información de referencia y un esquema de estructura en caso de haberlo. El USP tiene un sitio electrónico en la red al que se tiene acceso para buscar nombres útiles, clasificación e información sobre normas respecto a medicamentos (http://www.usp.org).

En Estados Unidos los productos medicamentosos también están codificados en el *National Drug Code* (NDC). El sistema en cuestión fue establecido originalmente como parte esencial de los pagos extrahospitalarios correspondientes al sistema Medicare. En Estados Unidos, el NDC tiene la tarea de identificar productos en forma universal respecto a fármacos usados en seres humanos. La edición actual del National Drug Code Directory se circunscribe a fármacos que se obtienen por receta y unos cuantos de los que se obtienen sin ella. A cada producto incluido en la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act se asigna una clave propia de 10 dígitos y un número de tres segmentos. El número conocido como el del National Drug Code (NDC) identifica al organismo que lo etiqueta y lo vende, el producto y el tamaño del envase. El código del etiquetador es asignado por la FDA. El segundo segmento, el código del producto, identifica potencia específica, presentación y fórmula, en lo que toca a una compañía farmacéutica particular. El tercer segmento, el código del envase, identifica el tamaño del mismo. El fabricante es quien decide los códigos del producto y del envase.

Además de clasificar fármacos con base en su categoría terapéutica, también son agrupados con arreglo a un "programa" de control. Los programas de fármacos en Estados Unidos se incluyen en el cuadro AI-1, desde las listas I a V, y

se exponen en párrafos anteriores, bajo el título de productos controlados. También se agrupan los medicamentos con base en su capacidad de ser objeto de abuso, en las clasificaciones legales inglesas y de las Naciones Unidas, dentro de las clases A, B o C. Las clases guardan relación con castigos legales máximos en un orden descendente de severidad que va de A a C.

APEGO A LA TERAPÉUTICA

El cumplimiento (apego) de órdenes terapéuticas puede definirse como el grado en el cual la persona cumple con el régimen prescrito por un profesional asistencial. No corresponde a la realidad el supuesto de que el médico indica al paciente lo que tiene que hacer y después este último cumple meticulosamente la orden. Es importante reconocer que el elemento final y determinante de los buenos resultados que se obtendrán con un régimen terapéutico es el paciente, y debe reclutársele como participante activo con interés declarado por obtener buenos resultados. Sea cual sea el término utilizado como *cumplimiento, apego, alianza terapéutica, colaboración* o *concordancia*, los médicos deben estimular una interacción por colaboración entre ellos y el paciente, en la cual cada quien aporte la experiencia que permite regir la evolución del tratamiento. El médico es el experto; el paciente es experto en su persona y sus creencias, valores y modo de vida. Las ideas sobre calidad de vida del paciente pueden diferir de los objetivos terapéuticos del clínico y el paciente tendrá "la última palabra" siempre que surja un conflicto sin resolución.

La receta preparada con el máximo cuidado para la terapia ideal será inútil si no es adecuado el nivel de apego terapéutico y cumplimiento por parte del paciente. La falta de cumplimiento puede manifestarse en la farmacoterapia en la forma de errores intencionales o accidentales en las dosis o los planes, abuso, falta de uso, terminación temprana de la terapia y no haber surtido la receta (Hagstrom *et al*., 2004). La ineficacia o fracasos terapéuticos pueden ser consecuencia del incumplimiento de las órdenes terapéuticas, por parte del paciente (Hobbs, 2004). La falta de cumplimiento o el desapego es un factor que debe considerarse siempre que se valoren las posibles causas de una respuesta irregular o inexistente a una terapia.

La incidencia notificada de desapego o falta de cumplimiento del paciente varía ampliamente, pero suele estar en límites de 30 a 60% (Zyczynski y Coyne, 2000); el índice que corresponde a regímenes duraderos es de 50%, en promedio, y tiende a aumentar con el tiempo (Sackett y Snow, 1979). A pesar de que hay señalamientos de la naturaleza ilógica del incumplimiento por parte de sus pacientes, los profesionales de salud al parecer se topan con enorme dificultad al igual que el resto de la población, para cumplir las órdenes propias de la atención médica (Michalsen *et al*., 1997).

Se ha calculado que en Estados Unidos los costos directos producto del incumplimiento o desapego van de 8 500 a 50 000 millones de dólares. Se han identificado cientos de variables que pueden influir en el apego o cumplimiento, en un paciente o enfermedad específica. En los siguientes párrafos serán examinadas algunas de las citadas más a menudo, junto con sugerencias para mejorar el apego o cumplimiento, si bien con ninguna de ellas se obtiene un cumplimiento absoluto, es decir, del 100% (cuadro AI-2).

Cuadro AI-2
Sugerencias para mejorar el apego o cumplimiento de órdenes terapéuticas

- Entablar comunicación respetuosa y preguntar a la persona la forma en que recibe su medicamento.
- Crear relaciones satisfactorias y de colaboración entre médico y paciente; instar a la participación del farmacéutico.
- Brindar y estimular el consejo farmacológico.
- Brindar instrucciones precisas y claras, y en primer término, la información de mayor importancia.
- Apoyar las instrucciones orales, cuando se brinde información escrita fácil de leer.
- Simplificar en la medida de lo posible.
- Utilizar complementos mecánicos para el cumplimiento de órdenes según sea necesario (p. ej., cajitas o bandejitas con secciones para comprimidos; empaque que permita el cumplimiento o códigos de colores).
- Utilizar la forma y plan óptimos de dosis para el paciente individual.
- Valorar el nivel de escolaridad del enfermo y su comprensión, y modificar, según sea necesario, el consejo educativo. Para mejorar el cumplimiento es importante no depender solamente de los conocimientos del enfermo respecto a su enfermedad.
- Hallar soluciones en caso de haber discapacidades físicas o sensitivas (no utilizar tapas de frascos a "prueba de errores"; utilizar un tipo grande de letras en las etiquetas y el material escrito; colocar marcas de cinta en las jeringas).
- Recabar el apoyo y el auxilio de la familia o cuidadores.
- Usar técnicas conductuales como el establecimiento de objetivos, autovigilancia, reestructuración cognitiva, entrenamiento de capacidades, contratos y refuerzo positivo.

FUENTE: Con autorización de DiMatteo, 1995; Feldman y DeTullio, 1994; Kehoe y Katz, 1998; Martin y Mead, 1982; Meichenbaum y Turk, 1987; y Salzman, 1995, que brindaron sus sugerencias.

Relación médico-paciente (u otro profesional de salud).

La satisfacción del enfermo con el médico tiene una trascendencia enorme en la conducta de cumplimiento y constituye uno de los pocos factores en los que influye de manera directa el facultativo. Existe mayor posibilidad de que el paciente cumpla con las instrucciones y las recomendaciones

cuando satisface su expectativa respecto a la relación que tiene con quien lo atiende y también en lo que se refiere a su tratamiento. Las expectativas incluyen no sólo competencia clínica sino también interpersonal, de tal manera que es esencial cultivar buenos procedimientos interpersonales y de comunicación.

Al decidir la evolución del tratamiento es útil comentar las costumbres y las tareas diarias del paciente y también las opciones terapéuticas con él. La información podrá aportar pistas para recordar cómo almacenar un recipiente de medicamento que se ingiera una vez al día, encima de los libros en la mesita de al lado de la cama, si el paciente gusta de leer en su lecho o en la pequeña alacena con las tazas de café que utilizará por la mañana (debe destacarse que el cuarto de baño quizá sea el peor sitio para almacenar un medicamento, en términos de su conservación física y química). La información también es útil para adaptar el régimen al modo de vida de la persona. El hecho de no contar con datos del modo de vida puede culminar en situaciones como recetar un medicamento que debe ingerirse con los alimentos tres veces al día, pero el paciente consume sólo como dos veces al día o trabaja en un turno por la noche y duerme durante el día. Rara vez sólo se cuenta con una opción terapéutica para un problema particular, y será mejor recetar u ordenar un régimen adecuado que cumpla el paciente, en vez de un régimen ideal que no cumplirá. Hacer que participen los sujetos en el control de cualquier aspecto apropiado de su terapia puede mejorar el cumplimiento de órdenes o el apego, además de reforzar la memoria y hacer más aceptable o cómoda alguna presentación o plan particular; también dará al paciente un sentimiento de "albedrío" propio y destacará su responsabilidad respecto a los resultados del tratamiento.

Una medida razonable es que el médico pregunte al enfermo si tiene la intención de cumplir con la terapia ordenada y llegar a una especie de compromiso para que lo haga. Se harán intentos para solucionar por colaboración cualquier conflicto u obstáculo que impida el cumplimiento o el apego terapéutico.

Los pacientes y sus ideas. Los modelos conductuales sugieren que existe mayor posibilidad de que un paciente cumpla órdenes terapéuticas cuando *percibe* que es susceptible a la enfermedad, que ésta puede tener un grave impacto negativo, que la terapia será eficaz, que los beneficios superan los costos y que piensa en su propia eficacia para llevar a la práctica la terapia. En lo que se refiere al apego o cumplimiento, no necesariamente interviene la gravedad *real* ni la susceptibilidad a una enfermedad; más bien la percepción de la gravedad es el elemento que modifica el cumplimiento o apego mencionados (Buckalew y Buckalew, 1995). La enseñanza al paciente sobre la enfermedad sola, no mejorará su apego o cumplimiento (Sackett *et al*., 1975).

Las ideas del paciente que culminan en una alteración deliberada de su tratamiento, incluyen comodidad, experimentos personales, deseo de alejarse por sí mismo del "papel de enfermo", una forma de tener una sensación de control de la situación, u otras razones. Ello refuerza la necesidad de comunicación excelente y relación satisfactoria entre el paciente y quien lo atiende, para así brindar enseñanza adicional o correctiva cuando las ideas sugieren que uno de los puntos finales podría ser el incumplimiento o desapego por parte del enfermo.

Es difícil saber anticipadamente si un paciente en particular cumplirá con las órdenes terapéuticas, porque no existe una relación congruente y constante con variables demográficas aisladas, como edad, sexo, nivel de enseñanza, inteligencia, rasgo de personalidad e ingreso. Se ha dicho que algunas de las variables en cuestión intervienen en situaciones específicas, pero no se pueden aplicar a la población en su totalidad. En términos generales, se ha detectado que el aislamiento social se acompaña de cumplimiento o apego deficientes, aunque parientes u otras personas cercanas al enfermo pueden "menoscabar" el cumplimiento terapéutico con la misma facilidad que lo apoyan. Como se destaca antes en este apéndice, la gravedad real de la enfermedad no constituye un elemento que prediga el cumplimiento o colaboración, pero algunas características de la enfermedad harán que el cumplimiento sea menos posible, como ocurre con algunas enfermedades neurodegenerativas o psiquiátricas.

Los farmacéuticos tienen la responsabilidad legal y profesional de brindar orientación farmacológica en muchas situaciones (a pesar de que los entornos de la práctica no siempre sean idóneos o adecuados), y enseñar y apoyar a los pacientes al comentar todo lo referente a los fármacos ordenados y su empleo. A menudo atienden al enfermo con mayor frecuencia que el propio médico, razón por la cual los farmacéuticos que dedican tiempo a preguntar respecto a los resultados de la terapia pueden ayudar a identificar el cumplimiento de órdenes y otros problemas y avisar al médico según lo juzguen conveniente.

Los ancianos suelen afrontar diversas barreras respecto al apego o cumplimiento, debido a su edad. Las barreras incluyen olvido y confusión cada vez más frecuentes; alteración de la biotransformación del fármaco y una mayor sensibilidad a algunos de sus efectos; disminución de los medios de apoyo sociales y pecuniarios; disminución de la destreza, la movilidad o capacidades sensitivas y un número cada vez mayor de medicamentos que deben utilizar simultáneamente (de los que se obtienen con receta o sin ella), cuyos efectos tóxicos sumados a interacciones pueden mermar el nivel de alerta psíquica o causar efectos adversos intolerables. Son fármacos que será mejor no ordenar ni suministrar a los ancianos (Curtis *et al*., 2004; Fick *et al*., 2003) e incluso algunos de ellos pueden deteriorar gravemente la colaboración del paciente. A pesar de los obstáculos en cuestión, las pruebas no señalan que, en términos generales, los ancianos sean más "incumplidos" que otros grupos de edad. La población de Estados Unidos y otros países está en fase de envejecimiento y los ancianos consumen cantidades desproporcionadas de fármacos y recursos asistenciales, de tal manera que existe la gran oportunidad de la motivación de mejorar sus costumbres sobre consumo de fármacos. Los médicos deben tener

gran cuidado al seleccionar medicamentos para el anciano (Fick *et al*., 2003); los farmacéuticos deben prestar atención particular al consejo minucioso y humano de los ancianos y auxiliar a las familias a encontrar soluciones prácticas cuando surjan problemas como el consumo de muchos medicamentos (polifarmacia).

La terapia. Las barreras mejor documentadas que entorpecen el cumplimiento o apego, son la complejidad y duración mayores de la terapia. El paciente a quien se recetan múltiples fármacos contra una enfermedad particular o que tiene múltiples cuadros que obligan a farmacoterapia, estará expuesto a un riesgo mayor de incumplimiento terapéutico al igual que aquel con una enfermedad crónica. La frecuencia de dosificación de fármacos individuales también es un elemento que influye en el cumplimiento o apego terapéutico. Es conveniente simplificar, siempre que sea posible y apropiado.

Los efectos del fármaco pueden dificultar el cumplimiento o apego como ocurre en el caso de pacientes cuyos medicamentos les provocan confusión o alteraciones de estados psíquicos de otro tipo. Los efectos adversos desagradables causados por el medicamento pueden influir en el cumplimiento o apego en algunos pacientes, pero no necesariamente anticipan los resultados, en particular si las ideas del individuo u otros factores positivos tienden a reforzar el cumplimiento del régimen. Algún efecto adverso que no pueda tolerar un enfermo quizá parezca de poca importancia para otro.

En el caso de muchos pacientes, el costo de los medicamentos al parecer no constituye un elemento determinante en el apego o cumplimiento de órdenes terapéuticas (Buckalew y Buckalew, 1995), e incluso el hecho de recibir medicina gratuitamente no garantiza que el individuo cumplirá minuciosamente su terapia adecuada (Chisholm *et al*., 2000). Sin embargo, los costos de los fármacos pueden constituir una carga pesada para personas con escasos recursos económicos, y los profesionales de salud deben tener la suficiente sensibilidad al respecto. Los médicos suelen afirmar que el costo de un medicamento es un factor importante en las órdenes y recetas, pero por lo regular son escasos sus conocimientos reales en cuanto a precios (Reichert *et al*., 2000), incluso de productos de prescripción frecuente (Hoffman *et al*., 1995). La distribución de dicha información por parte de asistentes digitales personales, de tipo manual, y de los farmacéuticos que se encargan de surtir las recetas, hace que para los médicos sea cómodo incluir el costo como factor y permitir la sustitución genérica apropiada cuando se escoge el tratamiento de los pacientes. En el capítulo 5 se incluyen otras fuentes útiles de información farmacológica.

BIBLIOGRAFÍA

Buckalew, L.W., and Buckalew, N.M. Survey of the nature and prevalence of patients' noncompliance and implications for intervention. *Psychol. Rep.*, **1995,** *76:*315–321.

Chen, X.Q., and Qian, S.C. Great achievements in ancient Chinese pharmacy. *J. Tradit. Chin. Med.*, **1989,** *9:*230–232.

Chisholm, M.A., Vollenweider, L.J., Mulloy, L.L., *et al*. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation*, **2000,** *70:*1240–1244.

Curtis, L.H., Ostbye, T., Sendersky, V., *et al*. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch. Intern. Med.*, **2004,** *164:*1621–1625.

DiMatteo, M.R. Patient adherence to pharmacotherapy: the importance of effective communication. *Formulary*, **1995,** *30:*596–598, 601–602, 605.

Feldman, J.A., and DeTullio, P.L. Medication compliance: an issue to consider in the drug selection process. *Hosp. Formul.*, **1994,** *29:*204–211.

Fick, D.M., Cooper, J.W., Wade, W.E., *et al*. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch. Intern. Med.*, **2003,** *163:*2716–2724.

Findlay, S.D. Direct-to-consumer promotion of prescription drugs. Economic implications for patients, payers and providers. *Pharmacoeconomics*, **2001,** *19:*109–119.

Hagstrom, B., Mattsson, B., Rost, I.M., and Gunnarsson, R.K. What happened to the prescriptions? A single, short, standardized telephone call may increase compliance. *Fam. Pract.*, **2004,** *21:*46–50.

Hobbs, R.E. Guidelines for the diagnosis and management of heart failure. *Am. J. Ther.*, **2004,** *11:*467–472.

Hoffman, J., Barefield, F.A., and Ramamurthy, S. A survey of physician knowledge of drug costs. *J. Pain Symptom. Manage.*, **1995,** *10:*432–435.

Karenberg, A., and Leitz, C. Headache in magical and medical papyri of ancient Egypt. *Cephalalgia*, **2001,** *21:*911–916.

Kehoe, W.A., and Katz, R.C. Health behaviors and pharmacotherapy. *Ann. Pharmacother.*, **1998,** *32:*1076–1086.

Kohn, L.T. The Institute of Medicine report on medical error: overview and implications for pharmacy. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **2001,** *58:*63–66.

Kohn, L.T., Findlay, S.D., and Donaldson, M.S. To Err Is Human: Building a Safer Health System (2000). Washington, DC, National Academy Press, Institute of Medicine (U.S.) Committee on Quality of Health Care in America, **1999.**

Kuperman, G.J., Teich, J.M., Gandhi, T.K., and Bates, D.W. Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *Jt. Comm. J. Qual. Improv.*, **2001,** *27:*509–521.

Lesar, T.S., Briceland, L., and Stein, D.S. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*, **1997,** *277:*312–317.

Mangino, P.D. Role of the pharmacist in reducing medication errors. *J. Surg. Oncol.*, **2004,** *88:*189–194.

Martin, D.C., and Mead, K. Reducing medication errors in a geriatric population. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **1982,** *4:*258–260.

Meichenbaum, D., and Turk, D.C. *Facilitating Treatment Adherence*. Plenum Press, New York, **1987.**

Michalsen, A., Delclos, G.L., and Felknor, S.A. Compliance with universal precautions among physicians. *J. Occup. Environ. Med.*, **1997,** *39:*130–137.

Reichert, S., Simon, T., and Halm, E.A. Physicians' attitudes about prescribing and knowledge of the costs of common medications. *Arch. Intern. Med.*, **2000,** *160:*2799–2803.

Sackett, D.L., Haynes, R.B., Gibson, E.S., *et al*. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*, **1975,** *1:*1205–1207.

Sackett, D.L., and Snow, J.C. The magnitude of compliance and noncompliance. In, *Compliance in Health Care*. (Haynes, R.B. ed.) Johns Hopkins University Press, Baltimore, **1979,** pp. 11–22.

Salzman, C. Medication compliance in the elderly. *J. Clin. Psychiatry*, **1995,** *56*(suppl 1):18–22.

Sox, N.C., and Woloshin, S. How many deaths are due to medical error? Getting the number right. *Effective Clinical Practice*, **2000,** *3:*277–283.

Teichman, P.G., and Caffee, A.E. Prescription writing to maximize patient safety. *Fam. Pract. Manag.*, **2002,** *9:*27–30.

Topol, E.J. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *N. Engl. J. Med.*, **2004,** *351:*1707–1709.

Zyczynski, T.M., and Coyne, K.S. Hypertension and current issues in compliance and patient outcomes. *Curr. Hypertens. Rep.*, **2000,** *2:*510–514.

APÉNDICE II

DISEÑO DE REGÍMENES POSOLÓGICOS, Y OPTIMACIÓN DE LOS MISMOS: DATOS FARMACOCINÉTICOS

Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen, Nina Isoherranen, Helen E. Smith

En este apéndice se resume información farmacocinética básica sobre medicamentos de uso clínico frecuente y que pasan hacia la circulación general después de administración por vía parenteral o no parenteral. No se incluyen compuestos diseñados de manera exclusiva para administración tópica, ni los que no se absorben mucho hacia la corriente sanguínea (p. ej., aplicaciones oftálmicas y algunas dérmicas) (*véanse* caps. 62 y 63). Los datos farmacocinéticos respecto a muchos medicamentos no incluidos en este apéndice pueden encontrarse en ediciones anteriores de este libro.

Un objetivo principal de este apéndice es presentar datos farmacocinéticos en un formato que proporcione al clínico las características esenciales de la biotransformación y eliminación del fármaco que constituyen la base del diseño del régimen posológico del medicamento. El cuadro A-II-1 contiene información cuantitativa acerca de la absorción, distribución y eliminación de fármacos, y los efectos de estados morbosos sobre estos procesos, así como información referente a la correlación de la eficacia y la toxicidad con las concentraciones del fármaco en sangre/plasma. En el capítulo 1 se describen los principios generales que fundamentan el diseño de la dosis y del intervalo de administración de sostén apropiados (y, cuando procede, la dosis de saturación) para el paciente promedio. En este apéndice se presenta su aplicación utilizando los datos del cuadro A-II-1 para la individualización de regímenes posológicos.

Para usar los datos presentados, es necesario entender los conceptos de depuración, y su aplicación a regímenes posológicos. También es necesario conocer los valores promedio de depuración, así como algunas medidas de la magnitud y de la cinética de la absorción de los fármacos y la distribución de los mismos. El texto que aparece a continuación define los ocho parámetros básicos que se listan en el material tabular para cada medicamento, así como factores clave que influyen sobre estos valores tanto en sujetos normales como en pacientes con enfermedades renales o hepáticas. Obviamente, sería más directo si hubiera consenso sobre un valor estándar para un parámetro farmacocinético determinado; en lugar de ello, los estimados en la literatura médica suelen variar en una gama amplia y sólo se ha llegado a un grupo de consensos de valores farmacocinéticos para un número limitado de fármacos.

En el cuadro A-II-1, un grupo único de valores para cada parámetro, y su variabilidad en una población pertinente, se ha seleccionado a partir de la literatura médica, con base en el juicio científico de los autores. La mayor parte de los datos se encuentra en forma del valor medio de una población de estudio ± 1 desviación estándar. Sin embargo, algunos datos se presentan como media y margen de valores (entre paréntesis) observados en la población de estudio, esto es, el valor más bajo y el más alto informados. En ocasiones, los datos se publican como una media geométrica con intervalo de confianza de 95%. Si se disponía de suficientes datos, se presenta entre paréntesis una gama de valores medios obtenidos de diferentes estudios de diseño semejante, algunas veces abajo de los datos del estudio primario. A veces, sólo se disponía en la literatura médica de un valor medio aislado para la población del estudio y se informa como tal. Por último, algunos fármacos pueden administrarse por vía intravenosa sin modificarse y por vía oral como un profármaco. Cuando se requiere información relevante sobre este último y la molécula activa, se incluyen ambos, mediante una abreviatura para indicar la especie que se midió, seguida de otra abreviatura entre paréntesis para señalar la especie que se dosificó (p. ej., G [V] indica un parámetro para ganciclovir después de la administración de valganciclovir).

Varios fármacos recién aprobados son en realidad el metabolito o estereoisómero activo de un medicamento que se encontraba previamente en el mercado. Por ejemplo, la desloratidina es el metabolito *O*-desmetilo de la loratidina y el esomperazol es el enantiómero S activo del omeprazol. En lugar de mostrar los dos fármacos en cuadros separados, sólo se incluye en la lista el medicamento más establecido o utilizado más a menudo, y en el mismo cuadro se presenta infor-

mación importante sobre su forma alternativa. Este método permitió incluir más fármacos en el apéndice, sin una confusión indebida. Las únicas excepciones son la prednisona y prednisolona, que se interconvierten en el cuerpo. También se adoptó esta práctica para incluir medicamentos basados en proteínas (p. ej., pegfilgrastim y darbepoyetina) que se modificaron para mejorar las propiedades farmacocinéticas de la molécula desarrollada originalmente.

A menos que se indique lo contrario en notas al pie, los datos informados en el cuadro son los cuantificados en adultos saludables. La dirección de cambio para estos valores en estados morbosos particulares se nota por debajo del valor promedio. Se proporciona una o más referencias para cada uno de los fármacos establecidos, típicamente un artículo o una revisión, reciente, acerca de su farmacocinética clínica, que puede servir entonces como una fuente para la gama más amplia de documentos para el lector interesado. En algunos casos, se confió en datos no publicados proporcionados por el patrocinador del medicamento en su etiqueta del empaque.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS TABULADOS

Cada uno de los ocho parámetros que se muestran en el cuadro A-II-1 se ha comentado en detalle en el capítulo 1. La exposición que sigue se enfoca en el formato en el cual se presentan los valores, así como en factores (fisiológicos o patológicos) que influyen sobre los parámetros.

Biodisponibilidad. La magnitud de ésta se expresa como un porcentaje de la dosis administrada. Este valor representa el porcentaje de la dosis aplicada que está disponible para la circulación general: la fracción de la dosis por vía oral que llega a la sangre arterial en una forma activa o de profármaco. La *disponibilidad fraccionaria (F)*, que aparece en otras partes de este apéndice, denota el mismo parámetro; este valor varía de 0 a 1. Se presentan en el cuadro las mediciones tanto de la *magnitud* de la disponibilidad como de la *tasa* de la misma (*véase* $T_{máx}$). La magnitud de la disponibilidad es necesaria para el diseño de un régimen posológico a fin de alcanzar una concentración sanguínea específica deseada. Se proporcionan los valores para múltiples vías de administración, cuando es apropiado y están disponibles. En la mayor parte de los casos, el valor tabulado representa una biodisponibilidad absoluta por vía oral que se ha cuantificado contra una dosis de referencia por vía intravenosa. Para los fármacos que no pueden administrarse por vía intravenosa, se presenta un estimado aproximado de la biodisponibilidad por vía oral con base en información secundaria (p. ej., excreción urinaria), o la columna se deja en blanco (lo que se denota por medio de un guión [—]). También aparecerá un guión cuando se administra un fármaco por vía parenteral únicamente.

Una biodisponibilidad baja puede resultar de una dosis mal formulada que no se desintegra o disuelve en los líquidos gastrointestinales, pérdida del fármaco por degradación en estos últimos, permeabilidad inadecuada de la mucosa, metabolismo de primer paso durante el tránsito a través del epitelio intestinal, transporte por expulsión activa del fármaco nuevamente hacia la luz y metabolismo hepático de primer paso o excreción biliar (*véase* cap. 1). En el caso de fármacos con extenso metabolismo de primer paso, la enfermedad del hígado puede causar incremento de la disponibilidad por vía oral porque la capacidad metabólica de dicho órgano disminuye, o porque aparecen cortocircuitos vasculares alrededor del hígado, o por ambas razones.

Excreción urinaria de fármaco sin cambios. El segundo parámetro en el cuadro A-II-1 es la cantidad de medicamento que se excreta a la postre sin cambios en la orina, lo que se expresa como un porcentaje de la dosis administrada. Los valores representan el porcentaje que se espera en un adulto joven saludable (depuración de creatinina de 100 ml/min o más). Cuando es posible, el valor listado es el que se cuantifica después de administración del fármaco por vía intravenosa rápida, para la cual se supone que la biodisponibilidad es de 100%. Si el medicamento se administra por vía oral, es posible que este parámetro se subestime debido a absorción incompleta de la dosis; esos valores se indican en una nota al pie. El parámetro obtenido después de administración por vía intravenosa tiene mayor utilidad, porque reflejará la contribución relativa de la eliminación renal a la depuración corporal total, independientemente de la biodisponibilidad.

La nefropatía es el factor primario que causa cambios de este parámetro. Esto es en especial verdadero cuando se dispone de vías de eliminación alternativas; así, a medida que disminuye la función renal, una fracción mayor de la dosis está disponible para eliminación por otras vías. Dado que la función de los riñones por lo general disminuye con la edad, el porcentaje de fármaco que se excreta sin cambios también disminuye con la edad cuando se dispone de vías de eliminación alternativas. Además, para diversos medicamentos ácidos y básicos con valores de pK_a dentro del límite del pH habitual de la orina, los cambios de este último afectarán la tasa de excreción urinaria o la magnitud de la misma (*véase* cap. 1).

Unión a proteínas plasmáticas. El valor tabulado es el porcentaje de fármaco en el plasma que está unido a proteínas plasmáticas a las concentraciones del medicamento que se alcanzan en clínica. Los valores casi siempre provienen de mediciones efectuadas *in vitro* (más que a partir de mediciones de unión a proteínas en el plasma *ex vivo*, obtenidas a partir de pacientes a quienes se ha administrado el fármaco). Cuando se presenta un valor medio aislado, significa que no hay un cambio evidente en el porcentaje unido en los límites de las concentraciones del medicamento en plasma que resultan de dosis clínicas usuales. En los casos en que se aborda la saturación de la unión a proteínas del plasma dentro de los límites terapéuticos de las concentraciones del fármaco en plasma, se proporciona una gama de los porcentajes unidos para las concentraciones mínima y máxima de los límites. En algunos fármacos, no hay acuerdo en la literatura médica sobre la extensión de la unión a proteínas del plasma; en estos casos, se proporcionan los límites de los valores publicados.

La unión a proteínas del plasma se afecta principalmente por estados patológicos, en especial enfermedades hepáticas, insuficiencia renal y afecciones inflamatorias, que alteran la concentración de la albúmina, la glucoproteína ácida α_1 y otras proteínas del plasma que unen fármacos. La uremia también altera la afinidad de unión de la albúmina por algunos medicamentos. Los cambios en la unión a proteínas del plasma inducidos por enfermedades pueden afectar el volumen de distribución, la depuración y la semivida de eliminación de un medicamento.

Depuración del plasma. En el cuadro A-II-1 se proporciona la depuración general total del fármaco del plasma o la sangre (*véanse* ecuaciones [1-5] y [1-6], cap. 1). La depuración varía en función de la talla corporal y, en consecuencia, se presenta con mayor frecuencia en el cuadro en unidades de $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ de peso corporal. En ocasiones puede ser más apropiada la normalización a medidas de talla corporal diferentes al peso, como la normalización con el área de superficie corporal en lactantes a fin de reflejar mejor el crecimiento y desarrollo del hígado y los riñones. Sin embargo, es fácil obtener el peso y su uso suele compensar cualquier pérdida pequeña de precisión cuando se estima la depuración, sobre todo en adultos. Las excepciones a esta regla son los fármacos contra el cáncer, para los cuales se utiliza de manera ordinaria normalización al área de superficie corporal. Cuando se requirió conversión de unidades, los autores utilizaron el peso corporal o el área de superficie corporal, individual o medio (cuando fue apropiado) a partir del estudio citado o, si esto no estuvo disponible, asumieron una masa corporal de 70 kg o un área de superficie corporal de 1.73 m^2 para adultos saludables.

En algunos casos, se proporcionan valores separados para depuración renal y no renal. Para algunos fármacos, en particular para los que se excretan de manera predominante sin cambios en la orina, se proporcionan ecuaciones que relacionan la depuración total o renal con la depuración de creatinina (también expresada como $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$). Para medicamentos que muestran cinética de saturación, se proporcionan K_m y $V_{máx}$ y representan, respectivamente, la concentración plasmática a la cual se alcanza 50% de la tasa máxima de eliminación (en unidades de masa/volumen) y la tasa máxima de eliminación (en unidades de $masa \cdot tiempo^{-1} \cdot kg^{-1}$ de peso corporal). La K_m debe ser en las mismas unidades que la concentración del fármaco en plasma (C_p).

La depuración intrínseca desde la sangre es la depuración máxima posible por el órgano que se encarga de la eliminación cuando el flujo sanguíneo (aporte) de medicamento no es limitante. Cuando se expresa en términos de fármaco no unido, la depuración intrínseca refleja la depuración desde el agua intracelular. La depuración intrínseca está tabulada para pocos fármacos. También se relaciona matemáticamente con la depuración bioquímica intrínseca [$V_{máx}/(K_m + C)$] determinada *in vitro*. Casi en todos los casos, se presentan en el cuadro A-II-1 las depuraciones basadas en datos de la concentración en plasma, porque con frecuencia el fármaco se analiza en muestras de plasma. Las pocas excepciones en que se presenta la depuración de la sangre se indican con una nota al pie. Pueden ser útiles las estimaciones de la depuración basadas en la concentración sanguínea cuando un medicamento se concentra en los eritrocitos.

A fin de que las depuraciones sean precisas, es necesario determinarlas después de la administración intravenosa del fármaco. Cuando sólo se dispone de datos no parenterales, se proporciona la relación *CL/F*; los valores compensados por la disponibilidad de la fracción *(F)* se indican en una nota al pie. Cuando un fármaco, o su isómero activo para compuestos racémicos, es un sustrato para un citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) o transportador de fármacos, se proporciona esta información en una nota al pie. Estos datos son cada vez más importantes para comprender la variabilidad farmacocinética debida a polimorfismos genéticos y predecir las interacciones entre fármacos de base metabólica. (Para una descripción más extensa de este tema, *véanse* los caps. 2, 3 y 4 e *Interacciones metabólicas de medicamentos* [Levy, R.H., *et al*., eds.] Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.)

Volumen de distribución. El volumen corporal total de distribución a estado estable (*volume of distribution at steady state*, V_{ss}) se proporciona en el cuadro A-II-1, y se expresa en unidades L/kg, o en unidades de L/m^2 para algunos fármacos contra cáncer. De nuevo, cuando se requirió conversión de unidades, los autores utilizaron pesos corporales medios o área de superficie corporal (cuando fue apropiado) a partir del estudio citado o, si esos datos no estuvieron disponibles, asumieron una masa corporal de 70 kg o un área de superficie corporal de 1.73 m^2 para adultos saludables.

Cuando no se disponía de estimados de V_{ss}, se proporcionaron valores de $V_{área}$. Esta última representa el volumen en una distribución equilibrada durante la fase terminal de eliminación (*véase* ecuación 1-12). Al contrario del V_{ss}, este término de volumen varía cuando la constante de tasa para la eliminación de fármaco cambia, aun cuando no se modifique el espacio de distribución. Dado que tal vez se desee saber si un estado morboso particular influye sobre la depuración o sobre la distribución del fármaco en los tejidos, es preferible definir el volumen en cuanto a V_{ss}, un parámetro que en teoría es independiente de cambios de la tasa de eliminación. En ocasiones, no se especificó en la referencia primaria el estado bajo el cual se obtuvo el volumen de distribución; ello se indica por la ausencia de un suscrito.

Como sucede para la depuración, el V_{ss} por lo general se define en el cuadro en cuanto a concentración en el plasma más que en la sangre. Además, si no se obtuvieron datos después de administración por vía intravenosa, en una nota al pie se pondrá en claro que el estimado de volumen aparente, V_{ss}/F, es compensado por la biodisponibilidad fraccionaria.

Semivida. La semivida ($t_{1/2}$) es el tiempo necesario para que la concentración plasmática decline hacia 50% cuando la eliminación es de primer orden. También rige la tasa de aproximación al estado estable, y el grado de acumulación de fármaco durante dosis múltiples o administración intravenosa lenta y continua. Por ejemplo, a un intervalo de ad-

ministración fijo, el paciente estará a 50% del estado estable después de una semivida, a 75% del estado estable luego de dos semividas, a 93.75% del estado estable después de cuatro semividas del fármaco, etcétera. La cuantificación de la semivida es sencilla cuando la eliminación del medicamento sigue un modelo monoexponencial (esto es, modelo de un compartimiento). Empero, para diversos fármacos, la concentración plasmática sigue un modelo multiexponencial de declinación con el tiempo. El valor medio que se lista en el cuadro A-II-1 corresponde a una tasa de eliminación efectiva que cubre la depuración de una fracción importante de la dosis absorbida, desde el organismo. En muchos casos, esta semivida se refiere a la tasa de eliminación en la fase exponencial terminal. Aun así, para diversos medicamentos, quizá se observe una semivida más prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas cuando se utilizan técnicas de valoración en extremo sensibles. Si este componente explica 10% o menos del área total bajo la curva (*area under the curve*, AUC) de concentración plasmática-tiempo, las predicciones de acumulación de fármaco en el plasma durante administración continua o repetitiva serán erróneas hacia no más de 10% si se ignora esta semivida más prolongada. El médico debe conocer la semivida que predecirá mejor la acumulación en el paciente. Esa será la semivida apropiada para usar a fin de estimar la constante de tasa para incorporarla en las ecuaciones (1-19) a (1-21) (*véase* cap. 1) para predecir el tiempo hasta el estado estable. Es esta semivida de dosis múltiple o de acumulación la que se proporciona en el cuadro A-II-1.

La semivida por lo general es independiente del tamaño corporal porque depende de la proporción de dos parámetros, depuración y volumen de distribución, cada uno de los cuales es proporcional al tamaño corporal. Asimismo, cabe señalar que la semivida se obtiene de preferencia de estudios intravenosos, si es factible, porque la semivida de declinación de la concentración del fármaco en plasma después de una dosis oral puede influirse por absorción prolongada, como en los casos en que se administran presentaciones de liberación lenta. Si se deriva la semivida de una dosis oral, se indicará en una nota al pie en el cuadro A-II-1.

Tiempo que transcurre hasta que se alcanza la concentración máxima. Dado que los conceptos de depuración se utilizan más a menudo en el diseño de regímenes posológicos múltiples, la magnitud de la disponibilidad, más que la tasa de la misma, es más crítica para estimar la concentración de estado estable promedio de fármaco en el organismo. Sin embargo, en algunas circunstancias, el grado de fluctuación entre concentraciones máximas y mínimas, y como resultado del perfil de eficacia y de efectos secundarios del medicamento, puede estar muy influido por la regulación de la tasa de absorción del fármaco, como el uso de presentaciones de liberación prolongada. Las presentaciones de liberación controlada a menudo permiten una reducción de la frecuencia de administración desde tres o cuatro veces al día hasta una o dos. También hay fármacos que se administran como dosis única para el alivio del dolor entre dosis, o para inducir sueño, para lo cual la tasa de absorción del medicamento es un determinante crítico del inicio de su efecto. Así, en el cuadro A-II-1 se ha incluido información acerca del tiempo promedio esperado para alcanzar concentración plasmática o sanguínea máxima, y el grado de variabilidad interindividual de ese parámetro.

El tiempo necesario para lograr una concentración máxima ($T_{máx}$) depende del índice de absorción del medicamento a la sangre en el sitio de administración y de la tasa de eliminación. A partir de los principios del equilibrio de masa, $T_{máx}$ ocurre cuando el ritmo de absorción es igual al de eliminación del compartimiento de referencia. Antes de este tiempo, el índice de absorción excede al de eliminación y aumenta la concentración del medicamento en plasma. Una vez que se llega al máximo, la tasa de eliminación excede a la de absorción y, en cierto punto, define la fase terminal de eliminación del perfil de tiempo de concentración.

La tasa de absorción del medicamento después de la administración oral dependerá de la presentación y las propiedades fisicoquímicas del fármaco, su permeabilidad a través de la barrera mucosa y el flujo sanguíneo de las vellosidades intestinales. Para una dosis por vía oral, puede haber algo de absorción con mucha rapidez dentro de la cavidad bucal, el esófago y el estómago, o es posible que la absorción se retrase hasta que el fármaco llega al intestino delgado, o hasta que el pH local en el intestino permite la desintegración de la presentación de la dosis. En el caso más extremo, la tasa de absorción puede controlarse lo suficiente por medio de la presentación de medicamento como para permitir administración prolongada a medida que la forma farmacéutica pasa por todo el tubo digestivo. En algunos casos, la eliminación terminal del fármaco desde el organismo después de una concentración máxima refleja la tasa de absorción, y no de eliminación, más lenta.

Cuando se dispone en el comercio de más de un tipo de presentación de un medicamento, se proporciona la información sobre absorción tanto para las presentaciones de liberación inmediata como las de liberación prolongada. Un hecho que no sorprende es que la presencia de alimento en el tubo digestivo puede alterar tanto la tasa como el grado de disponibilidad del fármaco. Cuando el consumo de alimento cerca de la hora de administración del medicamento tiene un efecto importante en la biodisponibilidad del mismo se indica con una nota de pie.

Concentración máxima. No hay acuerdo general acerca de la mejor manera para describir el vínculo entre la concentración plasmática del fármaco y el efecto de este último. Hay muchas clases de datos en la literatura médica, y es difícil el uso de un parámetro de efecto único o concentración eficaz. Esto es en particular verdadero para antimicrobianos, dado que la concentración eficaz depende de la identidad del microorganismo que está produciendo la infección. También tiene importancia reconocer que las relaciones entre concentración y efecto se obtienen con mayor facilidad a estado estable o durante la fase logarítmica lineal terminal de la curva de concentración-tiempo, cuando se espera que la o las con-

centraciones del fármaco en el o los sitios de acción corran parejas con la o las que se observan en el plasma. De este modo, cuando se intenta correlacionar una concentración sanguínea o plasmática con el efecto, es necesario tomar en cuenta el aspecto temporal de la distribución del medicamento hacia su sitio de acción.

A pesar de estas limitaciones, es posible definir las concentraciones eficaces o tóxicas para algunos de los fármacos en uso clínico actual. Sin embargo, al revisar la lista de medicamentos aprobados en el transcurso de los últimos cinco años, es raro encontrar una declaración de una *concentración eficaz*, incluso en la información que colocan los fabricantes en el empaque. Así, es necesario inferir las concentraciones eficaces a partir de perfiles de concentración-tiempo luego de regímenes *posológicos eficaces*. Para un régimen posológico determinado, una concentración en sangre o plasma en estado estable promediada con el tiempo (es decir, $\bar{C}_{ss}$ *[steady-state]* estimada dividiendo el *AUC* media por la duración del intervalo de administración) y la variabilidad interindividual relacionada podría ser un parámetro por informar apropiado; sin embargo, con frecuencia no se dispone de esos datos. Asimismo, C_{ss} no considera el inicio y compensación del efecto durante la fluctuación de la concentración del fármaco en plasma en un intervalo de administración. En algunos casos, la eficacia del medicamento puede relacionarse más de cerca con la concentración máxima que con el valor promedio o mínimo, y las diferencias en la concentración máxima para poblaciones especiales (p. ej., edad avanzada) se vinculan en ocasiones con una incidencia mayor de toxicidad farmacológica.

Por razones prácticas, en el cuadro A-II-1 se presenta el parámetro que se publica más a menudo, $C_{máx}$ (concentración máxima), en lugar de las concentraciones eficaces o tóxicas. Ello proporciona una información más congruente sobre la exposición al medicamento a partir de lo cual es posible suponer, si es apropiado, concentraciones sanguíneas eficaces o tóxicas. Si bien el valor informado es el más alto que podría encontrarse en un intervalo de administración determinado, puede relacionarse la $C_{máx}$ con la concentración mínima ($C_{mín}$) a través de predicciones matemáticas apropiadas (*véase* ecuación 1-21). Dado que las concentraciones máximas varían con la dosis, los autores han intentado presentar las concentraciones observadas con un régimen posológico habitual que se reconoce que es eficaz en la mayoría de los pacientes. Cuando se utiliza una tasa de dosis más alta o más baja, la concentración máxima esperada puede ajustarse al asumir linealidad farmacocinética, a menos que se indique cinética no lineal. En algunos casos, sólo se dispone de datos limitados respecto a dosis múltiple, de modo que se presentan las concentraciones máximas luego de administrar una dosis única. Cuando se dispone de información específica respecto a un margen terapéutico eficaz de concentraciones, o en cuanto a concentraciones en las cuales hay toxicidad, se ha incorporado una nota al pie. Para fármacos individuales, se refiere asimismo al lector al índice para destacar las páginas en que se proporciona información más detallada.

Tiene importancia reconocer que ocurrirán diferencias importantes de la $C_{máx}$ cuando se comparan regímenes posológicos diarios similares para un producto de liberación inmediata y de liberación prolongada. De hecho, el producto de liberación prolongada a veces se administra a fin de reducir fluctuaciones de máximo a mínimo durante el intervalo de administración, y para minimizar oscilaciones entre concentraciones del fármaco en potencia tóxicas o ineficaces. De nuevo, los autores han informado la $C_{máx}$ para presentaciones de liberación inmediata y de liberación prolongada, cuando están disponibles. Además de las concentraciones del medicamento original, los autores han intentado incluir información acerca de cualquier metabolito activo que circule a una concentración que contribuirá al efecto farmacológico general, en particular los metabolitos activos que se acumulan con dosis múltiples. Asimismo, para fármacos quirales cuyos estereoisómeros difieren en su actividad farmacológica y características de depuración, se presenta información sobre la farmacocinética de los enantiómeros individuales o el enantiómero activo que contribuye principalmente a la eficacia del medicamento.

Aunque se informan las concentraciones totales de fármaco o metabolito, tiene importancia reconocer que la concentración de *medicamento no unido* determina el grado de efecto farmacológico. En consecuencia, puede esperarse que los cambios de la unión a proteína debidos a enfermedad susciten cambios de la concentración plasmática total relacionada con efectos deseados o no deseados. Sin embargo, este no siempre es el caso, dado que un aumento de la fracción libre incrementará la depuración aparente de un fármaco administrado por vía oral, y de un medicamento de extracción baja administrado por vía intravenosa. En esas circunstancias, la concentración plasmática media de fármaco no unido a estado estable no se modificará con la unión reducida o aumentada a proteínas plasmáticas, a pesar de un cambio importante de la concentración total media del fármaco.

ALTERACIONES DE PARÁMETROS EN PACIENTES INDIVIDUALES

La dosis para un paciente individual debe ajustarse según la recomendación que el fabricante coloca en el empaque, cuando está disponible. Esta información por lo general está disponible cuando la enfermedad, edad o ascendencia étnica tiene impacto importante sobre la biotransformación y eliminación del fármaco, en particular para medicamentos que se han introducido en el transcurso de los últimos 10 años. Aun así, en algunos casos puede esperarse una diferencia importante de la biotransformación y eliminación de fármaco en comparación con el adulto “promedio”, pero quizá no se requiera ajuste de la dosis debido a un índice terapéutico lo suficiente amplio. En otras situaciones, tal vez sea necesario ajustar la dosis, pero no se dispone de información específica. En estas circunstancias, es posible obtener un estimado

del régimen posológico apropiado con base en los principios farmacocinéticos descritos en el capítulo 1.

A menos que se especifique lo contrario, los valores que aparecen en el cuadro A-II-1 representan valores medios para poblaciones de adultos normales; tal vez sea necesario modificarlos para calcular regímenes posológicos para pacientes individuales. La fracción disponible *(F)* y la depuración (*clearance*, CL) también deben estimarse para calcular una dosis de sostén necesaria para alcanzar una concentración de estado estable promedio deseada. Para calcular la dosis de saturación, es necesario conocer el volumen de distribución. La semivida estimada se utiliza para identificar un intervalo de administración que proporcione una fluctuación de máximo a mínimo aceptable. Los valores informados en el cuadro y los ajustes sólo se aplican a adultos; las excepciones se indican en notas al pie. Aunque los valores a veces pueden aplicarse a niños que pesan más de alrededor de 30 kg (después de ajuste apropiado para tamaño; *véase* más adelante en este apéndice), es mejor consultar un tratado de pediatría u otras fuentes para sostener recomendaciones definitivas.

Para cada fármaco, se indican los cambios en los parámetros originados por ciertos estados patológicos dentro de ocho columnas del cuadro. En todos los casos, se indica la dirección cualitativa de los cambios, como "↓ LD", que indica una disminución importante del parámetro en un paciente con afección hepática *(liver disease)*. Para una información cuantitativa más definitiva sobre recomendaciones para ajustar dosis, deben consultarse la literatura médica apropiada y la etiqueta del empaque.

Unión a proteínas plasmáticas. Los fármacos más ácidos que se encuentran extensamente unidos a proteínas plasmáticas están unidos a albúmina. Los fármacos lipófilos básicos, como el propranolol, a menudo se unen a otras proteínas plasmáticas (p. ej., glucoproteína ácida α_1 y lipoproteínas). El grado de fijación del fármaco a proteínas diferirá en estados fisiopatológicos que producen cambios de las concentraciones de proteínas plasmáticas. Los efectos farmacocinéticos importantes por un cambio en la unión a proteínas del plasma se indicarán en depuración o volumen de depuración.

Depuración. Para fármacos que se eliminan en parte o de modo predominante por medio de excreción renal, la depuración plasmática cambia según la función renal de un paciente individual. Esto exige ajuste de la dosis que depende de la fracción de función renal normal restante, y de la fracción de fármaco que en circunstancias normales se excreta sin cambios en la orina. Esta última cantidad aparece en el cuadro; la primera puede estimarse como la proporción de la depuración de creatinina (*creatinine clearance*, CL_{cr}) del paciente hasta un valor normal "redondeado" (100 ml/min/70 kg de peso corporal). Cuando no se ha medido la depuración de creatinina urinaria, puede estimarse a partir de la concentración sérica de creatinina (C_{cr}). En varones:

$$CL_{cr}\ (\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}) = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \cdot [\text{peso (kg)}]}{72 \cdot [CL_{cr}(\text{mg}/100\ \text{ml})]} \quad \text{(A-1)}$$

Para mujeres, el estimado de CL_{cr} mediante la ecuación anterior debe multiplicarse por 0.85 a fin de que refleje su masa muscular de menor tamaño. La fracción de función renal (rfx_{pt}) normal se estima a partir de la ecuación que sigue:

$$rfx_{pt} = \frac{CL_{cr;\ pt}}{100\ \text{ml} \cdot \text{min}^{-1}} \quad \text{(A-2)}$$

Rara vez se requiere una medida más precisa de rfx_{pt} porque, tomando en cuenta el grado considerable de variación entre los individuos en la depuración no renal, el ajuste de la depuración es una aproximación. En la ecuación siguiente para ajustar la depuración se utilizan las cantidades comentadas:

$$rf_{pt} = 1 - [fe_{nl} \cdot (1 - rfx_{pt})] \quad \text{(A-3)}$$

donde fe_{nl} es la fracción de fármaco general excretada sin cambios en individuos normales (*véase* cuadro A-II-1). El factor renal (rf_{pt}) es el valor que, cuando se multiplica por la depuración total normal (CL_{nl}) a partir del cuadro, proporciona la depuración total del fármaco ajustada para la alteración de la función renal.

Ejemplo. La depuración de vancomicina en un paciente con función renal disminuida (depuración de creatinina = 25 ml/min/70 kg) puede estimarse como sigue:

$$rfx_{pt} = \frac{25\ \text{ml/min}}{100\ \text{ml/min}} = 0.25$$
$$fe_{nl} = 0.79\ (\textit{véase}\ \text{el listado para vancomicina})$$
$$rf_{pt} = 1 - [0.79 \cdot (1 - 0.25)] = 0.41$$
$$CL_{pt} = (1.4\ \text{ml/min/kg}) \cdot 0.41$$
$$= 0.57\ \text{ml/min/kg}$$

Es importante que ese ajuste de la depuración sólo debe considerarse un paso inicial en la optimación del régimen posológico; dependiendo de la respuesta del paciente al fármaco, quizá se requiera más individualización.

De manera ordinaria, la depuración se ajusta para que el tamaño del paciente refleje una diferencia de la masa del órgano eliminado. Para fármacos que se administran por vía oral, la aplicabilidad de ese tipo de ajuste puede quedar limitada por las potencias de dosis disponibles de presentaciones comerciales. En algunos casos, pueden dividirse las tabletas ranuradas o se utilizan cortadores comerciales de tabletas a fin de incrementar los límites de las potencias de dosis disponibles. Sin embargo, esta práctica sólo debe seguirse con la recomendación del fabricante del fármaco, porque puede alterar la biodisponibilidad de algunos productos.

Con la excepción de ciertos oncolíticos, los datos que se presentan en el cuadro están normalizados para el peso. Así, la variabilidad interindividual de la depuración normalizada para peso refleja una variación de la depuración metabólica intrínseca o de transporte, y no el tamaño del órgano. Ade-

más, estas diferencias pueden atribuirse a expresión/función variable de enzimas o transportadores metabólicos. Sin embargo, tiene importancia reconocer que la masa hepática, y el contenido total de enzima/transportador puede no aumentar o disminuir en proporción con el peso en individuos obesos o desnutridos. Los métodos alternativos, como la normalización para el área de superficie corporal o el uso de nomogramas específicos, serán más apropiados. Por ejemplo, muchos de los fármacos que se utilizan para tratar cáncer se dosifican según el área de superficie corporal (*véase* cap. 51). En la tabulación, si en la literatura médica se informó la dosis por área de superficie corporal, los autores optaron por presentar los datos en la misma unidad. Cuando los datos sobre depuración citados no estuvieron normalizados, pero en la mayor parte de la literatura médica se utilizó el área de superficie corporal, los autores siguieron la práctica de utilizar valores individuales de áreas de superficie corporal o un estándar de 1.73 m^2 para un adulto saludable.

Volumen de distribución. Debe ajustarse para los factores modificantes que se indican en el cuadro A-II-1, así como para el tamaño corporal. De nuevo, los datos en el cuadro están normalizados más a menudo para el peso. Al contrario de la depuración, el volumen de distribución de un individuo es con mayor frecuencia proporcional al peso en sí. De cualquier modo, el hecho de si esto se aplica o no a un fármaco específico depende de los sitios reales de distribución de este último; no se aplica una regla absoluta.

En general no es posible decidir si debe ajustarse o no el volumen de distribución para cambios en la unión a proteínas del plasma; la decisión depende críticamente de que los factores que alteran la unión a proteínas del plasma modifiquen o no la unión a proteínas de los tejidos. En el cuadro se indican cambios cualitativos en el volumen de distribución, cuando ocurren.

Semivida. Puede estimarse a partir de los valores ajustados de depuración (CL_{pt}) y volumen de distribución para el paciente (V_{pt}):

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_{pt}}{CL_{pt}} \qquad \text{(A-4)}$$

Dado que la semivida ha sido el parámetro que se mide y se informa con mayor frecuencia en la literatura médica, en el cuadro casi siempre se proporcionan cambios cualitativos para este parámetro.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS

Al utilizar los parámetros para el paciente individual, calculados como se describió, pueden elegirse regímenes posológicos iniciales. La dosis de sostén puede calcularse con la ecuación (1-18) del capítulo 1, y los valores estimados para *CL* y *F* para el paciente individual. La concentración deseada puede tener que ajustarse para cambios de la unión a proteínas en el paciente, como se describió. La dosis de saturación puede calcularse al utilizar la ecuación (1-22) del capítulo 1, y los parámetros estimados para V_{ss} y *F*. Puede elegirse un intervalo de administración particular; las concentraciones de estado estable máximas y mínimas pueden calcularse al utilizar las ecuaciones (1-20) y (1-19) o (1-21) del capítulo 1, y éstas pueden compararse con las concentraciones eficaz y tóxica conocidas para el fármaco. Al igual que con la concentración deseada, quizá sea necesario ajustar estos valores para cambios de la magnitud de unión a proteína. El uso de las ecuaciones (1-19) y (1-20) también exige estimados de los valores para *F*, V_{ss} y *K* ($K = 0.693/t_{1/2}$) para el paciente individual.

Obsérvese que estos ajustes de los parámetros farmacocinéticos para un paciente individual se sugieren para la elección racional del régimen posológico inicial. Como se indica en el capítulo 1, la medición de estado estable de las concentraciones del fármaco en el paciente puede usarse entonces como una guía para ajustar más el régimen posológico. Sin embargo, la optimación de un régimen para un paciente individual dependerá por último de la respuesta clínica producida por el fármaco.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
ACETAMINOFÉN[a] (cap. 26)							
88 ± 15 ↔Niños	3 ± 1 ↔Neo, niños	<20	5.0 ± 1.4[b] ↓Hep[c] ↔Anc, niños ↑Obes, HTh, Emb	0.95 ± 0.12[b] ↔Anc, Hep[c] LTh, HTh, niños	2.0 ± 0.4 ↔RD, Obes, niños ↑Neo, Hep[c] ↓HTh, Emb	0.33-1.4[d]	20 µg/ml[e]
[a]Los valores informados son para dosis de menos de 2 g; el fármaco muestra cinética dependiente de la concentración por arriba de esta dosis. [b]Suponiendo un peso corporal de 70 kg; límite informado, 65 a 72 kg. [c]Daño hepático inducido por acetaminofén o hepatitis vírica aguda. [d]La tasa de absorción, pero no la magnitud de esta última, depende del vaciamiento gástrico; por ende, se lentifica después de las comidas, así como en algunos estados morbosos y con el cotratamiento con fármacos que producen gastroparesia. [e]Concentración media después de una dosis de 20 mg/kg por vía oral. La toxicidad hepática se relaciona con concentraciones >300 µg/ml a las 4 h después de una sobredosis.				*Referencia:* Forrest, J.A., Clements, J.A., and Prescott, L.F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin. Pharmacokinet.*, **1982,** *7*:93-107.			
ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO[a] (caps. 26 y 54)							
68 ± 3 ↔Anc, Cirr	1.4 ± 1.2	49 ↓RD	9.3 ± 1.1 ↔Anc, Cirr	0.15 ± 0.03	0.25 ± 0.03 ↔Hep	0.39 ± 0.21[b]	24 ± 4 µg/ml[b]
[a]Los valores proporcionados son para fármaco original sin cambios. El ácido acetilsalicílico se convierte en ácido salicílico durante la absorción y después de la misma (la *CL* y $t_{1/2}$ del salicilato son dependientes de la dosis; la semivida varía de 2.4 h luego de una dosis de 300 mg, hasta 19 h cuando hay intoxicación). [b]Después de administrar una dosis única de 1.2 g por vía oral en adultos.				*Referencia:* Roberts, M.S., Rumble, R.H., Wanwimolruk, S., Thomas, D., and Brooks, P.M. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in elderly subjects and in patients with alcoholic liver disease. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, **1983,** *25*:253-261.			
ACICLOVIR (cap. 49)							
15-30[a]	75 ± 10	15 ± 4	$CL = 3.37CL_{cr} + 0.41$ ↓Neo ↔Niños	0.69 ± 0.19 ↓Neo ↔RD	2.4 ± 0.7 ↑RD, Neo ↔Niños	1.5-2[b]	3.5-5.4 µM[b]
[a]Disminuye con la dosis cada vez mayor. [b]Límite de concentraciones de estado estable después de una dosis de 400 mg por vía oral, administrados cada 4 h hasta alcanzar el estado estable.				*Referencia:* Laskin, O.L. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. *Clin. Pharmacokinet.*, **1983,** *8*:187-201.			

ADALIMUMAB[a] (cap. 52)

—[b]	—	—	0.0026 ± 0.0005	0.082 ± 0.014	389 ± 71	131 ± 56[c]	4.7 ± 1.6 μg/ml[c]

[a]Datos de pacientes con artritis reumatoide. No hay diferencias importantes por género. [b]Para uso parenteral únicamente; la biodisponibilidad media después de la administración SC es de 64%. [c]Después de una dosis única SC de 40 mg.

Referencia: Physicians' Desk Reference, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 470. Weisman, M.H., Moreland, L.W., *et al.* Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin. Ther.*, **2003,** *25*:1700-1721.

ALBENDAZOL[a] (cap. 41)

—[b] ↑Alimentos	<1	70	10.5-30.7[c]	—	8 (6-15)[d]	2-4[e]	0.50-1.8 μg/ml[e]

[a]El albendazol por vía oral sufre metabolismo de primer paso rápido y esencialmente completo en sulfóxido de albendazol (*albendazole sulfoxide*, ALBSO), que es activo farmacológicamente. Se informan los datos farmacocinéticos de ALBSO en varones y mujeres adultos. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de ALBSO, pero aumenta con las comidas abundantes en grasa. [c]*CL/F* después de una dosis oral dos veces al día hasta alcanzar el estado estable. Al parecer, el tratamiento prolongado con albendazol induce el metabolismo de ALBSO. [d]La semivida publicada más corta en niños con neurocisticercosis, comparados con adultos; quizá se necesiten dosis más frecuentes (tres veces al día) en niños, en lugar de dos veces al día como en adultos. [e]Luego de una dosis oral de 7.5 mg/kg dos veces al día por ocho días en adultos.

Referencia: Marques, M.P., Takayanagui, O.M., Bonato, P.S., Santos, S.R., and Lanchote, V.L. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality,* **1999,** *11*:218-223. *Physicians' Desk Reference,* 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 1422. Sanchez, M., Suastegui, R., Gonzalez-Esquivel, D., Sotelo, J., and Jung, H. Pharmacokinetic comparison of two albendazole dosage regimens in patients with neurocysticercosis. *Clin. Neuropharmacol.*, **1993,** *16*:77-82. Sotelo, J., and Jung, H. Pharmacokinetics optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34*:503-515.

ALBUTEROL[a] (caps. 10 y 27)

PO, *R:* 30 ± 7 PO, *S:* 71 ± 9 IH, *R:* 25 IH, *S:* 47	*R:* 46 ± 8 *S:* 55 ± 11	*R/S:* 7 ± 1	*R:* 10.3 ± 3.0 *S:* 6.5 ± 2.0 ↓RD[b]	*R:* 2.00 ± 0.70 *S:* l.77 ± 0.69 ↓RD[b]	*R:* 2.00 ± 0.49 *S:* 2.85 ± 0.85	*R:* 1.5[c] *S:* 2.0[c]	*R:* 3.6 (1.9-5.9) ng/ml[c] *S:* 11.4 (7.1-16.2) ng/ml[c]

[a]Datos provenientes de sujetos saludables para enantiómeros *R* y *S.* No hay diferencias importantes dependientes del género. No hay diferencias cinéticas en asmáticos. La actividad adrenérgica *β* reside de manera primaria en el enantiómero *R.* PO, por vía oral; IH, inhalación. La dosis por vía oral sufre sulfatación extensa de primer paso en la mucosa intestinal. [b]*CL/F* reducida, deterioro renal moderado. [c]Mediana (límite) después de una dosis única de 4 mg por vía oral de albuterol racémico *(R/S).*

Referencia: Boulton, D.W, and Fawcett, J.P. Enantioselective disposition of albuterol in humans. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, **1996,** *14*:115-138. Mohamed, M.H., Lima, J.J., Eberle, L.V, Self, T.H., and Johnson, J.A. Effects of gender and race on albuterol pharmacokinetics. *Pharmacotherapy,* **1999,** *19*:157-161.

Clave: A menos que se indique de otro modo mediante un pie de cuadro específico, los datos se presentan para la población bajo estudio como un valor medio ± 1 desviación estándar, una media y límite (más bajo al más alto entre paréntesis) de los valores, un límite de los valores más bajos a más altos, o un valor medio único. ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*). ADH, deshidrogenasa de alcohol *(alcohol dehydrogenase);* Alb, hipoalbuminemia; Anc, ancianos; AVH, hepatitis vírica aguda *(acute viral hepatitis);* $C_{máx}$, concentración máxima; CAD, arteriopatía coronaria *(coronary artery disease);* Celíac, enfermedad celíaca; CF, fibrosis quística *(cystic fibrosis);* CHF, insuficiencia cardíaca congestiva *(congestive heart failure);* Cirr, cirrosis hepática; COPD, neumopatía obstructiva crónica *(chronic obstructive pulmonary disease);* CP, cardiopatía de origen pulmonar *(cor pulmonale);* CPBS, cirugía de derivación cardiopulmonar *(cardiopulmonary bypass surgery);* CRI, insuficiencia respiratoria crónica *(chronic respiratory insufficiency);* Crohn, enfermedad de Crohn; Cush, síndrome de Cushing; CYP, citocromo P450 *(cytochrome P450);* Emb, embarazadas; Fem, mujeres *(female);* Fib aur, fibrilación auricular; Hep, hepatitis; HL, hiperlipoproteinemia; HTh, hipertiroidismo *(hyperthyroid);* IM, por vía intramuscular; Inflam, inflamación; IV, por vía intravenosa; LD, enfermedad hepática *(liver disease);* LTh, hipotiroidismo *(hypothyroid);* MAO, monoaminooxidasa; MI, infarto de miocardio *(myocardial infarction);* NAT, *N*-acetiltransferasa; Neo, neonatos (recién nacidos); Neu, neumonía; NIDDM, diabetes no dependiente de insulina *(non-insulin-dependent diabetes mellitus);* NS, síndrome nefrótico *(nephrotic syndrome);* Obes, pacientes obesos; PO, por vía oral; Prem, prematuros; Quem, pacientes con quemaduras; RA, artritis reumatoide *(rheumatoid arthritis);* RD, enfermedad renal *(renal disease)* (incluso uremia); SC, por vía subcutánea; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; ST, sulfotransferasa; $T_{máx}$, tiempo máximo; Tab, tabaquismo; Taq, taquicardia ventricular; UGT, glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina (*uridine diphosphate,* UDP); Úlcer, pacientes con úlcera; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Otras abreviaturas se definen en la sección de texto de este apéndice, así como en las notas al pie de cada medicamento.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
ALENDRONATO[a] (cap. 61)							
<0.7[b] ↓Alimentos	44.9 ± 9.3	78	1.11 (1.00-1.22)[c] ↔RD[e]	0.44 (0.34-0.55)[c]	~1.0[d]	IV: 2[f]	IV: ~275 ng/ml[f] Oral: <5-8.4 ng/ml[f]
[a]Datos provenientes de mujeres posmenopáusicas saludables. [b]Con base en la recuperación urinaria; reducido cuando se toma <1 h antes y hasta 2 h después de una comida. [c]Los valores de *CL* y V_{ss} representan la media y el CI de 90%. [d]La $t_{1/2}$ para la liberación desde los huesos es de casi 11.9 años. [e]Deterioro renal leve a moderado. [f]Después de una administración IV lenta única de 10 mg en el transcurso de 2 h, y una dosis de 10 mg por vía oral al día por más de tres años.				*Referencias:* Cocquyt, V., Kline, W.F., *et al.* Pharmacokinetics of intravenous alendronate. *J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *39*:385-393. Porras, A.G., Holland, S.D., and Gertz, B.J. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:315-328.			
ALFENTANILO (caps. 13 y 21)							
—	<1	92 ± 2 ↓Cirr	6.7 ± 2.4[a] ↓Anc, Cirr ↔CPBS	0.8 ± 0.3 ↔Anc ↑CPBS ↓Cirr	1.6 ± 0.2 ↑Anc, Cirr, CPBS	—	100-200 ng/ml[b] 310-340 ng/ml[c]
[a]Se depura desde el punto de vista metabólico por medio de la CYP3A. [b]Proporciona anestesia adecuada para intervención quirúrgica superficial. [c]Ofrece anestesia adecuada para intervención quirúrgica abdominal.				*Referencia:* Bodenham, A., and Park, G.R. Alfentanil infusions in patients requiring intensive care. *Clin. Pharmacokinet.*, **1988,** *15*:216-226.			
ALOPURINOL[a] (caps. 26 y 51)							
53 ± 13	12	—	9.9 ± 2.4[b] RD, Anc[b]	0.87 ± 0.13	A: 1.2 ± 0.3 O: 24 ± 4.5	A: 1.7 ± 1.0[c] O: 4.1 ± 1.4[c]	A: 1.4 ± 0.5 µg/ml[c] O: 6.4 ± 0.8 µg/ml[c]
[a]Datos provenientes de varones y mujeres saludables. El alopurinol (A) se metaboliza con rapidez hacia el oxipurinol (O) que tiene actividad farmacológica. [b]*AUC* oxipurinol aumentado durante deterioro renal y en ancianos. [c]Después de una dosis única de 300 mg por vía oral.				*Referencias: Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co. Montvale, NJ, **2000,** p. 1976. Turnheim, K., Krivanek, P., and Oberbauer, R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *48*:501-509.			
ALPRAZOLAM (cap. 17)							
88 ± 16	20	71 ± 3 ↑Cirr ↔Obes, Anc	0.74 ± 0.14[a] ↓Obes, Cirr, Anc[b] ↔RD	0.72 ± 0.12 ↔Obes, Cirr Anc	12 ± 2 ↑Obes, Cirr, Anc[b] ↔RD	1.5 (0.5-3.0)[c]	21 (15-32) ng/ml[c]
[a]Depurado desde el punto de vista metabólico por medio de la CYP3A y otros componentes del citocromo P450. [b]Datos provenientes únicamente de varones. [c]Media (límite) a partir de 19 estudios después de administración de una dosis única de 1 g por vía oral en adultos.				*Referencia:* Greenblatt D.J., and Wright, C.E. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:453-471.			
ALTEPLASA (t-PA) (cap. 54)							
—	Baja	—	10 ± 4	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.04[a]	—	973 ± 133 ng/ml[b]

[a]La semivida inicial es dominante; la semivida terminal es de 0.43 ± 0.17 h. [b]Después de una dosis única de 50 mg IV de t-PA administrada en el transcurso de 30 min en adultos saludables.

Referencia: Seifried, E., Tanswell, P, Rijken, D.C., *et al.* Pharmacokinetics of antigen and activity of recombinant tissue-type plasminogen activator after infusion in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, **1988,** *38*:418-422.

AMIKACINA (caps. 45 y 47)

—	98	4 ± 8[a]	1.3 ± 0.6 $CL = 0.6CL_{cr} + 0.14$ ↓Obes ↑CF	0.27 ± 0.06 ↔Anc, niños CF ↓Obes ↑Neo	2.3 ± 0.4 ↑RD ↔Obes ↓Quem, niños, CF	—	26 ± 4 µg/ml[b]

[a]A una concentración sérica de 15 µg/ml. [b]Después de una administración IV lenta, durante 1 h, de una dosis de 6.3 ± 1.4 mg/kg, tres veces al día hasta alcanzar estado estable en pacientes sin enfermedad renal.

Referencia: Bauer, L.A., and Blouin, R.A. Influence of age on amikacin pharmacokinetics in patients without renal disease. Comparison with gentamicin and tobramycin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1983,** *24*:639-642.

AMIODARONA[a] (cap. 34)

46 ± 22	0	99.98 ± 0.01	1.9 ± 0.4[b] ↔Anc, Fem, CHF, RD	66 ± 44	25 ± 12 días[c] ↔Anc, Fem, RD	2-10[d]	1.5-2.4 µg/ml[d]

[a]Se observan concentraciones plasmáticas importantes de un metabolito desetil activo (proporción de fármaco/metabolito alrededor de 1); $t_{1/2}$ para el metabolito, 61 días. [b]Metabolizado por la CYP3A. [c]Se nota semivida más prolongada en pacientes (53 ± 24 días); todas las semividas informadas quizá sean subestimaciones debido a duración insuficiente del muestreo. [d]Después de una dosis de 400 mg/día por vía oral hasta alcanzar el estado estable en pacientes adultos.

Referencia: Gill, J., Heel, R.C., and Fitton, A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs*, **1992,** *43*:69-110.

AMITRIPTILINA[a] (cap. 17)

48 ± 11 ↔Anc	<2	94.8 ± 0.8 ↔Anc ↑HL	11.5 ± 3.4[b] ↔Anc, Tab	15 ± 3[b] ↑Anc	21 ± 5 ↑Anc	3.6 ± 1.4[c]	64 ± 35 ng/ml[c]

[a]El metabolito activo es la nortriptilina (*véanse* los datos sobre cinética en la lista de fármacos). [b]Se han informado la *CL* y el V_{ss} sanguíneos; la formación de nortriptilina se cataliza por la CYP2C19 (polimorfa), la CYP3A4 y otras CYP; la formación de metabolitos 10-hidroxi se cataliza por la CYP2D6 (polimorfa). [c]Después de una dosis de 100 mg/día hasta alcanzar estado estable en adultos. La proporción de concentración de nortriptilina y amitriptilina = 1.1 ± 0.6. El límite óptimo de nortriptilina + amitriptilina es de 60 a 220 ng/ml. Hay efectos tóxicos a concentraciones totales >1 µg/ml.

Referencia: Schulz, P., Dick, P., Blaschke, T.F, and Hollister, L. Discrepancies between pharmacokinetic studies of amitriptyline. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:257-268.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
AMLODIPINA[a] (caps. 31 y 32)							
74 ± 17 ↔Anc	10	93 ± 1 ↔Anc	5.9 ± 1.5 ↔RD ↓Anc, Hep	16 ± 4 ↔Anc	39 ± 8 ↔RD ↑Anc, Hep	5.4-8.0[b]	18.1 ± 7.1 ng/ml[b] ↑Anc
[a]Mezcla racémica; en sujetos jóvenes saludables, no hay diferencias manifiestas entre la cinética del enantiómero *R* más activo y el enantiómero *S*. [b]Después de una dosis de 10 mg por vía oral administrada una vez al día durante 14 días a varones adultos saludables.				*Referencia:* Meredith, P.A., and Elliott, H.L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1992,** *22*:22-31.			
AMOXICILINA (cap. 44)							
93 ± 10[a]	86 ± 8	18	2.6 ± 0.4 ↔Niños ↓RD, Anc[b]	0.21 ± 0.03 ↔RD, Anc	1.7 ± 0.3 ↔Niños ↑RD, Anc[b]	1-2	IV: 46 ± 12 µg/ml[c] Oral: 5 µg/ml[c]
[a]Dependiente de la dosis; el valor mostrado es para una dosis de 375 mg; disminuye alrededor de 50% a 3 000 mg. [b]No hay cambio en ausencia de disminución de la función renal. [c]Después de una dosis única IV rápida de 500 mg en adultos ancianos saludables, o una dosis única de 500 mg por vía oral en adultos.				*Referencias:* Hoffler, D. [The pharmacokinetics of amoxicillin.] *Adv. Clin. Pharmacol.*, **1974,** *7*:28-30. Sjovall, J., Alvan, G., and Huitfeldt, B. Intra- and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxicillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1986,** *21*:171-181.			
ANASTROZOL[a] (caps. 51 y 57)							
80	<10	~40	— ↓LD[b]	—	50	≤2[c]	46 ng/ml[c]
[a]Datos provenientes de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas saludables. Metabolizado por CYP y UGT. [b]Reducción de la *CL/F*, cirrosis de origen alcohólico estable. [c]$C_{máx}$ y $T_{máx}$ después de una dosis única de 3 mg por vía oral. Se acumula tres a cuatro veces desde dosis diaria única a múltiple.				*Referencias:* Lonning, P.E., Geisler, J., and Dowsett, M. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res. Treat.*, **1998,** *49*(suppl 1):S53-S57; discussion S73-S77. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 537. Plourde, P.V, Dyroff, M., Dowsett, *et al.* ARIMIDEX: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **1995,** *53*:175-179.			
ANFOTERICINA B[a] (cap. 48)							
<5%	2-5	>90	0.46 ± 0.20[b] ↔RD, Prem	0.76 ± 0.52[c]	18 ± 7[d]	—	1.2 ± 0.33 µg/ml[e]

[a]Se muestran datos para la anfotericina B. También está formulada mediante encapsulación liposómica (ABELCET y AMBISOME); las propiedades de distribución y de depuración de estos productos difieren de las de la forma no encapsulada; una semivida terminal de 173 ± 78 y 110 a 153 h, respectivamente; sin embargo, puede alcanzarse una concentración de estado estable efectiva en el transcurso de cuatro días. [b]Datos para ocho niños (de ocho meses a 14 años de edad) proporcionan una regresión lineal con decremento de la *CL* con la edad: $CL = -0.046 \cdot \text{edad (años)} + 0.86$. Los recién nacidos muestran valores de *CL* muy variables. [c]Volumen del compartimiento central. El V_{ss} aumenta con la dosis desde 3.4 L/kg para dosis únicas de 0.25 mg/kg hasta 8.9 L/kg para dosis de 1.5 mg/kg. [d]Semivida para dosis múltiple. En estudios de dosis única, se observa una semivida prolongada, dependiente de la dosis. [e]Después de una dosis de 0.5 mg/kg IV de anfotericina B por vía intravenosa lenta durante 1 h, una vez al día durante tres días. Se informaron las concentraciones en sangre entera (libre y encapsulada en lisosomas) de 1.7 ± 0.8 µg/ml y 83 ± 35 µg/ml luego de una dosis IV de 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ (quizás administración por vía intravenosa lenta durante 60 a 120 min) de ABELCET y AMBISOME, respectivamente.

Referencias: Gallis, H.A., Drew, R.H., and Pickard, W.W. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev. Infect. Dis.*, **1990,** *12*:308-329. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 1090-1091, 1654.

APREPITANT[a] (cap. 37)

60-65[b]	Insignificante	>95	0.89-1.29[b]	1.0	9-13	4[c]	1.6 µg/ml[c]

[a]Se metaboliza extensamente, sobre todo por CYP3A4. No hay diferencias por género importantes. [b]Muestra un incremento ligeramente desproporcionado en el *AUC* con la dosis oral creciente. [c]Después de una dosis oral única de 125 mg.

Referencias: Physicians' Desk Reference, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** pp. 1980-1981. Sanchez, R.I., Wang, R.W., *et al.* Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. *Drug Metab. Dispos.*, **2004,** *32*:1287-1292.

ARIPIPRAZOL[a] (cap. 18)

87	<1	>99	0.83 ± 0.17[b]	4.9[b]	47 ± 10	3.0 ± 0.6[c]	242 ± 36 ng/ml[c]

[a]Se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP2D6 y CYP3A4. El principal metabolito, deshidroaripiprazol, tiene afinidad por receptores D_2 de modo similar al fármaco original; se encuentra al 40% de la concentración del fármaco original en plasma; $t_{1/2}$ es de 94 h. Los metabolizadores deficientes de CYP2D6 muestran mayor exposición (80%) al fármaco original pero reducida (30%) al metabolito activo. No hay diferencias por género importantes. [b]*CL/F* y *V/F* publicados en estado estable. [c]Después de administrar una dosis oral de 15 mg una vez al día por 14 días.

Referencias: DeLeon, A., Patel, N.C., and Crismon, M.L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin. Ther.*, **2004,** *26*:649-666. Mallikaarjun, S., Salazar, D.E., and Bramer, S.L. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **2004,** *44*:179-187. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** pp. 1034-1035.

ATAZANAVIR[a] (cap. 50)

—[b] ↑Alimentos	7	86	3.4 ± 1.0[c] ↓LD	1.6-2.7[c]	7.9 ± 2.9 ↑LD	2.5[d]	5.4 ± 1.4 µg/ml[d]

[a]Sufre metabolismo hepático extenso, principalmente por CYP3A. Datos farmacocinéticos publicados para adultos sanos. No hay diferencias importantes por género o edad. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero el alimento aumenta el grado de absorción. [c]*CL/F* y *V/F* publicados. La eliminación metabólica se afecta por inhibidores e inductores de CYP3A. La administración concurrente con ritonavir en dosis bajas aumenta la exposición generalizada a atazanavir. [d]Después de una dosis oral de 400 mg administrada con una comida ligera una vez al día hasta estado estable.

Referencias: Orrick, J.J., and Steinhart, C.R. Atazanavir. *Ann Pharmacother.*, **2004,** *38*:1664-1674. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 1081.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
ATENOLOL[a] (caps. 30, 31 y 32)							
58 ± 16	94 ± 8	<5	2.4 ± 0.3 ↓Anc	1.3 ± 0.5[b]	6.1 ± 2.0[c] ↑RD, Anc	3.3 ± 1.3[d]	0.28 ± 0.09 µg/ml[d]
ATOMOXETINA[a] (cap. 10)							
EM: 63[b] PM: 94[b]	1-2%	98.7 ± 0.3	EM: 6.2[b] PM: 0.60[b] EM: ↓LD	EM: 2.3[b] PM: 1.1[b]	EM: 5.3[b] PM: 20[b]	EM/PM: 2[c]	EM: 160 ng/ml[c] PM: 915 ng/ml[c]
ATORVASTATINA[a] (cap. 35)							
12	<2	≥98	29[b] ↓Cirr,[c] Anc ↔RD	~5.4[b]	19.5 ± 9.6 ↑Cirr,[b] Anc	2.3 ± 0.96[d]	14.9 ± 1.8 ngeq/ml[d]
ATROPINA[a] (cap. 7)							
50[b]	57 ± 8	14-22 ↔Anc	8 ± 4[c] ↓Anc	2.0 ± 1.1 ↑Niños	3.5 ± 1.5 ↑Anc, niños	0.15 ± 0.04[d]	2.6 ± 0.5 ng/ml[d]

[a]El atenolol se administra como una mezcla racémica. No hay diferencias importantes en la farmacocinética de los enantiómeros. [b]$V_{área}$ informado. [c]La semivida de atenolol d y l son semejantes. [d]Después de una dosis oral única de 50 mg.

Referencias: Boyd, R.A., Chin, S.K., Don-Pedro, O., Williams, R.L., and Giacomini, K.M. The pharmacokinetics of the enantiomers of atenolol. *Clin. Pharmacol, Ther.*, **1989,** *45*:403-410. Mason, W.D., Winer, N., Kochak, G., Cohen, I., and Bell, R. Kinetics and absolute bioavailability of atenolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1979,** *25*:408-415.

[a]Se metaboliza por CYP2D6 (polimorfo). Los metabolizadores malos (*poor metabolizers*, PM) muestran una biodisponibilidad oral más alta, $C_{máx}$ mayor, *CL* más baja y semivida más prolongada que los metabolizadores extensos (*extensive metabolizers*, EM). No hay diferencias entre adultos y niños mayores de seis años de edad. [b]*CL/F, V/F* y $t_{1/2}$ medidas en estado estable. [c]Después de una dosis oral de 20 mg dos veces al día por cinco días.

Referencias: Sauer, J.M., Ponsler, G.D., Mattiuz, E.L., Long, A.J., Witcher, J.W., Thomasson, H.R., and Desante, K.A. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab. Dispos.*, **2003,** *31*:98-107. Simpson, D., and Plosker, G.L. Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, **2004,** 64:205-222.

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables. No hay diferencias importantes en clínica vinculadas con el género. La atorvastatina sufre extenso metabolismo de primer paso dependiente de CYP3A. Los metabolitos son activos y muestran una vida media más prolongada (20 a 30 h) que el fármaco original. [b]Parámetro de *CL/F* medio calculado a partir de datos del *AUC* informados en estado estable después de una dosis de 20 mg por vía oral una vez al día, suponiendo un peso corporal de 70 kg. [c]*AUC* después de administración por vía oral aumentada, deterioro hepático leve a moderado. [d]Luego de una dosis por vía oral de 20 mg, una vez al día, durante 14 días.

Referencias: Gibson, D.M., Bron, N.J., *et al.* Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J. Clin. Pharmacol.*, **1996,** *36*:242-246. Lea, A.P., and McTavish, D. Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs*, **1997,** *53*:828-847. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2254.

[a]Mezclas racémicas de *l*-hiosciamina activa y *d*-hiosciamina inactiva. [b]Inyección intramuscular. [c]La depuración de *l*-hiosciamina después de una dosis por vía intramuscular es tres veces mayor que la que se observa para *d*-hiosciamina. [d]Media para *l*-hiosciamina luego de una dosis única de 0.02 mg/kg por vía intramuscular administrada a adultos saludables.

Referencia: Kentala, E., Kaila, T., Iisalo, E., and Kanto, J. Intramuscular atropine in healthy volunteers: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **1990,** *28*:399-404.

AZATIOPRINA[a] (caps. 51 y 52)

60 ± 31[b]	<2	—	57 ± 31[c]	0.81 ± 0.65[c]	0.16 ± 0.07[c] ↔RD	MP: 1-2[d]	MP: 20-90 ng/ml[d]

[a]Los valores de cinética son para azatioprina por vía intravenosa. La azatioprina se metaboliza hacia mercaptopurina (MP), que se incluye más adelante. [b]Determinada como la biodisponibilidad de mercaptopurina; la azatioprina intacta es indetectable después de administración por vía oral, debido a metabolismo extenso de primer paso. [c]Datos provenientes de receptores de trasplante renal. [d]Concentración de mercaptopurina luego de una dosis de azatioprina por vía oral de 135 ± 34 mg, administrada a diario a receptores de trasplante renal.

Referencia: Lin, S.N., Jessup, K., *et al.* Quantitation of plasma azathioprine and 6-mercaptopurine levels in renal transplant patients. *Transplantation,* **1980,** *29*:290-294.

AZITROMICINA (cap. 46)

34 ± 19 ↓Alimentos (cápsulas) ↑Alimentos (suspensión)	12	7-50[a]	9	31	40[b] ↔Cirr	2-3[c]	0.4 µg/ml[c]

[a]Unión a plasma dependiente de la dosis. La fracción unida es de 50% a 50 ng/ml, y de 12% a 500 ng/ml. [b]Una semivida plasmática terminal más prolongada, de 68 ± 8 h, que refleja liberación desde reservas en los tejidos, estima en exceso la semivida de dosis múltiple. [c]Después de una dosis de 250 mg/día por vía oral en pacientes adultos con una infección.

Referencia: Lalak, N.J., and Morris, D.L. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *25*:370-374.

BACLOFÉN[a] (cap. 20)

>70[b]	69 ± 14	31 ± 11	2.72 ± 0.93[c] ↓RD[d]	0.81 ± 0.12[c]	3.75 ± 0.96	1.0 (0.5-4)[e]	160 ± 49 ng/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. [b]El estimado de biodisponibilidad se basa en la recuperación de fármaco sin cambios en la orina después de dosis por vía oral. [c]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados para administración intestinal del fármaco. [d]Datos limitados sugieren *CL/F* reducida en presencia de deterioro renal. [e]Después de una dosis única de 10 mg por vía oral.

Referencias: Kochak, G.M., Rakhit, A., *et al.* The pharmacokinetics of baclofen derived from intestinal infusion. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985,** *38*:251-257. Wuis, E.W., Dirks, M.J., *et al.* Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *37*:181-184.

BENAZEPRILO[a] (cap. 30)

≥18[a]	B: <1 BT: 18[b,c]	B: 97 BT: 95[b] ↔Anc, Hep	BT: 0.3-0.4[b,d]	BT: 0.12[b,d]	B: 0.7 BT: 10-11[b] ↔Anc	B: 0.5-1.0[e] BT: 1-1.5[e]	B: ~300 nM[e] BT: ~500 nM[e]

[a]El benazeprilo (B) es un profármaco para el metabolito activo, benazeprilato (BT). Biodisponibilidad mínima de BT basada en datos de recuperación en la orina. [b]Datos para el metabolito activo; $t_{1/2}$ terminal aproximadamente de 22 h. [c]Después de una dosis de benazeprilo por vía oral. El BT se depura por medio de excreción renal y biliar. [d]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados. [e]Luego de una dosis única de 10 mg por vía oral administrada a adultos saludables. $C_{máx}$ calculada a partir de datos originales suponiendo una densidad plasmática de 1 g/ml.

Referencia: Balfour, J.A., and Goa, K.L. Benazepril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and congestive heart failure. *Drugs,* **1991,** *42*:511-539.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
BICALUTAMIDA[a] (caps. 51 y 58)							
—	1.7 ± 0.3	96	*R*: 0.043 ± 0.013[b] *S*: 7.3 ± 4.0[b] ↔LD, RD, Anc	—	*R*: 139 ± 32 *S*: 29 ± 8.6 ↑LD[c]	*R*: 23.4[d] *S*: 20.7[d]	SD, *R*: 734 ng/ml[d] SD, *S*: 84 ng/ml[d] MD, *R/S*: 8.9 ± 3.5 µg/ml
[a]Datos provenientes de varones saludables. Muestra metabolismo estereoselectivo de enantiómero *S*, de manera primaria glucuronidación; enantiómero *R*, principalmente oxidación. [b]*CL/F* informada para dosis por vía oral. [c]$t_{1/2}$ aumentada del enantiómero *R*, enfermedad hepática grave. [d]Después de una dosis única (*single dose*, SD) de 50 mg por vía oral (tableta) y dosis de 50 mg por vía oral una vez al día (MD) hasta alcanzar estado estable.				*Referencias:* Cockshott, I.D., Oliver, S.D., Young; J.J., Cooper, K.J., and Jones, D.C. The effect of food on the pharmacokinetics of the bicalutamide ("Casodex") enantiomers. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1997,** *18*:499-507. McKillop, D., Boyle, G.W., *et al.* Metabolism and enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man. *Xenobiotica*, **1993,** *23*:1241-1253. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 538.			
BUPIVACAÍNA (cap. 14)							
—	2 ± 2	95 ± 1[a] ↓Neo	7.1 ± 2.8[b] ↑Niños ↓Anc	0.9 ± 0.4[b] ↑Niños	2.4 ± 1.2 ↔Anc, niños	0.17-0.5[c]	0.8 µg/ml[c]
[a]Aumentada durante el posoperatorio con incremento de la concentración de glucoproteína ácida α_1. [b]*CL* y V_{ss} sanguíneos informados; proporción entre concentración sanguínea y plasmática = 0.73 ± 0.05. [c]Concentración plasmática después de una dosis única de 100 mg por vía epidural (20 ml de 0.5%) administrada a pacientes adultos.				*Referencia:* Mather, L.E., and Cousins, M.J. Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs*, **1979,** *18*:185-205.			
BUPRENORFINA[a] (caps. 21 y 23)							
IM: 40 a >90 SL: 51 ± 30 BC: 28 ± 9	Insignificante	96	13.3 ± 0.59 ↑Niños[b]	1.44 ± 0.11 ↑Niños[b]	2.33 ± 0.24 ↓Niños	IM: 0.08[c] SL: 0.7 ± 0.1[c] BC: 0.8 ± 0.2[c]	IM: 3.6 ± 3.0 ng/ml[c] SL: 3.3 ± 0.8 ng/ml[c] BC: 2.0 ± 0.6 ng/ml[c]
[a]Datos tomados de varones y mujeres en quienes se practica intervención quirúrgica. La buprenorfina se metaboliza en el hígado por medio de vías tanto oxidativa (*N*-desalquilación) como de conjugación. [b]*CL*, 60 ± 19 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$; V_{ss}, 3.2 L/kg; $t_{1/2}$, 1.03 ± 0.22 h; niños de cuatro a siete años de edad. [c]Después de 0.3 mg por vía intramuscular (IM), 4 mg por vía sublingual (SL), 4 mg mediante absorción por la mucosa bucal (de los carrillos) (BC).				*Referencias:* Bullingham, R.E., McQuay, H.J., Moore, A., and Bennett, M.R. Buprenorphine kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1980,** *28*:667-672. Cone, E.J., Gorodetzky, C.W., *et al.* The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **1984,** *12*:577-581. Kuhlman, J.J., Lalani, S., *et al.* Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J. Anal. Toxicol.*, **1996,** *20*:369-378. Olkkola, K.T., Maunuksela, E.L., and Korpela, R. Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *28*:202-204.			
BUPROPIÓN[a] (caps. 17 y 23)							
—	<1	>80%	36.0 ± 2.2[b] ↓Anc, Cirr[c] ↔Alcohol	18.6 ± 1.2[b] ↔Alcohol	11 ± 1[b] (7.9-18.4) ↑Anc, Cirr[c] ↔Alcohol	IR: 1.6 ± 0.1[d] SR: 3.1 ± 0.3[d]	IR: 141 ± 19 ng/ml[d] SR: 142 ± 28 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de voluntarios varones adultos saludables. El bupropión parece sufrir extenso metabolismo de primer paso por la CYP2B6 y otras isoenzimas de CYP. Algunos metabolitos se acumulan en la sangre y son activos. [b]*CL/F*, V_{ss}/F y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. La $t_{1/2}$ terminal media a partir de cuatro estudios se muestra entre paréntesis. [c]*CL/F* reducida, enfermedad hepática de origen alcohólico. [d]Después de una dosis única de 100 mg de liberación inmediata (*immediate release*, IR) o de 150 mg de liberación prolongada (*sustained release*, SR).

Referencias: DeVane, C.L., Laizure, S.C., *et al.* Disposition of bupropion in healthy volunteers and subjects with alcoholic liver disease. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1990,** *10*:328-332. Hsyu, P.H., Singh, A., *et al.* Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37*:737-743. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1301. Posner, J., Bye, A., Dean, K., Peck, A.W., and Whiteman, P.D. The disposition of bupropion and its metabolites in healthy male volunteers after single and multiple doses. Eur. *J. Clin. Pharmacol.*, **1985,** *29*:97-103. Posner, J., Bye, A., Jeal, S., Peck, A.W, and Whiteman, P. Alcohol and bupropion pharmacokinetics in healthy male volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1984,** *26*:627-630.

BUSPIRONA[a] (caps. 11 y 17)

3.9 ± 4.3 ↑Alimentos[b]	<0.1	>95	28.3 ± 10.3 ↓Cirr,[c] RD[d]	5.3 ± 2.6	2.4 ± 1.1 ↑Cirr, RD	0.71 ± 0.06[e]	1.66 ± 0.21 ng/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Sufre extenso metabolismo de primer paso dependiente de CYP3A. El metabolito principal (1-pirimidinilpiperazina) es activo en algunas pruebas (un quinto de la potencia), y se acumula en la sangre hasta concentraciones varias veces más altas que las de buspirona. [b]Biodisponibilidad aumentada aproximadamente 84%; parece ser consecutiva a reducción del metabolismo de primer paso. [c]*CL/F* reducida, cirrosis hepática. [d]*CL/F* reducida, deterioro renal leve; no relacionado con la CL_{cr}. [e]Después de una dosis única de 20 mg por vía oral.

Referencias: Barbhaiya, R.H., Shukla, U.A., *et al.* Disposition kinetics of buspirone in patients with renal or hepatic impairment after administration of single and multiple doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *46*:41-47. Gammans, R.E., Mayol, R.F., and LaBudde, J.A. Metabolism and disposition of buspirone. *Am. J. Med.*, **1986,** *80*:41-51.

BUSULFÁN (cap. 51)

70 (44-94)	1	2.7-14	4.5 ± 0.9[a]	0.99 ± 0.23[a]	2.6 ± 0.5	2.6 ± 1.5	Baja: 65 ± 27 ng/ml[b] Alta: 949 ± 278 ng/ml[b]

[a]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados. [b]Después de una dosis única de 4 mg por vía oral (baja) administrada a pacientes con leucemia mielocítica crónica, o una dosis única de 1 mg/kg por vía oral (alta) como tratamiento ablativo a receptores de trasplante de médula ósea.

Referencias: Ehrsson, H., Hassan, M., Ehrnebo, M., and Beran, M. Busulfan kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1983,** *34*:86-89. Schuler, U.S., Ehrsam, M., Schneider, A., Schmidt, H., Deeg, J., and Ehninger, G. Pharmacokinetics of intravenous busulfan and evaluation of the bioavailability of the oral formulation in conditioning for haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **1998,** *22*:241-244.

BUTORFANOL[a] (cap. 21)

TN: 70 ± 20[b] ↑LD	19 ± 1.5	80-83	40 ± 10 ↓LD,[c] RD[d] ↔Anc	12 ± 4 ↑LD	4.8 ± 1.6 ↑LD, RD	0.38 (0.25-1)[e]	1.4 ± 0.6 ng/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables. El butorfanol por vía oral sufre extenso metabolismo de primer paso catalizado por CYP y UGT (F aproximadamente de 5 a 17%). [b]Aerosol transnasal (*transnasal spray*, TN). [c]*CL* reducida, cirrosis hepática. [d]*CL/F* transnasal reducida, deterioro renal moderado a grave. [e]Media (límite) después de administración transnasal de 1 mg en aerosol.

Referencias: Ramsey, R., Higbee, M., Maesner, J., and Wood, J. Influence of age on the pharmacokinetics of butorphanol. *Acute Care*, **1988,** *12*(suppl 1):8-16. Shyu, W.C., Morgenthien, E.A., and Barbhaiya, R.H. Pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with renal impairment. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1996,** *41*:397-402. Vachharajani, N.N., Shyu, W.C., Garnett, W.R., Morgenthien, E.A., and Barbhaiya, R.H. The absolute bioavailability and pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with hepatic impairment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1996,** *60*:283-294.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
CALCITRIOL[a] (cap. 61)							
Oral: ~61 IP: ~67	<10%	99.9	0.43 ± 0.04	—	16.5 ± 3.1[b] ↑Niños[c]	Oral: 3-6[d] IP: 2-3[d]	IV: ~460 pg/ml[d] Oral: ~90 pg/ml[d] IP: ~105 pg/ml[d]

[a]Datos provenientes de pacientes jóvenes (15 a 22 años de edad) que recibían diálisis peritoneal. Metabolizado por 23-, 24- y 26-hidroxilasas; también se excreta hacia la bilis en la forma de su glucurónido. [b]La semivida del calcitriol es de 5 a 8 h en adultos saludables. [c]$t_{1/2}$ con dosis por vía oral = 27 ± 12 h, niños de 2 a 16 años de edad. [d]Después de una dosis única de 60 ng/kg IV, intraperitoneal (IP) mediante el líquido de diálisis, u oral. Las concentraciones plasmáticas basales fueron <10 pg/ml.

Referencias: Jones, C.L., Vieth, R., *et al.* Comparisons between oral and intraperitoneal 1,25-dihydroxyvitamin D_3 therapy in children treated with peritoneal dialysis. *Clin. Nephrol.*, **1994,** *42*:44-49. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2650. Salusky, I.B., Goodman, W.G., *et al.* Pharmacokinetics of calcitriol in continuous ambulatory and cycling peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, **1990,** *16*:126-132. Taylor, C.A., Abdel-Rahman, E., Zimmerman, S.W., and Johnson, C.A. Clinical pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:293-308.

CANDESARTÁN[a] (caps. 30 y 32)							
42 (34-56)	52	99.8	0.37 (0.31-0.47) ↓RD,[b] ↔LD[c]	0.13 (0.09-0.17)	9.7 (4.8-13) ↑RD, ↔LD[c]	4.0 ± 1.3	119 ± 43 ng/ml[d]

[a]Datos tomados de varones adultos saludables. El cilexetilo de candesartán se convierte con rapidez y por completo en candesartán por medio de la acción de esterasas de la pared intestinal. Media (límite) para candesartán informada. No hay diferencias importantes vinculadas con el género o la edad. [b]*CL/F* reducida, enfermedad renal leve. [c]Tendencia a $t_{1/2}$ más prolongada e incremento de la acumulación a estado estable; deterioro hepático moderado. [d]Media después de una dosis por vía oral de 16 mg (tabletas), a diario, durante siete días.

Referencias: Hubner, R., Hogemann, A.M., Sunzel, M., and Riddell, J.G. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J. Hum. Hypertens.*, **1997,** *11*(suppl 2):S19-S25. Stoukides, C.A., McVoy, H.J., and Kaul, A.F. Candesartan cilexetil: an angiotensin II receptor blocker. *Ann. Pharmacother.*, **1999,** *33*:1287-1298. van Lier, J.J., van Heiningen, P.N., and Sunzel, M. Absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-candesartan and ^{14}C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J. Hum. Hypertens.*, **1997,** *11*(suppl 2):S27-S28.

CAPECITABINA[a] (cap. 51)							
— ↓Alimentos[e]	3	<60	145 (34%) $1\ h^{-1}\ (m^2)^{-1}$ [b,c] ↓LD[d]	270 L/m^2 [b,c]	C: 1.3 (146%)[b] 5-FU: 0.72 (16%)[b]	C: 0.5 (0.5-1)[f] 5-FU: 0.5 (0.5-2.1)[f] ↓Alimentos	C: 6.6 ± 6.0 µg/ml[f] 5-FU: 0.47 ± 0.47 µg/ml[f]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres con cáncer. La capecitabina (C) es un profármaco para el 5-FU (activo). Se absorbe bien, y la bioactivación es secuencial en el hígado y la neoplasia. [b]Media geométrica (coeficiente de variación). [c]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados para dosis por vía oral. [d]*CL/F* reducida, pero cambio nulo del *AUC* del 5-FU, metástasis hepática. [e]*AUC* para C y 5-FU disminuida. [f]Después de 1 255 mg/m^2.

Referencias: Dooley, M., and Goa, K.L. Capecitabine. *Drugs*, **1999,** *58*:69-76; discussion 77-78. Reigner, B., Verweij, J., *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, **1998,** *4*:941-948.

CARBAMAZEPINA[a] (cap. 19)

>70	<1	74 ± 3 ↔RD, Cirr, Emb	13 ± 0.5[b,c] ↑Emb ↔Niños, Anc, Tab	1.4 ± 0.4[b] ↔Niños, Neo, Anc	15 ± 5[b,c] ↔Niños, Neo, Anc	4-8[d]	9.3 (2-18) µg/ml[d]

[a]Un metabolito, carbamazepina-10,11-epóxido, es equipotente en estudios en animales. Su formación se cataliza de manera primaria por la CYP3A, y de modo secundario por la CYP2C8. [b]Datos provenientes de régimen con dosis múltiples por vía oral; los valores son *CL/F* y $V_{área}/F$. [c]Datos provenientes de regímenes con dosis múltiples. La carbamazepina induce su propio metabolismo; para una dosis única, *CL/F*, 0.36 ± 0.07 ml · min^{-1} · kg^{-1} y $t_{1/2}$ = 36 ± 5 h. La *CL* también aumenta con la dosis. [d]Concentración media (límite) de estado estable después de una dosis diaria de 18.4 mg/kg por vía oral (liberación inmediata), administrada a adultos con epilepsia. El límite terapéutico para el control de crisis convulsivas psicomotoras es de 4 a 10 µg/ml.

Referencias: Bertilsson, L., and Tomson, T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. *Clin. Pharmacokinet.*, **1986,** *11*:177-198. Troupin, A., Ojemann, L.M., *et al.* Carbamazepine—a double-blind comparison with phenytoin. *Neurology*, **1977,** *27*:511-519.

CARBIDOPA[a] (cap. 20)

—[b]	5.3 ± 2.1	—	18 ± 7[c]	—	~2	2.1 ± 1.0	S: 165 ± 77 ng/ml[d] S-CR: 81 ± 28 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de adultos saludables. Se combina con levodopa para el tratamiento de enfermedad de Parkinson. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero probablemente es baja con base en un valor alto para *CL/F*. La biodisponibilidad de SINEMET CR (S-CR) es de 55% de la del SINEMET estándar (S). [c]*CL/F* informada para dos tabletas de SINEMET 25/100. [d]Después de una dosis por vía oral de dos tabletas de SINEMET 25/100 o una tableta de SINEMET CR 50/200.

Referencia: Yeh, K.C., August, T.F., Bush, D.F., Lasseter, K.C., Musson, D.G., Schwartz, S., Smith, M.E., and Titus, D.C. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology*, **1989,** *39*:25-38.

CARBOPLATINO[a] (cap. 51)

—	77 ± 5	0	1.5 ± 0.3 ↓RD	0.24 ± 0.03	2 ± 0.2 ↑RD	0.5[b]	39 ± 17 µg/ml[b]

[a]Medida de platino ultrafiltrable que es en esencia carboplatino sin cambios. [b]Después de una dosis única de 170 a 500 mg/m^2 por vía intravenosa (administración lenta durante 30 min) administrada a adultas con cáncer ovárico.

Referencia: Gaver, R.C., Colombo, N., *et al.* The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1988,** *22*:263-270.

CARVEDILOL[a] (caps. 31, 32 y 33)

25 *S*-(−): 15 *R*-(+): 31 ↑Cirr	<2	95[b]	8.7 ± 1.7 ↓Cirr ↔RD, Anc	1.5 ± 0.3 ↑Cirr	2.2 ± 0.3[c] ↑, ↔Cirr ↔RD, Anc	1.3 ± 0.3[d]	105 ± 12 ng/ml[d]

[a]Mezcla racémica: el enantiómero *S*-(−) causa bloqueo de receptores adrenérgicos β_1. Los enantiómeros *R*-(+) y *S*-(−) tienen actividad bloqueadora de receptores α_1 casi equivalente. [b]El enantiómero *R*-(+) está más estrechamente unido que el antípoda *S*-(−). [c]Se han medido semividas más prolongadas de alrededor de 6 h a concentraciones más bajas. [d]Después de una dosis de 12.5 mg por vía oral administrada dos veces al día durante dos semanas a adultos jóvenes saludables.

Referencias: Morgan, T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *26*:335-346. Morgan, T., Anderson, A., Cripps, J., and Adam, W. Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. *J. Hum. Hypertens.*, **1990,** *4*:709-715.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
CASPOFUNGINA (cap. 48)							
—[a]	~2	96.5	0.16 (0.14-0.18) ↓LD	0.12[b]	9.6 ± 0.8[b]	—	8.7 (7.9-9.6) µg/ml[c]
[a]Se dispone de caspofungina sólo para administración IV. [b]Volumen de distribución inicial y $t_{1/2}$ publicados. Muestra eliminación bifásica con una $t_{1/2}$ terminal de $V_{área}$ más grande (0.3 a 2.1 L/kg) y más prolongada (>25 h); la fase terminal corresponde a una fracción pequeña de la dosis. [c]Después de administrar por venoclisis durante 1 h 50 mg una vez al día por 14 días.				*Referencias:* Stone, J.A., Holland, S.D., *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002,** 46:739-745. Stone, J.A., Xu, X., Winchell, G.A., Deutsch, P.J., Pearson, P.G., Migoya, E.M., Mistry, G.C., Xi, L., Miller, A., Sandhu, P., Singh, R., deLuna, F., Dilzer, S.C., and Lasseter, K.C. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004,** *48*:815-823.			
CEFALEXINA (cap. 44)							
90 ± 9	91 ± 18	14 ± 3	4.3 ± 1.1[a] ↓RD	0.26 ± 0.03[a] ↔RD	0.90 ± 0.18 ↑RD	1.4 ± 0.8[b]	28 ± 6.4 µg/ml[b]
[a]Suponiendo un peso corporal de 70 kg. [b]Después de una dosis única de 500 mg por vía oral administrada a adultos varones saludables.				*Referencia:* Spyker, D.A., Thomas, B.L., Sande, M.A., and Bolton, W.K. Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1978,** *14*:172-177.			
CEFAZOLINA (cap. 44)							
>90	80 ± 16	89 ± 2 ↓RD, Cirr, CPBS, Neo, niños	0.95 ± 0.17 ↓RD, CPBS ↑Emb ↔Neo, Obes, niños, Cirr	0.19 ± 0.06[a] ↑RD, Neo ↔Emb, Obes, niños, Cirr	2.2 ± 0.02 ↑RD, Neo, CPBS ↓Emb, Cirr ↔Obes, niños	IM: 1.7 ± 0.7[b]	IV: 237 ± 285 µg/ml[b] IM: 42 ± 9.5 µg/ml[b]
[a]$V_{área}$ informado. [b]Después de una dosis única de 1 g por vía intravenosa ($C_{máx}$ ajustada al modelo) o intramuscular (IM) en adultos saludables.				*Referencia:* Scheld, W.M., Spyker, D.A., *et al.* Moxalactam and cefazolin: comparative pharmacokinetics in normal subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1981,** *19*:613-619.			
CEFDINIR (cap. 44)							
CAP:16-21[a] SUSP: 25[b] ↓Hierro	13-23[b]	89[c] ↓RD	11-15[d]	1.6-2.1[d]	1.4-1.5	CAP: 3 ± 0.7[e] SUSP: 2 ± 0.4[e]	CAP: 2.9 ± 1.0 µg/ml[e] SUSP: 3.9 ± 0.6 µg/ml[e]
[a]Biodisponibilidad después de la administración de una dosis en cápsula (CAP) o suspensión (SUSP). [b]Determinada después de una dosis oral única. [c]Unión a proteínas en plasma más baja (71 a 74%) publicada en pacientes que se someten a diálisis. [d]*CL/F* y *V/F* publicados. [e]Después de la administración de una cápsula aislada de 600 mg administrada en adultos o una dosis en suspensión de 14 mg/kg a niños (seis meses a 12 años). No se acumula luego de dosis múltiples.				*Referencias:* Guay, D.R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cefdinir, an oral extended spectrum cephalosporin. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **2000,** *19*:S141-S146. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 503. Tomino, Y., Fukui, M., Hamada, C., Inoue, S., and Osada, S. Pharmacokinetics of cefdinir and its transfer to dialysate in patients with chronic renal failure undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arzneimittelforschung,* **1998,** *48*:862-867.			

CEFEPIMA[a] (cap. 44)

—	80	16-19	1.8 (1.7-2.5)[b] ↓RD[d]	0.26 (0.24-0.31)c	2.1 (1.3-2.4)[b] ↑RD[d]	—	65 ± 7 µg/ml[e]

[a]Datos provenientes de adultos saludables. Sólo disponible en forma parenteral. [b]Mediana (límite) de los valores de *CL* y $t_{1/2}$ informados a partir de 16 estudios de dosis única. [c]Mediana (límite) de V_{ss} informado a partir de seis estudios de dosis única. [d]Deterioro renal leve. [e]Después de una dosis de 1 g por vía intravenosa.

Referencias: Okamoto, M.P., Nakahiro, R.K., Chin, A., and Bedikian, A. Cefepime clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *25*:88-102. Rybak, M. The pharmacokinetic profile of a new generation of parenteral cephalosporin. *Am. J. Med.*, **1996,** *100*:39S-44S.

CEFIXIMA (cap. 44)

47 ± 15	41 ± 7	67 ± 1	1.3 ± 0.2 ↓RD	0.30 ± 0.03	3.0 ± 0.4 ↑RD	3-4[a]	1.7-2.9 µg/ml[a]

[a]Límite de datos medios provenientes de diferentes estudios después de una dosis única de 200 mg por vía oral (cápsulas) administrada a adultos saludables. Acumulación mínima con administración dos veces al día.

Referencia: Brogden, R.N., and Campoli-Richards, D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, **1989,** *38*:524-550.

CEFOTETÁN (cap. 44)

—	67 ± 11	85 ± 4	$CL = 0.23\ CL_{cr} \pm 0.14$ ↓RD	0.14 ± 0.03 ↔RD	3.6 ± 1.0 ↑RD	IM: 1.5-3[a]	IV, B: 336-491 µg/ml[a] IV, I: 38 µg/ml[a] IM: 91 µg/ml[a]

[a]Límite de $C_{máx}$ media a partir de diferentes estudios después de una dosis única de 2 g administrada por vía intravenosa rápida (*IV bolus*, IV, B) o $C_{máx}$ y $T_{máx}$ medios después de una dosis única de 2 g IM. La C_{ss} media fue de 38 µg/ml después de una tasa constante de administración por vía intravenosa de 76 mg/h durante 12 h (*IV infusion*, IV, I) en adultos saludables.

Referencia: Martin, C., Thomachot, L., and Albanese, J. Clinical pharmacokinetics of cefotetan. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *26*:248-258.

CEFTAZIDIMA (cap. 44)

— IM: 91	84 ± 4 ↔CF	21 ± 6	$CL = 1.05\ CL_{cr} + 0.12$ ↔CF, Quem	0.23 ± 0.02 ↔RD, CF ↑Anc, Quem	1.6 ± 0.1 ↑RD, Prem, Neo, Anc ↔CF	IM: 0.7-1.3[a]	IV: 119-146 µg/ml[a] IM: 29-39 µg/ml[a]

[a]Límite de datos medios provenientes de diferentes estudios después de una dosis IV o IM de 1 g administrada con rapidez a adultos saludables.

Referencia: Balant, L., Dayer, P., and Auckenthaler, R. Clinical pharmacokinetics of the third generation cephalosporins. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:101-143.

CEFUROXIMA (cap. 44)

32 (21-44)[a] ↑Alimentos	96 ± 10	33 ± 6	$CL = 0.94CL_{cr} + 0.28$	0.20 ± 0.04 ↔RD, Anc	1.7 ± 0.6 ↑RD ↔Niños	2-3[b]	7-10 µg/ml[b]

[a]Axetilo de cefuroxima, un profármaco de la cefuroxima. [b]Límite de datos después de una dosis única de 500 mg por vía oral de axetilo de cefuroxima administrada a adultos saludables.

Referencias: Emmerson, A.M. Cefuroxime axetil. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1988,** *22*:101-104. Williams, P.E., and Harding, S.M. The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1984,** *13*:191-196.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
CELECOXIB[a] (cap. 26)							
— ↑Alimentos[b]	<3	~97	6.60 ± 1.85 ↓Anc, LD[c] ↑RD[d]	6.12 ± 2.08	11.2 ± 3.47	2.8 ± 1.0[e] ↑Alimentos	705 ± 268 ng/ml[e]
[a]Datos provenientes de sujetos saludables. Se depura de manera primaria por medio de la CYP2C9 (polimorfa). [b]Comida con alto contenido de grasa. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. [c]*CL/F* reducida, deterioro hepático leve o moderado. [d]*CL/F* aumentada, deterioro renal moderado, pero no relacionado con la CL_{cr}. [e]Después de una dosis única de 200 mg por vía oral.				*Referencias:* Goldenberg, M.M. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin. Ther.,* **1999,** *21*:1497-1513; discussion 1427-1428. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2334.			
CETIRIZINA[a] (cap. 24)							
>70	70.9 ± 7.8	98.8 ± 0.8[b]	0.74 ± 0.19[c] ↓LD,[d] RD[e] y Anc ↑Niños[f]	0.58 ± 0.16[c]	9.42 ± 2.4 ↑LD, RD, Anc ↓Niños	0.9 ± 0.2[g]	313 ± 45 ng/ml[g]
[a]Datos provenientes de varones y mujeres saludables. [b]f_b también informado como casi 93%. [c]*CL/F*, V_d/F informados para dosis por vía oral. [d]*CL/F* reducida, enfermedad hepática hepatocelular y colestásica. [e]*CL/F* reducida, deterioro renal moderado a grave. [f]*CL/F* aumentada, dos a cinco años de edad. [g]Después de una dosis única de 10 mg por vía oral.				*Referencias:* Horsmans, Y, Desager, J.P., Hulhoven, R., and Harvengt, C. Single-dose pharmacokinetics of cetirizine in patients with chronic liver disease. *J. Clin. Pharmacol.,* **1993,** *33*:929-932. Matzke, G.R., Yeh, J., Awni, W.M., Halstenson, C.E., and Chung, M. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. *Ann. Allergy,* **1987,** *59*:25-30. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2404. Spicak, V., Dab, I., *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in infants and toddlers. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1997,** *61*:325-330.			
CETOCONAZOL (cap. 48)							
—[a]	<1	99.0 ± 0.1	8.4 ± 4.1[b]	2.4 ± 1.6[b]	3.3 ± 1.0[b,c]	1-3[d]	3.2 (1.4-4.5) μM[d]
[a]Desconocida debido a falta de presentación IV. La biodisponibilidad disminuye por hipoclorhidria (p. ej., uso de antiácidos, antagonistas de los receptores H_2). [b]*CL/F*, $V_{área}/F$ y semivida informados para dosis de 200 mg/día administradas durante más de un mes. Con dosis única, la *CL/F* y el $V_{área}/F$ son más bajos, y la semivida es de alrededor de 8 h. [c]Datos contradictorios provenientes de sujetos normales sugieren aumento de la semivida con las dosis crecientes y con las dosis repetidas. [d]Después de una dosis de 200 mg por vía oral, a diario administrada hasta alcanzar estado estable en sujetos con micosis superficial recalcitrante. La concentración promedio a estado estable fue de 0.51 ± 0.26 μM.				*Referencia:* Badcock, N.R., Bartholomeusz, F.D., Frewin, D.B., Sansom, L.N., and Reid, J.G. The pharmacokinetics of ketoconazole after chronic administration in adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.,* **1987,** *33*:531-534.			
CETOROLACO[a] (cap. 26)							
100 ± 20	5-10	99.2 ± 0.1	0.50 ± 0.15 ↓Anc, RD[b] ↔Cirr	0.21 ± 0.04	5.3 ± 1.2 ↑Anc, RD[b] ↔Cirr	IM: 0.7-0.8[c] Oral: 0.3-0.9[c]	IM: 2.2-3.0 μg/ml[c] Oral: 0.8-0.9 μg/ml[c]

[a]Mezcla racémica; el enantiómero *S*-(−) es mucho más activo que el enantiómero *R*-(+). Después de inyección por vía intramuscular, la proporción del *AUC* media para los enantiómeros *S/R* fue de 0.44 ± 0.04, lo que indica una depuración más alta y semivida más breve para el enantiómero *S*-(−). Los valores informados son para el racemato. [b]Probablemente debido a acumulación de metabolito glucurónido, que se hidroliza de regreso hacia el fármaco original. [c]Límite de $C_{máx}$ y $T_{máx}$ medios a partir de estudios después de una dosis única de 30 mg IM o 10 mg por vía oral en adultos saludables.

Referencia: Brocks, D.R., and Jamali, F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1992,** *23*:415-427

CICLOFOSFAMIDA[a] (caps. 51 y 52)

74 ± 22	6.5 ± 4.3	13	1.3 ± 0.5 ↑Niños, ↓Cirr ↔RD	0.78 ± 0.57 ↔Niños	7.5 ± 4.0 ↓Niños ↑Cirr	—	121 ± 21 μM[b]

[a]La ciclofosfamida se activa principalmente por CYP2C9 a hidroxiciclofosfamida. El metabolito se convierte más en la especie alquilante activa, mostaza fosforamida ($t_{1/2}$ = 9 h) y mostaza nornitrogenada ($t_{1/2}$ aparente = 3.3 h). Los parámetros cinéticos son para la ciclofosfamida. [b]Después de una dosis de 600 mg/m^2 IV (administrada con rapidez) a pacientes con cáncer mamario.

Referencias: Grochow, L.B., and Colvin, M. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin. Pharmacokinet.*, **1979,** *4*:380-394. Moore, M.J., Erlichman, C., *et al.* Variability in the pharmacokinetics of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil in women receiving adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1994,** *33*:472-476.

CICLOSPORINA (cap. 52)

SI: 28 ± 18[a,b]	<1	93 ± 2	5.7 (0.6-24)[b,c] ↓Hep, Cirr, Anc ↔RD, ↑niños	4.5 (0.12-15.5)[b] ↓Anc ↑Niños	10.7 (4.3-53)[b] ↓Niños ↔Anc	NL: 1.5-2[d] SI: 4.0 ± 1.8[d]	NL: 1 333 ± 469 ng/ml[d] SI: 1 101 ± 570 ng/ml[d]

[a]NEORAL (NL) muestra una biodisponibilidad relativa por vía oral más uniforme y un poco mayor (125 a 150%) que la presentación más antigua SANDIMMUNE (SI). [b]Parámetros farmacocinéticos basados en mediciones en sangre con una valoración específica. Se muestran datos provenientes de receptores de trasplante renal. [c]Se metaboliza por medio de la CYP3A hacia tres metabolitos principales, que después se biotransforman hacia muchos metabolitos secundarios y terciarios. [d]$C_{máx}$ de estado estable después de una dosis de 344 ± 122 mg/día por vía oral (dividida en dos dosis) de ciclosporina (NL, cápsulas de gelatina blanda), o una dosis de ciclosporina por vía oral de 14 mg/kg/día (límite 6 a 22 mg/kg/día) (SI, SANDIMMUNE), administrada a adultos receptores de trasplante renal en situaciones estables. La concentración mínima media después de administración de NL fue de 251 ± 116 ng/ml; el límite terapéutico (punto mínimo) es de 150 a 400 ng/ml.

Referencias: Fahr, A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:472-495. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 2034-2035. Pollak, R., Wong, R.L., and Chang, C.T. Cyclosporine bioavailability of Neoral and Sandimmune in white and black de novo renal transplant recipients. Neoral Study Group. *Ther. Drug Monit.*, **1999,** *21*:661-663. Ptachcinski, R.J., Venkataramanan, R., *et al.* Cyclosporine kinetics in renal transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985,** *38*:296-300.

CIDOFOVIR[a] (cap. 49)

SC: 98 ± 10 Oral: <5	70.1 ± 21.4[b]	<6	2.1 ± 0.6[b] ↓RD[c]	0.36 ± 0.13[b]	2.3 ± 0.5[b] ↑RD	—	19.6 ± 7.2 μg/ml[d]

[a]Datos provenientes de pacientes con infección por VIH y seropositivos para citomegalovirus. El cidofovir se activa dentro de las células por medio de fosfocinasas. Para administración parenteral. [b]Parámetros informados para una dosis administrada en presencia de probenecid. [c]*CL* reducida, deterioro renal leve (depurado por medio de hemodiálisis de flujo alto). [d]Después de una administración IV lenta única de 5 mg/kg en el transcurso de 1 h, con administración concomitante de probenecid por vía oral e hidratación activa.

Referencias: Brody, S.R., Humphreys, M.H., *et al.* Pharmacokinetics of cidofovir in renal insufficiency and in continuous ambulatory peritoneal dialysis or high-flux hemodialysis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999,** *65*:21-28. Cundy, K.C., Petty, B.G., *et al.* Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995,** *39*:1247-1252. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1136. Wachsman, M., Petty, B.G., *et al.* Pharmacokinetics, safety and bioavailability of HPMPC (cidofovir) in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antiviral Res.*, **1996,** *29*:153-161.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
CIMETIDINA (cap. 36)							
60 ± 23[a]	62 ± 20[a] ↔Cirr, CF	19 (13-25)[a]	8.3 ± 2.0 ↓RD, Anc ↔Úlcer, Cirr ↑Quem, CF	1.0 ± 0.2 ↔RD, Cirr, Úlcer, Quem ↑CF	2.0 ± 0.3 ↑RD ↔Úlcer, Cirr, CF ↓Quem	0.5-1.5[b] ↑Alimentos	2-3 µg/ml[b]
CINACALCET[a] (caps. 51 y 61)							
~20 ↑Alimentos	—[b]	93-97	~18 ↓LD	~17.6	34 ± 9 ↑LD	2-6	10.6 ± 2.8 ng/ml[c]
CIPROFLOXACINA (cap. 43)							
60 ± 12	50 ± 5	40	7.6 ± 0.8 ↓RD, Anc ↑CF	2.2 ± 0.4[a] ↓Anc ↔CF	3.3 ± 0.4 ↑RD ↔Anc ↓CF	0.6 ± 0.2[b]	2.5 ± 1.1 µg/ml[b]

[a]Pacientes con enfermedad ulcerosa péptica. [b]Después de una dosis única de 400 mg por vía oral administrada después de ayuno durante toda la noche a adultos saludables. Suele observarse un segundo máximo (2 a 4 h) cuando la cimetidina se administra después de ayuno, pero no cuando se administra con alimentos. Una concentración de 0.5 a 0.9 µg/ml suprimirá >80% de la secreción basal de ácido, >50% de la secreción estimulada por alimentos o por gastrina, y mantendrá el pH gástrico en ≥4 en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica activa.

Referencias: Grahnen, A., von Bahr, C., Lindstrom, B., and Rosen, A. Bioavailability and pharmacokinetics of cimetidine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1979,** *16*:335-340. Schentag, J.J., Cerra, F.B., *et al.* Age, disease, and cimetidine disposition in healthy subjects and chronically ill patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1981,** *29*:737-743. Somogyi, A., Rohner, H.G., and Gugler, R. Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in gastric and duodenal ulcer patients. *Clin. Pharmacokinet.*, **1980,** 5:84-94.

[a]El cinacalcet es una molécula quiral; el enantiómero R es más potente que el enantiómero S y se piensa que de ella depende la actividad farmacológica del medicamento. El cinacalcet se metaboliza al principio por CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. [b]No se ha informado, pero posiblemente insignificante. [c]Seguida de una dosis oral única de 75 mg.

Referencias: Joy, M.S., Kshirsagar, A.V., and Franceschini, N. Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Ann. Pharmacother.*, **2004,** *38*:1871-1880. Kumar, G.N., Sproul, C., *et al.* Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCl in humans and animal models. *Drug Metab. Dispos.*, **2004,** *32*:1491-1500. Pharmacology and Toxicology Review of NDA. Application 21-688. U.S. FDA. CDER Available at: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-688.pdf_Sensipar_Pharmr_P1.pdf. Accessed October 27, 2004.

[a]$V_{área}$ informado. [b]Después de una dosis de 500 mg por vía oral administrada dos veces al día durante tres o más días a pacientes con bronquitis crónica o bronquiectasia.

Referencias: Begg, E.J., Robson, R.A., *et al.* The pharmacokinetics of oral fleroxacin and ciprofloxacin in plasma and sputum during acute and chronic dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2000,** *49*:32-38. Sorgel, F., Jaehde, U., Naber, K., and Stephan, U. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. *Clin. Pharmacokinet.*, **1989,** *16*(suppl 1):5-24.

CISPLATINO[a] (cap. 51)

—	2.3 ± 9	—[b]	6.3 ± 1.2	0.28 ± 0.07	0.53 ± 0.10	—	2 h: 3.4 ± 1.1 µg/ml[c] 7 h: 1.0 ± 0.4 µg/ml[c]

[a]En estudios tempranos se midió el platino total, más que el compuesto original; los valores informados aquí son para el fármaco original en siete pacientes con cáncer ovárico (CL_{cr} media, 66 ± 27 ml/min). [b]El platino forma un complejo estrecho con proteínas plasmáticas (90%). [c]Después de una dosis única de 100 mg/m^2 por vía intravenosa administrada con lentitud durante aproximadamente 2 o 7 h a mujeres con cáncer ovárico.

Referencia: Reece, P.A., Stafford, I., Davy, M., and Freeman, S. Disposition of unchanged cisplatin in patients with ovarian cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1987,** *42*:320-325.

CITALOPRAM[a] (cap. 17)

Rac: 80 ± 13	Rac: 10.5 ± 1.4 Es: 8	Rac: 80 Es: 56	Rac: 4.3 ± 1.2[b] Es: 8.8 ± 3.2[b,c] ↓Anc, LD[d]	Rac: 12.3 ± 2.3 Es: 15.4 ± 2.4[c]	Rac: 33 ± 4[b] Es: 22 ± 6[b] ↑Anc, LD,[d] RD[e]	Rac/Es: 4-5[f]	Rac: 50 ± 9 ng/ml[f] Es: 21 ± 4 ng/ml[f]

[a]Se dispone de citalopram en una mezcla racémica o en el enantiómero S activo puro escitalopram. Los datos farmacocinéticos se informan después de dosis del racemato (Rac) y de escitalopram (Es). No hay diferencias importantes por gérero. El citalopram se metaboliza por CYP2C19 (polimorfo) y CYP3A4 en desmetilcitalopram. [b]Datos de metabolizadores CYP2C19 extensos. Los metabolizadores CYP2C19 deficientes muestran *CL/F* más baja (aproximadamente 44%) y una $t_{1/2}$ más prolongada que los metabolizadores extensos. [c]*CL/F* y *V/F* publicados para escitalopram. [d]Cirrosis alcohólica, vírica o biliar. [e]Deterioro renal moderado. [f]Después de una dosis oral única de 40 mg (Rac) o 20 mg (Es).

Referencias: Gutierrez, M.M., Rosenberg, J., and Abramowitz, W. An evaluation of the potential for pharmacokinetics interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin. Ther.*, **2003,** *25*:1200-1210. Joffe, P., Larsen, F.S., *et al.* Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1998,** *54*:237-242. *Physicians' Desk Reference.* 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** pp. 1292, 1302-1303. Sidhu, J., Priskorn, M., *et al.* Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans. *Chirality*, **1997,** *9*:686-692. Sindrup, S.H., Brosen, K., *et al.* Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms. *Ther. Drug Monit.*, **1993.** *15*:11-17.

CITARABINA[a] (cap. 51)

<20	11 ± 8	13	13 ± 4	3.0 ± 11.9[b]	2.6 ± 0.6	—	IV, B: ~5 µg/ml[c] IV, I: 0.05-0.1 µg/ml[c]

[a]Presentación de citarabina en liposomas administrada por vía intratecal. Semivida en el líquido cefalorraquídeo = 100 a 263 h para la presentación en liposomas (en comparación con 3.4 h para dosis de fármaco libre por vía intrarraquídea). [b]$V_{área}$ informado. [c]$C_{máx}$ después de una dosis única de 200 mg/m^2 por vía intravenosa rápida (*IV bolus*, IV, B) o concentración plasmática de estado estable luego de una dosis por vía intravenosa lenta (*IV infusion*, IV, I) de 112 mg/m^2/día a un ritmo constante, administrada a sujetos con leucemia, melanoma maligno o neoplasias sólidas.

Referencias: Ho, D.H., and Frie, E.I. Clinical pharmacology of 1-β-D-arabinofuranosyl cytosine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1971,** *12*:944-954. Wan, S.H., Huffman, D.H., Azarnoff, D.L., Hoogstraten, B., and Larsen, W.E. Pharmacokinetics of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine in humans. *Cancer Res.*, **1974,** *34*:392-397.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
CLARITROMICINA[a] (cap. 46)							
55 ± 8[b]	36 ± 7[b] ↔Anc	42-50	7.3 ± 1.9[b] ↓Anc, RD ↔Cirr	2.6 ± 0.5 ↔Anc ↑Cirr	3.3 ± 0.5[b] ↑Anc, RD, Cirr	C: 2.8[c] HC: 3[c]	C: 2.4 µg/ml[c] HC: 0.7 µg/ml[c]
[a]Metabolito activo, 14(R)-hidroxiclaritromicina. [b]Datos generados para una dosis de 250 mg por vía oral. En dosis más altas, la depuración metabólica se satura, lo que da por resultado aumentos de la excreción urinaria porcentual y la semivida, y decremento de la *CL*. [c]Datos medios para claritromicina (C) y 14-hidroxiclaritromicina (HC) después de una dosis de 500 mg por vía oral dos veces al día hasta alcanzar estado estable en adultos saludables.			*Referencia:* Fraschini, F., Scaglione, F., and Demartini, G. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.*, **1993,** *25*:189-204.				
CLINDAMICINA (cap. 46)							
~87[a] Tópica: 2	13	93.6 ± 0.2	4.7 ± 1.3 ↔Niños	1.1 ± 0.3[b] ↔RD, niños	2.9 ± 0.7 ↔Niños, RD, Emb ↑Prem	—	IV: 17.2 ± 3.5 µg/ml[c] Oral: 2.5 µg/ml[d]
[a]Clorhidrato de clindamicina administrado por vía oral. [b]$V_{área}$ informado. [c]Después de una dosis de 1 200 mg IV (administrada con lentitud durante 30 min) de fosfato de clindamicina (profármaco), administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable en adultos varones saludables. [d]Después de una dosis única de 150 mg por vía oral de clorhidrato de clindamicina a adultos.			*Referencias: Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2421. Plaisance, K.I., Drusano, G.L., Forrest, A., Townsend, R.J., and Standiford, H.C. Pharmacokinetic evaluation of two dosage regimens of clindamycin phosphate. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1989,** *33*:618-620.				
CLONAZEPAM (caps. 16 y 17)							
98 ± 31	<1	86 ± 0.5 ↓Neo	1.55 ± 0.28[a,b]	3.2 ± 1.1	23 ± 5	Oral: 2.5 ± 1.3[c]	IV: 3-29 ng/ml[c] Oral: 17 ± 5.4 ng/ml[c]
[a]*CL/F* informada; este valor es constante para diversos estudios, pero es más alto que la depuración cuantificada en un estudio único de administración IV. [b]Metabolizado por medio de la CYP3A. [c]Límite de valores de $C_{máx}$ después de una dosis única de 2 mg IV (adaptada a modelo para dosis rápida) o media después de una dosis de 2 mg por vía oral (tableta), administrada a adultos saludables. La mayoría de los pacientes, incluso niños, cuyas crisis convulsivas se controlan mediante clonazepam tiene concentraciones de estado estable dentro del límite de 5 a 70 ng/ml. Sin embargo, los individuos que no muestran respuesta y aquellos con efectos secundarios alcanzan concentraciones semejantes.			*Referencias:* Berlin, A., and Dahlstrom, H. Pharmacokinetics of the anticonvulsant drug clonazepam evaluated from single oral and intravenous doses and by repeated oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1975,** *9*:155-159.				
CLONIDINA (cap. 32)							
Oral: 95 TD: 60	62 ± 11	20	3.1 ± 1.2 ↓RD	2.1 ± 0.4	12 ± 7 ↑RD	Oral: 2[a] TD: 72[a]	Oral: 0.8 ng/ml[a] TD: 0.3-0.4 ng/ml[a]

[a]Datos medios después de una dosis de 0.1 mg por vía oral, administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable, o C_{ss} después de la colocación de un parche transdérmico (TD) de 3.5 cm^2 en adultos varones normotensos. Las concentraciones de 0.2 a 2 ng/ml se relacionan con un decremento de la presión arterial; >1 ng/ml causará sedación y boca seca.

Referencia: Lowenthal, D.T., Matzek, K.M., and MacGregor, T.R. Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1988,** *14*: 287-310.

CLORAZEPATO[a] (caps. 16 y 19)

N: 91 ± 6[a]	N: <1	N: 97.5 ↓RD ↔Obes, Anc[c]	N: 0.17 ± 0.02[b] ↑Tab ↓Hep, Cirr, Obes, Anc[c]	N: 1.24 ± 0.09[b] ↑Obes, Emb ↔Hep, Cirr, Anc	N: 93 ± 11[b] ↑Obes, Emb, Anc[c] ↓Hep, Cirr, Tab	N: 0.72 ± 0.01[a,d]	N: 275 ± 27 ng/ml[a,d]

[a]El clorazepato es en esencia un profármaco para el nordiazepam (N). Los valores de biodisponibilidad, tiempo máximo y concentración máxima para N se obtuvieron después de administración de clorazepato por vía oral. [b]Los valores de *CL*, V_{ss} y $t_{1/2}$ son para nordiazepam IV. [c]Muy diferente sólo para varones. [d]Datos para nordiazepam después de una dosis de 20 mg IM de clorazepato administrada a mujeres no embarazadas.

Referencias: Greenblatt, D.J., Divoll, M.K., *et al.* Desmethyldiazepam pharmacokinetics: studies following intravenous and oral desmethyldiazepam, oral clorazepate, and intravenous diazepam. *J. Clin. Pharmacol.*, **1988,** *28*:853-859. Rey, E., d'Athis, P., *et al.* Pharmacokinetics of clorazepate in pregnant and non-pregnant women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1979,** *15*:175-180.

CLORFENIRAMINA[a] (cap. 24)

41 ± 16	0.3-26[b]	70 ± 3	1.7 ± 0.1 ↑Niños	3.2 ± 0.3 ↔Niños	20 ± 5 ↓Niños	IR: 2-3[c] SR: 5.7-8.1[c]	IR: 16-71 ng/ml[c] SR: 17-76 ng/ml[c]

[a]Administrada como una mezcla racémica; los parámetros informados son para fármaco racémico. La actividad proviene de modo predominante del enantiómero *S*-(+), que tiene una vida media 60% más prolongada que el enantiómero R-(−). [b]La eliminación renal aumenta con el flujo urinario aumentado y el pH disminuido. [c]Límite de datos provenientes de diferentes estudios después de una dosis de 4 mg por vía oral de liberación inmediata (IR) administrada cada 4 a 6 h hasta alcanzar estado estable, o después de una dosis de 8 mg por vía oral de liberación prolongada (SR) administrada cada 12 h hasta alcanzar estado estable, ambas en adultos saludables.

Referencia: Rumore, M.M. Clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **1984,** *18*:701-707.

CLOROQUINA[a] (caps. 39 y 40)

~80	52-58[b]	(*S*): 66.6 ± 3.3[c] (*R*): 42.7 ± 2.1 ↔RD	3.7-13[b]	132-261[b]	10-24 días[b,d]	IM: 0.25[e] Oral: 3.6 ± 2[e]	IV: 837 ± 248 ng/ml IM: 57-480 ng/ml Oral: 76 ± 14 ng/ml

[a]El metabolito activo, desetilcloroquina, explica 20 ± 3% de la excreción urinaria; $t_{1/2}$ = 15 ± seis días. Mezcla racémica; los parámetros de cinética para los dos isómeros son un poco diferentes (p. ej., tiempo de residencia medio = 16.2 y 11.3 días para el isómero (*R*) y el isómero (*S*), respectivamente). [b]Límite de valores medios provenientes de diferentes estudios (administración IV). [c]Se concentra en eritrocitos. Cociente de concentración entre sangre y plasma para racemato = 9. [d]Se ha informado una $t_{1/2}$ más prolongada (41 ± 14 días) con muestreo de sangre extendido. [e]Después de una dosis única de 300 mg de HCl de cloroquina IV (administrada con lentitud durante 24 min), o IM o dosis oral de fosfato de cloroquina administrada a adultos saludables. Las concentraciones eficaces contra *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum* son de 15 y de 30 ng/ml, respectivamente. Por arriba de 250 ng/ml pueden haber diplopía y mareos.

Referencias: Krishna, S., and White, N.J. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *30*:263-299. White, N.J. Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:187-215.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
CLORPROMAZINA[a] (caps. 18 y 37)							
32 ± 19[b]	<1	95-98 ↔RD	8.6 ± 2.9[c] ↓Niños[d] ↔Cirr	21 ± 9[c]	30 ± 7[c]	1-4[e]	25-150 ng/ml[e]
[a]Metabolitos activos: 7-hidroxiclorpromazina ($t_{1/2}$ = 25 ± 15 h) y posiblemente *N*-óxido de clorpromazina proporcionan *AUC* comparables a las del fármaco original (dosis únicas). [b]Después de una dosis única. La biodisponibilidad puede disminuir hasta alrededor de 20% con la dosis repetida. [c]*CL/F*, $V_{área}$ y $t_{1/2}$ luego de administración IM. [d]Después de una dosis de 100 mg por vía oral dos veces al día durante 33 días en pacientes adultos. [e]Ocurre neurotoxicidad (temblores y convulsiones) a concentraciones de 750 a 1 000 ng/ml.				*Referencia:* Dahl, S.G., and Strandjord, R.E. Pharmacokinetics of chlorpromazine after single and chronic dosage. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1977,** *21*:437-448.			
CLORTALIDONA (cap. 28)							
64 ± 10	65 ± 9[a]	75 ± 1	0.04 ± 0.01 ↓Anc	0.14 ± 0.07	47 ± 22[b] ↑Anc	13.8 ± 6.3[c]	3.7 ± 0.9 µg/ml[c]
[a]Valor para dosis de 50 y 100 mg; la depuración renal está disminuida a una dosis de 200 mg por vía oral, y hay un decremento concomitante del porcentaje que se excreta sin cambios. [b]La clortalidona queda secuestrada en los eritrocitos; la semivida es más prolongada si se analiza sangre, más que plasma. Los parámetros informados se basan en las concentraciones sanguíneas. [c]Después de una dosis única de 50 mg por vía oral (tabletas) administrada a varones adultos saludables.				*Referencia:* Williams, R.L., Blume, C.D., Lin, E.T., Holford, N.H., and Benet, L.Z. Relative bioavailability of chlorthalidone in humans: adverse influence of polyethylene glycol. *J. Pharm. Sci.*, **1982,** *71*:533-535.			
CLOZAPINA (cap. 18)							
55 ± 12	<1	>95	6.1 ± 1.6	5.4 ± 3.5	12 ± 4	1.9 ± 0.8[a]	546 ± 307 ng/ml[a]
[a]Después de titulación hasta una dosis de 150 mg por vía oral (tableta), administrada dos veces al día durante siete días a adultos con esquizofrenia crónica.				*Referencias:* Choc, M.G., Lehr, R.G., *et al.* Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharm. Res.*, **1987,** *4*:402-405. Jann, M.W, Ereshefsky, L., and Saklad, S.R. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:315-333.			
CODEÍNA[a] (cap. 21)							
50 ± 7[b]	Insignificante	7	11 ± 2[c]	2.6 ± 0.3[c]	2.9 ± 0.7	C: 1.0 ± 0.5[d] M: 1.0 ± 0.4[d]	C: 149 ± 60 ng/ml[d] M: 3.8 ± 2.4 ng/ml[d]

[a]La codeína se metaboliza por medio de la CYP2D6 (polimorfa) hacia morfina. Se cree que el efecto analgésico se debe en gran parte al derivado morfina. [b]Biodisponibilidad oral/intramuscular informada. [c]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados. [d]Datos para codeína (C) y morfina (M) después de una dosis de codeína de 60 mg por vía oral, administrada tres veces al día hasta completar siete dosis en adultos varones saludables.

Referencia: Quiding, H., Anderson, P., Bondesson, U., Boreus, L.O., and Hynning, P.A. Plasma concentrations of codeine and its metabolite, morphine, after single and repeated oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1986,** *30*:673-677.

DAPSONA (caps. 47 y 62)

93 ± 8[a]	5-15[b]	73 ± 1 ↔RD, Cirr	0.60 ± 0.17[c] ↔Cirr, niños ↑Neo	1.0 ± 0.1 ↔Cirr	22.4 ± 5.6 ↔Cirr, niños	SD: 2.1 ± 0.8[d]	SD: 1.6 ± 0.4 µg/ml[d] MD: 3.3 µg/ml[d]

[a]Disminuida en presencia de lepra grave (70-80); estimados basados en la recuperación urinaria de dosis radiactiva. [b]pH urinario = 6-7. [c]Sufre metabolismo reversible hacia un metabolito monoacetilo; la reacción se cataliza por NAT2 (polimorfa); también sufre *N*-hidroxilación (CYP3A, CYP2C9). [d]Después de una dosis única de 100 mg por vía oral (*single dose*, SD) o luego de una dosis de 100 mg por vía oral, administrada una vez al día hasta alcanzar estado estable (DM) en adultos saludables.

Referencias: Mirochnick, M., Cooper, E., *et al.* Pharmacokinetics of dapsone administered daily and weekly in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:2586-2591. Pieters, F.A., and Zuidema, J. The pharmacokinetics of dapsone after oral administration to healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1986,** *22*:491-494. Venkatesan, K. Clinical pharmacokinetic considerations in the treatment of patients with leprosy. *Clin. Pharmacokinet.*, **1989,** *16*:365-386. Zuidema, J., Hilbers-Modderman, E.S., and Merkus, F.W. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin. Pharmacokinet.*, **1986,** *11*:299-315.

DAPTOMICINA (cap. 46)

—[a]	47 ± 12	92	0.14 ± 0.01 ↓RD[b]	0.096 ± 0.009 ↑RD[b]	7.8 ± 1.0 ↑RD[b]	—	99 ± 12 µg/ml[c]

[a]Disponible sólo para administración IV. [b]Cambios publicados en pacientes con deterioro renal grave. [c]Concentración máxima al final de una venoclisis de 30 min de una dosis de 6 mg/kg administrada una vez al día por siete días. No hay acumulación importante con dosis múltiples.

Referencias: Dvorchik, B.H., Brazier, D., DeBruin, M.F., and Arbeit, R.D. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003,** *47*:1318-1323. Product Information: Cubicin™ (daptomycin for injection). Cubist Pharmaceuticals, Lexington, MA, **2004.**

DEXTROANFETAMINA[a] (cap. 10)

—[b]	Rac: 14.5[c]	Rac: 23-26	Dextro: 3.4-7.7[d] orina ácida Dextro: 0.23-1.71[d] orina alcalina	Rac: 6.11 ± 0.22	Rac: 3.5-4.2[d] orina ácida Rac: 14-22[d] orina alcalina Dextro: 6.8 ± 0.5[e] orina sin pH controlado	Dextro: 3.1 ± 1.1[f]	Dextro: 61 ± 20 ng/ml[f]

[a]Se dispone de la anfetamina en racemato (Rac), dextroisómero (Dextro) y una mezlca de ambos, en presentaciones para administración inmediata como prolongada. Se presentan datos farmacocinéticos de las formas racémica y dextroanfetamina. [b]No se publicó la biodisponibilidad absoluta; >55% basada en la recuperación urinaria del fármaco sin modificar bajo condiciones de pH urinario ácido. [c]Medido en pH urinario no controlado. *CL* renal de la anfetamina depende del pH de la orina. La acidificación de la orina aumenta la excreción urinaria, hasta 55%. [d]Se publicaron *CL/F* y $t_{1/2}$ luego de una dosis oral en adultos. [e]$t_{1/2}$ en niños publicada. [f]Después de una dosis oral de liberación inmediata de 20 mg una vez al día más de una semana. Una presentación de liberación prolongada constituida por una mezcla de sales de dextroanfetamina y anfetamina (ADDERALL XR®) muestra una $t_{máx}$ retardada de casi 7 h.

Referencias: Busto, U., Bendayan, R., and Sellers, E.M. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1989,** *16*:1-26. Helligrel, E.T., Arora, S., Nelson, M., and Robertson, P. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of modafinil administered alone or in combination with dextroamphetamine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **2002,** *42*:450-460. McGough, J.J., Biederman, J., *et al.* Pharmacokinetics of SLI381 (ADDERALL XR), an extended-release formulation of adderall. *J. Am. Acad. Adolesc. Psychiatry*, **2003,** *42*:684-691.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
DEXTROMETORFÁN[a] (cap. 21)							
—	EM: 0.19 ± 0.21 PM: 11.1 ± 3.0	—	EM: 1 575 ± 658[b] PM: ~3.9 ± 1.4[b]	—	EM: 3.4 ± 0.5[b] PM: 29.5 ± 8.4[b]	2-2.5	EM: 5.2 ± 1.8 ng/ml[c] PM: 33 ± 8.2 ng/ml[c]
DIAZEPAM[a] (caps. 16 y 17)							
Oral: 100 ± 14 Rectal: 90	<1	98.7 ± 0.2 ↓RD, Cirr, NS, Emb, Neo, Alb, Quem, Anc ↔HTh	0.38 ± 0.06[a] ↑Alb ↓Cirr ↔Anc, Tab, HTh	1.1 ± 0.3 ↑Cirr, Anc, Alb ↔ RD, HTh	43 ± 13[a] ↑Anc, Cirr ↔HTh	Oral: 1.3 ± 0.2[b] Rectal: 1.5[b]	IV: 400-500 ng/ml[b] Oral: 317 ± 27 ng/ml[b] Rectal: ~400 ng/ml[b]
DICLOFENACO (cap. 26)							
54 ± 2	<1	>99.5	4.2 ± 0.9a ↓Anc ↔RD, Cirr, RA	0.17 ± 0.11[b] ↑RA	1.1 ± 0.2 ↔RA	EC: 2.5 (1.0-4.5)[c] SR: 5.3 ± 1.5[c]	EC: 2.0 (1.4-3.0) µg/ml[c] SR: 0.42 ± 0.17 µg/ml[c]

[a]Datos provenientes de sujetos saludables. Extenso metabolismo de primer paso dependiente de CYP2D6 hacia dextrorfán (que tiene actividad farmacológica). Se muestran datos para metabolizadores extensos (*extensive metabolizers*, EM) e inadecuados (*poor metabolizers*, PM). [b]*CL/F* y $t_{1/2}$ informadas para dosis por vía oral. [c]Después de una dosis única de 60 mg por vía oral a probables EM, o de 30 mg a PM. La $C_{máx}$ para el dextrometorfán fue de 879 ± 60 ng/ml en EM y no detectada en metabolizadores inadecuados (PM).

Referencias: Schadel, M., Wu, D., Otton, S.V, Kalow, W, and Sellers, E.M. Pharmacokinetics of dextromethorphan and metabolites in humans: influence of the CYP2D6 phenotype and quinidine inhibition. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1995,** *15*:263-269. Silvasti, M., Karttunen, P., *et al.* Pharmacokinetics of dextromethorphan and dextrorphan: a single dose comparison of three preparations in human volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther Toxicol.*, **1987,** *25*:493-497.

[a]Los metabolitos activos, desmetildiazepam y oxazepam, se forman mediante la CYP2C19 (polimorfa) y CYP3A. [b]Límite de datos después de una dosis única de 5 a 10 mg IV (administrada con rapidez durante 15 a 30 s) o datos medios después de una dosis única de 10 mg por vía oral o 15 mg por vía rectal administrada a adultos saludables. Una concentración de 300 a 400 ng/ml proporciona efecto ansiolítico, y una >600 ng/ml, control de crisis convulsivas.

Referencias: Friedman, H., Greenblatt, D.J., *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1992,** *52*:139-150. Greenblatt, D.J., Allen, M.D., Harmatz, J.S., and Shader, R.I. Diazepam disposition determinants. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1980,** *27*:301-312. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1012.

[a]Se depura de manera primaria por 4′-hidroxilación catalizada por CYP2C9; los metabolitos urinarios y biliares explican 30 y 10 a 20% de la dosis, respectivamente. [b]$V_{área}$ informado. [c]Después de administrar una tableta única de 50 mg con capa entérica (*enteric-coated*, EC) o una tableta de 100 mg de liberación prolongada (*sustained-release*, SR), a adultos saludables.

Referencias: Tracy, T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In, *Metabolic Drug Interactions.* (Levy, R.H., Thummel, K.T., Trager, W.F., Hansten, P.D., and Eichelbaum, M., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2000,** pp. 457-468. Willis, J.V., Kendall, M.J., Flinn, R.M., Thornhill, D.P., and Welling, P.G. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1979,** *16*:405-410.

DICLOXACILINA (cap. 44)

50-85	60 ± 7	95.8 ± 0.2 ↓RD, Anc, Cirr ↔CF	1.6 ± 0.3[a] ↓RD ↑CF[b]	0.086 ± 0.017 ↑RD, CF	0.70 ± 0.07 ↑RD ↔CF	0.5-1.6[c]	47-91 µg/ml[c]

[a]Posible saturación de la depuración renal en dosis de 1 a 2 g. [b]Aumento concomitante de la depuración tanto de la dicloxacilina como de la creatinina. [c]Límite estimado de datos luego de una dosis única de 2 g por vía oral administrada a adultos saludables (en ayunas).

Referencia: Nauta, E.H., and Mattie, H. Dicloxacillin and cloxacillin: pharmacokinetics in healthy and hemodialysis subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1976,** *20*:98-108.

DIDANOSINA (cap. 51)

38 ± 15 ↓Niños, alimentos[a]	36 ± 9	<5	16 ± 7 ↔Niños	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.3	B: 0.67 (0.33-1.33)[b] EC: 2.0 (1.0-5.0)[b]	B: 1.5 ± 0.7 µg/ml[a] EC: 0.93 ± 0.43 µg/ml[b] ↓Alimentos[a]

[a]La magnitud del efecto del alimento suele depender del producto utilizado (Videx® o didanosina genérica), el tipo de comida consumida (ligera o alta en grasa) y si se administra didanosina concomitante con tenofovir, un inhibidor del metabolismo de la didanosina. [b]Después de una dosis oral única de 400 mg de didanosina presentada como una tableta amortiguada (*buffered,* B) en solución o perlas con cubierta entérica (*enteric coated,* EC), administradas después de un ayuno a pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Referencias: Knupp, C.A., Shyu, W.C., *et al.* Pharmacokinetics of didanosine in patients with acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1991,** *49*:523-535. Damle, B.D., Kaul, S., Behr, D., and Knupp C. Bioequivalence of two formulations of didanosine, encapsulated enteric-coated beads and buffered tablet, in healthy volunteers and HIV-infected subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **2002,** *42*:791-797. Pecora Fulco, P., and Kirian, M.A. Effect of tenofovir on didanosine absorption. *Ann. Pharmacother.*, **2003,** *37*:1325-1328.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
DIFENHIDRAMINA (cap. 24)							
72 ± 26	1.9 ± 0.8 ↔Cirr	78 ± 3 ↓Cirr	6.2 ± 1.7[a] ↔Cirr ↑Niños ↓Anc	4.5 ± 2.8[a,b] ↔Cirr	8.5 ± 3.2[a] ↑Cirr, Anc ↓Niños	Oral: 2.3 ± 0.64[c]	IV: ~230 ng/ml[c] Oral: 66 ± 22 ng/ml[c]
[a]*CL* aumentada, *V* disminuido, y cambio nulo de la semivida en asiáticos, probablemente debido a decremento de la unión a proteínas plasmáticas. [b]$V_{área}$ informado. [c]Después de una dosis única de 50 mg de clorhidrato de difenhidramina (44 mg de la base), IV u oral en adultos saludables en ayunas. Las concentraciones >25 ng/ml proporcionan efecto antihistamínico, en tanto las >60 ng/ml se relacionan con somnolencia y alteraciones mentales.				*Referencia:* Blyden, G.T., Greenblatt, D.J., Scavone, J.M., and Shader, R.I. Pharmacokinetics of diphenhydramine and a demethylated metabolite following intravenous and oral administration. *J. Clin. Pharmacol.*, **1986,** *26*:529-533.			
DIGOXINA (caps. 33 y 34)							
70 ± 13[a,c] ↔RD, MI, CHF, LTh, HTh, Anc	60 ± 11	25 ± 5 ↓RD	$CL = (0.88CL_{cr} + 0.33)$[b,c] ↓LTh ↑HTh, Neo, niños, Emb	$V = (3.12CL_{cr} + 3.84)$ ↓LTh ↑HTh ↔CHF	39 ± 13 ↓HTh ↑RD, CHF, Anc, LTh ↔Obes	1-3[d]	NT: 1.4 ± 0.7 ng/ml[d] T: 3.7 ± 1.0 ng/ml[d]
[a]LANOXIN tabletas; las soluciones, los elíxires y las cápsulas de digoxina pueden absorberse de manera más completa. [b]La ecuación se aplica a pacientes con cierto grado de insuficiencia cardíaca. En ausencia de esta última, el coeficiente de CL_{cr} es de 1.0. Las unidades de CL_{cr} deben ser $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$. [c]En pacientes ocasionales, la digoxina se metaboliza hacia un metabolito inactivo, la dihidrodigoxina, por la flora intestinal. Esto da por resultado biodisponibilidad reducida por vía oral. [d]Luego de una dosis por vía oral de 0.31 ± 0.19 mg/día o 0.36 ± 0.19 mg/día en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que no mostraron signos de toxicidad por digitálicos (NT) o que los mostraron (T), respectivamente. Las concentraciones >0.8 ng/ml se relacionan con efecto inotrópico. Las concentraciones de 1.7, 2.5 y 3.3 ng/ml se relacionan con una probabilidad de 10, 50 y 90% de arritmias inducidas por digoxina, respectivamente.				*Referencias:* Mooradian, A.D. Digitalis. An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. *Clin. Pharmacokinet.*, **1988,** *15*:165-179. Smith, T.W., and Haber, E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J. Clin. Invest.*, **1970,** *49*:2377-2386.			
DILTIAZEM[a] (caps. 31, 32 y 34)							
38 ± 11	<4	78 ± 3	11.8 ± 2.2[b] ↔Anc ↓RD	3.3 ± 1.2 ↔Anc ↓RD	4.4 ± 1.3[c] ↔RD, Anc	4.0 ± 0.4[d]	151 ± 46 ng/ml[d]
[a]Metabolitos activos, desacetildiltiazem ($t_{1/2}$, 9 ± 2 h) y *N*-desmetildiltiazem ($t_{1/2}$ = 7.5 ± 1 h). La formación del metabolito desmetilado (principal vía de depuración) se cataliza de manera primaria por la CYP3A. [b]Decremento de más de dos veces con dosis múltiple. [c]La semivida para la dosis por vía oral es de 5 a 6 h; no cambia con dosis múltiple. [d]Después de administrar una dosis única de 120 mg por vía oral a adultos saludables.				*Referencia:* Echizen, H., and Eichelbaum, M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin. Pharmacokinet.*, **1986,** *11*:425-449.			

DOCETAXEL[a] (cap. 51)

—	2.1 ± 0.2	94	22.6 ± 7.7 L · h^{-1} · $(m^2)^{-1}$ ↓LD[b]	72 ± 24 L/m^2	13.6 ± 6.1	—	2.4 ± 0.9 μg/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres tratados para cáncer. Se metaboliza por medio de la CYP3A, y se excreta hacia la bilis. Administración por vía parenteral. [b]Deterioro hepático leve a moderado. [c]Después de administración IV lenta de 85 mg/m^2 en el transcurso de 1.6 h.

Referencias: Clarke, S.J., and Rivory, L.P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel. *Clin. Pharmacokinet.,* **1999,** *36*:99-114. Extra, J.M., Rousseau, F., *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. *Cancer Res.*, **1993,** *53*:1037-1042. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2578.

DOFETILIDA[a] (cap. 34)

96 (83-108)	52 ± 2[b]	64	5.23 ± 0.30 ↓RD[b]	3.44 ± 0.25	7.5 ± 0.4 ↑RD[b]	1-2.5	2.3 ± 1.1 ng/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones saludables. Se metaboliza por la CYP3A4. [b]*CL/F* reducida con deterioro renal. [c]Después de una dosis única de 0.55 mg por vía oral.

Referencias: Kalus, J.S., and Mauro, V.F. Dofetilide: a class III-specific antiarrhythmic agent. *Ann. Pharmacother.*, **2000,** *34*:44-56. Smith, D.A., Rasmussen, H.S., Stopher, D.A., and Walker, D.K. Pharmacokinetics and metabolism of dofetilide in mouse, rat, dog and man. *Xenobiotica,* **1992,** *22*:709-719. Tham, T.C., MacLennan, B.A., Burke, M.T, and Harron, D.W. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the class III antiarrhythmic agent dofetilide (UK-68,798) in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.,* **1993,** *21*:507-512.

DONEPEZILO[a] (cap. 20)

—[b]	10.6 ± 2.7	92.6 ± 0.9[c]	2.90 ± 0.74[d] ↓LD,[e] ↔RD	14.0 ± 2.42[d] ↑Anc	59.7 ± 16.1[d] ↑Anc	3-4[f]	30.8 ± 4.2 ng/ml[f]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres jóvenes saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Se metaboliza mediante la CYP2D6, CYP3A4 y UGT. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero, según se informa, la dosis por vía oral se absorbe bien. [c]También se ha informado f_b de 96%. [d]*CL/F*, V_{ss}/F y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. [e]*CL/F* un poco reducida (casi 20%), cirrosis de origen alcohólico. [f]Después de una dosis de 5 mg por vía oral, administrada una vez al día hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Ohnishi, A., Mihara, M., *et al.* Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. *J. Clin. Pharmacol.,* **1993,** *33*:1086-1091. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2323.

DOXEPINA[a] (cap. 17)

30 ± 10[b]	~0	82 (75-89)	14 ± 3[c]	24 ± 7[c,d]	18 ± 5	D: 0.5-1 DD: 4-12	D: 28 ± 11 ng/ml[e] DD: 39 ± 19 ng/ml[e]

[a]El metabolito activo, la desmetildoxepina (DD) tiene una semivida más prolongada (37 ± 15 h). [b]Calculada a partir de los resultados de únicamente administración por vía oral, suponiendo una absorción completa, eliminación mediante el hígado, flujo sanguíneo hepático de 1.5 L/min, y partición igual entre plasma y eritrocitos. [c]Calculada suponiendo $F = 0.30$. [d]$V_{área}$ informado. [e]Concentraciones mínimas de doxepina (D) y desmetildoxepina (DD) luego de una dosis de 150 mg por vía oral, administrada una vez al día durante tres semanas a pacientes con depresión. Proporción entre máximo y mínimo <2.

Referencia: Faulkner, R.D., Pitts, W.M., Lee, C.S., Lewis, W.A., and Fann, W.E. Multiple-dose doxepin kinetics in depressed patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1983,** *34*:509-515.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
DOXICICLINA (cap. 46)							
93	41 ± 19	88 ± 5 ↓RD[a]	0.53 ± 0.18 ↓HL, Anc ↔RD	0.75 ± 0.32 ↓HL, Anc	16 ± 6 ↔RD, HL, Anc	Oral: 1-2[b]	IV: 2.8 µg/ml[b] Oral: 1.7-2 µg/ml[b]
[a]Decrementos de la unión a proteínas plasmáticas a 71 ± 3% en pacientes con uremia. [b]Datos medios después de una dosis única de 100 mg IV (administrada con lentitud en el transcurso de 1 h), o margen de datos medios después de una dosis de 100 mg por vía oral administrada a adultos.			*Referencia:* Saivin, S., and Houin, G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin. Pharmacokinet.*, **1988,** *15*:355-366.				
DOXORRUBICINA[a] (cap. 51)							
5	<7	76	666 ± 339 ml · $min^{-1} \cdot (m^2)^{-1}$ ↑Niños ↓Cirr, Obes	682 ± 433 L/m^2 ↔Cirr	26 ± 17[b] ↔RD ↑Cirr	—	Dosis alta[c] D: ~950 ng/ml DL: 30-1 008 ng/ml Dosis baja[c] D: 6.0 ± 3.2 ng/ml DL: 5.0 ± 3.5 ng/ml
[a]Metabolitos activos; la $t_{1/2}$ para el doxorrubicinol es de 29 ± 16 h. [b]Prolongada cuando la concentración plasmática de bilirrubina está alta; sufre excreción biliar. [c]Datos medios para doxorrubicina (D) y margen de datos para doxorrubicinol (DL). Dosis alta: administración única de una dosis alta IV lenta, de 45 a 72 mg/m^2 durante 1 h, a pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. Dosis baja: administración IV continua a una tasa de 3.9 ± 0.65 mg/m^2/día durante 12.4 (2 a 50) semanas a pacientes con cáncer avanzado.			*Referencias:* Ackland, S.P., Ratain, M.J., *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-term continuous-infusion doxorubicin. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1989,** *45*:340-347. Piscitelli, S.C., Rodvold, K.A., Rushing, D.A., and Tewksbury, D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1993,** *53*:555-561.				
EFAVIRENZ[a] (cap. 50)							
—[b] ↑Alimentos	<1	99.5-99.75	3.1 ± 1.2[c] ↔Niños[d]	—	SD: 52-76[c] MD: 40-55[c]	4.1 ± 1.7[e]	4.0 ± 1.7 µg/ml[e]
[a]Datos provenientes de pacientes con infección por VIH. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Se metaboliza de manera primaria mediante la CYP3A4. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta por vía oral. El AUC por vía oral aumenta 50% por una comida con alto contenido de grasa. [c]*CL/F* y $t_{1/2}$ para dosis únicas (*single dose*, SD) y múltiple (*multiple dose*, MD) por vía oral. El efavirenz es un inductor débil de la CYP3A4, y de su propio metabolismo. [d]Tres a 16 años de edad, no hay diferencia de la *CL/F* ajustada para peso en comparación con adultos. [e]Después de una dosis de 600 mg por vía oral al día hasta alcanzar estado estable.			*Referencias:* Adkins, J.C., and Noble, S. Efavirenz. *Drugs*, **1998,** *56*:1055-1064. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 981. Villani, P., Regazzi, M.B., *et al.* Pharmacokinetics of efavirenz (EFV) alone and in combination therapy with nelfinavir (NFV) in HIV-1 infected patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *48*:712-715.				

ENALAPRILO[a] (caps. 30, 31 y 32)

41 ± 15 ↓Cirr	88 ± 7[b] ↓Cirr	50-60	4.9 ± 1.5[c] ↓RD, Anc, CHF, Neo ↑Niños, ↔Fem	1.7 ± 0.7[c]	11[d] ↑RD, Cirr	3.0 ± 1.6[e]	69 ± 37 ng/ml[e]

[a]Hidrolizado por esterasas hacia el metabolito activo, ácido enalaprílico (enalaprilato); los valores farmacocinéticos y las comparaciones de enfermedad son para el enalaprilato, después de administración de enalaprilo por vía oral. [b]Para enalaprilato por vía intravenosa. [c]*CL/F* y V_{ss}/F después de dosis múltiples de enalaprilo por vía oral. Los valores luego de una dosis única de enalaprilato IV son desorientadores, porque la unión a la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) conduce a vida media prolongada, que no representa una fracción importante de la depuración en la dosis múltiple. [d]Estimada a partir del método para estado estable durante la dosis múltiple. [e]Valores medios para el enalaprilato después de una dosis de 10 mg por vía oral, administrada a diario durante ocho días a adultos jóvenes saludables. La EC_{50} para inhibición de la ACE es de 5 a 20 ng/ml de enalaprilato.

Referencias: Lees, K.R., and Reid, J.L. Age and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of chronic enalapril treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1987,** *41*:597-602. MacFadyen, R.J., Meredith, P.A., and Elliott, H.L. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. An overview. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *25*:274-282.

ENOXAPARINA[a] (cap. 54)

SC: 92	—[b]	—	0.3 ± 0.1[c] ↓RD	0.12 ± 0.04[c] ↔RD	3.8 ± 1.3[d] ↑RD	3[e]	ACLM: 145 ± 45 ng/ml[e] BCLM: 414 ± 87 ng/ml[e]

[a]La enoxaparina consta de fragmentos de heparina de bajo peso molecular de longitudes variables. [b]Cuarenta y tres por ciento se recupera en la orina cuando se administra como enoxaparina marcada con ^{99}Tc; 8 a 20% de actividad contra factor Xa. [c]*F, CL/F* y $V_{área}/F$ para dosis por vía subcutánea (SC), medidas por medio de valoración funcional para actividad contra factor Xa. [d]Medida por medio de valoración funcional de actividad contra factor Xa. El uso de la actividad contra IIa o la valoración de unión de desplazamiento da una semivida de alrededor de 1 a 2 h. [e]Después de una dosis única de 40 mg por vía subcutánea en adultos saludables. Moléculas de antitrombina III de alta afinidad: ACLM, moléculas de longitud por arriba de la crítica *(above critical length molecules)* (actividad contra factor Xa y IIa); BCLM, moléculas de longitud por debajo de la crítica *(below critical length molecules)* (actividad contra factor Xa).

Referencias: Bendetowicz, A.V., Beguin, S., Caplain, H., and Hemker, H.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (enoxaparin) after subcutaneous injection, comparison with unfracfionated heparin—a three way cross over study in human volunteers. *Thromb. Haemost.*, **1994,** *71*:305-313. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2561.

ENTACAPONA[a] (cap. 20)

42 ± 9[b] ↑LD[c]	Insignificante	98	10.3 ± 1.74 ↔RD, LD	0.40 ± 0.16	0.28 ± 0.06[d]	0.8 ± 0.2[e]	4.3 ± 2.0 µg/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones saludables. Se elimina de manera primaria por medio de excreción biliar. [b]La biodisponibilidad de la entacapona parece depender de la dosis (aumenta desde 29 hasta 46% dentro de un límite de dosis de 50 a 800 mg). [c]Biodisponibilidad aumentada, alteración hepática moderada con cirrosis. [d]El valor representa la semivida para la fase de distribución inicial durante la cual se elimina 90% de una dosis. La semivida terminal es de 2.9 ± 2.0 h. [e]Después de una dosis única de 400 mg por vía oral. No hay acumulación con dosis múltiple.

Referencias: Holm, K.J., and Spencer, C.M. Entacapone. A review of its use in Parkinson's disease. *Drugs*, **1999,** *58*:159-177. Keranen, T., Gordin, A., *et al.* Inhibition of soluble catechol-*O*-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *46*:151-157.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
EPLERENONA[a] (caps. 28, 31 y 32)							
—	7[b]	33-60[c]	2.4[d] ↓CHF, LD	0.6-1.3[d]	4-6	1.8 ± 0.7[e]	1.0 ± 0.3 µg/ml[e]
EPOYETINA ALFA[a] (cap. 53)							
—[b]	E: <3	—	E: 0.047-0.092 DE: 0.028 (0.02-0.03)	E: 0.033-0.075 DE: 0.054 (0.045-0.063)	E: 4.0-11.2 DE: 24 (19-28)	E: 18[c] DE: 54 ± 5[d]	E: 176 ± 75 U/L[c] DE: 0.94 ± 0.1 ng/ml[d]
ERITROMICINA (cap. 46)							
35 ± 25[a] ↓Emb[b]	12 ± 7	84 ± 3[c] ↔RD	9.1 ± 4.1[d] ↔RD	0.78 ± 0.44 ↑RD	1.6 ± 0.7 ↑Cirr, ↔RD	B: 2.1-3.9[e] E: 2-3[e]	B: 0.9-3.5 µg/ml[e] S: 0.5-1.4 µg/ml[e]

[a]La eplerenona se convierte (de modo reversible) en un ácido hidroxi de anillo abierto inactivo. Tanto la eplerenona (E) como el ácido hidroxi (EA) circulan en plasma; las concentraciones de E son mucho más altas que las de EA. El metabolismo irreversible se cataliza de manera predominante por CYP3A4. Datos de E en voluntarios varones y mujeres sanos publicados; no hay diferencias importantes por género. [b]Se recupera como E y EA después de una dosis oral. [c]La unión a proteínas depende de la concentración sobre los límites terapéuticos; más baja a la concentración más alta. [d]*CL/F* y V_{ss}/F publicados. [e]Después de una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día por siete días.

Referencias: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. Application 21-437/S-002. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Available at: http://www.fda/gov/cder/foi/nda/2002/21-437/S-002_inspra.htm. Accessed November 1, 2004. Cook, C.S., Berry, L.M., *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of [14C]eplerenone after oral administration to humans. *Drug Metab. Dispos.*, **2003,** *31*:1448-1455. Product Information: Inspra™ (eplerenone tablets). Pfizer, Chicago, IL, **2004.**

[a]Datos de epoyetina alfa (E) de pacientes varones y mujeres sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua. Los datos que se muestran son resultados medios de cuatro diferentes estudios con dosis IV. La darbepoyetina alfa (DE) es un nuevo análogo de E que contiene cinco cadenas carbohidrato N-enlazadas en lugar de tres. Se depura más lentamente del cuerpo que E. Los datos de DE que se muestran son de pacientes con diálisis que reciben darbepoyetina IV una vez a la semana hasta estado estable. [b]Sólo para administración parenteral. La biodisponibilidad después de la administración SC es de 22 (11 a 36%) y 37 (30 a 50%) para E y DE, respectivamente. [c]Luego de una dosis única SC de 120 U/kg de E. [d]Después de una dosis única SC de DE consistente en una masa peptídica equivalente a 100 U/kg de epoyetina alfa.

Referencias: Allon, M., Kleinman, K., *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2002,** *72*:546-555. Macdougall, I.C., Roberts, D.E., Coles, G.A., and Williams, J.D. Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *Clin. Pharmacokinet.*, **1991,** *20*:99-113. Macdougall, I.C., Gray, S.J., *et. al.* Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **1999,** *10*:2392-2395.

[a]Valor para eritromicina base con capa entérica. [b]Concentraciones disminuidas durante el embarazo posiblemente debido a decremento de la biodisponibilidad (o a incremento de la depuración). [c]Eritromicina base. [d]La eritromicina es un sustrato de la CYP3A; *N*-desmetilación. También es transportada por la glucoproteína P, lo que puede contribuir a excreción biliar del fármaco original y de los metabolitos. [e]Límite de valores medios provenientes de estudios luego de administrar 250 mg de base libre por vía oral, con capa entérica, en una cápsula (B), administrada cuatro veces al día, cinco a 13 dosis, o una tableta o cápsula de estearato de eritromicina (*stearate,* S), 250 mg, cubierta con película, cuatro veces al día por cinco a 12 dosis.

Referencia: Periti, P., Mazzei, T., Mini, E., and Novelli, A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (Part I). *Clin. Pharmacokinet.*, **1989,** *16*:193-214.

ESOMEPRAZOL[a] (cap. 36)

Es: 89 (81-98)[b] Rac: 53 ± 29[b]	Es/Rac: <1	Es/Rac: 95-97	Es: 4.1 (3.3-5.0)[c,d] Rac: 7.5 ± 2.7[c] ↓LD[e]	Es: 0.25 (0.23-0.27) Rac: 0.34 ± 0.09	Es: 0.9 (0.7-1.0)[d] Rac: 0.7 ± 0.5 ↓LD[e]	Es: 1.5 (1.3-1.7)[f] Rac, EM: ~1[g] Rac, PM: ~3-4[g]	Es: 4.5 (3.8-5.7) µM[f] Rac, EM: 0.68 ± 0.43 µM[g] Rac, PM: 3.5 ± 1.4 µM[g]

[a]Esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol. Se dispone tanto de esomeprazol (Es) como de omeprazol racémico (Rac). Se publican datos de ambas presentaciones. [b]Biodisponibilidad determinada después de dosis múltiples. Valores más bajos de Es 64% (54 a 75%) publicados para dosis única. [c]La *CL* metabólica del Es es más lenta que la del enantiómero R. Tanto Es como Rac son metabolizados por CYP2C19 (polimorfa) y CYP3A4. La *CL* de Es y Rac está disminuida y la $t_{1/2}$ aumentada en metabolizadores CYP2C19 deficientes. [d]Después de una dosis IV única de 40 mg. La *CL* de Es se reduce y la $t_{1/2}$ aumenta con dosis múltiples. [e]*CL* disminuye y $t_{1/2}$ aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Childs Pugh). [f]Después de una dosis oral de 40 mg de Es administrada una vez al día por cinco días a sujetos sanos de fenotipo CYP2C19 no especificado. [g]Después de una dosis oral de 20 mg de Rac dos veces al día por cuatro días a sujetos sanos fenotipificados como metabolizadores CYP2C19 extensos (*extensive metabolizers*, EM) y malos (*poor metabolizers*, PM).

Referencias: Andersson, T., Hassan-Alin, M., Hasselgren, G., Rohss, K., and Weidolf, L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin. Pharmacokinet.*, **2001,** *40*:411-426. Chang, M., Tybring, G., Dahl, M.L., Gotharson, E., Sagar, M., Seensalu, R., and Bertilsson, L. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole-suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1995,** *39*:511-518.

ESPIRONOLACTONA[a] (cap. 28)

—[b] ↑Alimentos	<1[c]	>90[d]	93[e]	10[e]	S: 1.3 ± 0.3[f] C: 11.2 ± 2.3[f] TS: 2.8 ± 0.4[f] HTS: 10.1 ± 2.3[f] ↑LD[g]	S: 1.0[f] C: 2.9 ± 0.6[f] TS: 1.8 ± 0.5[f] HTS: 3.1 ± 0.9[f]	S: 185 ± 51 ng/ml[f] C: 231 ± 49 ng/ml[f] TS: 571 ± 74 ng/ml[f] HTS: 202 ± 54 ng/ml[f]

[a]La espironolactona (*spironolactone*, S) se metaboliza extensamente; tiene tres metabolitos activos conocidos: canrenona (C), 7α-tiometilespironolactona (*7α-thiomethylspironolactone*, TS) y 6β-hidroxi-7α-tiometilespironolactona (HTS). [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; los valores antiguos publicados en la literatura médica se basaron en valoraciones inespecíficas de la canrenona; posiblemente muestra metabolismo de primer paso; las *AUC* del fármaco primario y los metabolitos aumentan cuando se toma la espironolactona con alimento. [c]Medida después de una dosis oral. [d]Unión de espironolactona y sus metabolitos activos. [e]*CL/F* y $V_{área}/F$; calculados de datos del *AUC* y $t_{1/2}$ publicados. [f]Después de dosis oral única de 200 mg de espironolactona. La canrenona se acumula 2.5 veces con dosis múltiple de espironolactona. [g]Las $t_{1/2}$ del fármaco original y los metabolitos aumentan en pacientes con cirrosis.

Referencias: Ho, P.C., Bourne, D.W., Triggs, E.J., and Heazlewood, V. Pharmacokinetics of canrenone and metabolites after base hydrolysis following single and multiple dose oral administration of spironolactone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1984,** *27*:441-446. Overdiek, H.W., Hermens, W.A., and Merkus, F.W. New insights into the pharmacokinetics of spironolactone. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985,** *38*:469-474. Overdiek, H.W., and Merkus, F.W. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1986,** *40*:531-536. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed., Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2883. Sungaila, I., Bartle, W.R., *et al*. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology*, **1992,** *102*:1680-1685.

ESTREPTOCINASA[a] (cap. 54)

—	0	—	1.7 ± 0.7	0.08 ± 0.04[b]	0.61 ± 0.24	0.9 ± 0.21[c]	188 ± 58 UI/ml[c]

[a]Valores obtenidos a partir de pacientes con infarto agudo de miocardio, con una biovaloración de función. [b]$V_{área}$ informado. [c]Después de una dosis única de 1.5×10^6 UI, administrada por vía IV lenta durante 60 min a pacientes con infarto agudo de miocardio.

Referencia: Gemmill, J.D., Hogg, K.J., et al. A comparison of the pharmacokinetic properties of streptokinase and anistreplase in acute myocardial infarction. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1991,** *31*:143-147.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
ETAMBUTOL (cap. 47)							
77 ± 8	79 ± 3	6-30	8.6 ± 0.8	1.6 ± 0.2	3.1 ± 0.4 ↑RD	2-4[a]	2-5 µg/ml
[a]Después de una dosis única de 800 mg por vía oral en sujetos saludables. Las concentraciones >10 µg/ml pueden tener efectos adversos sobre la visión. No hay acumulación con administración una vez al día en pacientes con función renal normal.				*Referencia:* Holdiness, M.R. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1984,** *9*:511-544.			
ETANERCEPT[a] (cap. 52)							
SC: 58	Insignificante	—	0.02	~0.11[b]	IV: 72 SC-SD: 92[c]	— SC-SD: 72 (48-96)[c]	IV: 2.32 µg/ml[c] SC-SD: 1.2 µg/ml[c] SC-MD: 3 µg/ml[c]
[a]Datos provenientes de adultos saludables. No hay diferencias importantes, vinculadas con el género, de la cinética normalizada para el peso. El etanercept es una proteína de fusión humana recombinante-receptor de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y porción Fc de IgG_1. [b]El volumen de distribución ($V_{área}$) se estimó a partir de los valores de depuración y semivida informados. [c]Después de una dosis única de 10 mg IV y dosis única (SC-SD) o múltiple (SC-MD) de 25 mg por vía subcutánea, dos veces a la semana durante seis meses.				*Referencias:* Goldenberg, M.M. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.*, **1999,** *21*:75-87. Moreland, L.W., Margolies, G., *et al.* Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, **1996,** *23*:1849-1855. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1414.			
ETOPÓSIDO (cap. 51)							
52 ± 17[a]	35 ± 5	96 ± 0.4[b] ↓Alb	0.68 ± 0.23[c] ↔Niños, Cirr ↓RD	0.36 ± 0.15 ↔Niños, Cirr	8.1 ± 4.3 ↑RD ↔Niños, Cirr	1.3	NT: 2.7 µg/ml[d] T: 4.7 µg/ml[d]
[a]Disminuye en dosis por vía oral de más de 200 mg. [b]Disminuye con hiperbilirrubinemia. [c]Metabolizada por medio de la CYP3A; también es un sustrato para la glucoproteína P. [d]$C_{máx}$ media para pacientes sin toxicidad hematológica grave (NT) y con esta última (T) después de una dosis de 75 a 200 mg/m^2 administrada por vía IV lenta y continua durante 72 h.				*Referencias:* Clark, P.I., and Slevin, M.L. The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clin. Pharmacokinet.*, **1987,** *12*:223-252. McLeod, H.L., and Evans, W.E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of epipodophyllotoxins. *Cancer Surv.*, **1993,** *17*:253-268.			
EZETIMIBA[a] (cap. 35)							
—	~2	>90[b]	6.6[c] ↓Anc, RD, LD	1.5[c]	28-30[d]	1[e]	122 ng/ml[e]
[a]Ezetimiba se metaboliza extensamente en un glucurónido, que es más activo que ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Los efectos clínicos se relacionan con la concentración total en plasma de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido, con valores de ezetimiba sólo de 10% del total. [b]Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido. [c]CL/F y V_c/F de ezetimiba total (no conjugado y el conjugado glucurónido) publicadas. [d]Ezetimiba sufre recirculación enterohepática importante que conduce a múltiples máximos secundarios. Se estima una $t_{1/2}$ efectiva. [e]Ezetimiba total (no conjugado y conjugado glucurónido) después de una dosis oral de 10 mg administrada una vez al día por 10 días.				*Referencias:* Mauro, V.F., and Tuckerman, C.E. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. *Ann. Pharmacother.*, **2003,** *37*:839-848. Patrick, J.E., Kosoglou, T., *et al.* Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab. Dispos.*, **2002,** *30*:430-437. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** pp. 3085-3086.			

FELODIPINA[a] (cap. 32)

15 ± 8 ↔Anc, Cirr ↑Alimentos	<1	99.6 ± 2 ↓RD, Cirr ↔Anc	12 ± 5[b] ↓Anc, Cirr, CHF[c]	10 ± 3 ↔Anc ↓Cirr	14 ± 4 ↑Anc, CHF[c] ↔Cirr	IR: 0.9 ± 0.4[d] ER: 3.7 ± 0.9[d]	IR: 34 ± 26 nM[d] ER: 9.1 ± 7.3 nM[d]

[a]Mezcla racémica; el enantiómero *S*-(−) es bloqueador activo de los canales del Ca^{+2}; la farmacocinética diferencial de enantiómero da por resultado concentraciones de enantiómero *S*-(−) alrededor de dos veces más altas que las del isómero *R*-(+). [b]Sufre importante metabolismo de primer paso dependiente de CYP3A en el intestino y el hígado. [c]Puede relacionarse con la edad más que con CHF. [d]Después de una tableta de 10 mg por vía oral de liberación inmediata (*immediate release*, IR) o de liberación prolongada (*extended release*, ER), administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable a sujetos saludables. La EC_{50} para decremento de la presión diastólica es de 8 ± 5 nM en pacientes con hipertensión.

Referencia: Dunselman, P.H., and Edgar, B. Felodipine clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1991,** *21*:418-430.

FENILHIDANTOÍNA[a] (caps. 19, 34)

90 ± 3	2 ± 8	89 ± 23 ↓RD, Hep, Alb, Neo, AVH, Cirr, NS, Emb, Quem ↔Obes, Tab, Anc	$V_{máx}$ = 5.9 ± 1.2 mg · kg^{-1} · $día^{-1}$ ↓Anc, ↑Niños K_m = 5.7 ± 2.9 mg/L[b] ↔Anc, ↓Niños ↑[c]NS, RD ↓[c]Prem ↔[c]AVH, LTh, HTh, Tab	0.64 ± 0.04[d] ↑Neo, NS, RD ↔AVH, LTh, HTh	6-24[e] ↑[c]Prem ↓[c]RD ↔[c]AVH, LTh, HTh, Tab	3-12[f]	0-5 µg/ml (27%)[f] 5-10 µg/ml (30%)[f] 10-20 µg/ml (29%)[f] 20-30 µg/ml (10%)[f] >30 µg/ml (6%)[f]

[a]Se metaboliza predominantemente por CYP2C9 (polimorfa) y asimismo CYP2C19 (polimorfa); muestra cinéticas saturables con dosis terapéuticas. [b]Disminuida de modo considerable en la población japonesa. [c]Comparación de *CL* y $t_{1/2}$ con dosis similares en sujetos y pacientes normales; no se consideran cinéticas no lineales. [d]$V_{área}$ publicado. [e]La $t_{1/2}$ aparente depende de la concentración en plasma. [f]Frecuencia en la población de concentraciones totales de fenilhidantoína (fenitoína) después de una dosis oral de 300 mg (cápsula) administrada diariamente hasta alcanzar estado estable. Valores totales >10 µg/ml relacionados con supresión de convulsiones tonicoclónicas. Puede haber nistagmo a valores >20 µg/ml y ataxia con >30 µg/ml.

Referencias: Eldon, M.A., Loewen, G.R., *et al.* Pharmacokinetics and tolerance of fosphenytoin and phenytoin administered intravenously to healthy subjects. *Can. J. Neurol. Sci.*, **1993,** *20*(suppl 4):S180. Levine, M., and Chang. T. Therapeutic drug monitoring of phenytoin. Rationale and current status. *Clin. Pharmacokinet.*, **1990,** *19*:341-358. Tozer, T.N., and Winter, M.E. Phenytoin. In, *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 3rd. ed. (Evans, W.E., Schentag, J.J., and Jusko, W.J., eds.) Applied Therapeutics, Vancouver, WA, **1992,** pp. 25-1-25-44.

FENOBARBITAL (caps. 16 y 19)

100 ± 11	24 ± 5[a] ↔Cirr, AVH	51 ± 3 ↓Neo ↔Emb, Anc	0.062 ± 0.013 ↑Emb, niños, Neo ↔Tab	0.54 ± 0.03 ↑Neo	99 ± 18 ↑Cirr, Anc ↓Niños ↔Epilepsia, Neo	2-4[b]	13.1 ± 4.5 µg/ml[b]

[a]El fenobarbital es un ácido débil (*pK*a = 7.3); la excreción urinaria aumenta a un pH alcalino; también se reduce con el flujo urinario disminuido. [b]Concentración de estado estable media después de una dosis de 90 mg por vía oral, administrada a diario durante 12 semanas a pacientes con epilepsia. Las concentraciones de 10 a 25 µg/ml proporcionan control de crisis convulsivas tonicoclónicas, y 15 µg/ml, control de crisis convulsivas de origen febril en niños. Las concentraciones >40 µg/ml pueden causar toxicidad; 65 a 117 µg/ml producen anestesia en etapa III: paciente comatoso pero presencia de reflejos; 100 a 134 µg/ml producen anestesia en etapa IV: falta de reflejos tendinosos profundos.

Referencias: Bourgeois, B.F.D. Phenobarbital and primidone. In, *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 2nd ed. (Wyllie, E., ed.) Williams & Wilkins, Philadelphia, **1997,** pp. 845-855. Browne, T.R., Evans, J.E., Szabo, G.K., Evans, B.A., and Greenblatt, D.J. Studies with stable isotopes II: Phenobarbital pharmacokinetics during monotherapy. *J. Clin. Pharmacol.*, **1985,** *25*:51-58.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
FENOFIBRATO[a] (cap. 35)							
—[b] ↑Alimentos	0.1-10[c]	>99	0.45[d] ↓RD	0.89[d]	20-27 ↑RD	IR: 6-8[e] Mic: 4-6[f]	IR: 8.6 ± 0.9 µg/ml[e] Mic: 10.8 ± 0.6 µg/ml[f]
FENTANILO (caps. 13 y 21)							
TM: ~50	8	84 ± 2	13 ± 2[a] ↓Anc, ↔Prem, niños ↑Neo	4.0 ± 0.4	3.7 ± 0.4 ↑CPBS, Anc, Prem ↔Niños	TD: 35 ± 15[b] TM: 0.4 (0.3-6)[b]	TD: 1.4 ± 0.5 ng/ml[b] TM: 0.8 ± 0.3 ng/ml[b]
FEXOFENADINA[a] (cap. 24)							
—[a]	12	60-70	9.4 ± 4.2[b]	—	14 ± 6[b] ↑RD,[c] ↔LD	1.3 ± 0.6[d]	286 ± 143 ng/ml[d]
FILGRASTIM[a] (cap. 53)							
—[b]	F: —[c] PF: insignificante	F/PF: —	F: 0.5-0.7[d] ↓RD PF: 0.23 (0.07-0.26)[e]	F: 0.15 PF: 0.48[e]	F: 3.4-4.7 ↑RD PF: 33 (30-54)	F: 8[f] PF: 72 (24-96)[f]	F: 11 (9-16) ng/ml[f] PF: 114 (58-203) ng/ml[f]

[a]Fenofibrato es un profármaco hidrolizado por esterasas en ácido fenofíbrico, el compuesto activo farmacológicamente. Todos los valores publicados son para este último. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. La recuperación de la dosis radiomarcada en la orina como ácido fenofíbrico y su glucurónido es de 60%. La tableta de liberación inmediata y la cápsula micronizada son bioequivalentes. La biodisponibilidad aumenta cuando se consume con una comida estándar. [c]Recuperación después de una dosis oral. [d]*CL/F* y *V/F* publicados. [e]Después de administrar una tableta de fenofibrato de liberación inmediata (IR) de 300 mg administrada una vez al día hasta alcanzar estado estable. [f]Después de administrar una cápsula micronizada (Mic) de 200 mg una vez al día hasta lograr estado estable.

Referencias: Balfour, J.A., McTavish, D., and Heel, R.C. Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs*, **1990,** *40*:260-290. Miller, D.B., and Spence, J.D. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34*:155-162.

[a]Depurado desde el punto de vista metabólico de manera primaria por medio de la CYP3A a norfentanilo y metabolitos hidroxi. [b]Después de una dosis de 5 mg por vía transdérmica (TD) administrada a 50 µg/h por medio de un sistema DURAGESIC, o una dosis única de 400 µg por vía transmucosa (TM). La analgesia posoperatoria y transoperatoria ocurre a concentraciones plasmáticas de 1 y 3 ng/ml, respectivamente. La depresión respiratoria sobreviene por arriba de 0.7 ng/ml.

Referencias: Olkkola, K.T., Hamunen, K., and Maunuksela, E.L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin. Pharmacokinet*, **1995,** *28*:385-404. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 405 and 1445.

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. Metabolismo insignificante; 85% de una dosis se recupera sin cambios en las heces; un sustrato para el transportador de flujo de salida glucoproteína P hepático e intestinal. [b]*CL/F* y $t_{1/2}$ informadas para dosis por vía oral. [c]Deterioro renal leve. [d]Después de una dosis de 60 mg por vía oral dos veces al día hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Markham, A., and Wagstaff, A.J. Fexofenadine. *Drugs*, **1998,** *55*:269-274; discussion 275-276. Robbins, D.K., Castles, M.A., Pack, D.J., Bhargava, V.O., and Weir, S.J. Dose proportionality and comparison of single and multiple dose pharmacokinetics of fexofenadine (MDL 16455) and its enantiomers in healthy male volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1998,** *19*:455-463.

[a]Filgrastim (F) es una forma recombinante del factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony stimulating factor,* G-CSF); tiene un residuo de metionina extra y no es glucosilado. También se dispone para uso clínico de un análogo de polietilenoglicol conjugado, pegfilgrastim (PF). En general, se elimina del cuerpo más lentamente que F por vías no renales. Datos en varones y mujeres adultos sanos y pacientes con cáncer después de administración IV o SC. [b]Sólo para uso parenteral. La biodisponibilidad de F después de una dosis SC es 49 ± 9%. No se dispone de datos para PF. [c]F se filtra, resorbe y cataboliza en el riñón. También se elimina por unión a receptores de neutrófilos, endocitosis y degradación proteolítica. En contraste, PF no sufre eliminación renal, tal vez por su tamaño hidrodinámico más grande; PF se elimina sobre todo a través de *CL* mediada por neutrófilos. [d]*CL* de F publicada para una dosis única de 4 μg/kg o menor. *CL* de F aumenta con la dosis (>4 μg/kg) y con el tiempo (hasta 10 veces) a medida que aumenta el recuento absoluto de neutrófilos. [e]*CL/F*, $V_{área}/F$ y $t_{1/2}$ de PF de dosis SC publicados. *CL/F* de PF disminuye con dosis crecientes, pero aumenta con el tiempo con recuentos mayores de neutrófilos. [f]Después de una dosis única SC de 5 μg/kg de F o una dosis única SC de 100 μg/kg de PF administrada 24 h después de la quimioterapia.

Referencias: Borleffs, J.C., Bosschaert, M., *et al.* Effect of escalating doses of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on circulating neutrophils in healthy subjects. *Clin. Ther.*, **1998,** *20*:722-736. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** pp. 587-591. Stute, N., Santana, V.M., *et al.* Pharmacokinetics of subcutaneous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children. *Blood*, **1992,** *79*:2849-2854. Sugiura, M., Yamamoto, K., Sawada, Y., and Iga, T. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of neutrophil proliferation induced by recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): comparison between intravenous and subcutaneous administration. *Biol. Pharm. Bull.*, **1997,** *20*:684-689. Zamboni, W.C. Pharmacokinetics of pegfilgrastim. *Pharmacotherapy,* **2003,** *23*(8 Pt 2):9S-14S.

FINASTERIDA (cap. 58)

63 ± 21	<1	90	2.3 ± 0.8 ↔RD, Anc	1.1 ± 0.2	7.9 ± 2.5 ↔RD, Anc	1-2[a]	37 (27-49) ng/ml[a]

[a]Después de una dosis única de 5 mg por vía oral administrada a adultos saludables. El fármaco se acumula menos de dos veces con administración una vez al día.

Referencia: Sudduth, S.L., and Koronkowski, M.J. Finasteride: the first 5α-reductase inhibitor. *Pharmacotherapy*, **1993,** *13*:309-325; discussion 325-329.

FLECAINIDA[a] (cap. 34)

70 ± 11	43 ± 3	61 ± 10 ↓MI	5.6 ± 1.3[b] ↓RD, Cirr, CHF ↑Niños	4.9 ± 0.4[c] ↑Cirr	11 ± 3[b] ↑RD, Cirr, CHF ↓Niños	~3 (1-6)[d]	458 ± 100 ng/ml[d]

[a]Mezcla racémica; los enantiómeros ejercen efectos electrofisiológicos semejantes. [b]Metabolizada por la CYP2D6 (polimorfa); salvo por semivida de eliminación acortada y cinética no lineal en metabolizadores extensos, el fenotipo CYP2D6 no tuvo influencia importante sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de la flecainida. [c]$V_{área}$ informado. [b]Después de una dosis de 100 mg por vía oral administrada dos veces al día durante cinco días en adultos saludables. Cifras similares para metabolizadores extensos e inadecuados con CYP2D6.

Referencia: Funck-Brentano, C., Becquemont, L., *et al.* Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during repeated dosing in humans: contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1994,** *55*:256-269.

FLUCONAZOL (cap. 48)

>90	75 ± 9	11 ± 1	0.27 ± 0.07 ↔SIDA, Neo ↓RD, Prem	0.60 ± 0.11 ↔RD ↑Prem, Neo	32 ± 5 ↑Cirr, RD, Prem ↓Niños	1.7-4.3[a]	10.6 ± 0.4 μg/ml[a]

[a]Después de una dosis de 200 mg por vía oral administrada dos veces al día durante cuatro días a adultos saludables.

Referencias: Debruyne, D., and Ryckelynck, J.P. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:10-27. Varhe, A., Olkkola, K.T, and Neuvonen, P.J. Effect of fluconazole dose on the extent of fluconazole-triazolam interaction. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1996,** *42*:465-470.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
FLUDARABINA[a] (cap. 51)							
—	24 ± 3	—	3.7 ± 1.5 ↓RD	2.4 ± 0.6	10-30	—	0.57 µg/ml[b]

[a]Datos provenientes de adultos varones y mujeres con cáncer después de administración IV. La fludarabina se desfosforila con rapidez hacia 2-fluoro-arabinósido-A (F-ara-A), se transporta hacia las células, y se fosforila hacia el metabolito trifosfato activo. Se informa la farmacocinética del F-ara-A. [b]Después de una dosis única de 25 mg/m^2 IV (administrada con lentitud en el transcurso de 30 min); no hay acumulación después de cinco dosis diarias.

Referencias: Hersh, M.R., Kuhn, J.G., *et al.* Pharmacokinetic study of fludarabine phosphate (NSC 312887). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1986,** *17*:277-280. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 764. Plunkett, W., Gandhi, V., *et al.* Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin. Oncol*, **1993,** *20*:2-12.

FLUFENAZINA[a] (cap. 18)							
Oral: 2.7 (1.7-4.5)[b] SC o IM: 3.4 (2.5-5.0)[b]	Insignificante	—	10 ± 7	11 ± 10	IV: 12 ± 4[c] IR: 14.4 ± 7.8[c] SR: 20.3 ± 7.9[c]	IR: 2.8 ± 2.1[d] DN: 24-48[d] EN: 48-72[d]	IR: 2.3 ± 2.1 ng/ml[d] DN: 1.3 ng/ml[d] EN: 1.1 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres saludables. La flufenazina se metaboliza de manera extensa. [b]Disponible en presentación por vía oral de liberación inmediata, y como inyecciones de depósito por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM) como los ésteres de enantato (EN) o decanoato (DN). Media geométrica (CI de 90%). [c]Semivida informada para una dosis IV única y la semivida aparente después de administración por vía oral de presentaciones de liberación inmediata (*immediate-release*, IR) y lenta (*slow-release*, SR). Las semividas aparentes más prolongadas con administración por vía oral reflejan una eliminación limitada por la absorción. [d]Después de una dosis única de 12 mg por vía oral (IR), o inyecciones intramusculares de 5 mg de decanoato y enantato.

Referencias: Jann, M.W., Ereshefsky, L., and Saklad, S.R. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:315-333. Koytchev, R., Alken, R.G., McKay, G., and Katzarov, T. Absolute bioavailability of oral immediate and slow release fluphenazine in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1996,** *51*:183-187.

FLUMAZENILO (cap. 16)							
16[a]	<0.2	40 (36-46)	9.9 ± 3.1 ↓LD[b]	0.63 ± 0.18	0.9 ± 0.2 ↑LD[b]	—	10-20 ng/ml[c]

[a]Debido a la necesidad de un inicio de acción rápido y la $t_{1/2}$ de eliminación corta, el flumazenilo se administra normalmente por vía intravenosa. [b]En pacientes con hepatopatía moderada a grave. [c]Concentraciones en plasma clínicamente eficaces que pueden conservarse por 1 a 2 h después de una dosis IV rápida de 2.5 mg.

Referencias: Janssen, U., Walker, S., Maier, K., von Gaisberg. U., and Klotz, U. Flumazenil disposition and elimination in cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1989,** *46*:317-323. Klotz, U., and Kanto, J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788). *Clin. Pharmacokinet.*, **1988,** *14*:1-12.

5-FLUOROURACILO (cap. 51)							
28 (0-80)[a]	<10	8-12	16 ± 7	0.25 ± 0.12	11 ± 4 min[b]	—	11.2 µM[c]

[a]*F* más alta con absorción rápida y *F* más baja con absorción más lenta, debido a efecto de primer paso saturable. [b]Se ha informado una semivida terminal mucho más prolongada (casi 20 h) que representa un flujo de salida lento de fármaco desde los tejidos. [c]Concentración de estado estable después de una administración IV continua de 300 a 500 mg/m^2/día a pacientes con cáncer.

Referencia: Diasio, R.B., and Harris, B.E. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin. Pharmacokinet.*, **1989,** *16*:215-237.

FLUOXETINA[a] (cap. 17)

—[a]	<2.5	94 ↔Cirr, RD	9.6 ± 6.9[b,c] ↔RD, Anc, Obes ↓Cirr	35 ± 21[d] ↔RD, Cirr	53 ± 41[e] ↑Cirr ↔RD, Anc, Obes	F: 6-8[f]	F: 200-531 ng/ml[f] NF: 103-465 ng/ml[f]

[a]Metabolito activo, norfluoxetina; la semivida de la norfluoxetina es de 6.4 ± 2.5 días (12 ± 2 días en presencia de cirrosis). Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero se absorbe ≥80% de la dosis. [b]*CL* reducida con dosis repetitiva (aproximadamente 2.6 ml · min^{-1} · kg^{-1}) y con dosis cada vez más altas entre 40 y 80 mg. [c]*CL/F* informada; la fluoxetina es un sustrato de la CYP2D6 y un inhibidor de la misma. [d]$V_{área}/F$ informado. [e]Semivida más prolongada con dosis repetitiva y con dosis cada vez mayores. [f]Límite de datos para la fluoxetina (F) y norfluoxetina (NF) después de una dosis de 60 mg por vía oral administrada a diario durante una semana. La NF se sigue acumulando durante varias semanas.

Referencia: Altamura, A.C., Moro, A.R., and Percudani, M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *26*:201-214.

FLUTAMIDA[a] (caps. 51 y 58)

—	<1	F: 94-96 HF: 92-94	280[b] ↔RD	—	F: 7.8[b] HF: 8.1[b]	F: 1.3 ± 0.7[c] HF: 1.9 ± 0.6[c]	F: 0.11 ± 0.21 µg/ml[c] HF: 1.6 ± 0.59 µg/ml[c]

[a]Datos obtenidos de manera primaria a partir de varones ancianos. La flutamida (F) se metaboliza con rapidez hacia diversos metabolitos, que se excretan principalmente en la orina. Un metabolito importante, la 2-hidroxiflutamida (HF), tiene actividad biológica (potencia igual); la formación se cataliza de manera primaria por la CYP1A2. [b]*CL/F* y $t_{1/2}$ (terminal) informadas para dosis por vía oral. [c]Datos para F y HF después de una dosis de 250 mg por vía oral, administrada tres veces al día hasta alcanzar estado estable en varones geriátricos saludables.

Referencias: Anjum, S., Swan, S.K., *et al.* Pharmacokinetics of flutamide in patients with renal insufficiency. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *47*:43-47. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2798. Radwanski, E., Perentesis, G., Symchowicz, S., and Zampaglione, N. Single and multiple dose pharmacokinetic evaluation of flutamide in normal geriatric volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *29*:554-558.

FOSCARNET (cap. 49)

9 ± 2	95 ± 5	14-17	1.6 ± 0.2 ↓RD[a]	0.35	5.7 ± 0.2 ↑RD[a]	1.4 ± 0.6[b]	86 ± 36 µM[b]

[a]En pacientes con enfermedad renal moderada a grave. [b]Después de una dosis oral de 8 mg/kg administrada una vez al día por ocho días a pacientes seropositivos a VIH.

Referencias: Aweeka, F.T., Jacobson, M.A., *et al.* Effect of renal disease and hemodialysis on foscarnet pharmacokinetics and dosing recommendations. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, **1999,** *20*:350-357. Noormohamed, F.H., Youle, M.S., *et al.* Pharmacokinetics and absolute bioavailability of oral foscarnet in human immunodeficiency virus-seropositive patients. *Antimicrob. Agents Chemother,* **1998,** *42*:293-297.

FULVESTRANT[a] (caps. 51 y 57)

—[b]	<1	99	9.3-14.3	3.0-5.3	14-19[c]	167[d]	8.2 ± 5.2 ng/ml[d]

[a]Se elimina por conjugación (sulfato y glucurónido) y oxidación mediada por CYP3A4. Datos publicados para varones y mujeres; no hay diferencias importantes por género. [b]Sólo para administración parenteral. No se ha informado la biodisponibilidad después de la inyección IM. [c]$t_{1/2}$ de eliminación consecutiva a la administración IV. La $t_{1/2}$ aparente después de la dosis IM es alrededor de 40 días por la absorción muy prolongada. [d]Después de una dosis única IM de 250 mg administrada a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama.

Referencias: Physicians' Desk Reference, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** pp. 669-670. Robertson, J.F., Erikstein B., *et al.* Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. *Clin. Pharmacokinet.*, **2004,** *43*:529-538. Robertson, J.F., and Harrison, M. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. *Br. J. Cancer,* **2004,** *90*(suppl):S7-S10.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
FUROSEMIDA[a] (cap. 28)							
71 ± 35 (43-73) ↔CHF, Cirr, CRI	71 ± 10 (50-80) ↓CF ↔Anc	98.6 ± 0.4 (96-99) ↓RD, NS, Cirr, Alb, Anc ↔CHF, Tab	1.66 ± 0.58 (1.5-3.0) ↓Anc, RD,[b] CHF, Neo, Prem ↔Cirr, ↑CF	0.13 ± 0.06 (0.09-0.17) ↑NS, Neo, Prem, Cirr ↔RD, CHF, Anc, Tab	1.3 ± 0.8 (0.5-2.0) ↑Anc, RD,[b] CHF, Prem, Neo, Cirr ↔NS	1.4 ± 0.8[c]	1.7 ± 0.9 µg/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. No se han descrito diferencias importantes vinculadas con el género. El límite de valores medios provenientes de múltiples estudios se muestra entre paréntesis. [b]La *CL/F* está reducida, deterioro renal leve. Ancianos: *CL/F* reducida con la declinación de la función renal. [c]Después de una dosis única de 40 mg por vía oral (tableta). Hay ototoxicidad a concentraciones por arriba de 25 µg/ml.

Referencias: Andreasen, F., Hansen, U., Husted, S.E., and Jansen, J.A. The pharmacokinetics of frusemide are influenced by age. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1983,** *16*:391-397. Ponto, L.L., and Schoenwald, R.D. Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part I). *Clin. Pharmacokinet.*, **1990,** *18*:381-408. Waller, E.S., Hamilton, S.F., *et al.* Disposition and absolute bioavailability of furosemide in healthy males. *J. Pharm. Sci.*, **1982,** *71*:1105-1108.

GABAPENTINA (cap. 19)							
60[a]	64-68	<3	1.6 ± 0.3 ↓Anc, RD	0.80 ± 0.09	6.5 ± 1.0 ↑RD	2-3[b]	4 µg/ml[b]

[a]Disminuye con dosis cada vez mayores. Valor informado para dosis de 300 a 600 mg. [b]Después de una dosis de 800 mg por vía oral administrada tres veces al día hasta alcanzar estado estable en adultos saludables. Eficaz a concentraciones >2 µg/ml.

Referencias: Bialer, M. Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:441-452. McLean, M.J. Gabapentin. In, *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice,* 2nd ed. (Wyllie, E., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, **1997,** pp. 884-898.

GALANTAMINA[a] (cap. 20)							
100 (91-110)	20 (18-22)	18	5.7 (5.0-6.3)[b] ↓RD,[c] LD[c]	2.6 (2.4-2.9)	5.7 (5.2-6.3)	2.6 ± 1.0[d]	96 ± 29 ng/ml[d]

[a]Metabolizado principalmente por CYP2D6, CYP3A4 y glucuronidación. [b]Metabolizadores CYP2D6 malos muestran una *CL* más baja, pero no se requiere ajustar la dosis. [c]En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada. [d]Después de una dosis oral de 12 mg administrada dos veces al día por siete días en adultos de edad avanzada, saludables.

Referencias: Bickel, U., Thomsen, T., *et al.* Pharmacokinetics of galanthamine in humans and corresponding cholinesterase inhibition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1991,** *50*:420-428. Huang, F., Lasseter, K.C., *et al.* Pharmacokinetic and safety assessments of galantamine and risperidone after the two drugs are administered alone and together. *J. Clin. Pharmacol.*, **2002,** *42*:1341-1351. Scott, L.J., and Goa, K.L. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, **2000,** *60*:1095-1122.

GANCICLOVIR (cap. 49)							
3-5 ↑Alimentos	91 ± 5	1-2	3.4 ± 0.5 ↓RD	1.1 ± 0.2	3.7 ± 0.6 ↑RD	Oral: 3.0 ± 0.6[a]	IV: 6.6 ± 1.8 µg/ml[a] Oral: 1.2 ± 0.4 µg/ml[a] ↑Alimentos

[a]Después de una dosis única IV de 6 mg/kg (administrada con lentitud en el transcurso de 1 h), o una dosis de 1 000 mg por vía oral, administrada con los alimentos, tres veces al día hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Aweeka, F.T., Gambertoglio, J.G., *et al.* Foscarnet and ganciclovir pharmacokinetics during concomitant or alternating maintenance therapy for AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1995,** *57*:403-412. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2624.

GEFITINIB[a] (cap. 51)

60	<1	90	7.3 (2.8-21)[b]	20 (12-39)	48 (10-136)	5 (3-7)[c]	341 ± 208 ng/ml[c]

[a]Se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP3A4. Un metabolito circulante mayor, O-desmetilgefitinib, tiene actividad farmacológica y puede contribuir a la eficacia. No hay diferencias aparentes por edad o género. Datos de pacientes con cáncer publicados. [b]*CL* puede aumentar y disminuir por inductores e inhibidores de CYP3A, respectivamente. [c]Después de una dosis oral de 225 mg administrada una vez al día por 14 días en pacientes con cáncer.

Referenciass: Nakagawa, K., Tamura, T., *et al.* Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann. Oncol.*, **2003,** *14*:922-930. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 672. Swaisland, H., Laight, A., *et al.* Pharmacokinetics and tolerability of the orally active selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.*, **2001,** *40*:297-306. Wolf, M., Swaisland, H., and Averbuch, S. Development of the novel biologically targeted anticancer agent gefitinib: determining the optimum dose for clinical efficacy. *Clin. Cancer Res.*, **2004,** *10*:4607-4613.

GEMCITABINA[a] (cap. 51)

—	<10	Insignificante	37.8 ± 19.4[b] ↓Anc	1.4 ± 1.3[c]	0.63 ± 0.48[c] ↑Anc	—	26.9 ± 9 μM[d]

[a]Datos provenientes de individuos con leucemia. Se metaboliza con rapidez dentro de las células hacia productos activos de difosfato y trifosfato; administración IV. [b]La *CL* normalizada para peso es aproximadamente 25% más lenta en mujeres, en comparación con varones. [c]Se informa que el V_d y la $t_{1/2}$ aumentan con la duración prolongada de la administración IV lenta. [d]Concentración de estado estable durante una administración IV lenta de 10 mg/m^2/min por 120 a 640 min.

Referencias: Grunewald, R., Kantarjian, H., *et al.* Gemcitabine in leukemia: a phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study. *J. Clin. Oncol.*, **1992,** *10*:406-413. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1586.

GEMFIBROZILO (cap. 35)

98 ± 1	<1	97	1.7 ± 0.4 ↔Cirr, RD	0.14 ± 0.03	1.1 ± 0.2 ↔RD	1-2[a]	15-25 μg/ml[a]

[a]Después de una dosis de 600 mg por vía oral administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable.

Referencia: Todd, P.A., and Ward, A. Gemfibrozil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs*, **1988,** *36*:314-339.

GENTAMICINA (cap. 45)

IM: ~100	>90	<10	$CL = 0.82CL_{cr} + 0.11$ ↓Obes	0.31 ± 0.10 ↔RD, Anc, CF, niños ↓Obes, ↑Neo	2-3[a]	IV: 1[b] IM: 0.3-0.75[b]	IV: 4.9 ± 0.5 μg/ml[b] IM: 5.0 ± 0.4 μg/ml[b]

[a]La gentamicina tiene una semivida terminal muy prolongada de 53 ± 25 h (liberación lenta desde los tejidos), que explica excreción urinaria durante hasta tres semanas después de una dosis. [b]Luego de una administración única de 100 mg IV lenta (durante 1 h) o IM a adultos saludables.

Referencias: Matzke, G.R., Yeh, J., Awni, W.M., Halstenson, C.E., and Chung, M. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. *Ann. Allergy,* **1987,** *59*:25-30. Regamey, C., Gordon, R.C., and Kirby, W.M. Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1973,** *14*:396-403.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
GLIBURIDA (cap. 60)							
G: 90-100[a] M: 64-90[a]	Insignificante	99.8 ↓Anc	1.3 ± 0.5 ↓Cirr	0.20 ± 0.11	4 ± 1[b] ↑Cirr, NIDDM	G: ~1.5[c] M: 2-4[c]	G: 106 ng/ml[c] M: 104 ng/ml[c]
[a]Datos para tableta micronizada GLYNASE PRESTAB (G) y tableta MICRONASE (M). [b]Semivida informada para la presentación micronizada. La semivida de la presentación no micronizada es de 6 a 10 h, lo que refleja limitación de la tasa de absorción. Se ha informado una semivida terminal prolongada (15 h), que refleja redistribución desde los tejidos. [c]Después de una tableta de GLYNASE de 3 mg por vía oral tomada con el desayuno, o una tableta de MICRONASE de 5 mg por vía oral administrada a adultos saludables.					*Referencias:* Jonsson, A., Rydberg, T., Ekberg, G., Hallengren, B., and Melander, A. Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects. *Diabetes Care,* **1994,** *17*:142-145. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, 2000, p. 2457.		
GLIMEPIRIDA[a] (cap. 60)							
~100	<0.5	>99.5	0.62 ± 0.26 ↑RD[b]	0.18 ↑RD[b]	3.4 ± 2.0 ↔RD[b]	2-3[c]	359 ± 98 ng/ml[c]
[a]Datos provenientes de varones saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. La glimepirida se metaboliza por medio de la CYP2C9 hacia un metabolito activo (aproximadamente un tercio de la potencia), M1. [b]*CL/F, V*$_d$*/F* aumentados y $t_{1/2}$ sin cambios, deterioro renal moderado a grave; probablemente mediado por un aumento de la fracción libre en el plasma. El *AUC* del M1 también está aumentada. [c]Después de una dosis única de 3 mg por vía oral.					*Referencias:* Badian, M., Korn, A., Lehr, K.H., Malerczyk, V., and Waldhausl, W. Determination of the absolute bioavailability of glimepiride (HOE 490), a new sulphonylurea. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.,* **1992,** *30*:481-482. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 1346-1349. Rosenkranz, B., Profozic, V., *et al.* Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia,* **1996,** *39*:1617-1624.		
GLIPIZIDA (cap. 60)							
95	<5	98.4	0.52 ± 0.18[a] ↔RD, Anc	0.17 ± 0.02[a] ↔Anc	3.4 ± 0.7 ↔RD, Anc	2.1 ± 0.9[b]	465 ± 139 ng/ml[b]
[a]*CL/F* y V_{ss}/F informados. [b]Después de una dosis única de 5 mg por vía oral (tabletas de liberación inmediata) administrada a adultos jóvenes saludables. Una presentación de liberación prolongada muestra $T_{máx}$ retrasado de 6 a 12 h.					*Referencia:* Kobayashi, K.A., Bauer, L.A., Horn, J.R., Opheim, K., Wood, F., and Kradjan, W.A. Glipizide pharmacokinetics in young and elderly volunteers. *Clin. Pharm.,* **1988,** *7*:224-228.		
GRANISETRÓN (cap. 37)							
~60	16 ± 14	65 ± 9	11 ± 9 ↓Anc, Cirr ↔RD	3.0 ± 1.5 ↔RD	5.3 ± 3.5 ↑Anc, Cirr ↔RD	—	IV: 64 (18-176) ng/ml[a] Oral: 6.0 (0.6-31) ng/ml[a]

[a]Después de una dosis IV de 40 µg/kg (administrada con lentitud en el transcurso de 5 min) a pacientes con cáncer, o una dosis única de 1 mg por vía oral dos veces al día durante siete días.

Referencias: Allen, A., Asgill, C.C., Pierce, D.M., Upward, J., and Zussman, B.D. Pharmacokinetics and tolerability of ascending intravenous doses of granisetron, a novel 5-HT_3 antagonist, in healthy human subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1994, 46:**159-162. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 3016 and 3018.

HALOPERIDOL[a] (cap. 18)

60 ± 18	1	92 ± 2 ↑Cirr ↔Anc, niños	11.8 ± 2.9[b] ↑Niños, Tab ↓Anc	18 ± 7	18 ± 5[b] ↓Niños	IM: 0.6 ± 0.1[c] Oral: 1.7 ± 3.2[c]	IM: 22 ± 18 ng/ml[c] Oral: 9.2 ± 4.4 ng/ml[c]

[a]Sufre metabolismo reversible hasta un haloperidol reducido menos activo. [b]Representa la depuración neta del fármaco original; *CL* del haloperidol reducido, 10 ± 5 ml · min^{-1} · kg^{-1} y $t_{1/2}$ = 67 ± 51 h. La conversión lenta desde haloperidol reducido hacia compuesto original probablemente causa la $t_{1/2}$ prolongada (70 h) para el haloperidol observada con el muestreo a los siete días. [c]Después de una dosis única de 20 mg por vía oral o una dosis de 10 mg IM. Las concentraciones eficaces son de 4 a 20 ng/ml.

Referencia: Froemming, J.S., Lam, Y.W., Jann, M.W, and Davis, C.M. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin. Pharmacokinet.*, **1989,** *17*:396-423.

HEPARINA (cap. 54)

—	Insignificante	Extenso	1/(0.65 + 0.008D) ± 0.1[a] ↓Fem	0.058 ± 0.11[b]	(26 + 0.323D) ± 12 min[a] ↓Tab	3[c]	70 ± 39 ng/ml[c]

[a]La dosis (D) está en UI/kg. La depuración y la semivida dependen de la dosis, quizá debido a metabolismo saturable con inhibición de producto terminal. [b]$V_{área}$ informado. [c]Media de moléculas de longitud por arriba de la crítica después de una dosis única de 5 000 UI (no fraccionada) administrada por medio de inyección subcutánea.

Referencias: Bendetowicz, A.V, Beguin, S., Caplain, H., and Hemker, H.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (enoxaparin) after subcutaneous injection, comparison with unfractionated heparin—a three way cross over study in human volunteers. *Thromb. Haemost.*, **1994,** *71*:305-313. Estes, J.W. Clinical pharmacokinetics of heparin. *Clin. Pharmacokinet.*, **1980,** *5*:204-220.

HIDROCLOROTIAZIDA (cap. 28)

71 ± 15	>95	58 ± 17	4.9 ± 1.1[a] ↓RD, CHF,[b] Anc	0.83 ± 0.31[c] ↓Anc	2.5 ± 0.2[d] ↑RD, CHF,[b] Anc	SD: 1.9 ± 0.5[e] MD: 2[e]	SD: 75 ± 17 ng/ml[e] MD: 91 ± 0.2 ng/ml[e]

[a]Depuración renal informada, que debe aproximarse a la depuración plasmática total; calculada suponiendo un peso corporal de 70 kg. [b]Los cambios pueden reflejar función renal disminuida. [c]Calculado a partir de valores individuales de depuración renal, semivida terminal, y fracción de fármaco excretado sin cambios; se supone un peso corporal de 70 kg. [d]Se han informado semividas terminales más prolongadas, de 8 ± 2.8 h, con incremento concomitante del $V_{área}$ a 2.8 L/kg. [e]Después de una dosis única (*single dose*, SD) o múltiple (*multiple dose*, MD) de 12.5 mg por vía oral de hidroclorotiazida; MD administrada una vez al día durante cinco días a adultos saludables.

Referencias: Beermann, B., and Groschinsky-Grind, M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1977,** *12*:297-303. Jordo, L., Johnsson, G., *et al.* Bioavailability and disposition of metoprolol and hydrochlorothiazide combined in one tablet and of separate doses of hydrochlorothiazide. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1979,** *7*:563-567. O'Grady, P., Yee, K.F., Lins, R., and Mangold, B. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br. J Clin. Pharmacol.*, **1999,** *48*:375-381.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
HIDROCODONA[a] (cap. 21)							
—	EM: 10.2 ± 1.8 PM: 18.1 ± 4.5	—	EM: 11.1 ± 3.57[b] PM: 6.54 ± 1.25[b]	—	EM: 4.24 ± 0.99[b] PM: 6.16 ± 1.97[b]	EM: 0.72 ± 0.46[c] PM: 0.93 ± 0.59[c]	EM: 30 ± 9.4 ng/ml[c] PM: 27 ± 5.9 ng/ml[c]
[a]Datos provenientes de varones y mujeres saludables. El metabolismo de la hidrocodona hacia hidromorfona (más activa) se cataliza por la CYP2D6. Los sujetos se fenotipificaron como metabolizadores extensos (*extensive metabolizers*, EM) e inadecuados (*poor metabolizers*, PM). [b]*CL/F* y semivida informadas para dosis por vía oral. [c]Después de una dosis de 10 mg por vía oral (jarabe). Las concentraciones máximas de hidromorfona son más altas en EM que en PM (5.2 en contraposición con 1.0 ng/ml).				*Referencia:* Otton, S.V, Schadel, M., *et al*. CYP2D6 phenotype determines the metabolic conversion of hydrocodone to hydromorphone. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1993,** *54*:463-472.			
HIDROMORFONA[a] (cap. 21)							
Oral: 42 ± 23 SC: ~80	6	7.1	14.6 ± 7.6	2.90 ± 1.31[b]	2.4 ± 0.6	IV: —[c] Oral: 1.1 ± 0.2[c]	IV: 242 ng/ml[c] Oral: 11.8 ± 2.6 ng/ml[c]
[a]Datos provenientes de varones saludables. Se metaboliza de manera extensa. El principal metabolito, 3-glucurónido, se acumula hasta concentraciones mucho más altas (27 veces) que las del fármaco original, y puede contribuir a algunos efectos secundarios (no antinociceptivos). [b]$V_{área}$ informado. [c]Después de una dosis única de 2 mg IV (administrada con rapidez, muestra a los 3 min) o de 4 mg por vía oral.				*Referencias:* Hagen, N., Thirlwell, M.P, *et al.* Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled-release hydromorphone. *J. Clin. Pharmacol.*, **1995,** *35*:37-44. Moulin, D.E., Kreeft, J.H., Murray-Parsons, N., and Bouquillon, A.I. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet*, **1991,** *337*:465-468. Parab, P.V, Ritschel, W.A., Coyle, D.E., Gregg, R.V, and Denson, D.D. Pharmacokinetics of hydromorphone after intravenous, peroral and rectal administration to human subjects. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1988,** *9*:187-199.			
HIDROXIUREA[a] (cap. 51)							
108 ± 18 (79-108)	35.8 ± 14.2	Insignificante	72 ± 17 ml · min^{-1} $(m^2)^{-1}$ [b] (36.2-72.3)	19.7 ± 4.6 L/m^2	3.4 ± 0.7 (2.8-4.5)	IV: 0.5[c] Oral: 1.2 ± 1.2[c]	IV: 1 007 ± 371 μM[c] Oral: 794 ± 241 μM[c]
[a]Datos provenientes de varones y mujeres tratados por neoplasias sólidas. Se muestra entre paréntesis un límite de valores medios provenientes de múltiples estudios. [b]Se cree que la eliminación no renal de hidroxiurea muestra cinética saturable en un límite de dosis de 10 a 80 mg/kg. [c]Después de una administración IV lenta, única, durante 30 min, o de una dosis por vía oral, de 2 g.				*Referencias:* Gwilt, P.R., and Tracewell, W.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34*:347-358. Rodriguez, G.I., Kuhn, J.G., *et al.* A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea. *Blood*, **1998,** *91*:1533-1541.			
HIDROXIZINA[a] (caps. 17, 24 y 37)							
—	—	—	A: 9.8 ± 3.3[b] C: 32 ± 11[b]	A: 16 ± 3[b] C: 19 ± 9[b] ↑Anc	A: 20 ± 4[b] C: 7.1 ± 2.3[b,c] ↑Anc, LD	A: 2.1 ± 0.4[d] C: 2.0 ± 0.9[d]	A: 72 ± 11 ng/ml[d] C: 47 ± 17 ng/ml[d]

[a]La hidroxizina se metaboliza en un metabolito activo, cetirizina. Las concentraciones de esta última en plasma exceden a las del fármaco original y su $t_{1/2}$ es semejante a la de la hidroxizina cuando se forma a partir del fármaco original. Se publican datos de hidroxizina para adultos (A) y niños (*child*, C). [b]*CL/F, Vd/F* y $t_{1/2}$ después de una dosis oral publicada. [c]$t_{1/2}$ aumenta con la edad (1 a 15 años de edad). [d]Después de una dosis oral única de 0.7 mg/kg administrada a adultos y niños saludables.

Referencias: Paton, D.M., and Webster, D.R. Clinical pharmacokinetics of H_1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:477-497. Simons, F.E., Simons, K.J., Becker, A.B., and Haydey, R.P. Pharmacokinetics and antipruritic effects of hydroxyzine in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr.*, **1984,** *104*:123-127. Simons, F.E., Simons, K.J., and Frith, E.M. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H_1 receptor antagonist hydroxyzine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1984,** *73*:69-75. Simons, F.E., Watson, W.T., Chen, X.Y., Minuk, G.Y., and Simons, K.J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyzine in patients with primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *29*:809-815. Simons, K.J., Watson, W.T., Chen, X, Y., and Simons, F.E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the H_1-receptor antagonist hydroxyzine in the elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1989,** *45*:9-14.

IBUPROFÉN[a] (cap. 26)

>80	<1	>99[b] ↔RA, Alb	0.75 ± 0.20[b,c] ↑CF ↔Niños, RA	0.15 ± 0.02[c] ↑CF	2 ± 0.5[b] ↔RA, CF, niños ↑Cirr	1.6 ± 0.3[d]	61.1 ± 5.5 μg/ml[d]

[a]Mezcla racémica. Los parámetros cinéticos para el enantiómero *S*-(+) activo no difieren de los que rezan para el enantiómero *R*-(−) inactivo cuando se administran por separado; 63 ± 6% del enantiómero *R*-(−) sufre inversión hacia el isómero activo. [b]El porcentaje no unido de ibuprofén *S*-(+) (0.77 ± 0.20%) es mucho mayor que el de ibuprofén *R*-(−) (0.45 ± 0.06%). La unión de cada enantiómero depende de la concentración y está influida por la presencia del antípoda óptico, lo que da pie a cinética de eliminación no lineal. [c]*CL/F* y V_{ss}/F informados. [d]Después de una dosis única de 800 mg de racemato. Una concentración de 10 μg/ml proporciona antipiresis en niños febriles.

Referencias: Lee, E.J., Williams, K., Day, R., Graham, G., and Champion, D. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1985,** *19*:669-674. Lockwood, G.F., Albert, K.S., *et al.* Pharmacokinetics of ibuprofen in man. I. Free and total area/dose relationships. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1983,** *34*:97-103.

IDARRUBICINA[a] (cap. 51)

I: 28 ± 4	<5	I: 97 IL: 94	29 ± 10 ↓RD[b]	24.7 ± 5.9	I: 15.2 ± 3.7 IL: 41 ± 10 IL: ↑RD[b]	I: 5.4 ± 2.4[c] IL: 7.9 ± 2.3[c]	I: 6.9 ± 0.1 ng/ml[c] IL: 22 ± 4 ng/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres con cáncer. La idarrubicina (I) sufre metabolismo rápido hacia un metabolito activo importante (equipotente), idarrubicinol (IL). [b]Deterioro renal leve a moderado. [c]Después de una dosis única de 30 a 35 mg/m^2 por vía oral.

Referencias: Camaggi, C.M., Strocchi, E., *et al.* Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: a crossover study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1992,** *30*:307-316. Robert, J. Clinical pharmacokinetics of idarubicin. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:275-288. Tamassia, V., Pacciarini, M.A., *et al.* Pharmacokinetic study of intravenous and oral idarubicin in cancer patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **1987,** *7*:419-426.

IFOSFAMIDA[a] (cap. 51)

92	Baja: 12-18 Alta: 53.1 ± 9.6	Insignificante	Baja: 63 ml · min^{-1} · (m^2)$^{-1}$ [b] Alta: 6.2 ± 1.9 ml · min^{-1} · (m^2)$^{-1}$ ↔Anc	Baja: — Alta: 12.5 ± 3.6 L/m^2 ↑Anc	Baja: 5.6 Alta: 15.2 ± 3.6 ↑Anc	Oral: 0.5-1.0[c]	IV: 203 (168-232) μM[c] Oral: 200 (163-245) μM[c]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres tratados por cánceres avanzados. Se administra IV con mesna para evitar cistitis hemorrágica. Muestra cinética dependiente de la dosis, con saturación aparente del metabolismo hepático. Activación metabólica a 4-hidroxifosfamida catalizada por CYP3A y CYP2C. Parámetros informados para dosis IV de 1.5 g/m^2 (baja) o 5 g/m^2 (alta), y dosis por vía oral de 1.5 g/m^2. [b]Se informa que la CL aumenta con la administración diaria. [c]Media geométrica (límite) después de una administración única de 1.5 g/m^2 IV lenta (en el transcurso de 20 min), o una dosis por vía oral de 1.5 g/m^2.

Referencias: Allen, L.M., and Creaven, P.J. Pharmacokinetics of ifosfamide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1975,** *17*:492-498. Kurowski, V., Cerny, T., Kupfer, A., and Wagner, T. Metabolism and pharmacokinetics of oral and intravenous ifosfamide. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **1991,** *117*(suppl. 4):S148-S153. Lind, M.J., Margison, J.M., Cerny, T., Thatcher, N., and Wilkinson, P.M. The effect of age on the pharmacokinetics of ifosfamide. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1990,** *30*:140-143. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 866-867.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
IMATINIB[a] (cap. 51)							
98 (87-111)	5	95	3.3 ± 1.2	6.2 ± 2.2	22 ± 4	3.3 ± 1.1[b]	2.6 ± 0.8 µg/ml[b]
[a]Imatinib se metaboliza principalmente por CYP3A4. [b]Después de una dosis oral de 400 mg administrada una vez al día hasta alcanzar estado estable.			*Referencias:* Peng, B., Dutreix, C., *et al.* Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion. *J. Clin. Pharmacol.*, **2004,** *44*:158-162. Peng, B., Hayes, M., *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J. Clin. Oncol.*, **2004,** *22*:935-942. Product Information: Gleevec™ (imatinib mesylate). Novartis, Basel, Switzerland, **2004.**				
IMIPENEM/CILASTATINA[a] (cap. 44)							
Imipenem —	69 ± 15 ↓Neo, Inflam ↔Niños, CF	<20	2.9 ± 0.3 ↑Niños, ↓RD ↔CF, Inflam, Neo, Anc, Quem, Prem	0.23 ± 0.05 ↑Neo, niños, Prem ↔CF, RD, Anc	0.9 ± 0.1 ↑Neo, RD, Prem ↔CF, niños, Anc	IM: 1-2[b]	IV: 60-70 µg/ml[b] IM: 8.2-12 µg/ml[b]
Cilastatina —	70 ± 3 ↓Neo ↔CF	~35	3.0 ± 0.3 ↑Niños ↓Neo, RD, Prem ↔CF, Anc	0.20 ± 0.03 ↔Neo, RD, CF, Anc ↑Prem	0.8 ± 0.1 ↑Neo, Prem ↔CF, Anc		
[a]Formulado como una mezcla 1:1 (mg/mg) para administración por vía parenteral; la cilastatina inhibe el metabolismo del imipenem por los riñones, lo que aumenta las concentraciones de imipenem en la orina; la cilastatina no cambia de manera apreciable las concentraciones plasmáticas de imipenem. [b]$C_{máx}$ plasmática de imipenem después de una administración única de 1 g IV lenta (en el transcurso de 30 min) o 750 mg por vía intramuscular (IM).			*Referencia:* Buckley, M.M., Brogden, R.N., Barradell, L.B., and Goa, K.L. Imipenem/cilastatin. A reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, **1992,** *44*:408-444.				
IMIPRAMINA[a] (cap. 17)							
42 ± 3	<2	90.1 ± 1.4 ↑HL, MI, Quem ↔RA, Anc	13 ± 1.7[b] ↓Anc, ↑Tab ↔Niños	18 ± 2[c] ↔Anc, niños	16 ± 1.3 ↑Anc ↔Niños	2-6[d]	200 ± 137 ng/ml[d]
[a]Metabolito activo, desipramina. [b]Sufre *N*-desmetilación hacia desipramina, catalizada por CYP2C19 (polimorfa), CYP1A2, y otras; la 2-hidroxilación se cataliza por CYP2D6 (polimorfa). [c]$V_{área}$ informado. [d]Después de una dosis de 200 mg/día por vía oral durante cuatro semanas. La concentración de estado estable informada es la suma de imipramina y desipramina (DMI/IMI = 1.4). Eficacia publicada a concentraciones combinadas de 100 a 300 ng/ml, y toxicidad a concentraciones combinadas >1 µg/ml.			*Referencia:* Sallee, F.R., and Pollock, B.G. Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine. Clin. *Pharmacokinet.*, **1990,** *18*:346-364.				

INDOMETACINA (cap. 26)

~100	15 ± 8	90 ↔Alb, Prem, Neo	1.4 ± 0.2 ↓Prem, Neo, Anc	0.29 ± 0.04 ↔Anc	2.4 ± 0.2[a] ↔RA, RD ↑Neo, Prem, Anc	~1.3[b]	~2.4 µg/ml[b]

[a]Hay importante reciclado enterohepático (casi 50% después de una dosis IV). [b]Después de una dosis única de 50 mg por vía oral, administrada luego de un desayuno estándar. Eficaz a concentraciones de 0.3 a 3 µg/ml, y tóxica a >5 µg/ml.

Referencia: Oberbauer, R., Krivanek, P., and Turnheim, K. Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:428-434.

INTERFERÓN ALFA[a] (caps. 49, 51 y 62)

I-SC: 90	—[b]	—	I: 2.8 ± 0.6[c] PI_{12kD}: 0.17 PI_{40kD}: 0.014-0.024	I: 0.40 ± 0.19[c] PI_{12kD}: 0.44-1.04 PI_{40kD}: 0.11-017	I: 0.67[d] PI_{12kD}: 37 (22-60) PI_{40KD}: 65	I: 7.3[e] PI_{12kD}: 22[f] PI_{40kD}; 80[g]	I: 1.7 (1.2-2.3) ng/ml[e] PI_{12kD}: 0.91 ± 0.33 ng/ml[f] PI_{40kD}: 26 ± 8.8 ng/ml[g]

[a]Se publican valores para interferón alfa-2a recombinante (I) y su forma pegilada de 40 kDa (PI_{40kD}) y la forma pegilada de 12 kDa de interferón alfa-2b (PI_{12kD}). [b]I sufre filtración renal, resorción tubular y degradación proteolítica en las células epiteliales tubulares. La eliminación renal de las formas PI es mucho menos importante que la del I, aunque no insignificante. [c]Los valores de la *CL* en cuatro pacientes con leucemia fueron más de la mitad (1.1 ± 0.3 ml · min^{-1} · kg^{-1}), en tanto que V_{ss} aumentó más de 20 veces (9.5 ± 3.5 L/kg) y $t_{1/2}$ terminal sólo cambió muy poco (7.3 ± 2.4 h). [d]Una $t_{1/2}$ terminal de 5.1 ± 1.6 h constituye 23% de la *CL* de I. [e]Después de una dosis única SC de 36×10^6 U de I. [f]Luego de cuatro semanas de dosis múltiples SC de 1 µg/kg PI_{12kD}. [g]Después de 48 dosis SC semanales de 180 µg de PI_{40kD}.

Referencias: Glue, P., Fang, J.W.S. *et al.* Pegylated interferon-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2000,** *68*:556-567. Harris, J.M., Martin, N.E., and Modi, M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **2001,** *40*:539-551. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2654. Wills, R.J. Clinical Pharmacokinetics of interferons. *Clin. Pharmacokinet,* **1990,** *19*:390-399.

INTERFERÓN BETA (caps. 49 y 52)

SC: 51 ± 17	—[a]	—	13 ± 5[a]	2.9 ± 1.8	4.3 ± 2.3	SC: 1-8[b]	IV: 1 491 ± 659 UI/ml[b] SC: 40 ± 20 UI/ml[b]

[a]Sufre filtración renal, resorción tubular, y catabolia renal, pero se cree que la captación y la catabolia hepáticas dominan la depuración generalizada. [b]Concentración a los 5 min después de una dosis única IV de 90×10^6 UI o después de una dosis única de 90×10^6 UI por vía subcutánea (SC) de interferón beta-1b recombinante.

Referencias: Chiang, J., Gloff, C.A., Yoshizawa, C.N., and Williams, G.J. Pharmacokinetics of recombinant human interferon-β_{ser} in healthy volunteers and its effect on serum neopterin. *Pharm. Res.*, **1993,** *10*:567-572.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
IRBESARTÁN[a] (caps. 30 y 32)							
60-80	2.2 ± 0.9	90	2.12 ± 0.54 ↓Anc[b] ↔RD, Cirr	0.72 ± 0.20	13 ± 6.2	1.2 (0.7-2)[c]	1.3 ± 0.4 µg/ml[c]
[a]Datos provenientes de varones saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Se metaboliza por medio de la UGT y la CYP2C9. [b]*CL/F* reducida; no se requiere ajuste de la dosis. [c]Después de una dosis única de 50 mg por vía oral (cápsula).				*Referencias:* Gillis, J.C., and Markham, A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs*, **1997,** *54*:885-902. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 818. Vachharajani, N.N., Shyu, W.C., *et al.* Oral bioavailability and disposition characteristics of irbesartan, an angiotensin antagonist, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **1998,** *38*:702-707.			
IRINOTECÁN[a] (cap. 51)							
—	I: 16.7 ± 1.0	I: 30-68 SN-38: 95	I: 14.8 ± 4 L · h^{-1} · (m^2)$^{-1}$	150 ± 49 L/m^2	I: 10.8 ± 0.5 SN-38: 10.4 ± 3.1	I: 0.5[b] SN-38: ≤1[b]	I: 1.7 ± 0.8 µg/ml[b] SN-38: 26 ± 12 ng/ml[b]
[a]Datos provenientes de varones y mujeres con neoplasias sólidas malignas. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. El irinotecán (I) se metaboliza hacia un metabolito activo, SN-38 (100 veces más potente, pero con concentraciones sanguíneas más bajas). [b]Después de una administración IV lenta (en el transcurso de 30 min) de 125 mg/m^2.				*Referencias:* Chabot, G.G., Abigerges, D., *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Ann. Oncol.*, **1995,** *6*:141-151. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 2412-2413.			
ISONIAZIDA[a] (cap. 47)							
—[b] ↓Alimentos	RA: 7 ± 2[c] SA: 29 ± 5[c]	~0	RA: 7.4 ± 2.0[d] SA: 3.7 ± 1.1[d] ↔Anc, ↓RD[e]	0.67 ± 0.15[d] ↔Anc, RD	RA: 1.1 ± 0.1 SA: 3.1 ± 1.1 ↑AVH, Cirr, Neo, RD ↔Anc, Obes, niños, HTh	RA: 1.1 ± 0.5[f] SA: 1.1 ± 0.6[f]	RA: 5.4 ± 2.0 µg/ml[f] SA: 7.1 ± 1.9 µg/ml[f]
[a]Metabolizada por la *N*-acetiltransferasa 2 (polimorfa). Datos informados para acetiladores lentos (*slow acetylators,* SA) y acetiladores rápidos (*rapid acetylators,* RA). [b]Por lo general se declara que la isoniazida se absorbe por completo; sin embargo, no se dispone de estimados adecuados de posible pérdida debida a metabolismo de primer paso. La absorción disminuye por los alimentos y los antiácidos. [c]Recuperación después de administración por vía oral; la valoración comprende fármaco sin cambios e hidrazonas lábiles en ácido. Se han notado porcentajes más altos después de administración IV, lo que sugiere importante metabolismo de primer paso. [d]*CL/F* y V_{ss}/F informados. [e]Disminución de la CL_{NR}/F, así como de la CL_R. [f]Después de una dosis única de 400 mg por vía oral administrada a acetiladores rápidos y lentos saludables.				*Referencia:* Kim, Y.G., Shin, J.G., *et al.* Decreased acetylation of isoniazid in chronic renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1993,** *54*:612-620.			

ISOSORBIDA, DINITRATO[a] (cap. 31)

Oral: 22 ± 14[b,c] SL: 45 ± 16[b] PC: 33 ± 17[b]	<1	28 ± 12	46 (38-59)[d] ↓Cirr ↔Tab, RD, Fem, CHF	3.1 (2.2-8.6)	0.7 (0.6-2.0)[d] ↔RD, Fem	IR[e] ISDN: 0.3 (0.2-0.5) IS-2-MN: 0.6 (0.2-1.6) IS-5-MN: 0.7 (0.3-1.9) SR[e] ISDN: ~0 IS-2-MN: 2.8 (2.7-3.7) IS-5-MN: 5.1 (4.2-6.6)	IR[e] ISDN: 42 (59-166) nM IS-2-MN: 207 (197-335) nM IS-5-MN: 900 (790-1 080) nM SR[e] ISDN: ~0 IS-2-MN: 28 (23-33) nM IS-5-MN: 175 (154-267) nM

[a]El dinitrato de isosorbida se metaboliza hacia los 2- y 5-mononitratos. Se cree que ambos metabolitos y el compuesto original son activos. Se informan los valores para el dinitrato excepto cuando se indica otra cosa. [b]Cálculos de biodisponibilidad a partir de dosis única. SL, sublingual; PC, por vía percutánea. [c]↔CHF, RD, Tab; ↑Cirr. [d]La *CL* puede estar disminuida, y la vida media prolongada, después de administración crónica. [e]Media (límite) para el dinitrato de isosorbida (*isosorbide dinitrate,* ISDN) y 2-mononitrato de isosorbida (IS-2-MN) y 5-mononitrato de isosorbida (IS-5-MN) después de una dosis única de 20 mg por vía oral de liberación inmediata (*immediate release,* IR) y de liberación prolongada (*sustained release,* SR).

Referencias: Abshagen, U., Betzien, G., Endele, R., Kaufmann, B., and Neugebauer, G. Pharmacokinetics and metabolism of isosorbide-dinitrate after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.,* **1985,** *27*:637-644. Fung, H.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of organic nitrates. *Am. J. Cardiol.,* **1987,** *60*:4H-9H.

ISOSORBIDA, 5-MONONITRATO[a] (NITRATO DE ISOSORBIDA) (cap. 31)

93 ± 13 ↔Cirr, RD, Anc, CAD	<5	0	1.80 ± 0.24 ↔Cirr, RD, Anc, CAD	0.73 ± 0.09 ↔Cirr, RD, MI, Anc, CAD	4.9 ± 0.8 ↔Cirr, RD, MI, Anc, CAD	1-1.5[b]	314-2 093 nM[b]

[a]Metabolito activo del dinitrato de isosorbida. [b]Después de una dosis de 20 mg por vía oral administrada por medio de dosis asimétrica (0 y 7 h) durante cuatro días. La concentración eficaz es de aproximadamente 500 nM.

Referencia: Abshagen, U.W. Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate. *Am. J. Cardiol.,* **1992,** *70*:61G-66G.

ISOTRETINOÍNA[a] (cap. 62)

40[b] ↑Alimentos	Insignificante	>99	5.5 (0.9-11.1)[c]	5 (1-32)[c]	17 (5-167)[d]	I: 4.5 ± 3.4[e] 4-oxo: 6.8 ± 6.5[e]	I: 208 ± 92 ng/ml[e] 4-oxo: 473 ± 171 ng/ml[e]

[a]La isotretinoína (I) se elimina por oxidaciones metabólicas catalizadas por múltiples CYP (2C8, 2C9, 3A4, 2B6). El metabolito 4-oxo-isotretinoína (4-oxo) es activo y se encuentra en concentraciones más altas que el fármaco original en estado estable. [b]Se publicó la biodisponibilidad cuando se toma con alimento. [c]*CL/F* y *V/F* publicados. [d]4-oxo tiene una $t_{1/2}$ media aparente de 29 ± 6 h. [e]Valores para I y 4-oxo después de una dosis oral de 30 mg administrada una vez al día hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Larsen, F.G., Nielsen-Kudsk, F., Jakobsen, P., Weismann, K., and Kragballe, K. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of retinoids in skin disease. *Clin. Pharmacokinet.,* **1992,** *23*:42-61. Nulman, I., Berkovitch, M., *et al.* Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety. *J. Clin. Pharmacol.,* **1998,** *38*:926-930. Wiegand, U.W., and Chou, R.C. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.,* **1998,** *39*:S8-S12.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
ITRACONAZOL[a] (cap. 48)							
55 ↑Alimentos ↓VIH[b]	<1	99.8	23 ± 10[c]	14 ± 5[d]	21 ± 6[e]	3-5[f]	649 ± 289 ng/ml[f] ↑Alimentos
IVERMECTINA[a] (cap. 41)							
—	<1	93.1 ± 0.2	2.06 ± 0.81[b]	9.91 ± 2.67[b]	56.5 ± 7.5[b]	4.7 ± 0.5[c]	38.2 ± 5.8 ng/ml[c]
KETOCONAZOL (cap. 48) *Véase Cetoconazol*							
KETOROLACO (cap. 26) *Véase Cetorolaco*							
LAMIVUDINA[a] (cap. 50)							
86 ± 17	49-85	<36	4.95 ± 0.75 ↓RD,[b] ↔Cirr ↑Niños[c]	1.30 ± 0.36	9.11 ± 5.09 ↑RD,[b] ↓niños[c]	0.5-1.5[d]	1.0 (0.86-1.2) µg/ml[d]

[a]Metabolizado de manera predominante por CYP3A4 hacia un metabolito activo, el hidroxiitraconazol, y otros metabolitos sucesivos. [b]En comparación con administración por vía oral con alimentos. [c]*CL/F* informada. La depuración depende de la concentración; el valor proporcionado es para *CL/F* en el límite no saturable. K_m, 330 ± 200 ng/ml, $V_{máx} = 2.2 \pm 0.8$ pg $\cdot ml^{-1} \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$. Se informa que la *CL/F* aparente a estado estable es de 5.4 ml $\cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$. [d]$V_{área}/F$ informado. No parece depender de la concentración. [e]Semivida para el límite de concentración no saturable. Se informa que la $t_{1/2}$ a estado estable es de 64 h. [f]Después de una dosis de 200 mg por vía oral, administrada a diario durante cuatro días a adultos.

Referencias: Heykants, J., Michiels, M., *et al.* The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man. An overview. In, *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. (Fromtling, R.A., ed.) Prous Science Publisher, Barcelona, **1987,** pp. 223-249. Jalava, K.M., Olkkola, K.T., and Neuvonen, P.J. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1997,** *61*:410-415.

[a]Datos provenientes de varones y mujeres tratados por oncocercosis. Se metaboliza mediante enzimas hepáticas y se excreta hacia la bilis. [b]*CL/F*, $V_{área}/F$ y otros parámetros señalados para dosis por vía oral. Semivida terminal informada. [c]Después de una dosis única de 150 µg/kg por vía oral (tabletas).

Referencias: Okonkwo, P.O., Ogbuokiri, J.E., Ofoegbu, E., and Klotz, U. Protein binding and ivermectin estimations in patients with onchocerciasis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1993,** *53*:426-430. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1886.

[a]Datos provenientes de varones saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. [b]*CL/F* disminuida, deterioro renal moderado y grave. [c]*CL/F* normalizada para peso aumentada en niños <12 años de edad. [d]Después de una dosis única de 100 mg por vía oral (tableta).

Referencias: Heald, A.E., Hsyu, P.H., *et al.* Pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients with renal dysfunction. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996,** *40*:1514-1519. Johnson, M.A., Moore, K.H., Yuen, G.J., Bye, A., and Pakes, G.E. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:41-66. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1172. Yuen, G.J., Morris, D.M., *et al.* Pharmacokinetics, absolute bioavailability, and absorption characteristics of lamivudine. *J. Clin. Pharmacol.*, **1995,** *35*:1174-1180.

LAMOTRIGINA[a] (cap. 19)

97.6 ± 4.8	10	56	0.38-0.61[b,c] ↓LD,[d] RD[e]	0.87-1.2	24-35[c] ↑LD,[d] RD[e]	2.2 ± 1.2[f]	2.5 ± 0.4 µg/ml[f]

[a]La lamotrigina se elimina de manera primaria por medio de glucuronidación. El par de fármaco original-metabolito puede sufrir reciclado enterohepático. Datos provenientes de adultos saludables y de sujetos con epilepsia. Límite de valores medios provenientes de múltiples estudios informados. [b]La *CL/F* aumenta un poco con tratamiento con múltiples dosis. [c]La *CL/F* aumentó y la semivida disminuyó en pacientes que estuvieron recibiendo anticonvulsivos inductores de enzimas. [d]*CL/F* reducida, deterioro hepático moderado a grave. [e]*CL/F* reducida, nefropatía grave. [f]Después de una dosis única de 200 mg por vía oral.

Referencias: Chen, C., Casale, E.J., Duncan, B., Culverhouse, E.H., and Gilman, J. Pharmacokinetics of lamotrigine in children in the absence of other antiepileptic drugs. *Pharmacotherapy,* **1999,** *19*:437-441. Garnett, W.R. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J. Child Neurol.*, **1997,** *12(suppl 1)*:S10-S15. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1209. Wootton, R., Soul-Lawton, J., *et al.* Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *43*:23-27.

LANSOPRAZOL[a] (cap. 36)

81 ± 22 ↓Alimentos[b]	<1	97 ↓RD[c]	6.23 ± 1.60 ↓Anc,[d] LD[e]	0.35 ± 0.05	0.90 ± 0.44 ↑Anc, LD	1.3 ± 0.6[f]	248 ± 140 ng/ml[f] ↓Alimentos[b]

[a]Datos provenientes de varones saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. [b]Efecto de los alimentos cuando se toma 30 min después de una comida. [c]Fracción libre aumentada, deterioro renal grave. No hay cambio de la dosis administrada una vez al día. [d]*CL/F* reducida en ancianos; no se requiere cambio de la dosis con administración una vez al día. [e]*CL/F* reducida, deterioro hepático grave. [f]Después de una dosis única de 15 mg por vía oral.

Referencias: Delhotal-Landes, B., Flouvat, B., *et al.* Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1993,** *45*:367-371. Gerloff, J., Mignot, A., Barth, H., and Heintze, K. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1996,** *50*:293-297. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 3105-3106.

LEFLUNOMIDA[a] (caps. 51 y 52)

—[b]	Insignificante	99.4 ↓RD	0.012[c] ↑RD	0.18 (0.09-0.44)[c] ↑RD	377 (336-432)[d] ↔RD	6-12[e]	35 µg/ml[e]

[a]Leflunomida es un profármaco que se convierte casi por completo (aproximadamente 95%) en un metabolito activo A77-1726 (2-ciano-3-hidroxi-N-(4-trifluorometilfenil)-crotonamida). Todos los datos farmacocinéticos publicados son del metabolito activo. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; fármaco original/metabolito se absorben bien. [c]*CL/F* y *V/F* aparente en voluntarios saludables publicados. Ambos parámetros están en función de la biodisponiblidad de la leflunomida y su grado de conversión en A77-1726. [d]En pacientes con artritis reumatoide. [e]Después de una dosis oral de 20 mg administrada una vez al día hasta alcanzar estado estable en pacientes con artritis reumatoide.

Referencia: Rozman, B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin. Pharmacokinet.*, **2002,** *41*:421-430.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
LETROZOL[a] (caps. 51 y 57)							
99.9 ± 16.3	3.9 ± 1.4	60	0.58 ± 0.21 ↓LD[b]	1.87 ± 0.46	45 ± 16	1.0[c]	115 nM[c]

[a]Datos provenientes de mujeres posmenopáusicas saludables. Metabolizado mediante la CYP3A4 y CYP2A6. [b]*CL/F* reducida, deterioro hepático grave. [c]Después de una dosis única de 2.5 mg por vía oral (tableta).

Referencias: Lamb, H.M., and Adkins, J.C. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs*, **1998,** *56*:1125-1140. Sioufi, A., Gauducheau, N., *et al.* Absolute bioavailability of letrozole in healthy postmenopausal women. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1997,** *18*:779-789.

LEVETIRACETAM[a] (cap. 19)							
~100	66	<10	0.96 ↓RD,[b] Anc, LD[c] ↑Niños[d]	0.5-0.7	7 ± 1 ↑RD,[b] Anc	0.5-1.0[e]	~10 µg/ml[e]

[a]Datos provenientes de adultos saludables y de individuos con epilepsia. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. [b]*CL/F* reducida, deterioro renal leve (depurado mediante hemodiálisis). [c]*CL/F* reducida, deterioro hepático grave. [d]*CL/F* aumentada, 6 a 12 años de edad. [e]Después de una dosis única de 500 mg administrada a adultos saludables.

Referencia: *Physicians' Desk Reference*, 55 ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2001,** pp. 3206-3207.

LEVODOPA[a] (cap. 20)							
41 ± 16 ↑Anc 86 ± 19[b] ↔Anc	~1	—	23 ± 4 ↓Anc 9 ± 1[b] ↓Anc	1.7 ± 0.4 ↓Anc 0.9 ± 0.2[b] ↓Anc	1.4 ± 0.4 ↔Anc 1.5 ± 0.3[b] ↔Anc	Y: 1.4 ± 0.7[c] E: 1.4 ± 0.7[c]	Y: 1.7 ± 0.8 µg/ml[c] E: 1.9 ± 0.6 µg/ml[c]

[a]Precursor natural de la dopamina. [b]Valores obtenidos con administración concomitante de carbidopa (inhibidor de la descarboxilasa de dopa). [c]Después de una dosis única de 125 mg por vía oral de levodopa administrada con carbidopa (100 mg 1 h antes de la levodopa, y 50 mg 6 h después) en sujetos jóvenes (*young*, Y) y ancianos (*elderly*, E).

Referencia: Robertson, D.R., Wood, N.D., *et al.* The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *28*:61-69.

LEVOFLOXACINA[a] (cap. 43)

99 ± 10	61-87	24-38	2.52 ± 0.45 ↓RD[b]	1.36 ± 0.21	7 ± 1 ↑RD[b]	1.6 ± 0.8[c]	4.5 ± 0.9 μg/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. Hay diferencias vinculadas con el género y la edad, relacionadas con la función renal. [b]*CL/F* reducida, deterioro renal leve a grave (no se elimina por medio de hemodiálisis). [c]Después de una dosis única de 500 mg por vía oral. No hay acumulación importante con administración una vez al día.

Referencias: Chien, S.C., Rogge, M.C., *et al.* Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997,** *41*:2256-2260. Fish, D.N., and Chow, A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.*, **1997,** *32*:101-119. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2157.

LIDOCAÍNA[a] (caps. 14 y 34)

35 ± 11[b] ↑Cirr, Anc	2 ± 1 ↑Neo	70 ± 5 ↓Neo ↑MI, CPBS, Anc, RD ↔NS, Tab, niños	9.2 ± 2.4[c] ↑CHF, Cirr, CPBS,[d] Obes, Anc[f] ↑Tab ↔RD, AVH,[e] Neo	1.1 ± 0.4 ↓CHF, CPBS[d] ↑Cirr, Neo ↔RD, Anc, Obes	1.8 ± 0.4 ↑Cirr, MI,[g] Neo, Obes ↔RD, CPBS CHF[h]	—	2-5 μg/ml[i]

[a]El metabolito activo, monoetilglicilxilidida (MEGX), tiene 60 a 80% de la potencia de la lidocaína; las concentraciones alcanzan 36 ± 26% de las del fármaco original, pero sólo 15 ± 3% está unido a proteína. [b]Las preparaciones sólo están disponibles para administración por vía parenteral debido a metabolismo extenso y variable de primer paso. [c]La formación de MEGX se cataliza de modo predominante por la CYP3A. [d]Decremento (aproximadamente 40%) al día tres después de la intervención quirúrgica; vuelve a lo normal hacia el día siete. [e]Durante la fase aguda, la depuración sanguínea fue de 13 ± 4 ml · min^{-1} · kg^{-1}, que aumentó a 20 ± 4 ml · min^{-1} · kg^{-1} después de la recuperación. [f]En pacientes con infarto de miocardio se notó decremento de la depuración con la edad cada vez mayor. [g]La semivida aumentó cuando se administró por vía IV lenta durante más de 24 h, lo que tal vez se relacionó con aumento de la unión en el plasma. [h]A corto plazo, cambio nulo; a largo plazo, aumento notorio. [i]Límite terapéutico de concentraciones sanguíneas para el control de arritmias ventriculares. Las concentraciones de 6 a 10 y >10 μg/ml causan toxicidad ocasional y frecuente, respectivamente.

Referencia: Nattel, S., Gagne, G., and Pineau, M. The pharmacokinetics of lignocaine and β-adrenoceptor antagonists in patients with acute myocardial infarction. *Clin. Pharmacokinet.*, **1987,** *13*:293-316.

LINEZOLID (cap. 46)

100	35	31	2.1 ± 0.8 ↑Niños	0.57-0.71	5.2 ± 1.7 ↓Niños	PO: 1.4 ± 0.5[a]	PO: 16 ± 4 μg/ml[a] IV: 15 ± 3 μg/ml[b]

[a]Después de una dosis oral de 600 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable. [b]Posterior a una venoclisis de 30 min de una dosis de 600 mg administrada dos veces al día hasta lograr estado estable en pacientes con infección por grampositivos.

Referencias: MacGowan, A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2003,** *51*(suppl 2):ii17-ii25. Stalker, D.J., and Jungbluth, G.L. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin. Pharmacokinet.*, **2003,** *42*:1129-1140.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
LISINOPRILO (caps. 30, 31, 32 y 33)							
25 ± 20 ↓CHF	88-100	0	4.2 ± 2.2[a] ↓CHF, RD, Anc ↔Fem	2.4 ± 1.4[a] ↔Anc, RD	12[b] ↑Anc, RD	~7[c]	50 (6.4-343) ng/ml[c]
[a]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados. [b]Semivida efectiva para predecir acumulación de estado estable en la dosis múltiple; se ha informado una semivida terminal (flujo de salida en los tejidos) de 30 h. [c]Después de una dosis de 2.5 a 40 mg por vía oral, a diario hasta alcanzar estado estable en ancianos con hipertensión y grados variables de función renal. La EC_{90} para inhibición de la enzima convertidora de angiotensina es de 27 ± 10 ng/ml.				*Referencia*: Thomson, A.H., Kelly, J.G., and Whiting, B. Lisinopril population pharmacokinetics in elderly and renal disease patients with hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *27*:57-65.			
LITIO (cap. 18)							
100[a]	95 ± 15	0	0.35 ± 0.11[b] ↓RD, Anc ↑Emb, ↔Obes	0.66 ± 0.16 ↓Obes	22 ± 8[c] ↑RD, Anc ↓Obes	IR: 0.5-3[d] SR: 2-6[d]	IR: 1-2 mM[d] SR: 0.7-1.2 mM[d]
[a]Se han informado valores tan bajos como de 80% para algunas preparaciones de liberación prolongada. [b]La depuración renal del Li^+ corre parejas con la del Na^+. La proporción de depuraciones de Li^+ y creatinina es de alrededor de 0.2 ± 0.03. [c]La semivida de distribución es de 5.6 ± 0.5 h; esto influye sobre las concentraciones del fármaco durante al menos 12 h. [d]Después de una dosis única de 0.7 mmol/kg por vía oral de carbonato de litio de liberación inmediata (*immediate release*, IR) y de tabletas de liberación prolongada (*sustained release*, SR).				*Referencia*: Ward, M.E., Musa, M.N., and Bailey, L. Clinical pharmacokinetics of lithium. *J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *34*:280-285.			

LOPINAVIR[a] (cap. 50)

—[b] ↑Alimentos	<3	98-99	1.2[c]	0.6[c]	5.3 ± 2.5	4.4 ± 2.4[d]	9.8 ± 3.7 µg/ml[d]

[a]En la actualidad se formula combinado con ritonavir (Kalletra®), que inhibe el metabolismo de lopinavir dependiente de CYP3A y aumenta su biodisponibilidad, incrementa sus concentraciones en plasma (50 a 100 veces) y prolonga su $t_{1/2}$. Se publicaron datos farmacocinéticos en varones y mujeres con VIH. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; la relativa aumenta con una comida abundante en grasa. [c]*CL/F* y $V_{área}/F$ publicados; calculado de datos del *AUC* en estado estable. [d]Después de una dosis oral de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg administrados dos veces al día combinados con estavudina y lamivudina hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Boffito, M., Hoggard, P.G., *et al.* Lopinavir protein binding in vivo through the 12-hour dosing interval. *Ther. Drug Monit.*, **2004,** *26*:35-39. Corbett, A.H., Lim, M.L., and Kashuba, A.D. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann. Pharmacother.*, **2002,** *36*:1193-1203. Eron, J.J., Feinberg., J., *et al.* Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J. Infect. Dis.*, **2004,** *189*:265-272. King, J.R., Wynn, H., Brundage, R., and Acosta, E.P. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clin. Pharmacokinet.*, **2004,** *43*:291-310.

LORATADINA[a] (cap. 24)

L: —[b] DL: —[b]	L: insignificante DL: —	L: 97 DL: 82-87[c]	L: 142 ± 57[d] ↔RD, ↓LD DL: 14-18[d] ↓RD, LD	L: 120 ± 80[d] ↔RD DL: 26[d]	L: 8 ± 6 ↔RD, ↑LD DL: 21-24	L: 2.0 ± 0[e] DL (L): 2.6 ± 2.9[e] DL: 3.2 ± 1.8[f] HDL (DL): 4.8 ± 1.9[f]	L: 3.4 ± 3.4 ng/ml[e] DL (L): 4.1 ± 2.6 ng/ml[e] DL: 4.0 ± 2.1 ng/ml[f] HDL (DL): 2.0 ± 0.6 ng/ml[f]

[a]La loratadina (L) se convierte en un metabolito activo mayor, desloratadina (DL). Casi todos los pacientes logran concentraciones más altas en plasma de DL que de L. En fecha reciente se aprobó la desloratadina (CLARINEX®) para indicaciones clínicas similares que las de la loratadina (L). También se elimina por metabolismo en un metabolito activo, 3-hidroxidesloratidina (HDL), pero se desconoce la enzima que lo lleva a cabo. Aproximadamente 7 a 20% de pacientes son metabolizadores lentos de DL; la frecuencia varía con la etnia. [b]Se desconoce la biodisponibilidad de L y DL; tal vez, la de L es baja debido al metabolismo extenso de primer paso. [c]La unión a proteínas del plasma de la HDL es de 85 a 89%. [d]*CL/F* y $V_{área}/F$ publicados. Para la DL, *CL/F* oral calculada a partir de datos del *AUC* después de dosis orales únicas de 5 a 20 mg administradas a adultos saludables. [e]Media para L y DL después de una dosis oral de L de 10 mg (CLARITIN-D 24 H) administrada una vez al día por siete días en adultos saludables. [f]Media para DL y HDL luego de una dosis oral de 5 mg de DL (CLARINEX®) una vez al día por 10 días en adultos saludables.

Referencias: Affrime, M., Gupta, S., Banfield, C., and Cohen, A. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin. Pharmacokinet.* **2002,** *41*(suppl):13-19. Gupta, S., Banfield, C., *et al.* Desloratadine demonstrates dose proportionality in healthy adults after single doses. *Clin. Pharmacokinet.*, **2002,** *41*(suppl):1-6. Haria, M., Fitton, A., and Peters, D.H. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs*, **1994,** *48*:617-637. Kosoglou, T., Radwanski, E., *et al.* Pharmacokinetics of loratadine and pseudoephedrine following single and multiple doses of once- versus twice-daily combination tablet formulations in healthy adult males. *Clin. Ther.*, **1997,** *19*:1002-1012. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 3044.

LORAZEPAM (caps. 16, 17 y 19)

93 ± 10	<1	91 ± 2 ↓Cirr, RD ↔Anc, Quem	1.1 ± 0.4[a] ↔Anc, Cirr, AVH, Tab, RD ↑Quem, CF	1.3 ± 0.2[b] ↑Cirr, Quem, CF, RD ↔Anc, AVH	14 ± 5 ↑Cirr, Neo, RD ↔Anc, CPBS, AVH ↓Quem	IM: 1.2[c] Oral: 1.2-2.6[c]	IV: ~75 ng/ml[c] IM: ~30 ng/ml[c] Oral: ~28 ng/ml[c]

[a]Eliminado de manera primaria por medio de glucuronidación. [b]$V_{área}$ informado. [c]Después de una dosis única de 2 mg IV rápida, IM, u oral, administrada a adultos saludables.

Referencia: Greenblatt, D.J. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clin. Pharmacokinet.*, **1981,** *6*:89-105.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
LOSARTÁN[a] (caps. 30, 32 y 33)							
L: 35.8 ± 15.5	L: 12 ± 2.8	L: 98.7 LA: 99.8	L: 8.1 ± 1.8 ↓RD,[b] LD[c]	L: 0.45 ± 0.24	L: 2.5 ± 1.0 LA: 5.4 ± 2.3	L: 1.0 ± 0.5[d] LA: 4.1 ± 1.6[d]	L: 296 ± 217 ng/ml[d] LA: 249 ± 74 ng/ml[d]
[a]Datos provenientes de varones saludables. El losartán (L) se metaboliza de manera primaria mediante la CYP2C9 hacia un metabolito activo, el ácido 5-carboxílico (LA). [b]*CL/F* disminuida para L pero no para LA, deterioro renal grave (el L/LA no se elimina mediante hemodiálisis). No se requiere ajuste de la dosis. [c]*CL/F* para L reducido, deterioro hepático leve a moderado. El *AUC* del LA también está aumentada. [d]Después de una dosis única de 50 mg por vía oral (tableta). Concentraciones plasmáticas más altas de L, pero no de LA, en mujeres que en varones.				*Referencias*: Lo, M.W, Goldberg, M.R., *et al.* Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1995,** *58*:641-649. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 1809-1812.			
LOVASTATINA[a] (cap. 35)							
≤5 ↑Alimentos	10	>95	4.3-18.3[b] ↓RD	—	1-4	AI: 2.0 ± 0.9[c] TI: 3.1 ± 2.9[c]	AI: 41 ± 6 ngeq/ml[c] TI: 50 ± 8 ngeq/ml[c]
[a]La lovastatina es una lactona inactiva que se metaboliza hacia el ácido hidroxi β activo correspondiente. Los valores farmacocinéticos se basan en la suma de la actividad de inhibición de reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) por el ácido hidroxi β y otros metabolitos menos potentes. [b]La lactona (en equilibrio con el metabolito ácido hidroxi β) se metaboliza por medio de la CYP3A. [c]Después de una dosis de 80 mg por vía oral, a diario durante 17 días. Las concentraciones máximas representan inhibidores activos totales (*active inhibitors*, AI) e inhibidores totales (*total inhibitors*, TI) de la reductasa de HMG-CoA.				*Referencias*: Corsini, A., Bellosta, S., *et al.* New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.*, **1999,** *84*:413-428. Desager, J.P, and Horsmans, Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:348-371. McKenney, J.M. Lovastatin: a new cholesterol-lowering agent. *Clin: Pharm.*, **1988,** *7*:21-36.			
MEFLOQUINA[a] (cap. 39)							
—[b]	<1	98.2	0.43 ± 0.14[c] ↑Emb, ↔niños	19 ± 6[c]	20 ± 4 días ↓Emb, ↔niños	SD: 7-19.6[d] MD: 12 ± 8[d]	SD: 800-1 020 ng/ml[d] MD: 420 ± 141 ng/ml[d]
[a]Mezcla racémica; no se dispone de información sobre la cinética relativa de los enantiómeros. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; los valores informados >85% representan la comparación entre tabletas y solución. [c]*CL/F* y V_{ss}/F informados. [d]Intervalo de valores medios provenientes de diferentes estudios después de una dosis única de 1 000 mg por vía oral (*single dose*, SD), y media luego de una dosis de 250 mg por vía oral, una vez a la semana durante cuatro semanas (*multiple dose*, MD).				*Referencia*: Karbwang, J., and White, N.J. Clinical pharmacokinetics of mefloquine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1990,** *19*:264-279.			

MELFALÁN (cap. 51)

71 ± 23	12 ± 7	90 ± 5[a]	5.2 ± 2.9 ↔Niños	0.45 ± 0.15 ↔Niños	1.4 ± 0.2[b] ↔Niños	Oral: 0.75 ± 0.24[c]	IV: 1.3 ± 0.95 µg/ml[c] Oral: 0.31 ± 0.15 µg/ml[c]

[a]Disminuye a 80 ± 5% después de dosis altas (180 mg/m^2). [b]Aproximadamente igual a la vida media del melfalán *in vitro* en plasma humano a 37°C. [c]Después de una dosis única de 0.5 mg/kg IV o de 25 mg por vía oral, en pacientes con cáncer.

Referencia: Loos, U., Musch, E., *et al.* The pharmacokinetics of melphalan during intermittent therapy of multiple myeloma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1988,** *35*:187-193.

MELOXICAM[a] (cap. 26)

97	<1	~99.4	0.10-0.12	0.15-0.16	15-18	5-9[b]	1.9 ± 0.6 µg/ml[b]

[a]Metabolizado principalmente por CYP2C9, con una contribución menor de CYP3A4. Datos de varones y mujeres publicados, no hay diferencia por género importante. [b]Después de administrar una cápsula oral de 15 mg una vez al día por una semana.

Referencias: Euller-Ziegler, L., Velicitat, P., *et al.* Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm. Res.*, **2001,** *50*(suppl):S5-S9. Hanft, G., Turck, D., Scheuerer, S., and Sigmund, R., Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulations. *Inflamm. Res.*, **2001,** *50*(suppl):S35-S37. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 1017.

MEPERIDINA[a] (cap. 21)

52 ± 3 ↑Cirr	~5 (1-25)[b]	58 ± 9[c] ↓Anc, RD ↔Cirr	17 ± 5 ↓AVH, Cirr, RD, Prem, Neo ↔Anc, Emb, Tab	4.4 ± 0.9 ↑Anc, Prem ↔Cirr, Emb, RD	3.2 ± 0.8[d] ↑AVH, Cirr, Prem, Neo, Anc, RD ↔Emb	IM: <1[e]	IV: 0.67 µg/ml[e] IM: ~0.7 µg/ml[e]

[a]La meperidina sufre *N*-desmetilación dependiente de P450 hacia normeperidina. El metabolito no es un analgésico, pero es un potente excitador del sistema nervioso central (SNC), y se relaciona con efectos secundarios adversos de la meperidina. [b]La meperidina es una base débil (p*Ka* = 8.6) y se excreta en mayor grado en la orina a pH urinario bajo, y en menor grado a pH urinario alto. [c]Se correlaciona con la concentración de glucoproteína ácida α_1. [d]También se observa una semivida más prolongada (7 h). [e]Después de administración IV lenta y continua de 24 mg/h, o 100 mg IM, cada 4 h hasta alcanzar estado estable. La analgesia posoperatoria ocurre 0.4 a 0.7 µg/ml.

Referencia: Edwards, D.J., Svensson, C.K., Visco, J.P, and Lalka, D. Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982. *Clin. Pharmacokinet.*, **1982,** *7*:421-433.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
MERCAPTOPURINA[a] (cap. 51)							
12 ± 7[b]	22 ± 12	19	11 ± 4[c]	0.56 ± 0.38	0.90 ± 0.37	Oral (−): 2.4 ± 0.4[d] Oral (+): 2.8 ± 0.4[d]	IV: 6.9 µM[d] Oral (−): 0.74 ± 0.28 µM[d] Oral (+): 3.7 ± 0.6 µM[d]
METADONA[a] (caps. 21 y 23)							
92 ± 21	24 ± 10[b]	89 ± 2.9	1.7 ± 0.9[b] ↑Quem, niños	3.6 ± 1.2[c]	27 ± 12[d] ↓Quem, niños	~3[e]	IV: 450-550 ng/ml[e] Oral: 69-980 ng/ml[e]
METAXALONA (cap. 20)							
—[a]	—[b]	—	14 ± 7[c]	—	Ayuno: 9.2 ± 4.8[d] Alimentos: 2.4 ± 1.2[d]	Ayuno: 3.0 ± 1.2[e] Alimentos: 4.9 ± 2.3[e]	Ayuno: 1.7 µg/ml[e] Alimentos: 4.9 µg/ml[e]

[a]El profármaco inactivo se metaboliza dentro de las células hacia 6-tioinosinato. Se informan valores farmacocinéticos para la mercaptopurina. [b]Aumenta a 60% cuando el alopurinol (100 mg, tres veces al día) inhibe el metabolismo de primer paso. [c]Se depura desde el punto de vista metabólico por medio de la oxidasa de xantina y la metiltransferasa de tiopurina (polimorfa). A pesar de inhibición de la depuración intrínseca por alopurinol, el metabolismo hepático queda limitado por el flujo sanguíneo y, así, el alopurinol cambia poco la depuración. [d]Después de una administración IV lenta de 50 $mg/m^2/h$ hasta alcanzar estado estable en niños con cánceres resistentes a tratamiento, o una dosis única por vía oral de 75 mg/m^2 con tratamiento previo con alopurinol (+) o sin él (−).

Referencias: Lennard, L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1992,** *43*:329-339. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1255.

[a]Mezcla racémica; salvo para medidas de unión a proteína (porcentaje de *d*-metadona unida un poco más alto), no se han informado parámetros cinéticos para enantiómeros individuales. [b]Muestra correlación inversa con el pH urinario. [c]$V_{área}$ informado. Se correlaciona de manera directa con el pH urinario. [d]Se correlaciona de manera directa con el pH urinario. [e]Después de una dosis única de 10 mg IV rápida en pacientes con dolor crónico, o una dosis de 0.12 a 1.9 mg/kg por vía oral, una vez al día, durante al menos dos meses en sujetos con dependencia de opioides. Las concentraciones >100 ng/ml evitan síntomas de abstinencia; la EC_{50} para el alivio del dolor y la sedación en pacientes con cáncer es de 350 ± 180 ng/ml.

Referencias: Dyer, K.R., Foster, D.J., *et al*. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999,** *65*:685-694. Inturrisi, C.E., Colburn, W.A., Kaiko, R.F, Houde, R.W, and Foley, K.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1987,** *41*:392-401.

[a]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. [b]Desconocida, pero tal vez insignificante, ya que el fármaco se metaboliza de manera extensa. [c]*CL/F* publicada; datos obtenidos después de una dosis oral única de 400 mg administrada con una comida. [d]$t_{1/2}$ aparente consecutiva a una dosis oral de 400 mg. El fármaco puede mostrar una $t_{1/2}$ terminal limitada por la absorción en estado de ayuno. Se observa un valor aproximadamente de 2.4 h después de administrar el fármaco con una comida abundante en grasa y puede representar la $t_{1/2}$ de eliminación generalizada verdadera. [e]Después de una dosis oral única de 800 mg en estado de ayuno y con alimento.

Referencia: *Physicians' Desk Reference*, 58th ed., Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 2181.

METFORMINA[a] (cap. 60)

52 ± 5 (40-55)	99.9 ± 0.5 (79-100)	Insignificante	7.62 ± 0.30 (6.3-10.1) ↓RD,[b] Anc	1.12 ± 0.08[c] (0.9-3.94)	1.74 ± 0.20[c] (1.5-4.5) ↑RD,[b] Anc	1.9 ± 0.4[d] (1.5-3.5)[d]	1.6 ± 0.2 µg/ml[d] (1.0-3.1 µg/ml)[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Se muestran entre paréntesis los valores medios provenientes de diferentes estudios. [b]*CL/F* reducida, deterioro renal leve a grave. [c]También se informan volumen de distribución más grande (4 L/kg) y $t_{1/2}$ más prolongada (4.5 h). [d]Después de una dosis única de 0.5 g por vía oral (tableta), y límite para una dosis de 0.5 a 1.5 g por vía oral.

Referencias: Harrower, A.D. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:111-119. Pentikainen, P.J., Neuvonen, P.J., and Penttila, A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1979,** *16*:195-202. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 831-835. Scheen, A.J. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *30*:359-371.

METILFENIDATO[a] (cap. 10)

(+): 22 ± 8 (−): 5 ± 3	(+): 1.3 ± 0.5 (−): 0.6 ± 0.3	(+/−): 15-16	(+): 6.7 ± 2.0[b] (−): 12 ± 4.7[b]	(+): 2.7 ± 1.1 (−): 1.8 ± 0.9	(+): 6.0 ± 1.7[c] (−): 3.6 ± 1.1	(+): 2.4 ± 0.8[c,d] (−): 2.1 ± 0.6[d]	(+): 18 ± 4.3 ng/ml[d] (−): 3.0 ± 0.9 ng/ml[d]

[a]Se dispone de metilfenidato en un racemato y el dextroenantiómero (+) activo, dexmetilfenidato. El metilfenidato y el dexmetilfenidato se metabolizan extensamente, en especial mediante hidrólisis éster en ácido ritalínico. Los datos son de los enantiómeros después de administrar el racemato a varones adultos sanos. No hay diferencias por género importantes. [b]El enantiómero (+) muestra cinéticas dependientes de la dosis a dosis altas de racemato, con una reducción aproximadamente 50% de *CL/F* entre una dosis de 10 y 40 mg. [c]Cuando se administra sólo dexmetilfenidato, su $t_{1/2}$ es 2.2 h y el tiempo máximo de 1 a 1.5 h. [d]Después de una dosis oral única de 40 mg (liberación inmediata). Tiempo máximo más prolongado (3 a 5 h) y concentración máxima más baja publicados para la presentación oral de liberación sostenida.

Referencias: Aoyama, T., Kotaki, H., *et al*. Nonlinear kinetics of threo-methylphenidate enantiomers in a patient with narcolepsy and in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1993,** *44*:79-84. Keating, G.M., and Figgitt, D.P. Dexmethylphenidate. *Drugs*, **2002,** *62*:1899-1904; discussion 1905-1908. Kimko, H.C., Cross, J.T., and Abernethy, D.R. Pharmacokinetic and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *37*:457-470. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** pp. 2265, 2297-2298. Srinivas, N.R., Hubbard, J.W., Korchinski, E.D., and Midha, K.K. Enantioselective pharmacokinetics of dl-threo-methylphenidate in humans. *Pharm. Res.*, **1993,** *10*:14-21.

METILPREDNISOLONA (cap. 59)

82 ± 13[a]	4.9 ± 2.3 ↔Cirr	78 ± 3 ↔Fem ↓Cirr	6.2 ± 0.9 ↔NS, RA, CRI, Cirr ↓Obes, ↑Fem	1.2 ± 0.2 ↔NS, RD, RA, CRI, Fem, Cirr ↓Obes	2.3 ± 0.5 ↔NS, RD, RA, CRI, Cirr ↑Obes, ↓Fem	Oral: 1.64 ± 0.64[b]	IV: 225 ± 44 ng/ml[b] Oral: 178 ± 44 ng/ml[b]

[a]Puede disminuir hasta 50 a 60% con dosis altas. [b]Media a 1 h después de administración IV lenta (20 min) de 28 mg dos veces al día durante 6 ± 4 días después de trasplante renal. Media luego de una dosis por vía oral de 24 mg, administrada dos veces al día durante tres días en varones adultos saludables. La IC_{50} para el tránsito de basófilos (histamina) es de 14 ± 11 ng/ml; la IC_{50} para el tránsito de células T auxiliares es de 20 ± 15 ng/ml.

Referencias: Lew, K.H., Ludwig, E.A., *et al.* Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1993,** *54*:402-414. Rohatagi, S., Barth, J., *et al*. Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration. *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37*:916-925. Tornatore, K.M., Reed, K.A., and Venuto, R.C. Methylprednisolone and cortisol metabolism during the early post-renal transplant period. *Clin: Transplant.*, **1995,** *9*:427-432.

METOCLOPRAMIDA (cap. 37)

76 ± 38 ↔Anc, Cirr	20 ± 9	40 ± 4 ↔RD	6.2 ± 1.3 ↓RD, Cirr ↑Neo, ↔Anc	3.4 ± 1.3 ↔RD, Cirr, Anc ↑Neo	5.0 ± 1.4 ↑RD, Cirr ↔Anc	A: ≤1[a] I: 2.5 ± 0.7[a]	A: 80 ng/ml[a] I: 18 ± 6.2 ng/ml[a]

[a]Después de una dosis única de 20 mg por vía oral administrada a adultos (A) saludables, o media después de una dosis por vía oral (nasogástrica) de 0.10 a 0.15 mg/kg administrada cuatro veces al día hasta alcanzar estado estable en prematuros (*premature infants*, I), de una a siete semanas de edad (26 a 36 semanas de edad después de la concepción).

Referencias: Kearns, G.L., van den Anker, J.N., Reed, M.D., and Blumer, J.L. Pharmacokinetics of metoclopramide in neonates. *J. Clin. Pharmacol.*, **1998,** *38*:122-128. Lauritsen, K., Laursen, L.S., and Rask-Madsen, J. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Part I). *Clin. Pharmacokinet.*, **1990,** *19*:11-31. Rotmensch, H.H., Mould, G.P., *et al.* Comparative central nervous system effects and pharmacokinetics of neometoclopramide and metoclopramide in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37*:222-228.

Cuadro AII-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
METOPROLOL[a] (caps. 31, 32 y 33)							
38 ± 14[b] ↑Cirr ↓Emb	10 ± 3[b]	11 ± 1 ↔Emb	15 ± 3[b] ↑HTh, Emb ↔Anc, Tab ↓Fem	4.2 ± 0.7 ↑Emb ↓Fem	3.2 ± 0.2[b] ↑Cirr, Neo ↔Anc, HTh, Emb, Tab	EM: ∼2[c] PM: ∼3[c]	EM: 99 ± 53 ng/ml[c] PM: 262 ± 29 ng/ml[c]

[a]Datos informados para mezcla racémica. El metabolismo del enantiómero $R-(+)$ (CL/F = 28 ml · min^{-1} · kg^{-1}; $V_{área}/F$ = 7.6 L/kg; $t_{1/2}$, 2.7 h) es un poco más rápido que el del enantiómero $S-(-)$ más activo (CL/F = 20 ml · min^{-1} · kg^{-1}; $V_{área}/F$ = 5.5 L/kg; $t_{1/2}$ = 3 h). [b]Se depura desde el punto de vista metabólico por medio de la CYP2D6 (polimorfa). En comparación con los metabolizadores extensos, los individuos que son metabolizadores inadecuados tendrán aumento de la biodisponibilidad por vía oral, *CL* menor, semivida más prolongada (7.6 ± 1.5 en comparación con 2.8 ± 1.2 h), y excretan más fármaco sin cambios en la orina (15 ± 7 en contraposición con 3.2 ± 3%) debido a reducción del metabolismo hepático. [c]C_{3h} después de una dosis única de 100 mg por vía oral en hipertensos metabolizadores extensos (*extensive metabolizers*, EM) e inadecuados (*poor metabolizers*, PM) con CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del enantiómero *S* que tiene más actividad son aproximadamente 35% más altas que las del antípoda *R* en EM con CYP2D6. No se observó diferencia estereoquímica en pacientes PM. La EC_{50} para decremento de la frecuencia cardíaca durante pruebas con ejercicio submáximas fue de 16 ± 7 ng/ml; la EC_{50} para decremento de la presión arterial sistólica en el transcurso de pruebas durante ejercicio fue de 25 ± 18 ng/ml.

Referencias: Dayer, P., Leemann, T., Marmy, A., and Rosenthaler, J. Interindividual variation of beta-adrenoceptor blocking drugs, plasma concentration and effect: influence of genetic status on behaviour of atenolol, bopindolol and metoprolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1985,** 28:149-153. Lennard, M.S., Silas, J.H., *et al.* Oxidation phenotype-a major determinant of metoprolol metabolism and response. *N. Engl. J. Med.*, **1982,** *307*:1558-1560. McGourty, J.C., Silas, J.H., Lennard, M.S., Tucker, G.T., and Woods, H.F. Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism-population and family studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1985,** *20*:555-566.

METOTREXATO[a] (caps. 51, 52 y 62)							
70 ± 27[b,c]	81 ± 9	46 ± 11	2.1 ± 0.8 ↓RD ↑, ↔niños ↔RA	0.55 ± 0.19 ↔Niños	7.2 ± 2.1[d] ↔RA	SC: 0.9 ± 0.2[e]	SC: 1.1 ± 0.2 μM[e] IV: 37-99 μM[e]

[a]El metabolito 7-hidroxi muestra concentraciones que se aproximan a las del fármaco original. El metabolito puede tener efectos tanto terapéuticos como tóxicos. [b]La biodisponibilidad puede ser de apenas 20% cuando las dosis exceden 80 mg/m^2. [c]La biodisponibilidad por vía intramuscular sólo es un poco más alta. [d]Presenta cinética de eliminación triexponencial. Al principio se observa una semivida más breve (2 h), y se ha observado una semivida terminal más prolongada (52 h) con el aumento de la sensibilidad de la valoración. [e]Después de una dosis de 15 mg por vía subcutánea (SC), administrada una vez a la semana hasta alcanzar estado estable en adultos con enfermedad inflamatoria intestinal. Concentraciones de estado estable iniciales en pacientes jóvenes (1.5 a 22 años de edad) con leucemia que están recibiendo una dosis de saturación de 500 mg/m^2 administrada en el transcurso de 1 h, seguida por una administración IV lenta de 196 $mg/m^2/h$ durante 5 h. Toxicidad de la médula ósea relacionada con concentraciones >10 μM a las 24 h, >1 μM a las 48 h, o >0.1 μM a las 72 h después de la dosis.

Referencias: Egan, L.J., Sandborn, W.J., *et al.* Systemic and intestinal pharmacokinetics of methotrexate in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999,** *65*:29-39. Tracy, T.S., Worster, T., Bradley, J.D., Greene, P.K., and Brater, D.C. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *37*:453-456. Wall, A.M., Gajjar, A., *et al.* Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **2000,** *14*:221-225.

METRONIDAZOL[a] (cap. 40)

99 ± 8[b] ↔Crohn	10 ± 2	11 ± 3	1.3 ± 0.3 ↓Cirr, Neo ↔Emb, RD, Crohn, Anc	0.74 ± 0.10 ↔RD, Crohn, Cirr	8.5 ± 2.9 ↑Neo, Cirr ↔Emb, RD, Crohn, niños	Oral: 2.8[c] VA: 11 ± 2[c]	IV: 27 (11-41) µg/ml[c] Oral: 19.8 µg/ml[c] VA: 1.9 ± 0.2 µg/ml[c]

[a]Metabolito hidroxilado activo que se acumula en sujetos con insuficiencia renal. [b]La biodisponibilidad es de 67 a 82% para supositorios por vía rectal, y de 53 ± 16% para gel intravaginal. [c]Después de una dosis única de 100 mg de crema vaginal (VA), una administración IV lenta de 100 mg (20 min) tres veces al día hasta alcanzar estado estable, o una dosis de 100 mg por vía oral tres veces al día hasta alcanzar estado estable.

Referencia: Lau, A.H., Lam, N.P, Piscitelli, S.C., Wilkes, L., and Danziger, L.H. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin. Pharmacokinet.*, **1992,** *23*:328-364.

MICOFENOLATO[a] (cap. 52)

MM: ~0 MPA: 94	MPA: <1	MPA: 97.5 ↓RD[c]	MM: 120-163 MPA: 2.5 ± 0.4[b] ↓RD,[c] ↔LD	MPA: 3.6-4[b]	MM: <0.033 MPA: 16.6 ± 5.8	MPA: 1.1-2.2[d]	MPA: 8-19 µg/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables, y receptores de trasplante de órgano. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. El micofenolato de mofetilo (MM) se convierte con rapidez en el ácido micofenólico (*mycophenolic acid,* MPA) activo después de dosis IV y oral. Los parámetros cinéticos se refieren a MM y MPA después de una dosis de MM. El MPA se metaboliza por medio de la UGT hacia MPAG. El MPA sufre reciclado enterohepático; MPAG se excreta hacia la bilis y probablemente se hidroliza mediante la flora intestinal y se resorbe como MPA. [b]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados para MPA. [c]Acumulación de MPA y MPAG, y MPA a no unido aumentado; deterioro renal grave. [d]Margen de $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de MPA media, informados para diferentes estudios después de una dosis de 1 a 1.75 g por vía oral, dos veces al día, hasta alcanzar estado estable, en receptores de trasplante renal.

Referencias: Bullingham, R.E., Nicholls, A.J., and Kamm, B.R. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34*:429-455. Bullingham, R., Shah, J., Goldblum, R., and Schiff, M. Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1996,** *41*:513-516. Kriesche, H.U.M., Kaplan, B., *et al*. MPA protein binding in uremic plasma: prediction of free fraction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999,** *65*:184. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 2617-2618.

MIDAZOLAM (caps. 13 y 16)

44 ± 17[a] ↑Cirr	<1%	98 ↓Anc, RD ↔Tab, Cirr	6.6 ± 1.8[b] ↑RD[c] ↓Cirr, Neo ↔Obes, Tab, niños	1.1 ± 0.6 ↑Obes ↔Cirr ↓Neo	1.9 ± 0.6 ↑Anc, Obes, Cirr ↔Tab	Oral: 0.67 ± 0.45[d]	IV: 113 ± 16 ng/ml[d] Oral: 78 ± 27 ng/ml[d]

[a]Se depura desde el punto de vista metabólico de manera exclusiva por la CYP3A. [b]Sufre extenso metabolismo de primer paso por la CYP3A intestinal y hepática. La biodisponibilidad parece depender de la dosis: 35 a 67% a una dosis de 15 mg, 28 a 36% a una de 7.5 mg, y 12 a 47% a una de 2 mg, por vía oral, posiblemente debido a metabolismo intestinal de primer paso saturable. [c]Aumento de la depuración debido a incremento de la fracción libre en el plasma; la depuración de fármaco no unido no muestra cambios. [d]Después de una dosis única de 5 mg IV rápida, o una dosis de 10 mg por vía oral.

Referencias: Garzone, P.D., and Kroboth, P.D. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin. Pharmacokinet.*, **1989,** *16*:337-364. Thummel, K.E., O'Shea, D., *et al*. Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP3A-mediated metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1996,** *59*:491-502.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
MIRTAZAPINA[a] (cap. 17)							
50 ± 10	—	85	9.12 ± 1.14[b] ↓LD,[d] RD[e]	4.5 ± 1.7	16.3 ± 4.6[b,c] ↑LD,[d] RD[e]	1.5 ± 0.7[f]	41.8 ± 7.7 ng/ml[f]
[a]Datos provenientes de adultos saludables. Se metaboliza por medio de la CYP2D6 y la CYP1A2 (8-hidroxi) y CYP3A (*N*-desmetilo, *N*-óxido). [b]Las mujeres de todas las edades muestran *CL/F* más baja y $t_{1/2}$ más prolongada que los varones. [c]La $t_{1/2}$ del enantiómero (−) es alrededor de dos veces más prolongada que la del antípoda (+); se alcanzan concentraciones sanguíneas aproximadamente tres veces más altas (+ en contraposición con −). [d]*CL/F* reducida, deterioro hepático. [e]*CL/F* reducida, deterioro renal moderado a grave. [f]Después de una dosis de 15 mg por vía oral, una vez al día, hasta alcanzar estado estable.					*Referencias*: Fawcett, J., and Barkin, R.L. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J. Affect. Disord.*, **1998,** *51*:267-285. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2109.			
MITOXANTRONA[a] (caps. 51 y 52)							
—[b]	~2	97	13 ± 8 ↓LD	90 ± 42[c]	Fase β: 1.1 ± 1.1[d] Fase γ: 72 ± 40[d] ↑LD	—	308 ± 133 ng/ml[e]
[a]Datos publicados de pacientes tratados por cáncer. La información de la literatura antigua es confusa por valoraciones inespecíficas. [b]Sólo para administración parenteral; suele administrarse en administración IV rápida cada tres meses. [c]Refleja la distribución en un compartimiento hístico "profundo". V_c es 0.3 ± 0.2 L/kg. [d]$t_{1/2}$ para la fase β predice el tiempo hasta alcanzar el estado estable de venoclisis a corto plazo. La $t_{1/2}$ para la fase γ predice persistencia a largo plazo en el cuerpo. [e]Después de una administración única de 30 min de 12 a 14 mg/m^2.					*Referencias*: Ehninger, G., Schuler, U., Proksch, B., Zeller, K.P., and Blanz, J. Pharmacokinetics and metabolism of mitoxantrone. A review. *Clin. Pharmacokinet.*, **1990,** *18*:365-380. Hu, O.Y., Chang, S.P., Law, C.K., Jian, J.M., and Chen, K.Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with mitoxantrone in the treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer,* **1992,** *69*:847-853.		
MONTELUKAST[a] (cap. 27)							
62	<0.2	>99	0.70 ± 0.17 ↓Cirr,[b] ↔niños[c]	0.15 ± 0.02	4.9 ± 0.6 ↑Cirr[b]	3.0 ± 1.0[d]	542 ± 173 ng/ml[d]
[a]Datos provenientes de adultos saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. El montelukast se metaboliza mediante la CYP3A4 y la CYP2C9. [b]*CL/F* reducida hacia 41%, deterioro hepático leve a moderado con cirrosis. [c]Perfil plasmático semejante con tabletas masticables de 5 mg en contraposición con tabletas de 10 mg en adultos. [d]Después de una dosis única de 10 mg por vía oral.					*Referencias*: *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1882. Zhao, J.J., Rogers, J.D., *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1997,** *18*:769-777.		
MORFINA[a] (cap. 21)							
Oral: 24 ± 12 IM: ~100	4 ± 5 14 ± 7[a]	35 ± 2 ↓AVH, Cirr, Alb	24 ± 10 ↔Anc, Cirr, niños[b] ↓Neo, Quem, RD, Prem	3.3 ± 0.9 ↔Cirr, Neo ↓RD	1.9 ± 0.5 ↔Cirr, RD, niños ↑Neo, Prem	IM: 0.2-0.3[c] PO-IR: 0.5-1.5[c] PO-SR: 3-8[c]	IV: 200-400 ng/ml[c] IM: ~70 ng/ml[c] PO-IR: 10 ng/ml[c] PO-SR: 7.4 ng/ml[c]

[a]Metabolito activo, morfina-6-glucurónido; $t_{1/2}$, 4.0 ± 1.5 h. Proporción de estado estable entre metabolito y fármaco original después de administración por vía oral = 4.9 ± 3.8. En sujetos con insuficiencia renal, la $t_{1/2}$ aumenta a 50 ± 37 h, lo que da por resultado acumulación importante del metabolito glucurónido activo. [b]Disminuida en niños en quienes se practica intervención quirúrgica cardíaca y que requieren apoyo inotrópico. [c]Después de una dosis única IV de 10 mg (administrada con rapidez, con muestra de sangre a los 5 min), o una dosis de 10 mg/70 kg IM, o una dosis de 10 mg/70 kg por vía oral de liberación inmediata (PO-[*immediate-release*, IR]), o una de 50 mg de liberación prolongada (PO-[*sustained-release*, SR]). La concentración analgésica mínima es de 15 ng/ml.

Referencias: Berkowitz, B.A. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin. Pharmacokinet.*, **1976,** *1*:219-230. Glare, P.A., and Walsh, T.D. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther. Drug Monit.*, **1991,** *13*:1-23.

MOXIFLOXACINA[a] (cap. 43)

86 ± 1	21.9 ± 3.6	39.4 ± 2.4	2.27 ± 0.24	2.05 ± 1.15	15.4 ± 1.2	2.0 (0.5-6.0)[b]	2.5 ± 1.3 µg/ml[b]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. La moxifloxacina se metaboliza mediante ST y UGT. [b]Después de una dosis única de 400 mg por vía oral.

Referencia: Stass, H., and Kubitza, D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1999,** *43*(suppl B):83-90.

NALMEFENO[a] (cap. 21)

40	9.6 ± 4.9	34.4 ± 13.6	15 ± 4.5 ↓LD,[b] RD[c]	8.0 ± 1.8 ↑RD[c]	8.0 ± 2.2 ↑LD,[b] RD[c]	Oral: 2.5 ± 0.58[d]	IV: 17 ± 6.3 ng/ml[d] Oral: 24 ± 11 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables. Se metaboliza de manera primaria por medio de la UGT. [b]Deterioro hepático moderado a grave. [c]Nefropatía en etapa terminal. [d]Después de una dosis única de 2 mg IV, y una dosis única de 50 mg por vía oral en varones saludables.

Referencias: Dixon, R., Gentile, J., *et al.* Nalmefene: safety and kinetics after single and multiple oral doses of a new opioid antagonist. *J. Clin. Pharmacol.*, **1987,** *27*:233-239. Frye, R.F., Matzke, G.R., Schade, R., Dixon, R., and Rabinovitz, M. Effects of liver disease on the disposition of the opioid antagonist nalmefene. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1997,** *61*:15-23.

NALOXONA (cap. 21)

~2[a]	Insignificante	—	22 ↑Neo, ↔RD	2.1 ↑Neo	1.1 ± 0.6[b] ↔Neo	—	10 ± 1 ng/ml[c]

[a]La absorción es relativamente completa (91%), pero la mayor parte de la dosis queda sujeta a metabolismo hepático de primer paso. [b]La $t_{1/2}$ de distribución breve de 4.8 (2 a 10) min puede limitar la duración del efecto. [c]Después de una dosis única de 0.4 mg IV administrada con rapidez (muestra a los 2 min) a adultos saludables.

Referencias: Handal, K.A., Schauben, J.L., and Salamone, F.R. Naloxone. *Ann. Emerg. Med.*, **1983,** *12*:438-445. Ngai, S.H., Berkowitz, B.A., Yang, J.C., Hempstead, J., and Spector, S. Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: basis for its potency and short duration of action. *Anesthesiology*, **1976,** *44*:398-401.

NAPROXENO[a] (cap. 26)

99[b]	5-6	99.7 ± 0.1[c] ↑RD, Anc,[d] Cirr ↓RA, Alb	0.13 ± 0.02[e] ↓RD ↔Anc,[d] Cirr,[d] niños ↑RA	0.16 ± 0.02[e] ↑RD, RA, niños ↔Anc, niños	14 ± 1 ↔RD, RA, niños ↑Anc[d]	T-IR: 2-4[f] T-CR: 5[f] S: 2.2 ± 2.1[f]	T-IR: 37[f] T-CR: 94[f] S: 55 ± 14 µg/ml[f]

[a]Desde el punto de vista metabólico se depura por medio de la CYP2C9 (polimorfa) y CYP1A2. [b]Biodisponibilidad estimada. [c]La unión saturable a proteínas plasmáticas proporciona cinética de eliminación no lineal aparente. [d]No hay cambio de la *CL* total, pero decremento importante (50%) de la del fármaco no unido; así, se sugiere que se disminuya la tasa de administración. En un segundo estudio efectuado en ancianos se encontraron *CL* y semivida disminuidas, sin cambio del porcentaje unido. [e]CL/F y $V_{área}/F$ informados. [f]Después de una dosis única de 250 mg de suspensión (S), administrada por vía oral a pacientes pediátricos, o una tableta de liberación inmediata (T-IR) de 250 mg, o una tableta de liberación controlada (T-[*controlled release*, CR]) de 500 mg, administrada a adultos.

Referencia: Wells, T.G., Mortensen, M.E., *et al.* Comparison of the pharmacokinetics of naproxen tablets and suspension in children. *J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *34*:30-33.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
NELFINAVIR[a] (cap. 51)							
20-80[b] ↑Alimentos	1-2	98-99	12.0 ± 7.2[c] ↑Niños[d]	2-7[c]	3-5[c]	3.0 ± 1.1[e]	3.2 ± 1.2 µg/ml[e] ↑Alimentos
[a]Datos provenientes de sujetos saludables y de pacientes con infección por VIH. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. El nelfinavir se metaboliza por medio de múltiples isoenzimas del citocromo, CYP, entre ellas CYP3A4. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; se informa que varía entre 20 y 80% cuando se toma sin alimentos o con estos últimos. [c]*CL/F*, V_{ss}/F y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. [d]*CL/F* aumentada, niños de dos a siete y de siete a 13 años de edad. [e]Después de 750 mg tres veces al día durante 28 días en adultos.							*Referencias*: Barry, M., Mulcahy, F., Merry, C., Gibbons, S., and Back, D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:289-304. Pai, V.B., and Nahata, M.C. Nelfinavir mesylate: a protease inhibitor. *Ann. Pharmacother.*, **1999,** *33*:325-339. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 483.
NEOSTIGMINA (cap. 8)							
—[a]	67	—	16.7 ± 5.4 ↓RD	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.8 ↑RD	—	200-350 ng/ml[b]
[a]Se cree que la absorción es incompleta, porque la dosis por vía oral debe exceder con mucho a la dosis IV para alcanzar un efecto similar. La absorción por vía nasal es mayor que por vía oral. [b]Después de una dosis única de 0.07 mg/kg IV (muestra a los 2 min) a pacientes quirúrgicos.							*Referencia*: Cronnelly, R., Stanski, D.R., Miller, R.D., Sheiner, L.B., and Sohn, Y.J. Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. *Anesthesiology*, **1979,** *51*:222-226.
NEVIRAPINA[a] (cap. 50)							
93 ± 9	<3%	60	SD: 0.23-0.77[b] MD: 0.89[b] ↑Niños[c]	SD: 1.2 ± 0.09[b] MD: 1.2[b]	SD: 45[b] MD: 25-35[b]	2-4[d]	SD: 2 ± 0.4 µg/ml[d] MD: 4.5 ± 1.9 µg/ml[d]
[a]Datos provenientes de adultos saludables y de sujetos con infección por VIH. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Se metaboliza por medio de la CYP3A. [b]Margen de *CL/F* y de *V/F* informados. La nevirapina parece autoinducir su propio metabolismo. La *CL/F* aumenta y la vida media disminuye desde una dosis única (*single dose*, SD) hasta dosis múltiples (*multiple dose*, MD). [c]Pacientes menores de ocho años de edad. [d]Después de una dosis única de 200 mg por vía oral (SD), y 200 mg dos veces al día hasta alcanzar estado estable (MD).							*Referencias*: Cheeseman, S.H., Hattox, S.E., *et al.* Pharmacokinetics of nevirapine: initial single-rising-dose study in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993,** *37*:178-182. Luzuriaga, K., Bryson, Y., *et al.* Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J. Infect. Dis.*, **1996,** *174*:713-721. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2721. Zhou, X.J., Sheiner, L.B., *et al.* Population pharmacokinetics of nevirapine, zidovudine, and didanosine in human immunodeficiency virus-infected patients. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999,** *43*:121-128.

NIACINA[a] (cap. 35)

—[b] ↑Alimentos	12[c]	—	14.6 ± 5.0[d]	—	~0.15-0.25[e]	ER: 4-5[f]	ER (1 g): 0.6 µg/ml[f] ER (2 g): 15.5 µg/ml[f]

[a]La niacina (ácido nicotínico) se metaboliza en nicotinamida, que a su vez se convierte en la coenzima de dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide,* NAD) y otros metabolitos inactivos. También sufre conjugación glicina directa en ácido nicotinúrico. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. La niacina se absorbe bien pero sufre metabolismo de primer paso. La absorción mejora cuando se toma con una comida baja en grasa. [c]Recuperación del fármaco sin modificar después de administrar múltiples dosis orales. [d]*CL* calculada a partir de C_{ss} (6.6 ± 2.4 µg/ml) durante una venoclisis de niacina. Al parecer, la *CL* metabólica de niacina es saturable. [e]Estimada a partir de la porción log-lineal terminal de una curva de desaparición después de terminar una venoclisis de 0.1 mg $\cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ en dos sujetos. [f]Después de una dosis oral única de 1 o 2 g de NIASPAN® de liberación prolongada (*extended-release,* ER). Aumentos muy desproporcionados de las concentraciones en plasma con dosis crecientes.

Referencias: Ding, R.W., Kolbe, K., *et al*. Pharmacokinetics of nicotinic acid-salicylic acid interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1989,** *46*:642-647. *Physicians' Desk Reference,* 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 1797. Piepho, R.W. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.,* **2000,** *86*(12A):35L-40L.

NIFEDIPINA[a] (caps. 31 y 32)

50 ± 13 ↑Cirr, Anc ↔RD	~0	96 ± 1 ↓Cirr, RD	7.0 ± 1.8 ↓Cirr, Anc ↔RD, Tab	0.78 ± 0.22 ↑Cirr, RD, Anc ↔Tab	1.8 ± 0.4[b] ↑Cirr, RD, Anc ↔Tab	IR: 0.5 ± 0.2[c] ER: ~6[c]	IR: 79 ± 44 ng/ml[c] ER: 35-49 ng/ml[c]

[a]Se depura desde el punto de vista metabólico por medio de la CYP3A; sufre importante metabolismo de primer paso. [b]Semivida aparente más prolongada después de administración por vía oral debido a limitación de la absorción, en particular para presentaciones de liberación prolongada. [c]Media después de administración de una cápsula única de 10 mg de liberación inmediata (*immediate-release,* IR) a adultos varones saludables, o un margen de concentraciones de estado estable después de administración de una tableta de 60 mg de liberación prolongada (*extended-release,* ER), a diario a adultos varones saludables. Se informó que las concentraciones de 47 ± 20 ng/ml disminuyen la presión diastólica en hipertensos.

Referencias: Glasser, S.P., Jain, A., *et al*. The efficacy and safety of once-daily nifedipine: the coat-core formulation compared with the gastrointestinal therapeutic system formulation in patients with mild-to-moderate diastolic hypertension. Nifedipine Study Group. *Clin. Ther.,* **1995,** *17*:12-29. Renwick, A.G., Robertson, D.R., *et al*. The pharmacokinetics of oral nifedipine-a population study. *Br. J. Clin. Pharmacol.,* **1988,** *25*:701-708. Soons, P.A., Schoemaker, H.C., Cohen, A.F., and Breimer, D.D. Intraindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.,* **1992,** *32*:324-331.

NITROFURANTOÍNA (cap. 43)

87 ± 13	47 ± 13	62 ± 4	9.9 ± 0.9 ↑Orina alcalina	0.58 ± 0.12	1.0 ± 0.2 ↔Orina alcalina	2.3 ± 1.4[a]	428 ± 146 ng/ml[a]

[a]Después de una dosis única de 50 mg por vía oral (tabletas) administrada a adultos saludables en ayunas. No se observaron cambios cuando se tomó con una comida.

Referencia: Hoener, B., and Patterson, S.E. Nitrofurantoin disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1981,** *29*:808-816.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
NITROGLICERINA[a] (caps. 31 y 32)							
Oral: <1 SL: 38 ± 26[b] Top: 72 ± 20	<1	—	195 ± 86[c]	3.3 ± 1.2[c,d]	2.3 ± 0.6 min	SL: 0.09 ± 0.03[e] Top: 3-4[e] TD: 2[e]	IV: 3.4 ± 1.7 ng/ml[e] SL: 1.9 ± 1.6 ng/ml[e]

[a]Los metabolitos dinitrato tienen actividad débil en comparación con la nitroglicerina (<10%) pero, debido a la semivida prolongada (aproximadamente 40 min), pueden acumularse durante administración de preparaciones de liberación prolongada para proporcionar concentraciones en el plasma 10 a 20 veces mayores que las del fármaco original. [b]Luego de una dosis sublingual enjuagada de la boca después de 8 min. El líquido de enjuague contuvo 31 ± 19% de la dosis. [c]Después de una administración IV lenta durante 40 a 100 min. [d]$V_{área}$ informado. [e]Concentración de estado estable después de una administración IV lenta de 20 a 54 μg/min (40 a 100 min), o una dosis de 0.4 mg por vía sublingual (SL). Las concentraciones de 1.2 a 11 ng/ml se relacionan con un decremento de 25% de la presión capilar de enclavamiento en pacientes con CHF. También se informa el $T_{máx}$ para preparaciones por vía tópica (Top) y transdérmica (TD).

Referencias: *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1474. Noonan, P.K., and Benet, L.Z. Incomplete and delayed bioavailability of sublingual nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.*, **1985,** *55*:184-187. Thadani, U., and Whitsett, T. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. *Clin. Pharmacokinet.*, **1988,** *15*:32-43.

NORTRIPTILINA[a] (cap. 17)							
51 ± 5	2 ± 1	92 ± 2 ↑HL	7.2 ± 1.8[b] ↓Anc, Inflam ↔Tab, RD	18 ± 4[c]	31 ± 13[b] ↑Anc ↔RD	7-10	138 (40-350) nM[d]

[a]El metabolito activo, 10-hidroxinortriptilina, se acumula hasta dos veces la concentración de nortriptilina en metabolizadores extensos. La formación de 10-hidroxinortriptilina se cataliza por CYP2D6 (polimorfa). [b]En metabolizadores lentos, la *CL/F* es más baja (5.3 en contraposición con 19.3 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) y la semivida más prolongada (54 en contraposición con 21 h) que en metabolizadores extensos. [c]$V_{área}$ informado. [d]Media después de una dosis de 125 mg por vía oral, administrada una vez al día a adultos saludables hasta alcanzar estado estable. Se observa efecto antidepresivo a concentraciones de 190 a 570 nM. Parece ser menos eficaz a concentraciones plasmáticas de más de 570 nM.

Referencias: Dalen, P., Dahl, M.L., Ruiz, M.L., Nordin, J., and Bertilsson, L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1998,** *63*:444-452. Jerling, M., Merle, Y., Mentre, F., and Mallet, A. Population pharmacokinetics of nortriptyline during monotherapy and during concomitant treatment with drugs that inhibit CYP2D6—an evaluation with the nonparametric maximum likelihood method. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *38*:453-462. Ziegler, V.E., Clayton, P.J., Taylor, J.R., Tee, B., and Biggs, J.T. Nortriptyline plasma levels and therapeutic response. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1976,** *20*:458-463.

OLANZAPINA[a] (cap. 18)							
~60[b]	7.3	93	6.2 ± 2.9[c] ↔RD, Cirr	16.4 ± 5.1[c]	33.1 ± 10.3 ↑Anc	6.1 ± 1.9[d]	12.9 ± 7.5 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de esquizofrénicos de uno u otro sexo. Se metaboliza de manera primaria por la UGT, CYP1A2, y monooxigenasa que contiene flavina. [b]Biodisponibilidad estimada a partir de datos de recuperación de fármaco original-metabolito. [c]Resumen de *CL/F* y $V_{área}/F$ para 491 sujetos que estuvieron recibiendo una dosis por vía oral. La *CL/F* segrega por género (F/M, F, mujeres [*female*]; M, varones [*male*]) y estado en cuanto a tabaquismo (NS/S, NS, no fumadores [*non smoking*]; S, fumadores [*smoking*]): M, S > F, S > M, NS > F, NS. [d]Después de una dosis única de 9.5 ± 4 mg por vía oral a varones saludables; $C_{máx,ss}$ aproximadamente 20 ng/ml después de una dosis de 10 mg por vía oral, una vez al día.

Referencias: Callaghan, J.T., Bergstrom, R.F., Ptak, L.R., and Beasley, C.M. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *37*:177-193. Kassahun, K., Mattiuz, E., *et al*. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **1997,** *25*:81-93. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1649.

ONDANSETRÓN (cap. 37)

62 ± 15[a] ↑Anc, Cirr, Fem	5	73 ± 2	5.9 ± 2.6 ↓Anc, Cirr, Fem ↑Niños	1.9 ± 0.05 ↔Anc, Cirr	3.5 ± 1.2 ↑Anc, Cirr ↓Niños	Oral: 1.0 (0.8-1.5)[b]	IV: 102 (64-136) ng/ml[b] Oral: 39 (31-48) ng/ml[b]

[a]En 26 pacientes con cáncer (de 62 ± 10 años de edad), F = 86 ± 26%. [b]Valores medios (CI de 95%) después de una dosis única de 0.15 mg/kg IV o una dosis por vía oral de 8 mg administrada tres veces al día durante cinco días a adultos saludables.

Referencia: Roila, F., and Del Favero, A. Ondansetron clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1995,** *29*:95-109.

OXALIPLATINO[a] (cap. 51)

—[b]	—[c]	90[d]	49 (41-64)[e]	1.5 (1.1-2.1)	0.32 (0.27-0.46)[f]	—	Ox: 0.33 (0.28-0.38) µg Pt/ml[g] PtDC: 0.008 (0.004-0.014) µg Pt/ml[g]

[a]Oxaliplatino es un complejo organoplatino; Pt está coordinado con diaminociclohexano (DACH) y un ligando oxalato como un grupo de salida. Oxaliplatino (Ox) sufre biotransformación no enzimática en derivados reactivos, en especial $Pt(DACH)Cl_2$ (PtDC). Se piensa que la actividad antitumoral y la toxicidad se relacionan con la concentración de oxaliplatino y PtDC en el ultrafiltrado de plasma (es decir, concentración no unida). [b]Sólo para administración IV. [c]Aproximadamente 54% del platino eliminado se recupera en la orina. [d]La unión a proteínas del plasma es irreversible. [e]*CL* del platino total es mucho más baja; casi 2 a 4 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$. [f]La eliminación de especies de platino del plasma sigue un modelo triexponencial. La $t_{1/2}$ señalada indica la $t_{1/2}$ de la primera fase, que es la clínicamente importante. Las $t_{1/2}$ para las dos fases más lentas son 17 y 391 h. [g]Concentración en ultrafiltrado de plasma en estado estable de Ox y PtDC después de una venoclisis de 85 mg/m^2 en 2 h durante los ciclos uno y dos.

Referencia: *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** pp. 3024-3025. Shord, S.S., Bernard, S.A., *et al.* Oxaliplatin biotransformation and pharmacokinetics: a pilot study to determine the possible relationship to neurotoxicity. *Anticancer Res.*, **2002,** *22*:2301-2309.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
OXCARBAZEPINA[a] (cap. 19)							
—	O: <1 HC: 27	— HC: 45	O: 67.4[b] HC: ↓RD,[c] Anc HC: ↑Niños[d]	—	O: ~2 HC: 8-15 HC: ↑RD, Anc	HC: 2-4[e]	HC: 8.5 ± 2.0 µg/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. La oxcarbazepina (O) sufre extenso metabolismo de primer paso hacia un metabolito activo, 10-hidroxicarbamazepina (HC). La reducción por medio de enzimas citosólicas es estereoselectiva (80% enantiómero *S*, 20% enantiómero *R*), pero ambos muestran actividad farmacológica similar. [b]*CL/F* para O informada. La HC se elimina por medio de glucuronidación. [c]*AUC* para HC aumentada, deterioro renal moderado a grave. [d]*AUC* para HC disminuida, niños menores de seis años de edad. [e]Después de una dosis de oxcarbazepina de 300 mg por vía oral dos veces al día durante 12 días.

Referencias: Battino, D., Estienne, M., and Avanzini, G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin. Pharmacokinet.*, **1995,** *29*:341-369. Lloyd, P., Flesch, G., and Dieterle, W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia,* **1994,** *35*(suppl 3):S10-S13. Rouan, M.C., Lecaillon, J.B., *et al*. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1994,** *47*:161-167. van Heiningen, P.N., Eve, M.D., *et al*. The influence of age on the pharmacokinetics of the antiepileptic agent oxcarbazepine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1991,** *50*:410-419.

OXIBUTININA[a] (cap. 7)							
1.6-10.9	<1	—	8.1 ± 2.3[b]	1.3 ± 0.4[b]	IV: 1.9 ± 0.35[b,c]	IR: 5.0 ± 4.2[d] XL: 5.2 ± 3.7[d]	IR: 12.4 ± 4.1 ng/ml[d] XL: 4.2 ± 1.6 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de mujeres saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Mezcla racémica; la actividad anticolinérgica reside de manera predominante en el enantiómero *R*; no hay estereoselectividad mostrada para actividad antiespasmódica. La oxibutinina sufre extenso metabolismo de primer paso hacia *N*-desetiloxibutinina (DEO), un metabolito anticolinérgico activo. Se metaboliza de manera primaria por la CYP3A intestinal y hepática. Se informan parámetros de cinética de oxibutinina racémica. [b]Datos informados para una dosis de 1 mg IV, suponiendo un peso corporal de 70 kg. Se informan volumen mayor (2.8 L/kg) y $t_{1/2}$ más prolongada (5.3 h) para dosis de 5 mg IV. [c]Muestra una $t_{1/2}$ aparente más prolongada después de la administración oral debido a cinética de absorción limitada para el ritmo; liberación inmediata (*immediate-release*, IR) $t_{1/2}$ = 9 ± 2 h; liberación prolongada (*extended-release*, XL) $t_{1/2}$ = 14 ± 3 h. La $t_{1/2}$ aparente para DEO fue de 4.0 ± 1.4 h y 8.3 ± 2.5 h para las presentaciones en IR y XL, respectivamente. [d]Después de una dosis de 5 mg de liberación inmediata (IR) tres veces al día, o de 15 mg de liberación prolongada (XL) una vez al día durante cuatro días. Las concentraciones máximas de DEO a estado estable fueron de 45 y 23 ng/ml para IR y XL, respectivamente.

Referencias: Gupta, S.K., and Sathyan, G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *39*:289-296. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 507.

OXICODONA[a] (cap. 21)							
CR: 60-87[b] IR: 42 ± 7[b]	—[c]	45	12.4 (9.2-15.4)	2.0 (1.1-2.9)	2.6 (2.1-3.1)[d]	CR: 3.2 ± 2.2[e] IR: 1.6 ± 0.8[e]	CR: 15.1 ± 4.7 ng/ml[e] IR: 15.5 ± 4.5 ng/ml[e]

[a]La oxicodona se metaboliza principalmente por CYP3A4/5, con una contribución menor de CYP2D6. La oximorfona es un metabolito activo producido por *O*-desalquilación mediada por CYP2D6. Las concentraciones circulantes de oximorfona son muy bajas para contribuir de modo considerable a los efectos opioides de la oxicodona. Datos de varones y mujeres saludables publicados. [b]Valores publicados para OxyContin® (oxicodona de liberación controlada) y tabletas de liberación inmediata. [c]Hasta 19% se excreta sin modificar después de una dosis oral. [d]La $t_{1/2}$ aparente para la presentación oral de liberación controlada es de casi 5 h; refleja muy probablemente cinética de eliminación terminal limitada por la absorción. [e]Después de 10 mg de OxyContin® (*controlled release*, CR) administrados dos veces al día hasta alcanzar estado estable o una tableta de liberación inmediata (*immediate release*, IR) de 5 mg administrada cada 6 h hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Benziger, D.P., Kaiko, R.F., *et al*. Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. *J. Pharm. Sci*., **1996,** *85*:407-410. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** pp. 2854-2855. Takala, A., Kaasalainen, V., Seppala, T., Kalso, E., and Olkkola, K.T. Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, **1997,** *41*:309-312.

PACLITAXEL[a] (cap. 51)

Baja	5 ± 2	88-98[b]	5.5 ± 3.5 ↔Niños	2.0 ± 1.2 ↔Niños	3 ± 1[c]	—	0.85 ± 0.21 µM[d]

[a]Se metaboliza por medio de la CYP2C8 y la CYP3A, y es un sustrato para glucoproteína P. [b]La unión del fármaco a dispositivos de filtración para diálisis puede conducir a estimación excesiva de la fracción de unión a proteína (88% sugerido). [c]Semivida de acumulación promedio; se han informado semividas terminales más prolongadas hasta de 30 h. [d]Concentración de estado estable durante una administración IV lenta de 250 mg/m^2, administrada en el transcurso de 24 h a adultos con cáncer.

Referencia: Sonnichsen, D.S., and Relling, M.V. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *27*:256-269.

PANCURONIO (cap. 9)

—	67 ± 18 ↔CPBS	7 ± 2 ↔Neo, Fem, Emb, RD	1.8 ± 0.4 ↓Anc, RD ↔Cirr, CPBS	0.26 ± 0.07 ↔Anc, RD, CPBS ↑Cirr	2.3 ± 0.4 ↑Anc, RD, Cirr ↓Anc, RD ↔CPBS	—	0.67 µg/ml[a]

[a]$C_{máx}$ media estimada después de una dosis IV rápida, única, de 0.1 mg/kg, administrada a pacientes quirúrgicos. Las concentraciones de 0.25 ± 0.07 µg/ml y de 0.4 µg/ml desencadenan decrementos de 50 y 95% de la tensión de contracción muscular espasmódica, respectivamente.

Referencia: Shanks, C.A. Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology*, **1986,** *64*:72-86.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
PAROXETINA (cap. 17)							
Dependiente de la dosis[a]	<2	95	8.6 ± 3.2[a,b] ↓Cirr, Anc	17 ± 10[c]	17 ± 3[d] ↑Cirr, Anc	5.2 ± 0.5[e]	EM: ~130 nM[e] PM: ~220 nM[e]

[a]Se metaboliza por medio de la CYP2D6 (polimorfa); en metabolizadores extensos sufre autoinhibición de la depuración metabólica dependiente del tiempo y de la dosis. [b]*CL/F* informada para la dosis múltiple en metabolizadores extensos. Los datos sobre dosis única son mucho más altos. En metabolizadores inadecuados con CYP2D6, la $CL/F = 5.0 \pm 2.1$ ml · min^{-1} · kg^{-1} para dosis múltiple. [c]$V_{área}/F$ informado. [d]Datos señalados para dosis múltiples en metabolizadores extensos. En metabolizadores inadecuados, la $t_{1/2} = 41 \pm 8$ h. [e]$C_{máx}$ media estimada después de una dosis de 30 mg por vía oral administrada una vez al día durante 14 días a adultos fenotipificados como metabolizadores extensos (*extensive metabolizers,* EM) e inadecuados (*poor metabolizers,* PM) con CYP2D6. Hay importante acumulación desproporcionada del fármaco en la sangre cuando se pasa de dosis única hacia múltiple debido a autoinactivación de la CYP2D6.

Referencias: *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 3028. Sindrup, S.H., Brosen, K., *et al*. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1992,** *51*:278-287.

PENICILINA G[a] (cap. 44)							
30[b]	79	60 (48-68)	5-9 ↓RD	0.33	0.5 ± 0.1[c] ↑RD	PO: 0.5-1[d] IM, SA: 0.5[d] IM, Pro: 1-3[d] IM, Benz: 12-24[d]	PO: 0.28-1.2 μg/ml[d] IM, SA: 12 μg/ml[d] IM, Pro: 0.94 μg/ml[d] IM, Benz: 0.16 μg/ml[d]

[a]La penicilina G (Pen G) se encuentra en varias formas de sales muy solubles (acción corta [*short action,* SA]) y menos solubles (acción prolongada [*long action,* LA]). Las sales procaínica y benzatínica son dos formas de acción prolongada. Los datos son de adultos y niños mayores. [b]La absorción oral de la Pen G es irregular y variable debido a su inestabilidad en el ácido gástrico e inactivación durante el primer paso a través del hígado. El valor es la fracción máxima recuperada sin modificar en la orina después de la administración oral. [c]Eliminación triexponencial; la $t_{1/2}$ para la fase intermedia publicada. La $t_{1/2}$ terminal es aproximadamente 3 h y muy probablemente indica redistribución lenta en los tejidos. [d]Después de una suspensión oral única de 180 mg de Pen G (PO), dosis IM de 600 mg de Pen G cristalina de acción corta (SA), dosis IM de 187.5 mg de Pen G procaínica (Pro) y dosis IM de 750 mg de Pen G benzatínica (Benz).

Referencias: Dittert, L.W., Griffen, W.O., Jr., LaPiana, J.C., Shainfeld, F.J., and Doluisio, J.T. Pharmacokinetic interpretation of penicillin levels in serum and urine after intravenous administration. *Antimicrobial. Agents Chemother.*, **1969,** *9*:42-48. Ebert, S.C., Leggett, J., Vogelman, B., and Craig, W.A. Evidence for a slow elimination phase for penicillin G. *J. Infect. Dis.*, **1988,** *158*:200-202. Kucers, A., and Bennett, N.M. *The Use of Antibiotics,* 4th ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, **1987.** McDermott, W., Bunn, P.A., Benoit, M., DuBois, R., and Reynolds, M.E. The absorption, excretion, and destruction of orally administered penicillin. *J. Clin. Invest.*, **1946,** *25*:190-210.

PIOGLITAZONA[a] (cap. 60)							
—	Insignificante	>99	1.2 ±1.7[b]	0.63 ± 0.41[b]	11 ± 6[c]	P: 3.5 (1-4)[d] M-III: 11 (2-48)[d] M-IV: 11 (4-16)[d]	P: 1.6 ± 0.2 μg/ml[d] M-III: 0.4 ± 0.2 μg/ml[d] M-IV: 1.4 ± 0.5 μg/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres saludables y de pacientes con diabetes tipo 2. La pioglitazona (P) se metaboliza de manera extensa por medio de la CYP2C8, CYP3A4 y otras isoenzimas de CYP. Dos metabolitos importantes (M-III y M-IV) se acumulan en la sangre y contribuyen al efecto farmacológico. [b]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados. La *CL/F* es más baja en mujeres que en varones. [c]Las $t_{1/2}$ en estado estable de M-III y M-IV son de 29 y 27 h, respectivamente. [d]Después de una dosis oral de 45 mg administrada una vez al día por 10 días.

Referencias: Budde, K., Neumayer, H.H., *et al*. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2003,** *55*:368-374. *Physicians' Desk Reference,* 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 3186.

PIRAZINAMIDA[a] (cap. 47)

—[b]	4-14[c]	10	1.1 (0.2-2.3)[d] ↑Niños	0.57 (0.13-1.04)[d]	6 (2-23) ↓Niños	1-2[e]	35 (19-103) µg/ml[e]

[a]La pirazinamida se hidroliza en el hígado en un metabolito activo, ácido 2-pirazinoico, cuyas concentraciones máximas publicadas varían de 0.1 a una vez más que las del fármaco original. Los datos publicados de la pirazinamida son de varones y mujeres adultos con tuberculosis. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero el fármaco se absorbe bien basándose en la recuperación del fármaco original y metabolitos (70%). [c]La recuperación no cambia después de una dosis oral; la de ácido pirazinoico es 37 ± 5%. [d]*CL/F* y $V_{área}/F$ publicados. [e]Después de una dosis oral diaria de 15 a 53 mg/kg hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Bareggi, S.R., Cerutti, R., Pirola, R., Riva, R., and Cisternino, M. Clinical pharmacokinetics and metabolism of pyrazinamide in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, **1987,** *37*:849-854. Lacroix, C., Hoang, T.P., *et al*. Pharmacokinetics of pyrazinamide and its metabolites in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1989,** *36*:395-400. *Physicians' Desk Reference,* 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** p. 766. Zhu, M., Starke, J.R., *et al*. Population pharmacokinetic modeling of pyrazinamide in children and adults with tuberculosis. *Pharmacotherapy*, **2002,** *22*:686-695.

PRAMIPEXOL[a] (cap. 20)

>90[b]	~90	15	8.2 ± 1.4[b] ↓Anc, RD,[c] PD[d]	7.3 ± 1.7[b]	11.6 ± 2.57 ↑Anc, RD	1-2	M: 1.6 ± 0.23 ng/ml[e] F: 2.1 ± 0.25 ng/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. [b]Biodisponibilidad estimada a partir de la recuperación de fármaco sin cambios en la orina. *CL/F* y $V_{área}/F$ informados. [c]*CL/F* reducida, deterioro renal moderado a grave. [d]Enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease,* PD); *CL/F* reducida con función renal en declinación. [e]Después de una dosis de 0.5 mg por vía oral administrada tres veces al día durante cuatro días a varones (*male,* M) y mujeres (*female,* F) adultos.

Referencias: Lam, Y.W. Clinical pharmacology of dopamine agonists. *Pharmacotherapy,* **2000,** *20*:17S-25S. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2468. Wright, C.E., Sisson, T.L., Ichhpurani, A.K., and Peters, G.R. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37*:520-525.

PRAVASTATINA (cap. 35)

18 ± 8	47 ± 7	43-48	13.5 ± 2.4 ↓Cirr ↔Anc, RD[a]	0.46 ± 0.04	0.8 ± 0.2[b] ↔Anc, RD[a]	1-1.4[c]	28-38 ng/ml[c]

[a]Aunque la *CL* renal disminuye con la reducción de la función renal, no se observan cambios importantes en *CL/F* ni en $t_{1/2}$ después de dosis orales, como resultado de la biodisponibilidad baja y altamente variable. [b]Una $t_{1/2}$ más prolongada = 1.8 ± 0.8 h publicada para dosis oral; probablemente ritmo limitado por la absorción. [c]Límites de valores medios de diferentes estudios después de una dosis oral única de 20 mg.

Referencias: Corsini, A., Bellosta, S., *et al*. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.*, **1999,** *84*:413-428. Desager, J.P, and Horsmans, Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:348-371. Quion, J.A., and Jones, P.H. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *27*:94-103.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
PRAZIQUANTEL O PRAZICUANTEL[a] (cap. 41)							
—[b]	Insignificante	80-85	5 mg/kg: 467[c] 40-60 mg/kg: 57-222[c] ↓LD[d]	50 mg/kg: 9.55 ± 2.86	5 mg/kg: 0.8-1.5[c] 40-60 mg/kg: 1.7-3.0[c] ↑LD	1.5-1.8[e]	0.8-6.3 µg/ml[e]
PRAZOSINA (caps. 10 y 32)							
68 ± 17	<4	95 ± 1 ↓Cirr, Alb, RD ↔CHF	3.0 ± 0.3 ↓CHF, Emb ↔RD	0.60 ± 0.13[a]	2.9 ± 0.8 ↑CHF, Emb ↔RD	2.2 ± 1.1[a]	36 ± 17 ng/ml[a]
PREDNISOLONA (cap. 59)							
82 ± 13 ↔Hep, Cush, RD, Crohn, Celíac, Tab, Anc ↓HTh	26 ± 9[a] ↓Anc, HTh	90-95 (<200 ng/ml)[b] ~70 (>1 µg/ml) ↓Alb, NS, Anc, HTh, Cirr ↔Hep	1.0 ± 0.16[c] ↔Hep, Cush, Tab, CRI, NS,[e] HTh[e] ↓Anc,[e] Cirr[e]	0.42 ± 0.11[d] ↔Hep, Cush, Tab, RD, CRI, NS[e] ↓HTh,[e] Anc,[e] Obes	2.2 ± 0.5 ↔Hep, Cush, Tab, RD, CRI, NS[e] ↓HTh[e] ↑Anc[e]	1.5 ± 0.5[f]	458 ± 150 ng/ml[f]

[a]Datos de pacientes de ambos sexos con esquistosomosis. [b]No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Praziquantel se absorbe bien (80%) pero sufre metabolismo importante de primer paso (hidroxilación), cuyo grado al parecer depende de la dosis. [c]*CL/F* y V_{ss}/F publicados; *CL/F* y $t_{1/2}$ dependen de la dosis. [d]*CL/F* reducida, deterioro hepático moderado a grave. [e]Límites de valores medios de diferentes estudios después de una dosis oral única de 40 a 60 mg/kg.

Referencias: Edwards, G., and Breckenridge, A.M. Clinical pharmacokinetics of anthelmintic drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1988,** *15*:67-93. el Guiniady, M.A., el Touny, M.A., Abdel-Bary, M.A., Abdel-Fatah, S.A., and Metwally, A. Clinical and pharmacokinetic study of praziquantel in Egyptian schistosomiasis patients with and without liver cell failure. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1994,** *51*:809-818. Jung, H., Vazquez, M.L., Sanchez, M., Penagos, P., and Sotelo, J. Clinical pharmacokinetics of praziquantel. *Proc. West Pharmacol. Soc.*, **1991,** *34*:335-340. Sotelo, J., and Jung, H. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *34*:503-515. Watt, G., White, N.J., *et al*. Praziquantel pharmacokinetics and side effects in *Schistosoma japonicum*-infected patients with liver disease. *J. Infect. Dis.*, **1988,** *157*:530-535.

[a]Después de una dosis única de 5 mg por vía oral administrada a pacientes con hipertensión.

Referencias: Hobbs, D.C., Twomey, T.M., and Palmer, R.F. Pharmacokinetics of prazosin in man. *J. Clin. Pharmacol.*, **1978,** *18*:402-406. Vincent, J., Meredith, P.A., Reid, J.L., Elliott, H.L., and Rubin, P.C. Clinical pharmacokinetics of prazosin—1985. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985,** *10*:144-154.

[a]La prednisolona y la prednisona son interconvertibles; un 3 ± 2% adicional se excreta como prednisona. [b]La magnitud de la unión a proteínas plasmáticas depende de la concentración en el margen encontrado. [c]La depuración total aumenta a medida que se satura la unión a proteínas. La depuración de fármaco no unido aumenta un poco, pero de manera importante con la dosis cada vez mayor. [d]*V* aumenta con la dosis debido a unión saturable a proteínas. [e]Los cambios son para fármaco no unido. [f]Después de una dosis de 30 mg por vía oral administrada dos veces al día durante tres días a adultos varones saludables. La proporción de prednisolona/prednisona depende de la dosis y puede variar desde tres hasta 26 dentro de un margen de concentración de prednisolona de 50 a 800 ng/ml.

Referencias: Frey, B.M., and Frey, F.J. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin. Pharmacokinet.*, **1990,** *19*:126-146. Rohatagi, S., Barth, J., *et al*. Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration, *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37*:916-925.

PREDNISONA (cap. 59)

80 ± 11[a] ↔Hep, Cush, RD, Crohn, Celíac, Tab, Anc	3 ± 2[b] ↔HTh	75 ± 2[c]	3.6 ± 0.8[d] ↔Hep	0.97 ± 0.11[d] ↔Hep	3.6 ± 0.4[d] ↔Tab, Hep	P: 2.1-3.1[e] PL: 1.2-2.6[e]	P: 62-81 ng/ml[e] PL: 198-239 ng/ml[e]

[a]Medida en comparación con dosis equivalente IV de prednisolona. [b]Otro 15 ± 5% se excreta como prednisolona. [c]En contraste con la prednisolona, no hay dependencia de la concentración. [d]Los valores de cinética para la prednisona a menudo se informan en cuanto a valores para la prednisolona, su metabolito activo. Sin embargo, los valores citados se refieren a la prednisona. [e]Límite de datos medios para la prednisona (P) y su metabolito activo, prednisolona (PL) después de una dosis única de 10 mg por vía oral administrada como cuatro presentaciones patentadas diferentes a adultos saludables.

Referencias: Gustavson, L.E., and Benet, L.Z. The macromolecular binding of prednisone in plasma of healthy volunteers including pregnant women and oral contraceptive users. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **1985,** *13*:561-569. Pickup, M.E. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin. Pharmacokinet.*, **1979,** *4*:111-128. Sullivan, T.J., Hallmark, M.R., *et al*. Comparative bioavailability: eight commercial prednisone tablets. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **1976,** *4*:157-172.

PROCAINAMIDA[a] (cap. 34)

83 ± 16	67 ± 8 ↓CHF, COPD, CP, Cirr	16 ± 5	$CL = 2.7\ CL_{cr} + 1.7$ + 3.2 (rápida)[b] o + 1.1 (lenta)[b] ↑Niños, ↓MI ↔CHF, Taq, Neo	1.9 ± 0.3 ↓Obes ↔RD, niños, Taq, CHF	3.0 ± 0.6 ↑RD,[c] MI ↑Niños, Neo ↔Obes, Taq, CHF	M: 3.6[d] F: 3.8[d]	M: 2.2 µg/ml[d] F: 2.9 µg/ml[d]

[a]Metabolito activo, *N*-acetilprocainamida (NAPA); $CL = 3.1 \pm 0.4$ ml · min^{-1} · kg^{-1}, $V = 1.4 \pm 0.2$ L/kg, y $t_{1/2} = 6.0 \pm 0.2$ h. [b]*CL* calculada con unidades de ml · min^{-1} · kg^{-1} para CL_{cr}. La depuración depende del fenotipo de acetilación de NAT2. Se utiliza un valor medio de 2.2 si se desconoce el fenotipo. [c]$t_{1/2}$ para procainamida y NAPA aumentada en pacientes con nefropatía. [d]Menores valores medios cuadrados después de dosis de 1 000 g por vía oral, administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable en adultos varones (*male,* M) y mujeres (*female,* F). Las concentraciones máximas medias de NAPA fueron de 2.0 y 2.2 µg/ml para adultos varones y mujeres, respectivamente; $T_{máx} = 4.1$ y 4.2 h.

Referencias: Benet, L.Z., and Ding, R.W. Die renale Elimination von Procainamide: Pharmakinetik bei Niereninsuffizienz. In, *Die Behandlung von Herzrhythmusstorungen bei Nierenknanken.* (Braun, J., Pilgrim, R., Gessler, U., and Seybold, D., eds.) Karger, Basel, **1984,** pp. 96-111. Koup, J.R., Abel, R.B., Smithers, J.A., Eldon, M.A., and de Vries, T.M. Effect of age, gender, and race on steady state procainamide pharmacokinetics after administration of procanbid sustained-release tablets. *Ther. Drug Monit.*, **1998,** *20*:73-77.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
PROPOFOL[a] (cap. 13)							
—[b]	—	98.3-98.8[c]	27 ± 5 ↑Niños,[d] ↓Anc[e] ↔LD	1.7 ± 0.7[f] ↑Niños,[d] ↓Anc[e]	3.5 ± 1.2[f]	—	SS: 3.5 ± 0.06 µg/ml[g] E: 1.1 ± 0.4 µg/ml[g]
PROPRANOLOL[a] (caps. 10, 31, 32 y 34)							
26 ± 10 ↑Cirr	<0.5	87 ± 6[b] ↑Inflam, Crohn, Emb, Obes ↔RD, Fem, Anc ↓Cirr	16 ± 5[c,d] ↑Tab, HTh ↓Hep, Cirr, Obes, Fem ↔Anc, RD	4.3 ± 0.6[c] ↑Hep, HTh, Cirr ↓Crohn ↔Anc, RD, Obes, Fem, Emb	3.9 ± 0.4[c] ↓Hep, Cirr, Obes, Fem ↔Anc, RD, Tab, Emb	P: 1.5[e] HP: 1.0[e]	P: 49 ± 8 ng/ml[e] HP: 37 ± 9 ng/ml[e]
QUETIAPINA[a] (cap. 18)							
9 ↑Alimentos	<1%	83	19 ↓Anc ↔RD, ↓LD	10 ± 4	6	1-1.8	278 ng/ml[b]

[a]Datos provenientes de pacientes en quienes se practica intervención quirúrgica electiva, y de voluntarios saludables. El propofol se metaboliza de manera extensa por medio de la UGT. [b]Sólo para administración IV. [c]Fracción unida en sangre entera. Depende de la concentración; 98.8% a 0.5 µg/ml, y 98.3% a 32 µg/ml. [d]*CL* y volumen central aumentados, niños de uno a tres años de edad. [e]*CL* y volumen central disminuidos en ancianos. [f]El $V_{área}$ es mucho más grande que el V_{ss}. Se informa una $t_{1/2}$ terminal mucho más prolongada después de administración IV prolongada lenta. [g]Concentración que produce anestesia después de administración IV lenta hasta alcanzar el estado estable (*steady state,* SS) y en el momento de la recuperación (*emergence,* E) luego de la anestesia.

Referencias: Mazoit, J.X., and Samii, K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *47*:35-42. Murat, I., Billard, V., *et al.* Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology,* **1996,** *84*:526-532. Servin, F., Cockshott, I.D., *et al.* Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br. J. Anaesth.*, **1990,** *65*:177-183.

[a]Mezcla racémica. Para el enantiómero *S*−(−) (100 veces más activo) en comparación con el enantiómero *R*−(+), la *CL* es 19% más baja y el $V_{área}$ es 15% más bajo, debido a un grado más alto de unión a proteína (18% menos fármaco libre), y diferencia nula de la semivida. Metabolito activo, 4-hidroxipropranolol (HP). [b]El fármaco está unido de manera primaria a glucoproteína ácida α_1, que está alta en diversos padecimientos inflamatorios. [c]Con base en las mediciones en sangre; proporción entre concentración sanguínea y plasmática = 0.89 ± 0.03. [d]La CYP2D6 cataliza la formación del metabolito 4-hidroxi; la CYP1A2 origina la mayor parte del metabolito *N*-desisoprolilo; la UGT cataliza la principal vía de eliminación por conjugación. [e]Después de una dosis única de 80 mg por vía oral administrada a adultos saludables. El factor de acumulación en el plasma fue de 3.6 veces después de 80 mg cuatro veces al día hasta alcanzar estado estable. Una concentración de 20 ng/ml dio un decremento de 50% de la aceleración de la frecuencia cardíaca inducida por ejercicio. Los efectos contra angina se manifiestan a 15 a 90 ng/ml. Es posible que se requiera una concentración de hasta 1 000 ng/ml para controlar arritmias ventriculares.

Referencias: Colangelo, P.M., Blouin, R.A., *et al.* Age and propranolol stereoselective disposition in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1992,** *51*:489-494. Walle, T., Conradi, E.C., Walle, U.K., Fagan, T.C., and Gaffney, T.E. 4-Hydroxypropranolol and its glucuronide after single and long-term doses of propranolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1980,** *27*:22-31.

[a]No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Se metaboliza de manera extensa por medio de múltiples vías, entre ellas sulfoxidación, *N*-desalquilación y *O*-desalquilación catalizadas por CYP3A4. Dos metabolitos activos menores. [b]Después de una dosis por vía oral de 250 mg/día durante 23 días en pacientes con esquizofrenia.

Referencias: Goren, J.L., and Levin, G.M. Quetiapine, an atypical antipsychotic. *Pharmacotherapy,* **1998,** *18*:1183-1194. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 563.

QUINAPRILO[a] (caps. 30, 32 y 33)

QT (Q): 52 ± 15[b]	Q (Q): 3.1 ± 1.2[c] QT (QT): 96[d]	Q/QT: 97	QT (QT): 0.98 ± 0.22[d] ↓RD	QT (QT): 0.19 ± 0.04[d]	Q (Q): 0.8-0.9[c] QT (QT): 2.1-2.9[d] ↑RD	Q (Q): 1.4 ± 0.8[e] QT (Q): 2.3 ± 0.9[e]	Q (Q): 207 ± 89 ng/ml[e] QT (Q): 923 ± 277 ng/ml[e]

[a]Se hidroliza en su metabolito activo, quinaprilato. Se presentan datos farmacocinéticos de quinaprilo (Q) y quinaprilato (QT) después de la administración oral de Q e IV de QT. [b]Biodisponibilidad absoluta basada en las concentraciones en plasma de QT. [c]Datos de Q luego de una dosis oral de Q de 2.5 a 80 mg.[d]Datos de QT consecutivos a una dosis IV de QT de 2.5 mg. La $t_{1/2}$ del QT después de dosis de Q es similar. [e]Después de una dosis oral única de 40 mg de Q. No hay acumulación de QT con dosis múltiples.

References: Breslin, E., Posvar, E., Neub, M., Trenk, D., and Jahnchen, E. A pharmacodynamic and pharmacokinetic comparison of intravenous quinaprilat and oral quinapril. *J. Clin. Pharmacol.*, **1996,** *36*:414-421. Olson, S.C., Horvath, A.M., *et al*. The clinical pharmacokinetics of quinapril. *Angiology,* **1989,** *40*:351-359. *Physicians' Desk Reference,* 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** p. 2516.

QUINIDINA[a] (cap. 34)

Sulfato: 80 ± 15 Gluconato: 71 ± 17	18 ± 5 ↔CHF	87 ± 3 ↓Cirr, Hep, Neo, Emb ↔RD, CRI, HL, Anc	4.7 ± 1.8[b] ↓CHF, Anc ↔Cirr, Tab	2.7 ± 1.2 ↓CHF ↑Cirr ↔Anc	6.2 ± 1.8 ↑Anc, Cirr ↔CHF, RD	IR: 1-3[c] ER: 6.3 ± 3.2[c]	IV: 2.9 ± 1.0 µg/ml[c] IR: ~1.3 µg/ml[c] ER: 0.53 ± 0.22 µg/ml[c]

[a]Metabolito activo, 3-hidroxiquinidina ($t_{1/2}$ = 12 ± 3 h; porcentaje unido en el plasma = 60 ± 10). [b]Depurada desde el punto de vista metabólico de manera primaria por medio de la CYP3A. [c]Después de una dosis de 400 mg IV (lenta durante 22 min) de gluconato de quinidina, o una dosis única de 400 mg por vía oral de sulfato de quinidina de liberación inmediata (*immediate-release,* IR), o una dosis de 300 mg de sulfato de quinidina de liberación prolongada (*extended-release,* ER) (QUINIDEX) en adultos saludables. Los métodos de valoración específicos para quinidina muestran reducción >75% de la frecuencia de contracciones ventriculares prematuras a concentraciones de 0.7 a 5.9 µg/ml, pero no se midió el metabolito activo; concentraciones terapéuticas de 2 a 7 µg/ml informadas para valoraciones inespecíficas.

Referencias: Brosen, K., Davidsen, F., and Gram, L.F. Quinidine kinetics after a single oral dose in relation to the sparteine oxidation polymorphism in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1990,** *29*:248-253. Sawyer, W.T, Pulliam, C.C., *et al*. Bioavailability of a commercial sustained-release quinidine tablet compared to oral quinidine solution. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1982,** *3*:301-310. Ueda, C.T, Williamson, B.J., and Dzindzio, B.S. Absolute quinidine bioavailability. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1976,** *20*:260-265.

QUININA[a] (cap. 39)

76 ± 11	N-A: 12-20 M-A: 33 ± 18	N-A: ~85-90[b] M-A: 93-95[b] ↓Neo ↔Emb	N-A: 1.9 ± 0.5 M-A: 0.9-1.4 M-C: 0.4-1.4 ↔Emb,[c] RD[c] ↑Tab ↓Anc	N-A: 1.8 ± 0.4 M-A: 1.0-1.7 M-C: 1.2-1.7 ↓Emb[c] ↔RD[c]	N-A: 11 ± 2 M-A: 11-18 M-C: 12-16 ↓Emb,[c] Tab ↔RD[c] ↑Hep, Anc	PO: 3.5-8.4[d]	<u>Adultos</u> IV: 11 ± 2 µg/ml[d] PO: 7.3-9.4 µg/ml[d] <u>Niños</u> IV: 8.7-9.4 µg/ml[d] PO: 7.3 ± 1.1 µg/ml[d]

[a]Datos informados provenientes de adultos normales (*normal adults*, N-A), y margen de datos medios provenientes de diferentes estudios de adultos (M [*malaria*]-A) o niños (M-[*children,* C]) con paludismo. [b]Se correlaciona con las concentraciones séricas de glucoproteína ácida α_1. La unión está aumentada en presencia de paludismo grave. [c]Datos provenientes de pacientes con paludismo. [d]Después de una dosis IV lenta única de 10 mg/kg administrada durante 0.5 a 4 h u oral (PO) a niños o adultos con paludismo. Para tratamiento de paludismo por *P. falciparum* se establece como objetivo una concentración >0.2 µg/ml de fármaco no unido. La oculotoxicidad y la pérdida de la audición/zumbido de oídos se relacionan con concentraciones de fármaco no unido >2 µg/ml.

Referencias: Edwards, G., Winstanley, P.A., and Ward, S.A. Clinical pharmacokinetics in the treatment of tropical diseases. Some applications and limitations. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *27*:150-165. Krishna, S., and White, N.J. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *30*:263-299.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
RALOXIFENO[a] (caps. 57 y 61)							
2[b]	<0.2	>95	735 ± 338[c] ↔RD, Anc ↓Cirr	2 348 ± 1 220[c]	28 (11-273)	6[d]	0.5 ± 0.3 ng/ml[d]
RAMIPRILO[a] (caps. 30, 31 y 32)							
R (R):28[b] RT (R): 48[b]	R (R): <2[c] RT (R): 13 ± 6[c]	R: 73 ± 2 RT: 56 ± 2	R (R): 23[d] RT: —[e]	—	R (R): 5 ± 2 RT (R): 9-18[f] ↑RD	R (R): 1.2 ± 0.3[g] RT (R): 3.0 ± 0.7[g]	R (R): 43.3 ± 10.2 ng/ml[g] RT (R): 24.1 ± 5.6 ng/ml[g]
RANITIDINA (cap. 36)							
52 ± 11 ↑Cirr ↔RD	69 ± 6 ↓RD	15 ± 3	10.4 ± 1.1 ↓RD, Anc ↑Quem	1.3 ± 0.4 ↔Cirr, RD ↑Quem	2.1 ± 0.2 ↑RD, Cirr, Anc ↔Quem	2.1 ± 0.31[a]	462 ± 54 ng/ml[a]

[a]Datos provenientes de mujeres posmenopáusicas. Sufre extenso metabolismo de primer paso (catalizado por UGT) y reciclado enterohepático. [b]Absorción de alrededor de 60% a partir del tubo digestivo; no queda muy afectada por los alimentos. [c]*CL/F* y *V/F* informados para una dosis por vía oral. [d]Después de una dosis única de 1 mg/kg por vía oral.

Referencias: Hochner-Celnikier, D. Pharmacokinetics of raloxifene and its clinical application. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **1999,** *85*:23-29. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1583.

[a]Se hidroliza en su metabolito activo, ramiprilato. Los datos farmacocinéticos se presentan para ramaprilo (R) y ramaprilato (RT) después de ramaprilo oral e IV. [b]Basado en el *AUC* en plasma de R y RT después de la administración de R IV y oral. [c]Después de una dosis oral de R. [d]*CL/F* de R calculada de datos del *AUC* publicados. [e]No se dispone de datos; la *CL* renal media de RT es aproximadamente 1.1 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$. [f]$t_{1/2}$ para la fase de eliminación publicada. Una $t_{1/2}$ terminal más prolongada de casi 120 h corresponde muy probablemente a la liberación del fármaco de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE); contribuye a la duración del efecto pero no a la acumulación generalizada del fármaco. [g]Después de una dosis oral única de 10 mg.

Referencias: Eckert, H.G., Badian, M.J., Gantz, D., Kellner, H.M., and Volz, M. Pharmacokinetics and biotransformation of 2-[N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo [3.3.0] octane-3-carboxylic acid (Hoe 498) in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung*, **1984,** *34*:1435-1447. Meisel, S., Shamiss, A., and Rosenthal, T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin. Pharmacokinet*, **1994,** *26*:7-15. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** p. 2142. Song, J.C., and White, C.M. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin. Pharmacokinet*, **2002,** *41*:207-224. Thuillez, C., Richer, C., and Giudicelli, J.F. Pharmacokinetics, converting enzyme inhibition and peripheral arterial hemodynamics of ramipril in healthy volunteers. *Am. J. Cardiol.*, **1987,** *59*:38D-44D.

[a]Después de una dosis única de 150 mg por vía oral, administrada a adultos saludables. La IC_{50} para inhibición de la secreción de ácido gástrico es de 100 ng/ml.

Referencia: Gladziwa, U., and Klotz, U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of H_2-receptor antagonists in patients with renal insufficiency. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:319-332.

REMIFENTANILO[a] (caps. 13 y 21)

—[b]	Insignificante	92	40-60 ↔RD, Cirr ↓Anc[c]	0.3-0.4 ↓Anc[c] ↔RD, Cirr	0.13-0.33 ↔RD, Cirr	—	~20 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables y pacientes en quienes va a efectuarse intervención quirúrgica electiva. Sufre inactivación rápida mediante hidrólisis mediada por esterasa; el metabolito carboxi resultante tiene actividad baja. [b]Sólo para administración IV. [c]*CL* y *V* un poco disminuidos en ancianos. [d]$C_{1\ min}$ media después de una dosis de 5 µg/kg IV (administración lenta durante 1 min). La Cp_{50} para incisión cutánea es de 2 ng/ml (cuantificada en presencia de óxido nitroso).

Referencias: Egan, T.D., Huizinga, B., *et al*. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology,* **1998,** *89*:562-573. Glass, P.S., Gan, T.J., and Howell, S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth. Analg.,* **1999,** *89*:S7-S14.

REPAGLINIDA[a] (cap. 62)

56 ± 7	0.3-2.6	97.4	9.3 ± 6.8 ↓RD,[b] LD[c]	0.52 ± 0.17	0.8 ± 0.2 ↑LD	0.25-0.75[d]	47 ± 24 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. Sufre extenso metabolismo oxidativo y conjugativo; la CYP3A4 ha quedado comprendida en la formación del principal metabolito (60% de la dosis). [b]*CL/F* reducida, deterioro renal grave. [c]*CL/F* reducida, hepatopatía crónica moderada a grave. [d]Después de una dosis única de 4 mg por vía oral (tabletas).

Referencias: Hatorp, V., Oliver, S., and Su, C.A. Bioavailability of repaglinide, a novel antidiabetic agent, administered orally in tablet or solution form or intravenously in healthy male volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.,* **1998,** *36*:636-641. Hatorp, V., Walther, K.H., Christensen, M.S., and Haug-Pihale, G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *J. Clin. Pharmacol.,* **2000,** *40*:142-152. Marbury, T.C., Ruckle, J.L., *et al*. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **2000,** *67*:7-15. van Heiningen, P.N., Hatorp, V., *et al*. Absorption, metabolism and excretion of a single oral dose of ^{14}C-repaglinide during repaglinide multiple dosing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.,* **1999,** *55*:521-525.

RIBAVIRINA[a] (cap. 49)

45 ± 5	35 ± 8	0[b]	5.0 ± 1.0[c]	9.3 ± 1.5	28 ± 7[c]	RT: 3 ± 1.8[d]	R: 11.1 ± 1.2 µM[d] RT: 15.1 ± 12.8 µM[d]

[a]Valores informados para estudios efectuados en varones seropositivos para VIH asintomáticos. [b]A estado estable, la proporción entre concentración en los eritrocitos y el plasma es de aproximadamente 60. [c]Después de administración múltiple por vía oral, la *CL/F* disminuye más de 50%, y se observa una semivida terminal prolongada de 150 ± 50 h. [d]Luego de una cápsula de ribavirina (R) de 1 200 mg por vía oral administrada a diario durante siete días a adultos seropositivos para VIH, o una dosis de 600 mg por vía oral de REBETRON (RT) administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable a adultos con infección por virus de la hepatitis C.

Referencias: Morse, G.D., Fischl, M.A., *et al*. Single-dose pharmacokinetics of delavirdine mesylate and didanosine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.,* **1997,** *41*:169-174. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2836. Roberts, R.B., Laskin, O.L., *et al*. Ribavirin pharmacodynamics in high-risk patients for acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1987,** *42*:365-373.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
RIFAMPICINA[a] (cap. 47)							
—[b]	7 ± 3 ↑Neo	60-90	3.5 ± 1.6[d] ↑Neo, ↓RD[c] ↔Anc	0.97 ± 0.36 ↑Neo ↔Anc	3.5 ± 0.8[d] ↑Hep, Cirr, AVH, RD[c] ↔Niños, Anc	1-3[e]	6.5 ± 3.5 µg/ml[e]
RILUZOL[a] (cap. 20)							
64 (30-100) ↓Alimentos[b]	<1	98	5.5 ± 0.9 ↓LD	3.4 ± 0.6	14 ± 6	0.8 ± 0.5[c]	173 ± 72 ng/ml[c]
RISEDRONATO (cap. 61)							
<1[a]	87 (73-102)	24	1.5 (1.2-1.9) ↓RD	6.3 ± 1.5	200 (183-218)[b]	1.7 ± 1.2[c]	2.8 ± 0.3 ng/ml[c]

[a]Metabolito desacetil activo. [b]Se desconoce su biodisponibilidad absoluta, aunque algunos estudios indican absorción completa. Esos informes tal vez se refieran a la rifampicina más su metabolito desacetil, dado que se espera considerable metabolismo de primer paso. [c]No se observa con dosis de 300 mg, pero hay diferencias pronunciadas con dosis de 900 mg. [d]La semivida es más prolongada con dosis únicas altas. La semivida es más breve (1.7 ± 0.5) y la *CL/F* es más alta después de administración repetida. La rifampicina es un potente inductor de enzimas (CYP3A y otras), y parece autoinducir su propio metabolismo. [e]Después de una dosis de 600 mg administrada a diario durante 15 a 18 días a pacientes con tuberculosis.

Referencia: Israili, Z.H., Rogers, C.M., and El-Attar, H. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in patients. *J. Clin. Pharmacol.*, **1987,** *27*:78-83.

[a]Se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP1A2; los metabolitos son inactivos. La participación de CYP1A2 puede contribuir a diferencias étnicas (*CL/F* más baja en japoneses) y por género (*CL* más baja en mujeres) y efectos inductores del tabaquismo (*CL* más alta en fumadores). [b]Comida abundante en grasas. [c]Después de una dosis oral de 50 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Bruno R., Vivier, N., *et al*. Population pharmacokinetics of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1997,** *62*:518-526. Le Liboux, A., Lefebvre, P., *et al*. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of riluzole in white subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37*:820-827. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed., Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 769. Wokke, J. Riluzole. *Lancet*, **1996,** *348*:795-799.

[a]El alimento afecta el grado de biodisponibilidad; se recomienda administrarlo 30 min antes de la primera comida del día. Datos en varones y mujeres saludables publicados; no hay diferencia por género importante. [b]Muestra eliminación multiexponencial. Las $t_{1/2}$ del plasma para las fases exponenciales primera y segunda son de 0.9 y 13 h, respectivamente. Se piensa que la $t_{1/2}$ terminal más prolongada publicada representa la disociación de risedronato de la superficie ósea. [c]Después de una dosis oral de 5 mg administrada una vez al día a varones sanos.

Referencias: Mitchell, D.Y., Barr, W.H., *et al*. Risedronate pharmacokinetics and intra- and inter-subject variability upon single-dose intravenous and oral administration. *Pharm. Res.*, **2001,** *18*:166-170. Ogura, Y., Gonsho, A., Cyong, J.C., and Orimo, H. Clinical trial of risedronate in Japanese volunteers: single and multiple oral dose studies. *J. Bone Miner. Metab.*, **2004,** *22*:111-119. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed., Montvale, NJ, **2004,** p. 2825.

RISPERIDONA[a] (cap. 18)

Oral: 66 ± 28[b] IM: 103 ± 13	3 ± 2[b]	89[c] ↓Cirr	5.4 ± 1.4[b] ↓RD,[a] Anc[d]	1.1 ± 0.2	3.2 ± 0.8[a,b] ↑RD,[a] Anc[d]	R: ∼1[e]	R: 10 ng/ml[e] TA: 45 ng/ml[e]

[a]El metabolito activo, 9-hidroxirrisperidona, es la especie que predomina en la circulación en metabolizadores extensos, y es equipotente al fármaco original. La 9-hidroxirrisperidona tiene una semivida de 20 ± 3 h. En metabolizadores extensos, 35 ± 7% de una dosis IV se excreta como su metabolito; su eliminación es de manera primaria renal y por ende se correlaciona con la función de los riñones. [b]La formación de 9-hidroxirrisperidona se cataliza por CYP2D6. Parámetros informados para metabolizadores extensos. En metabolizadores inadecuados, *F* es más alta; alrededor de 20% de una dosis IV se excreta sin cambios, 10% como el metabolito 9-hidroxi; la *CL* es un poco menor que 1 ml · min^{-1} · kg^{-1}, y la semivida es similar a la del metabolito activo, de unas 20 h. [c]77% para 9-hidroxirrisperidona. [d]Cambia en ancianos debido a función renal disminuida que afecta la eliminación del metabolito activo. [e]Concentración mínima de estado estable media para la risperidona (R) y para fármaco activo total (*total active*, TA), risperidona + 9-OH-risperidona, después de una dosis de 3 mg por vía oral administrada dos veces al día a pacientes con esquizofrenia crónica. No hay diferencia de las concentraciones totales de fármaco activo entre metabolizadores extensos e inadecuados con CYP2D6.

Referencias: Cohen, L.J. Risperidone. *Pharmacotherapy,* **1994,** *14*:253-265. Heykants, J., Huang, M.L., *et al*. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J. Clin. Psychiatry,* **1994,** *55*(suppl):13-17.

RITONAVIR[a] (cap. 50)

—[b] ↑Alimentos	3.5 ± 1.8	98-99	SD: 1.2 ± 0.4[c] MD: 2.1 ± 0.8[c] ↑Niños, ↓LD[d]	0.41 ± 0.25[c]	3-5[c] ↑LD[d]	2-4[e]	11 ± 4 μg/ml[e]

[a]El ritonavir se metaboliza de manera extensa principalmente por medio de la CYP3A4. Asimismo, parece inducir su propia depuración con administración en dosis única (*single dose,* SD) a múltiple (*multiple dose,* MD). También se utiliza en combinación con saquinavir; este último no tiene efecto importante sobre la farmacocinética del ritonavir. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta (>60% se absorbe); los alimentos desencadenan un incremento de 15% del *AUC* por vía oral para la presentación en cápsulas. [c]*CL/F*, $V_{área}/F$ y semivida informados para dosis por vía oral. [d]*CL/F* un poco reducida y semivida un poco aumentada, deterioro hepático moderado. [e]Después de una dosis de 600 mg por vía oral, dos veces al día, hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Hsu, A., Granneman, G.R., and Bertz, R.J. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin. Pharmacokinet.*, **1998,** *35*:275-291. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 465.

RIVASTIGMINA[a] (cap. 20)

72 (22-119)[b] ↑Alimentos, dosis	Insignificante	40	13 ± 4[c]	1.5 ± 0.6[c]	1.4 ± 0.4[c,d]	1.2 ± 1.0[e] ↑Alimentos	26 ± 10 ng/ml[e] ↓Alimentos

[a]La rivastigmina se metaboliza por la colinesterasa. No hay diferencias aparentes por género. [b]Después de una dosis oral de 6 mg. La biodisponibilidad aumenta con la dosis; después de una dosis de 3 mg, la biodisponibilidad mediana es de 36%. [c]Dosis IV de 2 mg. [d]La $t_{1/2}$ farmacodinámica es de unas 10 h debido a su unión intensa a acetilcolinesterasa. [e]Después de la administración oral de una cápsula de 6 mg. Las concentraciones máximas aumentan más que proporcionalmente a dosis mayores de 3 mg.

Referencias: Hossain, M., Jhee, S.S., *et al*. Estimation of the absolute bioavailability of rivastigmine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Clin. Pharmacokinet.*, **2002,** *41*:225-234. Williams, B.R., Nazarians, A., and Gill, M.A. A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clin. Ther.*, **2003,** *25*:1634-1653.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
RIZATRIPTÁN[a] (cap. 11)							
47	F: 28 ± 9[b] M: 29[b]	14	F: 12.3 ± 1.4[b] M: 18.9 ± 2.8[b] ↓LD,[c] RD[d]	F: 1.5 ± 0.2 M: 2.2 ± 0.4	F: 2.2 M: 2.4	SD: 0.9 ± 0.4[e] MD: 4.8 ± 0.7[e]	SD: 20 ± 4.9 ng/ml[e] MD: 37 ± 13 ng/ml[e]
ROCURONIO[a] (cap. 9)							
—[b]	12-22	25	3.3-5.2[c] ↑Niños,[d] ↔LD	0.19-0.31[c] ↑LD	1.2-2.2[c] ↓Niños,[d] ↑LD[e]	—	0.8-1.4 µg/ml[f]
ROPINIROL[a] (cap. 20)							
55	<10	~40	11.2 ± 5.0[b] ↓Anc,[c] ↔RD	7.5 ± 2.4[b]	6[b]	1.0 (0.5-6.0)[d] ↑Alimentos	7.4 (2.4-13) ng/ml[d] ↓Alimentos

[a]Datos provenientes de varones (*male*, M) y mujeres (*female*, F) adultos saludables. La desaminación oxidativa catalizada por la MAO-A es la vía de eliminación primaria. El *N*-desmetilrizatriptán (DMR) es un metabolito menor (casi 14%) que es activo y se acumula en la sangre. [b]Pruebas de depuración metabólica y de excreción urinaria menores dependientes de la dosis. [c]*CL/F* reducida, deterioro hepático moderado. [d]*CL/F* reducida, deterioro renal grave. [e]Después de una dosis por vía oral de 10 mg única (*single dose*, SD) y múltiple ([*multiple dose*, MD]; 10 mg cada 2 h × 3 dosis × 4 días). La concentración máxima de DMR es de 8.5 y 26.2 ng/ml con SD y MD, respectivamente.

Referencias: Goldberg, M.R., Lee, Y., *et al*. Rizatriptan, a novel 5-$HT_{IB/ID}$ agonist for migraine: single- and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **2000,** *40*:74-83. Lee, Y., Ermlich, S.J., *et al*. Pharmacokinetics and tolerability of intravenous rizatriptan in healthy females. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1998,** *19*:577-581. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 1912. Vyas, K.P., Halpin, R.A., *et al*. Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **2000,** *28*:89-95.

[a]Se elimina principalmente por excreción biliar. No hay diferencias importantes por género. [b]Solamente para administración IV. [c]Valores medios de diferentes estudios publicados. [d]*CL* más alta y $t_{1/2}$ más corta en pacientes pediátricos (tres meses a menos de ocho años). [e]Duración del efecto clínico prolongado un 50%. [f]EC_{50} para bloqueo neuromuscular (aductor del pulgar y cuerdas vocales).

Referencias: Atherton, D.P., and Hunter, J.M. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:169-189. Khuenl-Brady, K.S., and Sparr, H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:174-183. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed., Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** pp. 2394-2395.

[a]Datos provenientes de varones y mujeres con enfermedad de Parkinson. Se metaboliza de manera primaria por medio de la CYP1A2 hacia metabolitos *N*-desisoprolilo e hidroxi inactivos. [b]*CL/F*, V_d/F y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. [c]*CL/F* reducida pero se titula la dosis hasta el efecto deseado. [d]Después de una dosis de 2 mg por vía oral, tres veces al día, hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Bloomer, J.C., Clarke, S.E., and Chenery, R.J. In vitro identification of the P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. *Drug Metab. Dispos.*, **1997,** *25*:840-844. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 3037. Taylor, A.C., Beerahee, A., *et al*. Lack of a pharmacokinetic interaction at steady state between ropinirole and L-dopa in patients with Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*, **1999,** *19*:150-156.

ROPIVACAÍNA[a] (cap. 14)

—[b]	1	90-94	5.5-7.1[c]	0.54-0.86[c]	1.6-2.0[c,d]	E: 0.7 ± 0.2[e] BP: 0.9 ± 0.4[e]	E: 1.1 ± 0.2 µg/ml[e] BP: 2.3 ± 0.8 µg/ml[e]

[a]Enantiómero S−(−) (*N*-prolilo homólogo de bupivacaína); se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP1A2 en 3-hidroxirropivacaína. [b]Sólo para administración parenteral. [c]Valores medios de diferentes estudios publicados. [d]La semivida aparente es más prolongada (4 a 7 h) después de la administración epidural y en el plexo braquial; muy probablemente indica un proceso de absorción lento. [e]Después de dosis única epidural (E) de 150 mg o una dosis de 300 mg en el plexo braquial (*brachial plexus*, BP).

Referencias: McClellan, K.J., and Faulds, D. Ropivacaine: an update of its use in regional anaesthesia. *Drugs*, **2000,** *60*:1065-1093. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 618. Thomas J.M., and Schug, S.A. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin. Pharmacokinet.*, **1999,** *36*:67-83.

ROSIGLITAZONA[a] (cap. 60)

99	Insignificante	99.8 ↓LD[c]	0.68 ± 0.16[b] (0.49) ↓LD,[c] ↔RD	0.25 ± 0.08[b] (0.21)	3-4[b] ↑LD	1.0[d]	598 ± 117 ng/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres con NIDDM (diabetes tipo 2). No hay diferencias importantes vinculadas con el género. Se metaboliza de manera primaria por medio de la CYP2C8. [b]*CL/F*, V_d/F y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. Entre paréntesis se muestran los valores medios provenientes de un análisis farmacocinético en la población. [c]*CL/F* y $CL/F_{no\ unido}$ reducidas, deterioro hepático moderado a grave. [d]Después de una dosis única de 8 mg por vía oral.

Referencias: Baldwin, S.J., Clarke, S.E., and Chenery, R.J. Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of rosiglitazone. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *48*:424-432. Patel, B.R., Diringer, K., *et al*. Population pharmacokinetics of rosiglitazone (R) in phase III clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2000,** *67*:123. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2981. Thompson, K., Zussman, B., Miller, A., Jorkasky, D., and Freed, M. Pharmacokinetics of rosiglitazone are unaltered in hemodialysis patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999,** *65*:186.

ROSUVASTATINA[a] (cap. 35)

20 (17-23)	30 ± 7	88	10.5 ± 4.7 ↓RD[b]	1.7 ± 0.5	20 ± 6	3 (1-6)[c]	4.6 ± 2.1 ng/ml[c]

[a]Se elimina de preferencia por excreción biliar; al parecer también se transporta activamente al hígado por una proteína de transporte aniónico orgánica ([*organic anion transport protein*] OATP2/SLC21A6). Datos de varones saludables publicados; no hay diferencias importantes por género o edad. [b]*CL/F* reducida en pacientes con deterioro renal grave. [c]Después de una dosis oral de 10 mg una vez al día por 10 días.

Referencias: Martin, P.D., Mitchell, P.D., and Schneck, D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2002,** *54*:472-477. Martin, P.D., Warwick, M.J., Dane, A.L., Brindley, C., and Short, T. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers. *Clin. Ther.*, **2003,** *25*:2553-2563. Product Labeling: Crestor® tablets (rosuvastatin calcium), Astra-Zeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE, **2003.** Schneck, D.W., Birmingham, B.K., *et al*. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2004,** *75*:455-463.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
SELEGILINA[a] (cap. 20)							
Insignificante[b]	Insignificante	94[c]	~1 500[b] 160[d]	1.9	1.9 ± 1.0[e]	S: 0.7 ± 0.4[f] DS: ~1 h	S: 1.1 ± 0.4 ng/ml[f] DS: ~15 ng/ml[f]
[a]Metabolito activo MAO-B: *l*-(-)-desmetilselegilina. [b]Extenso metabolismo de primer paso; estimado de *CL/F* informado. [c]Proporción entre concentración sanguínea y plasmática = 1.3 a 2.2 para el fármaco original y aproximadamente 0.55 para el metabolito *N*-desmetilo. [d]*CL/F* para *N*-desmetilselegilina suponiendo conversión cuantitativa del fármaco original hacia su metabolito. [e]Para el fármaco original y el metabolito *N*-desmetilo. La semivida para la metanfetamina (especie plasmática importante) y anfetamina es de 21 y 18 h, respectivamente. [f]Datos medios para la selegilina (S) y su metabolito activo, *N*-desmetilselegilina (DS), después de una dosis única de 10 mg por vía oral administrada a adultos.				*Referencias*: Heinonen, E.H., Anttila, M.I., and Lammintausta, R.A. Pharmacokinetic aspects of *l*-deprenyl (selegiline) and its metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1994,** *56*:742-749.			
SERTRALINA (cap. 17)							
—[a]	<1	98-99	38 ± 14[b] ↓Anc, Cirr	—	23 ↑Anc, Cirr	M: 6.9 ± 1.0[c] F: 6.7 ± 1.8[c]	M: 118 ± 22 ng/ml[c] F: 166 ± 65 ng/ml[c] ↔Anc
[a]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta (>44% se absorbe); sufre extenso metabolismo de primer paso hacia metabolitos en esencia inactivos; catalizada por múltiples isoformas del citocromo P450. [b]*CL/F* informada. [c]Después de una titulación de la dosis hasta 200 mg, administrados una vez al día durante 30 días a varones (*male*, M) y mujeres (*female*, F) adultos saludables.				*Referencias*: van Harten, J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:203-220. Warrington, S.J. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **1994,** *6*(suppl 2):11-21.			
SEUDOEFEDRINA[a] (cap. 10)							
~100	43-96[b]	—	7.33[b,c]	2.64-3.51[c]	4.3-8[b,c]	IR: 1.4-2[d] CR: 3.8-6.1[d]	IR: 177-360 ng/ml[d] CR: 265-314 ng/ml[d]
[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables. [b]A un pH urinario alto (>7.0), la seudoefedrina se resorbe de manera extensa; la $t_{1/2}$ aumenta y la *CL* disminuye. [c]*CL/F, V/F* y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. [d]Límite de valores medios provenientes de diferentes estudios después de una dosis única por vía oral con una tableta de liberación inmediata, o jarabe, 60 mg (*immediate release*, IR), o una cápsula de 120 mg de liberación controlada (*controlled release*, CR).				*Referencia*: Kanfer, I., Dowse, R., and Vuma, V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy*, **1993,** *13*:116S-128S.			
SILDENAFILO[a] (cap. 33)							
38	0	96	6.0 ± 1.1 ↓LD,[b] RD,[c] Anc	1.2 ± 0.3	2.4 ± 1.0	1.2 ± 0.3[e]	212 ± 59 ng/ml[e] ↑Anc[d]

[a]Datos provenientes de varones saludables. El sildenafilo se metaboliza de manera primaria por medio de la CYP3A, y de modo secundario mediante la CYP2C9. El metabolito *N*-desmetilpiperazina es activo (casi 50% de la actividad del fármaco original) y se acumula en el plasma (un 40% del fármaco original). [b]*CL/F* reducida, deterioro hepático leve a moderado. [c]*CL/F* reducida, deterioro renal grave. [d]Concentraciones aumentadas de fármaco no unido. [e]Después de una dosis única de 50 mg por vía oral (solución).

Referencias: Physicians' Desk Reference, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2382. Walker, D.K., Ackland, M.J., *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica*, **1999,** *29*:297-310.

SIMVASTATINA[a] (cap. 35)

≤5	Insignificante	94	7.6[b]	—	2-3	AI: 1.4 ± 1.0[c] TI: 1.4 ± 1.0[c]	AI: 46 ± 20 ngeq/ml[c] TI: 56 ± 25 ngeq/ml[c]

[a]La simvastatina es un profármaco lactona que se hidroliza hacia el ácido hidroxi β correspondiente activo. Los valores informados son para la biotransformación y eliminación del ácido. [b]El ácido hidroxi β puede reconvertirse de regreso hacia la lactona; la CYP3A genera metabolitos oxidativos irreversibles. [c]Datos para inhibidores activos ([*active inhibitors,* AI]: molécula con anillo abierto) e inhibidores totales (*total inhibitors,* TI) después de una dosis de 40 mg por vía oral, administrada una vez al día durante 17 días a adultos saludables.

Referencias: Corsini, A., Bellosta, S., *et al*. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.,* **1999,** *84*:413-428. Desager, J.P., and Horsmans, Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.,* **1996,** *31*:348-371. Mauro, V.F. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clin. Pharmacokinet.,* **1993,** *24*:195-202.

SIROLIMO (cap. 52). *Véase* Sirolimús

SIROLIMÚS[a] (cap. 52)

~15[b] ↑Alimentos[b]	—	40[c]	3.47 ± 1.58[d]	12 ± 4.6[d]	62.3 ± 16.2[d]	SD: 0.81 ± 0.17[e] MD: 1.4 ± 1.2[e]	SD: 67 ± 23 ng/ml[e] MD: 94-210 ng/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres receptores de trasplante renal. Todos los sujetos estuvieron recibiendo un régimen estable con ciclosporina. El sirolimo se metaboliza de manera primaria por medio de la CYP3A, y es un sustrato para la glucoproteína P. Varios metabolitos del sirolimo tienen actividad farmacológica. [b]La coadministración de ciclosporina aumenta la biodisponibilidad del sirolimo. *F* aumenta por una comida con alto contenido de grasa. [c]Se concentra en las células sanguíneas; cociente entre concentración sanguínea y plasmática aproximadamente 38 ± 13. [d]*CL/F*, V_{ss}/F, y semivida en sangre informados para dosis por vía oral. [e]Después de una dosis única de 15 mg por vía oral (*single dose,* SD) en sujetos saludables, y dosis por vía oral de 4 a 6.5 mg/m^2 (con ciclosporina), dos veces al día, hasta alcanzar estado estable (*multiple dose,* MD), en receptores de trasplante renal.

Referencias: Kelly, P.A., Napoli, K., and Kahan, B.D. Conversion from liquid to solid rapamycin formulations in stable renal allograft transplant recipients. *Biopharm. Drug Dispos.,* **1999,** *20*:249-253. Zimmerman, J.J., Ferron, G.M., Lim, H.K., and Parker, V. The effect of a high-fat meal on the oral bioavailability of the immunosuppressant sirolimus (rapamycin). *J. Clin. Pharmacol.,* **1999,** *39*:1155-1161. Zimmerman, J.J., and Kahan, B.D. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J. Clin. Pharmacol.,* **1997,** *37*:405-415.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
SULFAMETOXAZOL (cap. 43)							
~100	14 ± 2	53 ± 5 ↓RD, Alb ↑Anc, CF	0.31 ± 0.07[a,b] ↔RD ↑CF	0.26 ± 0.04[a] ↑RD ↔Niños, ↓CF	10.1 ± 2.6[a] ↑RD ↔Niños ↓CF	4[b]	37.1 µg/ml[b]
SUMATRIPTÁN (cap. 11)							
Oral: 14 ± 5 SC: 97 ± 16	22 ± 4	14-21	22 ± 5.4	2.0 ± 0.34	1.0 ± 0.3[a]	SC: 0.2 (0.1-0.3)[b] Oral: ~1.5[b]	SC: 72 (55-108) ng/ml[b] Oral: 54 (27-137) ng/ml[b]
TACROLIMO (cap. 52). *Véase* Tacrolimús							
TACROLIMÚS (cap. 52)							
25 ± 10[a,b] ↔RD ↓Alimentos	<1	75-99[c]	0.90 ± 0.29[a] ↔RD, Cirr	0.91 ± 0.29[a,d] ↔RD ↑Cirr	12 ± 5[a] ↔RD ↑Cirr	1.4 ± 0.5[e]	31.2 ± 10.1 ng/ml[e]

[a]Los estudios incluyen administración concurrente de trimetoprim y variación del pH urinario; estos factores no tuvieron efecto notorio sobre la depuración de sulfametoxazol. Se depura desde el punto de vista metabólico de manera primaria por medio de N_4-acetilación. [b]Después de una dosis única de 1 000 mg por vía oral administrada a adultos saludables.

Referencias: Hutabarat, R.M., Unadkat, J,D., *et al*. Disposition of drugs in cystic fibrosis. I. Sulfamethoxazole and trimethoprim. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1991,** *49*:402-409. Welling, P.G., Craig, W.A., Amidon, G.L., and Kunin, C.M. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. *J. Infect. Dis.*, **1973,** *128*(suppl):556-566.

[a]Una semivida aparente de aproximadamente 2 h informada para dosis por vías subcutánea (SC) y oral. [b]Después de una dosis única de 6 mg SC o de 100 mg por vía oral administrada a adultos saludables jóvenes.

Referencias: Scott, A.K. Sumatriptan clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *27*:337-344. Scott, A.K., Grimes, S., *et al.* Sumatriptan and cerebral perfusion in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1992,** *33*:401-404.

[a]Parámetros de biotransformación y eliminación del fármaco calculados a partir de concentraciones sanguíneas. Datos de pacientes con trasplante de hígado publicados. Se metaboliza por CYP3A; también un sustrato para glucoproteína P. [b]Biodisponibilidad semejante ($F = 21 \pm 19\%$) publicada para pacientes con trasplante de riñón; $F = 16 \pm 7\%$ para sujetos normales. Biodisponibilidad oral baja probablemente por disponibilidad intestinal incompleta. [c]Valores diferentes para unión a proteínas del plasma publicados. Se concentra en células hematológicas; relación de la concentración sangre con plasma = 35 (12 a 67). [d]V_{ss} y $t_{1/2}$ ligeramente más altos publicados para pacientes con trasplante de riñón. Dado que la relación de la concentración sangre con plasma es muy alta y variable, se publicaron valores de V_{ss} notablemente diferentes de parámetros basados en concentraciones en plasma. [e]Después de la dosis oral única de 7 mg administrada a adultos saludables. Los consensos de concentraciones mínimas blanco en estado estable son 5 a 20 ng/ml.

Referencias: Bekersky, I., Dressler, D., and Mekki, Q.A. Dose linearity after oral administration of tacrolimus 1-mg capsules at doses of 3, 7 and 10 mg. *Clin. Ther.*, **1999,** *21*:2058-2064. Jusko, W.J., Piekoszewski, W., *et al*. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1995,** *57*:281-290. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 1098-1099.

TADALAFILO[a] (cap. 31)

—	—	94	0.59[b] ↓RD[c]	0.89[b]	17.5	2[d]	378 ng/ml[d]

[a]Se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP3A4. [b]*CL/F* y *V/F* publicados. [c]*AUC* aumentada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (doble) y grave (cuádruple). [d]Después de dosis oral única de 20 mg.

Referencias: Curran, M., and Keating, G. Tadalafil. *Drugs*, **2003,** *63*:2203-2212; discussion 2213-2214. Product Labeling: Cialis® (tadalafil tablets), Lilly Icos, Bothell, WA, **2004.**

TALIDOMIDA[a] (caps. 26, 47 y 52)

—[b]	<1	—	2.2 ± 0.4[c]	1.1 ± 0.3[c]	6.2 ± 2.6[c]	3.2 ± 1.4[d] ↑HD, alimentos	2.0 ± 0.6 µg/ml[d] ↑HD

[a]Datos provenientes de varones saludables. Se informan datos semejantes para pacientes asintomáticos con infección por VIH. No hay diferencias vinculadas con la edad o el género. La talidomida sufre hidrólisis espontánea en la sangre hacia múltiples metabolitos. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. Tasa y magnitud de absorción alteradas, lepra (enfermedad de Hansen [*Hansen's disease*, HD]). [c]*CL/F*, $V_{área}/F$ y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. [d]Después de una dosis única de 200 mg por vía oral.

Referencias: Noormohamed, F.H., Youle, M.S., *et al*. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of single oral doses of thalidomide in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, **1999,** *15*:1047-1052. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 912. Teo, S.K., Colburn, W.A., and Thomas, S.D. Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *39*:1162-1168.

TAMOXIFENO[a] (caps. 51 y 57)

—	<1	>98	1.4[b,c]	50-60[b]	4-11 días[d]	5 (3-7)	120 (67-183) ng/ml

[a]Tiene metabolitos activos; el 4-hidroxitamoxifeno y el 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifeno son metabolitos menores que muestran afinidad por el receptor de estrógeno, que es mayor que la del *trans*-tamoxifeno original. La semivida de todos los metabolitos es limitada por la eliminación de tamoxifeno. [b]*CL/F* y $V_{área}/F$ informados. [c]La principal vía de eliminación, *N*-desmetilación, se cataliza mediante la CYP3A. [d]La semivida es congruente con acumulación y se aproxima a estado estable. Se observan semividas terminales mucho más prolongadas. [e]Concentración promedio (C_{ss}) después de una dosis de 10 mg por vía oral, administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable.

Referencia: Lonning, P.E., Geisler, J., and Dowsett, M. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res. Treat.*, **1998,** *49*(*suppl 1*):S53-S57. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 557.

TAMSULOSINA[a] (cap. 10)

100 ↓Alimentos	12.7 ± 3.0	99 ± 1 ↑RD	0.62 ± 0.31 ↑RD,[b] Anc	0.20 ± 0.06	6.8 ± 3.5[c] ↑RD, Anc	5.3 ± 0.7[d] ↑Alimentos	16 ± 5 ng/ml[d] ↓Alimentos

[a]Datos provenientes de varones saludables. Se metaboliza de manera primaria por medio de la CYP3A y la CYP2D6. [b]*CL/F* reducida, deterioro renal moderado. *AUC* de fármaco no unido relativamente sin cambios. [c]La $t_{1/2}$ aparente después de dosis por vía oral en pacientes es de casi 14 a 15 h, lo que refleja liberación controlada desde gránulos de liberación modificada. [d]Después de una dosis única de 0.4 mg por vía oral, de liberación modificada, en sujetos saludables.

Referencias: Matsushima, H., Kamimura, H., *et al*. Plasma protein binding of tamsulosin hydrochloride in renal disease: role of α_1-acid glycoprotein and possibility of binding interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *55*:437-443. van Hoogdalem, E.J., Soeishi, Y., Matsushima, H., and Higuchi, S. Disposition of the selective α_{1A}-adrenoceptor antagonist tamsulosin in humans: comparison with data from interspecies scaling. *J. Pharm. Sci.*, **1997,** *86*:1156-1161. Wolzt, M., Fabrizii, V., *et al*. Pharmacokinetics of tamsulosin in subjects with normal and varying degrees of impaired renal function: an open-label single-dose and multiple-dose study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1998,** *4*:367-373.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
TEGASEROD[a] (cap. 37)							
11 ± 2 ↓Alimentos	Insignificante[b]	98	18 ± 4	5.2 ± 3.2	11 ± 5	0.8[c]	2.7 ± 1.2 ng/ml[c]
[a]Se elimina principalmente por metabolismo (hidrólisis presistémica catalizada por ácido en estómago y glucuronidación directa). Datos publicados para varones y mujeres saludables; no hay diferencias importantes por género o edad. [b]Publicada para dosis oral. [c]Después de una dosis oral de 6 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar estado estable.				*Referencia*: Appel-Dingemanse, S. Clinical pharmacokinetics of tegaserod, a serotonin 5-HT(4) receptor partial agonist with promotile activity. *Clin. Pharmacokinet.*, **2002,** *41*:1021-1042.			
TELITROMICINA[a] (cap. 46)							
57 (41-112)	23 (19-27)	70	14 (12-16) ↓RD[b]	3.0 (2.1-4.5)	12 (7-23)	1.0 (0.5-3.0)[c]	2.23 µg/ml[c]
[a]Aproximadamente 35% de la dosis se metaboliza por CYP3A4. [b]*CL/F* reducida en pacientes con deterioro renal grave. [c]Después de una dosis oral de 800 mg administrada una vez al día por siete días.				*Referencias*: Namour, F., Wessels, D.H., *et al*. Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001,** *45*:170-175. Perret, C., Lenfant, B., *et al*. Pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of an 800-mg oral dose of telithromycin in healthy young and elderly volunteers. *Chemotherapy,* **2002,** *48*:217-223. Zhanel, G.G., Walters, M., *et al*. The ketolides: a critical review. *Drugs,* **2002,** *62*:1771-1804.			
TENOFOVIR[a] (cap. 50)							
25[b] ↑Alimentos	82 ± 13	<1	2.6 ± 0.9[c] ↓RD	0.6 ± 0.1[c]	8.1 ± 1.8[c,d] ↑RD	2.3[e]	326 ng/ml[e]
[a]Tenofovir está formulado como un profármaco éster. Viread® (disoproxilfumurato de tenofovir), para administración oral. [b]Biodisponibilidad en estado de ayuno publicada; aumentó a 39% con una comida abundante en grasa. [c]Datos publicados de estado estable de una dosis IV de 3 mg/kg administrada una vez al día por dos semanas a varones y mujeres adultos infectados con VIH-1. *CL* ligeramente más alta con dosis única IV. [d]$t_{1/2}$ aparente en plasma más prolongada (17 h) publicada para administración oral en estado estable; ello puede indicar una duración más prolongada del muestreo sanguíneo; asimismo, el metabolito fosforilado "activo" muestra una $t_{1/2}$ intracelular más larga (60 h). [e]Después de una dosis oral de 300 mg una vez al día con una comida hasta alcanzar estado estable.				*Referencias*: Barditch-Crovo, P., Deeks, S.G. *et al.* Phase i/ii trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001,** *45*:2733-2739. Deeks, S.G., Barditch-Crovo, P., *et al.* Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(Phosphonomethoxy)propyl]adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998,** *42*:2380-2384. Kearney, B.P., Flaherty, J.F., and Shah, J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **2004,** *43*:595-612.			
TEOFILINA (cap. 28)							
96 ± 8	18 ± 3 ↑Neo, Prem ↔CF, Anc	56 ± 4 ↓Anc, Cirr, Neo, Emb, Obes ↔CF	0.65 ± 0.20[a,b] ↓Neo, Prem, Cirr, CHF, CP, Hep, LTh, Obes, Neu ↑Tab, CF, HTh, niños ↔Anc, Emb, RD, COPD	0.50 ± 0.16 ↓Obes ↑Prem, CF ↔Anc, Emb, Cirr, HTh, LTh, RD	9.0 ± 2.1[b] ↓Tab, CF, HTh ↑Prem, Neo, Cirr, CHF, Hep, CP, LTh ↔Anc, RD	A: ~1.5[c] TD: 11.5 ± 7.5[c] T24: 11.3 ± 4.8[c]	A: 7.9 ± 0.6 µg/ml[c] TD: 15 ± 2.8 µg/ml[c] T24: 14 ± 3.7 µg/ml[c]

[a]Cinética no lineal debida a metabolismo saturable, sobre todo en niños a estado estable. La proporción entre aumento porcentual de la concentración a estado estable y aumento porcentual de la dosis fue >1.5 en 15% de los niños en quienes se cambió a una dosis más alta. Se depura desde el punto de vista metabólico de manera primaria por medio de la CYP1A2, y la CYP3A4 en menor medida. [b]La *CL* aumentó y la $t_{1/2}$ disminuyó como resultado de inducción de enzimas por anticonvulsivos. [c]Después de una dosis de 200 mg por vía oral (aminofilina) administrada tres veces al día durante cinco días, una dosis de 400 mg por vía oral (THEO-DUR [TD]) administrada dos veces al día durante cinco días, o una dosis de 800 mg por vía oral (THEO-24 [T24]) una vez al día durante cinco días, todas a adultos saludables. Las presentaciones de liberación prolongada se tomaron 1 h antes de una comida con alto contenido de grasa. Las concentraciones de 5 a 15 µg/ml se consideran terapéuticas; una concentración >20 µg/ml es en potencia tóxica.

Referencias: Dockhorn, R.J., Cefali, E.A., and Straughn, A.B. Comparative steady-state bioavailability of Theo-24 and Theo-Dur in healthy men. *Ann. Allergy,* **1994,** *72*:218-222. Taburet, A.M., and Schmit, B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin. Pharmacokinet.*, **1994,** *26*:396-418. Vestal, R.E., Thummel, K.E., Mercer, G.D., and Koup, J.R. Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics of theophylline using stable isotopes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1986,** *30*:113-120.

TERAZOSINA (caps. 10 y 32)

82	11-14	90-94	1.1-1.2[a]	1.1	9-12	1.7[b]	16 ng/ml[b]

[a]*CL* en plasma publicada reducida en pacientes con hipertensión. [b]Después de una dosis oral de 1 mg (tableta) administrada a voluntarios saludables.

Referencias: Sennello, L.T., Sonders, R.C., *et al*. Effect of age on the pharmacokinetics of orally and intravenously administered terazosin. *Clin. Ther.*, **1988,** *10*:600-607. Sonders, R.C. Pharmacokinetics of terazosin. *Am. J. Med.*, **1986,** *80*:20-24.

TETRACICLINA (cap. 46)

77	58 ± 8	65 ± 3	1.67 ± 0.24	1.5 ± 0.1[a]	10.6 ± 1.5	Oral: 4	IV: 16.4 ± 1.2 µg/ml[b] Oral: 2.3 ± 0.2 µg/ml[b]

[a]$V_{área}$ informado. [b]Después de una dosis única de 10 mg/kg IV, o una dosis única de 250 mg por vía oral (tomado después de ayuno y con agua).

Referencias: Garty, M., and Hurwitz, A. Effect of cimetidine and antacids on gastrointestinal absorption of tetracycline. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1980,** *28*:203-207. Raghuram, T.C., and Krishnaswamy, K. Pharmacokinetics of tetracycline in nutritional edema. *Chemotherapy,* **1982,** *28*:428-433.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
TIAGABINA[a] (cap. 19)							
~90	1-2	96	2.0 ± 0.4[b] ↑Epilep,[c] niños[d] ↓LD,[e] ↔RD	1.3 ± 0.4[b]	7-9[b] ↑LD	SD: 0.9 ± 0.5[f] MD: 1.5 ± 1.0[f]	SD: 122 ± 36 ng/ml[f] MD: 69 ± 22 ng/ml[f]
TIMOLOL[a] (caps. 10, 31, 32 y 63)							
61 ± 6	8 ± 4[b]	<10	7.7 ± 1.2[c,d]	1.7 ± 0.2[c,d]	2.7 ± 0.5[c,d]	EM: 1.2 ± 0.4 PM: 1.8 ± 0.8	EM: 61 ± 39 ng/ml[e] PM: 114 ± 21 ng/ml[e]
TOLBUTAMIDA (cap. 60)							
80-90[a]	~0.1	91-96 ↓AVH, Anc	0.22 ± 0.06[b,c] ↑AVH	0.12 ± 0.02[b] ↔AVH	5.9 ± 1.4[b] ↓AVH, CRI ↔Anc, RD	3.1 ± 1.5[d]	53 ± 12 µg/ml[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables, y de pacientes con epilepsia. Se metaboliza de manera primaria por medio de la UGT y la CYP3A. [b]*CL/F*, $V_{área}/F$ y semivida informados para dosis por vía oral. [c]*CL/F* aumentada en pacientes adultos y pediátricos que reciben anticonvulsivos inductores de enzimas. [d]*CL/F* ajustada para el peso más alta en niños (tres a 10 años de edad) que en adultos. [e]*CL/F* reducida, deterioro hepático moderado. [f]Después de una dosis única de 8 mg por vía oral (*single dose*, SD) o una dosis de 3 mg por vía oral, tres veces al día durante cuatro días (*multiple dose*, MD). Variación diurna ($C_{máx}$ más baja por la tarde que por la mañana).

Referencias: Gustavson, L.E., Boellner, S.W., *et al*. A single-dose study to define tiagabine pharmacokinetics in pediatric patients with complex partial seizures. *Neurology*, **1997,** *48*:1032-1037. Lau, A.H., Gustavson, L.E., *et al.* Pharmacokinetics and safety of tiagabine in subjects with various degrees of hepatic function. *Epilepsia*, **1997,** *38*:445-451. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 451. Snel, S., Jansen, J.A., Mengel, H.B., Richens, A., and Larsen, S. The pharmacokinetics of tiagabine in healthy elderly volunteers and elderly patients with epilepsy. *J. Clin. Pharmacol.*, **1997,** *37*:1015-1020.

[a]El timolol se metaboliza principalmente por la enzima polimorfa CYP2D6. [b]Recuperación después de una dosis oral en metabolizadores extensos publicados. [c]De un grupo de sujetos con genotipo o fenotipo CYP2D6 desconocido. [d]Los metabolizadores inadecuados (*poor metabolizers*, PM) CYP2D6 mostraron una *CL/F* más baja (3.1 ± 1.8 u 11.5 ± 5.5 ml · min^{-1} · kg^{-1}) y una $t_{1/2}$ aparente más prolongada (7.5 ± 3.0 o 3.7 ± 1.7 h) con una dosis oral de 20 mg que los metabolizadores extensos (*extensive metabolizers*, EM). [e]Después de una dosis oral única de 20 mg administrada a sujetos con EM y PM.

Referencias: McGourty, J.C., Silas, J.H., Fleming, J.J., McBurney, A., and Ward, J.W. Pharmacokinetics and beta-blocking effects of timolol in poor and extensive metabolizers of debrisoquin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985,** *38*:409-413; *Physicians' Desk Reference*, 58th ed., Medical Economics Co., Montvale, NJ, 2004, p. 1934. Wilson, T.W., Firor, W.B., *et al*. Timolol and propranolol: bioavailability, plasma concentrations, and beta blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1982,** *32*:676-685.

[a]Estimado de biodisponibilidad basado en la recuperación en la orina de una dosis por vía oral, y metabolismo insignificante esperado de primer paso. [b]*CL/F, V/F* y semivida informados para dosis por vía oral. [c]Metabolizada de manera primaria mediante la CYP2C9 (polimorfa). [d]Después de una dosis única de 500 mg por vía oral. Una concentración de 80 a 240 μg/ml se relaciona con decremento >25% de la glucemia.

Referencias: Balant, L. Clinical pharmacokinetics of sulphonylurea hypoglycaemic drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1981,** *6*:215-241. Matin, S.B., Wan, S.H., and Karam, J.H. Pharmacokinetics of tolbutamide: prediction by concentration in saliva. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1974,** *16*:1052-1058. Peart, G.F., Boutagy, J., and Shenfield, G.M. Lack of relationship between tolbutamide metabolism and debrisoquine oxidation phenotype. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1987,** *33*:397-402. Veronese, M.E., Miners, J.O., Randles, D., Gregov, D., and Birkett, D.J. Validation of the tolbutamide metabolic ratio for population screening with use of sulfaphenazole to produce model phenotypic poor metabolizers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1990,** *47*:403-411. Williams, R.L., Blaschke, T.F., Meffin, P.J., Melmon, K.L., and Rowland, M. Influence of acute viral hepatitis on disposition and plasma binding of tolbutamide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1977,** *21*:301-309.

TOLTERODINA[a] (cap. 7)

EM: 26 ± 18 PM: 91 ± 40 EM: ↑Alimentos	EM: insignificante PM: <2.5	T: 96.3 5-HM: 64	EM: 9.6 ± 2.8 PM: 2.0 ± 0.3 ↓LD[b]	EM: 1.7 ± 0.4 PM: 1.5 ± 0.4	EM: 2.3 ± 0.3 PM: 9.2 ± 1.2 ↑LD	EM: 1.2 ± 0.5[c] PM: 1.9 ± 1.0[c]	EM: 5.2 ± 5.7 ng/ml[c] PM: 38 ± 15 ng/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. La tolterodina (T) se metaboliza de manera primaria por medio de la CYP2D6 hacia un metabolito activo (potencia de 100%), 5-hidroximetiltolterodina (5-HM), en metabolizadores extensos (*extensive metabolizers*, EM); $t_{1/2}$ de la 5-HM = 2.9 ± 0.4 h. También se metaboliza por medio de la CYP3A hacia un producto *N*-desalquil, particularmente en metabolizadores inadecuados (*poor metabolizers*, PM). [b]*CL/F* reducida y *AUC* de la $5\text{-HM}_{\text{no unida}}$ aumentadas, cirrosis hepática. [c]Después de una dosis por vía oral de 4 mg dos veces al día durante ocho días. La concentración máxima de la 5-HM fue de 5 ± 3 ng/ml para EM.

Referencias: Brynne, N., Dalen, P., Alvan, G., Bertilsson, L., and Gabrielsson, J. Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of tolterodine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1998,** *63*:529-539. Hills, C.J., Winter, S.A., and Balfour, J.A. Tolterodine. *Drugs*, **1998,** *55*:813-820. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2439.

TOPIRAMATO[a] (cap. 19)

≥70[b]	70-97	13-17	0.31-0.51[c] ↑Niños[d] ↓RD[e]	0.6-0.8[c]	19-23[c] ↑RD	1.7 ± 0.6[f]	5.5 ± 0.6 μg/ml[f]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables, y de pacientes con epilepsia parcial. [b]Estimado de biodisponibilidad basado en la recuperación de fármaco intacto en la orina. [c]*CL/F*, $V_{\text{área}}/F$ y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. Quienes reciben terapéutica concomitante con anticonvulsivos inductores de enzimas muestran aumento de la *CL/F*, y decremento de la $t_{1/2}$. [d]*CL/F* aumentada, menos de cuatro años (de manera considerable), y cuatro a 17 años de edad. [e]*CL/F* reducida, deterioro renal moderado a grave (el fármaco se elimina por medio de hemodiálisis). [f]Después de una dosis de 400 mg por vía oral dos veces al día hasta alcanzar estado estable en pacientes con epilepsia.

Referencias: Glauser, T.A., Miles, M.V., *et al*. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia*, **1999,** *40*:788-791. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2209. Rosenfeld, W.E. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin. Ther.*, **1997,** *19*:1294-1308. Sachdeo, R.C., Sachdeo, S.K., *et al*. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia*, **1996,** *37*:774-780.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (L/kg)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
TOPOTECÁN[a] (cap. 51)							
32 ± 12	40[b]	L: 21.3 A: 6.6	28.6 ± 4.1 L · h^{-1} · $(m^2)^{-1}$ [b] ↑RD[c] ↔Niños, Cirr	74 ± 21 L/m^2 [b]	2.4 ± 0.4[b] ↑RD	Oral, L: 0.92 ± 0.61[d] Oral, A: 1.5-2[d]	IV, L: 38 ± 8 ng/ml[d] IV, A: 19 ± 2 ng/ml[d] Oral, L: 5.9 ± 0.8 ng/ml[d] Oral, A: 7.5 ± 2.6 ng/ml[d]
TOREMIFENO[a] (caps. 51 y 57)							
—	Insignificante	99.7	2.6 ± 1.2 L · h^{-1} · $(m^2)^{-1}$ [b] ↓LD,[c] ↔RD	479 ± 154 L/m^2 [b] ↑Anc	T: 148 ± 53[b] DMT: 504 ± 578[b] ↑Anc, LD	T: 1.5-3[d] DMT: 3-6[d]	T: 1.1-1.3 µg/ml[d] DMT: 2.7-5.8 µg/ml[d]
TRAMADOL[a] (cap. 21)							
70-75	10-30[b]	20	8 (6-12) ↓LD, RD	2.7 (2.3-3.9)	5.5 (4.5-7.5) ↑RD, LD	T: 2.3 ± 1.4[c] M1: 2.4 ± 1.1[c]	T: 592 ± 178 ng/ml[c] M1: 110 ± 32 ng/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos (edad media, 62 años) con neoplasias sólidas. El topotecán se convierte en pH fisiológico desde una lactona (L) hacia un ácido carboxílico de anillo abierto (A). El topotecán es activo, pero el metabolito ácido está en equilibrio con el fármaco original. [b]*CL* y V_{ss} calculados suponiendo un área de superficie corporal de 1.73 m^2. Hay considerable variabilidad del parámetro medio informado a partir de diferentes estudios IV: excreción urinaria = 23 a 93%; *CL* = 19 a 35 L · h^{-1} · $(m^2)^{-1}$; V_{ss} = 61 a 563 L/m^2; $t_{1/2}$ = 2.9 a 8.4 h. [c]*CL* de topotecán reducida, deterioro renal moderado. [d]Después de una dosis única de 1.5 mg/m^2 IV u oral.

Referencias: Furman, W.L., Baker, S.D., *et al.* Escalating systemic exposure of continuous infusion topotecan in children with recurrent acute leukemia. *J. Clin. Oncol.*, **1996,** *14*:1504-1511. Herben, V.M., ten Bokkel Huinink, W.W., and Beijnen, J.H. Clinical pharmacokinetics of topotecan. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:85-102. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 3007. Schellens, J.H., Creemers, G.J., *et al.* Bioavailability and pharmacokinetics of oral topotecan: a new topoisomerase I inhibitor. *Br. J. Cancer,* **1996,** *73*:1268-1271.

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables, y de mujeres con cáncer mamario. El toremifeno (T) se metaboliza por medio de la CYP3A hacia *N*-desmetiltoremifeno (DMT), un metabolito que se acumula en la sangre y tiene actividad antiestrógena. El toremifeno parece sufrir reciclado enterohepático, lo que prolonga su semivida aparente. [b]*CL/F*, $V_{área}/F$ y $t_{1/2}$ informados para dosis por vía oral. [c]*CL/F* reducida, cirrosis o fibrosis hepática. [d]Después de una dosis de 60 mg por vía oral, una vez al día, hasta alcanzar estado estable en pacientes con cáncer mamario.

Referencias: Anttila, M., Laakso, S., Nylanden, P., and Sotaniemi, E.A. Pharmacokinetics of the novel antiestrogenic agent toremifene in subjects with altered liver and kidney function. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1995,** *57*:628-635. Bishop, J., Murray, R., *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetics study of high-dose toremifene in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **1992,** *30*:174-178. Wiebe, V.J., Benz, C.C., Shemano, I., Cadman, T.B., and DeGregorio, M.W. Pharmacokinetics of toremifene and its metabolites in patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1990,** *25*:247-251.

[a]Se dispone de tramadol en una mezcla racémica. En estado estable, la concentración de tramadol (+) (1R,2R) en plasma es aproximadamente 30% más alta que la de tramadol (−) (1S, 2S). Ambos isómeros contribuyen a la analgesia. Los datos publicados son de tramadol total (+ y −). El tramadol (T) se metaboliza por CYP2D6 en un metabolito *O*-desmetilo (M1) activo; hay otros metabolitos catalizados por CYP. [b]Recuperación después de una dosis oral publicada. [c]Después de una tableta de liberación inmediata de 100 mg administrada cada 6 h por siete días.

Referencias: Klotz, U. Tramadol-the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung,* **2003,** *53*:681-687. *Physicians' Desk Reference,* 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2004,** p. 2494.

TRAZODONA[a] (cap. 17)

81 ± 6 ↔Anc, Obes	<1	93	2.1 ± 0.1 ↓Anc,[b] Obes[c]	1.0 ± 0.1[d] ↑Anc, Obes	5.9 ± 0.4 ↑Anc, Obes	2.0 ± 1.5[e]	1.5 ± 0.2 µg/ml[e]

[a]El metabolito activo, *m*-clorofenilpiperazina, es un agonista triptaminérgico; la formación se cataliza por la CYP3A. [b]Sólo es importante para varones. [c]No hay diferencia cuando la *CL* se normaliza al peso corporal ideal. [d]$V_{área}$ informado. [e]Después de una dosis única de 100 mg por vía oral (cápsulas) administrada con un desayuno estándar a adultos saludables.

Referencias: Greenblatt, D.J., Friedman, H., *et al*. Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1987,** *42*:193-200. Nilsen, O.G., and Dale, O. Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacol. Toxicol.,* **1992,** *71*:150-153.

TRIAMTERENO[a] (cap. 28)

51 ± 18[b]	52 ± 10[b] ↓Cirr[c] ↔Anc[b]	61 ± 2[d] ↑HL ↓RD, Alb, Cirr[e]	63 ± 20[f] ↓Cirr, RD,[e] Anc[e]	13.4 ± 4.9	4.2 ± 0.7[g] ↑RD[e]	T: 2.9 ± 1.6[h] TS: 4.1 ± 2.0[h]	Y, T: 26.4 ± 17.7 ng/ml[h] Y, TS: 779 ± 310 ng/ml[h] E, T: 84 ± 91 ng/ml[h] E, TS: 526 ± 388 ng/ml[h]

[a]Metabolito activo, éster del ácido sulfúrico de hidroxitriamtereno. [b]Triamtereno más metabolito activo. [c]Metabolito activo disminuido; fármaco original aumentado. [d]Para el metabolito, porcentaje unido = 90.4 ± 1.3. [e]Metabolito activo. [f]Dado que el triamtereno se encuentra de manera predominante en el plasma como el metabolito activo, este valor es engañosamente alto. CL_{renal} = 2.3 ± 0.6 para el metabolito. [g]$t_{1/2}$ del metabolito = 3.1 ± 1.2 h. [h]Datos para el triamtereno (T) y para el éster de sulfato de hidroxitriamtereno (TS) luego de una dosis única de 50 mg por vía oral tomada después de ayuno por voluntarios saludables jóvenes (*young,* Y) y ancianos que requieren tratamiento diurético (*elderly,* E).

Referencias: Gilfrich, H.J., Kremer, G., Mohrke, W., Mutschler, E., and Volger, K.D. Pharmacokinetics of triamterene after i.v. administration to man: determination of bioavailability. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1983,** *25*:237-241. Muhlberg, W., Spahn, H., Platt, D., Mutschler, E., and Jung, R. Pharmacokinetics of triamterene in geriatric patients-influence of piretanide and hydrochlorothiazide. *Arch. Gerontol. Geriatr.,* **1989,** *8*:73-85.

TRIMETOPRIM (cap. 43)

>63	63 ± 10 ↔CF	37 ± 5 ↔RD, Alb, CF	1.9 ± 0.3[a] ↓RD ↑CF, niños	1.6 ± 0.2[a] ↔RD, CF ↑Neo ↓Niños	10 ± 2[a] ↑RD ↓Niños, CF	2[b]	1.2 µg/ml[b]

[a]Los estudios incluyeron administración concurrente de sulfametoxazol y variación del pH urinario; estos factores no tuvieron efecto notorio sobre la depuración, distribución y semivida de trimetoprim. [b]Después de una dosis única de 160 mg por vía oral administrada a adultos saludables.

Referencias: Hutabarat, R.M., Unadkat, J.D., *et al.* Disposition of drugs in cystic fibrosis. I. Sulfamethoxazole and trimethoprim. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1991,** *49*:402-409. Welling, P.G., Craig, W.A., Amidon, G.L., and Kunin, C.M. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. *J. Infect. Dis.*, **1973,** *128*(suppl):556-566.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
VALACICLOVIR[a] (cap. 49)							
V: muy baja A: 54 (42-73)[b]	V: <1 A: 44 ± 10[c]	V: 13.5-17.9 A: 22-33	V: — A: ↓RD[d]	—	V: — A: 2.5 ± 0.3 A: ↑RD	V: 1.5 A: 1.9 ± 0.6[e]	V: ≤0.56 µg/ml[e] A: 4.8 ± 1.5 µg/ml[e]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables. El valaciclovir es un profármaco L-valina del aciclovir. Extensa conversión de primer paso por enzimas intestinales (de la pared y la luz) y hepáticas. Los parámetros se refieren al aciclovir (A) y al valaciclovir (V) después de administración de valaciclovir. *Véanse* en la entrada de aciclovir sus parámetros de biotransformación y eliminación general. [b]Biodisponibilidad del aciclovir con base en el *AUC* del aciclovir después de administración de aciclovir IV, y una dosis de 1 g de valaciclovir por vía oral. [c]La recuperación urinaria del aciclovir depende de la dosis (76 y 44% después de dosis por vía oral de 100 y 1 000 mg de valaciclovir, y 87% luego de administración de aciclovir IV). [d]*CL/F* reducida, nefropatía en etapa terminal (fármaco depurado por medio de hemodiálisis). [e]Después de una dosis única de 1 g de valaciclovir por vía oral.

Referencias: Perry, C.M., and Faulds, D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs*, **1996,** *52*:754-772. Soul-Lawton, J., Seaber, E., *et al.* Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995,** *39*:2759-2764. Weller, S., Blum, M.R., *et al.* Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1993,** *54*:595-605.

VALGANCICLOVIR[a] (cap. 49)							
G (V): 61 ± 9[b] ↑Alimentos	—	—	—	—	V (V): 0.5 ± 0.2 G (V): 3.7 ± 0.6 ↑RD[c]	V (V): 0.5 ± 0.3[d] G (V): 1-3[e]	V (V): 0.20 ± 0.07 µg/ml[d] G (V): 5.6 ± 1.5 µg/ml[e]

[a]Valganciclovir (V) es un profármaco éster de ganciclovir (G). Se hidroliza rápidamente con una $t_{1/2}$ en plasma = 0.5 h. Se publican datos de G y V después de la administración oral de valganciclovir a pacientes varones y mujeres con virosis. *Véase* Ganciclovir en este apéndice para sus parámetros de biotransformación y eliminación generalizada. [b]Biodisponibilidad mayor y más predecible de G cuando se administra V con una comida alta en grasa. [c]La $t_{1/2}$ aparente de G aumenta en pacientes con deterioro renal. [d]Después de una dosis oral única de 360 mg de V administrada sin alimento. [e]Luego de una dosis oral de 900 mg administrada una vez al día con alimento hasta alcanzar estado estable.

Referencias: Cocohoba, J.M., and McNicholl, I.R. Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann. Pharmacother.*, **2002,** *36*:1075-1079. Jung, D., and Dorr, A. Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, **1999,** *39*:800-804. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** pp. 2895, 2971.

VALPROICO, ÁCIDO[a] (cap. 19)							
100 ± 10	1.8 ± 2.4	93 ± 1[b] ↓RD, Cirr, Emb, Anc, Neo, Quem, Alb	0.11 ± 0.02[c,d] ↑Niños ↔Cirr, Anc	0.22 ± 0.07 ↑Cirr, Neo ↔Anc, niños	14 ± 3[c,d] ↑Cirr, Neo ↓Niños ↔Anc	1-4[e]	34 ± 8 µg/ml[e]

[a]Metabolitos activos. [b]Dependiente de la dosis; valor mostrado para dosis de 250 y 500 mg/día. A 1 g/día, porcentaje unido = 90 ± 2. [c]Datos informados para dosis múltiple (500 mg/día). Valor para dosis única: 0.14 ± 0.04 ml · min^{-1} · kg^{-1}; $t_{1/2}$ = 9.8 ± 2.6 h. La depuración total es la misma a 100 mg/día, aunque la depuración de fármaco libre aumenta con dosis múltiple. [d]*CL* aumentada y $t_{1/2}$ disminuida por inducción de enzimas después de administración concomitante de otros antiepilépticos. [e]C_{prom} después de una dosis de 250 mg por vía oral (cápsula, DEPAKENE) administrada dos veces al día durante 15 días a varones adultos saludables. Se informa un margen terapéutico de 50 a 150 µg/ml. El $T_{máx}$ para tabletas con capa entérica (DEPAKOTE) es de 3 a 8 h, y de 7 a 14 h para tabletas de liberación prolongada (DEPAKOTE-ER).

Referencias: Dean, J.C. Valproate. In, *The Treatment of Epilepsy,* 2nd ed. (Wyllie, E., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, **1997,** pp. 824-832. Pollack, G.M., McHugh, W.B., Gengo, F.M., Ermer, J.C., and Shen, D.D. Accumulation and washout kinetics of valproic acid and its active metabolites. *J. Clin. Pharmacol.,* **1986,** *26*:668-676. Zaccara, G., Messori, A., and Moroni, F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid-1988. *Clin. Pharmacokinet.,* **1988,** *15*:367-389.

VALSARTÁN[a] (caps. 30, 32 y 33)

23 ± 7 ↓Alimentos	29.0 ± 5.8	95	0.49 ± 0.09 ↓Anc, LD[b] ↔RD	0.23 ± 0.09	9.4 ± 3.8 ↑Anc	2 (1.5-3)[c]	1.6 ± 0.6 µg/ml[c]

[a]Datos provenientes de varones adultos saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. El valsartán se depura de manera primaria por medio de excreción biliar. [b]*CL/F* reducida, deterioro hepático leve a moderado y obstrucción biliar. [c]Después de una dosis única de 80 mg por vía oral (cápsulas).

Referencias: Brookman, L.J., Rolan, P.E., *et al.* Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1997,** *62*:272-278. Flesch, G., Muller, P., and Lloyd, P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.,* **1997,** *52*:115-120. Muller, P., Flesch, G., de Gasparo, M., Gasparini, M., and Howald, H. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy, normotensive subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.,* **1997,** *52*:441-449. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 2015.

VANCOMICINA (cap. 46)

—[a]	79 ± 11	30 ± 11 ↔RD	$CL = 0.79\ CL_{cr} + 0.22$ ↓RD, Anc, Neo ↔Obes, CPBS ↑Quem	0.39 ± 0.06 ↓Obes ↔RD, CPBS	5.6 ± 1.8 ↑RD, Anc ↓Obes	—	18.5 (15-25) µg/ml[b]

[a]Se absorbe muy poco después de administración por vía oral, pero se utiliza mediante esta vía para tratar enterocolitis por *Clostridium difficile* y estafilocócica. [b]Después de administración de una dosis de 1 000 mg IV (administración lenta durante 1 h) dos veces al día, o una de 7.5 mg/kg IV (administrada con lentitud durante 1 h) cuatro veces al día a adultos con infecciones estafilocócicas o estreptocócicas. Las concentraciones de 37 a 152 µg/ml se han relacionado con ototoxicidad.

Referencia: Leader, W.G., Chandler, M.H., and Castiglia, M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin. Pharmacokinet.,* **1995**, *28*:327-342.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN (*ml · min*$^{-1}$ · *kg*$^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
VECURONIO[a] (cap. 9)							
—[b]	20	69	3.0-6.4[c] ↓LD	0.19-0.51[c]	0.6-2.8[c] ↑LD	—	130 ± 20 ng/ml[d]

[a]Se elimina principalmente por captación y metabolismo hepáticos y excreción biliar. [b]Sólo para administración IV. [c]Límites de datos medios de diferentes estudios. [d]La concentración en plasma se acompaña de una recuperación del 25% de la altura máxima de una sacudida muscular en pacientes con función renal normal; más alta (210 ng/ml) en enfermos con insuficiencia renal.

Referencias: Agoston, S., Vandenbrom, R.H., and Wierda, J.M. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1992,** *22*:94-115. Bencini, A.F., Scaf, A.H., *et al.* Disposition and urinary excretion of vecuronium bromide in anesthetized patients with normal renal function or renal failure. *Anesth. Analg.*, **1986,** *65*:245-251. Cameron, M., Donati, F., and Varin, F. In vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in different subpopulations of patients. *Anesth. Analg.*, **1995,** *81*:1019-1025.

VENLAFAXINA[a] (cap. 17)							
10-45	V: 4.6 ± 3.0 DV: 29 ± 7[b]	V: 27 ± 2 DV: 30 ± 12[b]	22 ± 10[c] ↔Anc, Fem ↓Cirr, RD	7.5 ± 3.7[c] ↔Anc, Fem, Cirr, RD	4.9 ± 2.4 10.3 ± 4.3[b] ↔Anc, Fem ↑Cirr, RD	V: 2.0 ± 0.4[d] DV: 2.8 ± 0.8[d]	V: 167 ± 55 ng/ml[d] DV: 397 ± 81 ng/ml[d]

[a]Mezcla racémica; la actividad antidepresiva reside en el enantiómero *l*-(−), y en su metabolito *O*-desmetilo equipotente (formación catalizada por CYP2D6: polimorfa). [b]Valores para *O*-desmetilvenlafaxina después de administración de venlafaxina. [c]*CL/F* y V_{ss}/F informados. [d]Datos medios para venlafaxina (V) y *O*-desmetilvenlafaxina (DV), después de una dosis por vía oral de 75 mg (tableta de liberación inmediata) administrada tres veces al día durante tres días a adultos saludables. El $T_{máx}$ para una presentación de liberación prolongada es de 5.5 (V) y 9 (DV) h.

Referencias: Klamerus, K.J., Maloney, K., *et al.* Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active *O*-desmethyl metabolite. *J. Clin. Pharmacol.*, **1992,** *32*:716-724. *Physicians' Desk Reference*, 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** p. 3237.

VERAPAMILO[a,b] (caps. 31, 32 y 34)							
Oral: 22 ± 8 SL: 35 ± 13 ↑Cirr ↔RD	<3	90 ± 2 ↑Cirr ↔RD, Fib aur, Anc	15 ± 6[c,d] ↑Cirr, Anc, Obes ↑, ↔Fib aur ↔RD, niños	5.0 ± 2.1 ↑Cirr ↑, ↔Fib aur ↔RD, Anc, Obes	4.0 ± 1.5[c] ↑Cirr, Anc, Obes ↑, ↔Fib aur ↔RD, niños	IR: 1.1[e] XR: 5.6-7.7[e]	IR: 272 ng/ml[e] XR: 118-165 ng/ml[e]

[a]Mezcla racémica; el enantiómero (−) es más activo. La biodisponibilidad del verapamilo (+) es 2.5 veces mayor que la del verapamilo (−) debido a una *CL* más baja (10 ± 2 en contraposición con 18 ± 3 ml · min^{-1} · kg^{-1}). La concentración relativa de los enantiómeros cambia en función de la vía de administración. [b]El metabolito activo, norverapamilo, es un vasodilatador, pero no tiene efecto directo sobre la frecuencia cardíaca o el intervalo P-R. A estado estable (administrado por vía oral), el *AUC* es equivalente al del fármaco original ($t_{1/2}$ = 9 ± 3 h). [c]La dosis múltiple causa decremento de más de dos veces de la *CL/F*, y prolongación de la semivida en algunos estudios, pero cambio nulo de esta última en otros. [d]El verapamilo es un sustrato para la CYP3A4, CYP2C9, y otras CYP. [e]Datos medios después de una tableta ordinaria de 120 mg por vía oral (*immediate release*, IR) administrada dos veces al día, o margen de datos después de una dosis de 240 mg por vía oral de liberación prolongada (*extended release*, XR), administrada una vez al día, ambas durante 7 a 10 días a adultos saludables. La EC_{50} para la prolongación del intervalo P-R luego de una dosis del racemato por vía oral es de 120 ± 20 ng/ml; el valor para la administración IV es de 40 ± 25 ng/ml. Después de administración por vía oral, las concentraciones de racemato por arriba de 100 ng/ml causan reducción de más de 25% de la frecuencia cardíaca en presencia de fibrilación auricular, prolongación de más de 10% del intervalo P-R, y aumento de más de 50% de la duración del ejercicio en pacientes con angina. Se encontró que una concentración de 120 ± 40 ng/ml (después de administración IV) termina taquicardias supraventriculares de reentrada.

Referencia: McTavish, D., and Sorkin, E.M. Verapamil. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs*, **1989,** *38*:19-76.

VINCRISTINA[a] (cap. 51)

—	10-20	Bajo	4.92 ± 3.01 L · h^{-1} · $(m^2)^{-1}$ ↓LD,[b] ↔niños	96.9 ± 55.7 L/m^2[c]	22.6 ± 16.7[c] ↑LD[b]	—	~250-425 nM[d]

[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos con cáncer. Se metaboliza mediante la CYP3A, y se excreta sin cambios hacia la bilis (sustrato para glucoproteína P). [b]*CL* reducida, hepatopatía colestásica. [c]Semivida y V_γ para el compartimiento profundo. También se informa $t_{1/2}$ más prolongada (aproximadamente 85 ± 69 h). [d]Después de una dosis IV rápida de 2 mg.

Referencias: Gelmon, K.A., Tolcher, A., *et al.* Phase I study of liposomal vincristine. *J. Clin. Oncol.*, **1999,** *17*:697-705. Rahmani, R., and Zhou, X.J. Pharmacokinetics and metabolism of vinca alkaloids. *Cancer Surv.*, **1993,** *17*:269-281. Sethi, V.S., Jackson, D.V., *et al.* Pharmacokinetics of vincristine sulfate in adult cancer patients. *Cancer Res.*, **1981,** *41*:3551-3555. Sethi, V.S., and Kimball, J.C. Pharmacokinetics of vincristine sulfate in children. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1981,** *6*:111-115. van den Berg, H.W., Desai, Z.R., *et al.* The pharmacokinetics of vincristine in man: reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1982,** *8*:215-219.

VINORELBINA (cap. 51)

27 ± 12[a]	11	87 (80-91)	21 ± 7 ↓LD	76 ± 41[b]	42 ± 21[b]	1.5 ± 1.0[c]	114 ± 43 ng/ml[c] 1 130 ± 636 ng/ml[d]

[a]Para cápsulas de gelatina llenas con líquido. [b]La cinética de eliminación de la vinorelbina sigue un modelo de tres compartimientos con distribución extensa en los tejidos. Se publicaron valores para la fase terminal de eliminación. [c]Después de dosis oral única de 100 mg/m^2 (cápsula de gel). [d]Luego de venoclisis única de 30 mg/m^2 durante 15 min.

Referencia: Leveque, D., and Jehl, F. Clinical pharmacokinetics of vinorelbine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1996,** *31*:184-197.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
VORICONAZOL[a] (cap. 48)							
96 ↓Alimentos	<2	58	3.8[b] ↓LD[c]	1.6[b]	6.7[b]	PO: 1.1[d] ↑Alimentos	PO: 2 356 ng/ml[d] ↓Alimentos IV: 3 621 ng/ml[e]
[a]Se metaboliza principalmente en un N-óxido inactivo por CYP2C19 (mayor), CYP3A4 y CYP2C9. [b]La eliminación depende de la dosis y el tiempo. Se publicaron parámetros farmacocinéticos determinados en estado estable. Medias de *CL* reducida (64%), V_{ss} reducido (32%) y $t_{1/2}$ aumentada (16%) con 12 días de administración IV diaria de 3 mg/kg dos veces al día. Asimismo, disminuyó *CL* 41% cuando se aumentó la dosis de 200 a 300 mg dos veces al día. [c]*CL* reducida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. [d]Después de una dosis oral de 3 mg/kg administrada dos veces al día por 12 días. [e]Luego de una venoclisis de 3 mg/kg durante 1 h dos veces al día por 12 días.							*Referencias*: Boucher, H.W., Groll, A.H., Chiou, C.C., and Walsh, T.J. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs,* **2004,** *64*:1997-2020. Purkins, L., Wood, N., Greenhalgh, K., Allen, M.J., and Oliver, S.D. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br. J. Clin. Pharmacol.,* **2003,** *56*(suppl):10-16. Purkins, L., Wood, N. *et al.* The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole-a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br. J. Clin. Pharmacol.,* **2003,** *56*(suppl):2-9.
WARFARINA[a] (cap. 54)							
93 ± 8	<2	99 ± 1[b] ↓RD	0.045 ± 0.024[c,d,e] ↔Anc, AVH, CF	0.14 ± 0.06[b,d] ↔Anc, AVH	37 ± 15[f] ↔Anc, AVH	<4[g]	*R*: 0.9 ± 0.4 μg/ml[g] *S*: 0.5 ± 0.2 μg/ml[g]
[a]Los valores son para la warfarina racémica; el enantiómero *S*-(−) es tres a cinco veces más potente que el enantiómero *R*-(+). [b]No hay diferencia entre los enantiómeros en la unión a proteína plasmática o el $V_{área}$. [c]La depuración del enantiómero *R* es de alrededor de 70% de la del antípoda (0.043 en contraposición con 0.059 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$). [d]Los padecimientos que dan pie a decremento de la unión (p. ej., uremia) probablemente aumentan la *CL* y el *V*. [e]El enantiómero *S* se depura desde el punto de vista metabólico por medio de la CYP2C9 (polimorfa). [f]La semivida del enantiómero *R* es más prolongada que la del enantiómero *S* (43 ± 14 en contraposición con 32 ± 12 h). [g]Concentraciones medias de estado estable, a las 12 h después de una dosis, de enantiómeros de warfarina luego de una dosis diaria por vía oral de 6.1 ± 2.3 mg de warfarina racémica, administrada a pacientes con tratamiento anticoagulante estabilizado (uno a cinco meses).							*Referencia*: Chan, E., McLachlan, A.J., *et al.* Disposition of warfarin enantiomers and metabolites in patients during multiple dosing with rac-warfarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.,* **1994,** *37*:563-569.
ZALEPLÓN[a] (cap. 16)							
31 ± 10[b]	<1	60 ± 15	15.7 ± 3.3 ↔Anc, ↓Cirr[c]	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.1 ↑Cirr	1.1 ± 0.2[e] ↑Alimentos[d]	26 ± 4.4 ng/ml[e] ↓Alimentos[d]
[a]Datos provenientes de varones y mujeres adultos saludables. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. [b]El zaleplón se absorbe bien pero sufre extenso metabolismo de primer paso, de manera primaria por oxidasa de aldehído y mediante la CYP3A. [c]*CL/F* reducida, cirrosis hepática compensada y descompensada. [d]Comida con alto contenido de grasa y de calorías. [e]Después de una dosis única de 10 mg por vía oral.							*Referencias*: Greenblatt, D.J., Harmatz, J.S., *et al.* Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin. Pharmacol. Ther.,* **1998,** *64*:553-561. *Physicians' Desk Reference,* 54th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, **2000,** pp. 3319-3320. Rosen, A.S., Fournie, P., Darwish, M., Danjou, P., and Troy, S.M. Zaleplon pharmacokinetics and absolute bioavailability. *Biopharm. Drug Dispos.,* **1999,** *20*:171-175.

ZIDOVUDINA (cap. 50)

63 ± 10 ↑Neo	18 ± 5	<25	26 ± 6[a] ↓RD,[b] Neo, Cirr[b] ↔Niños	1.4 ± 0.4 ↓RD,[b] Cirr[b] ↔Niños	1.1 ± 0.2 ↔RD ↑Neo, Cirr	0.5-1[c]	IV: 2.6 µg/ml[c] Oral: 1.6 µg/ml[c]

[a]La formación de 5-*O*-glucurónido es la principal vía de eliminación (68%). [b]Se informa un cambio de la *CL/F* y del $V_{área}/F$. [c]Después de una dosis de 5 mg/kg IV u oral, administrada cada 4 h hasta alcanzar el estado estable.

Referencias: Blum, M.R., Liao, S.H., Good, S.S., and de Miranda, P. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine in humans. *Am. J. Med.*, **1988,** *85*:189-194. Morse, G.D., Shelton, M.J., and O'Donnell, A.M. Comparative pharmacokinetics of antiviral nucleoside analogues. *Clin. Pharmacokinet.*, **1993,** *24*:101-123.

ZIPRASIDONA[a] (cap. 18)

PO: 59 ↑Alimentos IM: 100	<1[b]	99.9 ± 0.08	11.7	2.3	2.9[c]	PO: 4 ± 1[d] IM: 0.7[e]	PO: 68 ± 20 ng/ml[d] IM: 156 ng/ml[e]

[a]Aproximadamente un tercio de la dosis es oxidada por CYP3A4 y el resto sufre reducción. [b]Recuperación después de la administración oral. [c]Una $t_{1/2}$ más prolongada después de la dosis oral tiene un ritmo limitado por la absorción; el alimento disminuye la $t_{1/2}$ aparente. En la edad avanzada, la $t_{1/2}$ es ligeramente más prolongada. [d]Después de una dosis oral de 20 mg administrada dos veces al día por ocho días. [e]Luego de la dosis única de 10 mg IM.

Referencias: Gunasekara, N.S., Spencer, C.M., and Keating, G.M. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*, **2002,** *62*:1217-1251. Miceli, J.J., Wilner, K.D., *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2000,** *49*(suppl):5S-13S. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** p. 2598. Wilner, K.D., Tensfeldt, T.G., *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2000,** *49*(suppl): 15S-20S.

ZOLPIDEM (cap. 16)

72 ± 7	<1	92 ↓RD, Cirr	4.5 ± 0.7[a] ↔RD ↓Cirr, Anc ↑Niños	0.68 ± 0.06 ↑RD	1.9 ± 0.2 ↑Anc, Cirr ↔RD, ↓Niños	1.0-2.6[b] ↑Alimentos	76-139 ng/ml[b] ↓Alimentos

[a]Se depura desde el punto de vista metabólico de manera predominante por medio de la CYP3A4. [b]Después de una dosis única de 10 mg por vía oral administrada a adultos jóvenes. No hay acumulación del fármaco con administración una vez al día.

Referencias: Greenblatt, D.J., Harmatz, J.S., *et al.* Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1998,** *64*:553-561. Patat, A., Trocherie, S., *et al.* EEG profile of intravenous zolpidem in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1994,** *114*:138-146. Salva, P., and Costa, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **1995,** *29*:142-153.

Cuadro A-II-1 *Datos farmacocinéticos (continuación)*

DISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIDO EN EL PLASMA (%)	DEPURACIÓN ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VOL. DIST. (*L/kg*)	SEMIVIDA (*horas*)	TIEMPO MÁXIMO (*horas*)	CONCENTRACIONES MÁXIMAS
ZONISAMIDA[a] (cap. 19)							
—[b]	29-48[c]	38-40[d]	0.13[e]	1.2-1.8[f]	63 ± 14	1.8 ± 0.4[g]	28 ± 4 μg/ml[g]

[a]Las principales vías de metabolismo incluyen segmentación reductiva del anillo isoxazol (CYP3A4) y *N*-acetilación. [b]Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; posible recuperación en la orina después de una dosis oral. [c]Recuperación después de una dosis oral. [d]Se concentra en eritrocitos hasta ocho veces. [e]*CL/F* en estado estable publicada para dosis diaria única de 400 mg. El *AUC* aumenta de manera desproporcionada cuando se incrementa la dosis de 400 a 800 mg. [f]*V/F* para dosis única informada; disminuye a medida que aumenta la dosis de 200 a 800 mg. [g]Después de una dosis oral de 400 mg administrada una vez al día hasta alcanzar estado estable en adultos saludables.

Referencias: Kochak, G.M., Page, J.G., Buchanan, R.A., Peters, R., and Padgett, C.S. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J. Clin. Pharmacol.*, **1998,** *38*:166-171. Peters, D.H., and Sorkin, E.M. Zonisamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. *Drugs*, **1993,** *45*:760-787. *Physicians' Desk Reference*, 58th ed. Medical Economics Co., Montvale, **2004,** p. 1232.

Clave: A menos que se indique de otro modo mediante un pie de cuadro específico, los datos se presentan para la población bajo estudio como un valor medio ± 1 desviación estándar, una media y límite (más bajo al más alto entre paréntesis) de los valores, un límite de los valores más bajos a más altos, o un valor medio único. ADH, deshidrogenasa de alcohol *(alcohol dehydrogenase);* Alb, hipoalbuminemia; Anc, ancianos; AVH, hepatitis vírica aguda *(acute viral hepatitis);* $C_{máx}$, concentración máxima; CAD, arteriopatía coronaria *(coronary artery disease);* Celíac, enfermedad celíaca; CF, fibrosis quística *(cystic fibrosis);* CHF, insuficiencia cardíaca congestiva *(congestive heart failure);* Cirr, cirrosis hepática; COPD, neumopatía obstructiva crónica *(chronic obstructive pulmonary disease);* CP, cardiopatía de origen pulmonar *(cor pulmonale);* CPBS, cirugía de derivación cardiopulmonar *(cardiopulmonary bypass surgery);* CRI, insuficiencia respiratoria crónica *(chronic respiratory insufficiency);* Crohn, enfermedad de Crohn; Cush, síndrome de Cushing; CYP, citocromo P450 *(cytochrome P450);* Emb, embarazadas; Fem, mujeres *(female);* Fib aur, fibrilación auricular; Hep, hepatitis; HL, hiperlipoproteinemia; HTh, hipertiroidismo *(hyperthyroid);* IM, por vía intramuscular; Inflam, inflamación; IV, por vía intravenosa; LD, enfermedad hepática *(liver disease);* LTh, hipotiroidismo *(hypothyroid);* MAO, monoaminooxidasa; MI, infarto de miocardio *(myocardial infarction);* NAT, *N*-acetiltransferasa; Neo, neonatos (recién nacidos); Neu, neumonía; NIDDM, diabetes no dependiente de insulina *(non-insulin-dependent diabetes mellitus);* NS, síndrome nefrótico *(nephrotic syndrome);* Obes, pacientes obesos; PO, por vía oral; Prem, prematuros; Quem, pacientes con quemaduras; RA, artritis reumatoide *(rheumatoid arthritis);* RD, enfermedad renal *(renal disease)* (incluso uremia); SC, por vía subcutánea; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; ST, sulfotransferasa; $T_{máx}$, tiempo máximo; Tab, tabaquismo; Taq, taquicardia ventricular; UGT, glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina (*uridine diphosphate,* UDP); Úlcer, pacientes con úlcera; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Otras abreviaturas se definen en la sección de texto de este apéndice, así como en las notas al pie de cada medicamento.

Nota: los números de página seguidos por las letras *f* o *c* señalan las figuras o los cuadros, respectivamente. Los nombres comerciales de los fármacos están en letras mayúsculas. Si se desea información más completa consúltense los nombres comunes o genéricos que aparecen entre paréntesis después de las marcas comerciales.

A, fibras, locales, anestésicos, sensibilidad, 373-374, 374*c*
Abacavir, 1276*c*, 1289-1290
  antivírica, actividad, 1289
  farmacocinética, 1280, 1282*c*, 1289-1290
  farmacogenética, 106*c*, 110
  fosforilación, 1283*f*, 1289
  químicas, propiedades, 1280, 1281*f*, 1289
  VIH, infección, 1289-1290
Abarrelix, presentaciones, 1502*c*
  próstata, cáncer, 1388, 1504, 1582
  químicas, propiedades, 1502*c*
ABC, transportadores. *Véase* ATP, liga, pliegue, transportadores.
ABCD (anfotericina B), 1226-1227
Abciximab, 1483
  angina, 841
  miocardio, isquemia, 824
Abdominal, cirugía, profilaxia con antibióticos, 1106*c*
ABELCET (anfotericina B), 1227
Abetalipoproteinemia, 946
ABILIFY (aripiprazol), 464*c*
ABLC (anfotericina B), 1227
Abortifacientes, 665
Aborto, antibióticos, profilaxia, 1107*c*
  mifepristona, 666, 1563
  prostaglandinas, 665
Absorción, 2*f*, 3-7. *Véanse agentes específicos*.
  administración, vía, 4-7, 4*c*
  magnitud y rapidez, 17-18
  transportadores, 41, 42*f*, 57
Abstinencia, síndrome, 611-612. *Véanse también agentes específicos*.
Abuso, 607-626. *Véanse también* Dependencia; fármacos y drogas específicos.
  definición, 607
ABVD, régimen, 1351, 1362
Acamprosato, alcoholismo, 604, 614
Acanthamoeba, ojos, infección, 1718-1719
Acantosis nigricans, niacina, 956
Acarbosa, 1640
  diabetes mellitus, 1640
  prediabéticos, cuadros, 1641
Acatisia, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 292, 479
  antipsicóticos, 467, 469, 478*c*, 479
  propranolol, 277, 278, 479
Acción, potencial, 147
    corazón, 899-904
      células, diferencias, 901, 902*f*
      inicio, 900-901, 901*f*
      terapéutico, blanco, 908-909, 913-914
    neurotransmisión, 147-149, 148*f*
ACCOLATE (zafirlukast), 722
ACCUPRIL (quinaprilo), 803-804
ACCUTANE (isotretinoína), 1685
ACE. *Véase* Angiotensina(s), convertidora, enzima (ACE).
  inhibidores. *Véase* Angiotensina(s), convertidora, enzima (ACE), inhibidores.
Acebutolol, 284-285
  antiarrítmico, agente, 915
  farmacocinética, 274*c*, 285
  farmacológicas, propiedades, 274*c*
  membrana, estabilización, efectos, 272, 284
  químicas, propiedades, 273*f*
  receptores, selectividad, 272, 278
Acenocumarol, 1480
  químicas, propiedades, 1475, 1476*f*
ACEON (perindoprilo), 804
Acetaldehído, en cirrosis alcohólica, 597
Acetaminofén, 671, 693-695
  acción, mecanismo, 673, 681, 693
  anestesia, complemento, 361
  antiinflamatoria, actividad, escasa, 682, 694
  aspirina, comparación, 675*c*, 693
  clasificación, 675*c*
  farmacocinética, 675*c*, 693, 1794*c*
  farmacológicas, propiedades, 693
  gastrointestinales, vías, efectos, 681, 693
  hipersensibilidad, 685
  metabolismo, 82, 693, 1741, 1741*f*
  opioides, 579-581
  sobredosificación, tratamiento, 694-695
  tóxicos, efectos, 694, 1741, 1741*f*
    alcohólica, cirrosis, 597
    S-transferasa, glutatión, 83
Acetanilida, 693
Acetazolamida, 743-747
  absorción y eliminación, 745*c*, 746
  adversos, efectos, 746
  convulsiones/epilepsia, 521, 746
  extrarrenales, efectos, 746
  familiar, periódica, parálisis, 747
  glaucoma, 1723
  litio, 486-487
  montaña, mal, 746-747
  químicas, propiedades, 743, 745*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 746-747
N-Acetil-*p*-benzoquinona (NAPQ1), 83
N-Acetil, procainamida, 912*c*, 926-927
Acetilación, fármacos, metabolismo, 73, 77*c*, 85-86
N-Acetilación, 85-86, 87*c*
N-OH-2-Acetilaminofluoreno, metabolismo, 82
N-Acetilcisteína (NAC), acetaminofén, sobredosis, 694-695
  nitrato, tolerancia, 881
Acetilcoenzima A, acetilcolina, síntesis, 150
  etanol, metabolismo, 592*f*, 593
Acetilcolina, 183-186
  acción, 202-203, 203*f*
  acumulación, anticolinesterásicos, agentes, 201. *Véase también* Anticolinesterásicos, agentes.
  almacenamiento, 150-151, 151*f*
  Alzheimer, enfermedad, 539
  antagonismo, 186
  antipsicóticos, 474
  atropina, 183, 186, 186*c*, 191, 1751
  cardíaca, frecuencia, 904
  cardiovasculares, efectos, 184-185
  destrucción o desaparición, 149
    interferencia, 174-175
  estómago, ácido, secreción, 967-968, 968*f*
  estructura, 187*f*
  extraneuronal, 153
  farmacológicas, propiedades, 184-186, 186*c*
  ganglionar, neurotransmisión, 230, 230*f*
  gastrointestinales, efectos, 185
    vías, motilidad, 983-985
  glucagon, secreción, 1642
  histamínico, H_1, receptor, antagonistas, 637
  historia, 629
  inhibición/inactivación, 152, 201-203, 203*f*
  liberación, 151-152, 151*f*
  negativo, dromotrópico, efecto, 184
    inotrópico, efecto, 184-185
  neuromuscular, bloqueo, agentes, 222-224
  neurotransmisor, 138-139, 140*f*-141*f*, 146, 150-157, 151*f*, 323*c*, 327, 332-333
    cotransmisores, 174-176
    farmacológicas, acciones, 170, 173, 174
    sitios, diversos, características, 152-153
  noradrenalina, 153
  oftalmología, uso, 1720*c*, 1724
  opioides, 561
  receptor(es), 151*f*, 153-155, 158, 323c. *Véanse también* Muscarínico(s), receptor(es); Nicotínico(s), colinérgico(s), receptor(es).
  sinergia, 186
  síntesis, 150, 151*f*
    terapéutico, blanco, 172*c*-173*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 188
  transportador, bloqueador, 323*c*
  transporte, 150, 151*f*
  urinarias, vías, efectos, 185
  vasopresina, 775

Acetilcolinesterasa (AChE), 149, 151*f*, 152, 183
estructura, 202-203, 202*f*
inhibición, 152, 173, 201. *Véase también* Anticolinesterásicos, agentes.
reactivadores, 210-211, 211*f*
Acetilglicerileterfosforilcolina (AGEPC), 666
Acetilsalicílico, ácido, 673. *Véase también* Aspirina.
farmacocinética, 1794*c*
N-Acetiltransferasas (NAT), 73, 78*f*, 85-86
polimorfismo, 85, 105*c*
rápida, lenta, comparación, 85
Acetohexamida, 1635, 1636
absorción, biotransformación y excreción, 1636
químicas, propiedades, 1634, 1635*c*
Acetorfán, diarrea, 997
Aciclovir, 1247-1250
absorción, distribución y eliminación, 1247
acción, mecanismo, 1247, 1248*f*
adversos, efectos, 1247-1249
antivírico(s), espectro, 1247
prototipos, 1246
Bell, parálisis, 1250
CMV, infección, 1250
farmacocinética, 1794*c*
medicamentosas, interacciones, 1249
mofetilo de micofenolato, 1247, 1414-1415
mononucleosis, 1250
nefrotoxicidad, 1249
oftálmicas, aplicaciones, 1249, 1717*c*, 1718
químicas, propiedades, 1247
resistencia, 1247
simple, herpes, virus, 1247, 1249, 1717*c*
terapéuticos, usos, 1249-1250, 1691
varicela-zoster, virus, 1249-1250
Acidificación, orina, 1649
Acidopéptica(s), enfermedad(es), 967. *Véanse también* Gastroesofágico, reflujo, enfermedad (GERD); Péptica, ulceropatía.
medicamentos, acción, mecanismos, 968*f*
terapéuticas, estrategias, 976-980
Acidosis, metabólica, carbónica, inhibidores de anhidrasa, 746
mineralocorticoides, receptor, antagonistas, 762
respiratoria, benzodiazepinas, 407
carbónica, inhibidores de anhidrasa, 746
salicilatos, renal, compensatoria, 688, 691-692
Acilcoenzima A, colesterol, aciltransferasa (ACAT), 934
Acinetobacter, infección, colistina, 1193
ACIPHEX (rabeprazol), 969
Acitretina, 1683, 1686, 1731
piel, cáncer, prevención, 1686-1687
Aclorhidria, terapia antimicrobiana, 1102
ACLOVATE (alclometasona, dipropionato), 1602*c*, 1682*c*
Acné, antibióticos, 1689-1690
azelaico, ácido, 1690, 1701
clindamicina, 1189, 1690
hormonales, anticonceptivos, 1566
isotretinoína, 1685-1686
orales, anticonceptivos, 1567
tazaroteno, 1685
tetraciclinas, 1178, 1690
tretinoína, 1684
Acomodación, agentes anticolinesterásicos, esotropia, 212
Acridanos, 462
Acrivastina, acción, duración, 638*c*
dosis, 638*c*
preparados, 638*c*
Acromegalia, 1496-1498
tratamiento, 1496-1498, 1644
ACTH. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona (ACTH).
ACTHREL (corticorrelina), 1593
ACTICIN (permetrina), 1692
ACTIGALL (ursodesoxicólico, ácido), 1701
ACTIMMUNE (interferón γ), 1212, 1422
ACTINEX (masoprocol), 1703
Actínica, queratosis, fotodinámica, terapia, 1688
imiquimod, 1696
masoprocol, 1703
solares, pantallas, prevención y empleo, 1700-1701
Actinomicina(s), 1357
D. *Véase* Dactinomicina.
Actinomicosis, penicilina G, 1137
tetraciclinas, 1177
Actinoplanes teichomyetius, 1196
ACTIQ (fentanilo), 571-572
Activa(o), inmunización, 1423
transporte, 3, 45*f*, 46-47, 740
primario, 45*f*, 46
secundario, 45*f*, 46-47, 740
Activado, parcial, tromboplastina, tiempo (aPTT), 1469-1470
heparina, terapia, 1472-1473
lepirudina, terapia, 1475
vegetal, carbón, 1748-1749
mercurio, intoxicación, 1762
salicilatos, intoxicación, 693
ACTONEL (risedronato), 1668
ACTOS (pioglitazona), 1640
Acuaporina, estructura, 777, 778*f*
Acuaporina 1, 777
Acuaporina 2, 777, 777*f*
mutaciones, diabetes insípida, 783-784
Acuaporina 4, 774, 777
Acuarética, 787
Acúfenos, quinina, 1039
salicilatos, 690-692
ACULAR (cetorolac), 1725
Acuminados, condilomas, antivíricos, agentes, 1691
imiquimod, 1267, 1696
Acuoso, humor, 1709, 1710*f*-1711*f*, 1711
ADALAT (nifedipina), 834*c*
Adalimimab, 1419
farmacocinética, 1795*c*
Adapaleno, 1683-1685
ADAPIN (doxepina), 433*c*
Adaptativa, inmunidad, 1405
ADDERAL XR (anfetamina), 263
Addison, enfermedad de, 1599, 1605
Adefovir, 1260-1261
acción, mecanismo, 1260
hepatitis B, 1260-1261
resistencia, 1260
terapéuticos, usos, 1261
Adenililciclasa, adrenérgico β_2, receptor, agonistas, 720
cíclico, AMP, síntesis, 29-30
etanol, intoxicación, 600
opioides, tolerancia, 555
vasopresina, receptores, 776-777, 777*f*
Adenina, 1339
ADENOCARD (adenosina), 917
Adenomas, prolactinógenos, 1500
S-Adenosilmetionina, alcohólica, hepatopatía, 597
Adenosina, A_1, receptor, antagonista, diurético, 766
adversos, efectos, 917-920
antiarrítmico, agente, 917-920
acción, mecanismo, 908
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
benzodiazepinas, 406-407
desaminasa (ADA), pentostatina, 1349
difosfato (ADP), tromboxano A_2, 660
dosis, 918*c*
farmacocinética, 918*c*, 920
farmacológicos, efectos, 917
medicamentosas, interacciones, 920
neurotransmisor, 146, 176, 335-336
químicas, propiedades, 917
receptor(es), 149, 176, 335
teofilina, 728
renina, secreción, 791
trifosfato (ATP), cardíacos, glucósidos, 886-887, 887*f*
gastrointestinales, vías, motilidad, 984
hidrólisis y transporte, 46, 58, 740
insulina, secreción, 1616
neurotransmisor, 138, 141, 146, 174-176
noradrenalina, liberación, 163-164
pliegue de unión, transportadores. *Véase* ATP, liga, pliegue, transportadores.
Adenovirus y ribavirina, 1266
Adherencia, moléculas, inflamación, 671-672
Adicción, 563, 607-626
Adipocitos, autónomo, sistema nervioso, regulación, 114*c*
Administración, fármacos, 4-7, 4*c*
Adquirida, síndrome de inmunodeficiencia (SIDA). *Véase también* Humana, inmunodeficiencia, virus (VIH), infección.
anemia, eritropoyetina, terapia, 1438
antimicrobianos, profilaxia, 1105
terapia, 1101
CMV, infección, 1254-1255
consunción, megestrol, acetato, 1561
testosterona, 1581
criptococosis, 1230
criptosporidiosis, 1051
Cyclospora cayetanensis, 1053
HAART, 1051

hipercaliemia, 759
Isospora belli, 1053
leishmaniosis, 1052
micobacterias, infecciones, macrólidos, 1185-1186
Mycobacterium avium, complejo, 1185-1186, 1216-1217
neutropenia, tratamiento, 1440
Pneumocystis, infección, pentamidina, 10165-1066
simple, herpes, virus, 1249
sulfonamidas, hipersensibilidad, 1116
suramina, uso, 1069
toxoplasmosis, 1051
trimetoprim-sulfametoxazol, hipersensibilidad, 1119
tuberculosis, 1215
profilaxia, 1216
Adrenalina. *Véase* Epinefrina.
Adrenérgica(s), β, cinasa, receptor (βARK), opioides, receptores, 555
fibras, 138-139, 140*f*
transmisión, 158-171
farmacológicas, intervenciones, 170, 173, 174, 171*c*-172*c*
Adrenérgico(s), receptor(es), 164-171. *Véanse también* Adrenérgico(s) α, receptor(es); Adrenérgico(s) β, receptor(es).
características, 166*c*
clasificación, 164-167, 166*c*-168*c*
efectores, sistemas, 167*c*
estructura, 167, 238*f*
farmacológicas, acciones, 170-174, 171*c*-172*c*
función, moleculares, bases, 167
G, proteína, acoplamiento, 167, 167*c*
localización, 169
Adrenérgico(s) α, receptor(es), 164-166, 166*c*, 168-169, 237, 238*f*, 324*c*, 333
agonista(s), 164-165, 166*c*, 167, 174, 237-239, 254-262, 281*c*-282*c*, 324*c*. *Véanse también agentes específicos*.
adversos, efectos, 280*c*-281*c*
α_1, 174, 254-255, 280*c*-281*c*
choque, 254, 261, 262
α_2, 174, 255-257, 281
adversos, efectos, 854-855
anestesia, complementos, 361
crecimiento, hormona, 1492
diarrea, 997
farmacológicos, efectos, 854
hipertensión, 255, 261, 262, 854-855
irritable, síndrome de colon, 999
precauciones, 854-855
terapéuticos, usos, 855
cardíacas, arritmias, 261-262
cardiopulmonar, reanimación, 261
glaucoma, 1723
locales, vasculares, efectos, 262
nasal, descongestión, 262
potencia, rangos, 164
químicas, propiedades, 239, 240*c*-241*c*
selectividad, 239
terapéuticos, usos, 240*c*-241*c*, 279*c*-280*c*
alérgicas, respuestas, 632
α_1, 33, 166, 333
antidepresores, 439-441, 440*c*, 443
antipsicóticos, 462-466, 470, 472*c*, 474
características, 166*c*
efectores, sistemas, 167*c*, 170
estructura, 167
α_{1A}, 33, 166, 168, 168*c*, 238*f*
α_{1B}, 33, 166, 168*c*, 238*f*
α_{1C}, 33
α_{1D}, 166, 168, 168*c*
α_2, 33, 168-169, 333
antidepresores, 439, 443
antipsicóticos, 462-466, 472*c*, 474
características, 166*c*
efectores, sistemas, 167*c*, 169
α_{2A}, 166, 168*c*, 169, 238*f*
funcional, 169
localización, 169
presinápticas, 163
α_{2B}, 166, 168*c*, 169-170, 238*f*
presinápticas, 163
α_{2C}, 166, 168c
α_{2D}, funciones, 169
antagonista(s), 174, 262-263, 282*c*, 324c. *Véanse también agentes específicos*.
adversas, reacciones, 265*c*, 282*c*
α_1, 174, 282*c*
adversos, efectos, 851-852
benigna, prostática, hiperplasia, 270-271
cardíaca, congestiva, insuficiencia, 874*c*
cardiovasculares, efectos, 264
dosis, primera, fenómeno, 852
farmacológicos, efectos, 264, 267, 851
hipertensión, 851-852
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 852
selectividad, 264, 265*c*
terapéuticas, aplicaciones, 852
α_2, 174
cardiovasculares, efectos, 264
farmacológicos, efectos, 267
selectividad, 264, 265*c*
α_{2B}, 174
α_{2C}, 174
administración, vías, 265*c*
cardiovasculares, efectos, 264
clasificación, 264, 264*f*
farmacológicas, propiedades, 264, 267, 282*c*
hemodinámicos, efectos, 265*c*
importantes, clínicamente, respuestas, 264
oftalmología, uso, 1721*c*
prototípicos, 265*c*
químicas, propiedades, 264, 265*c*, 266*f*
terapéuticas, aplicaciones, 265*c*, 282*c*
arterial, tensión, 243
autónomo, sistema, regulación/respuestas, 143*c*-145*c*
cornezuelo, alcaloides, interacción, 309*c*
farmacológicas, acciones, 170-174, 171*c*-172*c*
función, bases fisiológicas, 242-243
histamínico, H_3, receptor, antagonistas, 642
oculares, 1709*c*
subtipos, 33, 166, 168*c*, 169, 237, 238*f*
Adrenérgico(s) β, receptor(es), 167, 237, 238*f*, 324*c*, 333
agonista(s), 164-165, 166*c*, 174, 237-243, 250-255, 258-263, 280*c*-281*c*, 324c. *Véanse también agentes específicos*.
adversos, efectos, 279*c*-280*c*
alergias, 632
β_1, 174, 279*c*-280*c*
selectividad, 239
β_2, 174, 251-252, 280*c*
acción, larga, 720-721
adversos, efectos, 253-254
aerosol, 251-252
asma, 254, 720-721, 731
muerte, situación cercana, muerte, 254
COPD, 253, 732
corta, acción, 720
estructural, modificación, 251
farmacogenética, 731
glucocorticoides, 721
ipratropio, 730
selectividad, 239, 251
tolerancia, 254
toxicidad, 721
β_3, peso, disminución, 262-263
cardíaca(s), arritmias, 262
congestiva, insuficiencia, 263, 874*c*, 889-891, 891*f*-892*f*
desensibilización, 170
farmacológicas, acciones, 279*c*-280*c*
individual, sensibilidad, 126
inversa, 38
potencia, rangos, 163-164
químicas, propiedades, 239, 240*c*-241*c*
refractario, 170
terapéuticos, usos, 240*c*-241*c*, 249-250, 279*c*-280*c*
alérgicas, respuestas, 632
antagonista(s), 164, 166*c*, 174, 263, 271-277, 282*c*-283*c*, 324*c*, 838-839. *Véanse también agentes específicos*.
acatisia, 292, 479
adversos, efectos, 282*c*-283*c*, 286-288, 851, 915, 1723-1724
agente, selección, 292
ansiedad, 423, 454
asintomática, miocardio, isquemia, 823
β_1, 174, 283*c*, 284-285
selectividad, 263, 264*c*, 272
β_2, 174

Adrenérgico(s) β, receptor(es) (*cont.*)
cardíacas, arritmias, acción, mecanismo, 908, 914-915
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
cardiovasculares, enfermedades, 288-290
efectos, 272, 276*c*, 285, 838, 850
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 288-289, 874*c*, 881-884, 882*f*-883*f*
acción, mecanismo, 883-884
clínica, aplicación, 884
etanol, supresión, 290
farmacogenética, 106*c*
farmacológicos, efectos, 272-277, 282*c*-283*c*, 850
generación, primera, 282*c*-283*c*
segunda, 283*c*
tercera, 276*c*, 283*c*, 285-286
glaucoma, 212, 290, 1723
hipertensión, 275-277, 850-851
acción, mecanismo, sitio, 850
adrenérgico α_1, 852
diuréticos, 851
paradójica, hipertensora, respuesta, 851
precauciones, 851
hipertiroidismo, 1530, 1533-1534
hipoglucemiantes, efectos, 1633, 1634*c*
medicamentosas, interacciones, 288
adrenalina, 247
antidepresores, 449
indometacina, 695, 851
NSAID, 123, 851
membrana, estabilización, efectos, 273, 275
metabólicos, efectos, 276-277, 288
migraña, profilaxia, 290
miocardio, infarto, 288, 839, 883
oftalmología, uso, 7, 1721*c*
pánico, trastorno, 290
pecho, angina, 823-824
calcio, conductos, antagonistas, 837-839
contraindicaciones, 839
inestable, 838
nitratos, 839
calcio, conductos, antagonistas, 841
precauciones, 287-288
pulmones, efectos, 276, 287
químicas, propiedades, 272, 273*c*
renina, secreción, 793
sexual, función, 288
SNC, efectos, 288
sobredosificación, 288
subtipos, sin selectividad, 277-278, 282*c*-283*c*
supresión, 288-289, 612, 851, 915
terapéuticas, aplicaciones, 282*c*-283*c*, 288-292, 838-839, 851
vasodilatadoras, acciones, 275-277, 276*f*, 276*c*
antidepresores, 439-440
autónomo, sistema, regulación respuestas, 143*c*-144*c*
β_1, 33, 166*c*, 167, 168*c*, 238*f*
corazón, 245
localización, 169
renina, secreción, 791, 792*f*
β_2, 33, 166*c*, 167, 168*c*, 238*f*
corazón, 245
localización, 169
β_3, 33, 166*c*, 167, 168*c*, 238*f*
corazón, 245
polimorfismos, 165
cardíaca, conducción, 167
insuficiencia, 245, 872
corazón, 245
disfunción, 132*c*
efectores, acoplamiento, 324*c*
sistemas, 167*c*, 169
farmacológicas, acciones, 170-174, 171*c*-172*c*
función(es), 167, 168*c*
fisiológicas, bases, 239
G, proteína, acoplamiento, 167, 167*c*
localización, 168*c*
oculares, 1709*c*
polimorfismos, 106*c*, 108, 110, 125
subtipos, 33, 166, 168-169, 168*c*, 237, 238*f*
Adrenocorticotrópica, hormona (ACTH), 1489, 1490*c*, 1587-1593
absorción y biotransformación, 1593
acción, mecanismo, 1589-1591, 1590*f*
biocuantificaciones (ensayos), 1592, 1606
corta edad, niños, lactantes, convulsiones, 523
corticoterapia, comparación, 1592
diagnósticas, aplicaciones, 1592-1593
gota, 707
inflamatoria, enteropatía, 1014
negativa, retroalimentación, 1591-1592
opioides, 559
receptores, antagonistas, 577
precursores, 548, 550*f*
químicas, propiedades, 1588, 1588*f*
secreción, regulación de, 1591-1592, 1591*f*
síntesis, 1588, 1588*f*
sintéticos, derivados, 1587
suprarrenal(es), corteza, acciones, 1588-1589, 1589*f*
fuera, efectos, 1591
terapéuticas, aplicaciones, 1592-1593
tóxicos, efectos, 1593
vasopresina, 780, 1591-1592
Adrenoleucodistrofia, transportadores, 54*c*
Adrenorreceptores. *Véanse también* Adrenérgico(s), receptor(es); Adrenérgico(s) α, receptor(es); Adrenérgico(s) β, receptor(es).
ADRIAMYCIN (doxorrubicina), 1359
Aducina, polimorfismo, 106*c*
Adulto, diabetes, niños y jóvenes, ataque (MODY), 1616, 1620, 1620*c*
ADVAIR (salmeterol-fluticasona), 721
Adversas, reacciones, 127-128. *Véanse también agentes y reacciones específicas*.
cuántica, respuesta/concentración, curva, 128, 129*f*
espectro, 1741-1744, 1742*f*
fármacos, metabolismo, 88
idiosincrásica, 128, 133-134, 1743
incidencia, 1745-1746
intravenosa, administración, 129, 129*f*
mecanismos, basada, 128, 133
seriada, vigilancia, 128-129
transportadores, 42*f*, 43-45, 44*f*
vigilancia, clínico, participación, 135
mercado, distribución, después, 133-135
ADVICOR (lovastatina-niacina), 952
ADVIL (ibuprofén), 700
Aérea, embolia, oxigenoterapia, 393
AEROBID (flunisólido), 721
Aerosol, asma, aplicación, 718-719, 719*f*
AFCAPS, estudio, 941*c*
Afectividad, trastorno. *Véanse* Ánimo, trastornos; Bipolar, trastorno; Depresión; Manías.
Afinidad, receptores, 23, 34
African American Heart Failure Trial (A-HeFT), 881
Africana, tripanosomosis, 1051-1052
eflornitina, 1053-1055
melarsoprol, 1056-1057
nifurtimox/benzinidazol, 1052, 1061-1063
pentamidina, 1064-1065
rimantadina, 1257
suramina, 1051-1052, 1067-1070
Afridol, violeta, 1068
AFRIN (oximetazolina), 260
Afroestadounidense(s), ACE, inhibidores, 859, 879
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 851
calcio, conductos, antagonistas, 858
fetal, alcoholismo, síndrome, 602
glaucoma, 1722
hidralazina, 881
polimorfismos, 97
protones, bomba, inhibidores, 969-970
AFTATE (tonaftato), 1239
Agar-dilución, métodos, 1099-1100
AGENERASE (amprenavir), 1276*c*
Age-Related Eye Disease Study (AREDS), 1734
AGGRASTAT (tirofiban), 1484
Agitación, antidepresores, 433*c*-437*c*, 448
antipsicóticos, 483-484
psicóticos, trastornos, 461
Agitante, parálisis, 529. *Véase también* Parkinson, enfermedad.
Agonista(s), 23, 25-26, 25*f*, 174. *Véanse también tipos específicos*.
acciones, 31-32
cuantificación, 33-35, 35*f*
afinidad, 37
desensibilización, 31-32, 31*f*
efecto, magnitud, 35
eficacia, 35, 35*f*
inversa, 23, 25-26, 38
parciales, 23, 25, 25*f*
potencia, 35, 35*f*
Agranulocitosis, amodiaquina, 1041
antipsicóticos, 481
antitiroideos, 1528-1529
calcio, conductos, antagonistas, 837
cloranfenicol, 1181
colquicina, 708
primaquina, 1041

sulfonamidas, 1116
suramina, 1069
Agresión, serotonina (5-HT), 304
Agua, conductos, contienen, vesículas (WCV), 777, 777*f*
gastrointestinal, motilidad, 989
química, inactivación, 1749
Aguda(o), coronario, síndrome, 831
distonía, antipsicóticos, 478-479, 478*c*, 483
intermitente, porfiria, pirroles, mayor excreción, 1756*c*
linfocítica, leucemia (ALL), L-asparaginasa, 1363-1364
glucocorticoides, 1610
metotrexato, 1338
tenipósido, 1360-1361
mielocítica, leucemia (AML), cisplatino, 1333-1334
citarabina, 1344-1345
clorambucilo, 1328-1329
daunorrubicina, 1358
glucocorticoides, 1380-1381
interleucina 2, 1374
mercaptopurina, 1346-1348
mitoxantrona, 1357
ozogamicina gemtuzumab, 1379
promielocítica, leucemia (APL), arsénico, trióxido, 1366
diferenciación, 1365
holo-trans-retinoico, ácido, 1315
retinoides, 1365-1366
tubular, necrosis (ATN), osmóticos, diuréticos, 748
AK-CHLOR (cloranfenicol), 1716*c*
AK-CON (nafazolina), 1721*c*
AK-DILATE (fenilefrina), 1721*c*
AK-PENTOLATE (ciclopentolato), 1720*c*
AK-TRACIN (bacitracina zinc), 1716*c*
AKARPINE (pilocarpina), 1720*c*
AKBETA (levobunolol), 1721*c*
AKINETON (biperidina), 197
AKPRO (dipivefrina), 1720*c*
AKTOB (tobramicina), 1716*c*
ALAMAST (pemirolast), 1725
Alanina β, 331*f*
ALBALON (nafazolina), 1721*c*
Albendazol, 1078-1083
absorción, transformación y excreción, 1079-1080
anquilostomosis, 1075, 1079, 1081
antihelmíntica, acción, 1079
ascariosis, 1075, 1079, 1081
cisticercosis, 1077, 1079
edad, corta, niños, 1083
embarazo, 1075, 1082-1083
enterobiosis, 1076, 1081
equinococosis, 1077-1079, 1081
estrongiloidosis, 1076, 1079
farmacocinética, 1795*c*
Hymenolepis nana, infección, 1077
ivermectina, 1086-1087
linfática, filariosis, 1074, 1076, 1079, 1081
microsporidiosis, 1053
nemátodos, infecciones, 1074
oncocercosis, 1074
precauciones y contraindicaciones, 1081-1082
químicas, propiedades, 1075, 1075*c*, 1079
quística, hidatídica, enfermedad, 1079, 1081
teniosis, 1079, 1081
terapéuticas, aplicaciones, 1080-1081
tóxicos y adversos, efectos, 1081-1082
tricurosis, 1075, 1079, 1081
triquinosis, 1076
visceral, migratoria, larva, 1075
ALBENZA (albendazol), 1074
Albúmina, calcio, 1647
unión, 7-8
estrógeno, 1551
salicilatos, 690
sulfonamidas, 1113
tiroideas, hormonas, 1516
Albuminuria, suramina, 1069-1070
Albuterol, 252-253
acción, mecanismo de, 252, 720
asma, 253, 719-720
clínicas, aplicaciones, 240*c*
dosificadora, válvula, 719
farmacocinética, 1795*c*
ipratropio, 730
químicas, propiedades, 239, 240*c*
ALCAINE (proparacaína), 379
Alcalinización, orina, 1750
Alcaloide(s). *Véanse agentes específicos* (agentes muscarínicos; belladona; cornezuelo, ganglionares y neuromusculares).
Alcalosis, metabólica, carbónica, anhidrasa, inhibidores, 747
tiazídicos, diuréticos, 756
respiratoria, salicilatos, 688, 691
Alclometasona, dipropionato, 1602*c*, 1682*c*
Alcohol(es). *Véase* Etanol.
alifático, 336
no digerible, laxante, 992-993
Alcohólica, deshidrogenasa (ADH), 592-593, 592*f*, 601
Alcoholismo, 591, 594, 601, 612-613
acamprosato, 604, 614
antimicrobianos, toxicidad, 1102
desintoxicación, 613
disulfiram, 593, 603, 613
enfermedad, 601
farmacoterapia, 602-604, 613-614
fólico, ácido, deficiencia, 1460
genéticas, influencias, 601-602, 609
4-metilprazol, 593
naltrexona, 578, 602-603, 613-614
ondansetrón, 604
pirroles, excreción, mayor, 1756*c*
porcentaje y riesgo, 609*c*
topiramato, 604
Alcuronio, cloruro, 222
ALDACTONE (espironolactona), 1582
ALDARA (imiquimod), 1691
Aldehído, deshidrogenasa (ALDH), 592-593, 592*f*, 601, 603, 609
Aldesleucina, 1374, 570
Aldicarb, 204
ALDOMET (metildopa), 852-854
Aldosterona, 1587
acción, mecanismo, 1596
ACE, inhibidores, 805
agua, electrólitos, equilibrio, 1598, 1603
antagonistas, 759-762. *Véase también* Mineralocorticoide(s), receptor(es), antagonista(s).
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874*c*, 875-876
cardíaca, insuficiencia, 875-876, 875*c*
cardiovasculares, efectos, 1599
deficiencia, 1598
especificidad, receptor, mecanismo independiente, 1597, 1597*f*
estriada, fibra, músculo, 1599
exceso, 1598
heparina, 1474
inducidas, proteínas (AIP), 760-761
normales, circulantes, niveles, 1593, 1593*c*
químicas, propiedades, 1597*f*
secreción, 1588-1589, 1589*f*
diaria, normal, 1593, 1593*c*
sintasa, 1589
síntesis, 1590*f*
renina-angiotensina, sistema, 789
suprarrenales, liberación, angiotensina II, 797
tóxicos, efectos, 1603
Aleatorizados, clínicos, estudios, 117-119, 119*c*
Alefacept, 1698
acción, mecanismo, 1698, 1699*f*
psoriasis, 1698, 1699*f*
químicas, propiedades, 1698
Alemtuzumab, 1374, 1376
acción, mecanismo, 1376, 1377*c*
dosis, 1377*c*
inmunosupresión, 1419
químicas, propiedades, 1376
terapéuticas, aplicaciones, 1376
tóxicos, efectos, 1376, 1377*c*
venoclisis, reacción, tratamiento, 570
Alendronato, 1668
farmacocinética, 1796*c*
químicas, propiedades, 1667, 1667*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1668, 1670, 1671*f*
Alergia(s), 1743
adrenalina, 263, 640-641
adrenérgico α, receptor, agonistas, 262
antiasmáticos, 731
antimicrobianos, agentes, 1102
asma, 717, 718*f*
autacoides, 631-632
ciproheptadina, 314
glucocorticoides, 1608
histamina, 631-632
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 640-641
mediador, liberador, regulación, 632
omalizumab, 726
plaquetario, activante, factor, 668
químicas, sustancias, 1743
Alérgica, contacto, dermatitis, glucocorticoides, 1683
ALEVE (naproxén), 700
Alfacalcidol, 1664, 1664*f*
Alfaxalona, 407
ALFENTA (alfentanilo), 361
Alfentanilo, 569*f*, 571-572
anestesia, complemento, 361-362

Alfentanilo (*cont.*)
farmacocinética, 1796*c*
farmacológicas, propiedades, 571
intrarraquídeo, 582*c*
rigidez, 559, 571
Alfuzosina, 270
benigna, prostática, hiperplasia, 270-271
Algodoncillo. *Véase* Candidosis.
Aliesterasas, 209
Alifática, hidroxilación, 76*c*
Alifáticos, alcoholes, 336
Alilaminas, 1690. *Véanse también agentes específicos*.
Alimentación, trastorno, 453
Alimentario(s), suplemento(s), 133
vegetal, fibra, 990-992, 992*c*
ALINIA (nitazoxanida), 1050
Alitretinoína, 1683, 1685
terapéuticas, aplicaciones, 1685
vigilancia, efectos tóxicos, 1685
ALKERAN (melfalán), 1328
ALLEGRA (fexofenadina), 638*c*
ALOCRIL (nedocromilo sódico), 1725
Áloe (sábila), derivados, laxantes, 994
ALOMIDE (trometamina de lodoxamida), 1725
Alopecia, alquilantes, agentes, 1326
andrógena, tratamiento, 1702-1703
finasterida, 1583
vincristina, 1351
Alopregnanolona, 407
ALOPRIM (alopurinol), 709
Alopurinol, 708-709
adversos, efectos, 709
ampicilina, 1141-1142
benzbromarona, 711-712
colchicina, 709
contraindicaciones, 709
desensibilización, 709
farmacocinética, 709, 1796*c*
farmacológicas, propiedades, 708-709
gota, 708
medicamentosas, interacciones, 709
azatioprina, 1414
didanosina, 1286
mercaptopurina, 1016
químicas, propiedades, 708, 1346
terapéuticas, aplicaciones, 709
ALORA (estradiol), 1551
Alosetrón, farmacocinética, 1000
nueva aprobación, FDA, retiro, 999-1000
químicas, propiedades, 987*f*
Alostérico, antagonismo, 36*f*, 37
ALOXI (palonosetrón), 10001
ALPHAGAN (brimonidina), 256
Alprazolam, absorción, biotransformación y excreción, 408
abuso y dependencia, 614-615
ansiedad, 453-454
CYP, inhiben, agentes, interacción, 122
dosis, 410*c*
farmacocinética, 1796*c*
metabolismo, 408, 409*c*
náusea/vómitos, 1005
químicas, propiedades, 403*f*
semivida, 410*c*
terapéuticas, aplicaciones, 410*c*
Alprostadilo, impotencia, 665-666
persistente, arterioso, conducto, 666
Alquilados, andrógenos, 1578*f*, 1579
adversos, efectos, 1580
Alquilaminas, 640
acción, duración, 638*c*
adversos, efectos, 640
dosis, 638*c*
preparados, 638*c*
Alquilantes, agentes, 1322-1335. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 1322, 1322*f*-1323*f*
citotóxicas, acciones, 1324
clínica, farmacología, 1324
dermatología, empleo, 1694
estructura-actividad, relación, 1323
farmacológicas, acciones, 1324-1325
leucemogénesis, 1327
oncológica, quimioterapia, 1316*c*, 1321-1335
químicas, propiedades, 266*f*, 1322-1324
resistencia, 1325
teratogenia, 1327
tóxicos, efectos, 1325-1327, 1326*c*
mucosa, 1326
nervioso, sistema, 1326
ósea, médula, 1325
Alquilfosfocolinas (APC), antiprotozoarios, efectos, 1060-1061
Alquilglicerofosfocolinas (AGPC), antiprotozoarios, efectos, 1060
Alquilglicerofosfoetanolaminas (AGPE), antiprotozoarios, efectos, 1060
Alquilmercúricas, sales, 1759
Alquilsulfonato(s), 1317*c*, 1321-1322, 1330
ALREX (loteprednol), 1724
Alta densidad, lipoproteína (HDL), 935*c*, 939-940
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 277, 851
bajos, 933. *Véase también* Dislipidemia.
tratamiento, 947-948, 947*c*
CETP, inhibidores, 960
estatinas, 949
estrógeno, 940, 1548
etanol, 594-595
fíbrico, ácido, derivados, 958
HDL_2, 939
HDL_3, 939-940
Henle, asa, acción, diuréticos, 753
metabolismo, 939-940
niacina, 955-956
niveles, clasificación, 943, 943*c*
terapéuticos, objetivos e indicaciones, 944*c*
precursor, 939
progesterona, 1560
protector, efecto, 940
ALTACE (ramiprilo), 804
Altamente activos, antirretrovíricos (HAART), 1051
Alteplasa, 1481
farmacocinética, 1796*c*-1797*c*
Alternariosis, anfotericina B, 1228
ALTIMA (pemetrexed), 1336
Alto, techo, diuréticos, 749-753. *Véase también* Henle, asa, acción, diuréticos.
Altretamina, 1329
químicas, propiedades, 1324
Alturas, enfermedad (mal de montaña), acetazolamida, 746-747
grandes, hipoxia, 391
Alucinación(es), 430
apomorfina, 536
COMT, inhibidores, 536-537
dopamínico, receptor, agonistas, 535
levodopa, 534
psicodélicos, agentes, 624
Alucinógeno(s), 624
LSD, 311
percepción, persistentes, trastorno (HPPD), 625
Aluminio, contienen, antiácidos, 974*c*, 975
vitamina D, terapia, 1665
ALUPENT (metaproterenol), 252, 720
Alzheimer, enfermedad, 538-540
ambientales, desencadenantes, elementos, 528
amiloide β, 528, 538-539
anticolinesterásicos, agentes, 201, 204, 211-212, 214, 539
antipsicóticos, agentes, 430
colinérgica, hipótesis, 539
COX-2, inhibidores, 661
encefálica, corteza, 318
estrógeno, 1552-1553
fisiopatológicos, aspectos, 538-539
genéticos, aspectos, 528
hipocampo, 318, 527
límbico, sistema, 318
muscarínicos, receptor, agonistas, 188
neurodegenerativo, trastorno, prototipo, 527
NMDA, receptor, antagonistas, 539-540
selectiva, vulnerabilidad, 527
transportadores, 42
tratamiento, 527, 539-543
Amamantamiento, alquilantes, agentes, 1327
antimicrobianos, agentes, 1102
antipalúdicos, 1045
antitiroidea, terapia, 1530
histamínicos, receptor H_1, antagonistas, 639, 642
ibuprofén, 700
leche, fármacos, excreción, 11
NSAID, 684-685
oxitocina, 1507
prolactina, 1498-1499
Amanecer, fenómeno, insulinoterapia, 1628-1629
Amanita, muscaria, 153-154, 187, 189
phalloides, 189
Amantadina, 1256-1258
acción, mecanismo, 538, 1257
adversos, efectos, 538, 1258
antivírica, actividad, 1256-1257
dosis, 533*c*, 538
farmacológicas, características, 1257*c*
hepatitis C, 1258
influenza, 1256-1258
profilaxia, 1258
Parkinson, enfermedad, 533*c*, 538, 1258
resistencia, 1257-1258
AMARYL (glimepirida), 1636*c*
Amastigotes, 1051

Ambenonio, 212
  grave, miastenia, 213
AMBIEN (zolpidem), 412
AMBISOME (anfotericina B), 1053, 1227
Ambliopía, estrabismo, 1724
Amcinónido, 1602*c*
  tópicos, preparados, 1682*c*
Amebiasis, 1050
  cloroquina, 1050, 1053
  emetina/dehidroemetina, 1055
  fumagilina, 1055
  8-hidroxiquinolonas, 1056
  metronidazol, 1058-1060
  nitazoxanida, 1050, 1063
  paromomicina, 1050, 1063-1064
Amenorrea, alquilantes, agentes, 1326
  progestágenos, 1561
  prolactina, 1500
AMERGE (naratriptán), 306
AMERICAINE ANESTHETIC (benzocaína), 379
Americana, tripanosomosis, 1052
  benznidazol, 1061-1063
  miltefosina, 1061
  nifurtimox, 1061-1063
Ames, prueba, 1743
Ametopterina. *Véase* Metotrexato.
AMEVIVE (alefacept), 1698
Amfíficos, solutos, facilitadores, 163
AMICAR (ácido aminocaproico), 1481
AMIDATE (etomidato), 351
Amifostina, cisplatino, toxicidad, 1334
Amigdaloide, complejo, 318
Amikacina, 1155, 1156, 1166-1167
  absorción, 1159, 1167
  adversos, efectos, 1162-1164, 1167
  antibacteriano, espectro, 1158-1159, 1159*c*, 1166
  atípicas, micobacterias, infecciones, 1215
  distribución, 1159-1160
  dosis, 1160-1161, 1166-1167
  eliminación, 1161-1162
  farmacocinética, 1797*c*
  mínima, inhibitoria, concentración, 1159*c*
  Mycobacterium avium, complejo, 1217
  neuromuscular, bloqueo, 1164
  oído, tóxicos, efectos, 1162-1163, 1167
  resistencia, 1155, 1157*f*, 1158
  riñones, tóxicos, efectos, 1167
  terapéuticas, aplicaciones, 1165-1167
  tuberculosis, 1167, 1203, 1204*c*, 1214
AMIKIN (amikacina), 1166
Amilo, nitrito, 625-626
  historia, 825
  químicas, propiedades, 825
Amiloide, β, Alzheimer, enfermedad, 528, 538-539
  precursora, proteína, Alzheimer, enfermedad, 528, 539
Amilorida, 757-759, 757*c*
  acción, mecanismo, 758, 758*f*
    sitio, 758
  congestiva, cardíaca, insuficiencia, 875
  hipertensión, 759, 850
  insípida, diabetes, 759, 784
  litio, interacción, 488
  sensible, sodio, conducto (ENaC), 758
  terapéuticas, aplicaciones, 759
α-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, ácido. *Véase* AMPA, receptores.
Aminoácidos, glucagon, secreción, 1642
  neurotransmisores, 330-332, 331*f*
Aminobutírico γ, ácido. *Véase* GABA.
Aminobutírico, gamma, ácido. *Véase* GABA.
Aminocaproico, ácido, 1480-1481
  oftálmica, cirugía, 1728
Aminofilina, litio, 486-487
  químicas, propiedades, 727
  tóxicos, efectos, 729
Aminoglucósido(s), 1155-1168
  absorción, 1159
  acción, mecanismo, 1156-1157, 1158*f*
  adversos, efectos, 1162-1164
  antibacteriano, espectro, 1158-1159, 1159*c*
  distribución, 1159-1160
  dosis, 1160-1161, 1161*c*
  eliminación, 1161-1162
  embarazo, 1160
  hipersensibilidad, 1164
  lactámicos β, antibióticos, 1104, 1165
  metabolismo, 1100
  mínimas, inhibidoras, concentraciones, 1159*c*
  nefrotoxicidad, 1161, 1163-1164
  neuromuscular, bloqueo, 227, 1164
  ototoxicidad, 1160-1163
  pH, 1101
  plasmáticas, concentraciones, 1160-1161, 1160*f*
  posantibiótico, efecto, 1156
  químicas, propiedades, 1155-1156
  quinolonas, 1122
  resistencia, 1097, 1155, 1157-1158, 1157*f*
  riñones, eliminación, 1161-1162
    disminución, 120
  terapéuticas, aplicaciones, 1164-1168
  tóxicos, efectos, 1102, 1155, 1162-1164
  transporte, 1156, 1158
  vancomicina, 1102
Aminoglutetimida, 1384, 1385*f*, 1611
  acción, mecanismo, 1610-1611
  adversos, efectos, 1611
  antiestrogénica, actividad, 1557, 1611
  antitiroidea, actividad, 1527
  terapéuticas, aplicaciones, 1611
p-Aminohipúrico, ácido (PAH), transporte, 63-65
Aminolevulínico, ácido, excreción, mayor, 1756*c*
  fotodinámica, terapia, 1688-1689
  plomo, intoxicación, 1756-1758, 1756*c*, 1757*f*
  sintetasa, barbitúricos, 417
6-Aminopenicilánico, ácido, 1128
Aminopenicilinas, 1139-1140. *Véanse también* Amoxicilina; Ampicilina.
Aminopeptidasa P, 646, 646*f*
Aminopiridina, acción, mecanismo, 225*f*
Aminopirina, 702
5-Aminosalicilato, 1114
Aminosalicílico, ácido, 1213
  tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1213
Amiodarona, 920-921
  acción, mecanismo, 909, 913
  adversos, efectos, 920, 1729
  antiarrítmico, agente, 909, 913, 920-921
  dosis, 918*c*
  electrofisiológicas, acciones, 912*c*
  farmacocinética, 918*c*, 921, 1797*c*
  farmacológicos, efectos, 920
  glucoproteína P, inhibición, 122
  interacciones, citocromo P450, enzima, inhiben, agentes, 122, 921
    cloroquina, 1035
    estatinas, 951
  tiroidea, función, 921, 1527, 1532*c*
  yodo, contenido, 1532*c*
Amiotrófica, lateral, esclerosis (ALS), 542-543
  desencadenantes, ambientales, agentes, 528
  espasticidad, tratamiento, 542-543
  genética, 528, 542
  neurodegenerativa, enfermedad, prototipo, 527
  riluzol, 542
  selectiva, vulnerabilidad, 527
  tratamiento, 527, 542-544
Amisulprida, 467
Amitriptilina, acción, mecanismo, 312, 432
  adversos, efectos, 433*c*
  CYP, interacciones, 445*c*
  depresión, 432
  dosis y presentaciones, 433*c*
  eliminación, 445*c*
  farmacocinética, 1797*c*
  física, dependencia, 447
  interacciones, altretamina, 1329
    morfina, 568
  opioides, analgesia, 581
  potencia, receptores, 440*c*
    transportadores, 438*c*
  químicas, propiedades, 432, 433*c*
  semivida, 445*c*
  séricas, concentraciones, 444, 445*c*
  tóxicos/intoxicación, efectos, 194
Amlodipina, 857
  absorción, biotransformación y excreción, 836
  adversos, efectos, 837
  angina, 837
    receptor β, antagonistas, 839
  atorvastatina, 953
  cardiovasculares, efectos, 833*c*, 834-836
  farmacocinética, 1798
  químicas, propiedades, 832, 833*c*
  Raynaud, enfermedad, 838
Amnesia, anestésico, estado, 343-344
  benzodiazepinas, 404, 424
Amobarbital, 415*c*, 419
Amodiaquina, 1041-1042
  acción, mecanismo, 1034
  químicas, propiedades, 1033*f*
  tóxicos, efectos, 1041-1042
Amonio, esteroides, absorción, biotransformación y excreción, 228
  neuromuscular, bloqueo, agentes, 220, 222, 222*c*, 228
Amotivacional, síndrome, cannabinoides, 623

Amoxapina, adversos, efectos, 433*c*, 447
CYP, interacciones, 445*c*
dosis y presentaciones, 433*c*
eliminación, 445*c*
farmacológicas, propiedades, 439
metabolismo, 444
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
químicas, propiedades, 432, 433*c*
semivida, 445*c*
séricas, concentraciones, 445*c*
Amoxicilina, 1139-1140
antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133, 1139
ciprofloxacina, 1122
claritromicina, 1185
dosis, intermitentes, 20
farmacocinética, 1798*c*
farmacológicas, propiedades, 1139
fiebre, oncoterapia, 1122
Helicobacter pylori, infección, 979, 980*c*
Lyme, enfermedad, 1137
principales, propiedades, 1129*c*
químicas, propiedades, 1129*c*
terapéuticas, indicaciones, 1139-1140
Amoxicilina-clavulanato, 1133, 1151
altas, respiratorias, vías, infecciones, 1140
ciprofloxacina, 1122, 1151
profilácticas, aplicaciones, 1107*c*
AMOXIL (amoxicilina), 1139
AMPA, receptores, 331*f*, 332
ansiedad/depresión, 455
barbitúricos, 414-416
epilepsia, 503, 520
etanol, intoxicación, 600
glutamatos, excitotoxicidad, 332
Ampaquina(s), 455, 491
Amperozida, receptor, acciones, 472*c*
AMPHOCIL (anfotericina B), 1226
AMPHOTEC (anfotericina B), 1226
Ampicilina, 1139-1140
alopurinol, 1141-1142
altas, respiratorias, vías, infecciones, 1139-1140
antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133, 1139
farmacológicas, propiedades, 1139
hipersensibilidad, 1141-1142
listeriosis, 1137, 1140
medicamentosas, interacciones, alopurinol, 709
protones, bomba, inhibidores, 971
meningitis, 1140
nocardiosis, 1115
Pasteurella multocida, infección, 1137
principales, propiedades, 1129*c*
químicas, propiedades, 1129*c*
resistencia, 1139-1140
salmonelosis, 1140
terapéuticas, indicaciones, 1139-1140
urinarias, vías, infecciones, 1115, 1140
Ampicilina-sulbactam, 1133, 1140, 1151
Ampiroxicam, 701
Ampolloso, penfigoide, corticoesteroides, 1683
Amprenavir, 1276*c*, 1305-1306
combinación, terapia, 1297
farmacocinética, 1299*c*, 1305-1306
medicamentosas, interacciones, 122, 1295*c*, 1300*c*, 1306
químicas, propiedades, 1304*f*, 1305
terapéuticas, aplicaciones, 1306
Amrinona. *Véase* Inamrinona.
Amycolatopsis mediterranei, 1207
AMYTAL (amobarbital), 415*c*
Anabólicos, esteroides, 1581
ANADIN ULTRA (ibuprofén), 699
Anaeróbico(s), infección(es), cloranfenicol, 1180-1181
penicilina G, 1136
Anafilatoxinas, histamina, liberación, 632
Anafilaxia, adrenalina, 248, 263
histamina, liberación, 632, 635, 637
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 637, 640
itraconazol, 1232
lenta, reacción, sustancia, 722-723
neuromuscular, bloqueo, agentes, 227
penicilinas, 1141-1142
plaquetas, activador, factor, 668
tetraciclinas, 1178-1179
ANAFRANIL (clomipramina), 433*c*
Anal, cáncer, cisplatino, 1334
mitomicina, 1362
Analgesia(s), 671-711. *Véanse también agentes específicos*.
anestesia, complemento, 361-362
anestésico, estado, 343-344
cáncer, dolor, 584
dependencia, porcentaje y riesgo, 609*c*
enfermedades, terminal, fase, 584
etanol, 600
inflamatoria, enteropatía, 1018
intoxicación, 1745, 1745*c*-1746*c*
NSAID, 617, 681-682
opioides, 547-584. *Véase también* Opioide(s).
ahorro, estrategia, 579-581
paciente, controlada, 343, 581
posoperatorio, 343
salicilatos, 688, 690
SNC, selectiva, modificación, 336-337
techo, efecto, 556
Analgésica, escala, 579-581
Analgésicos, nefropatía, 685
Anandamida, 623
receptores, 322
Anastrazol, 75, 1385, 1386
antiestrogénica, actividad, 1557-1558
farmacocinética, 1799*c*
mamario, cáncer, 1387, 1557-1558
químicas, propiedades, 1385*f*, 1558
ANCEF (cefazolina), 1144*c*
Ancianos, ACE, inhibidores, 859, 879
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 851
ansiolíticos, agentes, 453
antidepresores, 446, 448-449, 452
antimicrobianos, agentes, 1101-1102
antipsicóticos, 475, 484
barbitúricos, 349
benzodiazepinas, 360-361, 424
calcio, conductos, antagonistas, 858
hipoglucemia, 1637
insomnio, 424
medicamentos, respuesta, 124
nitrofurantoína, 1123
propofol, 350
terapéuticas, órdenes, cumplimiento (apego), 1785
ANCOBON (flucitosina), 1230
Ancylostoma, braziliense, 1075
duodenale, 1075, 1090
Andrews, Edmond, 341
ANDRIOL (testosterona, undecanoato), 1578*f*
ANDROCUR (ciproterona), 1388
ANDRODERM (testosterona), 1578
ANDROGEL (testosterona), 1578
Andrógeno(s), 1573-1582. *Véase también* Testosterona.
acción, inhibidores, 1582-1583
adultos, 1576-1577
adversos, efectos, 1580
alopecia, 1702-1703
alquilados, 1578*f*, 1579
angioedema, 1581
consunción, catabólicos, estados, 1581
deficiencia, 1577-1578, 1580-1581
deportistas, empleo, 1581
edad, perfiles, 1573, 1574*f*, 1576-1577
estrógenos, síntesis, 1542-1543
farmacológicos, efectos, 1575-1577
fisiológicos, efectos, 1575-1577
inductores o inhibidores, agentes, 1582-1583. *Véanse también agentes específicos*; Antiandrógeno(s).
lactantes, 1576
mamario, cáncer, 1383
mujer, hipogonadismo, 1580-1581
oncológica, quimioterapia, 1318*c*, 1381, 1387, 1388
privación, terapia (ADT), 1381, 1387
pubertad, 1573, 1574*f*, 1576
receptor(es), 1575-1576
antagonista(s), 1582-1583
adversos, efectos, 1388
clasificación, 1387
esteroides, 1387
no esteroides, 1388, 1388*c*
próstata, cáncer, 1387-1388
densidad, alta, lipoproteínas, 940
estructura, 1575, 1576*f*
mineralocorticoides, antagonistas, 761
mutaciones, 1576
próstata, cáncer, 1576
testosterona, efectos, 1575-1576, 1575*f*
secreción, 1588-1589, 1589*f*
selectivos, diseño, intentos, 1579-1580
senectud, 1577, 1580
terapéuticas, aplicaciones, 1580-1582
terapéuticos, preparados, 1578
farmacocinética, 1579*f*
químicas, propiedades, 1578*f*
útero, 1573, 1576
varón, anticonceptivos, 1581
hipogonadismo, 1580
Androstandiol, 1574
Androstandiona, 1574
Androstanol, 90
Androstenediona, deportistas, consumo, 1581
estrógeno, síntesis, 1542, 1543*f*
químicas, propiedades, 1385*f*, 1543*f*

Androstenol, 48
Androsterona, testosterona, metabolismo, 1574, 1575*f*
ANECTINE (succinilcolina), 222*c*
Anemia(s), andrógenos, terapia, 1581
  aplástica, carbamazepina, 512-513
    cloranfenicol, 1181
    etosuximida, 514
    felbamato, 520
    indometacina, 695
    sulfonamidas, 1116
  cobre, deficiencia, 1451
  crónica, insuficiencia renal, terapia con eritropoyetina, 1438
  darbepoyetina alfa, 1437
  eflornitina, 1055
  epoyetina alfa, 1437-1439
  etanol, 598-599
  ferropénica,1442,1446-1451
    causas, 10, 1446
    diagnóstico, 1446-1447
    seriados, cambios, 1446, 1447*f*
  hemolítica, andrógenos, terapia, 1580-1581
    corticoesteroides, 1610
    dimercaprol, 1770
    metildopa, 854
    primaquina, 1041
    sulfonamidas, 1116
  hiperbárico, oxígeno, 393
  hipocrómica, tratamiento, 1442-1452
  hipoplásica, cloranfenicol, 1181
  hipotiroidismo, 1523
  hipoxia, 390
  macrocítica, etanol, 598
  megaloblástica, 1452-1461
    fólico, ácido, deficiencia, 1452-1454, 1458-1461
    nitroso, óxido, 1454
    pirimetamina, 1031
    vitamina B_{12}, deficiencia, 1452-1458
  microcítica, etanol, 598
  perniciosa, 1452
  piridoxina, deficiencia, 1451
  plomo, intoxicación, 1756-1757
  sideroblástica, 598, 1451
  tratamiento, 1447-1451
    adversos, efectos, 1449
    complicación de enfermedades, 1447
    duración, 1448-1449
    eficacia, 1447-1448
    gastrointestinales, vías, tolerancia, 1447
    generales, principios terapéuticos, 1447-1448
    ingerible, hierro, 1448-1449, 1448*c*
    parenteral, hierro, 1449-1450
    toxicidad/intoxicación, 1449
  zidovudina, 1284
Anestesia. *Véanse también agentes específicos*.
  complementos, 360-363
    adrenérgicos α_2, agonistas, 361
    analgésicos, 361-362
    benzodiazepinas, 360-361
    carbono, dióxido, 395
    neuromuscular, bloqueo, agentes, 226-229, 341-342, 362
    opioides, 343, 361-362, 561, 583
  general, 341-363
    acción(es), mecanismos, 343-346
      sitios anatómicos, 345
    barbitúricos, 347-350, 401, 418-419
    celulares, mecanismos, 345
    electrofisiológicos, efectos, 345
    enantiómero, selectividad, 345
    generales, principios, 342-343
    hemodinámicos, efectos, 342
    hipotermia, 342-343
    histórica, perspectiva, 341-342
    mínima, alveolar, concentración, 344, 344*c*
    moleculares, acciones, 345-346
    náuseas/vómitos, 343
    objetivos, 342
    oftalmológicos, métodos, 1730
    posoperatorios, fenómenos, recuperación de la conciencia, 343
    potencia, medición, 344, 344*c*
    respiratorio, aparato, efectos, 342
    terapéuticos, índice, 341
  inhalación, 353-361
    acción, anatómicos, sitios, 345
    adversos/tóxicos, efectos, 353
    equilibrio, 354
    estructura, 353, 353*f*
    farmacocinéticos, principios, 344*c*, 353-354, 354*f*
    inducción, rapidez, 354
    moleculares, acciones, 345-346
    partición, coeficientes, 344*c*, 354
    potencia, medición, 344, 344*c*
    terapéuticos, índices, 353
  intravenosa, 342
    acción, anatómicos, sitios, 345
    celulares, mecanismos, 345
  local, 369-385
    acción, mecanismo, 255*f*, 369-371, 372*f*-373*f*
    administración, método, 379-385
    adversos, efectos, 375-376
    amidas, vinculada, 376
    campo, bloqueo, 380
    cardiovasculares, efectos, 375-376
    clínicas, aplicaciones, 379-385
    cuaternarios, análogos, 371
    definición, 379
    epidural, 383-385
    estructura/actividad, relaciones, 369
    frecuencia y voltaje, dependencia, 371-373
    hidrófila e hidrófoba, fracciones, 369, 370*f*-371*f*
    hipersensibilidad, 376
    histamínicos, receptor H_1, antagonistas, 637
    infiltración, 380
    inyectable, 378
    lisa, fibra, músculo, 637
    metabolismo, 376
    molecular, tamaño, 369
    mucosas y piel, membranas, 378-379
    nerviosas, fibras, sensibilidad, efecto diferencial, 373-374, 374*c*
    nervioso, bloqueo, 380-381
    oftálmicas, aplicaciones, 379
    oftalmológicos, métodos, 1730
    pH, 374-375
    químicas, propiedades, 369, 370*f*-371*f*
    raquídea, 382-383
    regional, intravenosa, 381-382
    SNC, efectos, 375
    solubilidad, poca, 379
    tópica, 380
    vasoconstrictores, acción, duración, 375, 383
    ventajas, 379
  Meyer-Overton, regla, 344
  muscarínicos, receptores, antagonistas, 198
  parenteral, 346-353
    contexto, semivida específica, 347, 347*f*
    estructura, 346, 346*f*
    farmacocinéticos, principios, 346-347
    farmacológicas, propiedades, 348*c*
    hidrofobicidad, 346-347
    única, endovenosa, dosis, administración, 346-347, 347*f*
  unitaria, teoría, 344-345
Anestésico, estado, 343-344
Anexinas, 657
Anfetamina(s), 257-258
  abuso y dependencia, 258, 429, 622
  acción, mecanismo, 41-42, 173, 258
  analgésicos, efectos, 257, 581, 584
  antipsicóticos, 468
  apetito, supresión, 257-258, 262-263
  atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 263
  cardiovasculares, respuestas, 257
  clínicas, aplicaciones, 240*c*, 258-260
  dopamina, transportador, 66
  fatiga/sueño, 257-258
  lisa, fibra, músculo, efectos, 257
  medicamentosas, interacciones, meperidina, 570
    morfina, 568
  narcolepsia, 258, 262
  obtenido, psicosis, modelo, 429
  químicas, propiedades, 239, 240*c*
  refuerzo, propiedades, 608
  respiración, efectos, 257
  serotonina, 258, 305, 450
  SNC, efectos, 257-258
  tolerancia, 258
  tóxicos, efectos, 258
Anfotericina B, 1225-1229
  absorción, distribución y excreción, 1227-1228
  acción, mecanismo, 1053, 1227, 1228*f*
  adversos, efectos, 1228-1229
  antimicótica, actividad, 1227
  antiprotozoarios, efectos, 1053
  coloidal, dispersión, 1226
  desoxicolato, complejo (C-AMB corriente), 1226-1227
  farmacocinética, 1798*c*
  flucitosina, 1104, 1230
  hongos, resistencia, 1227
  leishmaniosis, 1052-1053
  lípidos, complejo, 1227
    presentaciones, 1225-1227
  oftalmología, aplicaciones, 1719*c*
  químicas, propiedades, 1225

Anfotericina B (*cont.*)
terapéuticas, aplicaciones, 1053, 1228
tópicas, 1240
unilaminar, vesícula, 1227
venoclisis, reacción, 570, 1228
voriconazol, comparación, 1234
Ángel, polvo (fenciclidina, PCP), 332
Angina, pecho, 823-842
ACC/AHA, directrices, 839, 840*c*
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 838
antiintegrina, 841
antiplaquetarios, agentes, 841
antitrombóticos, agentes, 841
calcio, conductos, antagonistas, 832-838
combinación, terapia, 837-841
ejercicio, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 838
calcio, conductos, antagonistas, 837
fármacos, eluir, endoprótesis, 841
fisiopatológicos, aspectos, 823-824, 824*f*
general, anestesia, 343
heparina, 1472
inestable, 823
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 838
calcio, conductos, antagonistas, 837
nitratos, 831
terapéutico, objetivo, 824
mecanofarmacológica, terapia, 842
opioides, 561
orgánicos, nitratos, 823-832
alivio, mecanismos, 827-828
propranolol, 277, 837-839
terapéuticas, estrategias, comparación, 838-841, 840*c*
ticlopidina, 1483
típica, 823
terapéutico, objetivo, 823-824
variante (Prinzmetal), 823
calcio, conductos, antagonistas, 837
nitratos, 832
noradrenalina, 248
prazosina, 270
terapéutico, objetivo, 824
vasopresina, 779
Angioedema, ACE, inhibidores, 809, 859
andrógenos, terapia, 1581
angiotensina, receptor, antagonistas, 649
bradicinina, 647
cloranfenicol, 1181
histamínico, receptor H_1, antagonista, 640-641
penicilinas, 1142
tetraciclinas, 1178-1179
visceral, 809
Angiogénesis, eicosanoides, 665
ANGIOMAX (bivalirudina), 1475
Angiotensina(s), 789-814
I, 789, 794
síntesis, 790f, 794
alternas, vías, 794-795
II, 789, 794
aldosterona, liberación, 797-798
arterial, tensión, regulación, 795-800, 797*f*
cardiovascular, morfología, 796-797, 798*f*, 799
hemodinámica, mediados, efectos, 799
no mediados, efectos, 799
catecolaminas, liberación, 797
degradación, 789, 790*f*
funciones y efectos, 795-800, 798*f*
lenta, presora, respuesta, 796, 798*f*
periférica, noradrenérgica, neurotransmisión, 797
plomo, compuestos, 810, 811*f*
ponderal, pérdida, 800
rápida, presora, respuesta, 795-796, 798*f*
receptores, antagonismo, 810-814, 859-860. *Véase también* Angiotensina(s), receptor(es), antagonista(s).
renina, secreción, 791-793, 792*f*
riñones, efectos, 797-798
hemodinámica, 798-799
síntesis, 789, 790*f*, 794
alternativas, vías, 794-795
SNC, efectos, 797
sodio, resorción, 797
total, periférica, resistencia, 797
vascular, enfermedad, 800
vasoconstricción, 797, 798*f*
vasopresina, 775
II-vasopresina, receptor, 776
III, 790*f*, 794
IV, 794
convertidora, enzima (ACE), 27-28, 643, 645*f*, 646, 789, 793-794
angiotensina, síntesis, 789, 790*f*, 793
estrógeno, 1548
estructura, 793
inhibidores, 800-810. *Véanse también agentes específicos.*
acción, mecanismo, 794, 801
adversos, efectos, 808-810, 859, 879
agente, selección, 801
aguda, renal, insuficiencia, 809
angioedema, 809, 859
angiotensina II, receptor, bloqueadores, comparación, 810-811
bisoprolol, 285
bradicinina, 648-649, 800-801
calcio, conductos, antagonistas, 805
cardiovasculares, problemas, riesgo, enfermos, 806*c*-807*c*, 808
clínica, farmacología, 801-804
crónica, renal, insuficiencia, 808
disgeusia, 809
disponibles, agentes, 801
diuréticos, 805, 848, 850
esclerodermia, renales, crisis, 808
farmacocinética, 801
farmacogenética, 105*c*, 108
farmacológicos, efectos, 800-801
fetopático, potencial, 809
glucosuria, 809
hepatotoxicidad, 809
hipercaliemia, 809, 859, 879
hipertensión, 801, 804-805, 846*c*, 858-859
diuréticos, 805, 848, 858
hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
hipotensión, 808
historia, 800-801
insuficiencia cardíaca, 805-807, 806*c*-807*c*, 874*c*, 877-879
espironolactona, 875-876
receptor, antagonistas, 880
supervivencia, efecto, 879
interacciones medicamentosas, 809-810
indometacina, 695
NSAID, 123, 685, 809-810
izquierdo, ventrículo, disfunción sistólica, 805-807, 806*c*-807*c*
metabolismo, 11
metabolitos, efecto, comparación, efecto directo, 801
miocardio, infarto, 806*c*-807*c*, 807-808, 879
isquemia, 824
neutropenia, 809
nitratos, tolerancia, 828-829
periférica, vascular, enfermedad, 841
piel, erupciones, 809
plasmática, renina, actividad, 801, 804, 808
potencia, 801
proteinuria, 809
químicas, propiedades, 801, 802*f*
renina, secreción, 792*f*, 793
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
tos, 808-809, 879
transportadores, 58
vida, calidad, aspectos, 801
nueva (ACE2), 793-794
polimorfismos, 104*c*, 793
somática, 793
testículos, específica, 793
efectos, 794
estructura y actividad, relación, 794
receptor(es), 794-795
agonista(s), 810
antagonista(s), AT_1, 648-649, 789, 810-814
ACE, inhibidores, comparación, 810-811
adversos, efectos, 814, 859-860
cardíaca, insuficiencia, 813-814, 874*c*, 877-880
ACE, inhibidores, 880
clínica, farmacología, 813
farmacológicos, efectos, 810-811
hipertensión, 813-814, 859-860, 880
historia, 810
miocardio, infarto, 814
no peptídica, 810-814
plomo, compuestos, 811*f*
precauciones, 859-860
químicas, propiedades, 812*f*
terapéuticas, aplicaciones, 813-814, 860

teratogenia, 814
AT_2, 649
bradicinina, 649
nitrato, tolerancia, 828-829
no esteroideos, antiinflamatorios, interacción, 123
AT_1, 647, 795, 859
afinidad, 795
cardiovasculares, efectos, 795
distribución, 795
efector, acoplamiento, 795, 796*f*
estrógeno, 1548
estructura, 795
polimorfismo, 795
riñones, hemodinámicos, efectos, 799
AT_2, 647, 795, 859
afinidad, 795
cardiovasculares, efectos, 795
distribución, 795
efector, acoplamiento, 795
estructura, 795
bloqueadores. *Véase* Angiotensina(s), receptor(es), antagonista(s), AT_1.
Angiotensinasa(s), 794
Angiotensinógeno, 793
angiotensina, síntesis, 789, 790*f*, 793
historia, 789
renina, sustrato, 791, 793
Angiotonina, 789. *Véase también* Angiotensina(s).
Anidulafungina, 1235
Anilina, derivados, 1527
Animales, modelos, enfermedades psiquiátricas, concepto, 322-326
picaduras y mordeduras, antibióticos, profilaxia, 1107*c*
toxicidad, estudios, 1744-1745
Ánimo, estabilizantes, fármacos, 429, 485-490. *Véase también* Litio.
trastornos, 430, 431. *Véanse también* Bipolar, trastorno; Depresión; Manías.
Anión(es), riñones, metabolismo, 742
diuréticos, 744*c*
transporte, 63-65. *Véanse también* Orgánico(s), aniones-polipéptido transportador; Orgánico(s), anión(es), transportador(es).
Anisindiona, 1480
químicas, propiedades, 1476*f*
Anisocoria, 1711
evaluación, 1712*f*, 1729
Anónimo, carácter, humanos, investigaciones, 117-118
doblemente, estudio, 117-119
Anorexia, angiotensina II, 800
plomo, intoxicación, 1755
sulfonamidas, 1116
Anquilosante, espondilitis, apazona, 706
diclofenaco, 698
indometacina, 695
NSAID, 681
propiónico, ácido, derivados, 698-699
sulindac, 696
tolmetín, 697
Anquilostomosis, infecciones, 1075-1077
albendazol, 1075, 1079, 1081
embarazo, 1082-1083
ivermectina, 1075, 1087
mebendazol, 1075, 1080-1081
pirantel, pamoato, 1089
ANSAID (flurbiprofén), 678*c*
Ansiedad, trastorno(s), 430
antidepresores, 430, 450-451
benzodiazepinas, 404, 407, 410, 430, 453-454
animales, modelos, 404
farmacoterapia, 452-453
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641
insomnio, 423
meprobamato, 422, 429-430
placebo, respuesta, 453-454
serotonina (5-HT), 304
selectiva, recaptación, inhibidores, 53-454
serotonínico, receptor, agonistas, 305, 334
vasopresínico, receptor, antagonistas, 787
Ansiolíticos. *Véase* Antiansiedad-sedantes, agentes.
ANTABUSE (disulfiram), 603
ANTAGON (ganirrelix), 1502*c*
Antagonismo, absorbidos, venenos, 1750-1751
eliminación, 1744
funcional o fisiológico, 1744
químicas, propiedades, 1744
receptores, 1744
terapéuticas, combinaciones, 1102-1103, 1103*f*
Antagonista(s), 23, 174. *Véanse también agentes específicos*.
acciones, cuantificación, 34-37
mecanismos, 35-37, 36*f*
Antazolina, 1725
ANTEGREN (natalizumab), 1426
Anti-ICAM-1 mAb, 1420
Anti-IgE, terapia en asma, 725-726
Antiácido(s), 974-975
aluminio, contienen, 974*c*, 975
composición, 974*c*
embarazo, 978
farmacocinética, 975
fosfato, pérdida, 1660
interacciones, 975
ACE, inhibidores, 809
antimicrobianos, agentes, 1102
micofenolato, mofetilo, 1415
tetraciclina, 121
magnesio, 974*c*, 975
neutralización, capacidades, 974*c*
relativa, eficacia, 975
Antiandrógeno(s), 1582-1583. *Véanse también agentes específicos*.
adversos, efectos, 1387
oncológica, quimioterapia, 1318*c*
próstata, cáncer, 1381, 1387
Antiansiedad-sedantes, agentes, 429-430, 453-454
acatisia, 479
acción, mecanismo, 431
dependencia, 614-615
riesgo, 609*c*
nuevos, blancos, 455
obtención, limitaciones, 454-455
Antiarrítmico(s), antidepresor(es), interacción, 446
fármaco(s), 917-930. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismos, 908-915
potenciales, 908-909, 913-914
adrenérgicos β, receptores, bloqueo, 914-915
calcio, conductos, bloqueo, 914
clasificación, 912-915
clínica, aplicación, principios, 915-917, 916*c*
dependiente de estado, bloqueo de canales de iones, 910-911, 912*c*
dosis, 918*c*-919*c*
electrofisiológicas, acciones, 911, 912*c*
espontánea, descarga, 908, 910*f*
farmacocinética, 918*c*-919*c*
farmacogenética, 125
inducidas, arritmias, 916-917
plasmáticas, concentraciones, medición seriada, 917
posdespolarizaciones, 908
refractario, carácter, 908-909, 910*f*
selección, 916
sodio, conductos, bloqueo, 910-913, 911*f*
terapéuticos, objetivos, 899, 915-916
usar, antes, desencadenante y eliminación, factor, identificación, 915
Antibiótico(s). *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 1095-1096
administración, vía, 1101
alcanzable, sérica, concentración, 1096
alergias, 1102
antineoplásica, quimioterapia, 1317*c*, 1357-1360
características, 1095
CDC, directrices, 1096-1097, 1108
clasificación, 1095-1096
coexistentes, cuadros, 1102
combinación, terapia, 1102-1104, 1103*f*
CYP, inducción, 121
definición, 1095
definitiva, terapia, 1099
dermatología, empleo, 1689-1690
dosificación, dosis y frecuencia, 1100
edad, 1001-1102
embarazo, 1101
empírica, terapia, 1099
erróneo, uso, 1095, 1108
bacteriológica, carencia de información, 1108
desconocido, origen, fiebre, 1108
inapropiada, forma, un solo fármaco, 1108
no mejoran, infecciones, 1108
farmacocinética, 1100-1101
generales, usos, 1099
genéticos, factores, 1102
hematoencefálica, barrera, 1100
hígado, metabolismo, 1100-1101
historia, 1095
hospedador, defensa, mecanismos, 1101
factores, 1101-1102
indicaciones, 1099
infección, sitios, acceso, 1100

Antibiótico(s) (*cont.*)
inflamatoria, enteropatía, 1010*c*, 1017-1018
intramuscular, vía, 6
locales, factores, 1101
mínima, inhibidora, concentración, 1099
oftalmología, uso, 1713, 1715-1717, 1716*c*
paludismo, 1025*c*-1026*c*, 1042-1043
penetrancia, 1100
posológicos, errores, 1108
profilácticos, usos, 1099, 1104-1105
quirúrgicas, directrices, 1105, 1106*c*-1107*c*
resistencia, 1096-1099
riñones, metabolismo, 1100-1101
selección, 1099
sensibilidad, determinantes, factores, 1096
pruebas, 1099-1100
sobreañadidas, infecciones, 1105-1108
tópicos, 1689-1690
transporte, 1100
warfarina, 123, 1478
Anticoagulante(s), 1467-1486. *Véanse también agentes específicos*.
eritropoyetina, base, terapia, 1437
naturales, mecanismos, 1470
normalizada, internacional, razón (INR), 1479-1480
orales, 1475-1480
clínico, empleo, 1479-1480
vigilancia, 1479-1480
parenteral, 1470-1475
sulfonamidas, interacción, 1116
Anticolinérgicos, agentes. *Véanse también* Muscarínico(s), receptor(es), antagonista(s); Nicotínico(s), colinérgico(s), receptor(es), antagonista(s).
asma, 193, 195-196, 730-731
gástrico, supresión de ácido, 975
inflamatoria, enteropatía, 1018
irritable, colon, síndrome, 1000
náuseas/vómitos, 1004
receptor, especificidad, 1002*c*
Anticolinesterásicos, agentes, 174-175, 201-214
absorción, distribución y excreción, 209
acción, mecanismo, 152, 201, 203-204, 203*f*, 225*f*
aguda, intoxicación, 209-210
colinesterasa, reactivación, 210-211*f*
tratamiento, 197, 210, 214
Alzheimer, enfermedad, 201, 204, 211-212, 214, 539
atropina, tóxicos, efectos, 195
autónomo, sistema nervioso, efectos, 208-209
carbamato, inhibidores, 204, 205*f*
cardiovasculares, efectos, 208
disponibilidad, 211-212
efectores, órganos, acción, 204
estrabismo, 1724
estructura y actividad, relación, 204-205
farmacológicas, propiedades, 205-209
gastrointestinal(es), efectos, 208, 985
motilidad, trastornos, 985
glaucoma, 211-212
grave, miastenia, 212-214
neuromuscular, unión, acciones, 208
oftalmológico, uso, 207-208, 212, 1720*c*, 1724
química(s), guerra, 201-202, 205
profilaxia, 214
propiedades, 204-205, 205*f*, 206*c*-207*c*
respiratorio, aparato, efectos, 208
senil, demencia, 430
SNC, efectos, 208-209
trastornos, 201
terapéuticos, empleos, 211-214
toxicológicos, aspectos, 198, 209-211, 214
urinarias, vías, efectos, 208
vesical, atonía, íleo paralítico, 211-212
Anticoncepción, mujer, hormonal. *Véase* Hormonal(es), anticonceptivo(s).
varón, andrógenos, 1581
Anticonvulsivo(s), fármaco(s). *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 501, 505*f*
adversos, efectos, 507
alcohol, abstención, 613
aminoestilbenos, 512-513
barbitúricos, 349, 414, 418, 510-511
benzodiazepinas, 404-405, 410, 416-517
abstención, síndrome, 615
combinación, terapia, 507, 521-522
convulsión, según tipo, 502*c*
cribado, pruebas, 507
CYP, inducido, 121
edad, corta, lactantes y niños, 523
embarazo, 523
etclorovinol, 421
generales, consideraciones, 507-508
hidantoínas, 508-510
historia, 507
Huntington, enfermedad, 541
ideales, 507
interacciones, antipsicóticos, 481
busulfán, 1330
hígado, microsómicas, enzimas, 509*c*, 522-523
sulfonamidas, 1116
manías, 485, 489-492, 512
monoterapia, 507, 521
opioides, analgesia, 581
plasmáticas, concentraciones, 508, 522
plomo, intoxicación, 1758
propofol, 350
resistencia, transportadores, 43
SNC, selectiva, modificación, 336-337
sodio, conductos, 505, 505*f*, 508, 515, 518-520
succinimidas, 513-514
terapéuticos, aspectos, 507-508
tóxicos, efectos, 507-508
tratamiento, duración, 522
Anticuerpos, CD3, monoclonales, 1417-1419
CD25, 1406-1407, 1418
inmunosupresión, 1406-1407, 1416-1420
Antidepresor(es), 429, 432-453
absorción y biodisponibilidad, 444
acción, duración, 444-446
mecanismo, 41, 431, 439-444
sitios, 442*f*-443*f*
adversos, efectos, 433*c*-437*c*, 447-448
ancianos, 446, 448-449, 452
ánimo, trastornos, 451-453
ansiedad, trastornos, 430, 450-451
antipsicóticos, 482
atención/hiperreactividad, déficit, trastorno, 450, 484
atípicos, adversos, efectos, 436*c*-437*c*
dosis y formas, 436*c*-437*c*
eliminación, 445*c*
químicos, aspectos, 436*c*-437*c*
semivida, 445*c*
séricas, concentraciones, 445*c*
bipolar, trastorno, 452-453
cardiovascular, tipo, efectos, 433*c*-437*c*, 447-449
CYP, interacciones, 445*c*, 446, 449
distribución, 444
dosis y presentaciones, 433*c*-437*c*, 452
eficacia, 128
eliminación, 445*c*
embarazo, 448
estructura-actividad, relaciones, 432-439
farmacogenética, 106*c*, 108, 109*f*, 125
farmacológicas, propiedades, 439-450
física, dependencia, 446-447
gastrointestinales, vías, efectos, 433*c*-437*c*, 444
inocuidad, 448-449
medicamentosas, interacciones, 446, 449-450
morfina, 568
metabolismo, 444-446
niños, 446, 448, 452
nuevos, objetivos, 455
obtención, limitaciones, 454-455
obsesivo-compulsivo, trastorno, 450-451
opioides, analgesia, 581
pánico, trastorno, 450-451
placebo, respuesta, comparación, 451-452
postraumático, estrés, trastorno, 450-451
potencias, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*, 439
químicas, propiedades, 432-439, 433*c*-437*c*
selección, 452
semividas, 444-446, 445*c*
sérico, nivel, medición seriada, 444, 445*c*
sexual, esfera, efectos, 433*c*-437*c*
SNC, selectiva, modificación, 336-337
sobredosificación, aguda, 449
terapéuticas, aplicaciones, 450-451
tolerancia, 446-447
Tourette, síndrome, 450, 485
tóxicos, efectos, 444, 449
tratamiento, 1749
tratamiento, duración, 453
tricíclicos. *Véase* Tricíclico(s), antidepresores.
Antidiarreico(s), agente(s), 995-998. *Véanse también agentes específicos*.
estrategias, generales, principios, 995-996
inflamatoria, enteropatía, 1018
Antidiurética, hormona (ADH). *Véase* Vasopresina.
Antiemético(s), 1000-1005. *Véanse también agentes específicos*.
clasificación, 1001, 1002*c*
Parkinson, mal, 530
propofol, 351

quimioterapéuticos, inducida, náusea, regímenes, 1001, 1003*c*
receptor, especificidad, 1001, 1002*c*
SNC, selectiva, modificación, 336-337
Antiestrógeno(s), 1555-1558. *Véanse también agentes específicos*.
oncológica, quimioterapia, 1319*c*, 1383-1386
Antifolato, acción, actividad/estructura, bases, 1337*f*
Antígeno(s), células presentadoras, vacunas, 1423
tolerancia, 1421
Antigripales, remedios, antipsicóticos, interacción, 481
Antihelmíntico(s), agente(s), 1073-1090. *Véanse también agentes específicos*.
erradicación, intentos, 1073-1074
Antihepatitis, agente, 1260-1266. *Véanse también agentes específicos*.
Antihipertensor(es), agente(s). *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismos, 846, 846*c*
sitios, 846, 846*c*
clasificación, 846, 846*c*
diuréticos, 846*c*, 847-850
largo plazo, administración, hemodinámica, efectos, 846, 847*c*
medicamentosas, interacciones, antipsicóticos, 481
no esteroideos, antiinflamatorios, 123
propiónico, ácido, derivados, 698
principios, 846-847
respuesta, genética, variación, 846-847
selección, 865-866
Antihistamínico(s), 629, 636-643. *Véase también* Histamínicos, receptor(es).
Antiinflamatorios, fármacos, 671-711. *Véanse también agentes específicos*.
Antiinfluenza, agentes, 1256-1260
Antilinfocítica, globulina (ALG), 1406
ANTILIRIUM (fisostigmina, salicilato), 212
Antimaníaco(s), agente(s), 485-490. *Véase también* Litio.
Antimetabólico(s), fármaco(s), inmunosupresión, 1406, 1413-1416
Antimetabolito(s), 1335-1357
dermatología, aplicación, 1693-1696
oncológica, quimioterapia, 1317*c*
Antimicótico(s), agente(s), 1225-1240, 1226*c*. *Véanse también agentes específicos*.
andrógeno, inhibición, 1582
azólicos, 1225, 1230-1235
cutáneo, uso, 1237, 1690-1691, 1691*c*
CYP, inhibición, 122
estatinas, interacción, 951
oftalmología, aplicaciones, 1718, 1719*c*
poliénicos, antibióticos, 1240
sistémicos, 1225-1237
tópicos, 1237-1240, 1690-1691
tripanosomosis, 1052
Antimicrobiano(s), agente(s). *Véanse agentes específicos*; Antibiótico(s); Antimicótico(s), agente(s); Antivírico(s), agente(s).
ANTIMINTH (pirantel, pamoato), 1075
Antimitóticos, fármacos, 1350-1354
Antimoniales, compuestos, 1066-1068
leishmaniosis, 1052, 1066-1068
Antimónico potásico, tartrato, 1066
Antinauseoso(s), 1000-1005
Antineoplásica, quimioterapia. *Véanse agentes y cánceres específicos*; Oncológica, quimioterapia.
Antineoplásico(s), agente(s), 1315-1389, 1317*c*-1318*c*. *Véanse también agentes específicos*.
alquilantes, agentes, 1316*c*, 1322-1335
anemia, tratamiento, 1438
antibióticos, 1317*c*, 1356-1359
antimetabolitos, 1316*c*, 1335-1356
biológica, respuesta, modificadores, 1318*c*, 1373-1381
bisfosfonatos, 1668
celular, ciclo, cinética, 1319-1321, 1320*f*
colonias, factores estimulantes, 1380, 1439-1440
diferenciación, agentes, 1365-1369
dosis, 1320
enzimas, 1317*c*, 1363-1364
farmacocinética, destinación, 1321
historia, 1315
hormonales, 1318*c*, 1380-1389
moleculares, estudios, 1321-1322
monoclonales, anticuerpos, 1374, 1376-1379, 1375*c*, 1377*c*
naturales, productos, 1317*c*, 1350-1364
progresos, 1315, 1318
terapéuticos, balance y eficacia, 1321
tóxicos, efectos, 1321
trombopoyética, terapia, 1442
Antineutrófilos, citoplásmicos, anticuerpos (ANCA), fármacos antitiroideos, 1529
Antipalúdico(s), agente(s), 1021, 1023-1045. *Véanse también agentes específicos*.
clase, I, 1024
II, 1024
clasificación, 1023-1024, 1023*f*
dermatología, aplicaciones, 1692-1693
embarazo, 1045
niños, 1045
principios y directrices, 1043-1045
profilaxia, 1023-1024, 1025*c*
tratamiento, 1026*c*-1027*c*
útil, clínicamente, actividad, 1023*f*, 1024
Antiparkinsonianos, agentes, antipsicóticos, 480
Antipirético(s), NSAID, 682
salicilatos, 687
SNC, selectiva, modificación, 336-337
Antipirina, 702
farmacogenética, 93-94, 94*f*
Antiplaquetario(s), fármaco(s), 1481-1484. *Véanse también agentes específicos*.
endovasculares, prótesis, 841
pecho, angina, 841
Antiplasmina α_2, 1469*f*, 1470, 1480
Antiportadores, 45*f*, 46, 740, 741*f*
Antiprogestágenos, 1562-1564
Antiproliferativos, fármacos, inmunosupresión, 1406, 1413
Antiproteinasa α_1, COPD, 732
Antipsicótico(s), 429, 461-485, 491-492. *Véanse también agentes específicos*.
absorción, distribución y excreción, 474-476
acatisia, 467, 469, 478*c*, 479
acción, mecanismo, 431, 469-470, 471*f*
sitios, 471*f*
adrenérgicas, acciones, 470, 472*c*, 474
adversos, efectos, 461, 463*c*-466*c*, 477-481
agente, selección, 482
aguda, distonía, 478-479, 478*c*, 483
anciano, 475, 484
antidepresores, 482
atípicos, 313, 461, 492
acción, mecanismo, 467
hiperglucemiantes, efectos, 1634, 1635*c*
químicas, propiedades, 465*c*-466*c*, 466
tóxicos, efectos, 198
autónomo, sistema, efectos, 474
basales, ganglios, 469-470, 471*f*
biodisponibilidad, 474-475
cardiovasculares, efectos, 474, 477
cognición, efectos, 469
combinación, terapia, 482-483
conducta, efectos, 468
convulsiones, aparición, umbral, 469
corregir, síntomas, 482
decanoatos, 462, 477
delirio, 483-484
depresión, 461, 482, 484
distribución, 474-476
dopaminérgica, acción, 469-473, 471*f*, 472*c*, 474, 476
dosis y presentaciones, 463*c*-466*c*, 477, 483
encefálica(o), corteza, 469
tallo, 474
endocrinos, efectos, 473-474
especiales, poblaciones, 483-484
estructura-actividad, relaciones, 462-467
extrapiramidales, efectos, 461, 463*c*-466*c*, 467-469, 477-480
farmacogenética, 106*c*
farmacológicas, propiedades, 467-481
física, dependencia, 476-477
gastrointestinales, vías, efectos, 481
hígado, efectos, 481
hipotálamo, 473-474
historia, 429-430, 461-462
Huntington, enfermedad, 484-485
límbico, sistema, 470-473
manías, 481-482, 484, 489-490
medicamentosas, interacciones, 481
antidepresores, 449-450
litio, 488
medicina, diversas, aplicaciones, 484-485
metabólicos, efectos, 480-481
náuseas y vómitos, 484
negativos, síntomas, 482
nervioso, sistema, efectos, 469-474
neurolépticos, 461-462, 482, 492
malignos, síndromes, 467, 474, 478*c*, 479
neurológicos, efectos, 477-480

Antipsicótico(s) (*cont.*)
niños, 475, 484
nuevos, 490-491
pacientes que no reaccionan, 482
parenteral, administración, 474, 483
Parkinson, enfermedad, 479, 481, 484
parkinsonismo, 478*c*, 479, 530
peribucal, temblor, 478*c*, 480
plasmáticas, concentraciones, 475-476
ponderal, incremento, 480-481
preparados, 477
psicosis, 481-484
químicas, propiedades, 462-467, 463*c*-466*c*
quimiorreceptores, estimulación, zonas, 474
receptor, acciones, 474, 490-491
in vivo, ocupación, 473
potencias, 472*c*
riñones, efectos, 474
sanguíneas, discrasias, 481
semividas, 474-475, 475*c*
senil, demencia, 483-484
SNC, selectiva, modificación, 336-337
sueño, 469
tardía, discinesia, 478*c*, 479-480, 490
temperatura, 473-474
terapéuticas, aplicaciones, 430,481-484
terapéuticos, índices, 477
tiempo, corto, tratamiento, 481-483
largo, administración, 483-484
tolerancia, 476-477
Tourette, síndrome, 484-485
tóxicas, reacciones, 477-481
tricíclicos, 461-481
vasopresina, secreción, 775, 784
Antirresorción, agentes, osteoporosis, 1671
Antirretrovíricos, tratamiento, 1280-1309
hiperglucemiantes, efectos, 1633*c*, 1634
VIH, infección, 1273. *Véanse también agentes específicos*.
acceso, programa, 1276
actuales, tratamiento, pautas, 1309
clínica, obtención, fase, agentes nuevos, 1309*c*
combinación/sinergia, 1277-1279, 1278*c*
contraindicados, regímenes, 1279*c*
Estados Unidos, agentes aprobados, 1276*c*
fallidos, regímenes, 1279
historia, 1275-1276
inicio, 1276-1277, 1278*c*-1279*c*
metabólico, síndrome, 1279-1280
paciente, características, 1278*c*
preferidos y alternativos, regímenes, 1278*c*
principios, 1276-1280
resistencia, 1277
tratamiento, interrupciones estructuradas, 1277
Antisépticos, tópicos, contenido de yodo, 1532*c*
Antitimocitos, globulina, 1406, 1417
Antitiroideo(s), fármaco(s), 1526-1535, 1526*c*
embarazo, 1530
farmacocinética, 1528, 1528*c*
químicas, propiedades, 1527, 1527*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1529-1530
Antitrombina, 1470
estrógeno, 1548
heparina, 1471-1472, 1471*f*
Antitrombóticos, agentes, 1480-1481. *Véanse también agentes específicos*.
contraindicaciones, 1481, 1481*c*
hemorrágica, toxicidad, 1481
oftálmica, cirugía, 1728
pecho, angina, 841
Antitusígenos, agentes, central, acción, 578-579
ANTIVERT (meclizina), 638*c*
Antivírico(s), agente(s), 1243-1268. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 1096
clasificación, 1096
combinación, terapia, 1268
dermatología, aplicación, 1691
generales, principios, 1243-1244
nomenclatura, 1246*c*
obtención, fase, 1267-1268, 1267*c*
oftalmología, uso, 1717-1718, 1717*c*
generales, consideraciones, 1717
terapéuticas, aplicaciones, 1718
resistencia, transportadores, 43
Antracenediona, 1317*c*
Antraciclina(s), 1356-1359
transporte, 56
Antraquinona, laxantes, 994
adversos, efectos, 994
farmacocinética, 994
Ántrax, bacitracina, 1198
ANTURANE (sulfinpirazona), 711
ANUSOL (pramoxina, clorhidrato), 379
ANZEMET (dolasetrón), 1000
Aórtica, disección, adrenérgico *β*, receptor, antagonistas, 289
sódico, nitroprusiato, 863
Apazona (azapropazona), 706
gota, 706-707
Apendicectomía, antibióticos, profilaxia, 1106*c*
Apendicular, esqueleto, 1658
Aperients, 990
Apetito, estimulantes y progestágenos, 1381
supresor(es), abuso, 622
anfetamina, 257-258, 262-263
serotonina (5-HT), 305
SNC, selectiva, modificación, 336-337
Apicoplástico, inhibidores, paludismo, 1045
Aplanamiento, tonometría, 1729
Aplásica, anemia, carbamazepina, 512-513
cloranfenicol, 1181
etosuximida, 514
felbamato, 520
indometacina, 695
sulfonamidas, 1116
Apnea, aminoglucósidos, 1164
antipsicóticos, 480-481
benzodiazepinas, 407, 412, 424
neuromuscular, bloqueo, agentes, 226-227
opioides, 560
pretérmino, productos, metilxantinas, 730
Apoferritina, 1443
Apolipoproteína(s), 934-937, 936*c*
A-I, 934-936, 936*c*
alta densidad, lipoproteína, 939
A-II, 934, 936*c*
alta densidad, lipoproteína, 939
A-IV, 934-936
A-V, 934, 936*c*
triglicéridos, metabolismo, 938
B-48, 934-936, 936*c*
B-100, 934, 936*c*
baja densidad, lipoproteínas, 938-939
muy baja densidad, lipoproteínas, 938
C-I, 934-936, 936*c*
muy baja densidad, lipoproteínas, 938
C-II, 934-937, 936*c*
muy baja densidad, lipoproteínas, 938
C-III, 934-936, 936*c*
muy baja densidad, lipoproteínas, 938
E, 934-936, 936*c*
Alzheimer, enfermedad, 528, 539
muy baja densidad, lipoproteínas, 938
polimorfismo, 106*c*, 938
quilomicrones, restos, 937
síntesis, 938
triglicéridos, metabolismo, 938
Apomorfina, acción, mecanismo, 536
adversos, efectos, 536
antipsicóticos, 468, 470
inducida, emesis, intoxicaciones, 1747-1748
Parkinson, enfermedad, 536
químicas, propiedades, 564, 565*c*
Apoproteínas. *Véase* Apolipoproteína(s).
Apoptosis, oncológica, quimioterapia, 1318, 1319
Apoyo, SNC, células, 319
Approved Drug Productos with Therapeutic Equivalence Evaluations, 131
Apraclonidina, 256
oftalmología, aplicaciones, 1721*c*, 1723
Aprendida, inmunidad, 1405
tolerancia, 610
Aprepitán, 1004
farmacocinéticos, aspectos, 1005, 1799*c*
APRESOLINE (hidralazina), 860
Aprobarbital, 418, 420
Aprotinina, 648
AQUAMEPHYTON (fitonadiona), 1478, 1485
Ara-C. *Véase* Citarabina.
ARALEN (cloroquina), 1027*c*, 1032
ARAMINE (metaraminol), 254
ARANESP (darbepoyetina alfa), 1437
Araquidónico, ácido, eicosanoides, biosíntesis, 653-657
metabolismo, 336, 653-657
ciclooxigenasa, vía, 336, 654*f*, 655
CYP, 336, 657
inducción, 90
lipooxigenasa, vía, 336, 654*f*, 655-657, 656*f*
SNC, mediador, 336
Araquidoniletanolamida, 657
2-Araquidonilglicerol, 657
ARAVA (leflunomida), 1415
Arbekacin, 1155
ARCOXIA (etoricoxib), 705
Ardeparina, 1473
ARDUAN (pipecuronio), 222*c*
Arecolina, 186-189, 187*f*
AREDIA (pamidronato), 1663

Argatroban, 1475
heparina, alternativa, 1474
Argéntica, sulfadiazina, propiedades farmacológicas, 1114*f*, 1115
Arginina, conopresina, químicas, propiedades, 772*c*
vasopresina. *Véase* Vasopresina.
ARICEPT (donepezilo), 212
Arilo, hidrocarbono, receptor (AHR), 88-89, 89*c*
Arilpiperazinas, 311
ARIMIDEX (anastrozol), 1385-1386
Aripiprazol, 461
absorción, distribución y excreción, 476
acción, mecanismo, 467
adversos, efectos, 464*c*, 482
bipolar, trastorno, 490
convulsiones, umbral, 469
dosis y presentaciones, 464*c*, 483
endocrinos, efectos, 473
farmacocinética, 1799*c*
manía, 490
nervioso, sistema, efectos, 477, 479-480
Parkinson, enfermedad, 484
ponderal, incremento, 480
químicas, propiedades, 464*c*, 466
receptores, acciones, 470, 472*c*, 473
semivida, 475*c*, 476
terapéuticas, aplicaciones, 482
ARISTOCORT (triamcinolona, acetónido), 1682*c*
ARISTOSPAN (triamcinolona, hexacetónido), 1683
ARIXTRA (fondaparinux), 1473
AROMASIN (exemestano), 1386-1387
Aromatasa, 1384
estrógeno, síntesis, 1543
inhibidores, 75, 1384-1385
acción, mecanismo, 1386
antiestrogénica, actividad, 1557-1558
generación, primera y segunda, 1384
tercera, 1385-1386
mama, cáncer, 1386, 1557-1558
oncológica, quimioterapia, 1318*c*
químicas, propiedades, 1386, 1396*f*
tipo 1, 1384
tipo 2, 1384
Aromática, hidroxilación, 76*c*
Aromáticos, L-aminoácidos, descarboxilasa, 158, 158*f*, 159*c*, 160*f*
terapéutico, objetivo, 171
retinoides, 1683
Arotinoides, 1683, 1731
β-Arrestina-2, opioides, tolerancia, 563
Arritmia(s). *Véase* Cardíaca(s), arritmia(s).
Arrugas, tretinoína, 1684
Arsénico, 1763-1766, 1765*f*
trióxido (ATO), 1366, 1763-1764
clínica, farmacología, 1366
tóxicos, efectos, 1366
Arsenólisis, 1764
Arsfenamina, 1764
Arsina, 1763-1764, 1766
ARTANE (trihexifenidilo, clorhidrato), 197
Artemeter, 1024
absorción, distribución y excreción, 1027
antiparasitaria, actividad, 1024-1027
contraindicaciones, tóxicos, efectos, 1028
esquistosomosis, 1078
lumefantrina, 1041
paludismo, 1024-1028
químicas, propiedades, 1024
terapéuticas, aplicaciones, 1027-1028
Artemisia annua, 1024
Artemisinina(s), 1024-1028
absorción, distribución y excreción, 1027
antiparasitaria, actividad, 1024-1027
combinación, tratamiento, 1028, 1043
contraindicaciones, 1028, 1045
esquistosomosis, 1027, 1078
paludismo, 1024-1028
recidiva, casos, 1044
químicas, propiedades, 1024
terapéuticas, aplicaciones, 1027-1028
tóxicos, efectos, 1028
Arterial, tensión. *Véanse también* Hipertensión; Hipotensión.
adrenalina, 243-245, 244*f*, 244*c*
NSAID, 685
regulación, autónomo, nervioso, sistema, medio, 142-145
cininas, 647
renina-angiotensina, sistema, 795-799
largo plazo, alimentos, sodio, situaciones extremas, 799, 799*f*
simpaticomiméticos, fármacos, 242
Artesunato, 1024
absorción, distribución y excreción, 1027
antiparasitaria, actividad, 1024-1027
contraindicaciones, tóxicos, efectos, 1028
paludismo, 1024-1028
químicas, propiedades, 1024
terapéuticas, aplicaciones, 1027-1028
ARTHROPAN (colina, salicilato), 690
Arthus, reacciones, 1743
Articaína, 370*f*-371*f*, 378
Articulares, infecciones, quinolonas, 1122
Artralgias, quinupristina/dalfopristina, 1191
ASACOL (mesalamina), 1012-1013
Ascariosis, 1074-1075
albendazol, 1075, 1079, 1081
ivermectina, 1086-1087
mebendazol, 1075, 1080
pirantel, pamoato, 1075, 1089
Ascaris lumbricoides, 1074-1075. *Véase también* Ascariosis.
Ascitis, diuréticos, 764-765
Ascórbico, ácido, hierro, absorción, 1448
oftálmicos, efectos, 1731, 1734
ASCOT-LLA, juicio, 941*c*
Asenapina, 490
ASENDIN (amoxapina), 433*c*
Asiaticoestadounidenses, polimorfismos, 97
Asistida, reproducción, tecnología, gonadotropinas, 1505-1506
Asma, 717-732
adrenalina, 245
adrenérgico β_2, receptor, agonistas, 250-255, 720-721
muerte, estado cercano, 255
aerosol, administración, sistema, 718-719, 719*f*
anticolinérgicos, agentes, 193, 195-196, 730-731
cininas, 647
eicosanoides, 664
fosfodiesterasa 4, inhibidores, 728
general, anestesia, cetamina, 351-353
glucocorticoides, 721-722, 731, 1608-1609
histamina, 636
IgE, terapia, 725-726
inflamatoria, enfermedad, 717-718, 718*f*
leucotrieno, receptor, antagonistas, 658, 664, 722-725
síntesis, inhibidores, 722-725
muscarínico, receptor, antagonistas, 193, 195-196, 730-731
omalizumab, 725-726
plaquetas, activador, factor, 668
quinina, 1039
sódico, cromolín, 726-727
nedocromilo, 726-727
teofilina, 727-730
tratamiento, 718, 732
farmacogenética, 731
Asociación, áreas, 318
L-Asparaginasa, 1363-1364
Aspartato, antagonista(s), 323*c*
estructura, 331*f*
neurotransmisor, 323*c*, 332
receptor(es), 28, 323*c*
agonista(s), 323*c*
receptor/efector, acoplamiento, 323*c*
transportador, bloqueador, 323*c*
vasopresina, 775
Aspergillus terreus, 948
Aspergilosis, anfotericina B, 1228
caspofungina, 1235
equinocandinas, 1235
itraconazol, 1231
tratamiento, 1226*c*
voriconazol, 1234
Aspirina, 671, 673-693
absorción, 690
acción, mecanismo, 653, 657, 673-674
acetilación, capacidad, 674
adversos, efectos, 683, 683*c*, 689-690
analgesia, 690
angina, 824, 837, 841
antiplaquetario, agente, 674, 688, 1482
biotransformación y excreción, 689-690
cáncer, quimioprevención, 682-683
cardiovasculares, efectos, 684, 688
clasificación, 675*c*
clínicos, estudios, 119
comunes, aplicaciones, 686
distribución, 689
embarazo y lactancia, 685, 689
endovasculares, prótesis, 841
farmacocinética, 675*c*, 686, 689
fiebre, 690
gastrointestinales, vías, efectos, 5, 683-684, 683*c*, 688, 969
gota, contraindicación, 707
hipersensibilidad a, 685
historia, 673
juvenil, artritis reumatoide, 682
medicamentosas, interacciones, 685-686, 690
ACE, inhibidores, 809
antihipertensores, agentes, 123
ibuprofén, 699

Aspirina, medicamentosas, interacciones, (*cont.*)
litio, 487
naproxén, 700
warfarina, 123
NSAID, comparación, 674, 675*c*-680*c*
concomitante, administración, 685
observación, estudios, 119
opioides, junto, 579-581
periférica, vascular, enfermedad, 841
plasmática, concentración, 690
pravastatina, 952
químicas, propiedades, 674, 687, 687*f*
resistencia, 685
reumatoide, artritis, 690
Reye, síndrome, 681, 687
sangre, efectos, 688
sistémica, mastocitosis, 682
terapéuticas, aplicaciones, 690
terapéuticos, efectos, 673-684
tóxicos, efectos, 686, 691-692
tratamiento, 691-692
ASTELIN (azelastina), 638*c*
Astemizol, retiro del mercado, 639-640
Asténico, vegetativo, síndrome, 1761
Astrocitos, 319
ATACAND (cilexetilo de candesartán), 813
Atapulgita, diarrea, 996
ATARAX (hidroxizina), 638*c*
Ataráxicos, 462
Ataxia(s), fenobarbital, 511
hereditaria y fisostigmina, 211
Ataxia-telangiectasia, rad, proteína vinculada (ATR), 1325
mutada, proteína (ATM), 1325
Atazanavir, 1276*c*, 1307-1308
acción, mecanismo, 1307
combinación, terapia, 1297
farmacocinética, 1299*c*, 1307, 1799*c*
medicamentosas, interacciones, 1291, 1295*c*, 1300*c*, 1308
químicas, propiedades, 1304*f*, 1307
terapéuticas, aplicaciones, 1307
VIH, infección, 1307-1308
Atención-déficit/hiperactividad, trastorno, 263
anfetaminas, 258
antidepresores, 450, 484
estimulantes, 259, 484
Atenolol, 284
absorción, distribución y excreción, 284
angina, 838-839
farmacocinética, 278*c*, 285, 1800*c*
farmacológicas, propiedades, 278*c*
hipertensión, 284
hipertiroidismo, 1530
materna, leche, 11
químicas, propiedades, 274*f*
receptor, selectividad, 272
Ateroesclerosis, arterial, pared, aspectos biológicos, 944-945
estrogenoterapia, 1553
hiperlipidemia, 933, 940-948
leucotrieno, receptor, antagonistas, 658
placa, estabilidad, 944-945
estatinas, 950
ATGAM (inmunoglobulina linfocítica), 1406
ATIVAN (lorazepam), 360
ATIVASE (alteplasa), 1481
Atleta, pie (dermatofitosis), 1690-1691, 1691*c*
ciclopiroxolamina, 1239
griseofulvina, 1236
haloprogin, 1239
tolnaftato, 1239
tópico, tratamiento, 1237
undecilénico, ácido, 1240
Atomoxetina, 432
adversos, efectos, 436*c*
CYP, interacciones, 445*c*, 446
dosis y presentaciones, 436*c*
eliminación, 445*c*
farmacocinética, 1800*c*
farmacológicas, propiedades, 439
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
químicas, propiedades, 436*c*
semivida, 445*c*
séricas, concentraciones, 445*c*
Atosiban, 1508, 1509
Atovacuona, 1028-1029
babesiosis, 1028, 1053
paludismo, 1028, 1029
recidiva, 1044-1045
Pneumocystis, infección, 1028-1029
precauciones y contraindicaciones, 1029, 1045
proguanilo, 1025*c*, 1027*c*, 1028, 1032, 1044-1045
resistencia, 1028-1029
terapéuticas, aplicaciones, 1029
tóxicos, efectos, 1029, 1729
toxoplasmosis, 1028-1029
Atovastatina, 58, 948-953
absorción, distribución y excreción, 950-951
acción, mecanismo, 948-950
adversos, efectos, 951-952
amlodipina, 953
clínicos, estudios, 942-943
embarazo, 952
farmacocinética, 1800*c*
LDL, disminución, obtención de efectos, dosis, 949-950, 950*c*
medicamentosas, interacciones, 122, 951-952
metabolismo, 950-951
inducción, 89*f*
niños, 953
químicas, propiedades, 948, 949*f*
terapéuticas, aplicaciones, 952-953
ATP. *Véase* Adenosina, trifosfato (ATP).
liga, pliegue, transportadores, 10, 41, 46-48, 48f, 51-57
ABCA, 53, 54*c*
ABCA1, HDL, metabolismo, 939
ABCB, 53, 54*c*
ABCB1, 41, 53, 54, 55c, 57
inhibidores, 57
polimorfismos, 57-58, 96-97, 105*c*
regulación, 49*c*
sustratos, 54-56, 55*c*
ABCB2, regulación, 49*c*
sustratos, 54-56, 55*c*
ABCB11, 56*c*
ABCC, 53-56, 54*c*
ABCC1, 55*c*
ABCC2, 10, 43-44, 53-54
distribución, 54, 55*c*
étnica, polimorfismo y diversidad, 97, 98*f*
función, 55*c*
importante, información clínica, 57
regulación, 49*c*
riñones, 65
secundaria, estructura, 49, 50*f*
sustratos, 54-56, 55*c*, 57
xenobióticos, transporte, 53-54
ABCC3, 55*c*, 56
ABCC4, distribución, 54, 56*c*
función, 56*c*
riñones, 65
sustratos, 56, 56*c*
ABCC5, 56, 56*c*
ABCC6, 56, 56*c*
ABCC7, 41
ABCD, 53, 54*c*
ABCE, 54*c*
ABCF, 54*c*
ABCG, 54*c*
ABCG2, 53, 54
distribución, 54, 55*c*-56*c*
función, 56*c*, 57
importante, clínicamente, información, 57
sustratos, 56, 56*c*, 57
variantes, 57
ABCG5, lípidos, metabolismo, 934
ABCG8, 56*c*
lípidos, metabolismo, 934
acción medicamentosa, propiedades vinculadas, 54-57
ACE, inhibidores, 58
clasificación, 53, 54*c*
farmacocinética, 58, 59*f*
fármacos, absorción, 57
eliminación, 57
fisiológicas, funciones, 55*c*-56*c*, 57
genética, variación, 57-58, 96-97, 105*c*
dependen, enfermedades, 53, 54*c*, 57
hística (tisular), distribución, 54, 55*c*-56*c*
HMG-CoA, reductasa, inhibidores, 58
molecular, estructura, 49-50, 50*f*
secuencias, homología, 53
subclases o familias, 41, 53, 54*c*
superfamilia, 51-57
sustratos, especificidad, 54-56, 55*c*-56*c*
xenobióticos, exportación, 53-54
ATRA. *Véase* Tretinoína.
Atracurio, absorción, distribución y excreción, 228
acción, comienzo, momento, 222*c*
duración, 220, 222*c*
autónomo, sistema, efectos, 226
clasificación, 220, 222*c*
eliminación, mecanismo, 220, 222*c*
estructura, 221*f*
farmacológicas, propiedades, 222*c*
histamina, liberación, 226
Atropina, 189-198
absorción, 195
acción, mecanismo, 153, 190

acetilcolina, antagonismo, 183, 186, 186*c*, 191, 1751
anestesia, complemento, 197
anticolinesterásicos, agentes, antagonismo, 207
toxicidad, casos, 197, 210-211
antidiarreicos, agentes, 194-195, 570, 997
biliares, vías, efectos, 194
cardiovasculares, efectos, 192, 197
trastornos, 197
circulatorios, efectos, 193
digoxina, toxicidad, 889
distribución, 194
dosis/efecto, relación, 189-190, 189*f*
estructura, 190, 191*f*
excreción, 194
farmacocinética, 1800*c*
farmacológicas, propiedades, 191-195
gastrointestinales, efectos, 193
trastornos, 196
neuromusculares, bloqueadores, toxicidad, 226-228, 362
oftalmología, uso, 198, 1720*c*, 1724
opioides, inducido, espasmo vesicular, 562
químicas, propiedades, 190, 191*f*
respiratorias, vías, efectos, 193
trastornos, 195
SNC, efectos, 191
sudoríparas, glándulas, 194
sulfato, grave, miastenia, valoración, 213
muscarínicos, receptores, antagonistas, toxicidad, casos, 188-189
temperatura, 194
terapéuticas, aplicaciones, 195-198
tóxicos, efectos, 190*c*, 195
tratamiento, 195, 211, 214
uveítis, 1724
ATROPINA-CARE (atropina), 1720*c*
ATROPISOL (atropina), 1720*c*
ATROVENT (ipratropio), 194, 730
AUC (área bajo la curva), 19
Auditivo, núcleo, centro, 559
cubierta, 559
farmacodependencia, 608, 611
nicotina, 615-616
opioides, inducida, recompensa, 559
sensibilización, 611, 611*f*
sensitivo, control (ASG), antipsicóticos, 468
Auerbach, plexo, 139-141, 983, 984*f*
AUGMENTIN (amoxicilina-clavulanato), 1151
Aura, migraña, 306
Auricular, aleteo (flúter), adrenérgico β, receptor, antagonistas, 915
calcio, conductos, antagonistas, 914
etanol, 595
farmacoinducido, 905*c*
mecanismo, 907*c*
tratamiento, 907*c*
fibrilación, 904-908
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 915
calcio, conducto, antagonistas, 914
etanol, 595
fármacos, inducidos, 905*c*
mecanismo, 907*c*
tratamiento, 907*c*
natriurético, péptido, 885
vasopresina, 775
taquicardia, 907*c*
farmacoinducida, 905*c*
Auriculoventricular (AV), bloqueo, adrenalina, 245
farmacoinducido, 905*c*
nudo, acetilcolina, 184-185
adrenalina, 245
adrenérgico α_2, receptor, antagonistas, 854-855
atropina, 193, 197
calcio, conducto, antagonistas, 834-836
cardíacos, glucósidos, 887, 889
histamina, 635
reentrada, nodal, taquicardia, 904, 907*c*
tratamiento, 907*c*
taquicardia, 904, 906*f*, 907*c*
tratamiento, 907*c*
Auroterapia, 706
cloroquina, interacción, 1035
ojos, adversos, efectos, 1729
Ausencias, crisis (pequeño mal), 501, 502*c*, 505-507, 523
Autacoide(s), liberación, 631-632
lípidos, derivados, 653-668. *Véanse también* Eicosanoide(s); Plaqueta(s), activador, factor (PAF).
Autoinmunitarias, enfermedades, 1406
Autóloga, sangre, donación, eritropoyetina, terapia, 1438
Autónomo, nervioso, sistema, 137-178, 140f-141*f*
anatomía, 137-142
anticolinesterásicos, agentes, 208-209
antipsicóticos, 474
barbitúricos, 417
centrales, conexiones, 138
cotransmisión, 175-178
efector, órgano, respuestas, 142, 143*c*-145*c*
endocrinos, sistemas, interacción, 170
farmacológicas, consideraciones, 170-174, 171*c*-172*c*
ganglionar, neurotransmisión, 229-231, 230*f*
generales, funciones, 142-145
muscarínico, receptor, antagonistas, 192
neuromuscular, bloqueo, agentes, 226
neurotransmisión, 145-178
periférico, divisiones, 138-141
reflejos, 319
somático, motor, comparación, 137
sistema, respuesta, atenuación, estado de anestesia, 343-344
unión, plexo, 142
Autorreceptores, 145*c*, 148-149
Autosómico, recesivo, rasgo, 95
Auxiliadoras, células T, T_H1, enteropatía inflamatoria, 1011-1012, 1011*f*
AVANDAMET (metformina-rosiglitazona), 1639
AVANDIA (rosiglitazona), 1639
Avanzados, glucosilación, terminales, productos, 1624
AVAPRO (irbesartán), 813
AVELOX (moxifloxacina), 1118
Avermectina(s), 1084. *Véase también* Ivermectina.
Avobenzona, 1700
AVODART (dutasterida), 270
AVONEX (interferón-β-1a), 1422
AXID (nizatidina), 971
Axil, esqueleto, 1658
Axón(es), 147
guía, moléculas, 329
Axónica, neurotransmisión, conducción, 147
Axosemida, 750*c*
AYGESTIN (noretindrona), 1562
Azacitidina, 1345-1346
químicas, propiedades, 1337*f*, 1341-1342, 1341*f*
AZACTAM (aztreonam), 1150
Azapironas, ansiedad, 454
Azatioprina, 1414
acción, mecanismo, 1414
sitio, 1407*c*
adversos, efectos, 1015
dermatología, empleo, 1694
eliminación, 1414
embarazo, 1018
farmacocinética, 1414, 1801*c*
farmacogenética, 124-125, 1015-1016
grave, miastenia, 213
inflamatoria, enteropatía, 1009, 1010*c*, 1015-1016
inmunosupresión, 1414
medicamentosas, interacciones, 1414
alopurinol, 709
metabolismo, 87, 1015, 1015*f*
profármaco, 1015
químicas, propiedades, 1346, 1347*f*, 1409*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1414
tóxicos, efectos, 1414
Azeláico, ácido, 1701
acné, 1690, 1701
químicas, propiedades, 1701
Azelastina, acción, duración, 638*c*
alérgicas, enfermedades, 640
dosis, 638*c*
oftalmología, empleo, 1725
preparados, 638*c*
teratogenia, 639
AZELEX (ácido azeláico), 1690, 1701
Azitromicina, 1182-1187
acción, mecanismo, 1183-1184, 1183*f*
adversos, efectos, 1186-1187, 1218
antibacteriana, actividad, 1182-1183, 1218
babesiosis, 1053
clamidiosis, 1185
criptosporidiosis, 1051
farmacocinética, 1801
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 988
Mycobacterium avium, complejo, 1185-1186, 1204, 1204*c*, 1217
profilaxia, 1218
resistencia, 1183-1184, 1218
terapéuticas, aplicaciones, 1185-1186, 1218
tos ferina, 1185
toxoplasmosis, 1186
Azlocilina, antimicrobiana, actividad, 1133
AZMACORT (triamcinolona, acetónido), 721

Azólico(s), antimicótico(s), 1225, 1230-1235. *Véanse también agentes específicos.*
acción, mecanismo, 1230
antimicótica, actividad, 1230
estatinas, interacción, 951
oftalmología, empleo, 1719*c*
resistencia, 1230-1231
sistémica, acción, 1230-1235
tópica, acción, 1237-1239
Azomicina, 1058
Azoospermia, alquilantes, agentes, 1326
colchicina, 708
AZOPT (brinzolamida), 1723
Aztreonam, 1150
antimicrobiana, actividad, 1151
farmacológicas, propiedades, 1151
químicas, propiedades, 1151
Azúcares, no digeribles, laxantes, 992-993
Azufre, ectoparásitos, infestaciones, 1692
hexafluoruro, vítreo, sustitutivo, 1726, 1727*c*
hiperqueratósicos, trastornos, 1702
sulfacetamida, acné, 1690
AZULFIDINE (sulfasalazina), 1114

B, células (linfocitos), inmunitaria, respuesta, 1405
linfoma, fludarabina, 1348
fibra, locales, anestésicos, sensibilidad, 373-374, 374*c*
linfocitos, proteína-2 (bcl-2), antimaníacos, agentes, 486
Babesia. *Véase* Babesiosis.
divergens, 1053
microti, 1053
Babesiosis, 1053
atovacuona, 1028, 1053
tratamiento, 1053
Bacilares, infecciones, tetraciclinas, 1177
Bacilus subtilis, 1197
Bacitracina, 1197-1198
acción, mecanismo, 1197
adversos, efectos, 1198
antibacteriana, actividad, 1197
cutáneas, infecciones, 1690
neomicina, 1168, 1198
químicas, fuentes y propiedades, 1197
terapéuticas, usos, 1198
zinc, oftalmología, empleo, 1716*c*, 1718-1719
Baclofén, 331*f*
ALS, espasticidad, 543
cocaína, dependencia, 621
farmacocinética, 1801*c*
musculares, espasmos, 229
Bacteriana, vaginosis, clindamicina, 1189
Bactericidas, agentes, 1096
bacteriostáticos, antagonismo, 1102
Bacteriostáticos, agentes, 1096
bactericidas, antagonismo, 1102
Bacteroides, infección, cloranfenicol, 1180-1181
fragilis, clindamicina, 1189
penicilina G, 1136
profilaxia, 1106*c*
inflamatoria, enteropatía, 1017
metronidazol, 1057-1060
piperacilina, 1140
BACTODERM (mupirocina), 1690
BACTRIM (trimetoprim-sulfametoxazol), 1116
BACTROBAN (mupirocina), 1198, 1690
BACTROBAN NASAL (mupirocina), 1690
Baja densidad, lipoproteína (LDL), 935*c*, 938-939
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 277
estatinas, 949-950, 950*c*
estrógeno, 1548
etanol, 594-595
genéticas, mutaciones, 938-939
Henle, asa, acción, diuréticos, 753
metabolismo, 937-939, 937*f*
nivel(es), 943, 943*c*, 944*c*
medicamentos que disminuyen, 933, 940-960. *Véanse también agentes específicos.*
biliares, ácidos, secuestrantes, 953-955
estatinas, 948-953
ezetimibe, 959-960
fíbrico, ácido, derivados, 957-959
NCEP, directrices, 942*c*, 943-944
niacina, 955-957
paciente, indicaciones y criterios, 945-946
oxidación, 939
progesterona, 1560
receptor, vinculada, proteína (LRP), 937
tiroidea, hormona, 1522
Balantidiosis, 1053
Balantidium coli, 1052
Balsalazida, inflamatoria, enteropatía, 1012
metabolismo, 1012*f*
químicas, propiedades, 1012, 1012*f*
Banting, Frederick, 1613-1614
Barbital, historia, 402
Barbitúrico(s), 347-350, 414-420
absorción, distribución y excreción, 417-418
abuso y dependencia, 414, 615
administración, vía, 415*c*-416*c*
adversos, efectos, 349-350, 419-420
ansiedad, trastornos, 454
anticonvulsiva, actividad, 349, 414, 418
benzodiazepina, supresión, estados, 615
cardiovasculares, efectos, 349, 417
clínica, aplicación, 349
dosis, 348*c*, 349
farmacocinética y metabolismo, 348*c*, 349
farmacológicas, propiedades, 414-418
GABA/GABA, receptores, 414-416
gastrointestinales, efectos, 417
generales, anestésicos, 347-350, 401, 418-419
hígado, efectos, 417
metabólicos, empleos, 419
hipersensibilidad, 419
historia, 402
interacciones, 419
antidepresores, 449
disulfiram, 603
intoxicación, 420
moleculares, acciones, 346
niños, 124
paradójica, excitación, 419
periférico, sistema nervioso, efectos, 417
potencia, 349
presentaciones, 347-349, 348*c*
psiquiatría, empleos, 419
químicas, propiedades, 346*f*, 347-348, 414, 415*c*-416*c*
residuales, efectos, 419
respiración, efectos, 349-350, 417
riñones, efectos, 417
sedantes-hipnóticos, 414-420
semivida, 415*c*-416*c*, 418
SNC, efectos, 349, 414-417
acción, sitios y mecanismos, 414-416
empleos, 418-419
sueño (dormir), 414, 424-425
terapéuticas, aplicaciones, 401, 415*c*-416*c*, 418-420
tolerancia, 414, 610
Barorreceptor(es), adrenérgico α, receptor, antagonistas, 263-264
barbitúricos, 349
cardíacos, glucósidos, 887-888
general, anestesia, 342
hipoxia, 390
intrarrenales, renina, secreción, 791, 792*f*
propofol, 350
simpaticomiméticos, fármacos, 242
Barrett, esófago, etanol, 596
GERD, 976-977
Bartter, síndrome, 664, 751
NSAID, 682-683
Basales, células, carcinoma, imiquimod, 1696
ganglios, 318
antipsicóticos, 469-471, 471*f*
circuitos, 531-532, 532*f*
dopamínicos, receptores, 470-471
Huntington, enfermedad, 540, 540*f*
Parkinson, enfermedad, 531-533, 532*f*
tardía, discinesia, 480
Basiliximab, 1418-1419
acción, sitio, 1407*c*
Basófilo(s), alérgicas, respuestas, 631-632
corticoesteroides, 1600, 1600*c*
histamina, liberación, 632
inmunitaria, respuesta, 1405
proliferación, mayor, 632
Basolateral, membrana, transporte, 60, 63
Bastoncitos (visión), 1732-1733
Batracotoxina, 147, 225*f*
BAY-RHO-D (Rho[D], concentrado inmunoglobulínico), 1424*c*
BAYGAM (concentrado inmunoglobulínico intravenoso), 1424*c*
BAYGON (propoxur), 204
BAYHEP B (hepatitis B, concentrado inmunoglobulínico), 1424*c*
BAYRAB (concentrado inmunoglobulínico antirrábico), 1424*c*
BAYTET (concentrado inmunoglobulínico antitetánico), 1424*c*
Bazo, autónomo, sistema, regulación, 144*c*
BCNU. *Véase* Carmustina.
Bcr-abl, translocación, 1315
BCRP. *Véase* ATP, liga, pliegue, transportadores.
Beclometasona, 1602*c*
asma, 721-722, 1609

dipropionato, 721, 1602*c*, 1608-1609
rinitis, 731
BECLOVENT (beclometasona), 721, 1602*c*
BECONASE (beclometasona), 731
Behçet, síndrome, ciclosporina, 1411
sulfonamidas, 1116
Bell, parálisis, aciclovir, 1250
Belladona, alcaloides, absorción, 195
distribución, 194
efectos, central, sistema nervioso, 191-192
estructura, 190, 191*f*
excreción, 194
historia, 190
respiratorias, vías, efectos, 193
terapéuticas, aplicaciones, 195-197
toxicidad/intoxicación, 194-195
BENADRYL (difenhidramina), 197, 537
Benazeprilo, 803
absorción y eliminación, 803
adversos, efectos, 808-810
dosis, 803
farmacocinética, 1801*c*
hipertensión, 858-859
químicas, propiedades, 801, 802*f*, 803
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Benceno γ, hexacloruro. *Véase* Lindano.
Bendroflumetiazida, 754*c*. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
BENEBMID (probenecid), 710-711
BENICAR (medoximilo de olmesartán), 813
Benigna, prostática, hiperplasia (BPH), adrenérgico α, antagonistas de receptor, 267, 271
doxazosina, 269-270
dutasterida, 270, 1583
fenoxibenzamina, 268
finasterida, 267, 270-271, 1583
prazosina, 269-271
tamsulosina, 270
terazosina, 269
testosterona, 1577
Benoxinato, oftalmológico, diagnóstico, 1729
Benserazida, Parkinson, enfermedad, 534
BENTYL (clorhidrato de diciclomina), 197
BENURYL (probenecid), 710-711
BENZACLIN (peróxido de benzoílo-antibiótico), 1690
Benzalconio, cloruro, 1715
Benzamidas, 467
receptor, especificidad, 1002*c*
BENZAMYCIN (peróxido de benzoílo-antibiótico), 1690
Benzbromarona, 711-712
BENZEDREX (propilhexedrina), 260
Benzepinas, 461
químicas, propiedades, 462-466, 465*c*
Benzfetamina, 240*c*
ponderal, disminución, 264
O^6-Benzilguanina, 1325
Benzilisoquinolinas, 564
neuromuscular, bloqueo, agentes, 220, 222*c*
Benzilpenicilina. *Véase* Penicilina(s), G.
Benzimidazol(es), 1078-1083. *Véanse también* Albendazol; Mebendazol; Tiabendazol.
absorción, distribución y excreción, 1079-1080
antihelmíntica, acción, 1079
edad, corta, niños, 1083
embarazo, 1082-1083
historia, 1078-1079
nemátodos, infecciones, 1074
precauciones y contraindicaciones, 1081-1082
químicas, propiedades, 1075, 1075*c*, 1079
terapéuticas, aplicaciones, 1080-1081
tóxicos y adversos, efectos, 1081-1082
Benznidazol, 1058
antiprotozoarios, efectos, 1062
hipersensibilidad, 1062
historia, 1061-1062
terapéuticas, aplicaciones, 1062
tóxicos y adversos, efectos, 1062-1063
tripanosomosis, 1052, 1058, 1061-1063
Benzocaína, 370*f*-371*f*, 379
Benzodiazepina(s), 401-414
absorción, distribución y excreción, 407-410, 516
acción, duración, 408
larga, 408
mecanismo, 402, 516
administración, vías, 410*c*-411*c*
adversos, efectos, 411-412, 424, 516
psicológicos, 412
ALS, espasticidad, 543
ancianos, 360-361, 424
anestesia, complemento, 360-361, 405
ansiedad, 404, 407, 410, 430, 453-454
animales, modelos, 404
anticonvulsivos, 404-405, 410, 507, 516-517
atropina, tóxicos, efectos, 195
breve, acción, 408
cardiovasculares, efectos, 407, 516
completos, agonistas, efectos, 404
conciencia, recuperación, delirio, 352
dependencia y abuso, 412, 454, 614-615
desintoxicación, 615
farmacológicas, intervenciones, 615
dosis, 410*c*-411*c*
residuales, efectos, 411
EEG, efectos, 405
etanol, abstención, 600, 613
farmacocinéticas, propiedades, 516
farmacológicas, propiedades, 403-410
GABA/GABA, receptores, 37, 402, 405-407
in vivo, estudios, 406
moleculares, estudios, 406-407
gastrointestinales, efectos, 407
gradual, interrupción, 424
Huntington, enfermedad, 541
ideales, 409-410
inocuidad, 401, 412
insomnio, 424-425
interacciones, 412
antidepresores, 446, 449
citocromo P450, enzima, inhibidores, 122, 408
etanol, 613
intermedia, acción, 408
inversos, agonistas, 404
manías, 489, 492
metabólicas, relaciones, 408, 409*c*
metadona, ilícito, consumo, 614
musculares, espasmos, 229
náuseas/vómitos, 1005
niños, 516-517
parciales, agonistas, efectos, 404
inversos, agonistas, 404
plasmáticas, concentraciones, 408, 516
químicas, propiedades, 402, 403*c*
receptores, 327-328, 402, 405-406
antagonistas, 413-414
nuevos, agonistas, 412-414
respiratorias, vías, efectos, 407, 516
sedantes-hipnóticos, 402-412
semividas, 407-408, 410, 410*c*-411*c*, 516
SNC, efectos, 403-407
moleculares, blancos, 405-406
sueño, 405, 423-425
supresión, 614, 614*f*, 615
terapéuticas, aplicaciones, 401, 410-412, 410*c*-411*c*, 517
terminología, 402
tolerancia, 404-405, 614
tóxicos, efectos, 516
flumazenilo, 404-405, 413
ultrabreve, acción, 408
unión, sitios, 402, 405-406
Benzoico, ácido, antimicótico, 1240
Benzoilecgonina, 620
Benzoílo, peróxido, acné, 1690
Benzomorfano(s), 564
Benzonatato, 579
Benzotiadiazida(s), 753-757. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
Benzotiazepina(s), 832. *Véanse también agentes específicos*.
Benztropina, mesilato, 197
Parkinson, enfermedad, 537
Bepridilo, adversos, efectos, 836, 914
angina, 832, 835, 837
antiarrítmico, acción, mecanismo, 914
cardiovasculares, efectos, 835
Berberina, diarrea, 998
BERENIL (diminazeno), 1064
BERODUAL (ipratropio-fenoterol), 730
BEROTEC (fenoterol), 252
BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial), 286
Beta, adrenérgicos, receptores. *Véase* Adrenérgico(s) β, receptor(es).
bloqueadores. *Véase* Adrenérgico(s) β, receptor(es), antagonista(s).
caroteno, 1687, 1731
químicas, propiedades, 1731, 1732*f*
BETA-VAL (betametasona, valerato), 1602*c*
BETAGAN (levobunolol), 287, 290
BETAGAN LIQUIFILM (levobunolol), 287
Betametasona, 1602*c*
acción, duración, 1594*c*
antiinflamatoria, potencia, 1594*c*
dipropionato, 1602*c*, 1682*c*
equivalentes, dosis, 1594*c*
fetal, pulmón, maduración, 1609
químicas, propiedades, 1597*f*, 1603
receptor, especificidad, 1002*c*
relativas, potencias, 1594*c*

Betametasona (*cont.*)
sódico, fosfato, 1602*c*
acetato, 1602*c*
sodio, retener, potencia, 1594*c*
típicas, preparaciones, 1682*c*
valerato, 1602*c*, 1682*c*
Betanecol, 183-184
acción, mecanismo, 186
adversos, efectos, 985
contraindicaciones, 188
estructura, 187*f*
farmacológicas, propiedades, 186*c*, 187-188
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 985
historia y fuentes, 186-187
precauciones, 188
toxicológicos, aspectos, 188-189
BETAOPTIC (betazolol), 287, 290
BETAPACE (sotalol), 287, 929
BETAPACE AF (sotalol), 287, 929
BETASERON (interferón-β-1b), 1422
BETATREX (betametasona, valerato), 1682*c*
Betaxolol, 287
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 289
farmacocinética, 278*c*
farmacológicas, propiedades, 278*c*
glaucoma, 287, 290, 1721*c*, 1723
membrana, estabilización, efectos, 272
oftalmología, aplicaciones, 1721*c*
BETAXON (levobetaxolol), 290
BETIMOL (timolol), 1721*c*
Bevacizumab, 1377*c*, 1378-1379
Bevantolol, metabólicos, efectos, 276, 276*c*
Bexaroteno, 1380, 1683, 1686
BEXTRA (valdecoxib), 679*c*
BEXXAR (^{131}I-tositumomab), 1377c, 1380
Bezafibrato, 957-959, 957*f*
Bezoares, meprobamato, 422
Bezold-Jarisch, reflejo, 302
BIAXIN (claritromicina), 1185
BIAXIN FILMTABS (claritromicina), 1185
BIAXIN XL FILMTABS (claritromicina), 1185
Bicalutamida, 1388, 1582
farmacocinética, 1388, 1802*c*
próstata, cáncer, 1388, 1582
químicas, propiedades, 1389*f*, 1582
BICILLIN L-A (penicilina G benzatínica), 1134
Bicuculina, 330, 331*f*
etanol, consumo, 600
Bier, bloqueo, 381-382
Bifenilmetilo, derivados, 812*f*
Bifeprunox, 467, 490
Biguanida(s), 1638-1639
diabetes mellitus, 1638-1639
historia, 1633-1635
paludismo,1031-1032
tóxicos, efectos, transportadores, 43
BILARCIL (metrifonato), 1087
Biliar(es), ácido(s), 1006-1007, 1007*f*
estrógeno, 1548
metabolismo, 81-82, 1006
secuestrantes, 953-955, 954*f*
diarrea, 996
dislipidemia, 933, 953-955
estatinas, 953-954
niacina, terapia, triple, 953
ezetimibe, interacciones, 959
terapéuticas, aplicaciones, 955
síntesis, 75
terapéuticas, aplicaciones, 1006-1007
sal(es), 1006
expulsión, bomba (BSEP), 44-45, 49*c*
inducida, diarrea, 996
vesícula, sistema autónomo, regulación, 144*c*
vías, espasmo, opioides, inducido, 562
medicamentos, excreción, 10-11
muscarínico, receptor, antagonistas, 194-195
opioides, 562
vitamina K, fístula y absorción, 1486
obstrucción y absorción, 1486
Bilirrubina, atazanavir, 1307
indinavir, 1303
metabolismo, 80-81
transportadores, 44-45
Bilis, excreción, intoxicación, intensificación, 1749
probenecid, 710
BILN 2061, 1267*c*
BILTRICIDE (praziquantel), 1088
Bimatoprost, glaucoma, 1722-1723
Binaltorfimina, 551
Biocapas, lactámicos β, antibióticos, 1133
Biodisponibilidad, 4, 12, 1788
definición, 4, 17
magnitud y rapidez, 17-18, 1788
paso, primer, efecto, 4
Bioequivalencia, 7
Bioingeniería, humana obtenida, trombopoyetina (rHuTPO), 1442
Biológica, inducción, terapia, 1406-1407
respuesta, modificadores, antineoplásica, quimioterapia, 1318*c*, 1374-1380
dermatología, empleo, 1697-1700, 1699*f*
inflamatoria, enteropatía, 1010*c*, 1016-1017
oftalmología, empleo, 1726-1729
Biorretroalimentación, hipertensión, 866
Biotransformación, 2*f*, 11-12
fármaco, metabolizantes, enzimas, inhibición, 122
intoxicaciones, tratamiento, 1749
Biperidina, 197
Bipolar, trastorno, 430, 454,455
anticonvulsivos, 485, 489-490
antipsicóticos, 490
biológica, hipótesis, 430-431
litio, 488-490
maníaca, fase, 461
tratamiento, 452-453
nuevo, 491
Bisacodilo, 994
Bisetilhexiloxifenólica metoxifenílica, triazina, 1700
Bisfenol A, químicas, propiedades, 1542*c*
Bisfosfonato(s), 1666-1668, 1667*f*
absorción, distribución y excreción, 1668
acción, mecanismo, 1666, 1668
cáncer, 1668
corticoterapia, 1604
disponibles, agentes, 1668
hipercalcemia, 1663, 1668
osteoporosis, 1668, 1671, 1671*f*
Paget, enfermedad, 1673
químicas, propiedades, 1666-1667, 1667*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1668-1669
Bismuto, compuestos, diarrea, 996
estómago, citoprotección, 976
Helicobacter pylori, infección, 980*c*, 996
subsalicilato, 996
Bisoprolol, 285
ACE, inhibidores, 285
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 289, 883-884
farmacocinética, 283*c*, 286
farmacológicas, propiedades, 283*c*
hipertensión, 285
receptores, selectividad, 271, 285
Bitionol, 1078
Bitolterol, 252
Bivalirudina, 1475
angina, 841
Blandas, partes, infecciones, quinolonas, 1122
sarcoma, dactinomicina, 1357
doxorrubicina, 1358-1359
Blastomicosis, anfotericina B, 1228
fluconazol, 1233
itraconazol, 1231
pentamidina, 1064-1065
tratamiento, 1226*c*
Blastomyces dermatitidis. *Véase* Blastomicosis.
Blefaritis, 1716, 1716*c*
Blefaroespasmo, 1728
BLENOXANE (bleomicina), 1362
Bleomicina(s), 1361-1362, 1361*f*
dermatología, aplicaciones, 1696-1697
vinblastina, 1351
BLEPH-10 (sulfacetamida), 1716*c*
BLOCARDEN (timolol), 278
Blonanserina, 490
BLU-U (ácido aminolevulínico), 1689
Bochornos, menopáusicas, clonidina, 256
Bocio, 1511, 1519
alimentación, inducido, 1527
difuso, tóxico, 1522
litio, 487
radiactivo, yodo, 1529-1530, 1533-1535
remisiones, 1529
tóxico, uninodular/multinodular, 1522
tratamiento, 1526-1535
Bordetella pertussis, infección, macrólidos, 1186
Borrelia, infección, *burgdorferi*. *Véase* Lyme, enfermedad.
recurrentis, tetraciclinas, 1178
tetraciclinas, 1178
Bortezomib, 1372-1373
Bothrops jararaca, 643
BOTOX (toxina botulínica), 229, 1728
Botulínica, toxina, 229
acetilcolina, liberación, 151*f*, 152, 171
celular, acción, sitios, 24
esófago, acalasia, 989
letal, dosis, mediana, 1740
migraña, 306
musculares, espasmos, 229-230

neuromuscular, bloqueo, 224, 225*f*
oftalmología, aplicaciones, 1728
terapéuticas, aplicaciones, 229-230
Bovina, insulina, 1624, 1630
TSH, 1524
Bowman, cápsula, 737, 739
membrana, 1709
Bradicardia, adrenérgicos β, receptores, antagonistas, 287-288
clonidina, 255
dexmedetomidina, 361
farmacoinducida, 905*c*
halotano, 355-356
Bradicinesia, Parkinson, enfermedad, 529
Bradicinina, 643-649
ACE, inhibidores, 648-649, 800-801
angiotensina, receptor, antagonistas, 648-649
cardiovasculares, efectos, 647
dolor, 647, 681
farmacología, 647-649
funciones, 647-649
histamina, liberación, 632
inflamación, 647, 672
metabolismo, 646, 646*f*
potenciales, terapéuticas, aplicaciones, 648
químicas, propiedades, 644, 644*c*
receptor(es), 643, 645*f*, 646
agonistas, 644c, 646, 649
antagonistas, 644*c*, 646, 649
renales, efectos, 647-648
respiratorias, vías, enfermedad, 647
síntesis y metabolismo, 643, 644*f*
Braquial, plexo, bloqueos, 380
Brater, algoritmo, diuréticos, terapia, 765, 766*f*
BRAVELLE (urofolitropina), 1506
Bremazocina, receptores, acción y selectividad, 552*c*, 553
BRETHAIRE (terbutalina), 720
BRETHINE (terbutalina), 253, 720
Bretilio, 171-173, 921
BREVIBLOC (esmolol), 284
BREVITAL (metohexital), 349
BRICANYL (terbutalina), 720
Brimonidina, 256
glaucoma, 1723
oftalmología, aplicaciones, 1721*c*
Brinzolamida, 1723
British antilewisite (BAL), 1770. *Véase también* Dimercaprol.
Brodifacoum, 1480
Brofaromina, 439
BROLENE (propamidina, isetionato), 1719
Bromadiolona, 1480
Bromfenac, 698
Bromocriptina, acción, mecanismo, 1500
adversos, efectos, 535, 1500
dosis, 533*c*
farmacológicas, acciones, 309*c*
hiperprolactinemia, 1500
hipoglucemiantes, efectos, 1634*c*
maligno, neuroléptico, síndrome, 479
Parkinson, enfermedad, 533*c*, 535
químicas, propiedades, 308, 310*c*
Bromofeniramina, maleato, 638*c*
BROMPHEN (bromofeniramina), 638*c*
Bromuro, 402, 507
Broncoconstricción. *Véase* Asma.
cininas, 647
eicosanoides, 660-661, 664
histamina, 635-636
histamínicos, receptores H_1, antagonistas, 636-637
muscarínico, receptor, antagonistas, 193
plaquetas, activador, factor, 668
Broncoespasmo. *Véase* Asma.
eicosanoides, 660-661
histamina, 635-636
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 636-637
BRONKEPHRINE (etilnorepinefrina), 260
Bronquial, hiperreactividad, asma, 718
músculo, adrenalina, 245-246
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 277, 287
eicosanoides, 660-661
Bronquioalveolar, carcinoma, gefitinib, 1369
Bronquitis, amoxicilina y ampicilina, 1139
quinolonas, 1122
trimetoprim-sulfametoxazol, 1117
Brotizolam, químicas, propiedades, 402, 403*f*, 403*c*
Brucelosis, cloranfenicol, 1180
tetraciclinas, 1177
BRUFEN (ibuprofén), 699, 700
Brugia, 1076. *Véase también* Linfática, filariasis (LF).
BSEP. *Véase* ATP, liga, pliegue, transportadores, ABCB11.
Bucindolol, 286
cardiovasculares, efectos, 275
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 289
farmacológicas, propiedades, 286
receptores, selectividad, 272, 286
Budesónido, 1602*c*
asma, 721-722, 1608-1609
inflamatoria, enteropatía, 1014, 1609
Buformina, 1638
Bufotenina, 298*f*, 299
Bumetanida, 749-753, 750*c*
absorción, distribución y excreción, 750*c*, 752, 974-875
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874-875
excretorios, efectos, 751
hipertensión, 849
BUMEX (bumetanida), 749
Bunazosina, 271
Bungarotoxina α, 174
Bungarus multicinctus, nicotínicos, receptores, 217
Bupivacaína, 377
cardiovasculares, efectos, 375-377
epidural, vía, 384
farmacocinética, 1802*c*
farmacológicas, acciones, 377
infiltración, 380
nervioso, bloqueo, 381
oftalmología, aplicaciones, 1730
químicas, propiedades, 369, 370*f*-371*f*, 377
raquianestesia, 382-383
tóxicos, efectos, 377
vasoconstrictores, acción, duración, 375
BUPRENEX (buprenorfina), 576
Buprenorfina, 565*c*, 574-576
analgesia, 576
farmacocinética, 1802*c*
física, dependencia, 576
inmunitaria, respuesta, 563
opioides, dependencia, 576, 619-620
terapéuticas, aplicaciones, 576
Buprenorfina-naloxona, 576, 620
Bupropión, acción, mecanismo, 443
adversos, efectos, 436*c*, 447-448
atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 450
CYP, interacciones, 445*c*
depresión, 453
dosis y presentaciones, 436*c*
eliminación, 444, 445*c*
farmacocinética, 1802*c*-1803*c*
nicotina, dependencia, 616, 731
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
químicas, propiedades, 436*c*
semivida, 445*c*, 446
terapéuticas, aplicaciones, 450-451
Burimamida, 634, 642
Burkitt, linfoma, metotrexato, 1338
Bursitis, propiónico, ácido, derivados, 698-699
Buserrelina, 1502*c*
próstata, cáncer, 1387-1388
BUSPAR (buspirona), 454
Buspirona, 305, 311, 334
ansiedad, 454
benzodiazepinas, supresión, 615
farmacocinética, 1803*c*
irritable, colon, síndrome, 999
serotonínico, síndrome, 450
Busulfán, 1324, 1330
farmacocinética, 1803*c*
tóxicos, efectos, 1325-1327, 1326*c*, 1330
BUSULFEX (busulfán), 1330
Butabarbital, 415*c*, 418
Butaclamol, 467
Butalbital, 415*c*
Butenafina, 1240
Butilo, nitrito, 626
Butionina-sulfoximina, 1325
Butirilcolinesterasa, 152, 183, 202, 209
anticolinesterásicos, toxicidad, 211
Butirofenona(s), 461
convulsiones, aparición, umbral, 469
químicas, propiedades, 466
receptores, especificidad, 1002*c*
BUTISOL (butabarbital), 415*c*
Butoconazol, 1239
Butorfanol, 565*c*, 574-575
analgesia, 575
dosis, 580*c*
farmacocinética, 1803*c*
receptores, acción y selectividad, 552*c*
vasopresina, 775

C, fibras, sensibilidad, anestésicos locales, 373-374, 374*c*
tipo, natriurético, péptido, 885
c-erb, A α_2, 1520, 1520*f*
cA2. *Véase* Infliximab.
Cabello, fármacos, excreción, 11

Cabergolina, crecimiento, hormona, exceso, 1498
hiperprolactinemia, 1500
Cabeza y cuello, cáncer, cetuximab, 1378
cirugía, antibióticos, profilaxia, 1106*c*
cisplatino, 1334
docetaxel/paclitaxel, 1353
gemcitabina, 1346
mitomicina, 1363
Cadmio, 1766-1768, 1768*f*
CADUET (atorvastatina-amlodipina), 953
Caenorhabditis elegans, 1079, 1085
Cafeína, 727-729
acción, mecanismo, 177
apnea, pretérmino, productos, 730
conductuales, efectos, 729
dependencia, 622
hipertensión, 865
interacciones, adenosina, 920
antidepresores, 449
intravenosa, cefalea, lumbar, punción, después, 383
neonatos y niños, metabolismo, 123
supresión, 622
tolerancia, 622
Caínico, ácido, receptores, 331*f*, 332
epilepsia, 503, 520
glutamato, excitotoxicidad, 332
Calambres, nocturnos, piernas, quinina, 1038
CALAN (verapamilo), 834*c*
CALCIDRINE SYRUP (yoduro de calcio), 1532*c*
Calcifediol, 1653*f*, 1654-1655
Calciferol, 1664
Calciformes, células, vitamina A, 1733-1734
CALCIJEX (calcitriol), 1664
CALCIMAR (calcitonina), 1663
Calcimiméticos, 1669-1670
Calcineurina, inhibidores, dermatología, aplicaciones, 1694-1696
fístulas, Crohn, enfermedad, 1016
inmunosupresión, 1406, 1408-1412
tolerancia, 1420
Calcio, 1647-1648
absorción, 1648-1649
intestinos, 1655
acetato, 1663
aminoglucósidos, toxicidad, 1164
anormal, metabolismo, 1659-1660. *Véanse también* Hipercalcemia; Hipocalcemia.
calcitonina, secreción, 1656
cálculos, riñones, diuréticos tiazídicos, 757
carbonato, 1663
cardíacos, glucósidos, 886-887, 887*f*
cloruro, 1663
comunes, fondos, 1647, 1648*f*
conductos (canales), 321, 322*f*
acción, potencial, 147
acetilcolina, 185
antagonista(s), 832-838. *Véanse también agentes específicos*.
absorción, distribución y excreción, 836
acción, mecanismo, 832-834
adversos, efectos, 836-837, 857-858
angina, 823-824, 832-837
adrenérgicos β, receptor, antagonistas, 837-839
ejercicio, 837
inestable, 837
nitratos, 839-841
adrenérgicos β, receptor, antagonistas, 840
variante, 837
cardíacas, arritmias, 908, 914
cardiovasculares, efectos, 833*c*-834*c*, 834-836
corazón, células, acciones, 834-835
diarrea, 998
farmacológicas, propiedades, 834-837
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 989, 998
hemodinámicos, efectos, 835-836
hiperglucémicos, efectos, 1632, 1633*c*
hipertensión, 846*c*, 857-858
ACE, inhibidores, 805
hipertiroidismo, 1530
interacciones, 858
ciclosporina, 1412
citocromo P450, enzima, inhiben, agentes, 122
lisa, fibra, músculo, 834, 857-858
metabolismo, inducción, 89-90
miocardio, infarto, 837-838
isquemia, 823
negativo, inotrópico, efecto, 834
neuromuscular, agentes de bloqueo, 226-227
químicas, propiedades, 832, 833*c*-834*c*
senil, demencia, 430
terapéuticas, aplicaciones, 837-838
tóxicos, efectos, 836-837
uso, frecuencia/dependencia, 835
vasos, acciones, 834
vinca, alcaloide, resistencia, 1350-1351
catecolaminas, liberación, 163
corazón, electrofisiología, 901-904, 901*f*
terapéutico, objetivo, 908
dopamina, receptores, 531, 531*f*
etanol, intoxicación, 600
neurotransmisión, 147-149, 148*f*, 321, 322*f*
opioides, receptores, 555
tipo, L, 832-834
N, 832
T, 832
voltaje, dependiente, 321, 322*f*, 832-834
epilepsia, 501, 503, 505-506, 506*f*, 517, 521
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 872
difusible, 1647
diuréticos, 1649
entrada, bloqueadores. *Véase* Calcio, conductos (canales), antagonista(s).
etanol, 598
excreción, 1648-1649
extracelular, 1647-1648
facilitada, difusión, 1648
fenilhidantoína, 1648
gastrointestinal, motilidad, 984
glucepato, 1663
glucocorticoides, 1598, 1648
gluconato, hipocalcemia, 1663
plomo, intoxicación, 1755
Henle, asa, acción, diuréticos, 752-753
hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
histamina, liberación, 632
insulina, secreción, 1616
intracelular, 1647
ionizada, forma, 1647
liberación, receptores, 27*f*, 28
mensajero, segundo, 31
miméticos, sensores, 1669-1670
osteoporosis, 1672
paratiroidea, hormona, 1650-1652, 1650*f*
regulación, 1650-1651
plasmática, concentración, 1647, 1648*f*
policarbofil, diarrea, 996
estreñimiento, 992
quelantes, agentes, afinidad, 1754
recambio, 1648-1649, 1648*f*
regulación, fisiología, 1649-1657
reservas, 1648
riñones, biotransformación, 742
retención, 1656
sanos, adultos, niveles, 1647
terapéuticas, aplicaciones, 1663
transporte, vitamina D, dependiente, 1648
undecilenato, 1240
vasopresina, receptores, 776-777, 776*f*
yoduro, 1532*c*
Calcioedetato, sódico, 1768-1769
acción, mecanismo, 1769
cadmio, intoxicación, 1768
estimulatoria, prueba, 1758
plomo, intoxicación, 1758, 1769
Calcipotrieno/calcipotriol, 1664-1665, 1679, 1701-1702
Calcitonina, 1511, 1656-1657, 1657*f*
diagnósticas, aplicaciones, 1666
gen, vinculado, péptido, 138, 681, 1656, 1657*f*
hipercalcemia, 1656, 1662-1666
huesos, metabolismo, 1656-1657
osteoporosis, 1671, 1672
Paget, enfermedad, 1656, 1666
receptor (CTR), 1656-1657
terapéuticas, aplicaciones, 1666
Calcitriol, 1653*f*, 1654-1656
adversos, efectos, 1666
calcio, absorción, 1655
regulación, 1650*f*
farmacocinética, 1804*c*
formas y preparados, 1663
hipoparatiroidismo, 1666
huesos, metabolismo, 1656
paratiroidea, hormona, regulación, 1651
síntesis, 1652
terapéuticas, aplicaciones, 1663-1665
CALCIUM DISODIUM VERSENATE (calcio disódico, edetato), 1769
CALDESENE (calcio, undecilenato), 1240
Caldo-dilución, pruebas, 1099-1100, 1102
Calicreína, 644-645, 644*f*
efectos, riñones, 648
inhibidores, 648

Calicreína-cininógeno-cinina, sistema, 644-647
Calidina, 643-649
histamina, liberación, 632
metabolismo, 646, 646*f*
químicas, propiedades, 644, 644*c*
Calidinógeno, 643
Caliqueamicina, 7, 1379
Calisoprodol, abuso, 422
Calmette-Guérin, bacilo (BCG), 1422
Calmodulina, inhibidores, diarrea, 998
Calomel, 1759
Calórico, choque, proteínas, 1595-1596, 1595*f*
Calvicie. *Véase* Alopecia.
CAMPATH (alemtuzumab), 1376
Campo, bloqueo, anestesia, 380
CAMPTOSAR (irinotecán), 1356
Camptotecina, análogo(s), 1317*c*, 1354-1357, 1354*f*
absorción, distribución y excreción, 1355
Camptotheca acuminata, 1354
Campylobacter, infección, eritromicina, 1185
metronidazol, 1057
Canales (conductos), mediada, difusión, 739-740
CANASA (mesalamina), 1013
Cáncer, dolor, etanol, 600
opioides, 584, 617
eicosanoides, 665
quimioprevención, NSAID, 682-683
vacunas, 1423
Candesartán, cilexetilo, 812*f*, 813-814
congestiva, insuficiencia, 880
farmacocinética, 1804*c*
farmacológicos, efectos, 810
hipertensión, 859-860
químicas, propiedades, 812*f*
Candida albicans. *Véase* Candidosis.
Candidatos, genes, estudios, 100-101, 100*c*
Candidosis, anfotericina B, 1228, 1240
caspofungina, 1235
ciclopiroxolamina, 1239
cutánea, tratamiento, 1690-1691, 1691*c*
equinocandinas, 1235
farmacorresistente, 1105-1108
fluconazol, 1233
glucocorticoides, 722, 723*c*, 731
itraconazol, 1232-1233
naftifina, 1239
nistatina, 1240
terbinafina, 1240
tópico, tratamiento, 1237
tratamiento, 1226*c*
variconazol, 1234
vulvovaginal, butoconazol, 1239
clotrimazol, 1238
miconazol, 1238
nistatina, 1240
terconazol, 1238
tioconazol, 1239
tópico, tratamiento, 1237-1240
Cannabinoides, 622-623, 623*c*
amotivacional, síndrome, 623
dependencia, 622-623
farmacológicas, intervenciones, 623
porcentaje y riesgo, 609*c*
receptores, 322, 327-328, 622
agonistas, náuseas/vómitos, 1002*c*, 1004
antagonistas, nicotina, dependencia, 617
refuerzo, propiedades, 608
Cannabis sativa, 1003
Canrenona, absorción y eliminación, 760*c*, 761-762
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 875
medicamentosas, interacciones, 762
Caolín, diarrea, 996
CAPASTAT (capreomicina), 1214
CAPATH-1H (alemtuzumab), 1419
Capecitabina, absorción, distribución y excreción, 1343
docetaxel, 1343
farmacocinética, 1804*c*
químicas, propiedades, 1341, 1341*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1343-1344
tóxicos, efectos, 1344
Capilar(es), histamínico, receptor H_1, antagonistas, 637
permeabilidad, histamina, 635
Capillaria philippinensis, 1081
CAPOTEN (captoprilo), 800-802
Capreomicina, 1214
adversos, efectos, 1214
dosis y presentaciones, 1214
químicas, propiedades, 1214
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1214
CAPRICORN, estudio (Carvedilol Post Infarct Survival Control in LV Dysfunction Trial), 287, 883
CAPROGEL (ácido aminocaproico), 1728
Capsaicina, 1703
ACE, inhibidores, interacción, 809
receptores, 322
Cápside, 1243
Captoprilo, 801-802, 802*f*
adversos, efectos, 808-810
cardiopatía, 806*c*
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 879
hipertensión, 801, 858-859
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
vida, calidad, aspectos, 801
Caquectina. *Véase* Tumoral, necrosis, factor.
Caquexia, angiotensina II, 800
progestágenos, 1381
CARAC (fluorouracilo), 1694
CARAFATE (sucralfato), 973
Caramifeno, 579
Carbacol, 186-188, 186*c*, 187*f*
contraindicaciones, 188
glaucoma, 1723
oftálmicas, aplicaciones, 1720*c*, 1724
toxicológicos, aspectos, 188-189
Carbamato, insecticidas, 204
reversibles, inhibidores, 204, 205*f*
Carbamazepina, 512-513
acción, mecanismo, 505, 512
alcohol, abstención, 613
aplásica, anemia, 512-513
benzodiazepinas, supresión, 615
convulsiones/epilepsia, 505, 512-513, 522
CYP, inducción, 121, 513
depresión, Huntington, enfermedad, 541
diabetes insípida, 783
farmacocinética(s), 1805*c*
propiedades, 512
farmacológicos, efectos, 512
interacciones, 79, 513
antidepresores, 449
antipsicóticos, 481
fenilhidantoína, 510, 513
hígado, microsómicas, enzimas, 509, 509*c*, 512
lamotrigina, 518
praziquantel, 1090
zonisamida, 521
manía, 485, 489-492, 512
metabolismo, 79, 79*f*
neuralgia, 510, 512-513
opioides, analgesia, 581
terapéuticas, aplicaciones, 513
teratogenia, 523-524
tolerancia, 512
tóxicos, efectos, 512-513
tratamiento, 1748
vasopresina, 775, 779
Carbapenémicos, 1150-1151
Carbarilo, 204
CARBATROL (carbamazepina), 512
Carbenicilina, 1130*c*, 1140, 1143. *Véase también* GEOCILLIN.
antimicrobiana, actividad, 1131*c*, 1133, 1140
indanilo, 1130*c*
antimicrobiana, actividad, 1131*c*, 1133, 1140
Carbenoxolona, gástrica, citoprotección, 976
Carbetapentano, 579
Carbidopa, dosis, 533*c*
farmacocinética, 1805*c*
levodopa, 534
muscarínicos, receptores, antagonistas, comparación, 197
Parkinson, enfermedad, 533*c*, 534
sostenida, liberación, 533*c*
Carbimazol, 1527, 1527*f*, 1528
embarazo, 1530
Carbinoxamina, 638*c*
CARBOCANE (mepivacaína), 378
Carbohidratos, metabolismo, adrenérgicos β, receptor, antagonistas, 276-277
corticoesteroides, 1587, 1593, 1597-1598, 1603
glucocorticoides, 1587, 1593
litio, 488
salicilatos, 689, 691
Carbón vegetal activado, 1748-1749
mercurio, intoxicación, 1762
salicilato, intoxicación, 692
Carbónica, anhidrasa, inhibidor(es), 743-747, 745*c*
acción, mecanismo, 743-745, 745*f*, 763*f*
sitio, 743-745, 763*f*
adversos, efectos, 746, 1723-1724
convulsiones/epilepsia, 746
excretorios, efectos, 744c, 745-746
extrarrenales, efectos, 746
glaucoma, 212, 746, 1723
metabólica, alcalosis, 747
montaña, mal, 391

riñones, efectos hemodinámicos, 744*c*, 746
terapéuticas, aplicaciones, 746-747
tóxicos, efectos, 746
Carbono, bióxido, 394-395
monóxido, intoxicación, hiperbárico, oxígeno, 393
hipoxia, 390
tetracloruro, intoxicación, 625-626
Carboplatino, 1332-1334
farmacocinética, 1334, 1805*c*
destinación, 1321
tóxicos, efectos, 1326*c*, 1334
trombopoyetina, tratamiento, 1442
Carbovir, 1289
Carboxilesterasas, 79, 79*f*, 209
Carboximetilcelulosa, diarrea, 995
Carboxipenicilinas, 1140-1141
Carboxipeptidasa, G2, metotrexato, toxicidad, 1340
M, 646, 646*f*
N, 646
Carbunco, ciprofloxacina, 1122
penicilina G, 1137
tetraciclinas, 1177
Carbutamida, historia, 1634
Carcinogénicos, metabolitos, 72
Carcinógenos, 1740, 1742-1743
animales, estudios, 1744-1745
arsénico, 1765
cadmio, 1767-1768
Carcinoide(s), tumor(es), diarrea, metisergida, 313
estómago, histamina, secretores, 632
protones, bomba, inhibidores, 971
estreptozocina, 1331
somatostatina, análogos, 1498, 1644
CARD15, gen, Crohn, enfermedad, 1011-1012
CARDENE (nicardipina), 833*c*
Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), 118, 917, 926
Cardíaca(s), arritmia(s), 899-930
adrenalina, 245
adrenérgico β, receptor, agonistas, 250, 253
comunes, inmediatas, medidas, 907*c*-908*c*
largo plazo, medidas, 907*c*-908*c*
mecanismos, 906-908, 907*c*-908*c*
ECG, signos, 909*f*
electrofisiológicos, aspectos, 899-904
móvil, blanco, 917
eritromicina, 915, 1187
espironolactona, 761
etanol, 595
farmacoinducidas, 904, 905*c*, 916-917
farmacoterapia, 917-930. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismos, 908-915
clínica, aplicación, principios, 915-917
contraindicaciones, paciente, específicas, 916*c*, 917
desencadenante, factor, identificación y eliminación, 915
estrategia, selección, 916
inducidas, arritmias, 916-917
objetivos, 899, 915-916
seriada, vigilancia, 917
isoproterenol, 250
mecanismos, 899, 904-908
simpaticomiméticos, agentes, 262-263
síntomas, 916
vasopresina, 786
células, calcio, conductos, antagonistas, 834-835
diferentes, acción, potencial, comportamientos, 901, 902*f*
electrofisiológicos, aspectos, 899-904
reposo, 899-900, 900*f*
conducción, acción, potencial, 899-904
celulares, tipos, diversos, comportamientos diferentes, 901, 902*f*
inicio, 900-901, 901*f*
adrenalina, 245
adrenérgico β, receptor(es), 167-168
antagonistas, 275
anomalías. *Véase* Cardíaca(s), arritmia(s).
automatismo, mayor, 904
colinérgica, transmisión, 153
decremento, 903
electrocardiograma, 902*f*, 903, 906
histamina, 635
impulsos, propagación, 902*f*, 903
intracelular, homeostasia, 901-902, 901*f*
lenta, respuesta rápida, tejidos, comparación, 903-904, 903*f*
posdespolarizaciones, 904, 906*f*
principios, 899-904
provocado, automatismo, 904, 906*f*
reentrada, 904-906, 906*f*
refractario, carácter, 903-904
contracción, acetilcolina, 185
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 275
histamina, 635
fibrosis, mineralocorticoides, 1598-1599
insuficiencia, 869-895
ACE, inhibidores, 805-807, 806*c*-807*c*, 874*c*, 877-879
supervivencia, efecto, 879
adrenérgicos, α, receptores, antagonistas, 271
β, receptores, 245, 872
agonistas, 263, 874*c*, 889-892, 891*f*-892*f*
antagonistas, 287, 290-291, 874*c*, 881-884, 882*f*-883*f*, 884
alimentos, sodio, restricción, 874
angiotensina, receptor, antagonistas, 813-814, 874*c*, 877-880
cardíacos, glucósidos, 873, 886-889
carvedilol, 287, 883*f*
circulatoria, deficiencia, 121
clínica, 872-873
definición, 870
diastólica, 892-893, 892*f*
diuréticos, 764, 766*f*, 873-877
aldosterona, antagonistas, 874*c*, 875-876
clínica, práctica, 875
descompensado, paciente, 876
Henle, asa, acción, 753, 765, 874-877
metabólicas, consecuencias, 877
potasio, ahorradores, 875
resistencia, 876-877, 876*c*
tiazidas, 756, 765, 875, 877
dobutamina, 252, 882, 889-892, 891*f*-892*f*
dopamina/dopamina, receptor, agonistas, 250, 882, 890-892, 891*f*
doxorrubicina, 1359
etapas, 893-895, 894*f*
farmacoterapia, 873-895
acción, sitio, 871*f*
hemodinámicas, respuestas, 870*f*
fisiopatología, 869-873, 870*f*-871*f*
aldosterona, 875, 875*c*
fosfodiesterasa, inhibidores, 874*c*, 890-892, 892*f*
hemodinámicas, respuestas, 870-872, 870*f*, 884, 884*f*
hipertrófico, remodelado, 872
inotrópicos, agentes, 889-892
itraconazol, 1232
mitomicina, 1363
morbilidad y mortalidad, 869
neurohormonales, respuestas, 871, 871*f*, 881-882
nitrovasodilatadores, 880-881
renina-angiotensina, sistema, 789, 871-872, 871*f*, 877-879
simpaticomiméticos, agentes, 263
vasodilatadores, 873, 874*c*, 877
parenterales, 884-886
vasopresina, 784-785
poscarga, 827
insuficiencia, 884, 884*f*
nitratos, 827
sódico, nitroprusiato, 863
precarga, 827
congestiva, insuficiencia, 870-871, 870*f*
nitratos, 827
sódico, nitroprusiato, 863
Cardíaco(s), automatismo, estimulación, 904, 906*f*
intensificación, 904
sodio, conducto, antagonistas, 913
bloqueo, 904
cateterismo, congestiva, insuficiencia, 889, 893
nitroso, óxido, 396
gasto, 869
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 275
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 869-873
dexmedetomidina, 361
dobutamina, 251
dopamina, 249
fenoxibenzamina, 268
ganglionares, bloqueadores, fármacos, 233
hipovolémico, choque, 869-870
hipoxia, 390
inhalación, halogenados, productos, anestesia, 355, 355*f*
minoxidil, 862-863
raquianestesia, 382

glucósidos, 886-889
acción, mecanismos, 886-887
adversos, efectos, 922
cardíaca(s), arritmias, 921-923
congestiva, insuficiencia, 873, 886-889
clínicas, aplicaciones, 888
electrofisiológicas, acciones, 887, 889, 921-922
farmacocinética, 888, 922-923
medicamentosas, interacciones, 850, 923
positivo, inotrópico, efecto, 886-887, 887*f*, 921
químicas, propiedades, 886, 886*f*, 922
resistencia, 888
simpático, sistema nervioso, regulación, 888
sodio-potasio, ATPasa, inhibición, 886, 887*f*
terapéutica, vigilancia, 888-889
tóxicos, efectos, 921-922
impulsos, propagación, 902*f*, 903
latido (frecuencia), acetilcolina, 904
adrenalina, 243*f*, 244-245
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 274-275
anfetamina, 257
autónomo, sistema, regulación, 142-145
barbitúricos, 349
benzodiazepinas, 407
dexmedetomidina, 361
dobutamina, 251
etomidato, 351
ganglionar, bloqueo, fármacos, 233
halotano, 355-356
isoflurano, 357
muscarínico, receptor, antagonistas, 192-193
propofol, 350
tiroidea, hormona, 1522
Cardiógeno, choque, 261
dopamina, 249, 261
Cardiopulmonar, reanimación, 261
Cardiovascular, aparato, acetilcolina, 184-185, 186*c*
adrenalina, 243-247
adrenérgico, α, receptor, antagonistas, 264, 267
α_2, receptor, agonistas, 854-855
β, receptor, antagonistas, 272, 275, 287, 838, 850
anfetamina, 257
angiotensina, receptores, 795
anticolinesterásicos, agentes, 208
antidepresores, 433*c*-437*c*, 447-449
antipsicóticos, 474, 477
arsénico, 1764-1765
barbitúricos, 349, 417
benzodiazepinas, 407, 516
cadmio, 1767
cininas, 647
corticoesteroides, 1598-1599
desflurano, 355f, 359
eicosanoides, 658-600
enflurano, 355*f*
estrógeno, 1548, 1552-1553
etanol, 594-595
etomidato, 351
fenilhidantoína, 509-510
fentanilo, 571
ganglionar, bloqueo, agentes, 233
halotano, 355-356, 355*f*
hidralazina, 860-861
hipertensión, 845-846
hipoxia, 390-391
histamina, 635
isoflurano, 355*f*
leucotrienos, 660
meperidina, 568
morfología, angiotensina II, 796-797, 798*f*, 799
hemodinámica, mediados, efectos, 799
no mediados, efectos, 799
muscarínicos, receptores, agonistas, 184-185, 187*c*, 187
antagonistas, 192-193, 197
nicotina, 232
nítrico, óxido, toxicidad, 396-398
nitroso, óxido, 361
opioides, 561
orales, anticonceptivos, 1565
orgánicos, nitratos, 825-828
oxígeno, toxicidad, 394
oxigenoterapia, 391-392
plaquetario, activador, factor, 667
propofol, 350
prostaglandinas, 658-660
raquianestesia, 382
serotonina (5-HT), 302
sevoflurano, 355*f*, 360
tiroidea, hormona, 1521-1522
tromboxanos, 660
vasopresina, 779
CARDIZEM (diltiazem), 834*c*
CARDURA (doxazosina), 851
Carmustina, 1331-1332
absorción, distribución y excreción, 1331
citotóxicas, acciones, 1331-1332
dermatología, aplicaciones, 1694
farmacogenética, 106*c*
farmacológicas, acciones, 1331-1332
macromoléculas, reacciones, 1324, 1324*f*
químicas, propiedades, 1324
terapéuticas, aplicaciones, 1331
tóxicos, efectos, 1325-1327, 1326*c*
Carnitina, resorción, OCT, transportadores, 60-61
Carotenoide(s), etanol, 598
Carprofén, 699
Carteolol, 276*c*, 277, 285
glaucoma, 290, 1721*c*, 1723
oftalmología, aplicaciones, 1721*c*
Carvedilol, 276*c*, 185-186
absorción, distribución y excreción, 286
cardiovasculares, efectos, 275
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 286, 289, 883, 883*f*
farmacocinética, 276*c*, 286, 1805*c*
Heart Failure Trials Program, 286
hipertensión, 852
membrana, estabilizadores, efectos, 272
metabólicos, efectos, 276
Metoprolol European Trial (COMET), 286
miocardio, infarto, 883
químicas, propiedades, 852
receptores, selectividad, 272, 286
Cáscara sagrada, 994
CASODEX (bicalutamida), 1389
Caspofungina, acetato, 1235, 1806*c*
Cassia, 994
Catabólicos, estados, testosterona, 1581
CATAFLAM (diclofenaco), 698
CATAPRES (clonidina), 854
CATAPRES TTS (clonidina), 256, 997
Catarata(s), 1711
farmacoinducidas, 1728
glucocorticoides, 1604, 1728
Catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), 86-87, 164, 165*f*
distribución, 164
inhibidores, 174
adversos, efectos, 536-537
levodopa, 536-537, 536*f*
Parkinson, enfermedad, 536-537
Catecolamina(s), 237-263. *Véanse también* Adrenalina; Dopamina; Noradrenalina (norepinefrina).
acciones, clasificación, 237
terminación, 163, 165*f*
almacenamiento, 158-163, 160*f*
angiotensina II, 797
clasificación, 237-242, 238*f*
corazón, excitatorios, efectos, 237
endocrinos, efectos, 237
endógenas, 243-250
liberación, 158-161, 160*f*, 163
metabólicos, efectos, 237
metabolismo, 163, 165*f*
neurotransmisores, 333
periféricos, excitatorios, efectos, 237
inhibitorios, efectos, 237
preunionales, efectos, 237
químicas, propiedades, 239
receptores. *Véanse* Adrenérgico(s), receptor(es); Adrenérgico(s) α, receptor(es); Adrenérgico(s) β, receptor(es).
refractario, carácter, 170
síntesis, 158-161, 158*f*, 159*c*, 160*f*
SNC, efectos, 237
transportadores, 161-163, 162*c*
Catharanthus roseus, 1350
Catinona, 622
Catión(es), riñones, biotransformación, 742
diuréticos, 744*c*
transporte, 60-62. *Véase también* Orgánico(s), catión(es), transportador(es).
Caudado, núcleo, 318
antipsicóticos, 469-470
Causales, polimorfismos, 101
CAVERJET (alprostadilo), 665-666
CD3, monoclonales, anticuerpos, 1417-1418
CD4, número, VIH, infección, 1275
Cebada(s), célula(s), alérgicas, respuestas, 631-632
estabilizadores, oftalmología, uso, 1725
inmunitaria, respuesta, 1405
proliferación, mayor, 632
CECLOR (cefaclor), 1144*c*
CEDAX (ceftibutén), 1145*c*

Cefaclor, 1144*c*, 1147
Cefadroxilo, 1144*c*, 1148
Cefalea(s), lumbar, punción, después, desmopresina, 786
migraña. *Véase* Migraña(s).
nitratos, 829
raquianestesia, 383
tegaserod, 988
Cefalexina, 1144*c*, 1147
dosis y presentaciones, 1144*c*
eliminación, 13
farmacocinética, 1806*c*
farmacológicas, propiedades, 1147
químicas, propiedades, 1144*c*
Cefaloridina, nefrotoxicidad, 1149
toxicidad, transportadores, 44
Cefalorraquídeo, líquido (LCR), cefalosporinas, 1147
fármacos, distribución, 9
penicilinas, 1133, 1135
Cefalosporina(s), 1127, 1143-1150, 1144*c*-1145*c*
acción, mecanismo, 1128-1131, 1131*f*, 1143
adversos, efectos, 1149
aminoglucósidos, 1165
antimicrobiana, actividad, 1143-1147, 1146*c*
C, 1143
cefalorraquídeo, líquido, 1147
cutáneas, infecciones, 1690
etanol, intolerancia, 1149
farmacológicas, propiedades, 1147
generación, cuarta, 1145*c*-1146*c*, 1147, 1149
primera, 1144*c*, 1143-1147, 1146*c*, 1147-1148
segunda, 1143, 1143*c*, 1146*c*, 1148
tercera, 1145*c*, 1143-1147, 1146*c*, 1148
Pseudomonas, satisfactoria, actividad, 1148
generales, características, 1147
hipersensibilidad, 1149
Lyme, enfermedad, 1137, 1150
N, 1143
nefrotoxicidad, 1149
P, 1143
placentario, transporte, 1147
profilácticas, aplicaciones, 1105
resistencia, mecanismos, 1131-1133, 1132*f*, 1147
terapéuticas, aplicaciones, 1149-1150
Cefalotina, 1149
Cefamandol, 1149
Cefamicinas, 1143
Cefazolina, 1144*c*, 1147
farmacocinética, 1806*c*
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*-1107*c*
Cefdinir, 1145*c*, 1148
farmacocinética, 1806*c*
Cefditorén, pivoxil, 1145*c*, 1148
Cefepima, 1145*c*, 1148, 1150
farmacocinética, 1807*c*
químicas, propiedades, 1145*c*
Cefixima, farmacocinética, 1807*c*
CEFIZOX (ceftizoxima), 1145*c*
CEFOBID (cefoperazona), 1145*c*
Cefoperazona, 1145*c*, 1149
Ceforanida, 1144*c*
CEFOTAN (cefotetán), 1144*c*
Cefotaxima, 1145*c*, 1148
meningitis, 1150
químicas, propiedades, 1145*c*
Cefotetán, 1144*c*, 1147, 1149
farmacocinética, 1807*c*
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*-1107*c*
Cefoxitina, 1144*c*, 1147
atípicas, micobacterias, infecciones, 1215
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*-1107*c*
Cefpiroma, 1148
Cefpodoxima, proxetilo, 1145*c*, 1148
Cefprozilo, 1144*c*, 1148
Cefradina, 1147-1148
Ceftazidima, 1145*c*, 1148
farmacocinética, 1807*c*
Pseudomonas, infección, 1148, 1150
Ceftibutén, 1145*c*, 1148
CEFTIN (cefuroxima acetilo), 1144*c*
Ceftizoxima, 1145*c*, 1148
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*-1107*c*
Ceftriaxona, 1145*c*, 1148
Lyme, enfermedad, 1150
meningitis, 1150
salmonelosis, 1140
Cefuroxima, 1144*c*, 1147
axetilo, 1144*c*, 1148
farmacocinética, 1807*c*
CEFZIL (cefprozilo), 1144*c*
CELEBREX (celecoxib), 679*c*
Celecoxib, 702-704
adversos, efectos, 704
aspirina, comparación, 679*c*
cáncer, quimioprevención, 682-683
cardiovascular, riesgo, 684, 686, 704
clasificación, 679*fc*
clínicas, aplicaciones, 704
COX-2, selectividad, 681, 702
farmacocinética, 679*c*, 702-704, 1808*c*
gastrointestinales, efectos, 683-684
gota, 707
medicamentosas, interacciones, 703
químicas, propiedades, 703*f*
CELESTONE (betametasona), 1602*c*
CELESTONE PHOSPHATE (betametasona, fosfato sódico), 1602*c*
CELESTONE SOLUSPAN (betametasona, fosfato sódico y acetato), 1602*c*
CELEXA (citalopram), 434*c*
Celiprolol, 276-277, 276*c*, 286
CELLCEPT (mofetilo de micofenolato), 1016, 1414
CELONTIN (metsuximida), 513
Celular(es), adherencia, moléculas, inflamación, 671-672
ciclo, antineoplásica, quimioterapia, 1319-1321, 1320*f*
medicamentos, acción, sitios, 24
membrana(s), 2
fármacos, transporte, 1-3
Celulitis, 1690, 1715
Celulosa, polímeros, oftalmología, empleo, 1734
CENESTIN (estrógeno), 1551
CENTIL (mepenzolato, bromuro), 197
Central, enfermedad, 227-228
sistema nervioso (SNC), 317-339
ACTH, regulación, 1591, 1591*f*
adrenalina, 246-247
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 288
alquilantes, agentes, 1325-1326
anfetaminas, 257-258
angiotensina II, 797
anticolinesterásicos, 208-210
antipsicóticos, 469-474
barbitúricos, 349, 414-419
benzodiazepinas, 403-407
carbono, dióxido, 395
celular, organización, 319-320
cininas, 648
corticoesteroides, 1599
degenerativos, trastornos, 527-544. *Véanse también agentes específicos*.
depresores, 401-402. *Véanse también agentes específicos*.
dependencia, 612-617
generales (inespecíficos), 336
difusibles, mediadores, 336
eicosanoides, 661
enfermedad(es), anticolinesterásicos, agentes, 201
muscarínico, receptor, antagonistas, 192, 197
estimulantes, generales (inespecíficos), 336
etanol, 593-594
etomidato, 351
fármacos, 317. *Véanse también agentes específicos*.
aditivos, efectos, 337
competitivos, efectos, 337
convergencia, sinergia y antagonismo, 338
generales, características, 337
interacciones, 337-338
transmisor, dependencia, 337-338
fenilhidantoína, 508
fundamental, papel, 320-321
general, anestesia, 345
halotano, 356
hipoxia, 391
histamina, 633
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 637
isoflurano, 357
litio, 485-486
local, anestesia, 375
medicamentos, distribución, 9
medicamentosas, acciones, 336-338
especificidad e inespecificidad, 336-337
selectiva, modificación, 336-337
muscarínico, receptor, agonistas, 187-188
antagonistas, 191-192, 197
neuromuscular, bloqueo, agentes, 224, 226
neurotransmisores, 320-336
nicotina, 232
nitroso, óxido, 361
NSAID, 684*c*
opioides, 556-559
oxígeno, toxicidad, 394
plomo, intoxicación, 1755-1756

progesterona, 1560
propofol, 350
prostaglandinas, 661
reparación y plasticidad, 319-320
serotonina (5-HT), 303-304
electrofisiología, 303-304
sostén, células, 319
vasopresina, 779-780
Cephalosporium acremonium, 1143
CEPHULAC (lactulosa), 992-993
Cerdo, tenia, 1077
Cerebelo, 318
Cerebral, corteza, 318
Alzheimer, enfermedad, 318
antipsicóticos, 469
epilepsia, 501, 505
general, anestesia, 345
regiones, clasificación, 318
edema, corticoesteroides, 1610
isquemia, prevención, etomidato, 351
propofol, 350
tiopental, 349
sanguíneo, flujo, adrenalina, 244
Cerebro, capilares, transportadores, 48, 48*f*
Cerebrovascular, accidente (apoplejía)
antipsicóticos, 477, 484
COX-2, inhibidores, 684-686, 704-705
estrogenoterapia, 1552
etanol, 595
hipertensión, 845
hipolipemiante, terapia, 945-946
leucotrieno, receptor, antagonistas, 658
prevención, ACE, inhibidores, 806*c*-807*c*, 808
angiotensina II, receptor, antagonistas, 813
clopidogrel, 1483
NSAID, 684-685
ticlopidina, 1483
tromboxanos, 664
enfermedad, hipolipemiante, terapia, 945
CEREBYX (fosfenitoína), 509
Cerivastatina, 58-59
mercado, retiro, 951
CERUBIDINE (daunorrubicina), 1358
Cervical, plexo, bloqueos, 380-381
Cervicouterino, cáncer, cisplatino, 1334
dietilestilbestrol, 1552
irinotecán, 1356
mitomicina, 1363
orales, anticonceptivos, 1565
Cesárea, antibióticos, profilaxia, 1107*c*
Céstodos, 1073, 1077-1078
CETAMIDE (sulfacetamida), 1716*c*
Cetamina, 351-353
abuso, 624-625
adversos, efectos, 352
cardiovasculares, efectos, 352
clínicas, aplicaciones, 351-352
conciencia, recuperar, delirio, 352
contexto, especificidad, semivida, 347*f*
dosis, 348*c*, 351-352
farmacocinética y metabolismo, 348*c*, 352
farmacológicas, propiedades, 348*c*
farmacológicos, efectos, 353*c*
hemodinámicos, efectos, 342
moleculares, acciones, 346
oftálmicos, métodos, 1730
presentaciones, 348*c*, 351
químicas, propiedades, 346*f*, 351
respiratorios, efectos, 352
SNC, efectos, 352
Cetirizina, 638*c*, 639-640
dermatología, aplicaciones, 1689
embarazo, 639, 642
farmacocinética, 1808*c*
Cetoacidosis, diabética, 1627, 1631-1632
Cetoconazol, 1231, 1611
acción, mecanismo, 1611
andrógenos, inhibición, 1582
cutáneo, uso, 1691*c*
CYP, inhibición, 77, 122
farmacocinética, 1838*c*
glucoproteína P, inhibición, 122
interacciones, benzodiazepinas, 408
estómago, pH, elevan, agentes, 121
protones, bomba, inhibidores, 121, 971
medicamentosas, interacciones, didanosina, 1286
imatinib, 1367
valdecoxib, 704
oftalmología, aplicaciones, 1718-1719, 1719*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1611
Cetoglutarato α, OAT, transportadores, 63-65
Cetólido(s), 1186-1188
terapéuticas, aplicaciones, 1187
Cetona(s), diabetes mellitus, 1623
glucagon, secreción, 1642
Cetoprofén, 678*c*, 699*f*, 700
aspirina, comparación, 678*c*
farmacocinética, 678*c*, 700
Cetorolaco, 677*c*, 697-698
adversos, efectos, 698
aspirina, comparación, 677*c*
farmacocinética, 677*c*, 697-698, 1808*c*-1809*c*
farmacológicas, propiedades, 697
náuseas/vómitos, 343
oftalmología, empleo, 698, 1725
posoperatorio, dolor, 343
químicas, propiedades, 697, 1725
sistémica, mastocitosis, 682
terapéuticas, aplicaciones, 698
Cetotifén, alérgicas, enfermedades, 641
oftalmología, uso, 1725
CETP, inhibidores, 960
Cetrorrelix, 1502*c*
CETROTIDE (cetrorrelix), 1502*c*
Cetuximab, 1377*c*, 1378
Cevimelina, 188
CGP 42112A, 795
Chagas, enfermedad, 1052
benznidazol, 1061-1063
miltefosina, 1061
nifurtimox, 1061-1063
Chagoma, 1052
Chalazión, 1716
Chamico. *Véase* Datura stramonium.
Chancroide, quinolonas, 1121
CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality), estudio, 880
CHEMATHION (malatión), 205
Cheng-Prusoff, ecuación, 37
China, hepática, duela, 1078
CHIROCAINE (levobupivacaína), 377
Chlamydia, *pneumoniae*, infección, macrólidos, 1185
tetraciclinas, 1177
trachomatis, infección, tetraciclinas, 1177
CHLOROMYCETIN (cloranfenicol), 1180
CHLOROPTIC (cloranfenicol), 1716*c*
Cholesterol and Recurrent Events (CARE), estudio, 941*c*, 942
CHOP, régimen, 1351
Choque, 260-261
adrenérgico, receptor, agonistas, 254, 260-261
cardiógeno, 261
dopamina, 250, 261
circulatoria, insuficiencia, 121
hipotensión, 261
hipovolemia, 869-870
opioides, 561
histamina, 635
séptico, 261
dopamina, 249
glucocorticoides, 1609
tratamiento, 259-260
vasodilatador, 785
Chromobacterium violaceum, 1150
CHRONULAC (lactulosa), 992-993
Churg-Strauss, síndrome, leucotrieno, receptor, antagonistas, 724
CI-1007, 490-491
CIALIS (tadalafilo), 829-830
Cianoacrilato, tejido, adhesivo, cirugía oftálmica, 1726
Cianocobalamina, 1452, 1454, 1454*f*, 1456
ojos, efectos, 1731*c*
suplementación, 1456-1457
Cianuro, toxicidad, hipoxia, 390
sódico, nitroprusiato, 884
Ciático, nervio, bloqueo, 381
penicilina, inyección accidental, 1143
Cíclico(a)(s), adenosina, monofosfato (cAMP), acciones, 30
ACTH, mediada, esteroidogénesis, 1589
adrenérgico(s), β, receptores, 167
β_2, receptor, antagonistas, 720
alérgicas, respuestas, 632
congestiva, insuficiencia cardíaca, 872
dopamina, receptores, 249, 531, 531*f*
etanol, intoxicación, 600
fiebre, 681
iónicos, conductos (canales), 322
mensajero, segundo, 29-30, 329
noradrenalina, 333
paratiroidea, hormona, 1652
renina, secreción, 792*f*
respuesta, elemento (CRE), 30
liga, proteína (CREB), 30
selectivos, serotonina, recaptación, inhibidores, 443
tricíclicos, antidepresores, 441
vasopresina, receptores, 777
síntesis, 29-30
tiroidea, hormona, 1522
vasopresina, receptores, 777, 777*f*
AMP, regulados, GTPasa, intercambio, factores, 30

Cíclico(a)(s) (*cont.*)
guanosina, monofosfato (cGMP), acciones, 30
iónicos, conductos, 322
mensajero, segundo, 30, 329
orgánicos, nitratos, 825
visual, ciclo, 1731-1733, 1733*f*
nucleótidos, 29-30. *Véanse también* Cíclico(s), adenosina, monofosfato (cAMP); Cíclico(s), guanosina, monofosfato (cGMP).
regulados, conductos iónicos (CNG), 30, 321-322
Ciclizina, 638*c*
cinetosis, 641, 1004
náuseas/vómitos, 1004
receptores, especificidad, 1002*c*
Ciclofosfamida, 1322, 1323*f*, 1327-1328
alopurinol, interacción, 708
antineoplásica, quimioterapia, 1327-1328
citotóxicas, acciones, 1327
dermatología, aplicaciones, 1694
farmacocinética, 1327, 1809*c*
farmacológicas, acciones, 1327
fluorouracilo, 1344
inmunosupresión, 1415
metabolismo, 73, 1322, 1323*f*
múltiple, esclerosis, 1425
terapéuticas, aplicaciones, 1328
tóxicos, efectos, 1325-1327, 1326*c*, 1694
trasplante, rechazo, evitar, 1328
trombopoyetina, base, terapia, 1442
vasopresina, 775, 1327
Ciclooxigenasa(s), 655
araquidónico, ácido, metabolismo, 336, 654*f*, 655
COX-1, 654*f*, 655, 674
gastrointestinales, efectos, 661
inflamación, 664
lisa, fibra, músculo, 660-661
parto, 664
persistente, arterioso, conducto, 683
COX-2, 654*f*, 655, 674
cáncer, 665
inflamación, 658, 664-665
parto, 664
persistente, arterioso, conducto, 683
renina, secreción, 791, 792*f*, 793
SNC, efectos, 661
COX-3, 674, 693
inhibición, 657-658. *Véase también* Ciclooxigenasa(s), inhibidor(es).
inhibidor(es), 657-658, 671, 673-681. *Véanse también agentes específicos.*
acetaminofén, 693
COX-1, 657-658, 671
COX-2, 657-658, 671, 681, 702-705, 703*f*
anestesia, complementos, 361
antiinflamatorias, propiedades, 658, 664-665
aspirina, acompañamiento, 685
comparación, 679*c*-680*c*
Bartter, síndrome, 682
broncoespasmo, 661
cáncer, quimioprevención, 682-683
cardiovasculares, efectos, 684, 703
embarazo y lactancia, 685
farmacocinética, 679*c*-680*c*, 702-703
gastrointestinales, efectos, 661, 684
gota, 707
interacciones, antihipertensores, agentes, 123
litio, 487
menstrual, dolor, 681
nervioso, sistema, enfermedades, 661
péptica, ulceropatía, 661
posoperatorio, dolor, 343
psicosis, 491
riñones, efectos, 664, 684
enólicos, ácidos, 700-701
medicamentosas, interacciones, 703
propiónico, ácido, derivados, 698-699
químicas, propiedades, 674
Ciclopentilpropionato, 1578
Ciclopentolato, oftálmicas, aplicaciones, 198, 1720*c*, 1724
uveítis, 1724
Ciclopiroxolamina, 1239
onicomicosis, 1239, 1691
Cicloplejía, 1711
muscarínicos, receptores, antagonistas, 197-198
Ciclopropano, 341-342, 346
Cicloserina, 1213-1214
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1213-1214
Ciclosporina, 1408-1412, 1409*f*
absorción, ABC, transportadores, 57
acción, mecanismo, 1408, 1410*f*, 1694-1695
sitio, 1407*c*
adversos, efectos, 1695
dermatológicas, aplicaciones, 1694-1695
eliminación, 1408
farmacocinética, 1408, 1809*c*
gota, 707
grave, miastenia, 213
HMG-CoA, reductasa, inhibidores, 59
inflamatoria, enteropatía, 1009, 1010*c*, 1016
inmunosupresión, 1409-1411
medicamentosas, interacciones, 1412
aciclovir, 1249
citocromo P450, enzima, inductores, 90, 121, 1412
inhibidores, 122, 1412
cloroquina, 1035
estatinas, 951
hipérico, 90
protones, bomba, inhibidores, 971
sirolimús, 1412
oftálmicas, aplicaciones, 1726
paclitaxel, 1352-1353
preparados, bioequivalencia, 1408
presentaciones, 1409-1410
psoriasis, 1411-1412, 1693
radioinmunoensayos, 1410
reumatoide, artritis, 1411
terapéuticas, aplicaciones, 1411
transportadores, 43, 45
Cidofovir, 1250-1251
antivírica, actividad, 1250-1251, 1717*c*
farmacocinética, 1809*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1251, 1691, 1717*c*
Cilansetrón, irritable, colon, síndrome, 999
Cilastatina, farmacocinética, 1835*c*
imipenem, 1150-1151, 1835*c*
Cilastozol, 841-842
Ciliar, cuerpo, 1710*f*, 1711
glaucoma, tratamiento, espasmo, 1723
Cilofungina, 1235
Cimetidina, 971-973, 972*f*
dermatológicas, aplicaciones, 1689
farmacocinética, 972, 1810*c*
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
medicamentosas, interacciones, 972
benzodiazepinas, 409
carbamazepina, 513
dapsona, 1697
lidocaína, 925-926
mebendazol, 1080
metilxantinas, 729
metronidazol, 1059-1060
quinina/quinidina, 1039
terbinafina, 1236
timolol, 278
zalcitabina, 1288
metabolismo, 78
muscarínico, receptor, antagonistas, comparación, 197
paclitaxel, pretratamiento, 1352
péptica, ulceropatía, 979*c*-980*c*
Cimetropio, irritable, colon, síndrome, 1000
Cimógeno(s), 1467-1469, 1468*f*
Cinacalcet, 1669-1670, 1669*f*
farmacocinética, 1810*c*
Cinamatos, 1700
Cinarizina, 832
Cinasa(s), 1366-1369
inhibidores, 1366-1369
Cinetosis, histamínicos, receptor H_1, antagonistas, 637, 640-641, 1003-1004
muscarínico, receptor, antagonistas, 198, 1004
Cinina(s), 643-649
alérgicas, respuestas, 631
cardiovasculares, efectos, 647
dolor, 647
farmacológicos, aspectos, 647-649
funciones, 647-649
inflamación, 647
metabolismo, 646, 646*f*
posibles, terapéuticas, aplicaciones, 648
químicas, propiedades, 644, 644*c*
receptor(es), 643, 646
agonista(s), 644*c*, 646, 649
antagonista(s), 644*c*, 646, 649
B_1, 643, 645*f*, 647
B_2, 643, 645*f*, 647
respiratorias, vías, enfermedad, 647
riñones, efectos, 647-648
síntesis y metabolismo, 643, 644*f*
Cininasa, I, 643, 646*f*
II, 643, 800. *Véase también* Angiotensina(s), convertidora, enzima (ACE).
Cininógenos, 643-644, 644*f*, 1469-1470
dolor, 681

HMW, 644, 644*f*
LMW, 644, 644*f*
Cinoxacina, químicas, propiedades, 1120*f*
Cinoxicam, 701
Cipridima, 576
CIPRO (ciprofloxacina), 1118
Ciprofibrato, 957-959, 957*f*
Ciprofloxacina, 1118-1122, 1120*f*
amoxicilina-clavulanato, 1122, 1151
antibacteriano, espectro, 1119
carbunco, 1122
diabético, pie, infecciones, 1122
diálisis, vinculada, peritonitis, 1121-1122
didanosina, interacción, 1286
farmacocinética, 1810*c*
fiebre, antineoplásico, tratamiento, 1122
inflamatoria, enteropatía, 1010*c*, 1017
Mycobacterium avium, complejo, 1217
niños, 1122
oftalmología, aplicaciones, 1716*c*
prostatitis, 1121
respiratorias, vías, infecciones, 1122
sexual, transmisión, enfermedades, 1121
shigelosis, 1121
tifoidea, fiebre, 1140
tularemia, 1122
Ciproheptadina, 314, 638*c*
acción, mecanismo, 313
dermatología, aplicaciones, 1689
terapéuticas, aplicaciones, 313-314
Ciproterona, acetato, 1388, 1582
Ciproxifán, 642
Cirrosis, alcohólica, 597
desmopresina, 786
diuréticos, 764-765
espironolactona, 762
Henle, asa, acción, 753
tiazídicos, 756
fármacos, eliminación, 121
megaloblastosis, triamtereno, 759
metabólica, acidosis,
mineralocorticoide, receptor, antagonistas, 762
metotrexato, 1338
primaria, biliar, biliares, ácidos, administración, 1007
vasopresina, 784-785
Cis-flupentixol, químicas, propiedades, 462
Cisaprida, 467
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 988
itraconazol, interacción, 1231
limitado, acceso, 988
metabolismo, 78
químicas, propiedades, 987*f*
Cisplatino, 1332-1334
farmacocinética, 1811*c*
fluorouracilo, 1343
inducida, náusea, tratamiento, 1005
resistencia, 1333
terapéuticas, aplicaciones, 1333
tóxicos, efectos, 1326*c*, 1334
vinblastina, 1351
Cisteamina, radiación, síndrome, 1768
L-Cisteína, mercurio, intoxicación, 1763
Cisteinilo, leucotrieno, 723
Cisticercosis, 1077
Cistinuria, penicilamina, 1771
Citalopram, 432, 434*c*
CYP, interacciones, 445*c*, 446, 449
depresión, 432
farmacocinética, 445*c*, 1811*c*
medicamentosas, interacciones, 449
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
CITANEST (prilocaína), 378
Citarabina, 1340-1341, 1341*f*, 1344-1345
acción, mecanismo, 1344-1345
farmacocinética, 1345, 1811*c*
Citidina, análogos, 1344-1346
Citoblastos (células troncales), diferenciación, 1434, 1435*f*
factor (SCF), 1435*f*, 1436*f*
terapéutica, utilidad, 1441
hematopoyéticos, 1433
nervioso, sistema, 319-320
trasplante, filgrastim, 1440
Citocina(s), alcohólica, cirrosis, 597
antidepresores, 441
corticoesteroides, 1600, 1600*c*
dolor, 681
fiebre, 681
inflamación, 672
inmunoestimulación, bioingeniería, obtenida, 1422
receptores, 26
reumatoide, artritis, 672
SNC, mediadores, 336
Citocromo P450, enzimas (CYP), 12, 72, 72*f*, 73, 75-78
acción, sitios, 74, 74*f*
ancianos, 124
anticonvulsivos, 508-509, 509*c*, 511-512, 522-523
antidepresores, 445*c*, 446, 449
antipsicóticos, metabolismo, 475
araquidónico, ácido, metabolismo, 336, 657
barbitúricos, metabolismo, 417
benzodiazepina, metabolismo, 408
biliares, ácidos, síntesis, 75
catálisis, velocidad, 75
clínica, utilizados, metabolizados, fármacos, fracción, 78*f*
CYP19, testosterona, síntesis, 75
CYP1A, 77
CYP1A2, antidepresores, 446, 449
CYP1B, 77
CYP1B1, 77, 78*f*
CYP2A, 77
CYP2A6, 77, 78*f*
CYP3A4/3A5/3A7, 77, 78*f*
ABC, transportadores, 53
antidepresores, 445*c*, 446, 449
carbamazepina, metabolismo, 512
inhibición, ritonavir, 1302
polimorfismos, 77, 105*c*
CYP2B, 77
CYP2C, 77
carbamazepina, metabolismo, 512
CYP2C8/9, 78*f*
CYP2C9, fenilhidantoína, metabolismo, 509
polimorfismos, 77, 105*c*, 107, 125
valproico, ácido, metabolismo, 515
CYP2C10, 78*f*
fenilhidantoína, metabolismo, 509
CYP2C19, antidepresores, 445*c*, 446, 449
fenilhidantoína, metabolismo, 509
polimorfismos, 77, 104-107, 105*c*, 107*f*, 125
valproico, ácido, metabolismo, 515
CYP2D, 77
CYP2D6, 78*f*
antidepresores, 445*c*, 446, 449
polimorfismos, 77-78, 93-95, 98-99, 104, 105*c*, 125, 566
CYP2E, 77
CYP2EI, 77, 78*f*
etanol, metabolismo, 592*f*, 593
dieta, 78
esteroidogénesis, 75
estructura, 74*f*, 75
fármacos, obtención, 90-91
genéticos, aspectos, 75-77
inducción, 88-90
medicamentosas, interacciones, 77-78, 88-90, 121
inhibición, medicamentosas, interacciones, 77-78, 88, 122, 408, 449
niños, 123
promiscuidad, 75
reacciones, 75
substratos, 75
toronja, jugo, 78, 88
Citomegalovirus (CMV), aciclovir, 1250
antivíricos, agentes, ensayo, fase, 1267*c*
cidofovir, 1250-1251, 1717*c*
fomivirsen, 1253
foscarnet, 1253-1254, 1717*c*
ganciclovir, 1254-1256, 1714, 1717*c*, 1718
resistencia, 1254
inmunoglobulínico, concentrado, 1424*c*
interferones, 1264
profilaxia, ganciclovir, 1255
retinitis, 1718
cidofovir, 1251, 1717*c*
foscarnet, 1254, 1717*c*
ganciclovir, 1255-1256, 1714, 1717*c*, 1718
tratamiento, 1717*c*, 1718
Citosina, 1340
arabinósido. *Véase* Citarabina.
Citotóxicos, conjugados, monoclonales, anticuerpos, 1374, 1379
Citrobacter, freundii, infección, imipenem, 1151
infección, cefalosporinas, 1150
Citrovorum, factor, 1460
CITRUCEL (metilcelulosa), 992
CL-385004, 782*c*
Cladribina, 1337*f*, 1346, 1348-1349
CLAFORAN (cefotaxima), 1145*c*
Clamidias, infecciones, macrólidos, 1185
quinolonas, 1121
tetraciclinas, 1177
CLARINEX (desloratadina), 638*c*
CLARITIN (loratadina), 638*c*
Claritromicina, 1182-1186, 1183*f*
adversos, efectos, 1186-1187, 1218, 1728
antimicrobiana, actividad, 1182-1183, 1218
CYP, inhibición, 122

Claritromicina (*cont.*)
farmacocinética, 1184-1185, 1812*c*
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 988
Helicobacter pylori, infección, 979, 1185
inflamatoria, enteropatía, 1017
lepra, 1220
medicamentosas, interacciones, 1187
benzodiazepinas, 408
Mycobacterium avium, complejo, 1186, 1204, 1204*c*, 1217
profilaxia, 1218
profilácticas, aplicaciones, 1186
resistencia, 979, 1183-1184, 1218
terapéuticas, aplicaciones, 1185-1186, 1218
tos ferina, 1185
toxoplasmosis, 1186
Clase, A, fármacos, 1783-1784
B, fármacos, 1783-1784
C, fármacos, 1783-1784
Claudicación, tratamiento, 841-842
Claviceps purpurea, 308
Clavulánico, ácido, 1132, 1151
amoxicilina, 1107*c*, 1133, 1140, 1151
ticarcilina, 1151
CLEAR EYES (nafazolina), 1721*c*
Clemastina, fumarato, 638*c*
CLEOCIN (clindamicina), 1189
CLEOCIN PEDIATRIC (clindamicina, palmitato), 1189
CLEOCIN PHOSPATE (clindamicina, fosfato), 1189
CLEOCIN-T (clindamicina), 1189, 1690
Clevudina, 1267*c*
Clidinio, bromuro, irritable, colon, síndrome, 1000
CLIMARA (estradiol), 1551
Clinafloxacina, mercado, retiro, 1119
Clindamicina, 1188-1189
acné, 1690
antibacteriana, actividad, 1188-1189
babesiosis, 1053
farmacocinética, 1812*c*
neuromuscular, bloqueo, acciones, 227, 1189
oftálmica, aplicación, 1719
paludismo, 1026*c*, 1042-1043, 1045
pirimetamina, toxicidad, 1031
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*-1107*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1189
toxoplasmosis, 1051, 1189, 1719
Clínica(s), eficacia, 125-126, 126*f*
investigaciones (humanos, estudios), 117-119
indirectos, finales, puntos, 118
normativo, proceso, resultados, 132
toxicología, 1739
Clínico(s), adicto, 612
estudios, fármacos, obtención, 134*f*
terapéutico, índice, 127
CLINORIL (sulindac), 697
Clioquinol, 1056
Clitocibe, 189
CLIVARINE (reviparina), 1473
Clobazam, químicas, propiedades, 402, 403*c*
Clobenpropit, 630*f*, 634
Clobetasol, propionato, 1602*c*, 1682*c*
Clocortolona, pivalato, 1602*c*
CLODERM (clocortolona, pivalato), 1602*c*
Clodronato, químicas, propiedades, 1667, 1667*f*
Clofazimina, 1220
lepra, 1203, 1204*c*, 1220
Clofibrato, 957-959, 957*f*
diabetes insípida, 783
dislipidemia, 957-959
estatinas, 953
hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
probenecid, 710
Clometiazol, 422
CLOMID (clomifeno), 1555
Clomifeno, 1555-1557, 1555*f*
Clomipramina, 432, 433*c*
adversos, efectos, 433*c*
CYP, interacciones, 445*c*
depresión, 432
dosis y presentaciones, 433*c*
farmacocinética, 445*c*
farmacogenética, 125
metabolismo, 444-445
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
Clonazepam, 403*c*
administración, vías, 410*c*
adversos, efectos, 516
ansiedad, 453-454
convulsiones/epilepsia, 404-405, 516-517
Huntington, enfermedad, 541
dosis, 410*c*, 517
espasticidad, ALS, 543
farmacocinética, 410*c*, 1812*c*
manía, 489, 492
metabolismo, 409, 409*c*
terapéuticas, aplicaciones, 410*c*, 517
tolerancia, 404
valproico, ácido, interacciones, 515
Clonidina, 255-256
abstinencia, 256, 855
síndrome, 256, 619, 997
adversos, efectos, 255-256, 854-855
ansiedad, 454
antidepresores, interacción con, 450
diarrea, 256, 997
farmacocinética, 1812*c*-1813*c*
farmacológicos, efectos, 255, 854
feocromocitoma, diagnóstico, 256
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 988
glaucoma, 1723
hiperglucemiantes, efectos, 1632, 1633*c*
hipertensión, 256, 854-855
irritable, colon, síndrome, 999
menopausia, síntomas, 256, 1553
precauciones, 854
terapéuticas, aplicaciones, 256, 855
Tourette, síndrome, 485
vasopresina, secreción, 784
Clonorchis sinensis (clonorquiasis), 1078, 1089
Clopentixol, químicas, propiedades, 462
Clopidogrel, 1482*f*, 1483
miocardio, isquemia, 824, 841
periférica, vascular, enfermedad, 841
vasculares, endoprótesis, 841
Cloral, hidrato, 402, 420-421, 421*c*
Clorambucilo, 1322, 1323*f*, 1328-1329
inmunosupresión, 1415
tóxicos, efectos, 1325-1327, 1329
Cloranfenicol, 1179-1182, 1179*f*
adversos, efectos, 1181-1182, 1728
antimicrobiana, actividad, 1179-1180
hipersensibilidad, 118
metabolizar, neonato, incapacidad, 123, 1181-1182
oftalmología, aplicaciones, 1716*c*
resistencia, 1180
terapéuticas, aplicaciones, 1180-1181
tóxicos e irritantes, efectos, 1181-1182
Clorazepato, 403*c*, 407-409
abstinencia, síndrome, 615
convulsiones/epilepsia, 516-517
dosis, 410*c*
farmacocinética, 410*c*, 1813*c*
metabolismo, 408, 409*c*
terapéuticas, aplicaciones, 410*c*, 517
Clorciclizina, 634*f*, 640
Clordiazepóxido, 402, 403*f*, 409*c*, 410*c*
ansiedad, 430
disulfiram, interacción, 603
irritable, colon, síndrome, 1000
Clorfeniramina, 634*f*, 638*c*, 640
adversos, efectos, 640, 642
depresión, 432
embarazo, 639
farmacocinética, 1813*c*
Clorgilina, 299
Clorhexidina, oftálmicas, aplicaciones, 1719
Clorhídrico, ácido, opioides, 561
p-Cloroanfetamina, 305
Clorofacinona, 1480
p-Clorofenilalanina, 305, 334
m-Clorofenilpiperazina (mCPP), 312
Cloroformo, 341
Cloroguanida, 1633. *Véase también* Proguanilo.
Cloroprocaína, 378, 384
Cloroquina, 1032-1035, 1033*f*
amibiasis, 1050, 1053
antiprotozoarias, acciones, 1034
dermatológicas, aplicaciones, 1692-1693
embarazo, 1045
farmacocinética, 1024, 1813*c*
medicamentosas, interacciones, 1035
paludismo, 1021, 1027*c*, 1032-1035, 1044
profiláctico, 1024, 1025*c*, 1044
recidiva, 1044
precauciones y contraindicaciones, 1035
resistencia, 1021, 1234, 1043
genética, 1043
geográfica, distribución, 1034, 1036*f*, 1043
terapéuticas, aplicaciones, 1035
tóxicos y adversos, efectos, 1035, 1693
Clorosis, 1442-1443
Clorotiazida, 754c. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 875
Clorpirifos, 205, 207*c*
Clorproguanilo, 1031
Clorpromazina, 461, 462, 463*c*. *Véase también* Antipsicótico(s).
adrenérgico, receptor, antagonismo, 273

adversos, efectos, 463*c*
autónomo, sistema, efectos, 474
biodisponibilidad, 475
cardiovasculares, efectos, 474, 483
cutáneas, reacciones, 481
diarrea, 998
dosis y presentaciones, 463*c*, 483
farmacocinética, 475, 475*c*, 1814*c*
farmacológicas, propiedades, 467
fototoxicidad, 1741
hepáticos, efectos, 481
medicamentosas, interacciones, 481
meperidina, 570
metabolismo, 475-476
náuseas/vómitos, 1003
niños, 484
parkinsonismo, 530
plasmáticas, concentraciones, 475-476
poiquilotérmico, efecto, 473-474
receptores, acciones, 472*c*, 474, 1002*c*
riñón, efectos, 474
sanguíneas, discrasias, 481
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
tóxicos, efectos, 477, 1729
Clorpropamida, 779, 1634, 1635*c*, 1636-1637
diabetes, insípida, 783
mellitus, 1637
tóxicos, efectos, tratamiento, 1750
Clorprotixeno, 462, 464*c*
niños, 484
Clortalidona, 754c. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
farmacocinética, 1814*c*
hipertensión, 848
Clortetraciclina, 1173-1175, 1174*f*
penicilina, 1104
Cloruros, conductos (canales), antagonistas, diarrea, 998
benzodiazepinas, 402, 405-407, 516
general, anestesia, 345-346
diuréticos, 743
Clostridium, infecciones, clindamicina, 1189
difficile, 996, 1017
bacitracina, 1198
clindamicina, 1189
metronidazol, 1060
penicilinas, 1143
tetraciclinas, 1174, 1178-1179
metronidazol, 1057-1060
penicilina G, 1137
perfringens, hiperbárico, oxígeno, 393
tetani. *Véase* Tétanos.
toxinas, acetilcolina, liberación, 152
Clotiapina, 490
químicas, propiedades, 462
Clotrimazol, 1237-1238
metabolismo, inducción, 90
oftálmicas, aplicaciones, 1718-1719
Cloxacilina, 1129*c*, 1138
antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133
Clozapina, 313, 462-466, 464*c*
acción, mecanismo, 312, 467
adversos, efectos, 464*c*, 482
antidepresores, interacción, 446
autónomo, nervioso, sistema, efectos, 474
cardiovasculares, efectos, 477
convulsiones, aparición, umbral, 469
dosis y presentaciones, 464*c*, 477, 483
endocrinos, efectos, 473
farmacocinética, 475*c*, 476, 1814*c*
farmacogenética, 106*c*
gastrointestinales, efectos, 481
hiperglucemiantes, efectos, 1632, 1633*c*
Huntington, enfermedad, 541
maligno, neuroléptico, síndrome, 479
medicamentosas, interacciones, 481
metabolismo, 78, 476
nervioso, sistema, efectos, 477, 479-480
Parkinson, enfermedad, 479, 484
ponderal, incremento, 480
receptores, acciones, 470-471, 472*c*, 473-474
sanguíneas, discrasias, 481
suicidios, evitación, 484
tardía, discinesia, 480
temperatura, 474
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
tóxicos, efectos, 194
CLOZARIL (clozapina), 313, 464*c*
CMV. *Véase* Citomegalovirus (CMV).
CNT3, nucleósidos, transportador, variantes, actividad funcional, 103, 103*f*
Coagulación, 1467-1470, 1468*f*
adrenalina, 247
aspirina, 689
estatinas, 950
estrógeno, 1548
factores, 1467-1469, 1468*f*
estrógeno, 1548
fíbrico, ácido, derivados, 957
in vitro, 1470
inhibición. *Véanse agentes específicos;* Anticoagulantes.
orales, anticonceptivos, 1566
vasopresina, 780, 786
vitamina K, 1484-1486
Coagulopatía, suramina, 1069
COARTEM (artemeter-lumefantrina), 1041
Cobre, deficiencia, 1451
Cocaína, 369, 370*f*-371*f*, 376-377
abstinencia, 621-622, 621*c*
abuso, 608
acción, mecanismo, 239
alcohol, combinación, 620-621
dependencia, 608, 611, 620-622
farmacológicas, intervenciones, 621-622
porcentaje y riesgo, 608-609, 609*c*
dopamina, transportador, 66
farmacológicas, acciones, 377, 620
feto, efectos, 621
heroína, ilícito, consumo, 618
local, anestésico, 369, 376-377, 380
preparados, 377
nerviosas, fibras, sensibilidad, 373
NET (transportador), 66
noradrenalina, 161, 620
oftálmicas, aplicaciones, 1721*c*, 1730
pupilas, efectos, 1713*c*
refuerzo, propiedades, 608, 620
sensibilización, 611, 611*f*, 621
serotonínico, síndrome, 450
sexuales, efectos, 621
SNC, efectos, 375
tolerancia, 621
tópica, 380
tóxicos, efectos, 621
Coccidioides, infección. *Véase* Coccidioidomicosis.
Coccidioidomicosis, anfotericina B, 1228
fluconazol, 1233
itraconazol, 1231
tratamiento, 1226*c*
Cocleares, tóxicos, efectos, aminoglucósidos, 1162-1163
Codeína, 564, 565*c*, 547, 566
absorción, 566
adversos, efectos, 567-568
analgesia, dosis, 580*c*, 581
antitusígeno, 578-579
farmacocinética, 566, 1814*c*-1815*c*
farmacogenética, 125
hipersensibilidad, 567-568
metabolismo, 566
morfina, conversión, 566
NSAID, 581
terapéutico, índice, 127
Coenzima Q10, Parkinson, enfermedad, 538
Coestimulador, bloqueo, 1420-1421, 1420*f*
COGENTIN (benztropina, mesilato), 197
COGNEX (tacrina), 212
COLACE (docusato sódico), 993
COLAMIN (cáscara sagrada), 994
COLAZIDE (balsalazida), 1012
Colecalciferol, 1652, 1653*f*, 1654
Colecistectomía, antibióticos, profiláctica, 1106*c*
Colecistocinina, crónica, pancreatitis, 1006
estómago, ácido, secreción, 967, 968*f*
neurotransmisor, 138, 325*c*, 335
receptor(es), 325*c*
agonistas, 325*c*
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 988
antagonistas, 325*c*
vasopresina, 775
Colectores, conductos, sistema, 738*f*, 739
vasopresina, 777-779, 778*f*
Cólera, quinolonas, 1121
tetraciclinas, 1177
Colesevelam, 953-955, 954*f*
diarrea, 996
Colestasis, ACE, inhibidores, 809
prurito, 1701
transportadores, 44-45
Colesterol, 934
absorción, inhibidor, 959-960
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 277, 851
estatinas, 58
éster, transferencia, proteína (CETP), 940
polimorfismo, 106*c*
esteroidogenia, 1589-1591, 1590*f*
estrógeno, 1548
etanol, 594-595
Henle, asa, acción, diuréticos, 753
niveles, clasificación, 943, 943*c*
mayores. *Véase* Hiperlipidemia.

Colesterol (*cont.*)
síntesis, 75
tiroidea, hormona, 1522
transportadores, 42-43
unión de agentes, 33
COLESTID (colestipol), 955
Colestipol, 953-955, 954*f*
diarrea, 996
dislipidemia, 953-955
estatinas, 953
terapéuticas, aplicaciones, 955
Colestiramina, 953-955, 954*f*
colestasis, prurito, 1701
colesterol, ligador, agente, 33
diarrea, 996
dislipidemia, 953-955
estatinas, 953
hipertiroidismo, 1530
inflamatoria, enteropatía, 1018
intoxicación, 1749
lipoproteína, niveles, 954
terapéuticas, aplicaciones, 955
Cólico, ácido, 1006, 1007*f*
Colina, acetiltransferasa, 150, 151*f*, 333
cloruro, Alzheimer, enfermedad, 539
ésteres, 186-189, 187*f*
contraindicaciones, 188
farmacológicas, propiedades, 187-188
oftálmicas, aplicaciones, 188, 192
precauciones, 188
terapéuticas, aplicaciones, 188
toxicológicos, aspectos, 188-189
magnesio, 690
salicilato, 690
Colinérgica(s), fibras, 138-139, 140*f*-141*f*
hipótesis, Alzheimer, enfermedad, 539
transmisión, 150-157, 151*f*
farmacológicas, intervenciones, 170, 173-175, 171*c*-172*c*
Colinérgico(s), agonista(s), muscarínico, 183. *Véase también* Muscarínico(s), receptor(es), agonista(s).
nicotínico, 183. *Véase también* Nicotínico(s), colinérgico(s), receptor(es), agonista(s).
oftálmicas, aplicaciones, 1720*c*
muscarínico, antagonista, 189. *Véase también* Muscarínico(s), antagonista(s), receptor(es).
receptor(es). *Véanse* Muscarínico(s), receptor(es); Nicotínico(s), colinérgico(s), receptor(es).
Colinesterasa(s). *Véanse* Acetilcolinesterasa; Butirilcolinesterasa.
inhibidores. *Véase* Anticolinesterásicos, agentes.
reactivadores, 210-211, 211*f*
Colinomiméticos, colina, ésteres, 186-189, 187*f*
Colistina (polimixina E), 1193
neuromuscular, bloqueo, acciones, 227
Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), 1722
COLLYRIUM FRESH (tetrahidrozolina), 1721*c*
Colon, absorción, capacidad, 989, 989*f*
cáncer, prevención, NSAID, uso, 682-683
Colonia(s), estimulantes, factores, 1434, 1436*c*
antineoplásica, quimioterapia, 1380
formadoras, unidades (CFU), 1434, 1435*f*
Colorrectal, cáncer, bevacizumab, 1379
capecitabina, 1344
cetuximab, 1378
cisplatino, 1334
floxuridina, 1343
fluorouracilo, 1343
irinotecán, 1356
oxaliplatino, 1335
trastuzumab, 1378
cirugía, antibióticos, profilaxia, 1106*c*
Colquicina, 708
ABC, transportadores, 51
alopurinol, 709
estreñimiento, 995
gota, 707-708
recurrente, familiar, poliserositis, 708
sulfinpirazona, 711
terapéuticas, aplicaciones, 708
Colterol, 240*c*
COLYTE (polietilenglicol-electrólitos), 993
Coma, etanol, intoxicación, 599
sedantes-hipnóticos, 401-402
COMBIVENT (ipratropio-albuterol), 730
Compactina, 948
Comparativos, estudios, 117-119, 119*c*
Competitivo, antagonismo, 35, 36*f*, 47
Complejas, convulsiones, 501, 502*c*, 522-523
Complemento, factor C5a, inflamación, 672
inmunitaria, respuesta, 1405
Completo, androgénico, bloqueo (CAB), 1389
Compuesto 48/80, 632
Compuesto A, nefrotoxicidad, 360
Comunicantes, ramos, 139
Concentración(es), eficaces, límites, 1791
individual, eficaz, 126-127
intravenosa, administración, 129, 129*f*
máxima, 1790-1791
seriada, vigilancia, 128-129
terapéutico, índice, 127, 127*f*
Concentración-efecto, curva, 125-127, 126*f*-127*f*
Concentración-respuesta, cuántica, curva, eficacia y efectos adversos, 128, 129*f*
Concentrada, yodo, solución, 1532
CONCERTA (metilfenidato), 263
Conciencia, momentánea, pérdida, etanol, 612
Conducta, antipsicóticos, 468
benzodiazepinas, 516
cetamina, 352
corticoesteroides, 1604
LSD, 311
neurotransmisores, 321-327
serotonina (5-HT), 304
teofilina, 729
CONDYLOX (podofilox), 1691
Conejo, síndrome, antipsicóticos, 478*c*, 480
Congénita, miotonía, quinina, 1038
suprarrenal, hiperplasia (CAH), 1607
Congestiva, cardíaca, insuficiencia, 869-895
ACE, inhibidores, 805-807, 806*c*-807*c*, 874*c*, 877-879
adrenérgico, α, receptor, antagonistas, 270
β, receptor, agonistas, 263, 874*c*, 889-892, 891*f*-892*f*
antagonistas, 286, 288-289, 874*c*, 881-884, 882*f*-883*f*
alimentos, sodio, restricción, 874
angiotensina, receptor, antagonistas, 813-814, 874*c*, 877-880
cardíacos, glucósidos, 873, 886-889
carvedilol, 286, 883*f*
diastólica, 892-893, 892*f*
diuréticos, 764, 766*f*, 873-877
aldosterona, antagonistas, 874*c*, 875-876
descompensado, enfermo, 876
Henle, asa, acción, 753, 765, 874-877
metabólicas, consecuencias, 877
potasio, ahorradores de, 875
resistencia, 876-877, 876*c*
tiazidas, 756, 765, 875, 877
dobutamina, 251, 882, 889-892, 891*f*-892*f*
dopamina/dopamina, receptor, agonistas, 249, 882, 892, 891*f*
doxorrubicina, 1359
etapas, 893-895, 894*f*
farmacoterapia, 873-895
acción, sitios, 871*f*
hemodinámicas, respuestas, 870*f*
fisiopatológicos, aspectos, 869-873, 870*f*-871*f*
aldosterona, 875, 875*c*
fosfodiesterasa, inhibidores, 874*c*, 890-892, 892*f*
hemodinámicas, respuestas, 870-872, 870*f*, 884, 884*f*
hipertrófico, remodelado, 872
inotrópicos, agentes, 889-891
itraconazol, 1232
mitomicina, 1363
morbilidad y mortalidad, 869
neurohormonales, respuestas, 871, 871*f*, 881-882
nitrovasodilatadores, 880-881
renina-angiotensina, sistema, 789, 871-872, 871*f*, 877-879
simpaticomiméticos, agentes, 262
vasodilatadores, 873, 874*c*, 877, 884-886
vasopresina, 784-785
Conjugación, fármacos, metabolismo, 72-73, 76*c*-77*c*, 80, 83-85
resistencia, 1098-1099
Conjugados, equinos, estrógenos, 1543, 1551
Conjuntiva, 1710*f*, 1711-1712
diagnóstica, evaluación, 1729
Conjuntivitis, 1716-1717
alérgica, cetorolac, 697, 1725
antibióticos, 1716-1717, 1716*c*
bacitracina, 1198
glucocorticoides,1609
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 640, 1725
simple, herpes, aciclovir, 1249

Conjuntivo, tejido, salicilatos, 688
Conos (visión), 1732-1733
Constitutivo, androstano, receptor, 48, 49*c*, 89-90, 89*c*, 91
Consunción, síndromes, megestrol, acetato, 1561
  testosterona, 1581
Contacto, dermatitis, glucocorticoides, 1683
  naftifina, 1239
Contraste, medios, yodo, contenido, 1532*c*
Controlada, liberación, 5, 17-18
Controlados, productos (receta oficial, obtienen, fármacos), 1779, 1780*c*, 1782-1783
  recetas, 1779, 1782-1783
Controlled Substances Act (CSA), 1779, 1782
Convulsión(es), 501-524. *Véanse también* Anticonvulsivo(s), fármaco(s); Epilepsia.
  antidepresores, 433*c*-437*c*, 447
  carbónica, anhidrasa, inhibidores, 746
  cicloserina, 1214
  complejas, 501, 522-523
  corta edad, lactantes y niños, 523
  eflornitina, 1055
  emergencia, situación, 523
  epiléptico, tipo, 501-524
    clasificación, 501-503, 502*c*
    continua (estado epiléptico), 504, 523
    naturaleza y mecanismos, 503-507
    terminología, 501-503
    tratamiento, 501, 507-524. *Véanse también agentes específicos*; Anticonvulsivo(s), fármaco(s).
  fiebre, 504, 507, 523
  flumazenilo, 413-414
  generalizadas, 501, 503, 505-506
    secundaria, forma, 522-523
  Huntington, enfermedad, 541
  indometacina, 695
  isoniazida, 1207
  litio, 488
  mal, pequeño (ausencia, mal), 501, 502*c*, 505-507, 523
  mioclónicas, 501, 502*c*, 503, 523
  no epilépticas, 501
  opioides, 560, 566, 574
  parciales, 501-505
  penicilina G, 1102
  simple, 501, 522-523
  teofilina, 729
  tonicoclónicas, 501, 502*c*, 522-523
  umbral, antipsicóticos, 469
Coombs, reacción, penicilina, 1142
COPAXONE (glatiramer, acetato), 1425
Copeptina, 773, 773*f*
COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study), estudio, 286, 883
Coproporfirina, excreción, mayor, 1756, 1756*c*
  plomo, intoxicación, 1756, 1756*f*, 1756*c*
Corazón, adrenalina, 243*f*, 244-245
  autónomo, sistema, regulación, 143*c*
  conducción, sistema. *Véanse* Cardíaca(s), arritmia(s); Cardíaca(s), conducción.
  enfermedades. *Véanse* Angina, pecho; Coronaria(o), cardiopatía; Miocardio, infarto.
    ACE, inhibidores, 805-807, 806*c*-807*c*
    valvular, cirugía, profilaxia, 1138
  operaciones, antibióticos, profilaxia, 1106*c*
    carbono, bióxido, 395
    nítrico, óxido, 396
  pulmonar, morfina, 567
  vasopresina, síntesis, 773-774
CORDARONE (amiodarona), 920
CORDRAN (flurandrenólido), 1682*c*
Corea, Huntington, enfermedad, 540-541
COREG (carvedilol), 852
CORGARD (nadolol), 278
Coriocarcinoma, metotrexato, 1338
  vinblastina, 1351
Coriogonadotropina alfa, 1506
Coriónica, gonadotropina, 1506
CORLOPAM (fenoldopam), 249
Córnea, 1709, 1710*f*
  diagnóstica, evaluación, 1729
  fármacos, adversos, efectos, 1729
  verticilada, 1729
Corneal, edema, 1735
  queratopatía, banda, 1726
Córneo, estrato, fármacos, aplicación, 1680
Cornezuelo/alcaloides, 271, 308-311
  farmacológicas, acciones, 308, 309*f*
  interacciones, adrenérgicos α, receptores, 309*c*
    dopaminérgicos, receptores, 309*c*
    triptaminérgicos, receptores, 309*c*
  migraña, 310
  natural y semisintético, 535-536
  Parkinson, enfermedad, 535-536
  posparto, hemorragia, 311, 1509
  senil, demencia, 430
Coronaria(o), cardiopatía, ACE, inhibidores, 806*c*-807*c*
  alimentación, 943-944
  alta densidad, lipoproteína, niveles, 947-948
  angiotensina, receptores, 795
  diabetes mellitus, tipo 2, 945-946
  epidemiológicos, estudios, 940
  estrógeno, 1552
  etanol, 594-595
  Framingham, riesgo, escala, 943-944, 944*c*
  hiperlipidemia, 933, 940-948
    humanos, estudios, 940-943, 941*c*
    NCEP, directrices, 942*c*, 943-944
    niveles, objetivos e indicaciones terapéuticas, 943-944, 943*c*-944*c*
  hipertensión, 845
  hipertrigliceridemia, 946-947
  riesgo, factores, 940, 944*c*
  sanguíneo, flujo, adrenalina, 244-245, 244*c*
    adrenérgico β, receptor, antagonistas, 275
    noradrenalina, 248
    orgánicos, nitratos, 826-827
Coronary Primary Prevention Trial, 953
CORRECTOL (bisacodilo), 994
CORTEF (cortisol, cipionato), 1602*c*
Cortical(es), actividades, reactivación, epilepsia, 504
  renal, túbulo, gruesa, porción ascendente (CTAL), 739
Corticoesteroide(s), 1587, 1593-1594, 1594*c*, 1595-1610, 1597*f*. *Véanse también* Glucocorticoide(s); Mineralocorticoide(s).
  absorción, 1601
  abstinencia, 1603
  acción, duración, 1594
    mecanismos, 1595-1597, 1595*f*, 1597*f*
  ACTH, administración, comparación, 1592
  agua, electrólitos, equilibrio, 1587, 1593, 1598, 1603
  alérgicas, enfermedades, 1608
  antiinflamatorias, acciones, 1594*c*, 1599-1600, 1600*c*
  antineoplásica, quimioterapia, 1319*c*, 1381-1382, 1610
  asma, 721-722, 731, 1608-1609
  cáncer, quimioterapia, 1318*c*, 1380-1381, 1610
  carbohidratos, metabolismo, 1587, 1593, 1597-1598, 1603
  cardiovasculares, efectos, 1599
  cerebral, edema, 1610
  clasificación, 1594-1595, 1594*c*
  conductuales, cambios, 1604
  congénita, suprarrenal, hiperplasia, 1607
  crecimiento/desarrollo, 1604
  diagnósticos, aplicaciones, 1610
  dosis, ajustes, 1606-1607
  efectos, SNC, 1599
  equivalentes, dosis, 1594*c*
  eritrocitos, autoinmunitaria, destrucción, 1610
  especificidad, receptor, mecanismo independiente, 1597, 1597*f*
  espinal, médula, lesiones, 1610
  estimulan o inhiben, agentes, 1487, 1610-1612
  estrés, 1591-1592
  estriada, fibra, músculo, 1599, 1604
  estructura-actividad, relaciones, 1601-1603
  farmacológicos, efectos, 1597-1600
  fetal, pulmón, maduración, 1609
  fisiológicas, acciones, 1594-1595
  gastrointestinales, enfermedades, 1609
  génica, expresión, regulación, 1596
  grasa, distribución, 1598
  hígado, enfermedades, 1609-1610
  hipercalcemia, 1662
  inducen o inhiben, agentes, 1587, 1610-1612
  infecciosas, enfermedades, 1609
  inhibidores, 1587, 1611-1612
  inmunosupresión, 1599-1600, 1600*c*, 1603-1604, 1610
  interacciones, diuréticos, 850
    hormonas, otras, 1594
    NSAID, 685-686
  lípidos, metabolismo, 1598, 1603

Corticoesteroide(s) (*cont.*)
negativa, retroalimentación, 1591-1592
no endocrinas, enfermedades, 1608-1610
normales, circulantes, niveles, 1593, 1593*c*
oftálmicas, aplicaciones, 7, 1609, 1724-1725
osteonecrosis, 1604
osteoporosis, 1604
péptica, úlcera, 1604
permisivos, efectos, 1594
piel, enfermedades, 1609, 1679, 1681-1683, 1682*c*
preparados, 1601, 1602*c*
proteínas, metabolismo, 1597-1598
receptores, 1596, 1595*f*
relativas, potencias, 1594-1596, 1594*c*, 1681-1682, 1682*c*
restitución, terapia, aminoglutetimida, 1611
seriada, vigilancia, 1606
suprarrenal, insuficiencia, 1606-1608
reumáticas, enfermedades, 1607-1608
riñón, enfermedades, 1608
sangre, formados, elementos, 1599
sarcoidosis, 1610
secreción, 1588-1589, 1589*f*
ACTH, 1588-1589, 1589*f*
normal, diaria, 1593, 1593*c*
séptico, choque, 1609
síntesis, 1589-1591, 1590*f*
sodio, retener, potencias, 1594*c*
suprafisiológicas, dosis, uso continuo, 1603-1604
tardíos, efectos, 1595
terapéuticas, aplicaciones, 1605-1610
terapéuticos, principios, 1604-1605
teratogenia, 1604
tóxicos, efectos, 1603-1605, 1724-1725
transporte, metabolismo y excreción, 1601
trombocitopenia, 1610
Corticorrelina, 1593
Corticosuprarrenal(es), respuesta, etomidato, 351
supresores, oncológica, quimioterapia, 1318*c*
Corticotropa(s), célula(s), 1591
Corticotropina. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona (ACTH).
liberadora, hormona (CRH), 1489, 1588, 1591-1592
antipsicóticos, 473
estimulación, prueba, 1593
CORTIFOAM (hidrocortisona), 1014
Cortisol, 1601-1603
acción, duración, 1594*c*
aguda, suprarrenal, insuficiencia, 1606
antiinflamatoria, potencia, 1594*c*
butirato, 1602*c*, 1682*c*
cipionato, 1602*c*
crónica, suprarrenal, insuficiencia, 1606-1608
dosis, ajustes, 1606-1607
equivalentes, dosis, 1594*c*
especificidad, receptor, mecanismo independiente, 1597, 1597*f*
etomidato, 351
ligadora, globulina (CBG), estrógeno, 1548
normales, circulantes, niveles, 1593, 1593*c*
preparados, 1602*c*
relativa, potencia, 1594*c*
secreción, 1588-1589, 1589*f*
diaria, normal, 1593, 1593*c*
síntesis, 1590*f*
sódico, fosfato, 1602*c*
succinato, 1602*c*
sodio, retención, capacidad, 1594*c*
tópicos, preparados, 1682*c*
transporte, metabolismo y excreción, 1601
Cortisona, 1587, 1594*c*, 1597*f*
crónica, suprarrenal, insuficiencia, 1606
metabolismo, 601
Corto, bucle, negativa, retroalimentación, 791, 792*f*
CORTROSYN (cosintropina), 1592
CORVERT (ibutilida), 924
Corynebacterium, diphtheriae. *Véase* Difteria.
infección, vancomicina, 632, 1196
Cosintropina, 1592-1593
COSMEGEN (dactinomicina), 1357
COSOPT (timolol-dorzolamida), 1723
Cotrimoxazol, 1116. *Véase también* Trimetoprim-sulfametoxazol.
COUMADIN (warfarina), 1477
COVERA-HS (verapamilo), 834*c*
COX. *Véase* Ciclooxigenasa(s).
inhibidores. *Véase* Ciclooxigenasa(s), inhibidor(es).
Coxib(s), 658, 681, 702-705, 703*f*. *Véanse también agentes específicos*.
COZAAR (losartán), 813
CP 0127, 644*c*
Crack (cocaína), 608, 620
Craneales, pares, 137-139
bloqueo, 381
Creatinina, depuración, aminoglucósidos, dosis, 1160-1161, 1161*c*
riñones, disminución, 120
topotecán, 1356
Crecimiento, β, transformador, factor, ciclosporina, 1409
inflamación, 672
corticoesteroides, 1604
factor(es), hematopoyéticos, 1433-1442, 1436*c*
acción, redes, 1434
sitio, 1435*f*
fisiología, 1434
inflamación, 672
mieloide, 1439-1440, 1439*f*
péptido(s), 329
trombopoyético, 1441-1442
hormona (GH), 1489-1498, 1490*c*
acción, mecanismo, 1493*f*
moleculares y celulares, bases, 1492-1493
antagonista(s), 1498
clínicos, trastornos, 1494-1498
deficiencia, 1495-1496
estimulación, pruebas, 1492
exceso, 1496-1498
farmacocinética, 1490
fisiológicos, efectos, 1493-1494
genéticos, aspectos, 1490
liberadora, hormona (GHRH), 335, 1489, 1491-1492, 1491*f*
negativa, retroalimentación, 1491-1492
opioides, 559
químicas, propiedades, 1490
receptor, 26, 1492-1493
antagonismo, 1493*f*
secreción, edad, 1491
regulación, 1491-1492, 1491*f*
secretagogos, 1492
somatostatina, 1492, 1643-1644
tratamiento, 1495-1496
tiroideas, hormonas, 1520-1521
CREMOPHOR EL (aceite de ricino polietoxilado), 1352
CREON (enzima pancreática), 1006*c*
CRESTOR (rosuvastatina), 953
Cretinismo, 1511, 1521
tratamiento, 1521, 1525
Crigler-Najjar, síndrome, 81, 97
Crimea-Congo, hemorrágica, fiebre, ribavirina, 1266
CRINONE (progesterona), 1561
Criourticaria, histamina, liberación, 632
Criptococosis *(Cryptococcus neoformans)*, anfotericina, 1228
flucitosina, 1230
fluconazol, 1233
terapéuticas, combinaciones, 1104
tratamiento, 1226*c*
Criptorquidia, andrógeno, deficiencia, 1577
tratamiento, 1507
Criptosporidiosis, 1051
nitazoxanida, 1051, 1063
paromomicina, 1051, 1063-1064
Crisiasis, 1729
Cristalino (ojo), 1710*f*, 1711
Cristaluria, indinavir, 1303
metenamina, 1122
sulfonamidas, 1116
CRIXIVAN (indinavir), 1276*c*
Crohn, enfermedad, 1009-1018
antibióticos, 1010*c*, 1017-1018
azatioprina, 1010*c*, 1015-1016
ciclosporina, 1010*c*, 1016
embarazadas, terapia, 1018
farmacoterapia, 1009, 1010*c*, 1012-1018
acción, sitios, 1011*f*
activa, enfermedad, 1010*c*
mantenimiento, fase, 1010*c*
genéticos, aspectos, 1011-1012
glucocorticoides, 1010*c*, 1014-1015, 1609
infliximab, 1010*c*, 1016-1017, 1419
inmunosupresores, agentes, 1009, 1010*c*, 1015-1016
mercaptopurina, 1010*c*, 1015-1016
mesalamina, basadas, terapias, 1010*c*, 1012-1014
metotrexato, 1010*c*, 1016
metronidazol, 1060
patogenia, 1009-1012, 1011*f*
probióticos, 1017-1018
sostén, medidas, 1018
talidomida, 1017
CROLOM (cromolín sódico), 1725

Cromafínicos, gránulos, 159
Cromato, cobre, arsenato (CCA), 1764
Cromoglicato disódico, 726-727
alergias, 632, 731
asma, 726-727
oftálmicas, aplicaciones, 1725
oral, gastrointestinales, síntomas, 727
rinitis, 731
Cromogranina A, 159
Cromolín sódico. *Véase* Cromoglicato disódico.
Crónica, linfocítica, leucemia (CLL), ciclofosfamida, 1328
clorambucilo, 1329
fludarabina, 1346, 1348
pentostatina, 1349
mielocítica, leucemia (CML), *bct-abl*, translocación, 1315
bisfosfonatos, 1668
busulfán, 1330
hidroxiurea, 1364-1365
imatimib, 1366-1368
pentostatina, 1349
topotecán, 1356
mielomonocítica, leucemia (CMML), imatinib, 1367
obstructiva, neumopatía (COPD), antiasmáticos, 731-732
benzodiazepinas, 407, 412
formoterol, 253-254
fosfodiesterasa, inhibidores, 728
genéticos, aspectos, 732
glucocorticoides, 732, 1608-1609
muscarínico, receptor, antagonistas, 195-196, 199
salmeterol, 253
tiotropio, 730-731
Crotamitón, 1692
CRUEX (undecilenato cálcico), 1240
Crural, nervio, bloqueo, 381
Cruzada, tolerancia, 611
Cruzipain, tripanosomiasis, 1052
Cryptosporidium, 1051. *Véase también* Criptosporidiosis.
CTOP, 549*c*, 552*c*
Cuántica, concentración-efecto, curva, 126-128, 127*f*, 129*f*
dosis-respuesta, relación, 1739-1740, 1740*f*
CUBICIN (daptomicina), 1197
Cubierta, toxocarosis, 1075
Cumestano, derivados, androgénica, actividad, 1542
Cumplimiento(apego), terapéuticas, órdenes, 22, 1784-1786, 1784*c*
Cúprico, óxido, oftálmicos, efectos, 1734
sulfato, 1451
CUPRID (trientina), 1772
CUPRIMINE (penicilamina), 1771
Curare, 220, 222, 225*f*
absorción, distribución y excreción, 228
Cushing, síndrome, 1598-1599, 1606, 1610
aminoglutetimida, 1611
cetoconazol, 1611
conductuales, cambios, 1604
metirapona, 1611
Cutánea(s), infecciones, tratamiento, 1690
migratoria, larva, 1075, 1080
necrosis, warfarina, 1478-1479
Cutáneo(s), cáncer, fotodinámica, terapia, 1688
imiquimod, 1696
prevención, retinoides, 1686-1687
solares, pantallas, 1700-1701
trastorno(s), 1679-1703
antimicrobianos, agentes, 1689-1692
biológica, respuesta, modificadores, 1697-1700
citotóxicos, fármacos, 1693-1696
fármacos, administración, 1680-1681
fotodinámica, terapia, 1688-1689
fotoféresis, 1688
fotoquimioterapia, 1687-1688
glucocorticoides, 1609, 1679, 1681-1683, 1682*c*
histamínico, receptor, antagonistas, 1689
inmunosupresores, fármacos, 1693-1697
intralesional, terapia, 1681
retinoides, 1683-1687
sistémica, terapia, 1681
tópica, terapia, 1680-1681
CYCLEN (norgestimato), 1564
CYCLOCORT (amcinónido), 1602*c*, 1682*c*
CYCLOGYL (ciclopentolato), 198
Cyclospora, *cayetanensis*, 1053
infección, trimetoprim-sulfametoxazol, 1117
CYLERT (pemolina), 259
CYMBALTA (duloxetina), 436*c*
CYP. *Véase* Citocromo P450, enzimas (CYP).
CYTADREN (aminoglutetimida), 1611
CYTOGAM (citomegalovirus, concentrado inmunoglobulínico), 1424*c*
CYTOSAR-U (citarabina), 1345
CYTOTEC (misoprostol), 666
CYTOVENE (ganciclovir), 1717*c*
CYTOXAN (ciclofosfamida), 1327

D.H.E. (mesilato de dihidroergotamina), 310
DAB-452, 490-491
Dacarbazina, 1323-1324, 1331
Daclizumab, 1416*c*, 1418-149
Dacrioadenitis, 1715
Dacriocistitis, 1716
Dactinomicina, 1356-1357
DADL, 549*c*
DALCE, 539*c*
DALCIPRAN (milnacipran), 455
Dale, neurotransmisores, química, especificidad, hipótesis, 330
Dalfopristina, 1189
quinupristina. *Véase* Quinupristina/dalfopristina.
DALMANE (flurazepam), 411*c*
Dalteparina, 1473
DAMGO, 549*c*
receptores, acción y selectividad, 552*c*, 556
Danaparoide, 1474-1475
Danazol, 1578*f*, 1581
DANOCRINE (danazol), 1578*f*
DANTRIUM (dantroleno), 543
Dantroleno, ALS, espasticidad, 543
maligna(o), hipertermia, 227, 356
neuroléptico, síndrome, 479
musculares, espasmos, 229
neuromuscular, bloqueo, 224, 225*f*
Dantrón, 994
Dapiprazol, oftalmológicas, aplicaciones, 1721*c*
Dapsona, 1219
adversos, efectos, 1219, 1697
antibacteriana, actividad, 1219
dermatología, 1697
farmacocinética, 1815*c*
lepra, 1203, 1204*c*, 1219-1221, 1697
paludismo, 1301, 1042
pirimetamina, 1031
resistencia, 1219
terapéuticas, aplicaciones, 1219
tóxicos, efectos, tratamiento, 1748
Daptomicina, 1197
estafilococos, infecciones, 1136
farmacocinética, 1815*c*
piel, infecciones, 1690
DARANIDE (diclorfenamida), 743
DARAPRIM (pirimetamina), 1029
Darbepoyetina alfa, 1437-1439
adversos, efectos, 1437-1438
anemia, 1438
seriada, vigilancia, 1437-1438
terapéuticas, aplicaciones, 1437-1438
Darifenacina, 174
afinidad/selectividad, 184
terapéuticas, aplicaciones, 196
DARVON (propoxifeno), 573
Datura stramonium, 195
Daunomicina. *Véase* Daunorrubicina.
Daunorrubicina, 1357-1358
terapéuticas, aplicaciones, 1358-1360
DAUNOXOME (daunorrubicina), 1358-1359
DAYPRO (oxaprozina), 678*c*
Deamino[Val^4, D-Arg^8]AVP, 772*c*
Debrisoquina, farmacogenética, 93, 104
DECADRON (dexametasona), 1682*c*
Decametonio, 220-223, 221*f*
acción, mecanismo, 223-224, 225*f*
barbitúricos, 417
tubocurarina, comparación, 223*c*
Decanoatos, antipsicóticos, 462, 477
Decitabina, 1341-1342, 1345-1346
DECLOMYCIN (demeclociclina), 1176
Deferiprona, 1773
Deferoxamina, 1772-1773
hierro, tóxicos, efectos, 1449, 1772
Definitiva, terapia, antimicrobianos, agentes, 1099
7-Dehidrocolesterol, 1652
Dehidroemetina, 1055
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 82
deportistas, consumo, 1581
estrógeno, síntesis, 1543, 1543*f*
químicas, propiedades, 1543*f*
secreción, ACTH, 1588-1589, 1589*f*
síntesis, 1590*f*
terapéuticos, usos, 1593
DELALUTIN (17-hidroxiprogesterona), 1560
DELATESTRYL (testosterona, enantato), 1578*f*
Delavirdina, 1276*c*, 1293*f*, 1294-1295, 1295*c*

Delavirdina (*cont.*)
farmacocinética, 1292, 1293*c*, 1295
resistencia, 1292
terapéuticas, aplicaciones, 1295
VIH, infección, 1294-1295
DELESTROGEN (estradiol, valerato), 1551
Delgado, intestino (yeyunoíleon), estatinas, absorción, 950-951
etanol, 596-597
fármacos, metabolismo, 74
opioides, 561-562
tránsito diario, contenido líquido, 989, 989*f*
transportadores, 48, 48*f*
Delirantes, trastornos, 430
Delirio, 430
antipsicóticos, 483-484
cetamina, 352
Delirium tremens (alucinosis alcohólica), 601, 613, 613*c*
DELTA-CORTEF (prednisolona), 1602*c*
Deltorfina, 549*c*
DEMADEX (torsemida), 749
Demecario, 204
Demeclociclina, 1173-1179, 1174*f*
adversos, efectos, 1178-1179
antimicrobianos, efectos, 1173-1174
terapéuticas, aplicaciones, 1176-1178
vasopresina, 779, 784
Demencia, 430
Alzheimer. *Véase* Alzheimer, enfermedad.
antipsicóticos, 483-484
estrógeno, 1552-1553
psicofarmacoterapia, 430
DEMEROL (meperidina), 361, 568
DEMSER (metirosina), 856
Denileucin(a). *Véase* Linfoma(s), células, T.
Denileukin, diftitox, 1374, 1377*c*, 1380
dermatología, aplicaciones, 1700
Dental, caries, fluoruro, 1674
DEPAKENE (ácido valproico), 514
DEPEN (penicilamina), 1771
Dependencia, 607-626. *Véanse también agentes específicos*.
abstinencia, esquema, 611-612
agente o droga, variables, 607-609, 608*c*
ambientales, variables, 608*c*, 609
clínicos, aspectos, 612-626
cruzada, tolerancia, 611
definición, 563, 607
destoxicación, 611
farmacológicas, fenómenos, 609-611
física, 611-612
definición, 611
psicológica, comparación, 607
orígenes, 607-609
porcentaje y riesgo, 609*c*
refuerzo, 607-608
sensibilización, 610*f*, 611
tolerancia, 610-611, 610*f*
usuario, variables, 608*c*, 609
DEPO-ESTRADIOL (estradiol, cipionato), 1551
DEPO-PROVERA (medroxiprogesterona, acetato), 1382, 1561
DEPO-TESTOSTERONE (testosterona, cipionato), 1578*f*
DEPOCYT (citarabina), 1345
Depresión, 431-453
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 288
antipsicóticos, 461, 482, 484
apetito, anfetamina, 258-259
biológica, hipótesis, 431
bipolares, formas, 451-452
clínicas, manifestaciones, 431-432
enfermedades, concordancia, aspectos, 431
estimulantes, 452
etanol, 613
experimental, tratamiento, modalidades, 452
farmacoterapia, 431-455. *Véanse también agentes específicos*; Antidepresor(es).
agente, selección, 452-453
dosificación, 452-453
duración, 453
nuevos, objetivos, 455
Huntington, enfermedad, 541
insomnio, 423
litio, 489
monoaminooxidasa, inhibidores, 432, 431, 443, 452-453
nicotina, 616
normal, tristeza, pena, comparación, 431, 451
permanente, peligro, 430, 451
psicóticos, rasgos, 430
reserpina, 856
serotonina (5-HT), 304
selectiva, recaptación, inhibidores, 305, 423, 432-439, 452-453
tricíclicos, antidepresores, 452-453
Depresor(es), intoxicación, signos y síntomas, 1747*c*
Derivaciones (cortocircuitos), 388-389, 390*f*
DERMABOND (cianoacrilato, adhesivo hístico), 1726
Dermatitis, antipsicóticos, 481
fenobarbital, 511
glucocorticoides, 1683
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641
litio, 488
Dermatofibrosarcoma, *protuberans*, imatimib, 1368
Dermatofitosis, 1237-1239. *Véase también* Atleta, pie.
Dermatológica, farmacología, 1679-1703. *Véanse también agentes y enfermedades específicas.*
Dermatomiositis, glucocorticoides, 1683
N-Desalquilación, 76*c*
O-Desalquilación, 76*c*
Descemet, membrana, 1709
Descendente, fino, brazo (DTL), túbulo renal, 739
Descompresión, enfermedad (buzos), helio, 397-398
oxigenoterapia, 393
Descontrol, reacciones, benzodiazepina, 412
Desencadenados, ritmos, 904, 906*f*
DESENEX (ácido undecilénico), 1240
Desensibilización, receptores, 31-32, 31*f*
DESFERAL MESYLATE (deferoxamina), 1772
Desfibriladores, 906-908
Desflurano, 353*f*, 358-359
adversos, efectos, 359
cardiovasculares, efectos, 355*f*, 359
clínica, aplicación, 359
efectos, 356*f*, 359
farmacocinética, 344*c*, 354*f*, 358-359
físicas, propiedades, 358
potencia, medición, 344*c*
Deshidratación, diarrea, 995
Desigualdades, reparación (MMR), proteínas, platino, complejos, resistencia, 1333
Desinhibición, benzodiazepinas, 412
Desipramina, 432, 433*c*
adversos, efectos, 433*c*
atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 450
CYP, interacciones, 445*c*
depresión, 452-453
dosis y presentaciones, 433*c*
farmacocinética, 444, 445*c*
farmacogenética, 125
farmacológicas, propiedades, 439
morfina, interacción, 568
NET (transportador), 66
niños, 448
opioides, analgesia, 581
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
tic, trastornos, 450
Desloratadina, 638*c*, 639, 640
dermatología, aplicaciones, 1689
Deslorrelina, 1502*c*
Desmetilvenlafaxina, 444-445
Desmopresina (DDAVP), 785-787
diabetes insípida, 780, 783
químicas, propiedades, 772*c*, 780
terapéuticas, aplicaciones, 785-786
tóxicos, efectos, 786-787
Desnudo(s), monoclonales, anticuerpos, 1375-1378, 1376*c*
tipo I, síndrome de linfocito, 54*c*
Desodorizada, opio, tintura, 997
DESOGEN (desogestrel), 1564
Desogestrel, 1559, 1564, 1568
Desónido, 1682*c*
DESOWEN (desónido), 1682*c*
Desoxiadenosilcobalamina, 1452, 1454*f*
2'-Desoxicoformicina. *Véase* Pentostatina.
Desoxicólico, ácido, 1006, 1007*f*
Desoximetasona, 1682*c*
Desoxiuridilato (dUMP), 1453
DESOXYN (metanfetamina), 258-259
Despertamiento, respuesta, antipsicóticos, 468
Despolarización, desplazamiento, epilepsia, 503, 504*f*
Destoxicación, 611
alcoholismo, 613
benzodiazepinas, dependencia, 615
intoxicación, 1749
opioides, dependencia, 619
Desyodasa, enzimas, 1515-1516,1516*f*, 1516*c*
DESYREL (trazodona), 311

DETROL (tolterodina), 195
Detrusor, músculo, adrenalina, 246
Dexametasona, 1594*c*, 1597*f*, 1603
aguda, suprarrenal, insuficiencia, 1606
antineoplásico, tratamiento, 1380-1381
docetaxel, pretratamiento, 1353
fetal, pulmón, maduración, 1609
hipertiroidismo, 1530
interacciones, aminoglutetimida, 1611
aprepitán, 1004
CYP, inductores, 121
inhibidores, 122
náuseas/vómitos, 343, 1005
oftálmicas, aplicaciones, 1609, 1724
pemetrexed, toxicidad, casos, 1340
plomo, intoxicación, 1758
prazicuantel, 1090
receptores, especificidad, 1002*c*
sódico, fosfato, 1682*c*
supresión, prueba, 1610
DEXEDRINE (dextroanfetamina), 260
Dexfenfluramina, 305
acción, mecanismo, 305
DEXFERRUM (dextrano férrico), 1449-1450
Dexloxiglumida, GI, vías, trastornos, 988
Dexmedetomidina, 256, 361
acción, anatómicos, sitios, 345
anestesia, complemento, 361
Dexmetilfenidato, 259
Dexrazoxano, antraciclina, tóxicos, efectos, 1358
Dextrán, oftalmológicas, aplicaciones, 1734
Dextroanfetamina, 257, 258
abuso y dependencia, 622
antagonismo, tratar, barbitúricos, 418
atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 263
farmacocinética, 1815*c*
nomenclatura, 131
peso, reducción, 262-263
Dextrometorfán, 578-579
farmacocinética, 1816*c*
farmacogenética, 98, 125
interacciones, CYP, inhibidores, 122
MAO, inhibidores, 450
opioides, tolerancia, 563, 617
Dextropropoxifeno, 573
DHA-clozapina, 490
DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona.
DIABETA (glibenclamida), 1636*c*
Diabetes, Control and Complications Trial (DCCT), 1623-1624
insípida, 783-784
amilorida, 759, 784
central, 783
desmopresina, 780, 783, 785-586
indometacina, 784
litio, 488
nefrógena, 783-784
tiazídicos, diuréticos, 784
vasopresina, 783-784
receptor V_2, agonistas, 785-786
mellitus, 1613, 1619-1625
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 276
adultos, diabetes, jóvenes, 1616, 1620-1621, 1620*c*
antimicrobianos, toxicidad, 1102
autoanticuerpos, 1621
biguanidas, 1638-1639
complicaciones, patogenia, 1623-1624
formas, 1619, 1620*c*
geneterapia, 1633
genética, 1620-1621
glucagon, 1623, 1642-1643
glucagonoide, péptido I, 1641-1642
glucosidasa α, inhibidores, 1640-1641
inmunitaria, respuesta, 1621-1622
insulina, acción, 1619-1625, 1622*f*, 1622*c*
insulinoterapia, 1624-1633. *Véase también* Insulinoterapia.
metabólicas, consecuencias, 1613
metformina, 1638-1639
nateglinida, 1638
niacina, precauciones, 956
orales, hipoglucemiantes, 1633-1642
páncreas, trasplante, 1633
pies, infecciones, quinolonas, 1122
protamina, hipersensibilidad, 1474
receptores, defectuosa, función, 32
repaglinida, 1638
secundaria, 1620*c*
somatostatina, 1642-1643
sulfonilureas, 1635, 1637-1638
tiazolidinedionas, 1639-1640
tipo 1, 1619-1622, 1620*c*
tipo 2, 1619, 1622, 1620*c*
antipsicóticos, 480
hipolipemiante, terapia, 945-946
incidencia, disminución, 1641
vasculares, efectos, 1623
Prevention Program, 1641
Diabética, cetoacidosis, 1628, 1632-1633
nefropatía, ACE, inhibidores, 808
angiotensina II, receptor, antagonistas, 813-814
renina-angiotensina, sistema, 789
retinopatía, 1624
DIABINASE (clorpropamida), 1636*c*
Diacetilmorfina. *Véase* Heroína.
Diacilglicerol, 28
5-HT, receptores, 301
vasopresina, receptores, 776-777, 776*f*
Diálisis, aminoglucósidos, eliminación, 1162
desequilibrio, síndrome, osmóticos, diuréticos, 748
intoxicación, 1750
litio, intoxicación, 488
peritonitis, gentamicina, 1166
quinolonas, 1121-1122
salicilatos, intoxicación, 692
DIAMICRON (gliclazida), 1636*c*
Diaminooxidasa (DAO), histamina, metabolismo, 631
Diaminopirimidina, 1029-1031
DIAMOX (acetazolamida), 743
Diarilaminopropilamina(s), 832. *Véanse también agentes específicos*.
Diarrea, 995-998, 1007
adrenérgico α_2, receptor, agonistas, 997
antibioticoterapia, vinculada, bacitracina, 1198
antisecretorios, antimotilidad, agentes, 996-998
biliares, sales, inducida, 996
calcio, conductos, antagonistas, 998
causas, 995
clonidina, 255-256, 997
cloruro, conductos, antagonistas, 998
criptosporidiosis, 1051
difenoxilato, 570
eflornitina, 1055
etanol, 596-597
fenamatos, 697
giardiosis, 1050
guanadrel, 855
higroscópicos, agentes, 996
indometacina, 696
inflamatoria, enteropatía, tratamiento, 1018
irritable, colon, síndrome. *Véase* Irritable, colon, síndrome.
loperamida, 570-571, 996
metisergida, 313
miltefosina, 1061
misoprostol, 973
muscarínico, receptor, antagonistas, 197
opioides, 561-562, 570, 996-997
quinidina, 928
suramina, 1069
tegaserod, 988
tratamiento, 995-998. *Véanse también agentes específicos*.
viajeros, 997
yodoquinol, 1056
DIASORB (atapulgita), 996
Diastólica, cardíaca, insuficiencia, 891-892, 892*f*
tensión, hipertensión, 824*c*, 845
Diatrizoato, sódica, meglumina, 1532*c*
Diazepam, 403*c*, 408
abuso y dependencia, 614-615
adversos, efectos, 516
ancianos, 424
anestesia, complemento, 360-361
cardiovasculares, efectos, 407, 516
contexto, especificidad, semivida, 347*f*
convulsiones/epilepsia, 418, 516-517, 523
dosis, 410*c*
epiléptico, estado, 523
farmacocinética, 408, 410*c*, 516, 1816*c*
mecanismo, 408, 409*c*, 516
plomo, intoxicación, 1758
protones, bomba, inhibidores, interacción, 971
psicodélicas, drogas, toxicidad, 624
teofilina, toxicidad, 729
terapéuticas, aplicaciones, 410*c*, 517
tolerancia, 404, 610
Diazinon, 205, 206*c*
Diazóxido, 864, 1644
acción, mecanismo, 1616, 1644
adversos, efectos, 1644
farmacocinética, 1644
hiperglucemiantes, efectos, 1634*c*, 1644
Dibenzoxepínicos, tricíclicos, 638*c*, 640
DIBENZYLINE (fenoxibenzamina), 268
Dibucaína, 370*f*-371*f*, 378
Diciclomina, clorhidrato, 197
inflamatoria, enteropatía, 1018
irritable, colon, síndrome, 1000

Diclofenaco, 697-698
aspirina, comparación, 677*c*
cardiovasculares, efectos, 686, 698
clasificación, 677*c*
COX-2, selectividad, 681
farmacocinética, 677*c*, 698, 1816*c*
misoprostol, 698
oftálmicas, aplicaciones, 698, 1725
terapéuticas, aplicaciones, 698
Diclonina, clorhidrato, 370*f*-371*f*, 378-379
Diclorfenamida, 743-747, 745*c*
5,7-Diclorocinurénico, ácido, 332
2,4-Diclorofenoxiacético, ácido, 1750
Dicloroisoproterenol, 272
Diclorvos, 1088
Dicloxacilina, 1129*c*, 1138
antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133
farmacocinética, 1817*c*
Dicumarol, químicas, propiedades, 1476*f*
Didanosina, 1276*c*, 1285-1286
farmacocinética, 1280, 1282*c*, 1285, 1817*c*
fosforilación, 1283*f*, 1285
medicamentosas, interacciones, 1286
ganciclovir, 1255, 1286
ribavirina, 1266
químicas, propiedades, 1280, 1281*f*, 1285
terapéuticas, aplicaciones, 1286
tóxicos, efectos, 1280, 1285-1286
DIDRONEL (etidronato), 1668
Diencéfalo, 318
Dienogest, 1559
Dientes, tetraciclinas, 1178
Dieta, coronaria, cardiopatía, 943-944
Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA), 133
Dietazina, químicas, propiedades, 462
O,*O*-Dietil, *O*-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil) fosforotioato, 206*c*
O-(4-nitrofenil)-fosfato, 206*c*
O-(4-nitrofenil)-fosforotioato, 206
O-(3,5,6-tricloro-2-piridil) fosforotioato, 207*c*
Dietilcarbamazina, 1083-1085
antihelmíntica, acción, 1083
ivermectina, comparación, 1083
linfática, filariosis, 1074, 1076, 1083-1084
loasis, 1076, 1083-1084
oncocercosis, adversos, efectos, 1076-1077, 1083-1084
precauciones y contraindicaciones, 1085
terapéuticas, aplicaciones, 1083-1084
tóxicos y adversos, efectos, 1084-1085
Dietilestilbestrol, 1542, 1542*c*
carcinógenas, acciones, 1552
coito, después, anticonceptivo (emergencia), 1565
estrogénica, actividad, 1542
próstata, cáncer, 1387
Dietilpropión, 240*c*
abuso y dependencia, 622
ponderal, disminución, 262-263
Dietoxifosfiniltiocolina, yoduro, 207*c*
Difenadiona, 1480
Difenhidramina, 197, 634*f*, 637-640, 638*c*
adversos, efectos, 642
extrapiramidales, efectos, 641
cinetosis, 637, 1004
depresión, 432
dermatología, aplicaciones, 1689
embarazo, 639, 642
farmacocinética, 1818*c*
náuseas/vómitos, 1004
paclitaxel, previo, tratamiento, 1352
Parkinson, enfermedad, 537, 641
receptor, especificidad, 1002*c*
sedante-hipnótico, 422
SNC, distribución, 9
Difenilbutilpiperidinas, 461
Difenilhidantoína. *Véase* Fenilhidantoína.
Difenilmetano, derivados, 994
Difenilpiperazinas, 832. *Véanse también agentes específicos.*
Difenoxilato, 569*f*, 570
diarrea, 570, 997
inflamatoria, enteropatía, 1018
Difenoxilato-atropina, tóxicos, efectos, 194-195
Difenoxina, diarrea, 570, 997
Diferenciadores, agentes, antineoplásica, quimioterapia, 1365-1374
DIFFERIN (adapaleno), 1684
Difilina, químicas, propiedades, 727-728
Difitox. *Véase* Linfoma(s), células, T.
Diflorasona, diacetato, 1682*c*
DIFLUCAN (fluconazol), 1234
Diflunisal, 687*f*, 692-693
aspirina, comparación, 675*c*, 693
clasificación, 675*c*
estructura/actividad, relación, 687
farmacocinética, 675*c*, 693
terapéuticas, aplicaciones, 693
Difluorodesoxicitidina. *Véase* Gemcitabina.
Difteria, eritromicina, 1185
penicilina G, 1137
Difusión, conductos, mediada, 737-740
facilitada, 3, 46, 740, 1648
pasiva, 45-46, 45*f*, 1100
DIGIBIND (antisuero antidigoxina), 889
Digitálicos. *Véanse* Cardíacos, glucósidos; Digitoxina; Digoxina.
Digitoxina, 918c, 992-923
Digoxin Investigation Group (DIG), 889
Digoxina, 886-889, 886*f*, 992
acción, mecanismos, 886-887
cardíacas, arritmias, 922-923
clínica, aplicación, 888-889
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 886-889
distribución, volumen, 14, 20, 888
dosis, 918*c*
inicial, 21
mantenimiento, 19-20
electrofisiológicas, acciones, 887, 889, 912*c*
farmacocinética, 20, 888, 918*c*, 922-923, 1818*c*
interacciones, biliar, ácido, secuestrantes, 955
calcio, conductos, antagonistas, 858
cloroquina, 1035
estatinas, 951
P-glucoproteína, inhiben, agentes, 122, 858, 929
quinina/quinidina, 1039
medicamentosas, interacciones, 923
preparados, 888
resistencia, 888
riñones, eliminación, 888
disminución, 120
seriada, terapéutica, vigilancia, 21-22, 128, 888-889
simpático, nervioso, sistema, regulación, 888
terapéutico, índice, 20
tóxicos, efectos, 889
tratamiento, 889, 1751
transportador, control, 43, 57
Dihidroartemisinina, 1024
absorción, distribución y excreción, 1027
antiparasitaria, actividad, 1024-1027
paludismo, 1024-1028
Dihidrocodeína, 567
disnea, 583
Dihidroergotamina, 309-311, 309*c*
mesilato, 310
serotonínico, síndrome, 450
Dihidrofolato, 1453
reductasa (DHFR), 1335-1338
Dihidropiridinas, 832, 857. *Véanse también agentes específicos.*
Dihidropirimidina, deshidrogenasa, polimorfismo, 105*c*
Dihidropteroato, sintasa, inhibición, 1112, 1113*f*
Dihidrotaquisterol, 1164
hipoparatiroidismo, 1665
Dihidrotestosterona, 1574, 1575*f*
testosterona, efectos mediados, 1575-1576, 1575*f*
Dihidroxieicosatrienoicos, ácidos (DHET), 654*f*, 657
3,4-Dihidroxifenilacético, ácido (DOPAC), 159
3,4-Dihidroxifeniletilenglicol (DOPEG), 164, 165*f*
3,4-Dihidroxifenilglicoaldehído (DOPGAL), 164, 165*f*
Dihidroxifenilserina, 174
5,7-Dihidroxitriptamina, 298*f*, 305
1,25-Dihidroxivitamina D. *Véase* Calcitriol.
Diisopropilo, fluorofosfato (DFP), 201-202, 206*c*
acción, mecanismo, 203*f*, 204
oftalmología, aplicaciones, 192
tardía, neurotoxicidad, 211
DILACOR-XR (diltiazem), 834*c*
DILANTIN (fenitoína), 508
DILAUDID (hidromorfona), 580*c*
Dilevalol, metabólicos, efectos, 277
Diloxanida, furoato, amibiasis, 1050, 1053
Diltiazem, 832, 833*c*
adversos, efectos, 836-837, 857-858, 914
cardíacas, arritmias, acción, mecanismo, 914
dosis, 918*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
cardiovasculares, efectos, 833*c*, 834-836
farmacocinética, 836, 918*c*, 1818*c*
frecuencia/dependencia, 835
hemodinámicos, efectos, 835-836

hipertensión, 857-858
hipertiroidismo, 1530
interacciones, CYP, inhibidores, 122
sirolimús, 1413-1414
intravenoso, 836
miocardio, infarto, 837-838
oral, 836
pecho, angina, 837
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 837, 839
P-glucoproteína, inhibición, 122
Raynaud, enfermedad, 838
Dimaprit, químicas, propiedades, 639*f*
Dimenhidrinato, 638*c*
cinetosis, 637, 641
receptor, especificidad, 1002*c*
vértigo, 641
Dimercaprol, 1770
antitiroidea, actividad, 1527
arsénico, intoxicación, 1766
cadmio, intoxicación, 1768
mercurio, intoxicación, 1762
plomo, intoxicación, 1758
O,*O*-Dimetil, *S*-(1,2-dicarboxietil)-fosforoditioato, 207*c*
S-(1,2-dicarboxietil)-fosforotioato, 206*c*
Dimetil 2,2,-diclorovinilo, fosfato (DDVP, diclorvos), 205
1,1-Dimetil-4-fenilpiperazinio (DMPP), 231*f*, 233
N,*N*-Dimetil-triptamina, 298*f*, 299
Dimetilfenilpiperazinio (DMPP), 174
Dimetilo, tubocurarina, 220
N,N-Dimetiltriptamina (DMT), 624
Dimetoximetilanfetamina (DOM), 624
Diminazeno, animales, tripanosomosis, 1064
Dimpilato, 206*c*
DINDEVAN (fenindiona), 1480
Dinorfina(s), 548-550
A, 548, 549*c*, 550*f*
receptores, acción y selectividad, 552*cc*, 554
B, 548, 549*c*, 550*f*
receptores, acción y selectividad, 552*c*
precursores, 548, 550*f*
DIOVAN (valsartán), 813
DIPENTUM (olsalazina), 1012
Dipetalonema streptocerca, 1084
Diphyllobothrium latum, 1077
Dipiridamol, adenosina, interacción, 920
antiplaquetario, agente, 1482
coronaria, sanguínea, corriente, 827
Dipirona, 702
Dipivefrin, oftalmológicas, aplicaciones, 1720*c*, 1721*c*
Diplopía, estrabismo, 1724
Diprenorfina, 552*c*
DIPRIVAN (propofol), 350
DIPROLENE (betametasona, dipropionato), 1682*c*
DIPROSONE (betametasona, dipropionato), 1602*c*, 1682*c*
Diritromicina, 1186
Dirofilaria immitis, 1084
DISALCID (salsalato), 690
Discinesia(s), levodopa, 534
tardía, antipsicóticos, 478*c*, 479-480, 490
Discoide, eritematoso, lupus, hidroxicloroquina, 1693
Diseminada, intravascular, coagulación, heparina, 1472
Disfonía, glucocorticoides, 722, 723*c*
Disgeusia, ACE, inhibidores, 809
Dislipidemia, 933-960
antipsicóticos, 480
arterial, pared, biológicos, aspectos, placa, estabilidad, 944-945
biliares, ácidos, secuestrantes, 953-955
causas, 933-934
CETP, inhibidores, 960
coronaria, cardiopatía, 933, 940-948
epidemiológicos, estudios, 940
estatinas, 948-953
ezetimibe, 959-960
fíbrico, ácido, derivados, 957-959
Framingham, riesgo, puntuación, 943-944, 944*c*
lípidos, niveles, 943, 943*c*, 944*c*
niacina, 955-957
secundarias, causas, 944, 945*c*
tratamiento, 948-960. *Véanse también agentes específicos*.
clínicos, estudios, 940-943, 941*c*
excesivo, resultados, 945-946
LDL normales, HDL bajos, niveles, caso, 947-948, 947*c*
NCEP, directrices, 942*c*, 943-944
pacientes, indicaciones y criterios, 945-946
progresos, calculados, resultados, 946, 946*f*
Dismenorrea, vasopresina, receptor, antagonistas, 787
Disminución, receptores, número (minusregulación), 31-32
Disnea, hipoxia, 390
opioides, 583
Disopiramida, 923
cardíacas, arritmias, 923
contraindicaciones, 917
dosis, 918*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
farmacocinética, 918*c*, 923
Dispepsia, niacina, 956
no ulcerosa, 980
Disposicional, antagonismo, 1744
tolerancia, 610
Distal, contorneado, túbulo (DCT), 739
túbulo, 738*f*
Distímico, trastorno, 453
DISTOCIDE (praziquantel), 1088
Distonía, aguda, antipsicóticos, 478-479, 478*c*, 483
Distribución, fármacos, 2f, 7-10. *Véanse también agentes específicos*.
multicompartamental, modelo, 15*f*, 16
placentaria, 9-10, 54
transportadores, 41, 42*f*
unicompartamental, modelo, 14-15, 15*f*
velocidad, 15, 15*f*
volumen, 12, 14-15, 15*f*, 16-18
volumen, 12, 14-17, 1789-1790
individuales, pacientes, alteraciones, 1793
Disulfiram, 593, 603, 613
interacciones, metronidazol, 1060
protones, bomba, inhibidores, 971
ritonavir, 1302
DITROPAN (oxibutinina), 196
Diuresis, etanol, 596
Diurético(s), 737-766. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 762, 763*f*
principios, 742-743
sitio, 762, 763*f*
adenosina, receptor, antagonistas, 766
alto, techo, 749-753
Brater, algoritmo, 765, 766*f*
calcio, niveles, 1649
carbónica, anhidrasa, inhibidores, 743-747
clasificación, 743
clínica, medicina, importancia, 764-766
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 764, 766*f*, 873-877
resistencia, 876-877, 876*c*
edema, 764-766
excretorios, efectos, 744*c*
farmacogenética, 106*c*
freno, 743
Henle, asa, acción, 749-753
hiperglucemiantes, efectos, 1634*c*
hipertensión, 846*c*, 847-850
ACE, inhibidores, 805, 848, 858
adrenérgico β, receptor, agonistas, 851
guanadrel, 856
reserpina, 857
intoxicaciones, 1750
medicamentosas, interacciones, 850
adrenérgico α_2, receptor, agonistas, 855
antiarrítmicos, agentes, 123
litio, 486-488
propiónico, ácido, derivados, 698-699
montaña, mal, 391
osmóticos, 747-749
resistencia, 765-766
riñones, hemodinámicos, efectos, 744*c*
tiazidas, 753-757
tolerancia, 766
DIURIL (clorotiazida), 754c
Diurno, ritmo, esteroidogénesis, 1591
Divalproex, manía, 489, 492
Diyodotironina, 1513*f*
Diyodotirosina, 1512*f*
DJ-1, proteína, Parkinson, enfermedad, 528
DNA, bases, 1339
girasa, quinolonas, acción, sitio, 1118, 1121*f*
mutaciones. *Véase* Polimorfismo(s).
enfermedades, 101, 101*f*
oncoterapia, objetivo, 1319-1320, 1320*f*
alquilantes, agentes, 1324-1325
platino, complejos, 1333
receptores, unión, dominio, 29
vacunas, 1423
virus, 1243, 1245*f*
Dobutamina, 240c, 250-251
acción, mecanismo, 173, 250-251
cardiovasculares, efectos, 251
choque, 261
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 252, 882, 889-892, 891f-892*f*
terapéuticas, aplicaciones, 240*c*, 251

DOBUTREX (dobutamina), 251, 890
Docetaxel, 1352, 1352*f*, 1353-1354
  capecitabina, 1343
  estramustina, 1353
  farmacocinética, 1819*c*
  farmacogenética, 94
Docosanol, 1251, 1691
Docusato, sales, estreñimiento, 993
Dofetilida, 918*c*, 923
  cardíacas, arritmias, 923-924
  electrofisiológicas, acciones, 912*c*
  farmacocinética, 918*c*, 923-924, 1818*c*-1819*c*
DOI, 300*c*
Dolasetrón, 1000-1003, 1002*c*, 1004*c*
  farmacológicos, efectos, 1001
  irritable, colon, síndrome, 999-1000
  náuseas/vómitos, 1001-1003, 1002*c*
    quimioterapéuticos, inducidos, 1003, 1004*c*
  receptores, especificidad, 1002*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 1003
DOLOBID (diflunisal), 675*c*
DOLOPHINE (metadona), 573
Dolor, cininas, 647
  control. *Véanse agentes específicos*; Analgesia(s).
    NSAID, 681-682
    opioides, 557-559
    posoperatorio, 343
    salicilatos, 688, 691
  específica, sensación, 557
  histamina, 636
  mecanismos, 681-682
  neuropático, 557
  nociceptivo, 557
  prostaglandinas, 661
  sufrimiento, 557
Dominantes, rasgos, 95
Domperidona, GI, motilidad, trastornos, 986
  receptores, especificidad, 1102*c*
Donante, células, quiméricas, 1421
Donepezilo, 203, 539
  adversos, efectos, 539
  Alzheimer, enfermedad, 212, 214, 539
  farmacocinética, 1819*c*
  senil, demencia, 430
DONNAZYME (pancreatina), 1005
DOP (receptor opioide δ), 548, 550-556
  analgesia, 557-558
  clínico/terapéutico, objetivo, 556
  clonación, propiedades, 553*c*
  estructura, 552, 554*f*
  farmacológicas, acciones, selectividad, 552*c*
L-DOPA (levodopa), 533
DOPACARD (dopexamina), 249
Dopamina, 240*c*, 242, 248-250
  adversos, efectos, 249
  almacenamiento, 158-163, 160*f*
  antidepresores, 438*c*, 439, 443
  antipsicóticos, 469-473, 471*f*
  barbitúricos, intoxicación, 420
  cardiovasculares, efectos, 249
  choque, 249, 261
  cocaína, 620
  congestiva, cardíaca, insuficiencia, 250, 882, 889-892, 891*f*
  contraindicaciones, 249
  crecimiento, hormona, 1492
  dosis, 889-890
  drogas, dependencia, 608, 611
  esquizofrenia, 431
  extrapiramidales, efectos, 469
  farmacológicas, propiedades, 248-250
  hidrolasa β, 158-161, 158*f*, 159*c*, 160*f*, 163
    deficiencia, 158, 174
  levodopa, conversión, 530*f*, 533-535
  liberación, 158-161, 160*f*, 163
  litio, 485-486
  manía, 431, 485-486
  metabolismo, 164, 165*f*, 530, 530*f*-531*f*
  neurotransmisor, 146, 158-171, 324*c*, 327, 333
  nicotina, 615-616
  opioides, inducida, recompensa, 559
  oral, ineficacia, 249
  oxidativo, estrés, 529, 530*f*
  Parkinson, enfermedad, 333, 469, 527, 529-533, 530*f*-532*f*, 538
  precauciones, 249
  prolactina, 1489, 1499
  receptor(es), 149, 249, 324*c*, 333, 530-531, 531*f*
    agonista(s), 324*c*, 535, 535*f*
      acción, duración, 535
      congestiva, cardíaca, insuficiencia, 889-892, 891*f*
      crecimiento, hormona, exceso, 1498
      nuevos y viejos, comparación, 535
      parcial, psicosis, 490-491
      Parkinson, enfermedad, 535-536, 538
      prolactina, exceso, 1500
    antagonista(s), 324*c*
      gastrointestinal, motilidad, trastornos, 985-986
      náuseas/vómitos, 1002*c*, 1003
      psicosis, 491
      serotonina, psicosis, 490-491
    antidepresores, 439, 441, 455
    antipsicóticos, 467, 469-473, 471*f*, 472*c*, 476
    basales, ganglios, 470-471, 532-533, 532*f*
    cornezuelo, alcaloides, interacciones, 309*c*
    D_1, 333, 531, 531*f*
      antipsicóticos, 470, 471*f*, 472*c*
    D_2, 333, 531, 531*f*
      antipsicóticos, 470, 471*f*, 472*c*, 473, 476, 490-491
      náuseas/vómitos, 1000-1001, 1001*f*, 1002*c*
    D_{2L}, 333
    D_{2S}, 333
    D_3, 333, 531, 531*f*
      antipsicóticos, 470-471, 471*f*, 491
    D_4, 333, 531, 531*f*
      antipsicóticos, 470-471, 472*c*
    D_5, 333, 531, 531*f*
    dimerización, 29
    distribución, 531*f*
    in vivo, ocupación, 473
    límbico, sistema, 470-471
    Parkinson, enfermedad, 333, 529-533, 530*f*-532*f*
    polimorfismos, 106*c*
    tardía, discinesia, 480
  receptor-efector, acoplamiento, 324*c*
  riñones, efectos, 249
  sensibilización, 611, 611*f*
  síntesis, 158-161, 158*f*, 159*c*, 160*f*, 530, 530*f*-531*f*
  terapéuticas, aplicaciones, 240*c*, 249
  transportador (DAT), 41, 65-66, 161, 162*c*
    antidepresores, 438*c*, 439, 455
    bloqueadores, 324*c*
    polimorfismo, étnica, diversidad, 97, 98*f*
  vasopresina, 775
Dopexamina, 249
DORAL (cuazepam), 411*c*
Dorsal, raíz, ganglios (DRG), opioides, analgesia, 557-558
Dorzolamida, 1723
Dos poros, dominio, conductos, anestesia general, 346
Dosis, ancianos, 124
  bioequivalencia, 7
  controlada, liberación, 5
  diseño y optimización, 1787-1793
  efectiva, 1791
    mediana (ED_{50}), 127, 127*f*
  farmacogenética, 110-113, 112*f*
  hepática, deficiencia, 120-121
  individualización, 21, 1793
  intermitentes, intervalo, 20
  letal, mediana (LD_{50}), 127, 127*f*, 1739-1740, 1740*f*
  mantenimiento (sostén), 19-20
  máxima, 19
  niños, 123-124
  primera, 20-21
  regímenes, diseño y optimización, 18-22
  renal, deficiencia, 120
  temporal, perfil, 18-19, 19*f*
  terapéutica, vigilancia, 128-129
Dosis-efecto, curva, 125-126, 126*f*
  individual, variación, 125-127, 126*f*-127*f*
Dosis-respuesta, curva, 34, 34*f*, 1739-1740, 1740*f*
Dosis/respuesta, graduada, relación, 1739
DOSTINEX (cabergolina), 1498
Dotiepina, potencia, transportadores, 438*c*
DOVONEX (calcipotrieno), 1701
Doxacurio, 220, 222*c*, 226
Doxazosina, 266*f*, 270, 851-852
  benigna, prostática, hiperplasia, 270-271
  farmacocinética, 270
  hipertensión, 270, 851-852
Doxepina, 432, 433*c*
  acción, duración, 638*c*
  antidepresor, 432, 640
  crónica, urticaria, 639, 640
  CYP, interacciones, 445*c*
  dermatológicas, aplicaciones, 1689
  dosis, 638*c*, 639
    presentaciones, 433*c*
  farmacocinética, 445*c*, 1819*c*
  histamínico, receptor H_1, antagonistas, 640

potencia, 639
receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
preparados, 638*c*
adversos, efectos, 433*c*, 642
prurito, 641
Doxercalciferol, 1664
Doxiciclina, 1173-1179
acción, mecanismo, 1178-1179
administración, vías, 1176
antimicrobianos, efectos, 1173-1174
dosis, 1176
excreción, 1175-1176
farmacocinética, 1820*c*
filariosis, 1085
oncocercosis, 1085
origen, 1173
paludismo, 1025*c*-1026*c*, 1042-1044
recidivas, 1044
resistencia, 1174-1175
terapéuticas, aplicaciones, 1176-1178
teratogenia, 1043
DOXIL (doxorrubicina), 1359
Doxilamina, sedante-hipnótico, 422
DOXINATE (docusato sódico), 993
Doxorrubicina, 1357-1360
acción, mecanismo, 1358
análogos, nuevos, 1359
cardíacos, efectos, 1358-1359
dosis, 1358
farmacocinética, 1820*c*
Kaposi, sarcoma, 1697
liposomas, 1359
terapéuticas, aplicaciones, 1358-1359
tóxicos, efectos, 1359
DPDPE, 549*c*, 552*c*
Dracunculus medinensis (dracunculosis), 1077
Dragoncito (verme), 1077
DRAMAMINE (dimenhidrinato), 638*c*
Drepanocítica, anemia, azacitidina, 1345
epoyetina alfa, 1438
hidroxiurea, 1364-1365
DRISDOL (calciferol), 1664
Dronabinol, 1002*c*, 1003
Droperidol, cardiovasculares, efectos, 474
náuseas/vómitos, 343
receptor, especificidad, 1002*c*
Drospirenona, 1559
Drotrecogin alfa, 1475
DROXIA (hidroxiurea), 1365
Droxicam, 701
Drug Enforcement Agency (DEA), 1779, 1782
DSLET, 549*c*, 552*c*
DTIC. *Véase* Dacarbazina.
Dubin-Johnson, síndrome, transportadores, 54*c*
Duelas, 1073, 1078
DULCOLAX (bisacodilo), 994
Duloxetina, 436*c*, 438*c*, 440*c*
CYP, interacciones, 445*c*, 446
eliminación, 445*c*
farmacocinética, 445*c*
terapéuticas, aplicaciones, 196, 450
Duodenales, úlceras. *Véase* Péptica, ulceropatía.
DUOVENT (ipratropio-fenoterol), 730
DURAGESIC (fentanilo), 571
DURAMORPH (morfina), 581
DURANEST (etidocaína), 378
DURICEF (cefadroxilo), 1144*c*
DURSBAN (clorpirifos), 205
Dutasterida, 270, 1582-1583
DYCLONE (clorhidrato de diclonina), 378-379
DYMELOR (acetohexamida), 1636*c*
DYNACIRC (isradipina), 833*c*
DYNASTAT (parecoxib), 705
DYRENIUM (triamtereno), 757
DYSMAN (ácido mefenámico), 697

Eadie-Hofstee, gráfico, 47
EBASTEL (ebastina), 638*c*
Ebastina, 638*c*
Ébola, virus, 1405
Ebstein, anomalía, litio, 488
Ecabet, estómago, citoprotector, 976
Ecamsul, 1700
Eccema, bacitracina, 1198
glucocorticoides, 1609
Ecgonina, 376-377
Echinococcus, 1077-1078. *Véase también* Equinococosis.
Econazol, 1238
cutánea, aplicación, 1690
pies, tiña, 1691, 1691*c*
ECONOPRED (prednisolona, acetato), 1602*c*
Ecotiofato, 205, 207*c*
aplicaciones oftálmicas, 1720*c*
estrabismo, 1724
glaucoma, 1723
yoduro, oftálmica, solución, 1532*c*
Ectoparásitos, infestaciones, 1691-1692
Edad, fármacos, respuesta, 123-124
EDECRIN (ácido etacrínico), 749
Edema. *Véanse agentes específicos y sitios anatómicos*.
cininas, 647
diuréticos, 764-766
Henle, asa, acción, 753, 765
mineralocorticoide, receptor, antagonistas, 762
osmóticos, 749
resistencia, 765-766
tiazidas, 756
formación, mecanismo, 762-764, 764*f*
fundamentales, estrategias, 764
Starling, trampa, 765
Edetato, disódico, banda, queratopatía corneal, 1726
sódico. *Véase* Calcioedetato.
Edinger-Westphal, núcleo, 139
Edrofonio, 203, 203*f*, 211
neuromuscular, bloqueador, toxicidad, 226, 228, 362
prueba, 213, 1724
Efalizumab, 1499
psoriasis, 1699, 1699*f*
Efavirenz, 1276*c*, 1295-1296
acción, mecanismo, 1292, 1296
adversos, efectos, 1294, 1296
antivírica, actividad, 1295
CYP, inducida, 121
farmacocinética, 1292, 1293*c*, 1296, 1820*c*
fármacos, combinación, 1290, 1294
medicamentosas, interacciones, 1295*c*, 1296
voriconazol, 1234
químicas, propiedades, 1292, 1293*f*, 1296
resistencia, 1292-1294, 1295
terapéuticas, aplicaciones, 1296
teratogenia, 1296
VIH, infección, 1296
Efectiva(o), concentración, límites, 1791
dosis, 1791
refractario, periodo (ERP), 903
Efedrina, 240*c*, 259
acción, mecanismo, 173, 239, 259
adversas, reacciones, 133, 259
antagonismo, barbitúricos, 418
farmacológicas, acciones, 259
no regulado, producto, 134, 259
raquianestesia, reacciones, 259, 382
terapéuticas, aplicaciones, 259
tóxicos, efectos, 259
EFFEXOR (venlafaxina), 435*c*
Eficacia, agonismo, 35, 35*f*
cuántica-respuesta, concentración, curva, 128, 129*f*
fármaco-receptor, interacción, 34-35
fármacos, metabolismo, 87, 90-91
máxima (clínica), 125-126, 126*f*
regulatorio, proceso, prueba, 132
relativa, 35, 35*f*
seriada, vigilancia, 128-129
Eflornitina, 1051-1055
EFUDEX (fluorouracilo), 1694
Eicosanoide(s), 28, 653-666
acción, mecanismo, 662-663
biosíntesis, 653-657, 654*f*, 656*f*
inhibidores, 657-658, 665-666
cáncer, 665
cardiovasculares, efectos, 658-660
catabolia, 658
endógenas, funciones, 663-665
farmacológicas, propiedades, 658-663
gastrointestinales, efectos, 661, 662
inflamación, 660, 664-665, 672-673
inmunitaria, respuesta, 660, 664-665
lisa, fibra, músculo, 660-661
oftalmológicos, efectos, 661, 665
orina, formación, 661
plaquetas, 660, 664
químicas, propiedades, 653
receptor(es), 662-663, 662*c*
agonistas, 665
antagonistas, 665-666
celulares, señales, vías, 663
respiratorias, vías, efectos, 664
riñones, efectos, 661
sexual, función, 665-666
SNC, efectos, 661
útero, efectos, 661, 664-665
vasos, efectos, 664
EISMYCIN (mupirocina), 1690
Ejercicio, hipertensión, 866
ELAVIL (amitriptilina), 433*c*
ELDEPRYL (selegilina), 299
Electrocardiograma, 902*f*, 903, 906
adrenalina, 246
normales y anormales, ritmos, 909*f*
Electrochoque, convulsiones, prueba, 507

Electroconvulsiva, terapia (ECT), 429
ancianos, 452
depresión, 432
serotonínico, síndrome, 450
traumatismo, prevención, neuromuscular, bloqueo, agentes, uso, 229
Electroencefalograma (EEG), benzodiazepinas, 405
epilepsia, 503-506, 504*f*
Electrófilos, metabolitos, 72
Electrólito(s), antipsicóticos, 474
corticoesteroides, 1587, 1593, 1598, 1603
débiles, distribución transmembranal, 3, 3*f*
gastrointestinal, motilidad, 989
pérdida y restitución, diarrea, 995
salicilatos, 691-692
Electrophorus, nicotínicos, receptores, 217
Electroquímico, gradiente, transporte, 45-47, 45*f*
ELESTAT (epinastina), 1725
ELIDEL (pimecrolimo), 1695
ELIGARD (leuprolida), 1502*c*
Eliminación, fármacos, 12-14, 1789
ancianos, 124
circulatoria, insuficiencia, 121
hígado, 13-14
ancianos, 124
deficiente, 120-121
neonatos y niños, 123
individuales, pacientes, alteraciones, 1792-1793
intrínseca, 14, 1789
niños, 123-124, 123*f*
riñones, 14, 1789, 1792
ancianos, 124
deficiente, 120-121, 1792-1793
neonatos y niños, 124
saturación, 18
semivida, 16
total, sistémica, 1789
transportadores, 43, 44*f*, 58, 59*f*
semivida, 12, 16
farmacogenética, 93-94, 94*f*
ELIMITE (permetrina), 1692
ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly), estudio, 880
ELITEK (rasburicasa), 710
ELOCON (mometasona), 1602*c*, 1682*c*
ELSPAR (L-asparaginasa), 1363-1364
EMADINE (emedastina, difumarato), 1725
Embarazo, ACE, inhibidores, 809
albendazol, 1075, 1082-1083
aminoglucósidos, 1160
angiotensina II, receptor, antagonistas, 814
angiotensinógeno, 793
anquilostomosis, 1082-1083
antiácidos, 978
anticonvulsivos, 510, 515, 523-524
antidepresores, 448
antimicrobiana, terapia, 1102
antitiroideos, 1530
aspirina, 685-686, 689
benzimidazoles, 1082-1083
carbimazol, 1530
cetirizina, 639, 642
contraindicaciones, alquilantes, agentes, 1326
angiotensina, receptor, antagonistas (AT_1), 814
azelastina, 639
carbamazepina, 523-524
cidofovir, 1251
corticoesteroides, 1604
doxiciclina, 1043
efavirenz, 1295
estreptomicina, 1102, 1160
etanol, 602, 613
ezetimibe, 960
fenobarbital, 523-524
fexofenadina, 639
finasterida, 1703
fluconazol, 1233
ganciclovir, 1255
isotretinoína, 1686
mecloretamina, 1327
mefloquina, 1040
mercaptopurina, 1348
metotrexato, 1018
metronidazol, 1060
miltefosina, 1061
niacina, 956
pirimetamina, 1031
radiactivo, yodo, 1534
ribavirina, 1266
talidomida, 132, 1220, 1370, 1422, 1697
tetraciclinas, 1043, 1045, 1102, 1178
tobramicina, 1160
valproico, ácido, 515, 523-524
voriconazol, 1234
warfarina, 1478
estatinas, 952
etambutol, 1215
fólico, ácido, 524, 1458
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 978
hCG, 1504-1505, 1547
heparina, 1472
hierro, necesidades, 1444, 1444*c*
hipertensión, hidralazina, 860-861
metildopa, 853-854
hipertiroidismo, 1530
hipotiroidismo, 1524-1525
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 639, 642
antagonistas, 972, 978
ibuprofén, 700
inflamatoria, enteropatía, terapia, 1018
litio, 488
meperidina, 570
NSAID, 685
oxitocina, estimulación, prueba, 1509
paludismo, 1045
prazicuantel, 1089-1090
progesterona, 1559-1560
prolactina, 1498
tiazídicos, diuréticos, 849
EMCYT (estramustina), 1371
Emedastina, difumarato, 1725
EMEND (aprepitán), 1004
Emergencia, anticonceptivo, 1564-1565
adversos, efectos, 1566
Emesis, inducida, intoxicaciones, 1746-1748
serotonina (5-HT), 303
Emetina, 1055
EMLA ANESTHETIC DISC (lidocaína y prilocaína), 377
Emolientes, estreñimiento, 993-994
Empírica, terapia, antimicrobianos, 1099, 1103
Emtricitabina, 1265, 1267c, 1276c, 1291-1292
acción, mecanismo, 1291-1292
antivírica, actividad, 1280, 1291
farmacocinética, 1280, 1282*c*, 1292
fosforilación, 1283*f*, 1291-1292
hepatitis B, 1292
medicamentosas, interacciones, 1292
químicas, propiedades, 1280, 1281*f*, 1291
resistencia, 1291-1292
terapéuticas, aplicaciones, 1292
VIH, infección, 1291-1292
EMTRIVA (emtricitabina), 1276*c*
ENABLEX (darifenacina), 195
Enalaprilato, 802*f*, 803
adversos, efectos, 808-810
cardiopatías, 808*c*
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Enalaprilo, 802, 802*f*, 803
adversos, efectos, 808-810
cardiopatías, 806*c*
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 879, 886
farmacocinética, 1821*c*
hipertensión, 858-859
metabolismo, 11
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
vasopresina, secreción, 784
Enana(o), tenia, 1077
tricocéfalo, 1075-1076
ENBREL (etanercept), 1419
Encainida, adversos, efectos, 916
antidepresores, interacción, 446
clínicos, estudios, 118
Encefálica, neurodegenerativas, lesión y enfermedades, 528
Encefálico(s), natriurético, péptido (BNP), recombinante, insuficiencia cardíaca, 885-886
tallo, 318
antipsicóticos, 474
epilepsia, 505
general, anestesia, 345
opioides, analgesia, 558
tumores, carmustina, 1330-1331
gefitinib, 1368-1369
irinotecán, 1356
nitrosoureas, 1330
procarbazina, 1331
temozolomida, 1331
tenipósido, 1361
Encefalina(s), 335, 548-550
diarrea, 997
neurotransmisoras, 138, 146
Parkinson, enfermedad, 532
precursores, 548, 550*f*
receptor, 149
internalización, 555
Encefalitis, herpes simple, aciclovir, 1246
toxoplásmica, 1051
Encéfalo (cerebro), actúan, fármacos, 317. *Véanse también agentes específicos.*
celular, organización, 319-320

derivado, neurotrófico, factor (BDNF), serotonina, selectiva, recaptación, inhibidores, 443
tricíclicos, antidepresores, 441
organización, principios, 317-319
reparación y plasticidad, 319-320
tiroideas, hormonas, desarrollo, 1521
Encefalopatía, hepático, origen, lactulosa, 993
plomo, intoxicación, 1755-1756
reactiva, melarsoprol, 1057
Encephalitozoon, 1053, 1079
Endocannabinoides, 327-328, 654*f*, 657
Endocarditis, enterocócica, fármacos, combinación, 1104, 1136
estreptocócica, fármacos, combinación, 1104
penicilina G, 1136
estreptomicina, 1164
gentamicina, 1166
profilaxia, 1105, 1138
macrólidos, 1186
rifampicina, 1209
teicoplanina, 1196
vancomicina, 1196
Endocrino(s), sistema(s), antipsicóticos, 473-474
autónomo, nervioso, sistema, interacción, 171
clásico, renina-angiotensina, sistema, 794
eicosanoides, 663
opioides, 559
Endoftalmitis, 1713, 1717
Endometrial, cáncer, cisplatino, 1334
estrogenoterapia, 1552, 1554
orales, anticonceptivos, 1565-1568
progestágenos, 1561
tamoxifén, 1383, 1555, 1557
Endometrio, estrógeno/progestágeno, 1546-1547, 1546*f*, 1559
Endoprótesis, vasculares, fármacos, elusión, 841
Endorfina(s), 335, 547-550
β, 547-548, 549*c*
morfina, 559
receptores, acción y selectividad, 552*c*
β_h, 549*c*
precursores, 548, 550*f*
Endoscopia, insuflación, CO, 395
Endosomas, 1617
Endoteliales, células, corticoesteroides, 1600, 1600t
Endotelina(s), 178
estrógeno, 1548
Endotelio, derivado, contracción, factor (EDCF), 177
hiperpolarización, factor (EDHF), 177, 643
relajante, factor (EDRF). *Véase* Nítrico, óxido.
Endotoxina, 672
Endotraqueal, intubación, 342
ENDRATE (edetato disódico), 1726
ENDURON (meticlotiazida), 754*c*
Enema(s), 995
Energía, dependiente, transporte, fase I/II, 1156
Enfermo, eutiroideo, síndrome, 1524
Enfisema, tratamiento, 730-732
genéticos, aspectos, 732
Enflurano, 353*f*, 358
adversos, efectos, 358
cardiovasculares, efectos, 355*f*, 358
clínica, aplicación, 358
farmacocinética, 344*c*, 358
físicas, propiedades, 358
neuromuscular, bloqueo, acciones, 226
órganos y sistemas, efectos, 356*f*, 358
potencia, medición, 344*c*
Enfuvirtide, 1276*c*, 1308-1309
ENLIMOMAB (mAb contra ICAM-1), 1419
Enólicos, ácidos, 671, 700-701. *Véanse también agentes específicos*.
aspirina, comparación, 678*c*-680*c*, 700
farmacocinética, 678*c*-680*c*
ENOVID (noretinodrel-mestranol), 1563
Enoxaparina, 1473, 1821*c*
Entacapona, acción, mecanismo, 174
adversos, efectos, 536-537
dosis, 533*c*
farmacocinética, 1821*c*
Parkinson, enfermedad, 164, 533*c*, 536-537
Entamoeba, 1050. *Véase también* Amebiasis.
Entecavir, 1267*c*
Entérico, nervioso, sistema, 139-141, 983-984, 984*f*
Enterobacter, infección, antibióticos, resistente, 1096
cefalosporinas, 1150
imipenem, 1151
Enterobacteriaceae, farmacorresistentes, 1105-1108
Enterobiosis, 1076
albendazol, 1076, 1081
ivermectina, 1087
mebendazol, 1076
piperazina, 1087
pirantel, pamoato, 1076, 1089
Enterobius vermicularis, 1075. *Véase también* Enterobiosis.
Enterococcus, faecalis, infección, aminoglucósidos, resistente, 1158
daptomicina, 1197
mezlocilina, 1140
piperacilina, 1140
vancomicina, resistencia, 1194
faecium, infección, aminoglucósido, resistente, 1158
linezólido, 1191
quinupristina/dalfopristina, 1191
vancomicina, resistancia, 1194
Enterocócica, infección *(Enterococcus)*. *Véanse agentes causales específicos e infecciones*.
farmacorresistente, 1099
fármacos, combinación, 1104, 1136
Enterocromafín(es), célula(s), histamina, liberación, 632-633
estómago, ácido, secreción, 967-968, 968*f*
serotonina (5-HT), 302, 986
Enterocytozoon bieneusi, 1079
Enteroglucagon, 1642
Enterohepática, recirculación, 81-82
ENTOCORT ER (budesónido), 1014
Entrada, inhibidores, VIH, infección, 1276*c*, 1308-1309, 1309*c*
Enzima(s). *Véanse enzimas específicas*.
cáncer, quimioterapia, 1317*c*, 1363-1364
conjugadoras, 73, 80
farmacometabolizantes, 11-12, 71, 73*c*
acción, sitios, 73-75
inhibición, medicamentosas, interacciones, 122
niños, 123
polimorfismos, 88
transportadores, 41, 42*f*, 59
hidrolíticas, 78
pancreáticas, 1005-1006
receptores, 26-27, 27*f*
superfamilias, 73
Eosinofilia, antipsicóticos, 481
etosuximida, 514
penicilina, hipersensibilidad, 1142
tropical, pulmonar, 1076, 1083
Ephedra, 259
EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival), estudio, 876
Epideprida, 467
Epidérmico, crecimiento, factor, receptor, cetuximab, 1378
erlotinib, 1369
gefitinib, 1368-1369
polimorfismos, 110
Epidermophyton floccosum, infección, ciclopiroxolamina, 1239
griseofulvina, 1236
Epidural, anestesia, 383-385
opioides, analgesia, 384-385, 581, 582*c*, 584
Epífora, 1729
EPIFRIN (epinefrina), 1721*c*
Epiglotitis, amoxicilina y ampicilina, 1139
Epilepsia, 501-524. *Véase también* Convulsión(es).
antipsicóticos, 469
carbónica, anhidrasa, inhibidores, 746
cloroquina, contraindicación, 1035
convulsiones, clasificación, 501-503, 502*c*
continua (estado epiléptico), 504, 523
naturaleza y mecanismos, 503-507
terminología, 501-503
COX-2, inhibidores, 661
despolarización, desplazamiento, 503, 504*f*
electrofisiológicos, aspectos, 503-506, 504*f*, 506*f*
emergencia, situaciones, 523
GABA/GABA, receptores, 501, 503, 505, 506*f*, 507
generalizada-comienzo, 503, 505-507, 522-523
genética, 503, 506-507
juvenil, mioclónica, 503, 506-507, 523
modelos *in vitro*, 503
neuronales, estímulos, 504*f*, 505
neurotransmisión, 503, 505, 506*f*
niños, ausencia, crisis, 506-507

Epilepsia (*cont.*)
parcial, 502-505
reactivación, modelo, 504
tratamiento, 501, 507-524. *Véanse también agentes específicos*; Antiepilépticos.
agente, selección, 521-524
un solo, uso, 507, 521
comienzo, 521
duración, 522
fármacos, combinaciones, 507, 521-522
generales, principios, 521-524
terapéuticas, órdenes, cumplimiento, 501, 521
Epiléptico, estado, 504, 523
síndrome, 502-503
Epilipoxinas, 657*f*, 657
EPINAL (epinefrina), 1721*c*
Epinastina, 1725
Epinefrina (adrenalina), 240*c*, 242, 243-248
absorción, distribución y excreción, 247
acción(es), mecanismo, 243
terminación, 164, 165*f*
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 851
adversos, efectos, 247, 1723-1724
almacenamiento, 158-163, 160*f*
arterial, tensión, 243-244, 243*f*, 244*c*
asma, 246
barbitúricos, 417
calorígena, acción, 246
cardíacos, efectos, 243*f*, 245-246, 244*c*, 261
cardiopulmonar, reanimación, 261
contraindicaciones, 247
estriada, fibra, músculos, efectos, 247
glaucoma, 1723
hematológicos, efectos, 246
hiperglucémicos, efectos, 1633*c*, 1634
hipersensibilidad, reacciones, 263, 640-641
hipoglucemia, 1631
liberación, 158-161, 160*f*, 163
lisa, fibra, músculos, efectos, 245-246
local, anestesia, 247, 375, 377, 380-384
metabólicos, efectos, 246
metabolismo, 164, 165*f*
muscarínico, receptor, agonista, toxicidad, 188
neurotransmisor, 139, 146, 158-171, 327, 333
noradrenalina, comparación, 244*c*
oftálmicas, aplicaciones, 1721*c*
plasmático, volumen, 246
positiva, cronotrópica, acción, 247
inotrópica, acción, 243
presentaciones, 247
receptores. *Véanse* Adrenérgico(s), receptor(es); Adrenérgico(s) α, receptor(es); Adrenérgico(s) β, receptor(es).
respiración, efectos, 246
simpaticomimético, fármaco, prototipo, 237
síntesis, 158-161, 158*f*, 159*c*, 160*f*
SNC, efectos, 246
terapéuticas, aplicaciones, 240*c*, 248
tópicos, 380
tóxicos, efectos, 247
útero, efectos, 246
vasopresina, 775
vasos, efectos, 244-245, 244*c*
locales, efectos, 262
Epipodofilotoxina(s), 1359-1361
antineoplásica, quimioterapia, 1318*c*
Epirrubicina, 1357-1359
Epitelial, estructura, vitamina A, 1733-1734
queratopatía, antipsicóticos, 481
EPIVIR (lamivudina), 1276*c*
Eplerenona, 760, 760*c*, 761-762, 1582
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 875
farmacocinética, 1822*c*
EPOGEN (epoyetina alfa), 1437
Epoprostenol, pulmonar, hipertensión, 666
Epóxido, hidrolasas (EH), 73-74, 79, 79*f*
clínica, fármacos utilizados, fracción, metabolizados, 78*f*
Epoxiecosatrienoicos, ácidos (EET), 654*f*, 657
Epoyetina alfa, 1437-1439
farmacocinética, 1822*c*
Eprosartán, 812*f*, 813, 814
farmacológicos, efectos, 810
hipertensión, 859-860
químicas, propiedades, 812*f*
Epstein-Barr, virus, aciclovir, 1250
Eptastigmina, Alzheimer, enfermedad, 214
Eptifibátido, 1483-1484
angina, 841
miocardio, isquemia/infarto, 824, 1482-1483
terapéuticas, aplicaciones, 1483-1484
Equilina, 1542*c*
Equinocandinas, 1235
Equinococosis, 1077-1078
albendazol, 1077-1079, 1081
praziquantel, 1078
*erb*B, oncogén, 32
ERBITUX (cetuximab), 1379
Eréctil, disfunción. *Véase* Impotencia.
Eretismo, 1761
ERGAMISOL (levamisol), 1421
Ergocalciferol, 1652, 1653f, 1654-1655
terapéuticas, aplicaciones, 1664
25-OH-Ergocalciferol, 1653*f*, 1654-1655
1α-hidroxilación, 1654-1655, 1655*f*
Ergocornina, 310*c*
Ergocriptina, 310*c*
ERGOMAR (ergotamina, tartrato), 310
Ergonovina, 309, 309*c*, 310, 310*c*
posparto, hemorragia, 311, 1509
Ergosterol, 1652, 1653*f*
Ergostina, 310*c*
Ergotamina, 308-309, 310*c*, 310-311
farmacológicas, acciones, 309*c*
migraña, 310
tartrato, 310
Ergotoxinas, 310*c*
Erisipelas, 1690
Erisipeloide, penicilina G, 1137
Eritroaceleradoras, unidades (BFU), 1434, 1435*f*
Eritrocítica, aplasia, riboflavina, 1452
Eritrocito(s). *Véase* Rojo(s), glóbulos.
Eritromicina, 1182-1187
absorción, 1184
acción, mecanismo, 1183-1184, 1183*f*
acné, 1690
adversos, efectos, 1186-1187
aliento, prueba, 98-99
antibacteriana, actividad, 1182-1183
clamidiasis, 1185
CYP, inhibición, 122
difteria, 1185
dosis, 1185
eliminación, 1184-1185
farmacocinética, 1184, 1822*c*
gastrointestinal, motilidad, trastorno, 988, 1186-1187
glucoproteína P, inhibición, 122
hipersensibilidad, 1102
inducidas, arritmias, 915, 1187
medicamentosa, interacción, 1187
benzodiazepinas, 408
carbamazepina, 513
metilxantinas, 729
Mycoplasma pneumoniae, infección, 1185
nocardiosis, 1115
oftálmica, aplicación, 1716*c*
presentaciones, 1185
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*, 1186
resistencia, 1183-1184
sulfisoxazol, 1114
terapéuticas, aplicaciones, 1185-1186
Eritrón, hierro, metabolismo, 1443-1444, 1444*f*
Eritropoyesis, 1434-1435
ineficaz, 1443
Eritropoyetina(s), 1434-1439, 1436*c*
acción, sitio, 1435*f*
estimulante, proteína, nueva, 1437. *Véase también* Darbepoyetina alfa.
metabolismo, 1435-1437
químicas, propiedades, 1435
recombinante, 1437-1439. *Véase también* Epoyetina alfa.
Erlotinib, 1369
Errores, recetas, 1781-1782
ERTACZO (sertaconazol), 1239
Ertapenem, 1150
ERYC (eritromicina), 1690
Erysipelothrix rhusiopathiae, 1137
ERYTHROCIN LACTOBIONATE-I.V. (lactobionato de eritromicina), 1184
Escabiosis, 1691-1692
Escalofríos, anestesia, después, 343, 570
Escamosas, células, carcinoma (SCC), prevención, pantallas solares, uso, 1700-1701
Escarlatina, penicilina G, 1136
Escherichia coli, infección, ampicilina, 1140
estreptomicina, resistente, 1158
farmacorresistentes, 1098, 1112
gentamicina, 1165
lactámicos β, resistencia, 1132
metenamina, 1122
penicilina, ligadoras, proteínas, 1130-1131
profilaxia, 1105, 1106*c*
quinolonas, 1118
tetraciclina, resistente, 1177

transportadores, 50, 50*f*
trimetoprim-sulfametoxazol, 1117
Escitalopram, químicas, propiedades, 432, 434*c*
Esclerodermia, penicilamina, 1771
renal, crisis, ACE, inhibidores, 808
Esclerótica, 1710*f*, 1711-1712
Escopolamina, 189-199, 191*f*
cardiovasculares, efectos, 193
cinetosis, 197, 637, 641, 1004
farmacológicas, propiedades, 191-195
oftalmología, aplicaciones, 192, 197, 1720*c*, 1724
receptor, especificidad, 1002*c*
SNC, efectos, 191-192
sudoríparas, glándulas, 194
temperatura, 194
terapéuticas, aplicaciones, 195-198
tóxicos, efectos, 194
uveítis, 1724
ESERINE (fisostigmina), 1720*c*
Esfingosina, 1-fosfato, receptor (SIP-R), agonistas, 1415-1416
Esmolol, 273*f*, 284
antiarrítmico, agente, 915
dosis, 918*c*
eliminación, 13
farmacocinética, 274*c*, 284, 918*c*
farmacológicas, propiedades, 274*c*
hipertiroidismo, 1530
receptor, selectividad, 272, 284
Esofágica(s), acalasia, 984, 989
varices, somatostatina y octreótido, 997
vasopresina, receptor V_1, agonistas, 785
Esofágico, cáncer, gemcitabina, 1346
reflujo. *Véase* Gastroesofágico, reflujo, enfermedad (GERD).
Esofagitis, 976
bisfosfonatos, 1668
etanol, 596
protones, bomba, inhibidores, 971
Esomeprazol, 969-971
farmacocinética, 969-971, 1823*c*
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
péptica, ulceropatía, 980*c*
Esotropía, 1724
anticolinesterásicos, agentes, 212, 1724
Esparfloxacina, 1120*f*, 1122
Esparteína, farmacogenética, 104
Espasmos/espasticidad, ALS, tratamiento, 542-543
biliares, vías, opioides, inducidos, 562
control, agentes, 229
definición, 542
tizanidina, 229, 257, 543
tratamiento, colon irritable, síndrome, 1000
Espectinomicina, 1155, 1192
terapéuticas, aplicaciones, 1192
Espinal(es), bulbares, músculos, distrofia, andrógeno, receptores, 1576
médula, 318-319
general, anestesia, 345
lesión, corticoesteroides, 1610
opioides, analgesia, 557-558
Espiperonas, 466
Espiradolina, receptor, acción y selectividad, 552*c*, 555
Espiramicina, paludismo, 1031
toxoplasmosis, 1051
Espiraprilo, absorción y eliminación, 801
Espironolactona(s), 759-760, 760-762
acción, mecanismo, 760-761
sitio, 760-761
adversos, efectos, 762, 1582
Bartter, síndrome, 682
cardíacas, arritmias, 761
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 118, 875-876
excretorios, efectos, 761
extrarrenales, efectos, 761
farmacocinética, 760*c*, 761, 1823*c*
hipertensión, 850
litio, interacción, 487-488
medicamentosas, interacciones, 762
mitotano, 1370
terapéuticas, aplicaciones, 762, 1582
testosterona, inhibición, 1582
tóxicos, efectos, 762
Esporotricosis, anfotericina B, 1228
fluconazol, 1233
itraconazol, 1231
tratamiento, 1226*c*
Esqueleto, 1657-1659
Esquistosomosis, 1078
artemisininas, 1027, 1078
metrifonato, 1078, 1088
oxamniquina, 1078, 1087
praziquantel, 1078, 1088-1089
Esquizofrenia, 430, 461
antipsicóticos, 483-484
atípicos, 313
conductuales, efectos, 468
nuevos, tratamientos, 491
biológicas, hipótesis, 430-431
clorpromazina, 462
dopamínicos, receptores, 333
insomnio, 423
LSD, 624
Estafilocócicas, infecciones (*Staphylococcus*). *Véanse agentes causales e infecciones específicas*.
penicilinasa, resistentes, penicilinas, 1138-1139
vancomicina, 1196
Estanozolol, angioedema, 1581
químicas, propiedades, 1578*f*
Estañoso, fluoruro, 1674
Estatina(s), 58, 89-90, 933, 948-953, 949*f*. *Véanse también agentes individuales*.
absorción, distribución y excreción, 950-951
acción, mecanismo, 948-950
adversos, efectos, 951-952
alta densidad, lipoproteína, niveles, 949
ateroescleróticas, placas, estabilidad, 950
baja densidad, lipoproteínas, 949-950, 950*c*
biliares, ácidos, secuestrantes, 953-954
cardioprotectores, efectos, 950
cerebrovascular, enfermedad, 945
clínicas, investigaciones, 940-943, 941*c*
coagulación, 950
CYP, inhibidores, interacción, 122
diabetes mellitus, 945-946
dislipidemia, 933, 940-953, 941*c*
edad, 945
embarazo, 952
endotelial, función, 950
excesivas, resultados, 945-946
ezetimibe, 953, 959
farmacogenética, 106*c*, 108-109
fíbrico, ácido, derivados, 953, 959
fumadores, 945
hepatotoxicidad, 951
hipertensión, 945
hipertrigliceridemia, 946-947
hipolipemiantes, otros fármacos, 953
inflamación, 950
inocuidad, 953
lipoproteína, oxidación, 950
medicamentosas, interacciones, 951-952
gemfibrozilo, 951, 958
metabolismo, 950-951
inducción, 89-90
miocárdica, isquemia, 824
miocardio, infarto, 945
miopatía, 951-952
niacina, 952-953
niños, 953
paciente, indicaciones y criterios, 945-946
periférica, vascular, enfermedad, 945
revascularizados, pacientes, 945
selección, 953
sexo (género), 945
terapéuticas, aplicaciones, 952-953
triglicéridos, niveles, 948-949
triple, terapia, ácidos biliares, resinas, niacina, 953
Estavudina, 1276*c*, 1286-1287
antivírica, actividad, 1286
farmacocinética, 1280, 1282*c*, 1286-1287
fosforilación, 1283*f*, 1286
medicamentosas, interacciones, 1287
ribavirina, 1266
zidovudina, 1284
químicas, propiedades, 1280, 1281*f*, 1286
terapéuticas, aplicaciones, 1287
tóxicos, efectos, 1280, 1287
Estazolam, 403*c*, 410*c*
farmacocinética, 408, 409*c*, 410*c*
Esteatorrea, 990, 1005-1006
pancreáticas, enzimas, terapia, 1005
Esteroide(s) (corticoesteroides), enantiómero, selectividad, 345
inflamatoria, enteropatía, 1009, 1010*c*, 1014-1015
miopatía, 1599, 1604
receptor X, 48
Esterol, elemento regulador, ligadoras, proteínas (SREBP), 939
unión, proteína, separación, proteína activadora, 939
Estilbamidina, 1064
Estimulación, doble, plan, 229
Estimulante(s), atención/actividad, déficit, trastorno, 263, 484
dependencia, 609*c*, 622

Estimulante(s) (*cont.*)
depresión, 452
intoxicación, signos y síntomas 1747*c*
laxantes, 990, 991*c*, 993-995
Estómago, autónomo, sistema, regulación, 143*c*
opioides, 561
plaquetario, activador, factor, 667
Estrabismo, 1724, 1728
ESTRACE (estradiol), 1551
ESTRADERM (estradiol), 1551
Estradiol, 1550-1551
biosíntesis, 1542-1543, 1543*f*
cipionato, 1551
menstrual, regulación, 1544*f*, 1545, 1546*f*
metabolismo, 82
químicas, propiedades, 1541-1542, 1542*c*, 1543*f*
testosterona, efectos, 1575-1576, 1575*f*
metabolismo, 1574, 1575*f*
valerato, 1542*c*, 1551
Estramonio. *Véase* Datura stramonium.
Estramustina, 1371-1373
absorción, distribución y excreción, 1372
citotóxicos, efectos, 1371
docetaxel, 1353
farmacológicos, aspectos, 1371
tóxicos, efectos, 1372
Estrano(s), 1558-1559
ESTRASORB (estradiol), 1551
Estreñimiento, 989-995, 1007
alimentos y suplementos, vegetal, fibra, 990-992, 992*c*
emolientes, 993-994
enemas y supositorios, 995
fisiopatología, 989-990
humectantes, agentes, 993-994
irritable, colon, síndrome. *Véase* Irritable, colon, síndrome.
laxantes, 990-995
opioides, 584, 993
plomo, intoxicación, 1755
procinéticos, agentes, 990, 990*c*, 994
sucralfato, 974
tegaserod, 987-988
Estreptocinasa, 1480-1481
farmacocinética, 1823*c*
Estreptocócica, artritis, penicilina G, 1136
infección (*Streptococcus*). *Véanse agentes causales e infecciones específicas*.
macrólidos, 1186
ojos, 1715-1716
penicilina G, 1136
profilaxia, 1105, 1106*c*-1107*c*
sulfonamidas, 1115
Estreptomicina, 1155, 1164-1165
absorción, 1159
administración, 1164
adversos, efectos, 1162-1164, 1211
antibacteriano, espectro, 1158-1159, 1211
bacteriana, endocarditis, 1165
brucelosis, 1177
distribución, 1159-1160
dosificación, 1160-1161
eliminación, 1161-1162
fuente, 1155
historia, 1155, 1210
monosomas, 1157
nefrotoxicidad, 1163-1164
nocardiosis, 1115
óptico, nervio, disfunción, 1164
ototoxicidad, 1162-1163
penicilina, 1104
peste, 1165
químicas, propiedades, 1156
resistencia, 1098, 1158, 1211
terapéuticas, aplicaciones, 1164-1165, 1211
teratogenia, 1102, 1160
tuberculosis, 1165, 1203, 1204*c*, 1210-1211
tularemia, 1164-1165
Estreptozocina, 1324, 1331
Estrés/respuesta, corticoesteroides, 1600
esteroidogénesis, 1591-1592
etomidato, 351
Estriada(o), cuerpo, Huntington, enfermedad, 540, 540*f*
fibra, músculo(s), adrenalina, 246
anticolinesterásicos, agentes, 208
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
colinérgica, transmisión, 152-153
corticoesteroides, 1599, 1604
enflurano, 358
etanol, 596
halotano, 356
isoflurano, 357
neuromuscular, bloqueo, agentes, 223-224
nicotínicos, colinérgicos, receptores, 154, 155*c*
nitroso, óxido, 360
quinina, 1037-1038
sevoflurano, 360
Estricnina, convulsiones inducidas, benzodiazepinas, 404-405
ESTRING (estradiol), 1551
Estriol, 1550-1551
biosíntesis, 1542-1543, 1543*f*
químicas, propiedades, 1542, 1542*c*, 1543*f*
ESTROGEL (estradiol), 1551
Estrógeno(s), 1541, 1558
absorción, distribución y excreción, 1551
acción, estimulan o inhiben, agentes. *Véanse agentes específicos*; Antiestrógeno(s); Selectivo(s), receptores, estrogénicos, minusreguladores; Selectivo(s), receptores, estrogénicos, moduladores.
adversos, efectos, 1551-1553
anticonceptivos, 1551-1553, 1564-1567
antioxidante, actividad, 1548
biosíntesis, 1542-1543, 1543*f*
inhibidores, 1557-1558
posmenopáusicas, 1543
varones, 1543
cáncer, quimioterapia, 1318*c*, 1381-1383, 1541
carcinógenas, acciones, 1552
cardiovasculares, efectos, 1548, 1552-1553
coagulación, factores, 1548
cognitiva, esfera, efectos, 1552-1553
conjugados, equinos, 1543, 1551
crecimiento, hormona, 1495
desarrollo, acciones, 1543-1544
enterohepática, recirculación, 1551
farmacológicas, acciones, 1543-1548
fisiológicas, acciones, 1543-1548
funciones, 1541
hipotalámica-hipofisaria, función, 1545-1546, 1546*f*
hueso, masa, 1547-1548, 1553-1555, 1662
intradérmicos, 5, 1551, 1554
intramuscular, vía, 1551
lípidos, 940, 1548, 1552
mamario, cáncer, 1382, 1552
mamas, desarrollo, 1560
menopausia, hormonoterapia, 1553-1555
menstrual, regulación, 1544*f*, 1545-1547, 1546*f*
metabólicos, efectos, 1547-1548, 1552
metabolismo, 82
orales, 1551, 1554
osteoporosis, 1553-1555, 1670-1672, 1671*f*
ovárico, desarrollo, insuficiencia, 1554
preparados y administración, 1550-1551, 1554
químicas, propiedades, 1541-1542, 1542*c*, 1543*f*
receptor(es), 1541, 1548-1550
acción, mecanismo, 1549-1550, 1550*f*
agonistas, 1554-1557
antagonistas, 1541, 1554-1557
acción, mecanismo, 1549
conformación, 1556
distribución, 1547, 1549
ERα, 1541, 1548-1550
polimorfismos, 106*c*
ERβ, 1541, 1548-1550
estructura, 1548-1549
fulvestrant, 1383-1384
genéticos, aspectos, 1548
interacciones, 1549-1550, 1550*f*
mamario, cáncer, 1383, 1549
osteoporosis, 1548
polimorfismos, 1549
tamoxifén, 1382
testosterona, efectos, 1575-1576, 1575*f*
reproductor, aparato, efectos, 1546-1547
respuesta, elementos (ERE), 1549, 1550*f*
restitución, terapia (ERT), 1554
cáncer, riesgo, 1552, 1554
farmacogenética, 106c, 109, 109*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1541, 1553-1555
SERM, 1558
tiroideas, hormonas, 1517, 1517*c*, 1524-1525, 1548
tópicas, 1551
transportadoras, proteínas, 7
urogenital, atrofia, 1554
vaginal, sequedad, 1554
vasomotores, síntomas, 1553-1555
Estrógeno-progestágeno, terapéutica, restitución, 1554
Estromelisina-1, polimorfismo, 106*c*
Estrona, absorción, distribución y excreción, 1551
biosíntesis, 1542-1543, 1543*f*
químicas, propiedades, 1542, 1542*c*, 1543*f*
sulfato, transporte, 64

Estrongiloidiasis, 1075-1076
albendazol, 1076, 1079
ivermectina, 1076, 1085-1087
tiabendazol, 1076, 1080
Estrongiloidosis, 1075-1076
Estropipato, 1551
Estructuradas, tratamiento, interrupciones, VIH, infección, 1277
Estupefacientes, abuso. *Véase* Abuso.
dependencia. *Véase* Dependencia.
definición, 607
Etacrínico, ácido, 749-753, 1325
absorción, distribución y excreción, 750, 752
aminoglucósidos, toxicidad, 1162
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874-875
extrarrenales, efectos, 752
ototoxicidad, 753, 874
químicas, propiedades, 749, 750*c*
Etambutol, 1210
acción, mecanismo, 1210
adversos, efectos, 1210, 1728
antibacteriana, actividad, 1210
atípicas, micobacterias, infecciones, 1215
embarazo, 1215
farmacocinética, 1823*c*
Mycobacterium avium, complejo, 1204
resistencia, 1210
terapéuticas, aplicaciones, 1210
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1210, 1214-1215
Etanercept, 1017, 1419
farmacocinética, 1824*c*
psoriasis, 1699
químicas, propiedades, 1699
Etanol, 591-604
absorción, distribución y metabolismo, 592-593, 592*f*, 609
abstención, 600
abstinencia, 601, 612-613, 613*c*
benzodiazepinas, 613
abuso, 591, 594
aguda, intoxicación, 600, 612
iónicos, conductos, 600
señalizantes, proteincinasas y enzimas, 600
SNC, efectos, mecanismo, 600
cardiovasculares, efectos, 594-595
cefalosporinas, 1149
cerebrovascular, accidente, 595
clínicas, aplicaciones, 599-600
cocaína, combinado, uso, 620-621
conciencia, momentánea, pérdida, 612
contenido, bebidas, 591
cruzada, tolerancia, 613
dependencia, 594, 601, 612-613
acamprosato, 604, 614
antimicrobiana, toxicidad, 1102
destoxicación, 613
disulfiram, 593, 603, 613
enfermedad (alcoholismo), 601
farmacoterapia, 602-604, 613-614
fólico, ácido, deficiencia, 1460
genéticas, influencias, 601-602, 609
médicas, complicaciones, 613
4-metilprazol, 593
naltrexona, 578, 602-603, 613-614
ondansetrón, 604
permanente, prevalencia, 612
porcentaje y riesgo, 609*c*
social y económico, impacto, 591
topiramato, 604
depresión, 613
diuresis, 596
esófago, 596
estómago, 596
estriada, fibra, músculo, 596
farmacológicas, propiedades, 591-593
GI, vías, efectos, 596-597
hematológicos, efectos, 598-599
hepatopatía, 593, 597
hipertensión, 595, 865
hipoglucemia, 1632, 1633*c*
hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
inmunológicos, efectos, 598-599
interacciones, antipsicóticos, 481
barbitúricos, 419
benzodiazepinas, 409, 412, 454
metronidazol, 1059
nitratos, 829
lipoproteína, niveles, 594-595
materna, leche, 11
miocardiopatía, 595
nitroglicerina, 885
páncreas, 597
psicológicos, efectos, 593-599
refuerzo, propiedades, 608
sangre, niveles, 591-592, 599, 601
sexuales, efectos, 598
SNC, depresor, 591, 593-594, 612
temperatura, 596
teratógenos, efectos, 602, 613
tolerancia, 594, 601, 609, 612-613
vasopresina, 775
vitaminas/minerales, 594, 598
Etanolaminas, 638*c*, 640
Éter, 341
ETHRANE (enflurano), 358
ETHYOL (amifostina), 1334
Eticloprida, 467
Etidocaína, 377-378
Etidronato, químicas, propiedades, 1667, 1667*f*
Etil-*N*-dimetilfosforamidocianidato, 206*c*
Etilcetociclazocina, 552*c*
Etilclorovinol, 420-422, 421*c*
Etilendiaminas, 638*c*, 640
Etilendiaminotetraacético, ácido (EDTA), quelante, agente, 1768-1769
Etileneimina(s), 1316*c*, 1321-1322, 1329-1330
químicas, propiedades, 1322-1323
N-Etilmaleimida, sensible, fusión, proteína (NSF), 163
Etilnoradrenalina, 240*c*, 260
Etinamato, 420
Etinilestradiol, 1542*c*, 1550-1551, 1554
acné, 1567
anticonceptivo, 1564, 1566
17α-Etinilestradiol, metabolismo, 82
Etinodiol, diacetato, 1559
Etiocolanolona, testosterona, metabolismo, 1574, 1575*f*
Etionamida, 1212-1213
lepra, 1220
terapéuticas, aplicaciones, 1212
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1212-1213
Étnica, diversidad y farmacogenética, 97, 98*f*
Etodolac, 696-697
aspirina, comparación, 676*c*
farmacocinética, 676*c*, 697
Etomidato, 346*f*, 351, 353
adversos, efectos, 351
contexto, especificidad, semivida, 347*f*
efectos, 342, 351
enantiómero, selectividad, 345
farmacocinética, 348*c*, 351
farmacológicas, propiedades, 348*c*
farmacológicos, efectos, 351, 353*c*
moleculares, acciones, 346
presentaciones, 348*c*, 351
sedante-hipnótico, 422
ETOPOPHOS (etopósido), 1360
Etopósido, 1315, 1360
ABC, transportadores, 57
farmacocinética, 1824*c*
Etopropazina, químicas, propiedades, 462
Etorfina, 564
receptor(es), acción y selectividad, 552*c*
internalización, 555
Etoricoxib, 681, 702-705
cardiovasculares, efectos, 687
clínicas, aplicaciones, 703-705
COX-2, selectividad, 702
farmacocinética, 702-703, 705
gota, 707
medicamentosas, interacciones, 703
menstrual, dolor, 682
químicas, propiedades, 703*f*
Etosuximida, 401, 513-514
acción, mecanismo, 506, 513-514
convulsiones/epilepsia, 506, 513-514, 523
farmacocinéticas, propiedades, 514
hígado, enzimas microsómicas, interacción, 509*c*
terapéuticas, aplicaciones, 514
Etotoína, 508
Etretinato, 1731
Etridonato, 1668
Paget, enfermedad, 1673
Eubacterium, infección, metronidazol, 1059
Eucariótico, iniciación, factor 2 (eIF-2), 1262
EULEXIN (flutamida), 1388
Eunucoide, 1577
EURAX (crotamitón), 1692
Evacuantes, 990
Everolimús, 1414
EVISTA (raloxifén), 1555
Evitación, condicionada, antipsicóticos, 468
EVOXAC (cevimelina), 88
Ewing, sarcoma, dactinomicina, 1357
doxorrubicina, 1359
Excipientes, 1578
Excitatorio(s), neurotransmisores, 329, 332
postsináptico, potencial (EPSP), 148*f*, 149
ganglionar, neurotransmisión, 230-231, 230*f*
Excitotoxicidad, glutamato, 528-529, 542
neurodegenerativas, enfermedades, 528-529
Excreción, fármacos, 2*f*, 10-11, 1788. *Véanse también agentes específicos*.
mayor, intoxicación, 1749-1750
transportadores, 41, 42*f*, 57-58, 59*f*

EXELDERM (sulconazol), 1239
EXELON (rivastigmina), 212
Exemestano, 1385*f*, 1386-1387, 1558
  antiestrogénica, actividad, 1557-1558
  farmacológicas, propiedades, 1386
  mama, cáncer, 1386-1387, 1557-1558
Exenatida, diabetes mellitus, 1641-1642
Exendin-4, diabetes mellitus, 1641
EX-LAX (sen), 994
Exocrina(s), glándula(s), histamina, 636
  histamínico, receptor H_1, antagonistas, 637
  muscarínico, receptor, agonistas, 187
  nicotina, 232
EXPREX (epoyetina alfa), 1437
Éxtasis (MDMA), 66, 87, 624-625
Extensos, metabolizadores, 125
Extracción, razón E, 13
Extracelular(es), líquido, volumen (ECFV), edema, formación, 762-764, 764*f*
  señales, reguladas, cinasas (ERK), 28, 37
Extracorporal, circulación, heparina, terapia, 1473
  fotoféresis, 1688
Extraneuronal, amina, transportador (ENT), 162*c*, 163
Extraño, cuerpo, infección, antimicrobianos, 1101
Extrapiramidal(es), motor, sistema, 318
  síntomas, antipsicóticos, 461, 463*c*-466*c*, 467-469, 477-480
    difenhidramina, 641
    metoclopramida, 986
    muscarínico, receptor, antagonistas, 192, 196-197
Ezetimiba, 11, 959-960
  acción, mecanismo, 934, 959
  dislipidemia, 933
  estatinas, 953, 959
  farmacocinética, 1824*c*
  medicamentosas, interacciones, 960
    biliares, ácidos, secuestrantes, 959
  terapéuticas, aplicaciones, 960

Fabricante, instrucciones, 133
Facial, nervio (VII par), 137-139
Facilitada, difusión, 3, 46, 740, 1648
Factor, II (protrombina), 1467-1469, 1468*f*
    activación, 1469
    deficiencia, farmacoinducida, 1486
      neonato, 1485-1486
    estrógeno, 1548
  IIa (trombina), 1467, 1468*f*
  V, 1469
    polimorfismo, 106*c*, 109
  Va, 1469
  VII, 1467-1469, 1468*f*
    estrógeno, 1548
  VIII, 1469
    vasopresina, 780, 786
  VIIIa, 1469
  IX, 1467-1469, 1468*f*, 1469
    estrógeno, 1548
  IXa, 1469
  X, 1467-1469, 1468*f*, 1469
    estrógeno, 1548
  Xa, 1469
  XI, 1467-1469, 1468*f*, 1469
    deficiencia, 1470
  XIa, 1469
  XII, 1467-1469, 1468*f*, 1469-1470
    calicreína, 644
    estrógeno, 1548
  XIIa, 1469
  XIIIa, 1467, 1468*f*
FACTREL (hormona liberadora de gonadotropina), 1502*c*
Falopio, trompas, estrógeno/progesterona, 1547
Falso, transmisor, concepto, 242-243
Famciclovir, 1251-1253
  oftalmología, aplicaciones, 1717*c*, 1718
  simple, herpes, virus, 1252, 1717*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 1252-1253, 1691
Familiar, adenomatosa, poliposis (FAP), NSAID, cáncer, riesgo, 682
  disalbuminémica, hipertiroxinemia, 1516
  periódica, parálisis, acetazolamida, 747
  poliserositis, colquicina, 708
  recurrente, poliserositis, colchicina, 708
Famotidina, 971-973, 972*f*
  dermatología, aplicaciones, 1689
  gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
  péptica, ulceropatía, 979*c*-980*c*
FAMVIR (famciclovir), 1717*c*
Fanconi, síndrome, cidofovir, 1251
  tenofovir, 1291
  tetraciclinas, 1178
  vitamina D, administración, 1666
FANSIDAR (pirimetamina-sulfadoxina), 1029, 1115
FANSIMEF (pirimetamina-sulfadoxina-mefloquina), 1039
FARESTON (toremifén), 1384, 1555
Faringitis, estreptocócica, penicilina G, 1135
Fármaco(s), antecedentes, ancianos, 124
    paciente, centrada, terapéutica, 119-120
  excreción, 2*f*, 10-11. *Véanse también agentes específicos*; Excreción, fármacos.
    bilis y heces, 10-11
    materna, leche, 11
    riñones, 10
  grupos I-V, 1780*c*, 1783
  interacción(es), 121-124. *Véanse también agentes específicos.*
    SNC, 337-338
    transportador, mediada, hígado, captación, 59
  metabolismo, 2*f*, 11-12, 71-92. *Véanse también agentes específicos*; Metabolismo, fármacos.
  nombres, 131
  nomenclatura, 131
  normas, 131-135
  obtención, 133-135
    farmacogenética, 110
    fases, 133, 134*f*
    medicamentos, metabolismo, 90-91
    normas, 131-135
  respuesta, determinante, edad, 123-124
    edad, 123-124
    enfermedad, inducidas, alteraciones, 120-121
    farmacogenética, 93-94, 94*f*, 104-107, 105*c*-106*c*, 109-110, 124-125
    interindividual, variación, 120-121, 120*f*
    paciente, orientados, estudios, 119-120
  transporte. *Véanse* Transportador(es); Transporte, fármacos.
Fármaco-polímero, conjugado, 7
Farmacocinética, 1-22, 1787-1793
  clínica, 12-22
  edad, determinante, factor, 123-124
  enfermedad, inducidas, alteraciones, 120-121
  específicos, fármacos, datos, 1794*c*-1888*c*. *Véanse también agentes específicos*.
  farmacogenética, 93-94, 94*f*, 104-107, 105*c*-106*c*, 109-110, 124-125
  interacciones, 121-122
  no lineal, 18
  parámetros, 12, 1788-1791
    individuales, personas, alteraciones, 1791-1793
  tolerancia, 610
  transportadores, 41, 42*f*, 58-67, 59*f*
Farmacodinámica(s), 1, 22-38
  determinante, factor, edad, 123-124
  fármaco o droga, características, 125, 127
  individual, variación, 120-121, 120*f*, 125-127
  interacciones, 121-124
  paciente, centrados, estudios, 119
  terapéutico, índice, 127, 127*f*
  tolerancia, 610
Farmacogenética, 24, 93-113
  adversas, reacciones medicamentosas, 110
  candidato, gen, estudios, 100-101, 100*c*
  clínica, práctica, 110-113
  datos, bases, 100, 100*c*
  estudio, diseño, consideraciones, 98-113
  étnica, diversidad, 97, 98*f*
  Farmacogenómica, Conocimientos, Base (Pharm GKB), 100, 100*c*, 111
  farmacológicos, objetivos, 105*c*-106*c*, 107-109, 125
  fármacos, dosificación, 110-113, 112*f*
    obtención, 110
    respuesta, 93-94, 94*f*, 104-107, 105*c*-106*c*, 109-110, 124-125
  fenotipo(s), 104-110
    impulsada, terminología, 95
  fenotipo/genotipo, estudios clínicos, 110, 111*f*
  fenotipo-genotipo, estrategia, 93
  funcionales, estudios, 101-104, 102*c*, 103*f*-104*f*, 110, 111*f*
  genoma, ancho, estrategias, 100-1001, 110
  genómicas, bases, 95-98
  genotipo-fenotipo, estrategia, 93, 95
  humanas, pantallas hísticas, 110, 111*f*
  preclínicos, funcionales, estudios, 110, 111*f*

Farmacogenómica, 93, 1743
Farmacológica, desfase, normas, 132
Farmacometabolizantes, enzimas, 11-12, 71-72, 73*c*. *Véanse también agentes específicos*.
  acción, sitios, 73-75
  inhibición, 122
  metabolizados, clínicamente, utilizados, fármacos, fracción, 78*f*
  niños, 123
  polimorfismos, 88
  transportadores, 41, 42*f*, 59
Farnesoide X, receptor, 48, 49*c*
Fascicular, zona, 1588-1589, 1589*f*
Fasciculinas, 174, 204
Fasciola hepatica, 1063, 1078
Fasciolopsis buski, 1078, 1089
Fasciolosis, 1078
FASIGYN (tinidazol), 1058
FASLODEX (fulvestrant), 1555
Fatiga, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 289
  anfetaminas, 257-258
FcεRI, receptor, 631
FDA Modernization Act (1997), 132
Febriles, convulsiones, 504, 507, 523
Fecal, excreción, 10-11
Federal Food and Drug Act of 1906, 132
Fedotozina, colon irritable, síndrome, 999
Felbamato, 520, 523
FELBATOL (felbamato), 520
FELDENE (piroxicam), 679*c*
Felodipina, 857
  absorción, distribución y excreción, 836
  adversos, efectos, 837
  cardiovasculares, efectos, 833*c*, 834-836
  CYP, inhibidores, interacción, 122
  farmacocinética, 1825*c*
  hemodinámicos, efectos, 835-836
  químicas, propiedades, 832, 833*c*
  Raynaud, enfermedad, 838
FEMARA (letrazol), 1386
FEMHRT (etinilestradiol-noretindrona), 1554
FEMRING (estradiol), 1551
Fenacetina, 693
Fenamatos, 697
  aspirina, comparación, 676*c*
  farmacocinética, 676*c*, 697
Fenantrenos, 564
Fenazopiridina, urinarias, vías, infección, 1123
Fenbufén, 699
Fenciclidina (PCP), 332, 624-625
  antipsicóticos, 468
Fendimetrazina, 240*c*
  ponderal, disminución, 262-263
Fenelzina, 432, 437*c*, 439
  altretamina, interacción, 1329
  clínica, farmacología, 437*c*
  depresión, 432
  pánico, trastorno, 451
  Parkinson, enfermedad, 535
Fenfluramina, 305, 622
  acción, mecanismo, 305
  MAO, inhibidores, interacción, 450
  migraña, 306
Fenformín, 43, 1633, 1638
Fenilalquilaminas, 832. *Véanse también agentes específicos*.
Fenilbutazona, 702
  cloroquina, interacción, 1035
Fenilbutilpiperidinas, 461
Fenilefrina, 238*c*, 239, 254, 260
  acción, mecanismo, 174, 254
  cardíacas, arritmias, 261
  clínicas, aplicaciones, 240*c*, 254
  farmacológicos, efectos, 255
  locales, vasculares, efectos, 262
  oftalmología, aplicación, 1721*c*, 1724, 1734
  uveítis, 1724
Feniletanolamina, *N*-metiltransferasa (PNMT), 87, 158*f*, 159-161, 159*c*, 174
Feniletilamina, 239, 240*c*
  β, 238-242
Fenilhidantoína, 508-510
  acción, mecanismo, 505, 508
  adversos, efectos, 509-510
  agentes competidores, 509
  antiarrítmico, agente, acciones electrofisiológicas, 912*c*
  calcio, 1648
  cardiovasculares, efectos, 509-510
  convulsiones/epilepsia, 505, 507-510, 522-523
  CYP, inducida, 121
  embarazo, 510, 523-524
  endocrinos, efectos, 510
  epiléptico, estado, 523
  estructura-actividad, relación, 508
  farmacocinética(s), 509, 1825*c*
    propiedades, 508-509
  farmacogenética, 125
  farmacológicos, efectos, 508
  hiperglucemiantes, efectos, 1633, 1634*c*
  hipersensibilidad, 510
  historia, 402, 507-508
  interacciones, 510
    antidepresores, 449
    antipsicóticos, 481
    benzodiazepinas, 409
    busulfán, 1326, 1330
    carbamazepina, 510, 513
    disulfiram, 603
    etanol, 593
    hígado, microsómicas, enzimas, 509, 509*c*, 510
    isoniazida, 1207
    lamotrigina, 518
    meperidina, 510
    metadona, 572
    protones, bomba, inhibidores, 971
    quinidina, 929
    valproico, ácido, 515
    voriconazol, 1234
    zonisamida, 521
  intravenosa, administración, 129
  metabolismo 72, 72*f*, 508-509
  neuralgias, 510
  opioides, analgesia, 581
  plasmáticas, concentraciones, 510
  plomo, intoxicación, 1758
  presentaciones, 508
  proteína, unión, disminución, 121
  sérico, nivel, vigilancia, 508
  SNC, depresor, 401
    efectos, 508
  teofilina, tóxicos, efectos, 729
  terapéuticas, aplicaciones, 510
  tóxicos, efectos, 509-510
  vasopresina, 775
Fenilpiperidinas, 564, 569*f*
Fenilpropanolamina, 240*c*, 260, 622
  clínicas, aplicaciones, 240*c*
  FDA, precautorias, recomendaciones, 260
  ponderal, disminución, 260
Feniltrimetilamonio (PTMA), 173
Fenindamina, tartrato, 638*c*
Fenindiona, 1480
Fenipresina, químicas, propiedades, 772*c*
Feniramina, 1725
  oftalmología, aplicación, 1725
Fenmetrazina, 620*c*
  abuso y dependencia, 622
  ponderal, disminución, 262-2663
Fenobarbital, 416*c*, 510-511
  acción, mecanismo, 511
  administración, vías, 416*c*, 418
  benzodiazepinas, supresión, tratar, 615
  convulsiones/epilepsia, 418, 510-511, 522-523
  CYP, inducidas, 121, 511
  epiléptico, estado, 523
  estructura-actividad, relación, 510-511
  farmacocinética(s), 416*c*, 418, 1825*c*
    propiedades, 511
  farmacogenética, 97-98
  hepáticos, metabólicos, usos, 419
  historia, 402, 507
  interacciones, 511
    antipsicóticos, 481
    carbamazepinas, 513
    cloranfenicol, 1182
    hepáticas, microsómicas, enzimas, 509, 509*c*
    lamotrigina, 518
    meperidina, 570
    metronidazol, 1059
    praziquantel, 1090
    quinidina, 929
    zonisamida, 521
  intoxicación, 420
  niños, 126, 511
  plasmática, concentración, 126, 511
  SNC, efectos, 414
    usos, 418
  teofilina, tóxicos, efectos, 729
  terapéuticos, usos, 416*c*, 511
  teratogenia, 523-524
  tóxicos, efectos, 511
  tratamiento, 1748, 1750
Fenofibrato, 957-959, 957*f*
  farmacocinética, 1826*c*
  metabolismo, inducción, 90
  terapéuticas, aplicaciones, 958-959
Fenol-*O*-metiltransferasa (POMT), 86
Fenol(es), polihídrico(s), 1527
Fenoldopam, 249
Fenolftaleína, 994
Fenoprofén, 699*f*, 700
  aspirina, comparación, 578*c*

Fenoprofén (*cont.*)
clasificación, 678*c*
farmacocinética, 678*c*, 700
Fenoterol, 252
ipratropio, 730
Fenotiazina(s), 461-481, 640
acción, duración, 638*c*
adversos, efectos, 477
autónomo, sistema, efectos, 474
cardiovasculares, efectos, 474
convulsiones, umbral, 469
dosis, 638*c*
medicamentosas, interacciones, 481
opioides, 568
náuseas/vómitos, 1003
preparaciones, 638*c*
químicas, propiedades, 462, 463*c*
receptor, especificidad, 1002*c*
Fenoxibenzamina, 266*c*, 267-268
acción, mecanismo, 267
benigna, prostática, hiperplasia, 268
farmacológicas, propiedades, 267
feocromocitoma, 268, 857
Fenprocumón, 1480
químicas, propiedades, 1475, 1476*f*
Fentanilo, 569*f*, 571-572
anestesia, complemento, 361-362, 561
epidural e intrarraquídea, vías, 385, 571, 582*c*
estructura, 571
farmacocinética, 1826*c*
farmacológicas, propiedades, 571
heroína, ilegal, consumo, 618
receptores, acción y selectividad, 552*c*, 553
rigidez, 559, 571
sedante-hipnótico, 422
terapéuticas, aplicaciones, 571-572
FENTANYL ORALET (fentanilo), 571
Fentermina, 238*c*
clínicas, aplicaciones, 238*c*
peso, disminución, 262-263
Fentolamina, 268-269
acción, mecanismo, 268
adversos, efectos, 269
congestiva, insuficiencia cardíaca, 877
feocromocitoma, 268
noradrenalina, toxicidad, 248
receptor, selectividad, 264
terapéuticas, aplicaciones, 268
tóxicos, efectos, 269
varón, sexual, disfunción, 268
Feocromocitoma, catecolaminas, secreción, 164
clonidina, 855
diagnóstico, 256, 1643
fenoxibenzamina, 269, 857
fentolamina, 269-270
metirosina, 856
FEOSOL (sulfato ferroso), 1448
FEOSTAT (fumarato ferroso), 1448
FERGON (gluconato ferroso), 1448
Férrico, dextrano, 1449-1450
edetato, 1448
Ferritina, 1443
FERRLECIT (sacarosa, gluconato férrico sódico, complejo), 1450-1451
Ferroquelatasa, inhibición, plomo, intoxicación, 1756
Ferrosas, sales, 1448
Ferrum reductum (hierro reducido), 1448
Fetal, alcoholismo, efectos (FAE), 602
síndrome (FAS), 602, 613
Feto, ACE, inhibidores, 809
hipoxia, 391
Fexofenadina, 640
dermatología, aplicaciones, 1689
farmacocinética, 638*c*, 1826*c*
farmacológicas, propiedades, 639
preparados, 638*c*
FIBERALL (calcio, policarbófilo), 992
FIBERCON (calcio, policarbófilo), 992
Fibra, vegetales, alimentos, 990-992, 992*c*
Fibratos. *Véase* Fíbrico, ácido, derivados.
Fíbrico, ácido, derivados, 957-959
dislipidemia, 933, 957-959
estatinas, 953, 959
medicamentosas, interacciones, 951, 958
químicas, propiedades, 957, 957*f*
terapéuticas, aplicaciones, 958-959
Fibrina, 1469*f*, 1470
Fibrinógeno, adhesivo, oftalmología, aplicación, 1726
estatinas, 950
fibrina, conversión, 1467, 1468*f*
Fibrinólisis, 1467, 1469*f*, 1470
estrógeno, 1548
inhibición, 1481
orales, anticonceptivos, 1566
Fibrinolíticos, fármacos, 1480-1481, 1481*c*
Fibroblasto(s), corticoesteroides, 1600, 1600*c*
crecimiento, factores, 329
Fick, ley, primera, 46
Fiebre, 681
desconocido, origen (FOD), antibióticos, uso incorrecto, 1105
NSAID, 681-682
penicilina, hipersensibilidad, 1142
prostaglandinas, 660
salicilatos, 688, 691
vasopresina, 779
Filariosis, 1076
linfática, 1076
albendazol, 1074, 1076, 1079, 1081
dietilcarbamazina, 1074, 1076, 1083-1084
eliminación, objetivos, 1074, 1076
ivermectina, 1074, 1076, 1085-1087
sostén, medidas, 1084
Filgrastim, 1440-1441
farmacocinética, 1440, 1826*c*-1827*c*
ganciclovir, tóxicos, efectos, 1255
paclitaxel, tóxicos, efectos, 1354
Filoquinona, 1484-1486
Filtración, equilibrio, 739
FINACEA (ácido azelaico), 1701
Finasterida, 1582-1583
adversos, efectos, 1583, 1703
alopecia (calvicie), 1583, 1702-1703
benigna, prostática, hiperplasia, 268, 272, 1583
farmacocinética, 1827*c*
hirsutismo, 1583
químicas, propiedades, 1583, 1702
FIO_2 (fracción de oxígeno inspirado), pequeña, hipoxemia, 388
Fisiológico, antagonismo, 1744
Fisostigmina, 204, 205*f*
absorción, distribución y excreción, 209
acción, mecanismo, 204
adversos, efectos, 214
antagonista, quinina, 1038
anticolinérgicos, intoxicación, 214
atropina, toxicidad, 195, 211, 214
glaucoma, 201, 211-212
historia, 201
oftalmología, aplicaciones, 192, 201, 211-212, 1720*c*
presentaciones, 212
terapéuticas, aplicaciones, 201, 211-212, 214
Fitoesteroles, 934
Fitoestrógenos, 1542
Fitonadiona, 1484-1486
warfarina, tóxicos, efectos, 1478
FK-33824, 549*c*
FK453, 766
FK506 (tacrolimús), 1016, 1412
Flagelina, proteína, Crohn, enfermedad, 1012
FLAGYL (metronidazol), 7, 1057
FLAP (5-LOX, proteína activadora), 655-657, 656*f*
polimorfismos, 658
Flatulencia, farmacoterapia, 1007
Flavina, contienen, monooxigenasas (FMO), 73, 74, 78
Flavona(s), estrogénica, actividad, 1542
Flavonoide(s), antitiroideas, propiedades, 1513
estrogénica, actividad, 1542, 1551
Flavoxato, clorhidrato, 197
Flecainida, 924
acción, mecanismo, 913, 924
adversos, efectos, 916, 924
antidepresores, interacción, 446
cardíacas, arritmias, 118, 913, 924
dosis, 918*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
farmacocinética, 918*c*, 924, 1827*c*
farmacológicos, efectos, 924
FLEET PHOSPHO-SODA (fosfato de sodio), 992
Fleroxacina, químicas, propiedades, 1120*f*
FLOLAN (epoprostenol), 666
FLOMAX (tamsulosina), 270
FLORONE (diflorasona, diacetato), 1682*c*
FLOVENT (fluticasona, propionato), 721
FLOXIN (ofloxacina), 1119
Floxuridina, 1341-1344, 1341*f*, 1342*f*
FLT-3, ligando, 1436*c*
Flucitosina, 1229-1230, 1229*f*
anfotericina B, 1104, 1230
metabolismo, 1100
terapéuticas, aplicaciones, 1230
Fluconazol, 1233-1234
adversos, efectos, 1233, 1728
cutáneo, uso, 1691*c*
CYP, inhibición, 122
dosis, 1234
farmacocinética, 1827*c*
flucitosina, 1230
medicamentosas, interacciones, 1233
celecoxib, 704

valdecoxib, 704
oftalmología, aplicación, 1719*c*
FLUDARA (fludarabina, fosfato), 1348-1349
Fludarabina, fosfato, 1348-1349
farmacocinética, 1348, 1828*c*
químicas, propiedades, 1348, 1348*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1348
Fludrocortisona, 1594*c*, 1597*f*
antiinflamatoria, potencia, 1594*c*
congénita, suprarrenal, hiperplasia, 1607
crónica, suprarrenal, insuficiencia, 1606
químicas, propiedades, 1597*f*, 1603
Flufenámico, ácido, 677*c*, 697
Flufenazina, adversos, efectos, 463*c*
dosis y presentaciones, 463*c*, 477, 483
farmacocinética, 475*c*, 1828*c*
metabolismo, 475-476
ponderal, incremento, 480
presentaciones, 462, 463*c*, 475, 477
químicas, propiedades, 462, 463*c*
receptores, acciones, 472*c*, 474, 1002*c*
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
vasopresina, 775
Flumazenilo, 402, 403*c*
benzodiazepina, antagonistas, 404-406, 413-414, 615
farmacocinética, 1828*c*
terapéuticas, aplicaciones, 413
Flunisólido, asma, 721-722, 1609
rinitis, 731
Flunitrazepam (droga para violaciones), 412, 624
metabolismo, 409, 409*c*
Fluoborato, antitiroideo, fármaco, 1531
Fluocinónido, 1682*c*
FLUONEX (fluocinónido), 1682*c*
Fluoresceína, 1729
FLUORESOFT (fluorexon), 1729
Fluorexón, 1729
Fluorodesoxiuridina. *Véase* Floxuridina.
Fluorometolona, oftalmología, aplicaciones, 1724
FLUOROPLEX (fluorouracilo), 1694
Fluoroquinolona(s), 94, 105*c*, 1118-1122
antibacteriano, espectro, 1119-1121
diarrea, 997
huesos, infecciones, articulaciones y partes blandas, 1122
niños, 1102
profilácticas, aplicaciones, 1105
químicas, propiedades, 1119, 1120*f*
resistencia, 1098, 1119
salmonelosis, 1140
terapéuticas, aplicaciones, 1121-1122
tuberculosis, 1212
Fluorouracilo, 94, 105*c*, 1342-1343
absorción, distribución y excreción, 1343
acción, mecanismo, 1342-1343, 1342*f*
activación, 1342, 1342*f*
dermatología, aplicaciones, 1694
farmacocinética, 1828*c*
oftálmica, aplicaciones, 1713, 1725-1726
químicas, propiedades, 1341, 1341*f*
resistencia, 1336, 1342-1343
terapéuticas, aplicaciones, 1343
combinaciones, 1343-1344
tóxicos, efectos, 1344
Fluoruro, 1673-1674
FLUOTHANE (halotano), 354
Fluoxetina, adversos, efectos, 435*c*, 448
CYP, interacciones, 445*c*
depresión, 432
Huntington, enfermedad, 541
dosis y presentaciones, 435*c*
farmacocinética, 445c, 1829*c*
farmacogenética, 125
medicamentosas, interacciones, 446, 449-450
antipsicóticos, 481
carbamazepina, 513
metabolismo, 444-445
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
químicas, propiedades, 432, 435*c*
sexual, esfera, efectos adversos, ciproheptadina, 314
vasopresina, secreción, 784
Fluoxetina/olanzapina, 453, 482
Fluoximesterona, químicas, propiedades, 1578*f*
Fluperlapina, químicas, propiedades, 462-466
Flurandrenólido, 1682*c*
Flurazepam, 403*c*, 407-409
adversos, efectos, 412
farmacocinética, 408-410, 411*c*
terapéuticas, aplicaciones, 411*c*, 412
Flurbiprofén, 699-701
aspirina, comparación, 687*c*
clasificación, 678*c*
farmacocinética, 678*c*
oftalmología, aplicaciones, 1725
químicas, propiedades, 699*f*
Fluspirileno, 466
Flutamida, 1389-1390, 1585
adversos, efectos, 1582
farmacocinética, 1390, 1829*c*
hirsutismo, 1582
próstata, cáncer, 1387-1388, 1582
químicas, propiedades, 1582
Fluticasona, propionato, asma, 721-722, 1608-1609
rinitis, 731
salmeterol, 721
Fluvastatina, 58, 948-953
absorción, metabolismo y excreción, 950-951
acción, mecanismo, 948-950
adversos, efectos, 951-952
LDL, disminución, efectos, dosis, 949, 950, 950*c*
medicamentosas, interacciones, 951-952
químicas, propiedades, 948, 949*f*
terapéuticas, aplicaciones, 952-953
Fluvoxamina, 434*c*
adversos, efectos, 434*c*
antipsicóticos, interacción, 481
CYP, interacciones, 445*c*, 446
depresión, 432
dosis y presentaciones, 434*c*
farmacocinética, 445*c*
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
FOCALIN (dexmetilfenidato), 260
Folcodina, 579
Fólico, ácido, 1335, 1452-1453, 1458-1461
absorción, distribución y eliminación, 1458-1459, 1459*f*
análogos, 1335-1340
absorción, distribución y excreción, 1337-1338
acción, mecanismo, 1336
sitios, 1335-1336, 1335*f*
antineoplásica, quimioterapia, 1316*c*
citotóxica, acción, 1337
estructura/actividad, relación, 1335-1336, 1337*f*
farmacogenética, 1338
resistencia, 1336-1337
terapéuticas, aplicaciones, 1338-1339
tóxicos, efectos, 1339
transporte, 1336
deficiencia, 1452, 1459-1461
diagnóstico, 1460
hematopoyéticos, efectos, 1460
metabólicos, efectos, 1452-1453
trimetoprim-sulfametoxazol, 1117
metabólica, importancia, 1452-1454, 1453*f*, 1458
necesarias, diarias, cantidades, 1458
ojos, efectos, 1731*c*
químicas, propiedades, 1458, 1459*f*
suplementación, 1460-1461
embarazo, 524, 1458
inflamatoria, enteropatía, 1018
pirimetamina, terapia, 1031
vitamina B_{12}, relación, 1452-1454, 1453*f*
Foliculitis, 1690
Foliculoestimulante, hormona (FSH), 1489, 1490*c*, 1501-1507
acción, moleculares y celulares, bases, 1503
bioingeniería, obtenida, 1505
estrógeno, 1545-1546, 1546*f*
fisiológicos, efectos, 1503
ingeribles, anticonceptivos, 1565
menstrual, ciclo, 1505, 1545*f*
opioide(s), 559
receptor, antagonistas, 577
ovulación, inducir, 1506
pulsátil, liberación, 1545
reproductor, aparato, enfermedades, diagnóstico diferencial, 1505
síntesis y secreción, 1501, 1501*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1505-1506
testosterona, secreción, 1573
Folínico, ácido, 1460. *Véase también* Leucovorín.
oftalmología, uso, 1719
Folitropina, 1506
FOLLISTIM (folitropina β), 1506
Fomepizol, 1751
FOMEPIZOLE (4-metilprazol), 593
Fomivirsen, 1253, 1268
CMV, infección, 1253, 1717*c*
oftálmicas, aplicaciones, 1717*c*
Fondaparinux, 1473
Food, Drug, and Cosmetic Act, 132-133
Food and Drug Administration (FDA), 131-135
genéricos, fármacos, normas, 131
mercado, introducción, vigilancia después, 133-135, 134*f*

Food and Drug Administration (*cont.*)
reglas, 128
Food Quality Protection Act of 1996, 209
FORADIL (formoterol), 720-721
FORANE (isoflurano), 357
Formestano, 1385*f*, 1387
antiestrogénica, actividad, 1557
Formiato, fólico, ácido, 1458
Fórmico, ácido, intoxicación por metanol, 600
Formiminoglutámico, ácido (FIGLU), 1453, 1453*f*
Formol, prueba, dolor, 558
Formoterol, 252-253, 720-721
Formoterol-budesónido, 721
FORTOVASE (saquinavir), 1301
FOSAMAX (alendronato), 1668
Fosamprenavir, 1276*c*, 1305-1306
farmacocinética, 1299*c*, 1305-1306
medicamentosas, interacciones, 1295*c*, 1300*c*, 1306
químicas, propiedades, 1304*c*, 1305
terapéuticas, aplicaciones, 1305-1306
combinaciones, 1297
VIH, infecciones, 1305-1306
Foscarnet, 1253-1254
farmacocinética, 1829*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1253-1254, 1717*c*
FOSCAVIR (foscarnet), 1717*c*
Fosfatidilcolina, Alzheimer, enfermedad, 539
Fosfato, 1649
absorción, distribución y excreción, 1649
anormal, metabolismo, 1660-1661
orina, acidificación, 1649
paratiroidea, hormona, 1652
raquitismo, niveles, menores, 1661
regulación, fisiológicos, aspectos, 1649-1657
riñones, metabolismo, 742
retención, 1656
sales, laxante, 992
Fosfenitoína, 23, 509-510
3′-Fosfoadenosina-5′-fosfosulfato (PAPS), 80, 83, 84*f*
Fosfodiesterasa(s), 30
inhibidor(es), congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874*c*, 890-891, 892*f*
PDE3, claudicación, 841-842
PDE4, 455
asma, 728
COPD, 728
PDE5, adversos, efectos, 830
impotencia, 665-666, 829-830
metabolismo, 830
nítrico, óxido, donantes, interacciones, 123, 829-830
renina, secreción, 793
PDE4, respiración, efectos, 728
teofilina, 728
Fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), 1597-1598
Fosfolipasa, A_2, 28
alérgicas, respuestas, 631
dolor, 661
eicosanoides, síntesis, 653-655, 657
inhibición, 657
lipoproteínas, vinculada, 666*c*, 667
plaquetas, activador, factor, síntesis, 666-667, 666*f*
C, opioides, receptores, 555
D, 28
Fosfolípido(s), 934
oxidativos, fragmentos (oxPL), 667
Fosfomicina, urinarias, vías, infecciones, 1115
Fosforilación, oxidativa, salicilatos, 688, 692
Fosinoprilo, 801, 802*f*, 803
adversos, efectos, 808-810
cardiopatías, 806*c*-807*c*
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 879
hipertensión, 858-859
medicamento, terapéuticos, usos, 804-808
químicas, propiedades, 801, 802*f*, 803
Fosmidomicina, paludismo, 1045
Fotoalérgicas, reacciones, 1741
Fotodinámica, terapia, 1688, 1763
Fotoenvejecimiento, tretinoína, 1684
Fotoféresis, 1688
Fotoquimioterapia, 1687-1688
Fotorrecepción, 1732-1733, 1733*f*
Fotosensibilidad, 1741
antipsicóticos, 481
sulfonamidas, 1116, 1741
tetraciclinas, 1178, 1741
ultravioleta, terapia, 1687
Fototóxicas, reacciones, 1741
FPL 55712, 722
FR173657, 644*c*, 649
FR190997, 644*c*, 649
Fraccionada, disponibilidad (F), 1788
inhibitoria, concentración (FIC), 1102, 1103*f*
FRAGMIN (dalteparina), 1473
Framingham, riesgo, puntuación, 943-944, 944*c*
Francesa, paradoja, 594
Frank-Starling, relación, 870, 870*f*
Frecuencia, distribución, curvas, 127, 127*f*
Friedreich, ataxia, fisostigmina, 211
FTY720, 1415
FUDR. *Véase* Floxuridina.
fugu (pez globo), 379
Fulminante, arteriopatía, hipertensión, 845
Fulvestrant, 1383-1384, 1555-1557
acción, mecanismo, 1384, 1556
adversos, efectos, 1557
farmacocinética, 1385, 1556-1557, 1829*c*
farmacológicos, efectos, 1556
mamario, cáncer,1384, 1556-1557
terapéuticas, aplicaciones, 1384, 1557
tóxicos, efectos, 1384
Fumador(es), hipolipemiante, terapia, 945
tiroides, enfermedad, exacerbación, 1530
Fumagilina, 1055
microsporidiosis, 1053, 1055
Funaltrexamina β, 576
receptores, acción y selectividad, 552*c*
Funcional(es), antagonismo, 1744
grupos, fármacos, metabolismo, 72-73, 80
Funcionalización, fármacos, metabolismo, 73
FUNGIZONE (anfotericina B), 1226
FURADANTIN (nitrofurantoína), 1123
FURAMIDE (furoato de diloxanida), 1053
Furazolidona, 432
giardiosis, 1050
Furosemida, 749-753
absorción y eliminación, 750*c*, 752, 874-875
acción, sitio, 749
aminoglucósidos, toxicidad, 1162-1163
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874-875
descompensado, paciente, 876
excreción, efectos, 751
extrarrenales, efectos, 752
farmacocinética, 1830*c*
hipertensión, 848-849
interacciones, biliares, ácidos, secuestrantes, 955
indometacina, 695
litio, 488
intoxicaciones, 1750
máxima, eficacia, 126
químicas, propiedades, 749, 750*c*
vasculares, efectos, 752
FUROXONE (furazolidona), 432
Furunculosis, bacitracina, 1198
Fusariosis, anfotericina B, 1228
Fusarium, infección, voriconazol, 1234
Fusobacterium, infección, metronidazol, 1059
profilaxia, 1106*c*
Fusoespirilosis. *Véase* Trinchera, boca.
Fusoespiroquetósicas, infecciones, penicilina G, 1137
FUZEON (enfuvirtida), 1276*c*

G, proteína(s), 28
acoplados, receptores (GPCR), 27*f*, 28-29, 184, 323*c*-326*c*, 328, 328*f*, 332, 334. *Véanse también receptores específicos*.
receptor, cinasas (GRK), 28, 328
desensibilización, 31-32
opioides, receptores, 555
tolerancia, 563
GABA, 331*f*
barbitúricos, 414-416, 511
benzodiazepinas, 402, 405-407, 516
drogas, medicamentosa, dependencia, 608
epilepsia, 501, 503, 505, 506*f*, 507
barbitúricos, 511
carbamazepina, 512
felbamato, 520
fenilhidantoína, 508
gabapentina, 507, 517
tiagabina, 519
valproico, ácido, 515
Huntington, enfermedad, 540, 540*f*
neurotransmisor, 323*c*, 327, 330
Parkinson, enfermedad, 532-533, 532*f*
receptor(es), 149, 322*f*, 323*c*, 330-332
agonista(s), 323*c*, 330, 331*f*
convulsiones, 503
ansiolíticos, agentes, 455
antagonista(s), 323*c*, 330, 331*f*
convulsiones, 503
antidepresores, 441
dimerización, 29

epilepsia, 503, 505, 506*f*, 511, 520
etanol, 600, 602
general, anestesia, 345-346
$GABA_A$, 28, 330-332, 405
barbitúricos, 414-416
benzodiazepinas, 37, 402, 405-407, 516
agonistas, 412-413
antagonistas, 413
in vitro, estudios, 406
moleculares, estudios, 406-407
$GABA_B$, 330, 405
$GABA_C$, 330-332
receptor-efector, acoplamiento, 323*c*
transportador(es), 65-66
bloqueadores, 323*c*
epilepsia, 505, 506*f*
GAT1/2/3, 66
tiagabina, 519
vasopresina, 775
Gabapentina, 517
convulsiones/epilepsia, 507, 517, 523
farmacocinética, 517, 1830*c*
farmacológicos, efectos, 517
hígado, enzimas microsómicas, interacción, 509*c*
metabolismo, 79
terapéuticas, aplicaciones, 517
tóxicos, efectos, 517
GABITRIL (tiagabina), 519
GAF, dominios, 30
gag, gen, VIH, infecciones, 1274, 1309*c*
Galactorrea, cimetidina, 972
metildopa, 853
prolactina, niveles, 1499-1500
Galamina, 220
Galantamina, adversos, efectos, 539
Alzheimer, enfermedad, 212, 214, 539
demencia, 430
farmacocinética, 1830*c*
Galerina, 189
Galopamilo, 832
Gametocitos, paludismo, 1022-1023
Gamma, hidroxibutirato (GHB), 624
GAMMAGARD S/D (concentrado inmunoglobulínico intravenoso), 1424*c*
GAMMAR-P. I.V. (concentrado de inmunoglobulina intravenosa), 1424*c*
Ganciclovir, 1246, 1254-1256
CMV, infección, 1254-1256, 1714
farmacocinética, 1830*c*-1831*c*
intravítreo, implante, 1713-1714
medicamentosas, interacciones, 1255
didanosina, 1255, 1286
micofenolato, mofetil, 1415
oftálmico, uso, 1255-1256, 1713-1714, 1717*c*, 1718
terapéuticas, aplicaciones, 1255-1256
trasplante, personas, 1255
Ganglio(s), autónomo, sistema, 137
anticolinesterásicos, agentes, 208
barbitúricos, 417
colinérgica, transmisión, 153
local, anestesia, 376
muscarínico, receptor, antagonistas, 192, 231
neuromuscular, bloqueo, agentes, 226
neurotransmisión, 229-231, 230*f*
simpático, 139
Ganglionar(es), bloqueo, fármacos, 233-234, 233*f*, 234*c*
estimulantes, fármacos, 231-233, 232*f*
Gangrena, dopamina, 250
Ganirrelix, 1502*c*
GANTRISIN (sulfisoxazol), 1114
GARAMYCIN (gentamicina), 1165
Garenoxacina, 1119, 1120*f*
Gaseosa, gangrena, oxigenoterapia hiperbárica, 393
Gasolina, intoxicación, 625-626
Gástrica(s), mucosa, defensas, 968-969
intensifican, agentes, 973-976
NSAID, 683*c*, 684-685, 968*f*, 969
protección, 967
úlceras. *Véase* Péptica, ulceropatía.
Gástrico(s), ácido(s), 967-980
estómago, defensas, 968-969
intensifican, agentes, 973-976
secreción, anticolinérgicos, agentes, 975
farmacológica, regulación, 968*f*
fisiología, 967-969, 968*f*
histamina, 632-634, 967-968, 968*f*
histamínico, receptor H_2, antagonistas, 632-634, 971-973
prostaglandinas, 661, 968*f*
protones, bomba, inhibidores, 969-971
cáncer, fluorouracilo, 1343
irinotecán, 1356
mitomicina, 1363
oxaliplatino, 1334
trastuzumab, 1378
carcinoides, tumores, histamina, secretor, 632
protones, bomba, inhibidores, 971
lavado, intoxicaciones, 1748
Gastrina, estómago, ácida, secreción, 967-968, 968*f*
protones, bomba, inhibidores, 971
receptor(es), antagonista(s), 975-976
Gastritis, etanol, 596
GASTROCROM (cromoglicato disódico), 727
Gastroesofágico, reflujo, enfermedad (GERD), 976-978
ácido, nivel, incremento nocturno, 978
cisaprida, 988
esofágico, esfínter, relajación, fármacos que suprimen, 988-989
etanol, 596
extraintestinales, manifestaciones, tratamiento, 978
histamínico, receptor H_2, antagonistas, 972, 976-978, 976*f*-977*f*, 977*c*
metoclopramida, 986, 988
muscarínico, receptor, agonistas, 188
protones, bomba, inhibidores, 971, 976-978, 976*f*-977*f*, 977*c*
tratamiento, 976-978, 977*c*, 977*f*
Gastrointestinal(es), estroma, tumor (GIST), imatinib, 1367
motilidad, 983-984
agua y electrólitos, flujo, 989
estimulación, otro tipo, agentes procinéticos, 985-989
lisa, fibra, músculo, acoplamiento de excitación/contracción, 984
muscarínico, receptor, antagonistas, 194
opioides, 561
regulación, 983-984, 984*f*
serotonina (5-HT), 302-303, 984*f*, 986-987
trastornos, 984-1007. *Véanse también trastornos específicos*.
colinérgicos, agentes, 985
dopamínico, receptor, antagonistas, 985-986
eritromicina, 988, 1186-1187
serotonina, receptor, moduladores, 986-988, 987*f*
trastorno(s), muscarínico, receptor, agonistas, 188
antagonistas, 196
serotonina (5-HT), 302-303, 303*c*
vías, acetilcolina, 185, 186*c*
adrenalina, 246
anticolinesterásicos, agentes, 208, 210
antidepresores, 433*c*-437*c*, 444
antipsicóticos, 481
arsénico, 1765
aspirina, 5
barbitúricos, 417
benzodiazepinas, 407
desflurano, 359
eicosanoides, 661, 665
enflurano, 358
etanol, 596-597
fármacos, absorción, 4-5, 74
metabolismo, 11, 74
halotano, 356-357
histamina, 632-633
isoflurano, 358
lisa, fibra, músculo, excitación/contracción, acoplamiento, 984
muscarínico, receptor, agonistas, 185, 186*c*, 187
antagonistas, 193-194
neurotransmisión, 139-141, 983-984, 984*f*
NSAID, 683-684, 683*c*
opioides, 561-562
plomo, intoxicación, 1755
salicilatos, 687-688
GASTROM (ecabet), 976
Gastroparesias, 984
cisaprida, 988
diabético, origen, eritromicina, 988
eritromicina, 1187
metoclopramida, 986
muscarínico, receptor, antagonistas, 188
tegaserod, 987
Gatifloxacina, 1118-1122
Mycobacterium avium, complejo, 1204*c*, 1217
oftalmología, aplicaciones, 1716*c*
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1212
Gatos, toxoplasmosis, 1050-1051
Gaulteria, aceite, 689, 691
Gefitinib, 1368-1369
farmacocinética, 1368-1369, 1831*c*
farmacogenética, 110, 1321

Gelatinosa, sustancia, 138
GELUSIL, 974*c*
Gemcitabina, 1346
  farmacocinética, 1831*c*
  químicas, propiedades, 1337*f*, 1340-1341, 1341*f*
Gemeprost, 1562
Gemfibrozilo, 957-959, 957*f*
  cerivastatina, 958-959
  estatinas, 953
  farmacocinética, 1831*c*
  interacciones, estatinas, 951, 958
  metabolismo, inducción, 957
  terapéuticas, aplicaciones, 958-959
Gemifloxacina, 1119, 1120*f*
Gemtuzumab, ozogamicina, 1375, 1375*c*, 1379, 1380
GEMZAR (gemcitabina), 1346
Gen, expresión, perfil, quimioterapia antineoplásica, 1321-1322
General, anestesia, 341-363
  acción(es), anatómicos, sitios, 345
    mecanismos, 343-346
  celulares, mecanismos, 345
  electrofisiológicos, efectos, 345
  enantiómero, selectividad, 345
  generales, principios, 342-343
  hemodinámicos, efectos, 342
  hipotermia, 342-343
  mínima, alveolar, concentración, 344, 344*c*
  moleculares, acciones, 345-346
  náuseas/vómito, 343
  objetivos, 342
  oftálmicos, métodos, 1730
  posoperatoria, etapa, conciencia, fenómenos de recuperación, 343
  potencia, medición, 344, 344*c*
  respiratorias, vías, efectos, 342
  terapéuticos, índices, 341
Generalizadas, convulsiones, 501, 503, 505-506
  secundarios, mecanismos, 522-523
Generalizado, comienzo, epilepsia, 505-506, 522-523
Genérico, nombre, 131, 1783
Genética(s), 93-113. *Véase también* Farmacogenética.
  anticipación, 540
  datos, bases, 100, 100*c*
  variantes, tipos, 95-97
Génicos, pliegues, 1098
Genisteína, 1542*c*
  estrogénica, actividad, 1542, 1551
Genital(es), herpes. *Véase* Simple(s), herpes, virus (HSV).
  verrugas, antivíricos, agentes, 1691
    imiquimod, 1267, 1696
    interferones, 1264
Genoma, estrategia, farmacogenética, 100-101, 110
Genómicas, datos, bases, 100, 100*c*
  regiones, 95, 96*f*
GENOPTIC (gentamicina), 1716*c*
Genotipo(s), farmacogenética, 93-95, 99-100
  índices, 99-100
Genotóxicos, carcinógenos, 1742-1743
GENOTROPIN (somatotropina), 1495
GENT-AK (gentamicina), 1716*c*
GENTACIDIN (gentamicina), 1716
Gentamicina, 1155-1156, 1165-1166
  absorción, 1159
  adversos, efectos, 1162-1164, 1166
  antibacteriano, espectro, 1158-1159, 1159*c*, 1165
  C_1/C_{1a}, 1156
  distribución, 1159-1160
  dosificación, 1160-1161, 1165
  eliminación, 1161-1162
  farmacocinética, 1161-1162, 1831*c*
  medicamentosas, interacciones, 1165
  mínimas, inhibidoras, concentraciones, 1159*c*
  nefrotoxicidad, 1163-1164, 1166
  neuromuscular, bloqueo, 1164
  oftálmicas, aplicaciones, 1716*c*
  ototoxicidad, 1162-1163, 1166
  penicilina, 1104
  plasma, concentraciones, 1160-1161, 1160*f*, 1165
  profilácticas, aplicaciones, 1106*c*-1107*c*
  resistencia, 1155, 1157*f*, 1158
  terapéuticas, aplicaciones, 1053, 1165-1166
  tópicas, aplicaciones, 1166
GEOCILLIN (indanilo de carbenicilina), 1140
GEODON (ziprasidona), 466*c*
Geohelmintos, 1074
Gepirona, 305, 311, 454
GEREF (sermorrelina, acetato), 1495
Gestodene, 1559, 1563
Giardia, *intestinalis*, 1050. *Véase también* Giardiosis.
  lamblia, 1058
Giardiosis, 1050
  metronidazol, 1057-1060
  nitazoxanida, 1050, 1063
  paromomicina, 1050, 1063-1064
  quinacrina, 1066
  tratamiento, 1050
Gigantismo, 1496-1498
Gilbert, síndrome, 81-82, 81*f*-82*f*, 88
Gilles de la Tourette, síndrome. *Véase* Tourette, síndrome.
Ginecomastia, andrógenos, 1580
  cimetidina, 972
  espironolactona, 1582
  etanol, 598
  metildopa, 853
  mineralocorticoides, antagonistas, 761
Gingival, hiperplasia, fenilhidantoína, 510
Gingivitis ulcerosa aguda. *Véase* Trinchera, boca.
Gingivostomatitis, aciclovir, 1249
  penicilina G, 1137
Glarea lozoyensis, 1235
Glatirámero, acetato, esclerosis múltiple, 1425, 1426*c*
Glaucoma, 1709-1711, 1722-1724
  abierto, ángulo, 1709
  adrenérgico, α, receptor, agonistas, 1723
    β, receptor, antagonistas, 212, 290, 1723
  amplio, ángulo, 212
  angosto, ángulo, 212
  angular, cierre, 1709-1710
  anticolinesterásicos, agentes, 201, 211-212
  apraclonidina, 256
  betaxolol, 287, 290
  brimonidina, 257
  carbónica, anhidrasa, inhibidores, 212, 746, 1723
  congénitos, 212
  epidemiológicos, aspectos, 1722
  glucocorticoides, 1609, 1724-1725
  glutamato, 1712
  memantina, 1712
  muscarínicos, antagonistas, 192
  normal o baja, tensión, 1722
  osmóticos, agentes, 748-749, 1734
  pilocarpina, 188
  primaria, 212
  prostaglandínicos, agonistas, 212, 661, 665, 1722-1723
  secundaria, 212
  timolol, 279, 291
  tópicas, aplicaciones, 7
  tratamiento, 1720*c*-1721*c*, 1722-1724
GLAUCON (adrenalina), 1721*c*
GLAUCTABS (metazolamida), 743
GLEEVEC (imatinib), 1366-1367
GLIADEL (carmustina), 1331
Glibenclamida, 1635-1638
  diabetes mellitus, 1638
  farmacocinética, 1831*c*
  metformina, 1639
  químicas, propiedades, 1635, 1636*c*
Gliburida. *Véanse* DIABETA; Glibenclamida.
Glicentina, 1642
Glicerilo, trinitrato, 825, 830
Glicerina, 747-749, 747*c*
  estreñimiento, 995
  oftálmicas, aplicaciones, 748-749, 1734-1735
  terapéuticas, aplicaciones, 748-749
Glicilciclinas, 1175
Glicina, 331*f*
  insulinoterapia, 1633
  neurotransmisor, 323*c*, 327, 332
  receptor(es), 28, 149, 323*c*, 332
    agonista(s), 323*c*, 331*f*
    antagonista(s), 323*c*, 331*f*
    efector, acoplamiento, 323*c*
    general, anestesia, 346
  serina, conversión, 1458
  transportador, bloqueador, 323*c*
Glicirrízico, ácido, 1596
Gliclazida, 1635-1638, 1636*c*
Glicólico, ácido, hiperqueratósicos, trastornos, 1702
Glimepirida, 1635-1638, 1636*c*
  farmacocinética, 1832*c*
Glioblastoma, gefitinib, 1368-1369
Glioma(s), tratamiento, 1331-1332
Glipizida, 1635-1638, 1636*c*
  farmacocinética, 1832*c*
  metformina, 1639
Glitazona, receptores, 29
GLIVEC (imatinib), 1366-1367
Globo, pez. *Véase* fugu.

Glomerular, filtración, 10, 737-739
tasa (GFR), ACE, inhibidores, 859
aminoglucósidos, 1163
angiotensina II, 799
halotano, 356
neonatos y niños, 124
riñones, eliminación, deficiente, 120
única, nefrona (SNGFR), 737-739
zona, 1588-1589, 1589*f*
Glomerulonefritis, glucocorticoides, 1608
Glosofaríngea(o), nervio (IX par), 137-139
neuralgia, carbamazepina, 513
Glucagon, 335, 1642-1643, 1642*f*
celulares y fisiológicas, acciones, 1643
diabetes mellitus, 1632, 1642-1643
hiperglucemia, 1643
hipoglucemia, 1631
insulina, secreción, 1616
terapéuticas, aplicaciones, 1643
Glucagonoide, péptido I, 1641-1642
GLUCANTIME (meglumina, antimoniato), 1066
Glucocinasa, 1616, 1618
Glucocorticoide(s), 1587, 1593-1610
absorción, 1601
acción, duración, 1594*c*
inducen o inhiben, agentes, 1587, 1610-1612
mecanismo, 721-722, 1407, 1595-1597, 1595*f*, 1597*f*
sitio, 1407*c*
adrenalina, síntesis, 161
adrenérgico β_2, receptor, agonistas, 721
agua y electrólitos, balance, 1598
alérgicas, enfermedades, 1608
antidepresores, 441
antiinflamatoria, acción, 674, 1594*c*, 1599-1600, 1600*c*
potencia, 1594*c*
antineoplásica, quimioterapia, 1338*c*, 1380-1381, 1381-1382, 1610
asma, 721-722, 731, 1608-16009
calcio, 1598, 1648
carbohidratos, metabolismo, 1587, 1593, 1597-1598, 1603
cardiovasculares, efectos, 1599
cataratas, 1604, 1728
cerebral, edema, 1610
cisticercosis/teniosis, 1077
clasificación, 1594-1596, 1594*c*
conductuales, cambios, 1604
congénita, suprarrenal, hiperplasia, 1607
COPD, 732, 1608-1609
crecimiento y desarrollo, 1604
diagnósticas, aplicaciones, 1610
dosis, ajustes, 1606-1607
edad, corta, lactantes y niños, convulsiones, 523
eicosanoides, inhibición, 657
embarazo, 1018
equivalentes, dosis, 1594*c*
eritrocitos, autoinmunitaria, destrucción, 1610
especificidad, receptor, mecanismo independiente, 1597, 1597*f*
espinal, médula, lesión, 1610
estriada, fibra, músculo, 1599
estructura-actividad, relaciones, 1601-1603
farmacogenética, 731
farmacológicos, efectos, 1597-1600
fetal, pulmón, maduración, 1609
génica, expresión, regulación, 1596
gota, 707
hígado, enfermedades, 1609-1610
hiperglucemiantes, efectos, 1633, 1634*c*
hipertensión, 1599
historia, 1587-1588
infecciosas, enfermedades, 1609
inflamatoria, enteropatía, 1009, 1010*c*, 1014-1015, 1609
sulfasalazina, 1013, 1114
inhalación, 721-722
adversos, efectos, 722, 723*c*
inmunosupresión, 1406-1408, 1407*c*, 1599-1600, 1600*c*, 1603-1604, 1610
interacciones, CYP, inhibidores, 122
mifepristona, 1563
intralesionales, 1682-1683
loasis, 1076
náuseas/vómitos, 343, 1005
niños, 124
nítrico, óxido, sintasa, 177-178
no endocrinas, enfermedades, 1608-1610
oftalmología, aplicaciones, 1609, 1718, 1724-1726
opioides, analgesia, 581
osteonecrosis, 1604
osteoporosis, 1604
penicilina, hipersensibilidad, 1143
pépticas, úlceras, 1604
piel, enfermedades, 1609, 1679, 1681-1683, 1682*c*
preparados, 1601, 1602*c*
proteínas, metabolismo, 1597-1598
químicas, propiedades, 1601-1603
radioterapia, 1380-1381
receptor(es), 29, 1596, 1595*f*
mutaciones, 1595
relativas, potencias, 1594*c*, 1681-1682, 1682*c*
respuesta, elementos (GRE), 29, 1596
restitución, terapia, aminoglutetimida, 1611
suprarrenal, insuficiencia, 1606-1607
reumáticas, enfermedades, 706, 1608
rinitis, 731
riñones, enfermedades, 1608
sangre, elementos formes, 1599
sarcoidosis, 1610
secreción, ACTH, 1588-1589, 1589*f*
séptico, choque, 1609
seriada, vigilancia, 1606, 1683
síntesis, 1589-1591, 1590*f*
sistémicos, 722
adversos, efectos, 722
piel, enfermedades, 1683
SNC, efectos, 1599
sodio, retiene, potencia, 1594*c*
suprafisiológicas, dosis, uso ininterrumpido, 1603-1604
supresión, 1603
terapéuticas, aplicaciones, 1408, 1605-1610, 1682-1683, 1724
terapéuticos, principios, 1604-1605
teratogenia, 1604
tópicos, 1681-1683, 1682*c*
tóxicos, efectos, 722, 723*c*, 1408, 1603-1604, 1683, 1724-1725
transporte, metabolismo y excreción, 1601
triquinosis, 1076
trombocitopenia, 1610
vasopresina, 775
β-D-Glucopiranosidurónico(s), ácido(s), 82
Glucopirrolato, 197
irritable, colon, síndrome, 999
neuromuscular, bloqueador, toxicidad, 226-228, 362
Glucoproteína Ia/Ib/IIa, 1468*f*
Glucoproteína IIb/IIIa, receptor(es), antagonista(s), 1483
pecho, angina, 841
vasculares, endoprótesis, 841
Glucoproteína(s), hormonas, 1489, 1490*c*, 1501-1503
P, 3, 9-10, 41, 43, 66
inhibición, 122
medicamentos, resistencia, 43
polimorfismo, 3, 57-58, 96-97, 105*c*
proteasa, inhibidores, 1296
regulación, 49*c*
Glucosa, adrenalina, 246
adrenérgico α, receptor, antagonistas, 267
anormal, metabolismo. *Véanse* Hiperglucemia; Hipoglucemia.
dependiente, polipéptido insulinotrópico (GIP), 1641
diarrea, pérdida y restitución, 995
estrógeno, 1548
glucagon, secreción, 1642
glucocorticoides, 1597-1598, 1603
insulina, secreción, 1615-1616
insulinoterapia, 1625-1633
metabolismo, insulina, 1617-1619, 1622
orales, anticonceptivos, 1566
progesterona, 1560
tolerancia, disminución (IGT), 1640, 1641
tiazídicos, diuréticos, 756
triamtereno, 759
transportadores, 42-43, 1617
transporte, insulina, 1617
Glucosa-6-fosfato (G-6-P), 1617-1619
deshidrogenasa, deficiencia, antimicrobiana, terapia, 1102
cloroquina, 1035
dimercaprol, 1770
farmacogenética, 93-94, 101-102
melarsoprol, 1057
primaquina, 1040-1041, 1045
quinina, 1039
sulfonamidas, 1116
Glucosa-insulina-potasio, venoclisis, solución, 1632
Glucosidasa α, inhibidores, 1640-1641
acción, mecanismo, 1640
adversos, efectos, 1640-1641
Glucósidos cardíacos. *Véase* Cardíacos, glucósidos.
Glucosilación, avanzados, productos terminales, 1624
Glucosuria, ACE, inhibidores, 809
fenilhidantoína, 510
salicilatos, 689

GLUCOTROL (gliburida), 1636*c*
GLUCOVANCE (metformina-glibenclamida), 1639
Glucuronidación, fármacos, metabolismo, 73, 76*c*, 79*f*, 80-82
Glutamato, 331*f*
  amiotrófica, lateral, esclerosis, 542-543
  epilepsia, 503
  excitotoxicidad, 332, 528-529, 542
  glaucoma, 1712
  neurodegenerativos, trastornos, 528-529
  neurotransmisor, 139, 140*f*-141*f*, 323*c*, 327, 332
  Parkinson, enfermedad, 532, 532*f*
  receptor(es), 28, 149, 323*c*, 331*f*, 332
    agonistas, 323*c*
    antagonistas, 332
      convulsiones, 503
    antidepresores, 441, 455
    antipsicóticos, 474, 491
    barbitúricos, 414-416
    etanol, 600-601
    general, anestesia, 346
  receptor-efector, acoplamiento, 323*c*
  transportador, bloqueador, 323*c*
Glutamina, vasopresina, 775
Glutarato, transporte, 64
Glutatión, conjugación, 83-85, 85*f*
  S-transferasas (GST), 73, 83-85
    acción, sitios, 75
    fármacos, resistencia, 83-85
    metabolizados, útiles, fármacos clínicamente, fracción, 78*f*
    polimorfismos, 83, 96, 105*c*, 110
Glutetimida, 420
  sueño, 425
  tóxicos, efectos, tratamiento, 1749
GLYPRESSIN (terlipresina), 785
GLYSET (miglitol), 1640
GnRH. *Véase* Gonadotropina, liberadora, hormona.
Goitrina, 1527
Goldman-Hodgkin-Katz, ecuación, 46
Golfo Pérsico, guerra, síndrome, 214
GOLYTELY (polietilenglicol-electrólitos), 993
Gonadorrelina, clorhidrato, 1504
Gonadotropa(s), neurona(s), 1501
Gonadotrópica(s), hormona(s), 1501-1507. *Véanse también* Foliculoestimulante, hormona; Humana, coriónica, gonadotropina; Luteinizante, hormona.
  acción, moleculares y celulares, bases, 1501-1503
  clínicas, aplicaciones, 1505
  clomifeno, 1556-1557
  criptorquidia, 1507
  diagnósticas, aplicaciones, 1505
  estrógeno, 1545-1546, 1546*f*
  fisiológicos, efectos, 1503
  menstrual, regulación, 1544-1546, 1544*f*, 1546*f*
  mujer, infecundidad, 1506-1507
  orales, anticonceptivos, 1565
  pulsátil, liberación, 1544*f*, 1545
  reproductor, aparato, enfermedades, diagnóstico diferencial, 1505
  síntesis y secreción, 1501, 1501*f*
  terapéuticas, aplicaciones, 1505-1507
  varón, esterilidad, 1507
Gonadotropina, liberadora, hormona (GnRH), 335, 1489, 1501-1507, 1501*f*
  acción, molecular y celular, bases, 1503
  agonista(s), 1502*c*, 1503-1504
    antiestrogénica, actividad, 1557
    próstata, cáncer, 1388, 1504
    testosterona, inhibición, 1582
  análogos, 1502*c*, 1503-1504
    antineoplásica, quimioterapia, 1317*c*-1318*c*
  antagonistas, 1502*c*, 1503
    próstata, cáncer, 1387-1388
    testosterona, inhibición, 1582
  clínicas, aplicaciones, 1503-1504
  edad, 1501
  infecundidad, tratamiento, 1504
  liberación, regulación, 1501
  menstrual, regulación, 1544-1546, 1544*f*
  opioide(s), 559
    receptor, antagonistas, 577
  orales, anticonceptivos, 1565
  presentaciones, 1501, 1502*c*
  pulsátil, liberación, 1544*f*, 1545
  químicas, propiedades, 1501, 1502*c*
  supresión, 1504
GONAL-F (folitropina α), 1505
Gonano(s), 1558-1559
Gonorrea, espectinomicina, 1192
  farmacorresistente, 1098
  lactámico β, resistente, 1132
  penicilinas G, 1136
  quinolonas, 1121
  tetraciclinas, 1177
Gonyaulax, 379
Goserrelina, 1502*c*
  próstata, cáncer, 1387
  terapéuticas, aplicaciones, 1505
Gota, aguda, tratamiento, 707
  alopurinol, 708-709
  apazona, 706-707
  benzbromarona, 711
  colchicina, 707-708
  etoricoxib, 705, 707
  farmacoinducida, 707
  fisiopatología, 706-707
  indometacina, 696, 707
  NSAID, 682, 707
  probenecid, 711
  propiónico, ácido, derivados, 699
  rasburicasa, 710
  recurrentes, ataques, prevención, 707-708
  sulindac, 697, 707
  tratamiento, 706-712
  uricosúricos, agentes, 710-712
gp41, cubierta, proteína, VIH, infección, 1274
GR 113808, 300*c*
Gramacidina, profilácticas, aplicaciones, 1106*c*
Granisetrón, 1000-1003
  farmacocinética, 1001-1003, 1832*c*-1833*c*
  irritable, colon, síndrome, 999-1000
  náuseas/vómitos, 1001-1003, 1002*c*
    quimioterápicos, inducida, 1003, 1004*c*
  receptor, especificidad, 1002*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 1003
Granulocito(s), colonias, factor estimulante (G-CSF), 1434, 1435*f*, 1436*c*, 1440-1441
  acción(es), 1439
    sitio, 1435*f*
  bioingeniería, obtenido, 1440-1441. *Véase también* Filgrastim.
  ganciclovir, tóxicos, efectos, 1255
  producción, 1439, 1439*f*
  inmunitaria, respuesta, 1405
Granulocito-macrófago, colonias, factor estimulante (GM-CSF), 1436*c*, 1439-1440, 1439*f*
  bioingeniería, obtenido, 1439-1440. *Véase también* Sargramostim.
Granulocitopenia, primaquina, 1041
  zidovudina, 1284
Grasa(s), corticoesteroides, 1598
  medicamentos, reservorio, 8
  metabolismo, salicilatos, 692
Grasa:sangre, partición, coeficiente, inhalación, anestésicos, 344*c*, 354
Grasos, ácidos, ligan, proteínas (FABP), eicosanoides, síntesis, 657
Graves, enfermedad, 1522
  embarazo, 1530
  iónicos, inhibidores, 1526, 1530-1531
  radiactivo, yodo, 1529-1530, 1533-1535
  remisiones, 1529
  tratamiento, 1528-1530
Grelina, 1492
Gris, niño, síndrome, 123, 1181-1182
Griseofulvina, 1235-1236
  cabeza, tiña, 1236, 1690, 1691*c*
  cutáneo, uso, 1690-1691, 1691*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 1236
Grueso, intestino (colon), líquidos, diaria, penetración, contenido, 989, 989*f*
  opioides, 562
GS-X bomba, 65. *Véase también* ATP, liga, pliegue, transportadores, ABCC2.
GSK-773812, 490
GTPasa, intercambio, factores (GEF), 30
Guanabenz, 256-257
  acción, mecanismo, 257
  adversos, efectos, 257, 854-855
  farmacológicos, efectos, 854
  hipertensión, 854-855
  precauciones, 854-855
  terapéuticas, aplicaciones, 855
Guanadina, 1633
Guanadrel, 855-856
  acción, mecanismo, 171-173, 855
  terapéuticas, aplicaciones, 856
Guanetidina, 171-173
Guanfacina, 256
  adversos, efectos, 258, 855
  farmacológicos, efectos, 854
  hipertensión, 256, 854-855
  precauciones, 854-855

supresión, 256
terapéuticas, aplicaciones, 256, 855
Guanililciclasa(s), cGMP, síntesis, 30
receptores, 26-27
Guanina, 1339
Guinea, gusano, 1077
Gull, enfermedad, 1512. *Véase también* Hipotiroidismo.
GYNE-LOTRIMIN (clotrimazol), 1238
Gyromitra, 189

HABITROL (nicotina), 232
Haemonchus contortus, 1079, 1085-1086
Haemophilus, ducreyi, infecciones, quinolonas, 1121
infección, cefalosporinas, 1150
farmacorresistente, 1096, 1098
influenzae, infección, amoxicilina, 1139-1140
ampicilina, 1139-1140
aztreonam, 1150
cefalosporinas, 1150
cloranfenicol, 1180
fluoroquinolonas, 1122
glucocorticoides, 1609
rifampicina, 1209
trimetoprim-sulfametoxazol, 1104
Hageman, factor, 645
Halcinónido, 1682*c*
HALCION (triazolam), 411*c*
HALDOL (haloperidol), 464*c*
HALFAN (halofantrina), 1042
Haloalquilaminas, 266*c*, 268-270. *Véanse también agentes específicos*.
Halobetasol, propionato, 1682*c*
Halofantrina, 1042
acción, mecanismo, 1034
interacciones, mefloquina, 1040
quinina/quinidina, 1039
paludismo, 1042
químicas, propiedades, 1033*f*, 1042
tóxicos, efectos, 1042
HALOG (halcinónido), 1682*c*
HALOG-E (halcinónido), 1682*c*
Halogenados, inhalación, agentes. *Véanse también agentes específicos*.
moleculares, acciones, 346
Haloperidol, 461. *Véase también* Antipsicótico(s).
adrenérgico, receptor, antagonismo, 273
adversos, efectos, 464*c*
autónomo, sistema, efectos, 474
cardiovasculares, efectos, 474, 477
comportamiento, efectos, 468
decanoato, 462, 464*c*, 477
dosis y presentaciones, 464*c*, 477, 483
etanol, abstención, 600
farmacocinética, 475*c*, 476, 1833*c*
farmacológicas, propiedades, 467
Huntington, enfermedad, 484
interacciones, carbamazepina, 513
litio, 488
metabolismo, 476
niños, 484
parkinsonismo, 530
ponderal, incremento,480
preparados, 477
químicas, propiedades, 464*c*, 466
receptor, acciones, 472*c*, 474, 1002*c*
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
Tourette, síndrome, 484
tóxicos, efectos, 477
vasopresina, secreción, 775, 784
Haloprogin, 1239
Halotano, 354-357
adversos, efectos, 355-357
barbitúricos, 417
cardiovasculares, efectos, 355-356, 355*f*
clínicas, aplicaciones, 355
farmacocinética, 344*c*, 354-355, 354*f*
gastrointestinales, vías, efectos, 356-357
hepatitis, 357
hígado, efectos, 356-357
intoxicación, 626
maligna, hipertermia, 227, 356
musculares, efectos, 356
neuromuscular, bloqueo, acciones, 226-227
potencia, medición, 344*c*
presentaciones, 354
químicas, propiedades, 353*f*, 354
respiratorias, vías, efectos, 356, 356*f*
riñones, efectos, 356
SNC, efectos, 356
HALOTESTIN (fluoximesterona), 1578*f*
HALOTEX (haloprogin), 1239
Hansen, enfermedad. *Véase* Lepra.
Hantavirus, infección, ribavirina, 1266
Haplotipo(s), 96-97, 100
Hardy-Weinberg, equilibrio, 99-100
Harris-Kefauver, enmiendas, Food, Drug and Cosmetic Act (1962), 132
Hashimoto, tiroiditis, 1523
Hashish, 429
H-BIG (hepatitis B, inmunoglobulina, concentrado), 1424*c*
HDL. *Véase* Alta densidad, lipoproteína.
Heart, Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), 1548, 1552
Protection Study (HPS), 941*c*, 942
Heces, agua, contenido, 989
neto, contenido, 989
HECTOROL (doxercalciferol), 1663-1664
Heinz, cuerpos, anemia, sulfasalazina, 1114
Helicobacter pylori, infección, 967, 968
antibióticos, resistencia, 979
bismuto, compuestos, 976, 996
claritromicina, 979, 1185-1186
etanol, 596
metronidazol, 979, 980*c*, 1057-1059
terapéuticas, combinaciones, 1104
tratamiento, 978-980, 980*c*
Helio, 397-398
Helmintiasis, 1073-1090. *Véanse también infecciones y agentes antihelmínticos específicos*.
eliminación, objetivos, 1074
erradicación, intentos, 1073-1074
relativa, incidencia, 1073, 1074*f*
Helmintos, tierra, transmitidos (STH), 1074
Hematócrito, eritropoyetina, terapia, 1437
Hematoencefálica, barrera, 9, 66, 319
antimicrobianos, 1100
opioides, 567
transporte, 43, 54, 66
partición, coeficiente, inhalación, anestésicos, 344*c*, 354
Hematoporfirina, derivado, 1688
Hematopoyesis, 1433
ineficaz, 1456
Hematopoyético(s), agente(s), 1433-1462
crecimiento, factores, 1433-1442, 1435*f*, 1436*c*
Hemicelulosas, 991, 992*c*
Hemicolinio, 150, 151f, 171
acción, mecanismo, 225*f*
Hemo, síntesis, plomo, intoxicación, 1756-1757, 1756*f*
Hemodiálisis, aminoglucósidos, extracción, 1162
intoxicación, 1750
Hemoglobina, 387-388, 388*f*, 389*c*
A_{1C}, 1624
corticosteroides, 1599
diabetes mellitus, 1624
hierro, contenido, 1443, 1443*c*
Hemoglobinemia, quinina, 1039
Hemoglobinopatía, hipoxia, 390
Hemoglobinuria, quinina, 1039
Hemólisis, primaquina, 1041
quinina, 1039
Hemolítica, anemia, andrógenos, terapia, 1580-1581
corticoesteroides, 1610
dimercaprol, 1770
metildopa, 854
primaquina, 1041
sulfonamidas, 1116
neonato, enfermedad, profilaxia, 1423-1424
Hemoperfusión, intoxicación, 1750
Hemopoyetina, 1434
Hemorragia, tiempo, aspirina, 689
Hemorrágica, enfermedad del neonato, 1485-1486
Hemosiderina, 1443
Hemostasia, 1467-1470
definición, 1467
serotonina (5-HT), 302, 302*f*
Hemozoína, 1034
Henle, asa, 738*f*, 739
diuréticos, 749-753
absorción y eliminación, 750*f*, 752, 874-875
acción, mecanismo, 749-751, 751*f*, 763*f*
sitio, 749-751, 763*f*
adversos, efectos, 752-753
congestiva, insuficiencia cardíaca, 753, 765, 874-877
descompensado, paciente, 876
contraindicaciones, 752-753
excretorios, efectos, 744*c*, 751
extrarrenales, efectos, 752
hipertensión, 753, 849-850
intolerancia, 766
medicamentosas, interacciones, 752-753, 850
mineralocorticoides, receptor, antagonistas, 762
pulmonar, edema, 753, 765
químicas, propiedades, 749, 750*c*
renina, secreción, 792*f*, 793
resistencia, 765-766, 876-877

Henle, asa (*cont.*)
riñones, hemodinámicos, efectos, 744*c*, 751-752
sodio, conducto, inhibidores, 759
terapéuticas, aplicaciones, 753
tóxicos, efectos, 752-753
tratamiento, después, sodio, retención, 752
vasculares, efectos, 752
vasopresina, inapropiada, secreción, 784
Henoch-Schönlein, púrpura, penicilinas, 1141
Heparano, sulfato, proteoglucano, 1470
Heparina, 1470-1474
acción, mecanismo, 1471-1472
bioquímicos, aspectos, 1470-1471, 1471*f*
clínicas, aplicaciones, 1472-1473, 1479
embarazo, 1472
farmacocinética, 1472, 1733*c*
farmacológicos, efectos, 1472
fuente, 1471
hemorragia, 1473
hiperglucemiantes, efectos, 1634*c*
molecular, bajo peso, estándar, comparación, 1472
preparados, 1473
producción, 1471
terapéuticas, aplicaciones, 1472
pecho, angina, 841
resistencia, 1473
seriada, vigilancia, 1472-1473
sintéticos, derivados, 1473
sulfato, 1471
tóxicos, aspectos, 1474
trombocitopenia, 1474
Hepática(o), absceso, amibiano, 1050
captación, transportadores, 59-60
lipasa, 937
necrosis, acetaminofén, 694
fenilhidantoína, 510
halotano, 357
origen, encefalopatía, lactulosa, 993
porta, hilio, osmorreceptores, vasopresina, 774-775
Hepáticas, duelas, 1078, 1089
Hepatitis. *Véanse infecciones específicas*.
aguda, pirroles, mayor excreción, 1756*c*
B, adefovir, 1260-1261
emtricitabina, 1292
famciclovir, 1252-1253
inmunoglobulina, concentrado, 1423, 1424*c*
interferones, 1263-1264
lamivudina, 1265
obtención, fase, agentes antivíricos, 1267*c*
C, amantadina, 1258
interferones, 1264
obtención, fase, agentes antivíricos, 1267*c*
ribavirina, 1266
rimantadina, 1258
corticoesteroides, 1609-1610
etanol, 597
etionamida, 1213
halotano, 357
isoniazida, 1207, 1216
nevirapina, 1292
penicilinas, 1143
rifampicina, 1209
tratamiento, 1260-1266
clínica, obtención, fase, 1267*c*
Hepatocelular, carcinoma, anticonceptivos orales, 1565
Hepcidina, 1444-1445
Hepoxilinas, 657
HER2/neu, trastuzumab, 1376, 1378
HERCEPTIN (trastuzumab), 1376-1378
Hereditaria(o), anemia sideroblástica, 1451
raquitismo hipofosfatémico, hipercalciuria (HHRH), 1661
Heridas e incisiones, infecciones, profilaxia, 1105, 1106*c*-1107*c*
Heroína, 564, 565*c*, 567
abstención, 619, 619*c*
farmacológicas, intervenciones, 619-620
adversos, efectos, 567-568
cocaína, consumo ilícito, 618
dependencia, 617-620
desintoxicación, 611
porcentaje y riesgo, 609*c*
historia, 547
metadona, comparación, 618, 618*f*
mortalidad, índice, 618-619
receptores, acción y selectividad, 553
terapéuticas, aplicaciones, 581
tolerancia, 618
Herpes, simple, virus. *Véase* Simple, herpes, virus (HSV).
virus KSHV, receptor, acción y actividad, 38
zoster, oftálmico, 1717*c*, 1718
virus (HZV). *Véase* Varicela-zoster, virus (VZV).
Herpesvirus, réplica, 1245*f*
tratamiento, 1246-1256, 1691. *Véanse también agentes específicos e infecciones*.
Herpético, antivirus, agentes, 1246-1256. *Véanse también agentes específicos*.
Heterocíclicos, compuestos, antipsicóticos, 464*c*-466*c*, 466-467
Heteróloga, receptores, desensibilización, 31*f*, 32
Heterophyes heterophyes, 1078, 1089
Heterorreceptores, 145*c*, 148
HETRAZAN (dietilcarbamazina), 1083
Hexahidrobenzofenantridinas, 471
HEXALEN (altretamina), 1329
Hexametonio, acción, mecanismo, 174, 231
acetilcolínica, acción, 186
estructura, 233, 233*f*
ganglionar, bloqueo, 231, 233-234
Hexocinasa(s), 1617-1618
Hidantoína(s), sulfonamidas, interacción, 116
Hidralazina, 860-861
adversos, efectos, 861, 881
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 881
isosorbide, dinitrato, 877, 881
farmacológicos, efectos, 860-861
hipertensión, 860-862
lúpico, síndrome, 861, 881
metabolismo, 861
terapéuticas, aplicaciones, 861-862
Hídrica(o), equilibrio (balance), corticoesteroides, 1598, 1603
homeostasia, vasopresina, 771, 777-779, 778*f*
intoxicación, vasopresina, receptor V_2, agonistas, 785-787
Hidroclorotiazida. *Véase* Tiazídicos, diuréticos.
absorción y eliminación, 754*c*
adversos, efectos, 849
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 875
farmacocinética, 1833*c*
hipertensión, 847-848
osteoporosis, 1672
químicas, propiedades, 754*c*
Hidrocodona, analgesia, dosis, 580*c*
farmacocinética, 1834*c*
químicas, propiedades, 564, 565*c*
tos, suprimir, 578
Hidrocortisona, 1597*f*, 1601-1603
absorción, 1601
aguda, suprarrenal, insuficiencia, 1605-1606
aminoglutetimida, 1387
crónica, suprarrenal, insuficiencia, 1606-1608
dosis, ajustes, 1606-1607
inflamatoria, enteropatía, 1014
preparados, 1602*c*, 1682*c*
sangre, efectos, 1599
tópicos, preparados, 1682*c*
Hidrófilos, agentes, 990*c*, 993-994
diarrea, 996
estreñimiento, 991-992, 991*c*
Hidroflumetiazida, 754*c*. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
Hidrógeno, peróxido, enfermedades neurodegenerativas, 529
Hidrólisis, fármacos, metabolismo, 72-73, 76*c*, 79
Hidromorfona, analgesia, dosis, 580*c*
farmacocinética, 1834*c*
intrarraquídea, 582*c*
químicas, propiedades, 564, 565*c*
rectal, 582
Hidroperoxieicosatetraenóicos, ácidos (HPETE), 655
Hidroquinona, 1703
Hidroscópicos, agentes, diarrea, 995
3-Hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA), reductasa, inhibidores, 58. *Véase también* Estatina(s).
polimorfismos, 106*c*, 108-109, 109*f*
transportadores, 43, 58
5-Hidroxi-*N*-*N*-dimetil-triptamina, 298*f*, 299
8-Hidroxi(2-*N*,*N*-dipropilamino)-tetralina (8-OH-DPAT), 300*c*, 311
Hidroxiaminotetralinas, 471
Hidroxiandrostendiona, químicas, propiedades, 1543*f*
4-Hidroxiandrostendiona. *Véase* Formestano.
Hidroxianfetamina, 240*c*
oftalmología, uso, 1721*c*
pupilas, efectos, 1713*c*

Hidroxicloroquina, 1032-1035
dermatología, empleo, 1062-1063
toxicidad y vigilancia, 1693, 1728
1α-Hidroxicolecalciferol, 1664, 1664*f*
Hidroxicumarina, 1476*f*
Hidroxideshidroepiandrosterona, 1543*f*
6-Hidroxidopamina, 176
11β-Hidroxiesteroide, deshidrogenasa, 1597, 1597*f*, 1598
5-Hidroxiindolacético, ácido (5-HIAA), 298-299, 298*f*
α-Hidroxilados, productos, 408-409
11β-Hidroxilasa, 1589
17α-Hidroxilasa, 1589
Hidroxiprogesterona, antineoplásica, quimioterapia, 1382
caproato, 1559, 1561
17-Hidroxiprogesterona, 1560
Hidroxiprolina, 1657, 1673
8-Hidroxiquinolonas, 1056
5-Hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), 297-314
acción, sitios, 302-304
agresión, 304
anfetaminas, 258, 305, 450
ansiedad, 304
cardiovascular, aparato, 302
central, nervioso, sistema, 303-304
electrofisiológicos, aspectos, 303-304
cocaína, 620
conductuales, efectos, 304
depresión, 304
distribución, 297
encéfalo, recambio, rapidez, 299
enterocromafínicas, células, 302
excreción, 299
farmacodependencia, 608
fisiológicas, funciones, 297, 299-304
fuentes, 297
GI, aparato, 302-303, 303*c*, 984*f*, 986-987
impulsividad, 304
inactivación, 298*f*
inflamación, 672
litio, 485-486
metabolismo, 297-299, 298*f*
neurotransmisor, 297, 303, 324*c*, 327, 333-334
plaquetas, 302, 302*f*
químicas, propiedades, 297, 298*f*
recaptación, inhibidores. *Véase* Selectivo(s), inhibidores, recaptación de serotonina.
receptor(es), 297, 299-302, 324*c*, 333-334
agonista(s), 300*c*, 305-311, 324*c*, 334. *Véanse también agentes específicos*.
ansiedad, 455
cornezuelo/alcaloides, 308-311, 309*c*, 310
abortifaciente, efecto, 308-309
farmacológicas, acciones, 308, 309*c*
diversidad, 305
lisérgico, ácido, dietilamida, 311
migraña, 305-310
primarias, acciones, 306*c*
terapéuticas, aplicaciones, 306*c*
triptanos, 306-308, 307*f*
alcoholismo, 601
antagonista(s), 300*c*, 312-314, 324*c*, 334. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 312
atípicos, antipsicóticos, 313
depresión, 1155
dopamínico, receptor, antagonistas, psicosis, 490-491
gastrointestinales, vías, trastornos, 312
náuseas/vómitos, 312, 334, 343, 561, 1001-1003, 1002*c*
negativa, intrínseca, actividad, 312
químicas, propiedades, 312
antidepresores, 455
antipsicóticos, 462-467, 472*c*, 473, 491
D, 299, 301
fisiológicos, efectos, 303*c*
funciones, 300*c*
génica, estructura, 300*c*
5-HT_1, 299-301, 300*c*, 334, 441, 443
5-HT_{1A}, 299-301, 300*c*, 334
5-HT_{1B}, 299, 300*c*, 301, 334
5-HT_{1D}, 299, 300*c*, 301, 334
5-HT_{1E}, 300*c*, 334
5-HT_{1F}, 300*c*, 334
5-HT_2, 299, 300*c*, 301, 301*f*, 334, 472*c*
5-HT_{2A}, 300*c*, 301, 334
5-HT_{2B}, 300*c*, 301, 334
5-HT_{2C}, 300*c*, 301, 334
5-HT_3, 299, 300*c*, 334
5-HT_4, 299, 300*c*, 301, 334
5-HT_5, 334
5-HT_{5A}, 300*c*, 302
5-HT_{5B}, 300*c*, 302
5-HT_6, 300*c*, 301-302, 334
5-HT_7, 300*c*, 301-302, 334
5-HT_{2A}, 441-443, 473
5-HT_{2C}, 441
5-HT_{1D}, 441
M, 299, 301
múltiple, 299
polimorfismos, 106*c*, 108, 109*f*
psicodélicos, agentes, 624
señales, transducción, 300*c*
SSRI, 441-443
subtipos, 297, 299-302, 300*c*, 334
tricíclicos, antidepresores, 441
receptor-efector, acoplamiento, 324*c*
síntesis, 297-298, 298*f*
sueño y despertar, ciclo, 304
tejidos, cantidad, manipulación farmacológica, 305
transportador(es), 41, 65-66, 298
antidepresoras, potencias, 438*c*
bloqueadores, 324*c*
polimorfismos, 106*c*
5-Hidroxitriptofol, 298-299, 298*f*
Hidroxiurea, 1364-1365
didanosina, interacción, 1286
farmacocinética, 1834*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1365
Hidroxizina, 640-641
acción, duración, 638*c*
adversos, efectos, 642
ansiedad, 454
dermatología, empleo, 1689
dosis, 638*c*
farmacocinética, 1834*c*-1835*c*
morfina, interacción, 568
náuseas/vómitos, 1004
pamoato, 638*c*
preparados, 638*c*
receptores, especificidad, 1002*c*
teratogenia, 639
Hidroxocobalamina, 1454, 1454*f*
suplementación, 1457
Hierro, 1442-1450
absorción, 1444-1445, 1445*c*
intensifican, agentes, 1448
alimentos, disponibilidad, 1445-1446
almacenamiento, 1443, 1443*c*, 1444
corporal, contenido, 1443, 1443*c*
deficiencia, 1442, 1446-1451
causas, 10, 1446
desarrollo, naciones, 1446
diagnóstico, 1446-1447
edad, corta, lactantes y niños, 1446
prevalencia, 1446
seriados, cambios, 1446, 1447*f*
tratamiento, 1447-1451
complican, enfermedades, 1447
generales, terapéuticos, principios, 1447-1448
oral, 1448-1449, 1448*c*
parenteral, 1449-1450
toxicidad/intoxicación, 1449
dextrano. *Véanse* Férrico, dextrano; INFED.
diario, ingreso, 1445*c*
entorno, 1443
esencial, 1443, 1443*c*
excreción, 1444
menstruación, 1444-1446
metabolismo, 1443-1445, 1444*f*
necesarios, factores, 1445-1446
embarazo, 1444, 1444*c*
regulador, elemento (IRE), 1443
reguladora, proteína (RIP), 1443
terapia, 1442-1451
anquilostomosis, 1075
eritropoyetina, base, 1437
intestinos, inflamatoria, enfermedad, 1018
tetraciclina, interacción, 121
tóxicos, efectos, 1768
tratamiento, 1448-1449, 1772
Hierro-sacarosa, 1450
Hifemia, 1728
Hígado, ACE, inhibidores, 809
acetaminofén, 694-695
antimicrobianos, 110-1101
antipsicóticos, 481
arsénico, 1765
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
barbitúricos, 417
desflurano, 359
eliminación, 13-14
ancianos, 124
deficiencia, 120-121
neonatos y niños, 123
estatinas, 951
etanol, 593, 597

Hígado, ACE, inhibidores (*cont.*)
fármacos, eliminación, 13-14
ancianos, 124
deficiencia, 124
neonatos y niños, 123
metabolismo, 74
fenilhidantoína, 510
halotano, 356-357
heparina, 1474
isoflurano, 358
isoniazida, 1207, 1216
mercaptopurina, 1348
metabólicos, trastornos, barbitúricos, 419
metildopa, 854
metotrexato, 1338
niacina, 956-957
pirazinamida, 1211
salicilatos, 689
tetraciclinas, 1178
tiazolidinedionas, 1640
tiroidea, hormona, metabolismo, 1517
transportadores, 43, 44*f*, 48, 48*f*, 58, 59*f*
captación, 59-60
medicamentosas, interacciones, 59
valproico, ácido, 515
Himalaya, oso, ácidos biliares, 1005-1007
Hiosciamina, irritable, colon, síndrome, 999
Hioscina. *Véase* Escopolamina.
Hiperaldosteronismo, 1598
primario, espironolactona, 762
secundario, espironolactona, 762
Hiperalgesia, 681
Hiperamonemia, valproico, ácido, 515
Hiperazoemia, aciclovir, 1249
adefovir, 1261
anfotericina B, 1228-1229
Hiperbárico, helio, 397-398
oxígeno, 387, 393
Hipercalcemia, 1659-1660
bisfosfonatos, 1663, 1668
calcitonina, 1656, 1663, 1666
cáncer, 1659-1660, 1663
tiazídicos, diuréticos, 756
tratamiento, 1662-1663
vitamina D, exceso, 1660
Hipercaliemia, ACE, inhibidores, 809, 859, 879
angiotensina II, receptor, antagonistas, 814, 860
digoxina, 889
heparina, 1474
mineralocorticoide, receptor, antagonistas, 762, 850
sodio, conducto, inhibidores, 759, 850
succinilcolina, inducida, 225-226
Hipercarbia, 394-395
Hipercolesterolemia. *Véase* Hiperlipidemia.
Hiperemia, niacina, 683-684, 956
vancomicina, 632, 1196
Hipereosinofílico, síndrome (HES), imatinib, 1368
Hiperforina, 90
Hiperfosfatemia, 1661
Hiperglucemia, adrenérgico β_2, receptor, agonistas, 254
diabetes mellitus, 1619-1625
duradera, efectos, 1623-1624
fenilhidantoína, 510
Henle, asa, acción, diuréticos, 753
indinavir, 1303
noradrenalina, 248
salicilatos, 689
tiazídicos, diuréticos, 756
tóxicos, efectos, 1624
Hiperglucémicos, agentes, 1634, 1634*c*, 1636-1641
Hipérico, CYP, inducción, 77, 90, 121
medicamentosas, interacciones, 450
Hiperinmunitaria, globulina, 1423-1424
Hiperinsulinemia, quinina/quinidina, 1039
Hiperlipidemia, 933-960
antipsicóticos, 480
biliares, ácidos, secuestrantes, 953-955
causas, 934
coronaria, cardiopatía, 933, 940-948
epidemiológicos, estudios, 940
estatinas, 948-953
ezetimibe, 959-960
fíbrico, ácido, derivados, 957-959
Framinghan, riesgo, puntuación, 943-944, 944*c*
lípido, niveles, 943, 943*c*, 944*c*
niacina, 955-957
placa, pared arterial y estabilidad, aspectos biológicos, 944-945
secundarias, causas, 944, 945*c*
tiroidea, hormona, 1522
trastornos, 933
tratamiento, enfermo, indicaciones y criterios, 945-946
excesivo, resultados, 945-946
humanos, estudios, 940-943, 941*c*
NCEP, directrices, 942*c*, 943-944
progresos, proyectados, resultados, 946, 946*f*
Hiperlipoproteinemia, derivados del ácido fíbrico, 957-958
Hiperparatiroidismo, 1659
cinacalcet, 1669-1670
Hiperpigmentación, arsénico, 1765
tratamiento, 1703
Hiperpolarización, activación, nucleótidos cíclicos, iones regulados, conductos (HCN), 321-322
Hiperprolactinemia, 1499-1500
Hiperprostaglandina E, síndrome, 665
Hiperqueratóticos, trastornos, tratamiento, 1702
Hipersensibilidad, reacciones, 1743. *Véanse también agentes específicos.*
adrenalina, 248, 263, 640-641
autacoides, 631-632
histamina, 631-632, 637
histamínicos, receptores H_1, antagonistas, 637, 640-641
inmediato, 1743
mediador, liberación, regulación, 632
tardía, 1743
tipos I-IV, 1743
Hipertensión, 845-866
ACE, inhibidores, 801, 804-805, 846*c*, 858-859
adrenérgico(s), α y β, receptor, antagonistas, combinación, 852
α_1, receptor, antagonistas, 851-852
α_2, receptor, antagonistas, 256-258, 262, 854-855
β, receptor, antagonistas, 275-277, 850-851
angiotensina, receptores, 795
angiotensina II, receptor, antagonistas, 813-814, 859-860, 880
antipsicóticos, 480
biorretroalimentación, 865
calcio, conductos, antagonistas, 805, 846*c*, 857-858
ciclosporina, 1412
cininas, 647
clonidina, 854-855
corticoesteroides, 1598-1599, 1603
COX-2, inhibidores, 704-705
cuadros, 845
definición, 824*c*, 845
diuréticos, 846*c*, 847-850
Henle, asa, acción, 753, 849-850
tiazídicos, 756-757, 847-849
administración, régimen, 848-849
adversos, efectos, precauciones, 849
doxazosina, 271, 851-852
efedrina, 259
eicosanoides, 664
embarazo, hidralazina, 860-861
metildopa, 853-854
eritropoyetina, administración, 1437-1438
etanol, 595, 865
físico, ejercicio, 865
ganglionar, bloqueo, agentes, 234
general, anestesia, 343
glucocorticoides, inducido, 1599
guanabenz, 854-855
guanadrel, 855-856
guanfacina, 854-855
hipolipemiantes, administración, 945
hipoxia, 391-392
individuales, pacientes, terapia, selección, 865-866
isoflurano, 357
ketanserina, 312
metildopa, 852-854
mineralocorticoide, receptor, antagonistas, 762, 850
no farmacológica, terapia, 865
noradrenalina, 249
orales, anticonceptivos, 1565
patológicos, cambios, 845
ponderal, pérdida, 865
porta, vasopresina, receptor V_1, agonistas, 785
potasio, administración, 865
prazosina, 270, 851-852
prevalencia, 845
propranolol, 279, 850-851
pulmonar. *Véase* Pulmonar(es), hipertensión.
relajación, terapia, 866
renina-angiotensina, sistema, 789
reserpina, 856-857
simpaticolíticos, agentes, 846*c*, 850-857
sodio, conductos, inhibidores, 759, 850
restricción, 865

tratamiento, 845-866. *Véanse también agentes específicos*; Antihipertensor(es), agente(s).
genética, variación, 846-847
principios, 824-825
vasodilatadores, 846*c*, 860-864
vasopresina, 775, 775*f*
vida, calidad, aspectos, 801, 865
inmediata, amenaza, 845
Hipertermia, antipsicóticos, 473-474
maligna, 227-228
halotano, 227, 356
neuromuscular, bloqueo, agentes, 227
Hipertiroidismo, 1511-1512, 1522-1523
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 291
amiodarona, inducida, 921, 1527
cardiovasculares, efectos, 1521-1522
complementaria, terapia, 1530
embarazo, 1530
hipercalcemia, 1660
insulina, resistencia, 1522
iónicos, inhibidores, 1526, 1530-1531
preoperatoria, preparación, 1530
radiactivo, yodo, 1529-1530, 1533-1535
signos y síntomas, 1522-1523
subclínica, 1522
tratamiento, 1526-1535
acción, mecanismo, 1527-1528
adversos, efectos, 1528-1529
agente, selección, 1529-1530
hipotiroidismo, 1523, 1529
remisiones, 1529
respuesta, 1529
yodo/yoduro, 1526, 1526*c*, 1531-1533
Hipertónica, salina, solución, oftalmología, aplicación, 1735
Hipertricosis, minoxidilo, 836
Hipertrigliceridemia, 933-934
biliares, ácidos, secuestrantes, 954
estatinas, 948-949
fíbrico, ácido, derivados, 958-959
niacina, 955-956
tratamiento, 946-947
Hipertrófica(o), miocardiopatía, verapamilo, 838
remodelado, cardíaca, insuficiencia, 872
Hiperuricemia, alopurinol, 708-709
ciclosporina, 1412
mercaptopurina, 1348
rasburicasa, 710
tratamiento, 707-709
Hiperventilación, salicilatos, 690, 692
Hipervitaminosis D, 1661, 1666
Hipnosis, 401
Hipnótico(s), 401-425. *Véanse también agentes específicos*.
abuso y dependencia, 614-615
adversos, efectos, 424
ancianos, 424
antipsicóticos, interacción, 481
barbitúricos, 414-420
benzodiazepinas, 402-412
agonistas, nuevos, 412-414
diversos, 420-422
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641
ideal o perfecto, 409-410, 422-423
insomnio, 422-425
sin receta, obtención, 422
SNC, generales, efectos (inespecíficos), 336
selectiva, modificación, 336-337
Hipoacusia, aminoglucósidos, 1160-1163
cisplatino, 1334
eflornitina, 1055
Henle, asa, acción, diuréticos, 753
salicilatos, 691
vancomicina, 1196
Hipoalbuminemia, fármacos, unión, 121
Hipobetalipoproteinemia, 946
Hipocalcemia, 1660
foscarnet, 1253
Henle, asa, acción, diuréticos, 752-753
signos y síntomas, 1660
tiazídicos, diuréticos, 756
tratamiento, 1663
Hipocaliemia, diuréticos, 752, 756, 849, 877
itraconazol, 1232
Hipocámpica, formación, 318
Alzheimer, enfermedad, 318, 527
general, anestesia, 345
Hipocarbia, 394-395
Hipocolesterolemiantes, 933, 940-960. *Véanse también agentes específicos*.
biliares, ácidos, secuestrantes, 953-955
calculados, avances y resultados, 946, 946*f*
clínicas, investigaciones, 940-943, 941*c*
estatinas, 948-953
exceso, resultados, 945-946
ezetimibe, 959-960
fíbrico, ácido, derivados, 957-959
HDL, bajos, niveles, LDL, normales, 947-948, 947*c*
NCEP, directrices, 942*c*, 943-944
niacina, 955-957
pacientes, indicaciones y criterios, 945-946
Hipocrómicas, anemias, tratamiento, 1442-1452
Hipofisaria(s), adenililciclasa, activa, péptido (PACAP), 141, 984
prolactina, 1499
hormona(s), 1489-1510, 1490*c*. *Véanse también hormonas específicas*.
adenohipófisis, 1489-1490
neurohipófisis, 1489-1490
Hipófisis (glándula pituitaria), 1489-1490, 1491*f*
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
Hipofosfatemia, raquitismo, 1661
vitamina D, terapia, 1666
Hipoglucemia, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 276-277, 288
ancianos, 1636
etanol, 1632
farmacoinducida, 1633, 1633*c*
fisiológicas, respuestas, 1631-1632
glucagon, 1642-1643
insulinoterapia, 1624-1632
pentamidina, 1066
quinina/quinidina, 1038-1039
Hipoglucemiantes, agentes, 1633*c*, 1634, 1636-1641
orales, 1634, 1636-1641
sulfonamidas, interacción, 1116
Hipogonadismo, hipogonadotrópico, diagnóstico, GnRH, 1504
gonadotropas, hormonas, 1505
mujer, andrógeno, terapia, 1580-1581
varón, andrógeno, administración, 1580
Hipolipemiantes, fármacos, 933, 940-960. *Véanse también agentes específicos*.
biliares, ácidos, secuestrantes, 953-955
estatinas, 948-953
ezetimibe, 959-960
fíbrico, ácido, derivados, 957-959
HDL bajos y LDL "normales", niveles, 947-948, 947*c*
humanos, estudios, 940-943, 941*c*
NCEP, directrices, 942*c*, 943-944
niacina, 955-957
paciente, indicaciones y criterios, 945-946
progresos, proyectados, resultados, 946, 946*f*
Hipomagnesemia, Henle, asa, acción, diuréticos, 752
tiazídicos, diuréticos, 756
Hipomanía, 430
antidepresivos, cambios, 448
Hiponatremia, Henle, asa, acción, diuréticos, 752
tiazídicos, diuréticos, 756
Hipoparatiroidismo, 1660
tratamiento, 1663, 1665-1666
vitamina D, terapia, 1665-1666
Hipoplásica, anemia, cloranfenicol, 1181
Hipoprotrombinemia, 1486
Hipotalámicas, liberadoras, hormonas, 1489
Hipotalámico, GnRH, generador de pulsos, 1545
Hipotalámico-hipofisario-gonadal, eje, 1501, 1501*f*
Hipotálamo, 318
ACTH, regulación, 1587-1588
antipsicóticos, 473-474
autónomo, sistema, regulación, 138
menstrual, regulación, 1544-1546, 1544*f*
opioides, 559
Hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA), eje, 1591-1592, 1591*f*
integridad, pruebas, 1592-1593
opioides, 562-563, 618
Hipotálamo-neurohipófisis, sistema, 772-773
Hipotensión, ACE, inhibidores, 808
adrenérgico, α_1, receptor, agonistas, 254
antagonistas, 852
α_2, receptor, agonistas, 854
angiotensinógeno II, receptor, antagonistas, 814, 860
antidepresores, 433*c*-437*c*, 447, 449
antipsicóticos, 463*c*-466*c*, 477, 481, 483
barbitúricos, 349
benzodiazepinas,407
calcio, conducto, antagonistas, 914
COMT, inhibidores, 536-537
dexmedetomidina, 361
dopamínico, receptor, agonistas, 535-536

Hipotensión, ACE, inhibidores (*cont.*)
eicosanoides, 664
fenoxibenzamina, 268
fentolamina, 268-269
general, anestesia, 342
guanadrel, 856
halogenados, productos, inhalación, anestesia, 355-359, 355*f*
leucotrienos, 660
naloxona, 577
opioides, 561, 567
orgánicos, nitratos, 826, 829
fosfodiesterasa 5, inhibidores, interacción, 829-830
prazosina, 269-270
procainamida, 926-927
propofol, 350
prostaglandinas, 658-660
quinina, 1038-1039
raquianestesia, 382
simpaticomiméticos, agentes, 261
sódico, nitroprusiato, 884
terapéutica, ganglionar, bloqueo, agentes, 234
tiazídicos, diuréticos, 756
vasopresina, 775, 775*f*, 779
Hipotensivo, choque, 261
Hipotermia, antipsicóticos, 473-474
general, anestesia, 342-343
peligro, etanol, 596
Hipotiroidismo, 1511, 1523
amiodarona, inducido, 921, 1527, 1532*c*
bociógeno, 1523
cardiovasculares, efectos, 1521-1522
central, 1523
congénito, 1523, 1525
busca, cribado, 1511
embarazo, 1524-1525
hipertiroidismo, tratamiento, 1523, 1529
insulina, metabolismo, 1522
metabólicos, efectos, 1522
mixedémico, coma, 1525
psíquico, retardo, 1511, 1521, 1525
tipos, 1523-1524
tratamiento, 1511, 1524-1525
preparados, diversos, respuestas comparativas, 1525
yodo, inducido, 1531, 1532*c*
Hipotonicidad, plasmática, vasopresina, secreción inapropiada, 784
Hipoventilación, hipercarbia, 395
hipoxemia, 388
Hipovolemia, vasopresina, 779, 784-785
Hipovolémico, choque, 869-870
opioides, 561
Hipoxantina y guanina, fosforribosiltransferasa (HGPRT), 87, 1015*f*, 1016
Hipoxemia, 388
oxigenoterapia, 393
pulmonares, mecanismos, 388-390
Hipoxia, 388-391
efectos, 390-391
hiperbárico, oxígeno, 393
inducible, factor, 1435
HIF-1α, 88, 390, 1435
HIF-1*β*, 1435
no pulmonares, causas, 390
oxigenoterapia, 393
Hipóxica(o), impulso, 391
pulmonar, hipertensión, 390-391
HIPREX (ácido hipúrico), 1122
Hipúrico, ácido, vías urinarias, infecciones, 1122
Hirsutismo, anticonceptivas, hormonas, 1566
ciproterona, acetato, 1582
espironolactona, 1582
fenilhidantoína, 510
finasterida, 1583
flutamida, 1582
metirapona, 1611
Hirudina, pecho, angina, 841
Histamina, 629-636
alérgicas, respuestas, 631-632
capilar, permeabilidad, 635
cardiovasculares, efectos, 635
clínicas, aplicaciones, 636
distribución, 630
endógena, funciones, 631-633
liberación, 631-633
barbitúricos, 350
fármacos, péptidos, venenos, otros agentes, 632
histamínicos, receptores, 634-635
metabolismo, 632
neuromuscular, bloqueo, agentes, 226
opioides, 561-562, 567
propofol, 351
signos y síntomas, 632
exocrinos, efectos, 636
farmacológicos, efectos, 633-636
gástrico, ácido, secreción, 632-634, 967-968, 968*f*
inflamatoria, respuesta, 672
ingestión, tóxicos, efectos, 635
lisa, fibra, músculo, 637
metabolismo, 630-631, 631*f*
N-metiltransferasa (HNMT), 87, 631
neurotransmisor, 324*c*, 334, 633
periféricos, nervios, terminaciones, 636
químicas, propiedades, 629, 630*f*, 971, 972*f*
recambio, rapidez, 631
SNC, efectos, 633
transportador, bloqueador, 324*c*
triple, respuesta, 635-637
vasodilatación, 635
vasos, grandes, vasoconstricción, 635
Histamínico(s), choque, 636
receptor(es), 324*c*, 334, 629, 630*c*
acción, mecanismo, 633-634
agonistas, 324*c*. *Véanse también agentes específicos.*
H_1, 630*c*
inversa, 633-634
químicas, propiedades, 630*f*
H_2, 630*c*
químicas, propiedades, 630*f*
H_3, 629, 630*c*, 633-634
inversa, 634, 641-642
químicas, propiedades, 630*f*
H_4, 630*c*, 633
inversa, 38
químicas, propiedades, 630*f*
antagonistas, 324*c*. *Véanse también agentes específicos.*
H_1, 629, 630*c*, 633-634, 636-642
absorción, distribución y excreción, 637-639, 642
acción, duración, 638*c*
mecanismo, 629
adversos, efectos, 639, 642
aguda, intoxicación, 639
alérgicas, enfermedades, 637, 640-641, 731
ansiedad, 641
anticolinérgicos, efectos, 637
antiinflamatorias, propiedades, 640
capilar, permeabilidad, 637
cinetosis, 637, 641, 1003-1004
común, resfriado, 641
disponibles, agentes, 640
dosis, 638*c*
estructura-actividad, relación, 636
exocrinos, efectos, 637
farmacológicas, propiedades, 636-640
generación, primera, 629, 637-639, 638*c*, 642
segunda, 629, 637, 638*c*, 639
tercera, 629
hipersensibilidad, 639
interacciones, 642
antipsicóticos, 481
morfina, 568
lisa, fibra, músculo, 637
local, anestésico, efecto, 637
náuseas/vómitos, 1002*c*, 1003-1004
neuromuscular, bloqueador, efectos tóxicos, 227-228
niños, 124, 639
no sedantes, 629, 636-637
oftalmología, aplicación, 1725
opioides, analgesia, 581
penicilina, hipersensibilidad, 1143
piel, enfermedades, 1689
preparados, 638*c*
químicas, propiedades, 634*f*, 636
resaca, 637
sedación, 639
sedantes-hipnóticos, 641
SNC, efectos, 637
terapéuticas, aplicaciones, 640-641
teratogenia, 639, 642
vértigo, 641
H_2, 630*c*, 634, 643, 971-973
acción, mecanismo, 968*f*, 971
acidopéptica, enfermedad, 968*f*, 969, 971-973
adversos, efectos, 972
dermatología, aplicaciones, 1689
descubrimiento, 629
embarazo, 972, 978
estómago, ácido, secreción, 633-634, 971-973
etanol, inducida, gastritis, 596

farmacocinética, 972
farmacológicas, propiedades, 971
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 972, 976-978, 976*f*-977*f*, 977*c*
hiperglucémicos, efectos, 1634*c*
intravenosas, dosis, 971, 972*c*
medicamentosas, interacciones, 121, 972
muscarínico, receptor, antagonistas, comparación, 197
nocturna, dosis, 971, 978
presentaciones, 971
protones, bomba, inhibidores, comparación, 976*f*
químicas, propiedades, 971, 972*f*
rebote, 973
terapéuticas, aplicaciones, 972
tolerancia, 973
ulceropéptica, enfermedad, 978-980, 979*c*-980*c*
H_3, 630*c*, 633-634, 641-643
descubrimiento, 629
farmacológicas, acciones, 641-642
ligandos, 641-642
H_4, 630*c*, 634, 643
descubrimiento, 629
efector, acoplamiento, 324*c*, 633-634
farmacológica, definición, 633-634
H_1, 334, 629, 633-634, 642
antidepresores, 440*c*, 443
antipsicóticos, 462-466, 470, 472*c*, 474
características, 629, 630*c*
central, nervioso, sistema, 633
distribución, 630*c*
náuseas/vómitos, 1000-1001, 1001*f*-1002*c*
proteína G, acoplamiento, 630*c*, 633
H_2, 334, 629, 633-634, 643
características, 629, 630*c*
distribución, 630*c*, 634
estómago, ácido, secreción, 967-968, 968*f*
histamina, liberación, 634
proteína G, acoplamiento, 630*c*, 633
H_3, 334, 629, 633-634, 641-643
características, 629-630, 630*c*, 641
distribución, 630*c*, 634, 641
heterogeneidad, 633
histamina, liberación, 634-635
isoformas, 641
proteína G, acoplamiento, 630*c*, 641
H_4, 334, 629, 633-634, 642-643
características, 620-630, 630*c*, 642
distribución, 630*c*, 642
histamina, liberación, 634
ligandos, 642
proteína G, acoplamiento, 630*c*
Histerectomía, antibióticos, profilaxia, 1107*c*
HISTERONE (testosterona), 1578*f*
Hístico, factor (TF), 1469
Histidina, metabolismo, 1458
L-Histidina, carboxilasa, 630-631, 631*f*
HISTOACRYL (adhesivo hístico de cianoacrilato), 1726
Histona, acetilación, estrógeno, receptores, 1549, 1550*f*
progesterona, receptores, 1560-1562
desacetilación, teofilina, 728
metiltransferasa (HMT), receptores estrogénicos, interacción, 1549
Histoplasma capsulatum. *Véase* Histoplasmosis.
Histoplasmosis, anfotericina B, 1228
fluconazol, 1233
itraconazol, 1231
tratamiento, 1226*c*
Histrelina, 1502*c*
HIVID (salcitabina), 1276*c*
Hodgkin, enfermedad, bleomicina, 1362
dacarbazina, 1331
glucocorticoides, 1381
mecloretamina, 1327
procarbazina, 1331-1332
vinblastina, 1351
vincristina, 1351-1352
HOE-140, 644*c*, 647, 649
Holo-trans-ácido retinoico. *Véase* Tretinoína.
Homatropina, 189
bromhidrato, 198
estructura, 191*f*
metilbromuro, 190, 197
oftalmología, uso, 1720*c*, 1724
uveítis, 1724
Homocisteína, fólico, ácido, 1458, 1460
vitamina B_{12}, 1453-1454
Homóloga, desensibilización, receptores, 31*f*, 32
Horizontal, génica, transferencia, fármacos, resistencia, 1097
Hormona(s), antidiurética, secreción inapropiada, síndrome (SIADH), 784
ciclofosfamida, 775, 1327
vincristina, 775, 784, 1351-1352
antineoplásica, quimioterapia, 1318*c*, 1481-1490
antipsicóticos, 473-474
eicosanoides, 663
hipofisarias, 1489-1510
litio, 486
opioide(s), 559
receptor, antagonistas, 577
receptores, 29
restitución, terapia (HRT), 1554. *Véanse también hormonas específicas*.
osteoporosis, 1672
tiroideas, 1511-1526
vasopresina, 775
Hormonal(es), anticonceptivo(s), 1564-1568
adversos, efectos, 1565-1567
anticonceptivos, beneficios adicionales a la anticoncepción, 1568
bajas, dosis, segunda generación, 1563
cáncer, 1565-1566
cardiovasculares, efectos, 1566
coito o emergencia, posterior, 1564
acción, mecanismo, 1565
adversos, efectos, 1567
combinación, 1564
acción, mecanismo, 1565
adversos, efectos, 1565-1566
contraindicaciones, 1567
estrógeno, 1551-1553, 1564-1567
farmacogenética, 106*c*
generación, tercera, 1563
historia, 1563
interacciones, angiotensinógeno, 793
anticonvulsivos, fármacos, 509, 520, 523
benzodiazepinas, 409
citocromo P450, enzima, inductores, 90, 121
hipérico, 90
metilxantinas, 729
menstrual, regularidad, 1567
metabólicos y endocrino, efectos, 1566
monofásicos, bifásicos y trifásicos, 1563-1564
preparados, 1563-1564, 1567
progestágenos, 1561, 1563-1567
selección, 1568
solamente, progestágenos, 1564
acción, mecanismo, 1565
adversos, efectos, 1567
contraindicaciones, 1567
supresión, goteo, 1566
tipos, 1563-1564
HORTAZ (ceftazidima), 1145*c*
Horton, síndrome, metisergida, 313
Huérfanos, receptores, 89
Hueso(s), axiles, 1658
cadmio, 1767
crecimiento, hormona, 1493
eicosanoides, 663
estrógeno, 1547-1548, 1553-1555, 1662, 1671-1672
fisiológicos, aspectos, 1657-1659
glucocorticoides, 722
homeostasia y metabolismo, 1647-1657
afectan, agentes, 1662-1675. *Véanse también agentes específicos*.
calcio, 1647-1649
calcitonina, 1656-1657
fluoruro, 1673-1674
paratiroidea, hormona, 1649-1552
trastornos, 1659-1675
vitamina D, 1652-1656
medicamentos, reservorio, 9-10
metástasis, zoledrónico, ácido, 1374
minerales, densidad (BMD), 1658
osteoporosis, tratamiento, 1670-1673, 1671*f*
teriparatida, 1669
modelado, 1658
plomo, depósito, 1754
raloxifeno, 1556
remodelado, 1658-1659, 1658*f*
testosterona, deficiencia, 1577-1578
tetraciclinas, 1178
trabecular, 1658
Huésped, injerto contra (reacción inversa), glucocorticoides, 1408
sargramostim, 1439

HUMALOG (lispro), 1624
Humana, coriónica, gonadotropina (hCG), 1489, 1490*c*, 1501-1507
bioingeniería, obtenida, 1505
criptorquidia, 1507
embarazo, 1547
diagnóstico, 1505
fisiológicos, efecto, 1503
Leydig, células, función, 1505
molecular y celular, acción, bases, 1501-1502
ovulación, inducir, 1506
síntesis, 1501
terapéuticas, aplicaciones, 1505-1507
testosterona, secreción, 1505-1506, 1573
varón, esterilidad, 1507
éter-a-go-go, gen vinculado (*HERG*), 900-901
inmunodeficiencia, virus (VIH), infección, 1273-1309
abacavir, 1289-1290
amprenavir, 1305-1306
anemia, eritropoyetina, terapia, 1438
antifímica, profilaxia, 1216
antimicrobiana, profilaxia, 1105
terapia, 1101
antimicrobianos, tóxicos, efectos, 1102
antirretrovíricos, terapia, 1273, 1280-1309. *Véanse también agentes específicos*.
acceso, programa, 1276
actuales, terapéuticas, directrices, 1309
combinación/sinergia, 1277-1279, 1278*c*
contraindicados, regímenes, 1278*c*
Estados Unidos, aprobados, agentes, 1276*c*
historia, 1275-1276
humanos, estudio, fase, agentes nuevos, 1309*c*
ineficaces, regímenes, 1279
inicio, 1276-1277, 1278*c*-1279*c*
metabólico, síndrome, 1279-1280
paciente, características, 1278*c*
preferidos y alternativos, regímenes, 1278*c*
principios, 1276-1280
resistencia, 1277
tratamiento, estructuradas, interrupciones, 1277
atazanavir, 1307-1308
clínica, enfermedad, surge, mediana hasta, 1275
CMV, infección, 1254-1255
consunción, megestrol, acetato, 1561
testosterona, 1581
criptococosis, 1230
criptosporidiosis, 1051
Cyclospora cayetanensis, 1053
delavirdina, 1294-1295
didanosina, 1285-1286
efavirenz, 1295-1296
emtricitabina, 1291-1292
enfuvirtida, 1308-1309
entrada, inhibidores, 1276*c*, 1308-1309, 1309*c*
epidemiológicos, aspectos, 1273
estavudina, 1286-1287
estructura, 1273-1274, 1274*f*
etanol, 600
fosamprenavir, 1305-1306
HAART, 1051
hipercaliemia, 759
indinavir, 1302-1303
inmunitaria, respuesta, 1405
Isospora belli, 1053
lamivudina, 1288-1289
largo plazo, no progresores, 1275
leishmaniosis, 1052
lopinavir, 1306-1307
micobacterias, infecciones, macrólidos, 1185-1186
Mycobacterium avium, complejo, 1185-1186, 1216-1217
nelfinavir, 1303-1305
neutropenia, tratamiento, 1440
nevirapina, 1292
no nucleósido, transcriptasa inversa, inhibidores, 1276*c*, 1292-1296
nucleósido/nucleótido, transcriptasa inversa, inhibidores, 1276*c*, 1280-1292
número (carga), 1275
patogenia, 1273-1275
Pneumocystis, infección, pentamidina, 1065-1066
proteasa, inhibidores, 1296-1308
ritonavir, 1301-1302
saquinavir, 1301
simple, herpes, virus, 1249
sulfonamidas, hipersensibilidad, 1116
suramina, empleo, 1069
tenofovir, 1290-1291
toxoplasmosis, 1051
trimetoprim-sulfametoxazol, hipersensibilidad, 1119
tuberculosis, 1215
vacunas, 1309*c*
VIH-1, VIH-2, 1273
vírica, acción, 1275
vital, ciclo, 1274-1275, 1274*f*
zalcitabina, 1287-12877
zidovudina, 1283-1285
proinsulina (HPI), 1627
Humano(s), leucocitarios, antígenos (HLA), diabetes mellitus, 1621
polimorfismos, 106*c*, 110
solubles, 1421
megacariocitos, crecimiento y desarrollo, factor (rHuMGDF), 1442
papiloma, virus (HPV), antivíricos, agentes, 1691
imiquimod, 1267, 1696
interferones, 1264
HUMATIN (paromomicina), 1063-1064
HUMATROPE (somatotropina), 1495
Humectantes, agentes, oftálmicos, 1734-1735
HUMIRA (adalimimab), 1419
HUMULIN (insulina), 1624
Huntingtina, 541
Huntington, enfermedad, 540-541
ambientales, desencadenantes, 528
antipsicóticos, 484-485
basales, ganglios, 540, 540*f*
cinéticos, trastornos, tratamiento, 541
depresión, tratamiento, 541
energético, metabolismo, 529
genética, 528, 540-541
límbico, sistema, 318
neurodegenerativa, enfermedad, prototipo, 527
selectiva, vulnerabilidad, 527, 540-541
tratamiento, 527, 541, 544
HYALUTIN (caproato de hidroxiprogesterona), 1561
HYCAMTIN (topotecán), 1356
HYDELTRA-T.B.A. (prednisolona, tebutato), 1602*c*
HYDREA (hidroxiurea), 1365
A-HYDROCORT (cortisol, succinato sódico), 1602*c*
HYDROCORTONE ACETATE (hidrocortisona, acetato), 1602*c*
HYDROCORTONE PHOSPHATE (fosfato sódico de cortisol), 1602*c*
HYDRODIURIL (hidroclorotiazida), 754*c*
HYDROMOX (quinetazona), 754*c*
HYGROTON (clortalidona), 754*c*, 848
HYLOREL (guanadrel), 855
Hymenolepsis nana, 1077, 1089
HYPER-AB (rabia, concentrado inmunoglobulínico), 1424*c*
HYPERHEP (hepatitis B, concentrado inmunoglobulínico), 1424*c*
HYPERSTAT IV (diazóxido), 864
HYPERTET (concentrado inmunoglobulínico antitetánico), 1424*c*
HYTONE (hidrocortisona), 1682*c*
HYTRIN (terazosina), 269, 851

IBD. *Véase* Inflamatoria, enteropatía.
Ibopamina, congestiva, insuficiencia cardíaca, 892
^{90}Y-Ibritumomab tiuxetán, 1374, 1377*c*, 1379
Ibuprofén, 671, 699-700, 699*f*
aspirina, comparación, 677*c*, 699
cardiovasculares, efectos, 699
clasificación, 677*c*
embarazo y lactancia, 700
farmacocinética, 677*c*, 699, 1835*c*
GI, vías, efectos, 684
medicamentosas, interacciones, 685-686, 699-700
antihipertensores, agentes, 123
litio, 487
Ibutilida, 912*c*, 918*c*, 924
farmacocinética, 918*c*, 924
ICI 182,780 (fulvestrant), 1555
Ictericia, antipsicóticos, 481
barbitúricos, 419
isoniazida, 1207
mercaptopurina, 1347

pirazinamida, 1211
salicilatos, 689
IDAMYCIN (idarrubicina), 1358
Idarrubicina, 1357-1358
farmacocinética, 1835*c*
Idiopática, trombocitopénica, púrpura, androgenoterapia, 1581
Idiosincrasia, definición, 1743
Idiosincrásicas, adversas, reacciones, 128, 134, 1743
Idoxuridina, 1256
oftálmico, uso, 1256
yodo, contenido, 1532
Idraparinux, 1473
IFEX (ifosfamida), 1328
Ifosfamida, 1323*f*, 1328
farmacocinética, 1328, 1835*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1327-1328
tóxicos, efectos, 1325-1327, 1326*c*
vasopresina, secreción, 784
Ilegales, alcohólicas, bebidas, plomo, contenido, 1754
Íleo, clozapina, 481
paralítico, anticolinesterásicos, agentes, 211-212
vasopresina, receptor V_1, agonistas, 785
Iloperidona, 490
ILOTYCIN (eritromicina), 1716*c*
Imatinib, 1366-1368
crónica, mielocítica, leucemia, 1315
farmacocinética, 1367, 1836*c*
IMDUR (isosorbide, 5-mononitrato), 881
Imetit, 630*f*, 642
Imidazol(es), 1225
andrógeno, inhibición, 1582
bexaroteno, interacción, 1686
cutáneo, uso, 1237, 1690-1691, 1691*c*
oftálmico, uso, 1719*c*
sistémico, 1230
tópico, 1237-1239
vaginal, aplicación, 1237
Imidazol-5-acético, ácido, angiotensina II, 789, 810
Imidazolina(s), 266*c*. *Véanse también agentes específicos*.
químicas, propiedades, 266*c*, 267*f*
receptores, 256
Iminoestilbenos, 512-513
Imipenem, 1150-1151
cilastatina, 1150-1151, 1835*c*
farmacocinética, 1150, 1836*c*
Imipramina, 433c, 450-451
acción, mecanismo, 432
adversos, efectos, 433*c*
atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 450
CYP, interacciones, 445*c*, 446
depresión, 430, 432, 453
distribución y eliminación, 445*c*
dosis y presentaciones, 433*c*
farmacocinética, 444, 445*c*, 1836*c*
farmacogenética, 125
física, dependencia, 447
interacciones, altretamina, 1329
protones, bomba, inhibidores, 971
noradrenalina, transporte, 161
pánico, trastorno, 451
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
terapéuticas, aplicaciones, 450-451
tóxicos/sobredosificación, efectos, 449
tratamiento, duración, 453
Imiquimod, 1267
dermatología, aplicaciones, 1691, 1696
químicas, propiedades, 1696
Immepip, 642
IMMURAN (azatioprina), 1015
IMODIUM (loperamida), 570-571
IMODIUM A-D (loperamida), 996
IMOGAM RABIS-HT (concentrado inmunoglobulínico antirrábico), 1424*c*
IMPAVIDO (miltefosina), 1060-1061
Impétigo, tratamiento, 1198, 1690
Implantables, cardioversores-desfibriladores (ICD), 906-908
Impotencia, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 288
alprostadilo (PGE_1), 666
etanol, 598
fentolamina, 269
PDE5, inhibidores, 666, 829-830
prolactina, 1500
5α-reductasa, inhibidores, 1583
tiazídicos, diuréticos, 849
yohimbina, 271
Impromidina, 630*f*, 642
Impulsividad, serotonina (5-HT), 304
IMURAN (azatioprina), 1694
In vitro, fecundación, gonadotropinas, 1506
Inactivación, 1744
química, intoxicaciones, 1749-1751
Inamrinona, congestiva, insuficiencia cardíaca, 890-892, 892*f*
Inconsciencia, anestésico, estado, 343-344
sedantes-hipnóticos, 401
Incretinas, 1641-1642
Indandiona, derivados, 1476*f*, 1480
Indanilcarbencilina. *Véase* GEOCILLIN.
Indapamida, 754*c*. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
Indels (inserciones y deleciones), 95-96, 96*f*
enfermedades, 101, 101*f*
INDERAL (propranolol), 277, 278
Indiferencia, terapias, combinaciones, 1102
Indinavir, 1276*c*, 1302-1303, 1304*f*
acción, mecanismo, 1302-1303
CYP, inhibidores, interacción, 122
farmacocinética, 1299*c*, 1303
historia, 1276
medicamentosas, interacciones, 1209, 1217, 1295*c*, 1300*c*, 1303
terapéuticas, aplicaciones, 1302-1303
Indiplón, 402, 412
Indirectos, finales, puntos, investigaciones clínicas, 118
Individual, efectiva, concentración, 126-127
variación, 120-121, 120*f*
concentración-efecto, curva, 125-127, 127*f*
determinantes, factores, 120, 121
Indobufén, 699-700
Indocianina, verde, 1729
INDOCIN (indometacina), 695-696
Indol(es), químicas, propiedades, 267*f*
Indolaminas, 297-299
Indolonas, 461, 467
Indometacina, 671, 695-696
adversos, efectos, 696, 1729
arterioso, conducto, persistencia, 695
aspirina, comparación, 675
Bartter, síndrome, 682
clasificación, 675*c*
diabetes insípida, 784
farmacocinética, 675*c*, 695, 1837*c*
farmacológicas, propiedades, 695
gota, 696, 707
hipoglucemiantes, efectos, 1634*c*
medicamentosas, interacciones, 695
adrenérgicos β, receptores, antagonistas, 696, 851
antihipertensores, agentes, 123, 695, 851
neonatos, uso, 695
terapéuticas, aplicaciones, 695
vasopresina, 779, 784
Indoramina, 266*f*, 271
Inespecífica, uretritis, tetraciclinas, 1177
Infecundidad, clomifeno, 1556-1557
gonadotrópicas, hormonas, 1505-1506
gonadotropina, hormona liberadora, 1504
INFED (dextrano férrico), 1450
Infestación(es), tratamiento, 1691-1692
Infiltración, anestesia, 380
Inflamación, 671-673
asma, 717-718, 718*f*
cininas, 647
corticoesteroides, 1594*c*, 1599-1600, 1600*c*
crónica, proliferativa, 671
dolor, 681-682
eicosanoides, 660, 664-665, 672-673
estatinas, 950
fases, 671
histamina, 672
leucotrienos, 660, 665-666, 672-673
plaquetario, activador, factor, 668, 672
prostaglandinas, 660, 665, 672-673
reumatoide, artritis, 672
salicilatos, 689
subaguda, tardía, 671
tratamiento, 671-711. *Véanse también agentes específicos*.
Inflamatoria, enteropatía, 1009-1018
antibióticos, 1010c, 1017-1018
apoyo, medidas, 1018
azatioprina, 1010*c*, 1015-1016
biológicas, respuestas, modificadores, 1010*c*, 1016-1017
ciclosporina, 1010*c*, 1016
embarazo, tratamiento, 1018
esteroides, no reactiva, 1014-1015
esteroidodependiente, 1014
esteroidorreactiva, 1014
extraintestinales, manifestaciones, 1009
farmacoterapia, 1009, 1010*c*, 1012-1018
acción, sitios, 1011*f*
gastrointestinales, síntomas, 1009
glucocorticoides, 1009, 1010*c*, 1013-1015, 1114, 1609
infliximab, 1010*c*, 1016-1017

Inflamatoria, enteropatía (*cont.*)
inmunosupresores, agentes, 1009, 1010*c*, 1015-1016
mercaptopurina, 1010*c*, 1015-1016
mesalamina, basadas, terapias, 690, 1010*c*, 1012-1014
metotrexato, 1010*c*, 1016
metronidazol, 1010*c*, 1017, 1060
patogenia, 1009-1012, 1011*f*
probióticos, 1017-1018
salicilatos, 691
subtipos, 1009
sulfasalazina, 1009, 1012-1014, 1114
Infliximab, 1419
acción, mecanismo, 1699
adversos, efectos, 1017, 1699-1700
inflamatoria, enteropatía, 1010*c*, 1016-1017, 1419
psoriasis, 1699-1700
reumatoide, artritis, 1419
terapéuticas, aplicaciones, 1419
Influenza, virus, amantadina, 1256-1258
estudio, fase, agentes antivíricos, 1267*c*
melarsoprol, 1057
nomenclatura, 1246*c*
oseltamivir, 1258-1259
profilaxia, 1258-1260
ribavirina, 1266
rimantadina, 1256-1258
tratamiento, 1256-1260, 1257*c*
zanamivir, 1259-1260
Inhalación, anestesia, 353-361
acción, anatómicos, sitios, 345
adversos/tóxicos, efectos, 353
celulares, mecanismos, 345
equilibrio, 354
estructura, 353, 353*f*
farmacocinética, principios, 344*c*, 353-354, 354*f*
moleculares, acciones, 345-346
partición, coeficientes, 344*c*, 354
potencia, medición, 344, 344*c*
terapéuticos, índices, 353
intoxicación, 1749
Inhalador(es), asma, tratamiento, 718-719, 719*f*
Inhalante(s), dependencia, 625-626
porcentaje y riesgo, 609*c*
Inhibición, competitiva, 47
contracompetitiva, 47
no competitiva, 47
Inhibidor, postsináptico, potencial (IPSP), 148*f*, 149
ganglionar, neurotransmisión, 230-231, 230*f*
Inhibidora, postsináptica, corriente (IPSC), benzodiazepinas, 406
Inhibidores, neurotransmisores, 329-330
Inhibinas, 1501, 1545
Inicial, dosis (saturación), 20-21
Inmovilidad, anestésico, estado, 343-344
hiperglucemia, 1660
Inmunitaria, respuesta, 1405-1406
adaptativa o aprendida, 1405
alquilantes, agentes, 1325
antimicrobianos, agentes, 1101
corticoesteroides, 1599-1600, 1600*c*
diabetes mellitus, 1620-1621
eicosanoides, 660, 664-665
enfermedad, 1405-1406
etanol, 598-599
innata, 1405
opioides, 562-563
salicilatos, 688-689
Inmunización (vacunación), 1423-1424
Inmunoestimulación, 1422-1426
agentes, 1421-1423
generales, principios, 1422
Inmunoglobulina(s), concentrado, 1423-1424, 1424*c*
E, alérgicas, respuestas, 631-632, 1743
asma, 717
terapia, orientación, 725-726
penicilina, hipersensibilidad, 1142-1143
G, reumatoide, artritis, 672
intravenoso, concentrado, 1424, 1424*c*
dermatología, uso, 1700
preparados, 1700
Inmunológica, terapia, cáncer, 1315-1316
Inmunomoduladores, 1405-1427
Inmunosupresión, 1406-1420. *Véanse también agentes específicos.*
adversos, efectos, 1015
anticuerpos, 1406-1407, 1416-1420
antiproliferativos/antimetabólicos, fármacos, 1406, 1413-1416
biológica, inducción, terapia, 1406-1407
calcineurina, inhibidores, 1406, 1408-1413
clases, 1406
corticoesteroides, 1599-1600, 1600*c*, 1603-1604
embarazo, 1018
establecido, rechazo, 1407
glucocorticoides, 1406-1408, 1407*c*, 1599-1600, 1600*c*
gota, 707
inflamatoria, enteropatía, 1009, 1010*c*, 1015-1016
ojos, trastornos, 1725-1726
piel, enfermedades, 1693-1697
reumatoide, artritis, 706
sostén, terapia, 1407
Inmunoterapia, múltiple, esclerosis, 1424-1426
Inmunotoxinas, antineoplásica, quimioterapia, 1374, 1375*c*, 1379-1380
Innata, inmunidad, 1405
tolerancia, 610
INNOHEP (tinzaparina), 1473
Inocybe, 188-189
Inositol, fosfato(s), segundos mensajeros, 329
monofosfato, litio, 486
trifosfato, 149
5-HT, receptores, 301
vasopresina, receptores, 776-777, 776*f*
Inotrópicos, agentes, congestiva, insuficiencia cardíaca, 889-892
Inscripción, receta, 1777
Insecticida(s), anticolinesterásicos, agentes, 201-202, 204-205
toxicología, aspectos, 209-211
Inserción, secuencias, 1098
Inserciones/deleciones, 95-96, 96*f*
enfermedades, 101, 101*f*
funcional, efecto, 102*c*
Insomnio, 422-425
benzodiazepinas, 405, 407, 410-412
receptor, nuevos agonistas, 412-414
categorías, 423-424
efedrina, 261
etilclorovinol, 421
tratamiento, 422-425
acción larga, comparación, acción breve, agentes, 423
largo tiempo, hipnóticos, después de empleo, 424
no farmacológico, comparación, farmacológico, 423
prescripción, directrices, 424-425
INSPIRA (eplerenona), 875, 1582
Inspirada, fracción de oxígeno (FIO_2), pequeña, hipoxemia, 388
Insulina, 1613-1633
acción, cascada, 1619
adrenalina, 247
adrenérgico, α, receptor, antagonistas, 267
β, receptor, antagonistas, 277, 288
aspart, 1625-1626, 1626*c*-1627*c*
celulares, acciones, 1617, 1618*f*
degradación, 1616-1617
detemir, 1628
diabetes mellitus, 1619-1633, 1622, 1622*c*
distribución, 1616-1617
estrógeno, 1548
fisiológicos, efectos, 1619-1625
génica, restitución, trasplante y transferencia, 1633
transcripción, 1619
glargina, 1626*c*, 1627-1628, 1627*c*
terapia, combinaciones, 1628
glucagon, secreción, 1642
glucosa, metabolismo, 1617-1619, 1622
transporte, 1617
glulisina, 1626, 1626*c*-1627*c*
hipoglucemiantes, acciones, 1622*c*
indinavir, 1303
lipoproteína, metabolismo, 937
orales, anticonceptivos, 1567
progesterona, 1560
químicas, propiedades, 1614-1615, 1614*f*-1615*f*
receptor(es), 26, 32, 1614-1615, 1615*f*, 1619
sustratos (IRS), 1619
secreción, regulación, 1615-1616
síntesis, 1615-1616
terapéuticas, aplicaciones. *Véase* Insulinoterapia.
tiroidea, hormona, 1522
tirosincinasa, actividad, 1619
tolerancia, prueba, 1592
Insulina-zinc, suspensión, 1626-1627, 1626*c*-1627*c*
Insuliniformes, factores de crecimiento, 329, 1615
IGF-1, 1491-1495, 1615, 1619
estrógeno, 1547
IGF-2, 1615

Insulinoterapia, 1625-1633
absorción, modifican, factores, 1630
acción, comienzo, 1626*c*
duración, 1626*c*
máximo, 1626*c*, 1628
adversos, efectos, 1631-1632
agentes, aparición, 1626*c*
agregadas, proteínas, 1626*c*
alergia, 1632
amanecer, fenómeno, 1628-1629
aplicación, vías, nuevas, 1633
basal/bolo, método, 1629-1630, 1629*f*
bovina, insulina, 1624, 1630
combinación, 1627*c*
precauciones, 1630
chorro, inyector, sistemas, 1630
diabética, cetoacidosis, 1632-1633
dividido-mixto, régimen, 1628-1629, 1629*f*
edema, 1632
formas, nuevas, 1633
hipoglucemia, 1624, 1631-1632
humana, insulina, 1624-1627
implantables, gránulos, 1633
indicaciones, 1628
inhalación, 1626, 1633
intermedia, acción, 1626-1627, 1627*c*
intravenosa, 1632-1633
glucosa-insulina-potasio, método, 1632
variable, velocidad, régimen, 1632
larga, acción, acción lenta, 1626*c*, 1627-1628, 1627*c*
lipoatrofia, lipohipertrofia, 1632
medicamentosas, interacciones, 1633
necesarias, diarias, cantidades, 1628-1630, 1629*f*
objetivos, 1628
porcina, insulina, 1624-1627
posológicos, regímenes, 1628-1630, 1629*f*
preparados/clasificación, 1625-1628, 1626*c*-1627*c*
rápida, acción, acción corta, 1624-1625, 1627*c*
resistencia, 1632
simple, cristalina, 1625, 1626*c*-1627*c*, 1630
subcutánea, 1630
bomba, continuo, goteo, 1630-1631
sulfonilureas, 1628, 1638
unidades, 1624
zinc, contenido, 1625-1627, 1626*c*-1627*c*
INTAL (cromoglicato disódico), 726-727
Integrasa, inhibidores, 1309*c*
INTEGRILIN (eptifibátido), 1483
Integrinas, inflamación, 671-672
Integrones, 1098
Intensificación, automatismo, cardíaca, conducción, 904
Intensificador, región, 95, 96*f*
Interacciones, fármacos, 121-124. *Véanse también fármacos específicos*.
ancianos, 124
farmacocinética, 121-122
acción, sitio, llegada, disminución, 121
mayor llegada, 122
metabolizan, enzimas, inhibición, 122
transporte, inhibición, 122
farmacodinámica, 121-124
SNC, 337-338
transportador, mediada, hígado, captación, 59
químicas, sustancias, 1743-1744, 1744*f*
Intercelular, adherencia, molécula-1 (ICAM-1), inflamación, 671-672
Intercostal(es), músculo, parálisis y raquianestesia, 382
nervios, bloqueos, 380
Interferón(es), 1261-264
antivírica, actividad, 1261
clasificación, 1261
CMV, infección, 1264
dermatología, usos, 1691
fiebre, 681
IFN-α, 1261
absorción, 1263
ribavirina, 1266
IFN-alfa, farmacocinética, 1837*c*
IFN-alfa-2b, bioingeniería, obtenido, 1422
oftalmología, uso, 1725
IFN-*β*, 1261
absorción, 1263
farmacocinética, 1837*c*
ribavirina, 1266
IFN-*β*-1a/1b
bioingeniería, obtenido, inmunoestimulación, 1422
múltiple, esclerosis, 1425, 1426*c*
IFN-γ, 1261-1263, 1262*f*
bioingeniería, obtenido, inmunoestimulación, 1422
corticoesteroides, 1600, 1600*c*
inflamación, 672
inflamatoria, enteropatía, 1011, 1011*f*
tuberculosis, 1212
inmunitarias, interacciones, 1262-1263
inmunoestimulación, 1422
papiloma, virus, 1264
pegilado, 1263
terapéuticas, aplicaciones, 1263-1264
virus, 1263-1264
Intergénicas, regiones, polimorfismos, 95-96, 96*f*
funcional, efecto, 102*c*
Interindividual, variación, 120-121, 120*f*
determinantes, factores, 120-121
Interleucina(s), 1436*c*
IL-1, 1436*c*
acción, sitio, 1435*f*
corticoesteroides, 1600, 1600*c*
dolor, 681
estrógeno, 1547
inflamación, 672
receptor, antagonismo, 672
reumatoide, artritis, 672
IL-1*α*, 672
IL-1*β*, 672
fiebre, 682
IL-2, 1374, 1436*c*
acción, sitio, 1435*f*
antineoplásica, actividad, 1374
quimioterapia, 1374-1375
corticoesteroides, 1600, 1600*c*
etanol, 599
farmacocinética, 1374
inmunoestimulación, 1422-1423
receptores, anticuerpos, 1418-1419
terapéuticas, aplicaciones, 1374-1375, 1423
tóxicos, efectos, 1374, 1423
IL-3, 1436*c*
acción, sitio, 1435
corticoesteroides, 1600, 1600*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1441
IL-4, 1436*c*
acción, sitio, 1435*f*
IL-5, 1436*c*
IL-6, 1436*c*
acción, sitio, 1435*f*
corticoesteroides, 1600, 1660*c*
estrógeno, 1547
fiebre, 1681
terapéuticas, aplicaciones, 1441
IL-7, 1436*c*
IL-8, 1436*c*
dolor, 681
IL-9, 1436*c*
IL-10, 1436*c*
inflamación, 672
IL-11, 1435*f*, 1436*c*, 1441
IL-12, 1436*c*
inflamatoria, enteropatía, 1011, 1011*f*
Interlobulillares, arterias, 737
Intermedia(o), densidad, lipoproteína (LDL), 935*c*, 938
túbulo, 738*f*
Internacional, normalizada, razón (INR), anticoagulantes, terapia, 1477, 1479-1480
Internet, recursos, 130
Intersticiales, células de Cajal, 141, 984
Intestinal, dismotilidad, 984
Intestino(s). *Véanse también* Colon (intestino grueso); Delgado, intestino (yeyunoíleon).
absorción, capacidad, 989, 989*f*
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
inflamación. *Véase* Inflamatoria, enteropatía.
irritable. *Véase* Irritable, colon, síndrome.
motilidad, funcionales, trastornos, 984-1007. *Véanse también trastornos específicos.*
opioides, 562
raquianestesia, 382
total, irrigación (WBI), 1749
Intoxicación (envenenamiento), 1739-1751
absorbidas, sustancias, química o antagonismo, inactivación, 1750-1751
absorción, mayor, prevención, 1746-1749
aguda, incidencia, 1745-1746
biliares, vías, excreción, 1749
biotransformación, 1749
diálisis, 1750
eliminación, intensificada, 1749-1751
emesis, inducida, 1746-1748
expulsión, 1749
fallecimientos, sustancias causantes, 1745, 1746*c*

Intoxicación (envenenamiento) (*cont.*)
gástrico, lavado, 1748
información, principales, fuentes, 1746
inhalación, 1749
orina, excreción, 1749-1750, 1750*f*
piel, exposición, 1749
prevención, 1746
química, adsorción, 1748-1749
inactivación, 1749-1751
signos y síntomas, 1747*c*
sustancias participantes, 1745, 1745*c*
tratamiento, 1746-1751
Intraarterial, administración, 6
Intracelular, homeostasia, conducción cardíaca, 901-902, 901*f*
Intracitoplásmica, espermatozoides, inyección (ICSI), gonadotropinas, 1506
Intracraneal, presión (ICP), cetamina, 352
halotano, 356
tetraciclinas, 1178
Intramuscular, administración, 4*c*, 6
Intraocular, presión (IOP), adrenalina, 247
apraclonidina, 257
carbónica, anhidrasa, inhibidores, 746
cetamina, 352
glaucoma, 1709-1711, 1722-1724
glucocorticoides, 1609
incremento, osmóticos, agentes, 1735
osmóticos, diuréticos, 748-749
prostaglandinas, 661, 1722-1723
Intrarraquídea(o), administración, 6
opioides, analgésicos, 384-385, 581-582, 582*c*, 584
opioides, goteo, 384-385, 581-582, 582*c*, 584
Intrauterino, dispositivo, progesterona, libera, 1562, 1564
Intravenosa, administración, 4*c*, 6, 129, 129*f*
anestesia, 342, 345
inmunoglobulina, concentrado (IVIG), 1424, 1424*c*
dermatología, usos, 1700
preparados, 1700
regional, anestesia, 381-382
Intrínseca, actividad, 33
eliminación, 14
INTRON A (interferón alfa-2b), 1422
Intrones, polimorfismo, 95, 96*f*, 102*c*
Intrónicas, regiones, polimorfismos, 95, 96*f*, 102*c*
INTROPIN (dopamina), 250
INVANZ (ertapenem), 1150
Inversa(o), antagonista, 23, 25-26, 37
tolerancia (sensibilización), 610*f*, 611
transcriptasa, VIH, infección, 1280. *Véanse también* No, nucleósidos, transcriptasa inversa, inhibidores; Nucleósido(s), transcriptasa inversa, inhibidores.
INVERSINE (mecamilamina), 234
Investigación, nuevo, fármaco (IND), 132-133
INVIRASE (saquinavir), 1301
Involuntario, sistema nervioso. *Véase* Autónomo, nervioso, sistema.
IODOTOPE THERAPEUTIC (yodo radiactivo), 1533
Iones, atrapamiento, 3, 9-10
Iónico(s), conducto(s) (canales), 321-322. *Véanse también conductos específicos*.
cíclico, nucleótido, controlado (CNG), 30, 321-322
modulado, 321-322
corazón, electrofisiología, 899-904
estado, depende, bloqueo, 909-911, 911*f*
etanol, intoxicación, 600
excitación o abertura, 329
hiperpolarización, activado, nucleótido cíclico, regulado (HCN), 321-322
inhibición o cierre, 329
ligando, controlado, 28, 321, 322*f*
local, anestesia, 369-373, 372f-373*f*
neurotransmisión, 321-322, 322*f*
polimorfismos, 106*c*, 109, 125
receptor(es), 27*f*, 28
operado, 28
transitorio, potencial, 322
voltaje, dependiente, 321, 322*f*
inhibidores, antitiroideos, agentes, 1526, 1530-1531
Ionotrópico (conducto iónico), receptor(es), 322*f*, 323*c*-326*c*, 328, 332
IONTOCAINE (lidocaína y adrenalina), 377
Iontoforéticos, opioides, 582-583
Iopanóico, ácido, 1532*c*
hipertiroidismo, 1530
IOPIDINE (apraclonidina), 257
Iotalamato, 1532*c*
Ipecacuana, 1747-1748
Ipratropio, 189-190, 191*f*
absorción, distribución y excreción, 196
adrenérgicos β_2, agonistas, 730
asma, 730-731
COPD, 732
farmacológicas, propiedades, 194-195
rinitis, 731
terapéuticas, aplicaciones, 195-196
Iproniazida, 432, 1204
depresión, 430, 432
Ipsapirona, 305, 311, 334, 454
IQUIX (levofloxacina), 1716*c*
Irbesartán, 812*f*, 813-814
farmacocinética, 1838*c*
farmacológicos, efectos, 810
hipertensión, 859-860
terapéuticas, aplicaciones, 813-814
IRESSA (getinib), 1321
Irinotecán, 1355-1356, 1354*f*
absorción, distribución y excreción, 1355-1356
acción, mecanismo, 1354-1355
farmacocinética, 1838*c*
farmacogenética, 104, 105*c*, 1321
fluorouracilo, 1344
Gilbert, síndrome, 81, 81*f*
metabolismo, 58, 79, 79*f*, 81, 81*f*
resistencia, 1355
terapéuticas, aplicaciones, 1356
tóxicos, efectos, 1356
transportadores, 58
Iris, 1710*f*, 1711
Irritable, colon, síndrome, 998-1000, 1007
farmacoterapia, 999-1000
fisiopatología, 999
síntomas, 999
tegaserod, 987, 999
Irritantes, laxantes, 990, 991*c*, 993-995
Isepamicina, 1155
ISMOTIC (isosorbide), 747*c*
Isocarboxazida, 432, 439
depresión, 432
física, dependencia, 447
ISODENT (adhesivo de tejidos cianoacrilato), 1726
Isoeicosanoides, síntesis, 657
Isoetarina, 240*c*, 252
Isofánica, insulina, suspensión, 1626-1627, 1626*c*-1627*c*, 1630
Isoflavona(s), estrogénica, actividad, 1542
Isoflurano, 357-358
acción, anatómicos, sitios, 345
adversos, efectos, 357-358
cardiovasculares, efectos, 355*f*, 357
celulares, mecanismo, 345
clínicas, aplicaciones, 357
enantiómero, selectividad, 345
farmacocinética, 344*c*, 354*f*, 357
físicas, propiedades, 357
neuromuscular, bloqueo, acciones, 226-227
potencia, medición, 344*c*
químicas, propiedades, 353*f*, 357
sistémicos, efectos, 355*f*, 356*f*, 357-358
Isoflurofato (DFP), 201-202, 206*c*
acción, mecanismo, 203*f*, 204
oftalmología, aplicaciones, 192
tardía, neurotoxicidad, 211
Isoniazida, 1204-1207
acción, mecanismo, 1205
anemia, tratamiento, 1451
antibacteriana, actividad, 1204-1205
atípicas, micobacterias, infecciones, 1215
clínica, farmacología, 1205-1207
convulsiones, 1207
embarazo, 1215
farmacocinética, 85, 1205, 1838*c*
farmacogenética, 93, 105*c*, 1205-1206, 1206*f*
hipersensibilidad, 1207
historia, 432, 1204
infliximab, administración, 1017
medicamentosas, interacciones, 1207
barbitúricos, 419
benzodiazepinas, 409
carbamazepinas, 513
niños, 1215
resistencia, 1097, 1205, 1215
rifampicina, 1203, 1208, 1214-1215
pirazinamida, 1208
terapéuticas, aplicaciones, 1206-1207
tóxicos, efectos, 1102, 1207
piridoxina, 1102, 1206-1207
tuberculosis, 1203-1207, 1204*c*, 1214-1215
profilaxia, 1216
Isoprostano(s), 660
receptor, 663
Isoproterenol, 240*c*, 242, 250, 251
acción, mecanismo, 174, 243

arterial, tensión, 243*f*
asma, 250
cardíacas, arritmias, acción, mecanismo, 908
cardíacos, efectos, 243*f*, 251, 262
clínicas, aplicaciones, 240*c*, 250
farmacológicas, acciones, 250
tóxicos, efectos, 250
ISOPTIN (verapamilo), 834*c*
ISOPTO ATROPINE (atropina), 1720*c*
ISOPTO CARBACHOL (carbacol), 1720*c*
ISOPTO CARPINE (pilocarpina), 1720*c*
ISOPTO CETAMIDE (sulfacetamida), 1114-115
ISOPTO HEMATROPINE (bromhidrato de homatropina), 198, 1720*c*
ISOPTO HYOSCINE (escopolamina), 1720*c*
Isoquina, 1042
ISORDIL (dinitrato de isosorbida), 881
Isosorbida, 747-749, 747*c*
dinitrato, 825, 826*c*, 828
administración, vías, 826*c*, 830-831
congestiva, insuficiencia cardíaca, 880-881
hidralazina, 877, 881
farmacocinética, 1839*c*
preparados, 826*c*
mononitrato, 825, 826*c*, 828
administración, vías, 826*c*
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 292
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 808-881
farmacocinética, 1839*c*
preparados, 826*c*
tolerancia, 829
Isospora belli, 1053
Isotretinoína, 1683, 1685-1686, 1731
farmacocinética, 1839*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1685, 1687
teratogenia, 1686
tóxicos, efectos, vigilancia, 1685, 1728
Isoxazolilpenicilinas, 1138
Isoxuprina, senil, demencia, 430
Isquemia, miocardio, 823-842
asintomática (silenciosa), 823
fisiopatología, 823-824, 824*f*
pecho, angina, 823. *Véase también* Angina, pecho.
Isquemia-reperfusión, síndrome, 391
Isquémica, carga, 823
Isradipina, 832, 833*c*, 836
cardiovasculares, efectos, 833*c*, 834-836
hemodinámicos, efectos, 835-836
hipertensión, 857-858
pecho, angina, 837
ISUPREL (isoproterenol), 251
IT15, gen, Huntington, enfermedad, 541
Itoprida, metabolismo, 78
Itraconazol, 1231-1233
cutáneo, uso, 1691, 1691*c*
CYP, inhibición, 122
dosis, 1232-1233
farmacocinética, 1840*c*
glucoproteína P, inhibición, 122
hipersensibilidad, 1232
medicamentosas, interacciones, 1231, 1232*c*
benzodiazepinas, 408
didanosina, 1286
gefitinib, 1369
oftalmología, aplicaciones, 1719, 1719*c*
onicomicosis, 1231, 1691, 1691*c*
pies, tiña, 1691, 1691*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1231-1232
Itrio-90, 1379
IVEEGAM (inmunoglobulina intravenosa, concentrado), 1424*c*
Ivermectina, 1084-1087, 1692
albendazol, 1086-1087
anquilostomosis, 1075, 1087
antiparasitaria, actividad, 1085-1086
dietilcarbamazina, comparación, 1083
ectoparasitarias, infestaciones, 1692
estrongiloidosis, 1076, 1085-1087
farmacocinética, 1840*c*
linfática, filariosis, 1074, 1076, 1085-1087
oncocercosis, 1068-1069, 1074, 1076-1077, 1085-1087
precauciones y contraindicaciones, 1087
resistencia, 1085-1086
terapéuticas, aplicaciones, 1086-1087
tóxicos y adversos, efectos, 1087
IXEL (milnacipram), 455
Izquierdo, ventrículo, disfunción. *Véase* Cardíaca(s), insuficiencia.
hipertrofia, congestiva, cardíaca, insuficiencia, 872
hipertensión, 845
sistólica, disfunción, inhibidores de ACE, 805-807, 806*c*-807*c*

JADELLE (norgestrel), 1564
JAK-STAT, señales, envíos, vías, interferones, 1261
Japón, aprobados, nombres, 1783
Jarisch-Herxheimer, reacción, cloranfenicol, 1181
JTT-705, 960
JTV-605, 782*c*
Juvenil, mioclónica, epilepsia, 503, 506-507, 523
reumatoide, artritis, NSAID, 682, 687
tolmetina, 697

Kala azar, 1052
KALETRA (lopinavir), 1276*c*
Kanamicina(s), 1155, 1156, 1167
absorción, 1159
adversos, efectos, 1162-1164, 1167
antibacteriano, espectro, 1158-1159, 1159*c*, 1167
dosificación, 1160-1161, 1167
eliminación, 1161-1162
nefrotoxicidad, 1167
neuromuscular, bloqueo, 1164
ototoxicidad, 1162-1163, 1167
profilácticas, aplicaciones, 1167
químicas, propiedades, 1155-1156
resistencia, 1158
terapéuticas, aplicaciones, 1167
tuberculosis, 1203
KANTREX (kanamicina), 1167
KAOPECTOLIN (caolín-pectina), 996
Kaposi, sarcoma, alitretinoína, 1685
bleomicina, 1697
dactinomicina, 1357
daunorrubicina, 1358-1359
doxorrubicina, 1359-1360, 1697
etopósido, 1360
vinblastina, 1351, 1696
Katacalcina, 1656
KEFLEX (cefalexina), 1144*c*
KEFZOL (cefazolina), 1144*c*
Kelp, yodo, contenido, 1532*c*
KEMADRIN (prociclidina), 197
KENALOG (triamcinolona, acetónido), 1682*c*
KENALOG-10 (triamcinolona, acetónido), 1683
KENALOG-40 (triamcinolona, hexacetónido), 1683
Kennedy, enfermedad, andrógeno, receptores, 1576
KEPPRA (levetiracetam), 518-519
Kernícterus, sulfonamidas, 1102, 1116
KETALAR (cetamina), 351
Ketamina. *Véase* Cetamina.
Ketanserina, 272, 300*c*, 312-313
KETEK (telitromicina), 1186
Ketoconazol. *Véase* Cetoconazol.
Ketoprofén. *Véase* Cetoprofén.
Ketorolac. *Véase* Cetorolac.
Ketotifén. *Véase* Cetotifén.
Khat, 622
KLARON (sulfacetamida), 1690
Klebsiella, infección, cefalosporinas, 1150
mezlocilina, 1140
piperacilina, 1140
profilaxia, 1106*c*
KLONOPIN (clonazepam), 410*c*
KONAKION (filoquinona), 1485
KOP (receptor opioide κ), 548, 550-556
analgesia, 557-558
clínico/terapéutico, objetivo, 556
clonadas, propiedades, 553*c*
estructura, 552, 554*f*
medicamentosas, acciones, selectividad, 552*c*
Korsakoff, psicosis, 594, 598
KUZYME (enzima pancreática), 1006*c*
KYTRIL (granisetrón), 1000

Labetalol, 285
cardiovasculares, efectos, 275
farmacocinética, 278*c*, 285
farmacológicas, propiedades, 276*c*, 285
hipertensión, 852
isómeros, 285
membrana, estabilización, efectos, 272
nomenclatura, 131
químicas, propiedades, 273*f*, 852
receptor, selectividad, 272, 285
LAC-HYDRIN (ácido láctico), 1702
Lactamasa(s) β, 1132
antibióticos, resistencia, 1132-1133, 1147
clases A-D, 1132
extendido, espectro, 1132
gramnegativas, bacterias, 1131*f*, 1133
grampositivas, bacterias, 1131*f*, 1132-1133
inhibidor(es), 1127, 1151

Lactámicos β, antibióticos, 1127-1151. *Véanse también*, Cefalosporina(s); Lactamasa(s) β, inhibidor(es); Penicilina(s).
acción, mecanismo, 1131-1133, 1132*f*
administración, dosis y frecuencia, 1100
aminoglucósidos, 1104
bacteriana/biocapa, densidad, 1133
hipersensibilidad, 1102
resistencia, 1097, 1097*f*, 1098, 1127
mecanismos, 1131-1133, 1132*f*
tóxicos, efectos, 1102
Lactante(s), antipsicóticos, 475
barbitúricos, 349
convulsiones, 523
fármacos, respuesta, 123-124
hipoxia, 391
indometacina, 695
Láctica-esteatosis, acidosis, síndrome, VIH, terapia, 1284-1285, 1287
Láctico, ácido, hiperqueratósicos, trastornos, 1702
Lactobacillus, inflamatoria, enteropatía, 1017
Lactosa, permeasa, simporteador (LacY), 51, 51*f*
Lactulosa, 992-993
Ladillas, infestaciones, 1691-1692
Lagrimal(es), glándulas, 1707-1708, 1708*f*
adrenalina, 247
sistema, 1707-1709, 1708*f*
Lágrimas, 1708-1709
fármacos, excreción, 11
sustitutivos, 1734-1735
Lambert-Eaton, síndrome, 213
LAMICTAL (lamotrigina), 517-518
Laminina, tiroideas, hormonas, 1521
LAMISIL (terbinafina), 1237
Lamivudina, 1264-1265, 1276*c*, 1288-1289
absorción, distribución y eliminación, 1265, 1289
acción, mecanismo, 1264-1265, 1288-1289
adversos, efectos, 1265, 1289
antivírica, actividad, 1264, 1280
farmacocinética, 1282*c*, 1289, 1840*c*
fosforilación, 1283*f*, 1288
hepatitis B, 1265
medicamentosas, interacciones, 1289
zalcitabina, 1288-1289
precauciones, 1289
químicas, propiedades, 1264, 1280, 1281*f*
resistencia, 1264-1265, 1288-1289
terapéuticas, aplicaciones, 1265, 1289
combinaciones, 1290
VIH, infección, 1288-1289
Lamotrigina, 517-518
acción, mecanismo, 505, 518
convulsiones/epilepsia, 505, 517-518, 523
estructura-actividad, relación, 517-518
farmacocinética, 518, 1841*c*
farmacológicos, efectos, 518
interacciones, 518
hígado, microsómicas, enzimas, 509*c*
valproico, ácido, 515
zonisamida, 521
Lennox-Gastaut, síndrome, 518, 523
manías, 485, 491-492
terapéuticas, aplicaciones, 518
tóxicos, efectos, 518
LAMPRENE (clofazimina), 1220
Langerhans, células, histiocitosis, cladribina, 1349
pentostatina, 1350
islotes, 1615-1616
Langosta, subesofágico, ganglio, péptido, 772*c*
LANOXICAPS (digoxina), 888
LANOXIN (digoxina), 888
Lanreótido, 1497-1498, 1644
acromegalia, 1497-1498, 1644
adversos, efectos, 1644
diarrea, 998
químicas, propiedades, 1497*f*
receptor, selectividad, 1496
terapéuticas, aplicaciones, 1644
Lansoprazol, 969-971, 970*f*
claritromicina, 1185
embarazo, 978
farmacocinética, 969-971, 184*c*
farmacogenética, 107, 107*f*
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
medicamentosas, interacciones, 971
péptica, ulceropatía, 978, 979*c*-980*c*
presentaciones, 971
terapéuticas, aplicaciones, 971
LANTUS (insulina glargina), 1627
LAPUDRINE (cloroproguanilo), 1031
Largo, bucle, retroalimentación negativa, 792*f*, 793
plazo, potenciación (LTP), 332, 336, 395
tiempo, depresión (LTD), 332
LARIAM (mefloquina), 1025*c*, 1039
LARODOPA (levodopa), 533
Larva migratoria, 1075
cutánea, tiabendazol, 1080
LASIX (furosemida), 749
Lassa, fiebre, ribavirina, 1266
Latanoprost, glaucoma, 1722-1723
Latente, inhibición, antipsicóticos, 468
Latrotoxinas, 173
Láudano, 402
Laxante(s), 989-995
acción, mecanismos, 990
activo, osmóticamente, 990, 990*c*-991*c*, 992-993
antraquinona, 994
catárticos, comparación, 990
clasificación, 990, 990*c*-991*c*
efectos, 991*c*
estimulantes (irritantes), 990, 990*c*-991*c*, 994-995
hidrófilos, 991-992, 991*c*
intoxicación, 1749
luminal, actividad, 990, 990*c*
magnesio, base, 992
procinéticos, 990, 990*c*
ricino, aceite, 990, 994-995
salinos, 992
tensoactivo, agente, 991*c*, 993-994
LDL. *Véase* Baja densidad, lipoproteína.
Leche-alcalinos, síndrome, 975, 1659
Leche, química, inactivación, 1749
Lecitina, Alzheimer, enfermedad, 539
poliinsaturada, alcohólica, hepatopatía, 597
Lecitina:colesterol, aciltransferasa, 939
Leflunomida, 1415, 1841*c*
Legionella, *micdadei*, infección, eritromicina, 1185
pneumoniae, infección, eritromicina, 1185
fluoroquinolonas, 1122
Leishmania, 1052. *Véase también* Leishmaniosis.
donovani, 1052, 1060
major, 1060
mexicana, 1060
Leishmaniosis, 1051-1053
anfotericina B, 1052-1053
antimoniales, compuestos, 1052, 1066-1068
artemisinina, 1027
cutánea, 1052
difusa, cutánea, 1052
miltefosina, 1052, 1060-1061
mucocutánea, 1052
paromomicina, 1052-1053, 1064
pentamidina, 1052-1053, 1064-1065
sódico, estibogluconato, 1066-1068
tratamiento, 1052-1053. *Véanse también agentes específicos*.
visceral (kala azar), 1052
Lenalidomida, 1370, 1370*f*
Lennox-Gastaut, síndrome, 523
felbamato, 520, 523
lamotrigina, 518, 523
topiramato, 523
Lenograstim, ganciclovir, toxicidad, 1255
Lenta, insulina, 1626-1627, 1625*c*
presora, respuesta, angiotensina II, 796, 798*f*
reacción, anafilaxia, sustancia (SRS-A), 722-723
sustancia (SRS), 722
LENTARON (formestano), 1385
Lentiforme, núcleo, 318
Lepiota, 189
Lepirudina, 1474
heparina, alternativa, 1474
Lepra, 1218-1221
clínicos, tipos, 1220
clofazimina, 1203, 1204*c*, 1220
dapsona, 1203, 1204*c*, 1219, 1697
inversión, reacciones, 1220
lepromatosa, 1220
macrólidos, 1186
OMS, eliminación, estrategia, 1219-1221
quimioterapia, 1204*c*, 1218-1221
rifampicina, 1203, 1204*c*, 1220
sulfonas, 1203, 1204*c*, 1219-1220
tuberculoide, 1220
Leptospira. *Véase* Leptospirosis.
Leptospirosis, tetraciclinas, 1178
Lergotrile, químicas, propiedades, 310*c*
Lesch-Nyhan, síndrome, alopurinol, 709
LESCOL (fluvastatina), 952
Letal, dosis, mediana (LD_{50}), 127, 127*f*, 1739-1740, 1740*f*
mutagénesis, 1266

Letrozol, 1385*f*, 1386
absorción, biodestinación y excreción, 1386
acción, mecanismo, 1386
antiestrogénica, actividad, 1557-1558
farmacocinética, 1842*c*
mama, cáncer, 1386, 1557-1558
terapéuticas, aplicaciones, 1386
toxicidad, 1386
Letterer-Siwe, enfermedad, vinblastina, 1351
Leu-encefalina, 548, 549*c*, 550*f*
receptor y selectividad, acción, 552*c*
Leucemia(s). *Véanse también tipos específicos.*
alquilantes, agentes, 1326-1327
citarabina, 1345
crecimiento, hormona, 1496
etopósido, 1360
glucocorticoides, 1380-1381
metotrexato, 1338-1339
procarbazina, 1331-1332
vincristina, 1351-1352
Leucocito(s), corticoides, 1600, 1600*c*
estimulación, 1434, 1441-1442
plaquetario, activante, factor, 667
Leucocitosis, antipsicóticos, 481
dietilcarbamazina, 1084-1085
Leucopenia, antipsicóticos, 481
carbamazepina, 512
cloranfenicol, 1181
eflornitina, 1055
etanol, 599
etosuximida, 514
fenilhidantoína, 510
flucitosina, 1230
plaquetario, activador, factor, 667
suramina, 1069
Leucotrieno(s), 336, 653
biosíntesis, 655-657, 656*f*
cardiovasculares, efectos, 660
catabolia, 658, 659*f*
endógena, funciones, 664-665
farmacológicas, propiedades, 638-663
GI, efectos, 661
inflamación, 660, 664-665, 672-673
inhibición, 656*f*, 658, 665-666. *Véanse también* Leucotrieno(s), receptor(es), antagonista(s); Leucotrieno(s), síntesis, inhibidores.
inmunitaria, respuesta, 660, 664-665
lisa, fibra, músculo, 660-661
LTA_4, 655-657
LTB_4, catabolia, 658, 659*f*
inflamación, 660, 665
LTC_4, cardiovasculares, efectos, 660
catabolia, 658, 659*f*
inflamación, 665
polimorfismo, 658
LTD_4, alérgicas, respuestas, 631
cardiovasculares, efectos, 600
metabolismo, inducción, 90
polimorfismos, 658
receptor(es), 662*c*, 663
antagonista(s), 656*f*, 658, 665, 672, 722-725
asma, 658, 664, 731
cardiovasculares, enfermedades, 658
farmacocinética, 723
farmacogenética, 106*c*, 731
metabolismo, 723
químicas, propiedades, 723
tóxicos, efectos, 724
respiratorias, vías, efectos, 664
síntesis, inhibidores, 722-725
asma, 722, 731
farmacocinética, 723
farmacogenética, 731
subclasificación, 655
terapéuticas, aplicaciones, 665-666
Leucovorín, 1335
fluorouracilo, 1343-1344
fólico, ácido, suplementación, 1460
metotrexato, 1339, 1694
oftalmología, empleo, 1719
pirimetamina, 1030-1031, 1051
LEUKERAN (clorambucilo), 1329
LEUKINE (sargramostim), 1440
Leuprolida. *Véase* Leuprorrelina.
Leuprorrelina, 1502*c*
irritable, colon, síndrome, 999
próstata, cáncer, 1387-1388
terapéuticas, aplicaciones, 1504
LEUSTATIN (cladribina), 1349
Levaduras, infección. *Véase* Candidosis.
Levalbuterol, 720
Levalorfán, químicas, propiedades, 565*c*, 576
Levamisol, 1421
LEVAQUIN (levofloxacina), 1119
LEVATOL (penbutolol), 288
Levetiracetam, 518-519
convulsiones/epilepsia, 507, 518-519
farmacocinética, 519, 1842*c*
hígado, enzimas microsómicas, interacción, 509*c*
manía, 492
terapéuticas, aplicaciones, 519
LEVITRA (vardenafilo), 829-830
LEVO-DROMORAN (levorfanol), 568
Levobetaxolol, glaucoma, 290
Levobunolol, 287
glaucoma, 290, 1723
oftalmología, uso, 1721*c*
Levobupivacaína, 377
Levocabastina, 638c, 641
oftalmología, usos, 1725
Levocarnitina, claudicación, 842
Levodopa, 533-535
activación/interrupción, fenómeno, 534
COMT, inhibidores, 536-537, 536*f*
dosis, 533*c*
efectos, desaparición, fenómeno, 534, 536
farmacocinética, 533, 1842*c*
farmacogenética, 106*c*
fármacos, coadministración, 534
maligno, neuroléptico, síndrome, 535
metabolismo, 530*f*, 533-534, 536*f*
monoaminooxidasa, inhibidores, 535
muscarínicos, receptores, antagonistas, comparación, 198
Parkinson, enfermedad, 533-535, 533*c*
sostenida, liberación, 533*c*
tirosina, deficiencia, 174
Levofloxacina, 1119, 1120*f*
antibacteriano, espectro, 1119
farmacocinética, 1843*c*
oftalmología, uso, 1716*c*
Levonorgestrel, anticoncepcionales, técnicas, 1563, 1566
genitouterino, aparato, 1564
menopáusicas, síntomas, 1554
poscoito, emergencia, medida anticonceptiva, 1564
LEVOPHED (noradrenalina), 248
Levopropoxifeno, 573
Levorfanol, 566, 568
analgesia, dosis, 580*c*
farmacológicos, efectos, 568
químicas, propiedades, 565*c*, 576
receptores, acción y selectividad, 552*c*
Levosulpirida, gastrointestinal, motilidad, trastornos, 986
Levotiroxina sódica, 1524-1526
tiroides, cáncer, 1526, 1535
LEVSIN (hiosciamina), 999
LEVULAN (ácido hexaminolevulínico), 1689
LEXAPRO (escitalopram), 434*c*
LEXIVA (fosamprenavir), 1276*c*
Leydig, células, hCG, 1505
luteinizante, hormona, 1503
testosterona, síntesis, 1573, 1573
LHADI (hormona luteinizante), 1506
Libido, estrógeno, deficiencia, 1577-1578
etanol, 598
LIBRAX (clidinium-clorodiazepóxido), 1000
Libre(s), grasos, ácidos, adrenalina, 247
hormonal, concepto, 1516-1517
radicales, alcohólica, cirrosis, 597
dopamina, 529, 530*f*
neurodegenerativos, trastornos, 529
LIBRIUM (clordiazepóxido), 410*c*
Liddle, síndrome, 758-759, 1597
LIDEX (fluocinónido), 1682*c*
LIDEX-E (fluocinónido), 1682*c*
Lidocaína, 369, 370*f*-371*f*, 377
absorción, distribución y excreción, 377, 918*c*
adversos, efectos, 377, 925
antiarrítmico, 925-926
acción, mecanismo, 909, 913, 925
dosis, 918*c*
electrofisiológicos, acciones, 912*c*
cardiovasculares, efectos, 375-376
CYP, inhibidores, interacción, 122
farmacocinética, 377, 918*c*, 925-926, 1843*c*
hígado, captación, disminución, 121
local, anestésico, 377
epidural, 384
infiltración, 380
nervioso, bloqueo, 381
prilocaína, 377, 380
raquídea, 382-383
regional, intravenosa, 381-382
tópica, 380
oftalmología, uso, 1730

Lidocaína (*cont.*)
SNC, efectos, 375
tóxicos, efectos, 377, 925
LIDODERM (lidocaína), 377
Lidoflazina, 832
LIFE (Losartan Intervention for Endpoint), Reduction in Hypertension Study, 814
Ligando-dominio, unión, receptores, 24, 29
Ligando(s), inductores de metabolismo, 88-90, 89*f*, 89*c*
Ligando-conductos, iónicos, regulados, 28, 321, 322*f*
Límbico, sistema, 318
antipsicóticos, 470-473
dopamínicos, receptores, 470-471
litio, 485-486
Limbo, 1709
Limón, jugo, química, inactivación, 1749
Lincomicina, neuromuscular, bloqueo, acciones, 227
Lindano, 1692
Linezólido, 432, 1191-1192
cutáneas, infecciones, 1690
estafilocócicas, infecciones, 1136, 1191-1192
farmacocinética, 1843*c*
resistencia, 1098
terapéuticas, aplicaciones, 1192
tuberculosis, 1203, 11204*c*, 1212
Linfática, filariasis (LF), 1076
albendazol, 1074, 1076, 1079, 1081
dietilcarbamazina, 1074, 1076, 1083-1084
eliminación, objetivos, 1074, 1076
ivermectina, 1074, 1076, 1084-1087
sostén, terapia, 1084
Linfocele, sirolimus, 1413
Linfocina, citolíticas, células, activa (LAK), 1374
Linfocítica, función, vinculado, antígeno-1 (LFA-1), anticuerpos, 1419-1420
inmunoglobulina, 1406, 1416
Linfocito(s), corticoesteroides, 1600, 1600*c*
estimulación, 1434, 1441
Linfogranuloma venéreo, azitromicina, 1185
tetraciclinas, 1176
Linfoma(s). *Véanse tipos específicos*.
células, B, fludarabina, 1349
T, piel, alquilantes, agentes, 1694
bexaroteno, 1686
cladribina, 1348-1349
denileukin, difitox, 1381, 1700
fludarabina, 1348-1349
fotoféresis, 1688
mecloretamina, 1327
pentostatina, 1349
PUVA, 1688
ciclofosfamida, 1328
doxorrubicina, 1610
glucocorticoides, 1610
hipercalcemia, 1660
infliximab, 1017
inmunosupresores, agentes, 1015
metotrexato, 1339
rituximab, 1376
vincristina, 1351-1352
LIORESAL (baclofén), 621
Liotironina, sódica, hipotiroidismo, 1524
Lipasa, pancreatitis, 597
LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), Study Group, 941*c*, 942
Lípida, flipasa, 50
Lípido(s), adrenérgico β, receptor, antagonistas, 277, 289
corticoesteroides, 1598, 1603
derivados, autacoides, 653-668. *Véanse también* Eicosanoide(s); Plaqueta(s), activador, factor (PAF).
diabetes mellitus, 1623
disfunción. *Véase* Dislipidemia.
estrógeno, 940, 1548, 1552
niveles, 943, 943*c*
elevados. *Véase* Hiperlipidemia.
progesterona, 1560
tiroidea, hormona, 1522
LIPITOR (atorvastatina), 952
Lipoatrofia, insulinoterapia, 1632
Lipocortinas, 657
Lipodistrofia, VIH, terapia, 1279-1280, 1287, 1640
Lipohipertrofia, insulinoterapia, 1632
Lipooxigenasa(s), 655-657
araquidónico, ácido, metabolismo, 336, 655-657, 656*f*
endocrinos, efectos, 662
epidermis, 655-657
inhibición, 657-658
5-LOX, 655-657, 656*f*
asma, 722-725, 731
inhibición, 657-658, 722-725
polimorfismo, 106*c*, 110, 658, 731
12-LOX, enzimas, 655
plaquetas, 660
15-LOX, enzimas, 655-657
vía, araquidónico, ácido, metabolismo, 336, 654*f*, 655-657, 656*f*
Lipooxigenasa-3, 655
Lipopolisacárido (LPS), 672
Lipoproteína(a), 935c, 940
Lipoproteína(s), 934
densidad, baja, 935*c*, 938-939
muy baja, 935*c*, 938
etanol, 594-595
Henle, asa, acción, diuréticos, 753
oxidación, estatinas, 950
plasma, 935*c*
metabolismo, 934-950, 935*c*, 937*c*
Liposomas, 1681
Lipotropina β, 548, 550*f*
Lipoxina(s), 657
aspirina, desencadenadas, 657
inflamación, 660
receptores, 662*c*, 663
Lipresina, químicas, propiedades, 772*c*
Líquido(s), equilibrio, corticoesteroides, 1598, 1603
retención, minoxidilo, 861-863
Lis-plasminógeno, 1480
Lisa, fibra, músculo, adrenalina, 245-246
adrenérgico β_2, receptor, agonistas, 720
anfetaminas, 257
calcio, conductos, antagonistas, 834, 857-858
eicosanoides, 660-661
extravascular, histamina, 635-636
gastrointestinales, vías, acoplamiento E-C, 984
isoproterenol, 251
leucotrienos, 660-661
local, anestesia, 376
meperidina, 568-569
opioides, 562
orgánicos, nitratos, 828
plaquetario, activador, factor, 667
prostaglandinas, 660-661
receptor H_1, antagonistas, 636-637
tromboxanos, 660-661
vasopresina, 779-780
Lisamina, verde, 720
Lisérgico, ácido, dietilamida, 311, 334, 429, 624-625
abstinencia, 624-625
alucinógenas, propiedades, 311, 334, 429, 624
psiquiátricos, efectos, 430-431
químicas, propiedades, 309, 310*c*
regreso, viaje, 624
tolerancia, 624
d-Lisérgico, ácido, químicas, propiedades, 309
Lisergol, químicas, propiedades, 310*c*
Lisil-bradicinina, 643
Lisina, conopresina, propiedades químicas, 772*c*
Lisinoprilo, 802*f*, 803
adversos, efectos, 808-810
cardiopatías, 806*c*-807*c*
congestiva, insuficiencia cardíaca, 879
farmacocinética, 803, 1844*c*
hipertensión, 858-859
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Lisofosfatídico, ácido (LPA), 28-29
Lispro, 1625-1626, 1626*c*-1627, 1630
Listeria monocytogenes, infección, ampicilina, 1137, 1140
penicilina G, 1137
Lisurida, químicas, propiedades, 310*c*
Litio, 485-490
absorción, distribución y excreción, 486-487
adversos, efectos, 487-488
alternativas, 485, 490
antipsicóticos, 482-483
antitiroidea, actividad, 486-487, 1527, 1531
bipolar, trastorno, 452-453, 488-492
distribución, 485-486
dosis, 487
embarazo, 488
farmacocinética, 1844*c*
farmacológicas, propiedades, 485-488
hipoglucemiantes, efectos, 1634*c*
historia, 429, 485
interrupción, 490
intoxicación, tratamiento, 488
lenta, liberación, preparados, 486

manías, 429, 489-492
medicamentosas, interacciones, 487-488
celecoxib, 704
metronidazol, 1060
piroxicam, 701
presentaciones, 489
profilácticas, aplicaciones, 489-490
riñones, efectos, 487-488
sales, 485, 489
sérico, nivel, medición seriada, 487
serotonínico, síndrome, 450
SNC, efectos, 485-486
terapéuticas, aplicaciones, 488-490
terapéutico, índice, 487
tóxicos, efectos, 429, 487-488
vasopresina, 486, 775, 779, 784, 786
Litocólico, ácido, 1006, 1007*f*
LIVIAL (tibolone), 1555
LIVOSTIN (levocabastina), 638*c*
Lixivaptan, 781c, 787
Loa loa, 1076. *Véase también* Loasis.
Loasis, 1076
dietilcarbamazina, 1076, 1083-1084
ivermectina, 1087
Lobelina, 231
Local, anestesia, 369-385
acción, duración, vasoconstrictores, 375, 383
mecanismo, 225*f*, 369-371, 372*f*-373*f*
administración, métodos, 379-385
adversos, efectos, 375-376
campo, bloqueo, 380
cardiovasculares, efectos, 375-376
clínicos, usos, 379-385
cuaternarios, análogos, 371
epidural, 383-385
estructura y actividad, relación, 369
hipersensibilidad, 376
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 637
infiltración, 380
inyección, idónea, 378
lisa, fibra, músculo, 376
metabolismo, 376
mucosas, membranas, piel, 378-379
nerviosas, fibras, sensibilidad diferencial, 373-374, 374*c*
nervioso, bloqueo, 380-381
oftálmico(s), métodos, 1730
uso, 379
pH, 374-375
químicas, propiedades, 369, 370*f*-371*f*
raquianestesia, 382-383
regional, intravenosa, 381-382
SNC, efectos, 375
solubilidad, baja, 379
tópica, 380
ventajas, 379
voltaje, frecuencia, dependencia, 371-373
LOCOID (butirato de cortisol), 1602*c*, 1682*c*
Locus ceruleus, general, anestesia, 345
opioide(s), analgesia, 558
inducida, recompensa, 559
LODINE (etodolac), 676*c*
LODOSYN (carbidopa), 534
Lodoxamida, trometamina, 1725
Lofepramina, potencia, transportadores, 438*c*
Lofexidina, opioides, abstención, 619
LOFIBRA (fenofibrato), 959
Logarítmica, concentración-efecto, curva, 125-126, 126*f*
individual, variación, 125-127, 126*f*-127*f*
Lometrexol, acción, sitios, 1335-1336
LOMOTIL (difenoxilato-atropina), 194-195, 570, 997
Lomustina, 1324, 1331
Long, Crawford, 341
Loperamida, 570
adversos, efectos, 997
diarrea, 570-571, 997
inflamatoria, enteropatía, 1018
estructura, 569*f*
farmacocinética, 997
N-óxido, 997
presentaciones, 997
quinidina, 43
transportador, control, 43
LOPID (gemfibrozilo), 958
Lopinavir, 1276c, 1304f, 1306-1307
adversos, efectos, 1306-1307
farmacocinética, 1299*c*, 1306, 1845*c*
medicamentosas, interacciones, 1295*c*, 1300*c*, 1307
terapéuticas, aplicaciones, 1307
combinaciones, 1297
VIH, infección, 1306-1307
LOPRESSOR (metoprolol), 285, 883
LOPROX (ciclopiroxolamina), 1239
LORABID (loracarbef), 1144*c*
Loracarbef, 1144*c*, 1147
Loratadina, 634*f*, 638*c*, 638-639
dermatología, empleo, 1689
embarazo, 639, 642
farmacocinética, 638*c*, 1845*c*
Lorazepam, 403*c*
adversos, efectos, 516
anestesia, complemento, 360-361
ansiedad, 453-454
busulfán, 1330
dosis, 411*c*
epiléptico, estado, 523
farmacocinética, 411*c*, 1845*c*
manía, 489, 492
metabolismo, 408, 409*c*
náuseas/vómitos, 1005
terapéuticas, aplicaciones, 411*c*
valproico, ácido, interacción, 515
LORCET (hidrocodona), 580*c*
Lornoxicam, 701
LORSBAN (clorpirifos), 205
LORTAH (hidrocodona), 580*c*
Losartán, 812*f*, 813
acción, mecanismo, 795
congestiva, insuficiencia cardíaca, 880
dosis, 813
farmacocinética, 1846*c*
farmacológicos, efectos, 810
hipertensión, 859-860
terapéuticas, aplicaciones, 813-814
LOTEMAX (loteprednol), 1724
LOTENSIN (benazeprilo), 803
Loteprednol, oftalmología, uso, 1724
LOTRIMIN (clotrimazol), 1238
LOTRON-EX (alosetrón), 999
Lou Gehrig, enfermedad. *Véase* Amiotrófica, lateral, esclerosis (ALS).
Lovastatina, 58, 948-953
absorción, metabolismo y excreción, 950-951
acción, mecanismo, 948-950
adversos, efectos, 951-952
diabetes mellitus, 946
dosis, LDL, efectos por disminución, 949-950, 950*c*
farmacocinética, 1846*c*
humanos, estudios, 941*c*
medicamentosas, interacciones, 122, 951-952
niacina, 952
niños, 953
químicas, propiedades, 948, 949*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1845*c*
LOVENOX (enoxaparina), 1473
LOX. *Véase* Lipooxigenasa(s).
Loxapina, 462
receptor, acciones, 472*c*
semivida, 475*c*
LOXITANE (loxapina), 465*c*
LOZOL (indapamida), 754*c*
LUBRILAX (picosulfato sódico), 994
Lucha o huída, respuesta, 142
LUDIOMIL (maprotilina), 434*c*
Lugol, solución, 1532, 1532*c*
Lumefantrina, 1034, 1041
LUMIGAN (bimatoprost), 1722
LUMINAL (fenobarbital), 416*c*, 510
Lumiracoxib, 681, 702-705, 703*f*
cardiovascular, riesgo, 687, 705
COX-2, selectividad, 702, 705
farmacocinética, 705
farmacológicas, propiedades, 705
gastrointestinales, efectos, 683-684
terapéuticas, aplicaciones, 703-705
Luna llena, cara, 1598
Lúpico, síndrome, etosuximida, 514
fenilhidantoína, 510
hidralazina, 861, 881
infliximab, 1017
procainamida, 927
LUPRON (leuprorrelina), 1389, 1502*c*
Luteinizante, hormona (LH), 1489, 1490*c*, 1501-1507
acción, moleculares y celulares, bases, 1503
aldosterona, secreción, 1573
bioingeniería, obtenido, 1505
estrógeno, 1545-1546, 1546*f*
fisiológicos, efectos, 1503
menstrual, regulación, 1544-1546, 1544*f*, 1546*f*
opioide(s), 559
receptor, antagonistas, 577
orales, anticonceptivos, 1564-1565
ovulación, fecha, cálculo, 1505
inducir, 1506
pulsátil, liberación, 1545
reproductor, aparato, enfermedades, diagnóstico diferencial, 1505
síntesis y secreción, 1501, 1501*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1505-1506

LUTREPULSE (gonadotropina, hormona liberadora), 1502*c*
LUVERIS (hormona luteinizante), 1506
LUVOX (fluvoxamina), 435*c*
LY53857, 300*c*
Lyme, enfermedad, amoxicilina, 1137
  cefalosporinas, 1137, 1150
  penicilina G, 1137
  tetraciclina(s), 1137, 1178
LYSODREN (mitotane), 1370

M, celular, ciclo, fase, orientados, fármacos antineoplásicos, 1316
  corriente, 230
Ma huang, 261
MAALOX, 974*c*
MACROBID (nitrofurantoína), 1123
Macrófago(s), colonias, factor estimulante (MCSF), 1434, 1435*f*, 1436*c*
    terapéutica, importancia, 1441
  corticoesteroides, 1600, 1600*c*
  inmunitaria, respuesta, 1405
Macroglia, 319
Macrólido(s), 1182-1187
  acción, mecanismo, 1183-1184, 1183*f*
  adversos, efectos, 1186-1187
  antibacteriana, actividad, 1182-1183
  Campylobacter, infección, 1185
  CYP, inhibición, 122
  dosis, 1185
  farmacocinética, 1184-1185
  gastrointestinal, motilidad, trastornos, 988
  medicamentosas, interacciones, 951, 1187
    bexaroteno, 1686
  Mycobacterium avium, complejo, 1185-1186, 1204, 1204*c*, 1217
  pirimetamina, tóxicos, efectos, 1031
  profilácticas, aplicaciones, 1186
  resistencia, 1183-1184
  terapéuticas, aplicaciones, 1185-1186
Mácula densa, 739
  renina, secreción, 791, 792*f*
Mafenida, farmacológicas, propiedades, 1114
Magaldrato, 975
MAGAN (magnesio, salicilato), 691
Magnesio, aluminio, disilicato, diarrea, 996
  antiácidos, 974*c*, 975
  antiarrítmico, agente, 929-930
    electrofisiológicas, acciones, 912*c*
  calcitonina, 1657
  diuréticos, 752, 756, 877
  etanol, 598
  laxantes, 992
  neurodegenerativos, trastornos, 528-529
  paratiroidea, hormona, 1652
  riñones, metabolismo, 742
  salicilato, 690
  sulfato, laxante, 992
    purgante, 1749
Magnética, resonancia, láser, helio polarizado, 397
MALA-SPRAY (malatión), 205
Malabsorción, etanol, 596-597
  neomicina, 1168
  pancreáticas, enzimas, terapia, 1005
  vitamina K, 1486
Malaoxán, 206*c*
Malaria. *Véase* Paludismo.
MALARONE (atovacuona-proguanilo), 1025*c*, 1032
Malassezia furfur, infección, tratamiento, 1239-1240
Malatión, 205, 207*c*
Maligna, hipertermia, 227-228
  halotano, 227, 356
  neuromuscular, agentes de bloqueo, 227
Mallory, cuerpos, alcohólica, cirrosis, 597
Mallory-Weiss, desgarros, etanol, 596
MALOPRIM (pirimetamina-dapsona), 1031
Mama, desarrollo, 1560
Mamaria(o), cáncer, aminoglutetimida, 1611
    andrógenos, 1381-1382
    antiestrógenos, 1382-1383
    antipsicóticos, 473
    aromatasa, inhibidores, 1384-1386, 1557-1558
    bevacizumab, 1378
    capecitabina, 1343-1344
    ciclofosfamida, 1327-1328
    docetaxel/paclitaxel, 1352
    doxorrubicina, 1358-1359
    epirrubicina, 1357-1358
    espironolactona, 762
    estrógeno, estrógenos/receptores, 1382, 1549, 1552
    farmacogenética, 1322
    fluorouracilo, 1343
    fulvestrant, 1384, 1556-1557
    GnRH, análogos, 1504
    megestrol, acetato, 1561
    mitomicina, 1362-1363
    orales, anticonceptivos, 1565-1567
    progestágenos, 1552
    raloxifeno, 1556
    resistente, proteína (BCRP), 43
    tamoxifén, 1555, 1557
    toremifén, 1382-1383, 1557
    trastuzumab, 1376-1378
    vinblastina, 1351
  glándula, desarrollo, 1560
Manchado, esmalte, 1674
Mandélico, ácido, urinarias, vías, infecciones, 1122
Manías, 430
  anticonvulsivos, fármacos, 485, 489-492, 512
  antidepresores, cambios, 448
  antipsicóticos, 481-482, 484, 489-490
  benzodiazepinas, 489
  biológicas, hipótesis, 431
  clorpromazina, 462
  farmacoterapia, 485-492. *Véanse también agentes específicos*; Antimaníaco(s), agente(s).
    nueva, 491
  insomnio, 423
  litio, 429
  psicóticos, rasgos, 430
Manitol, 747-749
  absorción y eliminación, 747*c*, 748
  contraindicaciones, 748
  diálisis, desequilibrio, síndrome, 748
  glaucoma, 748-749
  insulinoterapia, 1632-1634
  laxante, 992-993
  molecular, estructura, 747*c*
  oftalmología, uso, 1735
  plomo, intoxicación, 1758
  profiláctico, renal, insuficiencia, 748
  químicas, propiedades, 993
  terapéuticas, aplicaciones, 748-749
Mansonella, 1076, 1084, 1087
Mañana siguiente, píldora, 1564
Maprotilina, 432, 434*c*
  adversos, efectos, 434*c*, 447
  CYP, interacciones, 445*c*
  dosis y presentaciones, 434*c*
  farmacocinética, 445*c*
  farmacológicas, propiedades, 439
  potencia, receptores, 440*c*
    transportadores, 438*c*
MARCAINE (bupivacaína), 377
Marcha, Parkinson, enfermedad, 529
MARCUMAR (fenprocumón), 1480
MAREZINE (ciclizina), 638*c*
Marfan, síndrome, disección aórtica, 291
Maribavir, 1267*c*
Marihuana. *Véanse* Cannabinoide(s); Dronabinol.
  hiperglucemiantes, efectos, 1633*c*
MARINOL (dronabinol), 1003
MARSILID (iproniazida), 432
MASCACIN (procaterol), 254
Masetero, músculo, rigidez, succinilcolina, 228
Masoprocol, 1703
Mastocitosis, sistémica, NSAID, 683
  sódico, cromolín, 727
MATULANE (procarbazina), 432
MAVIK (trandolaprilo), 803
MAXAIR (pirbuterol), 252, 720
MAXALT (rizatriptán), 306
MAXALT-MLT (rizatriptán), 306
Maxicalcitol, 1665
MAXIFLOR (diflorasona, diacetato), 1682*c*
Máxima, concentración, 1790-1791
  alcanzar, lapso, 1790
MAXIPIME (cefepima), 1145*c*
MAXZIDE (triamtereno), 757
Mayor, depresión, 430, 454. *Véase también* Depresión.
  insomnio, 423
  psicofarmacoterapia, 431-453. *Véanse también agentes específicos*; Antidepresor(es).
Mazapertina, 490
Mazindol, 262, 263, 622
Mazzotti, reacción, 1084
McN-A-343, 183-184, 187, 231, 233
MDL 100, 907, 300*c*
MDMA (metilenedioximetanfetamina), 66, 87, 624-625

MDR1. *Véase* ATP, liga, pliegue, transportadores, ABCB1.
MDR2. *Véase* ATP, liga, pliegue, transportadores, ABCB2.
MEBADIN (deshidroemetina), 1055
MEBARAL (mefobarbital), 415*c*, 511
Mebendazol, 1075, 1075*c*, 1078-1083
  absorción, distribución y excreción, 1079-1080
  anquilostomosis, 1075, 1080-1081
  antihelmíntica, acción, 1079
  ascariosis, 1075, 1080
  edad, corta, niños, 1083
  embarazo, 1075, 1082-1083
  enterobiasis, 1076
  hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
  medicamentosas, interacciones, cimetidina, 1080
    metronidazol, 1060
  nemátodos, infecciones, 1074
  precauciones y contraindicaciones, 1081-1082
  quística, hidatídica, enfermedad, 1081
  terapéuticas, aplicaciones, 1080-1081
  tóxicos y adversos, efectos, 1081-1082
  tricurosis, 1075, 1080
  triquinosis, 1076
Mebeverina, clorhidrato, colon irritable, síndrome, 1000
Mecamilamina, 233-234, 233*f*
Mecanismo, acción, 22-33
  concentración/efecto, curva, 126
  basadas, adversas, reacciones, 128, 134
Mecanístico, toxicólogo, 1739
Meclizina, 90, 640-641
Meclofenámico, ácido, 676*c*, 697
  aspirina, comparación, 676*c*
MECLOMEN (ácido meclofenámico), 697
Mecloretamina, 1327
  absorción y distribución, 1327
  acción, mecanismo, 1322, 1322*f*, 1325
  clínica, toxicidad, 1327
  dermatología, uso, 1694
  químicas, propiedades, 1322, 1323*f*
  terapéuticas, aplicaciones, 1327
  teratogenia, 1327
Mecoprop, tóxicos, efectos, 1750
MECTIZAN (ivermectina), 1084
MEDAL (etoricoxib), 705
Media, arterial, tensión (MAP), 869
  ACE, inhibidores, 878
  congestiva, cardíaca, insuficiencia, 871
  edema, formación, 762-764, 764*f*
Mediana(o), eficaz, dosis (ED_{50}), 127, 127*f*
  letal, dosis (LD_{50}), 127, 127*f*, 1739-1740, 1740*f*
  preóptico, núcleo (MnPO), 774
  rafe, opioides, analgesia, 557-558
Medicamentos, alergia, 1743. *Véanse también agentes específicos*.
Medida, dosis, inhalantes, 719
Medina, gusano, 1077
Medizine, receptor, especificidad, 1002*c*
Medrisona, oftalmología, uso, 1724
Medronato, químicas, propiedades, 1667, 1667*f*
Medroxalol, 288
Medroxiprogesterona, acetato (MPA), 1558
  absorción, distribución y excreción, 1561
  anticonceptivo, 1564-1567
  menopáusicos, síntomas, 1553-1555
  oncológica, quimioterapia, 1382
  químicas, propiedades, 1558*f*, 1559
Medular, renal, túbulo, rama ascendente gruesa (MTAL), 739
  tiroideo, cáncer, diagnóstico, 1666
Mefenámico, ácido, 676*c*, 697
Mefenitoína, farmacogenética, 95
Mefentermina, 240*c*, 254
Mefloquina, 1033*f*, 1039-1040
  acción, mecanismo, 1034, 1039-1040
  embarazo, 1045
  farmacocinética, 1846*c*
  paludismo, 1026*c*, 1039-1040
    profiláctico, 1025*c*, 1039, 1044
    recidiva, 1044
  químicas, propiedades, 1033*f*
  resistencia, 1039-1040
  terapéuticas, aplicaciones, 1040
  tóxicos y adversos, efectos, 1040
Mefobarbital, 414, 415*c*, 511
MEFOXIN (cefoxitina), 1144*c*
MEGACE (megestrol, acetato), 1381, 1561
Megacolon tóxico, loperamida, 996
Megaloblástica, anemia, 1452-1461
  fólico, ácido, deficiencia, 1452-1454, 1458-1461
  nitroso, óxido, 1454
  pirimetamina, 1031
  vitamina B_{12}, deficiencia, 1452-1458
Megestrol, acetato, 1388, 1558
  absorción, biotransformación y excreción, 1561
  antineoplásica, quimioterapia, 1382
  terapéuticas, aplicaciones, 1561
Meglitinidas, 1633
Meglumina, antimoniato, 1066, 1067
Meissner, plexo, 139-141, 983, 984*f*
Melagatrán, 1480
Melancolía, 430. *Véanse también* Depresión; Mayor, depresión.
Melanocito, estimulante, hormona (MSH), 1489, 1490*c*, 1588
  precursor, 548, 550*f*, 1588
Melanocortina, receptores, 1588
Melanoma, dacarbazina, 1331
  interleucina-2, 1374, 1423
Melanosis, colon, antraquinona, base, laxantes, 994
Melarsoprol, 1056-1057
  tripanosomosis, 1051-1052, 1056-1057
    eflornitina, 1055
Melatonina, 297, 298*f*
Melfalán, 1323*f*, 1328
  acción, mecanismo, 1325
  farmacocinética, 1847*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 1328
  tóxicos, efectos, 1325-1326, 1326*c*, 1328
MELLARIL (tioridazina), 463*c*
Meloxicam, 679*c*, 701
  aspirina, comparación, 679*c*
  cardiovasculares, efectos, 687
  COX-2, selectividad, 681, 701
  farmacocinética, 679*c*, 1847*c*
Melperona, receptor, acciones, 472*c*
Memantina, Alzheimer, enfermedad, 539-540
  glaucoma, 1712
Menaquinona, 1484-1486
Ménière, enfermedad, 641
Meningitis, ampicilina, 1140
  cefalosporinas, 1147, 1150
  cloranfenicol, 1180
  estreptocócica, penicilina, 1136
  gentamicina, 1166
  neumocócica, penicilina G, 1135
  rifampicina, 1209
Meningocócica(s), infección(es), ampicilina, 1140
  cefalosporinas, 1150
  cloranfenicol, 1180
  penicilina G, 1136
  rifampicina, 1209
  sulfonamidas, 1112
Menopáusica, hormonoterapia, 1553-1555
Menopáusicos, síntomas, clonidina, 257, 1553
  estrógenos, 1553-1555
  medroxiprogesterona, 1553-1555
  SERM-estrógenos, combinación, 1558
Menotropinas, 1505
Menstruación, ausencia. *Véase* Amenorrea.
  dolor, ibuprofén, 699
    NSAID, 681
    propiónico, ácido, derivados, 698-699
  estrógeno, 1544*f*, 1545-1547, 1546*f*
  etanol, 598
  gonadotrópicas, hormonas, 1505, 1544-1546, 1544*f*
  hierro, niveles, 1444-1446
  neuroendocrino, control, 1544-1546, 1544*f*, 1546*f*
  opioides, 559
  progesterona, 1544*f*, 1545, 1546*f*, 1559-1560
  regulación, orales, anticonceptivos, 1567
Mental(es), enfermedad(es), biológica, hipótesis, 430-431
  nosología, 430
  psicofarmacología, 429-455. *Véanse también agentes y enfermedades específicos*.
  retardo, fetal, alcoholismo, síndrome, 602
    hipotiroidismo, 1511, 1521, 1525

MENTAX (butenafina), 1240
Mepenzolato, bromuro, 197
Meperidina, 568-571, 569*f*
  acción, mecanismos, 568
  adversos, efectos, 567, 570
  analgesia, 568
    dosificación, 580*c*
  anestesia, complemento, 361-362
    después, escalofríos, 543, 570
  cardiovasculares, efectos, 568
  contraindicaciones, 570
  farmacocinética, 569-570, 1847*c*
  farmacológicas, propiedades, 568-570
  interacciones, 570
    MAO, inhibidores, 450, 570
  intrarraquídea, 582*c*
  lisa, fibra, músculos, efectos, 568-569
  precauciones, 570
  riñones, eliminación, disminución, 120
  SNC, efectos, 568
  terapéuticas, aplicaciones, 570
  tolerancia, 570
  tóxicos, efectos, 568
  transfusionales, reacciones, 570
Meperidínico, ácido, 570
MEPHAQUINE (mefloquina, clorhidrato), 1026*c*
MEPHYTON (fitonadiona), 1478, 1485
Mepivacaína, 370*f*-371*f*, 378
  nervioso, bloqueo, 381
Meprobamato, 420, 421*c*, 422
  abuso, 422
  adversos, efectos, 422
  ansiedad, 422, 429-430, 454
  farmacológicas, propiedades, 422
  historia, 402, 429-430
  intoxicación, 422
  sedante-hipnótico, 420, 422
  sueño, 425
MEPRON (atovacuona), 1028
Mercaptamina, posradiación, síndrome, 1768
2-Mercaptoetanosulfonato. *Véase* Mesna.
Mercaptopurina, 1346-1348, 1347*f*
  acción, mecanismo, 1347
  adversos, efectos, 1015
  embarazo, 1018
  estructura-actividad, relación, 1346-1347
  farmacocinética, 1347-1348, 1848*c*
  farmacogenética, 107, 110, 111*f*, 124-125, 1015-1016, 1321
  inflamatoria, enteropatía, 1010*c*, 1015-1016
  medicamentosas, interacciones, 1016
    alopurinol, 709
  metabolismo, 87, 1015-1016, 1015*f*, 1347-1348
  metotrexato, 1348
  profármaco, 1015
  resistencia, 1347
  terapéuticas, aplicaciones, 1348
  teratogenia, 1348
  tóxicos, aspectos, 1348
Mercúrico, nitrato, 1759
Mercurio, 1758-1763, 1762*c*
  absorción, 1760
  acción, mecanismo, 1760
  biotransformación, 1760
  diaria, retención, 1759*c*
  distribución, 1760, 1761*f*
  excreción, 1760
  intoxicación, diagnóstico, 1761-1763, 1762*c*
    tratamiento, 1762, 1771
  orígenes y exposición, 1758-1760, 1759*c*
  químicas, propiedades, 1760
  sales, 1759, 1759*c*, 1760-1761, 1763
  tejidos, concentración, 1762, 1762*c*, 1763
  tóxicos, efectos, 1760-1761
  vapor, 1759-1761, 1759c, 1763
MERIDIA (sibutramina), 305
Meropenem, 1150
MERREM IV (meropenem), 1150
Mesalamina, 1012-1014, 1012*f*
  acción, mecanismo, 1012
  adversos, efectos, 1013-1014
  embarazo, 1018
  farmacocinética, 1013
  farmacológicas, propiedades, 1012-1013
  generación, segunda, agentes, 1012-1013, 1012*f*
  inflamatoria, enteropatía, 690, 1010*c*, 1012-1014
  liberación, sitios, 1013*f*
  metabolismo, 1012*f*, 1013
  oral, 1012*f*, 1013, 1013*f*
  presentaciones, 1012-1013
Mescalina, 624
Mesencéfalo, 318
Mesna, 33
  alquilantes, agentes, contra efectos tóxicos, 1326, 1328
MESNEX (mesna), 1326
Mesoridazina, 462, 463*c*, 472*c*
  adversos, efectos, 463*c*
  cardiovasculares, efectos, 474, 477
  semivida, 475*c*
Mesotelioma, pemetrexed, 1340
MESTINON (fisostigmina), 212
Mestranol, 1542*c*, 1563
Mesulergina, 300*c*
Met-encefalina, 548, 549*c*, 550*f*
  receptor, acción y selectividad, 552*c*
Meta-yodobenzilguanidina, transporte, 161
Metabólico, síndrome, 933-934, 946, 947*c*
Metabolismo, fármacos, 2*f*, 11-12, 71-91. *Véanse también agentes específicos.*
  acción, sitios, 73-75
  acetilación, 73, 77*c*, 85-86
  conjugación, reacciones, 73, 76*c*-77*c*, 80, 83-85
  eficacia, 87-88, 90-91
    obtención, 90-91
  endoplásmico, retículo, 11-12, 74-75, 74*f*
    fases, 72-73
      fase 1, 11-12, 72-80, 72*f*, 72*c*, 78*f*
      fase 2, 11-12, 72-74, 72*f*, 72*c*, 78*f*, 80-87
  funcionales, grupos, 72-73, 80
  funcionalización, 73
  glucuronidación, 73, 76*c*, 79*f*, 80-82
  hidrólisis, 72-73, 76*c*, 79
  inducción, 88-90, 89*f*, 89*c*
  inocuidad, 87-88, 90-91
  mayores, reacciones, 76*c*-77*c*
  metilación, 73, 77*c*, 86
  oxidativas, reacciones, 72-73, 76*c*
  saturación, 18
  sulfatación, 73, 77*c*, 80, 82-83
  transportadores, 41, 42*f*, 58, 59*f*
Metabotrópicos, receptores, 323-326. *Véase también* G, proteína(s), acoplados, receptores (GPCR).
Metaciclina, 1173, 1174*f*
Metacolina, 186-189, 187*f*
  acción, mecanismo, 186
  acetilcolina, comparación, 185
  contraindicaciones, 188
  farmacológicas, propiedades, 186*c*, 187-188
  ganglionar, estimulación, 231
  selectividad, 185
  toxicológicos, aspectos, 188-189
METADATE (metilfenidato), 263
Metadona, 566, 572-573
  abstinencia, 619, 619*c*
  analgesia, 572-573, 617
  benzodiazepinas, ilícito, uso, 614
  dependencia, 572-573, 617-620
  estructura-actividad, relación, 564
  farmacocinética, 1848*c*
  farmacológicas, acciones, 572
  heroína, comparación, 618, 618*f*
  interacciones, 572
    CYP, inductores, 121
    didanosina, 1286
  intrarraquídea, 582*c*
  neuroendocrinos, efectos, 559
  opioides, dependencia, 573, 619-620
  receptor, acción y selectividad, 552*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 573
  tolerancia, 572-573
  tóxicos, efectos, 572, 574
METAGLIP (metformina-glipizida), 1639
Metagonimus yokogawai, 1078, 1089
Metahemoglobina, nítrico, óxido, 396
  prilocaína, 378
  primaquina, 1041
  sódico, nitroprusiato, 884
METAMUCIL (psyllum), 992
Metanfetaminas, 240c, 242, 258-259
  abuso y dependencia, 622
  acción, mecanismo, 259
  clínicos, usos, 240*c*
  ponderal, disminución, 262-263

Metanol, 593
  toxicidad/intoxicación, etanol, 600
Metaproterenol, 204*c*, 252
  acción, mecanismo, 252, 720
  asma, 252, 720
  clínicas, aplicaciones, 240*c*, 253
Metaraminol, 240*c*, 254
Metaxalona, farmacocinética, 1848*c*
Metazoarios, 1073
Metazolamida, 743-747, 745*c*
  glaucoma, 1723
Metcatinona, 622
Metenamina, 1122-1123
  urinarias, vías, infecciones, 1111, 1122-1123
Metergolina, químicas, propiedades, 310*c*
Metescopolamina, bromuro, 190, 197
    irritable, colon, síndrome, 999
Metformina, 1638-1639
  acción, mecanismo, 1638
  farmacocinética, 1849*c*
  insulinoterapia, 1627
  prediabéticos, cuadros, 1640-1641
  toxicidad y transportadores, 43
A-METHAPRED (metilprednisolona, succinato sódico), 1408
Metiapina, químicas, propiedades, 462
Meticilina, 1129*c*
  antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133
  hipersensibilidad, 1142
  resistencia, 1096, 1098, 1117-1118, 1131-1132, 1136, 1138, 1690
N-Metil-D-aspartato, 331*f*
  excitotoxicidad, 332
  receptor(es), 332
    agonistas, 332
    antagonista(s), 332
      Alzheimer, enfermedad, 539-540
      opioides, tolerancia, 563, 617
    antidepresores, 441
    antipsicóticos, 474, 491
    epilepsia, 503
    etanol, 600, 614
    excitotoxicidad, 528-529
    fenciclidina, 625
    general, anestesia, 346
    largo plazo, depresión, 332
      potenciación, 332
    neurodegenerativos, trastornos, 528-529
α-Metil-5-HT, 300*c*
7α-Metil-19-nortestosterona, 1578*f*, 1580
Metilación, fármacos, metabolismo, 73, 77*c*, 86
N-Metilación, 86
O-Metilación, 86
S-Metilación, 86
Metilatropina, 189
  nitrato, 190
Metilbenzonio, cloruro, paromomicina, 1063
Metilcelulosa, diarrea, 996
  estreñimiento, 992
Metilclorotiazida. *Véase* Tiazídicos, diuréticos.
  absorción y eliminación, 754*c*
  químicas, propiedades, 754*c*
Metilcobalamina, 1452-1454, 1454*f*
Metildopa, 258, 852-854
  acción, mecanismo, 171, 258, 853
  clínica, farmacología, 852, 852*f*, 853-854
  farmacológicos, efectos, 853
  hemolítica, anemia, 854
  hepatotoxicidad, 854
  hipertensión, 852-854
    embarazo, 853-854
  precauciones, 853-854
  seudotolerancia, 853
  terapéuticas, aplicaciones, 854
  vasopresina, secreción, 784
Metilenedioxianfetamina (MDA), 624-625
Metilenetetrahidrofolato, reductasa (*MTHFR*), polimorfismos, 106*c*, 107-108, 108*f*, 109
Metileno, bisbenzotriazolil tetrametilbutilfenol, 1700
Metilergonovina, 309-310, 310*c*
  posparto, hemorragia, 311, 1509
Metilfenidato, 259
  abuso y dependencia, 259, 622
  atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 263
  barbitúricos, interacción, 419
  farmacocinética, 259, 1849*c*
Metilguanina-ácido desoxirribonucleico, metiltransferasa, polimorfismo, 106*c*
Metilhidrazina(s), 1317*c*, 1331-1332
(R)-α-Metilhistamina, 629, 630*f*, 641
2-Metilhistamina, químicas, propiedades, 630*f*
4(5)-Metilhistamina, químicas, propiedades, 630*f*
N-Metilhistamina, 631
N-Metilimidazolacético, ácido, 631
Metilmelaminas, 1317*c*, 1324, 1329-1330
Metilmercurio, intoxicación, diagnóstico, 1761-1763, 1762*c*
    tratamiento, 1762
  orígenes y exposición, 1759-1760, 1759
Metilparatión, 205
4-Metilprazol, alcoholismo, 593
Metilprednisolona, 1594*c*, 1603
  acción, duración, 1594*c*
  antiinflamatoria, potencia, 1594*c*
  equivalente, dosis, 1594*c*
  espinal, médula, lesión, 1610
  farmacocinética, 1849*c*
  inflamatoria, enteropatía, 1014
  interacciones, aprepitán, 1004
    CYP, inductores, 121
    inhibidores, 122
  sódico, succinato, 1408
    piel, enfermedades, 1683
  sodio, conservar, potencia, 1594*c*
Metilsalicilato, 687*f*, 689
Metiltestosterona, 1578*f*
Metiltetrahidrofolato, 1453
Metiltirosina α. *Véase* Metirosina.
Metiltransferasas (MT), 73
Metilxantina(s), 336, 727-730. *Véanse también* Cafeína; Teobromina; Teofilina.
  acción, mecanismo, 177
  adenosina, interacción, 920
Metimazol, 1527, 1527*f*, 1528-1529
  embarazo, 1530
  farmacocinética, 1528, 1528*c*
  hipertiroidismo, 1527-1530
  terapéuticas, aplicaciones, 1529-1530
Metionina, metabolismo, 1452-1454, 1458
Metipranolol, glaucoma, 291, 1721*c*, 1723
  oftalmología, uso, 1721*c*
Metiprilón, 420
Metirapona, 1611
Metirosina, 856
  acción, mecanismo, 171
Metisergida, 310*c*, 313
  acción, mecanismo, 312
  adversos, efectos, 313
  farmacológicas, acciones, 309*c*
  migraña, 310, 313
Metoclopramida, 467, 985, 1002*c*
  acción, mecanismo, 985
  adversos, efectos, 986
  farmacocinética, 985, 1849*c*
  farmacológicas, propiedades, 985
  gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 986
  gastroparesia, 986
  GI, motilidad, trastornos, 985-986
  náuseas/vómitos, 343, 986
  parkinsonismo, 530, 986
  presentaciones, 986
  receptor, especificidad, 1002*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 986
Metocurina, 220
Metohexital, 347-350
  administración, vías, 415*c*
  adversos, efectos, 349-350
  dosis, 348*c*, 349
  farmacocinética y metabolismo, 348*c*, 349, 415*c*, 418
  farmacológicas, propiedades, 348*c*
  general, anestésico, 347-350, 418-419
  presentaciones, 347-349, 348*c*
  químicas, propiedades, 346*f*, 347-349, 415*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 349, 415*c*
Metolazona, 754c. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
  hipertensión, 848
Metonio, compuestos, 220
METOPIRONE (metirapona), 1611
Metoprolol, 273c, 278, 284
  absorción, distribución y excreción, 284

Metoprolol (*cont.*)
abstinencia, 612
acción, mecanismo, 174
angina, 838
ansiedad, 454
cardíaca(s), arritmias, 915
insuficiencia, 284
celecoxib, interacción, 703
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 290, 882-883, 882*f*
Dilated Cardiomyopathy Trial, 882-883
farmacocinética, 278*c*, 284, 1850*c*
farmacológicas, propiedades, 278*c*
hipertensión, 284
membrana, estabilizantes, efectos, 272
migrañas, profilaxia, 290
miocardio, infarto, 289
Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), 883
receptor, selectividad, 272, 284
terapéuticas, aplicaciones, 284
Metotrexato, 1335, 1335*f*, 1336
absorción, distribución y excreción, 1337-1338
acción, mecanismo, 1336
sitios, 1335, 1335*f*
altas, dosis, leucovorín, rescate, 1338-1339
antineoplásica, quimioterapia, 1335-1340
citotóxica, acción, 1337
embarazo, contraindicación, 1018
espontáneo, aborto, 665
estructura-actividad, relación, 1335-1336
farmacocinética, 1850*c*
farmacogenética, 105*c*-106*c*, 108, 108*f*, 1321, 1339
orientación, 1321
fluorouracilo, 1343-1344
inflamatoria, enteropatía, 1010*c*, 1016
inmunosupresión, 1336, 1415
medicamentosas, interacciones, 1338, 1693-1694
aciclovir, 1249
COX-2, inhibidores, 703
NSAID, 686
propiónico, ácido, derivados, 699
mercaptopurina, 1347-1348
probenecid, 710
psoriasis, 1336, 1339, 1693-1694
resistencia, 1337, 1338
reumatoide, artritis, 690, 706
terapéuticas, aplicaciones, 1338-1339
tóxicos, efectos, 1338, 1340
tratamiento, 1694, 1750
transporte, 64
Metoxamina, 240*c*, 242
cardíacas, arritmias, 262-263
3-Metoxi-4-hidroximandélico, ácido, 164, 165*f*
5-Metoxi-*N*, *N*-dimetiltriptamina, 299
Metoxsalen, 1687-1698
químicas, propiedades, 1687
terapéuticos, empleos, 1688
Metrifonato, 205, 1087-1088
esquistosomiasis, 1078, 1088
Metrizamida, yodo, contenido, 1532*c*
METROCREAM (metronidazol), 1690
METROGEL (metronidazol), 1690
Metronidazol, 1057-1060
acné, 1690
amebiasis, 1050, 1058-1060
antimicrobianos, efectos, 1058
antiparasitarios, efectos, 1058
bacterianas, infecciones, 1058-1060
carcinogenia, 1060
contraindicaciones, 1060
dracunculiasis, 1077
farmacocinética, 1059, 1851*c*
giardiasis, 1050, 1058-1060
Helicobacter pylori, infecciones, 979, 980*c*, 1058-1059
inflamatoria, enteropatía, 1010*c*, 1017, 1060
medicamentosas, interacciones, 1059-1060
busulfán, 1330
ritonavir, 1302
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*
resistencia, 957, 1058-1059
terapéuticas, aplicaciones, 1059-1060
teratogenia, 1060
tóxicos, efectos, 1060
tricomoniasis, 1050, 1058-1060
Metsuximida, 513
METVIX (ácido aminolevulínico), 1689
MEVACOR (lovastatina), 952
Mevastatina, 948-953, 949*f*
absorción, distribución y excreción, 950-951
acción, mecanismo, 948-951
adversos, efectos, 951-952
embarazo, 952
medicamentosas, interacciones, 951-952
terapéuticas, aplicaciones, 952-953
Mexiconorteamericano(s), polimorfismos, 97
Mexiletina, 926
acción, mecanismo, 913
adversos, efectos, 926
cardíacas, arritmias, 926
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
farmacocinética, 918*c*, 926
MEXITIL (mexiletina), 926
MEXORYL SX AND XL (ecamsule), 1700
Meyer-Overton, regla, 344
MEZLIN (mezlocilina), 1140
Mezlocilina, 1130*c*
antimicrobiana, actividad, 1131*c*, 1133
Klebsiella, infecciones, 1140
Pseudomonas aeruginosa, infección, 1140
MIACALCIN (calcitonina), 1663
Mialgia, quinupristina/dalfopristina, 1191
Mianserina, acción, mecanismo, 443
potencia, transportadores, 438*c*
Miastenia grave, 212-214
adrenalina, 247
aminoglucósidos, 1164
anticolinesterásicos, agentes, 212-214
antimicrobiana, toxicidad, 1102
cloroquina, contraindicaciones, 1035
diagnóstico, 213, 1724
litio, 488
penicilamina, 1772
receptor, deficiente, función, 32
tratamiento, 213-214
Mibefradil, estatinas, interacción, 951
Micafungina, 1235
MICARDIS (telmisartán), 813
MICATIN (miconazol), 1238
Micetismo (setas, intoxicación), 187, 188
Micobacteria(s), infección(es), 1203-1221. *Véanse también* Lepra; *Mycobacterium*, *avium*, complejo; Tuberculosis.
no tuberculosas (atípicas), 1215
Micofenolato, mofetilo, 1409*f*, 1414-1415
acción, mecanismo, 1414
sitio, 1407*c*
dermatología, uso, 1696
farmacocinética, 1415, 1851*c*
inflamatoria, enteropatía, 1016
inmunosupresión, 1414-1415
medicamentosas, interacciones, 1247, 1415
terapéuticas, aplicaciones, 1415
tóxicos, efectos, 1416
Micofenólico, ácido (MPA), 1414
Miconazol, 1238
cutáneo, uso, 1690
oftalmología, uso, 1718-1719, 1719*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1238
Micosis. *Véanse* Antimicótico(s), agente(s); Micótica(s), infección(es).
fungoides, cladribina, 1349
Micótica(s), infección(es). *Véanse infecciones específicas*.
farmacorresistente, 1105-1108
ocular, 1718
tratamiento, 1225-1240
MICRHOGRAM (concentrado inmunoglobulínico Rho([D]), 1424*c*
Microcítico, pulmonar, cáncer, doxorrubicina, 1359
etopósido, 1360
tenipósido, 1360-1361
topotecán, 1356
Microfalo, 1577
Microgeles, 1681
Microglia, 319
Microiontoforesis, receptor, estudios, 328
Micromonospora, 1155
MICRONASE (gliburida), 1635*c*
MICRONOR (noretindrona), 1564

Microsómica, triglicéridos, transferencia, proteína (MTP), 934, 938
Microsporidiosis, 1053
ciclopirox olamina, 1239
fumagilina, 1053, 1055
griseofulvina, 1236
Microsporum. *Véase* Microsporidiosis.
MIDAMOR (amilorida), 757
Midazolam, administración, vías, 411*c*
anestesia, complemento, 360-361
cardiovasculares, efectos, 407
contexto, especificidad, semivida, 347*f*
CYP, inhibidores, interacción, 122
farmacocinética, 408-409, 409*c*, 411*c*, 1851*c*
hígado, eliminación, disminución, 121
químicas, propiedades, 403*c*
terapéuticas, aplicaciones, 411*c*
Midodrina, 254
ortostática, hipotensión, 261
Midriasis, 1711
adrenalina, 246-247
muscarínico, receptor, antagonistas, 197-198
Mielina, básica, proteína, hormonas tiroideas, 1521
Mielodisplásicos, síndromes, epoyetina alfa, 1438
gemtuzumab, ozogamicina, 1379
talidomida, 1369-1371, 1371*f*
topotecán, 1356
Mielógena, leucemia, histamina, 632
Mieloides, crecimiento, factor(es), 1439, 1439*f*, 1440
cuerpos, aminoglucósidos, 1164
Mieloóptica, neuropatía, clioquinol, 1056
Mientérico, plexo, 139-141, 983, 984*f*
MIFEPREX (mifepristona), 1563
Mifepristona, 1561-1563, 1611-1612
aborto, 665, 1562
absorción, biotransformación y excreción, 1563
acción, mecanismo, 1611
adversos, efectos, 1562-1564
depresión, 452
farmacológicas, acciones, 1562
fetal, óbito, parto después, inducir, 1563
terapéuticas, usos y posibilidades, 1563, 1612
Miglitol, 1640
MIGRANAL (dihidroergotamina, mesilato), 310
Migrante, mioeléctrico, complejo, 983, 984*f*
motor, complejo, 983, 984*f*
Migraña(s), 306
cornezuelo, alcaloides, 310
estrogenoterapia, 1553
metisergida, 310, 313
profilaxia, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 292
verapamilo, 838
serotonina, receptor, agonistas, 305-310, 334
triptanos, 306, 308
Migratoria, larva, 1075, 1080
MILK OF MAGNESIA (magnesia, leche), 974*c*
Million Women Study (MWS), 1552
Milnacipran, 453
potencia, transportadores, 438*c*
Milrinona, congestiva, cardíaca, insuficiencia, 890-892, 892*f*
mercado, retiro, 841
Miltefosina, 1060-1061
embarazo, contraindicaciones, 1061
leishmaniosis, 1052, 1060-1061
terapéuticas, aplicaciones, 1061
tóxicos y adversos, efectos, 1061
tripanosomiasis, 1061
MILTOWN (meprobamato), 421*c*
Minamata, enfermedad, 1760
Mineral(es), aceite, estreñimiento, 993-994
oftalmología, uso, 1734
etanol, 594, 597-598
Mineralocorticoide(s), 1587, 1593-1610
acción, mecanismo, 1595-1596
cardiovasculares, efectos, 1599
clasificación, 1594-1595, 1594*c*
congénita, suprarrenal, hiperplasia, 1607
deficiencia, 1598
especificidad, receptor, mecanismo independiente, 1597, 1597*f*
estriada, fibra, músculo, 1599
estructura-actividad, relaciones, 1601-1603
exceso, 1597, 1598
aparente, síndrome, 1597
farmacológicos, efectos, 1597-1600
génica, expresión, regulación, 1596
hidroelectrolítico, equilibrio, 1587, 1593, 1598
químicas, propiedades, 1601-1603
receptor(es), 1596
antagonista(s), 759-762, 760*c*
absorción y eliminación, 760*c*, 761-762
acción, mecanismo, 760-761, 761*f*
sitio, 760-761
adversos, efectos, 762
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874*c*, 875-876
excretorios, efectos, 744*c*, 761
extrarrenales, efectos, 761
hipertensión, 762, 850
medicamentosas, interacciones, 762
riñones, hemodinámicos, efectos, 744*c*, 761
terapéuticas, aplicaciones, 762
tóxicos, efectos, 762
restitución, terapia, aminoglutetimida, 1611
seriada, vigilancia, 1606
suprarrenal, insuficiencia, 1604-1607
secreción, ACTH, 1588-1589, 1589*f*
síntesis, 1589-1591, 1590*f*
transporte, metabolismo y excreción, 1601
trastornos, 1596
Mineros, enfermedad, 1075
Miniatura, terminal, placa, potenciales (MEPP), bloqueo neuromuscular, agentes, 223
Mínima, alveolar, concentración (MAC), potencia anestésica, 344, 344*c*
Minipíldora, 1563-1565, 1566
MINIPRESS (prazosina), 270, 851
Minociclina, 1173-1179, 1174*f*
absorción, 1175, 1690
acné, 1690
administración, vías, 1176
adversos, efectos, 1178-1179, 1690, 1729
antimicrobianos, efectos, 1173-1174
cocos, infecciones, 1177
dosis, 1176
excreción, 1175
lepra, 1220-1221
nocardiosis, 1177-1178
resistencia, 1174-1175
terapéuticas, aplicaciones, 1176-1178
MINOCIN (minociclina), 1176
Minoxidil, 862-863
alopecia, 1702
clínica, farmacología, 862-863
hipertensión, 862-863
hipertricosis, 863
precauciones, 862-863
químicas, propiedades, 862, 1702
riñones, efectos, 862
terapéuticas, aplicaciones, 863
MINTACOL (paraoxona), 206*c*
MINTEZOL (tiabendazol), 1080
Miocardio, contractilidad, hormona tiroidea, 1522
infarto, ACE, inhibidores, 879
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 289-290, 839, 882
agudo, ACE, inhibidores, 806*c*-807*c*, 807-808
angiotensina II, receptor, antagonistas, 814
nitratos, 831-832
calcio, conductos, antagonistas, 837-838
cardiógeno, choque, 262
clopidogrel, 1483
COX-2, inhibidores, 684-686, 704
eplerenona, 762
eptifibátido, 1483-1484
heparina, 1472
hipertensión, 845
hipolipemiante, terapia, 945
leucotrieno, receptor, antagonistas, 658
opioides, 561

Miocardio, contractilidad (*cont.*)
prevención, aspirina, 841
clopidogrel, 841
NSAID, 685
propiónico, ácido, derivados, 699
renina-angiotensina, sistema, 789
segmento SST, no corresponde, elevación, nitratos, uso, 831
tirofiban, 1483
tromboxanos, 664
isquemia, 823-842
adrenalina, 246
angina de pecho, 823. *Véase también* Angina, pecho.
fisiopatología, 823-824, 824*f*
hidralazina, 861
Miocardiopatía, antraciclinas, 1358-1359
etanol, 595
hipertrófica, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 290
verapamilo, 838
MIOCHOL-E (acetilcolina), 188
Mioclónica, convulsión, 501, 502*c*, 503, 523
Mioglobina, hierro, contenido, 1443, 1443*c*
Miometrio, estrógeno/progesterona, 1546-1547
Miopatía, colquicina, 708
estatinas, 951-952
esteroides, 1599, 1604
fíbrico, ácido, derivados, 958
Miosis, 1711
agentes, 1725-1726
anticolinesterásicos, agentes, 207-208
opioides, 559-560
MIOSTAT (carbacol), 1720*c*
Mióticos, glaucoma, 1723
Mipafox, tardía, neurotoxicidad, 211
MIRADON (anisindiona), 1480
MIRALAX (polietilenglicol), 993
MIRENA, (levonorgestrel), 1564
Miristolado, alanina, abundante, PKC-cinasa, sustrato (MARCKS), 486
MIRPEX (pramipexol), 535
Mirtazapina, 436*c*
acción, mecanismo, 443
adversos, efectos, 436*c*, 447-448
CYP, interacciones, 445*c*, 446
depresión, 453
dosis y presentaciones, 436*c*
farmacocinética, 444, 445*c*, 1852*c*
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
Misoprostol, 973
aborto, 665
adversos, efectos, 973
contraindicaciones, 973
diclofenaco, 698
estreñimiento, 995
farmacocinética, 973
gástrica, citoprotección, 973
NSAID, gástrica, protección, 685
péptica, ulceropatía, 665, 979, 979*c*
posparto, hemorragia, 1509
terapéuticas, aplicaciones, 973
MITHRACIN (mitramicina), 1663
Mitógeno, activada, cinasa (MAPK), 28
estrógeno, receptores, 1550
opioides, receptores, 555
S-transferasas, glutatión, 83-85
Mitomicina, 1362-1363
absorción, distribución y excreción, 1363
acción, mecanismo, 1362
C, oftalmología, empleo, 1713
extravasación, 1363
oftalmología, aplicación, 1725-1726
terapéuticas, aplicaciones, 1363
tóxicos, efectos, 1363
Mitotane, 1373
Mitoxantrona, 1359
farmacocinética, 1850*c*, 1852*c*
múltiple, esclerosis, 1425, 1426*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1359-1360
Mitramicina, hipercalcemia, 1663
Paget, enfermedad, 1673
MIVACRON (mivacurio), 222*c*
Mivacurio, 220, 221*f*, 222*c*
absorción, distribución y excreción, 229
acción, cinética, 220, 222*c*
autónomo, nervioso, sistema, efectos, 226
electroconvulsiva, terapia, 229
farmacológicas, propiedades, 222*c*
histamina, liberación, 226
Mixedema, 1512, 1523, 1525. *Véase también* Hipotiroidismo.
tratamiento, 1525
Mizolastina, 638*c*
MIZOLLEN (mizolastina), 638*c*
MK-886, 655
MOBAN (olanzapina), 465*c*
MOBIC (meloxicam), 701
Moclobemida, medicamentosas, interacciones, 450
Modafinilo, cocaína, evitar dependencia, 622
Modificadores, polimorfismos, 106*c*, 109-110
Modulares, efectos, neurotransmisores, 329
Moexiprilo, 802*f*, 804
adversos, efectos, 808-810
hipertensión, 858-859
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Molecular, clonación, estudios, receptores, propiedades, 322*f*, 328, 328*f*
Molindona, 465*c*, 467
adversos, efectos, 465*c*
convulsiones, umbral, 469
dosis y presentaciones, 465*c*
medicamentosas, interacciones, 481
ponderal, incremento, 480
receptor, acciones, 472*c*
semivida, 475*c*
Molusco contagioso, 1691
MOMENTUM (salicilato de magnesio), 691
Mometasona, 1602*c*
rinitis, 731
tópicos, preparados, 1682*c*
MONISTAT (miconazol), 1238
MONISTAT-DERM (miconazol), 1238
6-Monoacetilmorfina (MAM), 567
Monoamina(s), antidepresores, 438*c*, 439-443
litio, 485-486
neurotransmisores, 329
transportador, 161
transporte, probenecid, inhibición, 710
Monoaminooxidasa(s), 443
catecolaminas, metabolismo, 160*f*, 164, 165*f*
distribución, 164
histamina, metabolismo, 631
inhibidor(es) (MAOI), 164, 299
absorción y biodisponibilidad, 444
acción, mecanismo, 175, 443-444
adversos, efectos, 448
depresión, 432, 439, 452-453
falso, transmisor, concepto, 243
farmacológicas, propiedades, 443-444
física, dependencia, 447
histamina, 631
interacciones, barbitúricos, 419
meperidina, 450, 570
opioides, 566, 568
metabolismo, 446
pánico, trastorno, 451
Parkinson, enfermedad, 164, 175, 529, 537
levodopa, 535
químicas, propiedades, 242, 439
selección, 452
selectivos, MAO-B, 537
serotonina (5-HT), 305
terapéuticas, aplicaciones, 432, 450-451
tóxicos/sobredosis, efectos, 449
tratamiento, duración, 453
MAO-A, 164, 299, 307-308, 443
MAO-B, 164, 299, 443
Parkinson, enfermedad, 529
serotonina, metabolismo, 298-299, 298*f*, 302-303, 307-308
Monocito(s), corticoesteroides, 1600, 1600*c*
inmunitaria, respuesta, 1405
Monocitos/macrófagos, colonias, factor estimulante (M-CSF), 1434, 1435*f*, 1436*c*
Monoclonales, anticuerpos, 1374, 1376-1380
acción, mecanismo, 1377*c*
antineoplásica, quimioterapia, 1374, 1476*c*, 1377*c*
blanco, tumorales, antígenos y células, 1375*c*
citotóxicos, conjugados, 1375, 1379

desnudos, 1375*c*, 1376-1379
dosis, 1377*c*
generación/producción, 1416, 1416*f*
inmunosupresión, 1406-1407, 1416-1420
inmunotoxina, 1374, 1375*c*, 1379-1380
múltiple, esclerosis, 1426
nomenclatura, 1376
radioinmunoconjugados, 1375*c*, 1379
tóxicos, efectos, 1377
Mononucleosis, aciclovir, 1250
MONOPRIL (fosinoprilo), 803
Montaña, mal, agudo, 391
Montar, silla, bloqueo, 383
Montelukast, 672, 722-725
acción, mecanismo, 658
asma, 658, 722-725
farmacocinética, 723, 1852*c*
metabolismo, 723
químicas, propiedades, 723
tóxicos, efectos, 724
MOP (receptor opioide μ), 548, 550-556
analgesia, 557-558
clínico/terapéutico, objetivo, 556, 568-574
clonado, propiedades, 553*c*
estructura, 552, 554*f*
medicamentosas, acciones, selectividad, 551, 552*c*
subtipos, 552
MOPP, régimen, 1327, 1351
Moraxella catarrhalis, infección, fluoroquinolonas, 1122
Morficeptin, 549*c*
Morfina, 547, 552*c*, 563-568, 565*c*
absorción, 564
adversos, efectos, 567-568
analgesia, 343, 557-559, 579-583
acción, duración, 567
grado, 567
administración, 581-583
dosis, 580*c*, 581
terminal, enfermedad, 584
anestesia, complemento, 561, 583
biliares, vías, efectos, 562
biodisponibilidad, 564
cardiovasculares, efectos, 561
codeína, conversión, 566
convulsiones, 560
cutáneos, efectos, 562, 567
dependencia, 563
disnea, 583
efectos, 556-563
epidural e intrarraquídea, 385, 581-582, 582*c*
estructura/actividad, relación, 564
excreción, 565-566
farmacocinética, 564-566, 1852*c*-1853*c*
gastrointestinales, efectos, 561-562
hígado, menor, eliminación, 121
hiperglucemiantes, efectos, 1633*c*
hipersensibilidad, 567-568
histamina, liberación, 632
inmunitario, sistema, efectos, 562-563
iontoforética, 583
lisa, fibra, músculo, efectos, 562
medicamentosas, interacciones, 568
metabolismo, 564-566
miosis, 559-560
náuseas/vómitos, 557, 560-561
neuroendocrinos, efectos, 559
niños, 565-566
precauciones, 567-568
receptores, acción y selectividad, 552*c*, 553, 555
rectal, 582
respiratorios, efectos, 560, 567
terapéuticas, aplicaciones, 579-583
tolerancia, 563
tos, 560
tóxicos, efectos, 574
urinarias, vías, efectos, 562
vasopresina, 775
Morfina-3-glucurónido, 564, 566
Morfina-6-glucurónido, 11, 564-567
Morfinanos, 564
Morfinoides, opioides, 563-568. *Véanse también agentes específicos*.
Moricizina, cardíacas, arritmias, 118, 926
dosis, 918*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
farmacocinética, 918*c*, 926
químicas, propiedades, 926
Mosaprida, gastrointestinales, vías, motilidad, trastornos, 988
Motilina, 988
agonistas, 988
MOTILIUM (domperidona), 986
MOTOFEN (difenoxina), 570
Motora, actividad, antipsicóticos, 468
placa terminal, 141
Motores, nervios, 137-142
MOTRIN (ibuprofén), 678*c*
Moxalactam, 1149
Moxifloxacina, 1118-1122
farmacocinética, 1853*c*
Mycobacterium avium, complejo, 1204*c*, 1217
oftalmología, uso, 1716*c*
respiratorias, vías, infecciones, 1122
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1212
Moxonidina, 256
Mozavaptan, 782*c*
6-MP. *Véase* Mercaptopurina.
MPTP (*N*-metil-4-fenilo-1,2,3, 6-tetrahidropiridina), 66, 528-529, 537
MsbA, transportador, 50, 50*f*
MSEL-neurofisina, 773, 773*f*
mTOR, inhibidores, 1406
MUCOMYST (N-acetilcisteína), 881
Mucormicosis, anfotericina B, 1228
tratamiento, 1226*c*
Mucosa(s), alquilantes, agentes, 1326
membrana(s), local, anestesia, 378-380
tópicas, aplicaciones, 6-7
MUCOSIL (N-acetilcisteína), 694
Mujer, aparato reproductor, operaciones, profilaxia con antibióticos, 1107*c*
Multicompartamental, modelo, distribución, 15*f*, 16
Multiforme, eritema, clindamicina, 1190
penicilinas, 1141
sulfonamidas, 1116
Múltiple(s), esclerosis, 1424-1426, 1426*c*
fármacos, resistencia, vinculadas, proteínas 2-4 (MRP2-4). *Véase* ATP, liga, pliegue, transportadores, ABCC2-4.
mieloma, bortezomib, 1372-1373
glucocorticoides, 1380-1381
melfalán, 1328
talidomida, 1370-1371, 1371*f*
zoledrónico, ácido, 1373
Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), 945-946
Mupirocina, 1198
MURINE PLUS (tetrahidrozolina), 1721*c*
Muromonab-CD3, 1406, 1407*c*, 1417-1418
Muscarina, 186-189
acción, mecanismo, 186
estructura, 187, 187*f*
farmacológicas, propiedades, 186*c*, 187-188
ganglionar, estimulación, 231
setas, intoxicación, 187, 189
toxicológicos, aspectos, 188-189
Muscarínicas, toxinas, 174
Muscarínico(s), receptor(es), 151*f*, 155-157, 183-186, 323*c*, 537
agonista(s), 156*c*-157*c*, 174, 183-189, 323. *Véanse también agentes específicos*.
afinidad/selectividad, 184, 186
cardiovasculares, efectos, 184-185, 186*c*
colinomiméticos, ésteres de colina, 186-189
contraindicaciones, 188
dopamínicos, psicosis, 491
estructura, 187, 187*f*
estructura-actividad, relaciones, 187
farmacológicas, propiedades, 184-186, 186*c*, 187-188
gastrointestinal(es), efectos, 185, 186*c*, 985
motilidad, trastornos, 985
naturales, alcaloides, 186-189
terapéuticas, aplicaciones, 188
toxicológicos, aspectos, 188-189
urinarias, vías, efectos, 185,186*c*
alérgicas, respuestas, 632
antagonista(s), 156*c*-157*c*, 174, 189-199. *Véanse también agentes específicos*.
absorción, 194
acción, mecanismo, 189, 191
acidopéptidos, trastornos, 196, 968*f*, 975

Muscarínico(s), receptor(es) (*cont.*)
adversos, efectos, 537-538
afinidad/selectividad, 184
anestésicos, 198
anticolinesterásicos, intoxicación, 197
asma, 193, 194, 730-731
autónomo, nervioso, sistema, efectos, 192
biliares, vías, efectos, 194
cardiovasculares, efectos, 192-193
trastornos, 197
cinetosis, 197, 1004
circulatorios, efectos, 193
distribución, 194
dopamínico, antagonista, psicosis, 491
dosis/efecto, relación, 189-190, 189*f*
estructura, 190, 191*f*
estructura-actividad, relaciones, 190
excreción, 194
farmacológicas, propiedades, 191-195
ganglionar, estimulación, 192, 250
gastrointestinales, efectos, 193-194, 196
genitourinarias, vías, trastornos, 195-196
irritable, colon, síndrome, 1000
náuseas/vómitos, 1002*c*, 1004
oftalmología, empleos, 192, 196, 1720, 1720*c*, 1724
Parkinson, enfermedad, 197, 537-538
prototipo, atropina, 190
químicas, propiedades, 190, 191*f*
respiratorias, vías, efectos, 193
trastornos, 195
selectividad, 189-190, 195, 198-199
SNC, efectos, 191-192
trastornos, 197
terapéuticas, aplicaciones, 195-198
toxicidad/intoxicación, 194-195
urinarias, vías, efectos, 194
antidepresores, 440*c*, 441
antipsicóticos, 462-466, 470, 472*c*, 474, 491
características, 156*c*-157*c*
deleciones, 184
distribución, 156*c*-157*c*, 183
efector, acoplamiento, 323*c*
efectora, célula (M_2), 33, 183-184
estomacal, ácido, secreción, 967, 968*f*
farmacológicas, acciones, 172*c*
ganglionar(es) (M_1), 33, 183-184
neurotransmisión, 230-231, 230*f*
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 637
historia, 146, 153-154
M_1, 155-157, 156*c*
M_2, 155-157, 156*c*
M_3, 155-157, 156*c*
M_4, 157, 157*c*
M_5, 155-157, 157*c*
náuseas/vómitos, 1000-1001, 1001*f*, 1001*c*
neuromuscular, bloqueo, agentes, 226
ojos, 1709*c*
propiedades, 183-184
proteína G, acoplamiento, 184
subtipos, 33, 155-157, 174, 183-184, 198, 537
Muscimol, 330, 331*f*
etanol, consumo, 600
Muscular, distrofia, raquídeos y bulbares, andrógeno, receptores, 1576
masa, andrógeno, deficiencia, 1577-1578
relajación, agentes de bloqueo neuromuscular, 228-229, 342
rigidez, opioides, 559, 571
Parkinson, enfermedad, 529
Musculoesqueléticos (aparato locomotor), trastornos, NSAID, 681-682
MUSTARGEN (mecloretamina), 1327
Mutación-selección, farmacorresistencia, 1097-1099
Mutágeno, potencial, animales, estudios, 1745
MUTAMYCIN (mitomicina), 1363
Muy baja densidad, lipoproteína (VLDL), 935*c*, 938
metabolismo, 937, 937*f*, 938
MYAMBUTOL (etambutol), 1210
MYCELEX, formulaciones, 1238
E-MYCIN (eritromicina), 1184
Mycobacterium, avium, complejo (MAC), 1203-1204, 1216-1217
amikacina, 1218
azitromicina, 1185-1186, 1204, 1204*c*, 1217-1218
claritromicina, 1186, 1204, 1204*c*, 1217-1218
etambutol, 1204
fármacos, resistencia, 1218
quimioprofilaxia, 1218
quimioterapia, 1204*c*, 1216-1218
quinolonas, 1204*c*, 1218
rifabutina, 1204, 1204*c*, 1217
terapéuticas, combinaciones, 1218
intracellulare. *Véase Mycobacterium, avium*, complejo (MAC).
chelonae, infección, *1215*, *1218*
fortuitum, complejo, 1204*c*, 1215, 1218
kansasii, infección, 1204*c*, 1205, 1211, 1215
leprae, infección. *Véase* Lepra.
marinum, infección, 1178, 1204*c*, 1215
scrofulaceum, infección, 1215
tuberculosis. *Véase* Tuberculosis.
ulcerans, infección, 1220
MYCOBUTIN (rifabutina), 1209
Mycoplasma pneumoniae, infección, macrólidos, 1185
tetraciclinas, 1176
MYCOSTATIN (nistatina), 1240
MYDFRIN (fenilefrina), 1721*c*
MYDRIACYL (tropicamida), 198
MYKROX (metolazona), 754*c*
MYLANTA, 974*c*
MYLERAN (busulfán), 1330
MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicina), 1374
MYTELASE (cloruro de ambenonio), 212

Nabumetona, 679*c*, 701-702
aspirina, comparación, 679*c*
NAD^+, etanol, metabolismo, 592-593, 592*f*
Nadolol, 274*f*, 278, 278*c*
varices, hemorragia, evitar, 292
NADPH-citocromo P450, reductasa, estrógeno, síntesis, 1542
Nafadotrida, 473
Nafarrelina, 1502*c*
Nafazolina, 261, 261*f*
oftalmología, aplicación, 1721*c*, 1725, 1734
Nafcilina, 1129*c*, 1138-1139
adversos, efectos, 1143
antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133
estafilocócicas, infecciones, 1136, 1138-1139
farmacológicas, propiedades, 1138-1139
principales, propiedades, 1129*c*
Naftidrofurilo, claudicación, 842
Naftifina, 1239, 1690
NAFTIN (naftifina), 1240
Naja naja, nicotínicos, receptores, 217
Nalbufina, 565*c*, 574-575, 580*c*
NALFON (fenoprofén), 678*c*
Nalidíxico, ácido, 1118-1122
amamantamiento, 1102
fototoxicidad, 1741
hiperglucémicos, efectos, 1634*c*
niños, 1122
químicas, propiedades, 1120*f*
urinarias, vías, infecciones, 1121
Nalmefeno, alcoholismo, 603
colestático, prurito, 1701
farmacocinética, 1853*c*
químicas, propiedades, 565*c*, 576
Nalorfina, 565*c*, 576
efectos, 556-557
receptores, acción y selectividad, 552*c*
Naloxona, 547, 552*c*, 564, 565*c*, 576-578
benzoilhidrazona, receptor, acción y selectividad, 552*c*
efectos, 576-577
farmacocinética, 577-578, 1853*c*
farmacológicas, propiedades, 576-578
física, dependencia, 577
obesidad, 577
opioides, dependencia, 577-578
toxicidad, 560, 573-574, 577-578
receptor, acción y selectividad, 552*c*

sobreestimulación, fenómeno, 577
terapéuticas, aplicaciones, 578
tolerancia, 577
Naloxonazina, receptores, acción y selectividad, 552*c*
Naltrexona, 551, 552*c*, 565*c*, 576
absorción, distribución y excreción, 577-578
alcoholismo, 578, 602-603, 613-614
efectos, 576-577
farmacológicas, propiedades, 576-578
física, dependencia, 577
obesidad, 577
opioides, dependencia, 577-578, 620
toxicidad, 577-578
prúrigo, 1701
receptor, acción y selectividad, 552*c*
terapéuticas, aplicaciones, 578
tolerancia, 577
Naltrindol, 551, 576
receptor, acción y selectividad, 552*c*
NAMENDA (memantina), 539-540
Nanophyetus salmincola, 1078
NAPHCON (nafazolina), 261
NAPROSYN (naproxén), 678*c*
Naproxén, 671, 700
adversos, efectos, 700
aspirina, comparación, 678*c*
cardiovasculares, efectos, 700
clasificación, 678*c*
farmacocinética, 678*c*, 700, 1853*c*
gastrointestinales, efectos, 684
gota, 707
hipoglucemiantes, efectos, 1634*c*
juvenil, reumatoide, artritis, 682
litio, interacción, 487
medicamentosas, interacciones, 699
químicas, propiedades, 699*f*
Naranja, jugo, química, inactivación, 1749
Naratriptán, 306-308, 307*f*
farmacológicas, propiedades, 307
migraña, 305-306, 308
NARCAN (naloxona), 576-578
Narcoanálisis, barbitúricos, 419
Narcolepsia, 263
anfetaminas, 260, 263
efedrina, 260
simpaticomiméticos, agentes, 263
Narcoterapia, barbitúricos, 419
Narcótico(s), opioide(s). *Véase* Opioide(s).
NARDIL (fenelzina), 437*c*
NAROPIN (ropivacaína), 378
NASACORT (triamcinolona), 731
Nasal, descongestión, adrenérgico α, receptor, agonistas, 263
mucosa, fármacos, metabolismo, 74
Nasofaríngeas, glándulas, autónomo, sistema, regulación, 144*c*
NASONEX (mometasona), 731
NATACYN (natamicina), 1718
Natalidad, control, píldora. *Véase* Oral(es), anticonceptivos.
Natalizumab, múltiple, esclerosis, 1426
Natamicina, 1718
oftalmología, aplicación, 1718, 1719*c*
Nateglinida, 1638
National, Cholesterol Education Program (NCEP), 942*c*, 943-944
Drug Code, 1783
Formulary, 1783
Nativos estadounidenses, fetal, alcoholismo, síndrome, 602
NATRECOR (nesiritida), 885
Naturales, citolíticos, linfocitos (asesinos), 1405
productos, antineoplásica, quimioterapia, 1318*c*, 1350-1364
NATURETIN (bendroflumetiazida), 754*c*
Náusea, 1000-1005, 1007
antipsicóticos, 484
benzodiazepinas, 1004
dexmedetomidina, 361
dopamínico, receptor, agonistas, 1002*c*, 1003
dronabinol, 1003
estrogenoterapia, 1553
etomidato, 351
general, anestesia, 343
glucocorticoides, 343, 1004
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 1002*c*, 1003-1004
levodopa, 534
metoclopramida, 343, 986
miltefosina, 1061
muscarínico, receptor, antagonistas, 1002*c*, 1004
neurotransmisión, 1000-1001, 1001*f*
nifurtimox-benznidazol, 1062
opioides, 557, 560-561, 571
prometazina, 641, 1004
quimioterapia, inducida, regímenes, 1101, 1103*c*
salicilatos, 692
serotonina, receptor, antagonistas, 312, 334, 343, 561, 1001-1003, 1002*c*
sulfonamidas, 1116
suramina, 1069
sustancia P, receptor, antagonistas, 1004
NAVANE (tiotixeno), 464*c*
NAVELBINE (vinorelbina), 1352
NEBCIN (tobramicina), 1166
Nebivolol, 276c, 286-287
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 289
Nebramicina, 1155
Nebulizadores, 719
Necator americanus, 1075, 1090
Necrosante, fascitis, 1136, 1690
Nedocromilo sódico, 726-727
oftalmología, aplicación, 1725
nef, gen, VIH, infección, 1274
Nefazodona, 437*c*
acción, mecanismo, 443
adversos, efectos, 437*c*, 447-448
CYP, interacciones, 445*c*, 446
depresión, 453
dosis y presentaciones, 437*c*
eliminación, 445*c*
farmacocinética, 444, 445*c*, 446
interacciones, benzodiazepinas, 408
estatinas, 951
medicamentosas, interacciones, 446
antipsicóticos, 481
metabolismo, 444
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
Nefrolitiasis, indinavir, 1303
Nefrona(s), 737, 738*f*, 739
Nefrótico, síndrome, diuréticos, 764-765, 766*f*
vasopresina, 784-785
Negativo(s), inotrópico, efecto, acetilcolina, 184-185
refuerzo, 616
síntomas, antipsicóticos, 482
Negra(s), aguas, fiebre (hemoglobinúrica), 1039
sustancia, Parkinson, enfermedad, 527, 530
Negros, pies, enfermedad, 1765
Neisseria, *gonorrhoeae*. *Véase* Gonorrea.
meningitidis. *Véase* Meningocócica(s), infección(es).
Nelfinavir, 1276*c*, 1303-1035
acción, mecanismo, 1303
adversos, efectos, 1035
antivírica, acción, 1303
farmacocinética, 1299*c*, 1303-1305, 1854*c*
medicamentosas, interacciones, 122, 1209, 1217, 1295*c*, 1300*c*, 1305
precauciones, 1305
químicas, propiedades, 1303, 1304*f*
resistencia, 1303
terapéuticas, aplicaciones, 1305
VIH, infección, 1303-1305
Nematelmintos (vermes redondos; áscaris), 1073-1077
Nematodos, 1073-1077
NEMBUTAL (pentobarbital), 415*c*
Nemonaprida, 467
NEO-MERCAZOLE (carbimazol), 1528
NEO-SYNEPHRINE (fenilefrina), 255, 1721*c*
Neocorteza, Alzheimer, enfermedad, 527
epilepsia, 505
Neoendorfina, α, 549*c*, 552*c*
β, 549*c*
Neoestriado, 318
Huntington, enfermedad, 527
Parkinson, enfermedad, 531-533
NEOLOID (aceite de ricino), 994-995
Neomicina, 1155, 1167-1168
absorción y excreción, 1168
adversos, efectos, 1168

Neomicina (*cont.*)
antibacteriano, espectro, 1167
B, químicas, propiedades, 1155
bacitracina, 1168, 1198
cutáneas, infecciones, 1690
hipersensibilidad, 1168
nefrotoxicidad, 1163-1164
neuromuscular, bloqueo, 1164
oftalmología, aplicación, 1718-1719
ototoxicidad, 1162-1163
polimixina B, 1167-1168
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*
químicas, propiedades, 1155
terapéuticos, empleos, 1168
Neonato(s). *Véase* Lactante(s).
NEORAL (ciclosporina), 1016, 1409-1410
NEOSAR (ciclofosfamida), 1328
NEOSPORIN G.U. IRRIGANT (neomicina-polimixina B), 1167-1168
Neostigmina, 204, 205*f*
absorción, distribución y excreción, 209
acción, mecanismo, 203*f*, 204
acetilcolina, liberación, 151
bromuro, 212
farmacocinética, 1854*c*
gastrointestinal(es), efectos, 208, 985
motilidad, trastornos, 985
metilsulfato, 212
miastenia grave, 213
muscarínico, receptor, antagonistas, 198
neuromuscular, bloqueador, toxicidad, 226, 362
paralítico, íleo, atonía vesical, 212
preparados, 212
succinilcolina, 208, 226
terapéuticas, aplicaciones, 212
Nernst, ecuación, 46
Nervio(s), autónomos y motores somáticos, 137
erectores, 139
fibra, sensibilidad, anestésicos locales, 373-374, 374*c*
Nervioso, bloqueo, anestesia, 380-381
NESACAINE (cloroprocaína), 378
Nesiritida, congestiva, insuficiencia cardíaca, 885-886
Nestorona, 1559
Netilmicina, 1155, 1167
absorción, 1159
adversos, efectos, 1162-1164, 1167
antibacteriano, espectro, 1158-1159, 1159*c*, 1167
distribución, 1159-1160
dosis, 1160-1161, 1167
eliminación, 1161-1162, 1167
mínima, inhibidora, concentración, 1159*c*
nefrotoxicidad, 1167
ototoxicidad, 1162-1163, 1167
resistencia, 1155, 1157*f*, 1158
terapéuticas, aplicaciones, 1165-1167
NETROMYCIN (netilmicina), 1167
NEULASTA (pegilado filgrastim), 1441
NEUMEGA (oprelvekina), 1441
Neumocócica, neumonía. *Véase Streptococcus, pneumoniae*.
Neumogástrico (vago), nervio (X par craneal), 137-139
Neumonía(s), estreptocócica, penicilina G, 1136
gentamicina, 1165-1166
neumocócica, penicilina G, 1135
quinolonas, 1122
Neumonitis, nitrofurantoína, 1123
NEUPOGEN (filgrastim), 1440
Neural, tubo, defectos, deficiencia de ácido fólico, 1459-1460
Neuralgia, carbamazepina, 510, 512-513
etanol, 599
fenilhidantoína, 510
posherpética, lidocaína, 377
Neurexina, 148, 148*f*
Neuroblastoma, vinblastina, 1351
Neurocinina, receptor, antagonistas, náuseas y vómitos, 1002*c*
Neurocinina-1, receptor, inhibidores, 455
Neurocirugía, antibióticos, profilaxia, 1106*c*
Neurodegenerativa(s), enfermedad(es), 527-544. *Véanse también trastornos específicos*.
ambientales, desencadenantes, 528
energía, metabolismo y envejecimiento, 529
excitotoxicidad, 528-529
genética, 528
neuroprotectoras, estrategias, 527-529
oxidativo, estrés, 529, 530*f*
prototípicas, 527
selectiva, vulnerabilidad, 527, 528*f*
Neuroesteroides, 329, 1599
Neurofibrillas, ovillos, Alzheimer, enfermedad, 538-539
Neurofisina II, 773, 773*f*
Neuroglucopénicos, síntomas, 1631
Neurohipófisis, 1489-1490
Neurohormona(s), 329
Neurohormonal, teoría, 171
Neuroléptico(s), 273, 461-462, 467-468, 482. *Véase también* Antipsicóticos.
maligno, síndrome, 467, 474, 478*c*, 479, 535
SNC, selectiva, modificación, 336-337
Neurológico, desarrollo, trastornos, alcoholismo, vinculados, 602
Neuromediadores, 329
Neuromoduladores, 329
Neuromuscular, bloqueo, agentes, 220-231
absorción, distribución y excreción, 228
acción, comienzo, momento, 222*c*
duración, 220, 222*c*
mecanismo, 217, 222-224, 225*f*
sitios, 225*f*
administración, 229
adversos, efectos, 220
anestesia, complemento, 228-229, 341-342, 362
autónomo, sistema, efectos, 226
benzilisoquinolinas, 222, 222*c*
clasificación, 220-222, 222*c*
competitivos (estabilizantes), 217, 220
acción, mecanismo, 223
despolarizantes, comparación, 224*c*
despolarizantes, 217, 220
acción, mecanismo, 223-224
competitivos, comparación, 224*c*
eliminación, 220, 222*c*
esteroides, amonio, 222, 222*c*
estriada, fibra, músculo, efectos, 222-224
estructura-actividad, relaciones, 222
farmacológicas, propiedades, 222*c*, 223-228
fases I y II, bloqueos, 224, 224*c*
histamina, liberación, 226
interacciones, 226
larga, intermedia o breve, acción, 220
maligna, hipertermia, 227
muscarínicos, efectos, 226
naturales, alcaloides, 220, 222*c*
orígenes, 218-220
parálisis, 222-228
respiratoria, 228
sucesión y características, 225
química(s), estructura, 218-220, 221*f*
propiedades, 220-222
respuesta, medición, 229
sinergias y antagonismos, 226
SNC, efectos, 226
terapéuticas, aplicaciones, 228-229
toxicológicos, aspectos, 227
tóxicos, efectos, tratamiento, 226-227
traumatismos, prevención, terapia electroconvulsiva, 229
vida, amenaza, 226
unión (sinapsis), actúan, agentes, 217-234. *Véanse también agentes específicos*.
local, anestesia, 376
Neurona(s), 319-320
daño, respuesta, 319-320
epilepsia, 504*f*, 505
fármacos, sensibles, sitios, 319, 320*f*
general, anestesia, 345
NEURONTIN (gabapentina), 517
Neuropático, dolor, 557
Neuropéptido Y, grelina, 1492
neurotransmisor, 146, 175-176, 325*c*
noradrenalina, liberación, 160*f*, 163-164
receptor(es), 325*c*
agonista(s), 325*c*
antagonista(s), 325*c*
vasopresina, 775
Neuropoyéticos, factores, 329

Neuropsicofarmacología, básico, concepto, 321
Neurotensina, neurotransmisor, 325*c*
receptor(es), 325*c*
agonista(s), 325*c*
antagonista(s), 325*c*
Neurotóxica, esterasa, 211
Neurotóxicos, gases, 201, 205
profilaxia, 214
Neurotransmisión, 145-178
adrenérgica, 158-171
axónica, conducción, 147
colinérgica, 150-157, 151*f*
destrucción o disipación, 149
farmacológicas, intervenciones, 171-175, 172*c*-173*c*
fármacos, sensibles, sitios, 319, 320*f*
fases, intervención, 146-150, 148*c*
neurotransmisor-receptor, combinación, 149
no electrógenas, funciones, 150
postsináptica, actividad, inicio, 149
postsináptico, potencial, generación, 149
unión, transmisión, 147-149, 148*f*
Neurotransmisor(es), 320-336
almacenamiento y liberación, 147-149, 148*f*
clásicos, 329
coexistentes, 327, 334-335
conductuales, estudios, 321-327
Dale, especificidad química, hipótesis, 330
dependientes, acciones medicamentosas, 337-338
efectos, 328-329
electrofisiología, 329
epilepsia, 503, 505, 506*f*
excitación, 329
falso, concepto, 242-243
farmacología, generales, aspectos, 323*c*, 326*c*
general, anestesia, 345-346
identificación, 327-328
inhibición, 329
local, anestesia, 376
modulación, 329
moleculares, estudios, 321-322
monoamínicos y antidepresores, 438*c*, 439-443
multicelulares o sistemas, estudios, 321-327
no clásicos, 329
postsinápticos, receptores, combinación, 149
presináptica(s), liberación, 327
terminaciones, 327
receptor(es), 321, 322*f*
propiedades, 322*f*, 328, 328*f*
síntesis o liberación, objetivo farmacológico, 171-174
transportador(es), 41-42, 65-66, 321, 321*f*
vasopresina, 775
Neurotrófico(s), factor(es), 329
Neurotropina-3, estreñimiento, 995
Neutra, lispro-protamina, 1630
protamina, insulina Hagedorn (NPH), 1626-1627, 1625*c*, 1630
NEUTREXIN (trimetrexato), 1336
Neutropenia, ACE, inhibidores, 809
aciclovir, 1248
antibióticos, profilaxia, 1118, 1123
antitiroideos, fármacos, 1528-1529
fenilhidantoína, 510
filgrastim, 1440-1441
ganciclovir, 1255
indometacina, 696
penicilinas, 1142
sargramostim, 1439
Nevirapina, 1276*c*, 1292, 1293*f*,
acción, mecanismo, 1292, 1294
antivírica, actividad, 1292
CYP, inducción, 121
farmacocinética, 1292, 1293*c*, 1294, 1854*c*
medicamentosas, interacciones, 1294, 1295*c*
resistencia, 1292-1294
terapéuticas, aplicaciones, 1294
combinaciones, 1294
VIH, infección, 1294
NEXIUM (esomeprazol), 969
Nexos (uniones), 142
Niacina, 955-957
acción, mecanismo, 955-956
adversos, efectos, 956
diabéticos, 956
dislipidemia, 933, 946-947, 955-957
estatinas, 952-953
triple, terapia, ácidos biliares, resinas, 953
farmacocinética, 956, 1855*c*
hepatotoxicidad, 956-957
hipertrigliceridemia, 946-947
plasmáticas, lipoproteínas, niveles, 956
terapéuticas, aplicaciones, 956-957
teratogenia, 956
tolerabilidad, NSAID, 683-684
NIASPAN (niacina), 956-957
Nicardipina, 832, 833*c*, 834-836
NICLOCIDE (niclosamida), 1088
Niclosamida, 1088
teniosis, 1077, 1088
NICODERM (nicotina), 232, 731
NICORETTE (nicotina polacrilex), 232, 616, 731
Nicotiana tabacum, 153-154
Nicotina, 217, 231-233
acción, mecanismo, 231-232
cigarrillo corriente, cantidad, 232
dependencia, 615-617
farmacológicas, intervenciones, 616-617, 616*f*
porcentaje y riesgo, 608-609, 609*c*
depresión, 616
estructura, 231, 232*f*
exocrinos, efectos, 232
farmacológicas, acciones, 231-232
ganglionar, estimulación, 231-233
gastrointestinales, efectos, 232
hiperglucemiantes, efectos, 1634*c*
periférico, nervioso, sistema, efectos, 232
polacrilex, 232
propiedades, refuerzo, 608, 615-616
restitución, terapia, 5, 232, 616-617, 616*f*, 731
sangre, suministro y concentraciones, sistemas, 616, 616*f*
supresión (abstinencia), 616, 616*c*
tolerancia, 616
vasopresina, 775
Nicotinamida, H-metiltransferasa (NNMT), 87
Nicotínico(s), ácido. *Véase* Niacina.
colinérgico(s), receptor(es), 28, 149, 151*f*, 154-155, 217-218, 323*c*
agonista(s), 155*c*, 174, 183, 218
psicosis, 491
α, 154-155
antagonista(s), 155*c*, 174, 218
β, 154-155
distribución, 154, 155*c*
estimulantes ganglionares, 231-233
estómago, secreción ácida, 967, 968*f*
estriada, fibra, músculo, 154, 155*c*
estructura, 154, 217-218, 219*f*
etanol, 600-601
farmacológicas, acciones, 172*c*
ganglionar(es), bloqueadores, 231, 233-234
neurotransmisión, 230, 231, 230*f*
gastrointestinales, vías, 141
general, anestesia, 346
neuronal, 154, 155*c*
composición y estructura, 220
nicotina, exposición, 232
subtipos, 154-155, 217
características, 155*c*
NICOTROL INHALER (nicotina), 233, 616
NICOTROL NS (nicotina), 232, 616
Nictalopía, 1734
vitamina A, 1730-1734
Niemann-Pick, C1, proteína similar (NPC1L1), 934, 959
Nifedipina, 832, 833*c*
adversos, efectos, 836-837, 857
angina, 837
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 837, 839
nitratos, 839-841
antiarrítmico, mecanismo de acción, 914
cardiovasculares, efectos, 833*c*, 834-836
citocromo P450, inhibidores, interacción, 122
diarrea, 998
farmacocinética, 836, 1855*c*
hemodinámicos, efectos, 835-836
hígado, eliminación, deficiencia, 121

Nifedipina (*cont*.)
hipertensión, dudas, 857-858
miocardio, infarto, 837-838
Raynaud, enfermedad, 838
NIFEREX (complejo de polisacárido-hierro), 1448
Nifurtimox, 1061-1063
absorción, distribución y excreción, 1062
antiprotozoarios, efectos, 1062
hipersensibilidad, 1062
terapéuticas, aplicaciones, 1062
tóxicos y adversos, efectos, 1062-1063
tripanosomiasis, 1052, 1061-1063
Nikkomicinas, 1225
NILANDRON (nilutamida), 1389
Nilutamida, 1388, 1582
Nimesulida, 706
COX-2, selectividad, 681
Nimodipina, 832
adversos, efectos, 836
hemodinámicos, efectos, 835-836
neurológico, déficit, 838
senil, demencia, 430
Niños, antidepresores, 446, 448, 452
antimicrobianos, agentes, 1101-1102
antipsicóticos, 475, 484
ausencia, mal (pequeño mal), 506-507
benzimidazoles, 1083
benzodiazepinas, 516-517
convulsiones, 523
estatinas, 953
fenobarbital, 511
halotano, 355
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 124, 639
intoxicación, 1745
medicamentosa, respuesta, 123-124, 123*f*
morfina, 565-566
NSAID, reumatoide, artritis, 683
uso, 681-682, 686
paludismo, 1045
plomo, intoxicación, 1754-1758
praziquantel, 1089
propofol, 350
protones, bomba, inhibidores, 971
Reye, síndrome, 681, 687
tópicos, preparados, 1681
Nipah, virus, ribavirina, 1266
NIPENT (pentostatina), 1349
Nisoldipina, 832
adversos, efectos, 837
CPYP, inhibidores, interacción, 122
hemodinámicos, efectos, 835-836
Nistagmo, cetamina, 352
fenobarbital, 511
Nistatina, 1240
Nitazoxanida, 1063
terapéuticas, aplicaciones, 1050, 1051, 1063
Nitratos orgánicos, 823-832
absorción, distribución y excreción, 828
acción, mecanismo, 824-825
administración, vías, 826*c*, 830-831
adversos, efectos, 829-830
angina, 823-832
adrenérgico β, calcio, conducto, receptor, antagonistas, 841
receptor, antagonistas, 839
calcio, conductos, antagonistas, 839-841
inactivación, mecanismos de, 827-828
inestable, 831
variante (Prinzmetal), 832
cardiovasculares, efectos, 825-828
congestiva, insuficiencia cardíaca, 874*c*, 880-881
cutáneos, 831
dosis, 826*c*
farmacológicas, propiedades, 825-828
gastrointestinal, trastornos de la motilidad, 989
hemodinámicos, efectos, 825-826
lisa, fibra, músculo, 828
miocardio, infarto, agudo, 831-832
segmento ST, sin elevación, 831
necesidades de oxígeno, 827
PDE5, inhibidores, interacción, 123, 829-830
plasmáticas, concentraciones, actividad biológica, 828
preparados, 826*c*
químicas, propiedades, 825, 826*c*
sangre, flujo coronario, 826-827
seudotolerancia, 828
terapéuticas, aplicaciones, 830-832
tolerancia, 828-829, 881
tóxicos, efectos, 829-830
Nitrazepam, anticonvulsivo, 404-405
metabolismo, 409, 409*c*
químicas, propiedades, 403*c*
Nítrico, óxido, 395-397
administración, métodos, 397
cGMP, síntesis, 30
diagnósticas, aplicaciones, 396
donante(s), congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874*c*
PDE5, inhibidores, interacción, 123
estrógeno, 1548
funciones, 395-396
gastrointestinal, motilidad, 984, 990
liberación, 177
opioides, tolerancia, 563
orgánicos, nitratos, 824-825
serotonina (5-HT), 302
sintasa (NOS), 177-178, 395
endotelial, 177, 824
estrógeno, 1548
inducible, 177, 824
inhibición, 177-178
neuronal, 177, 824
renina, secreción, 791, 792*f*, 793
opioides, tolerancia, 563
orgánicos, nitratos, 824-825
SNC, efectos, 336
síntesis, 177
SNC, mediador/neurotransmisor, 146, 177-178, 336, 395
terapéuticas, aplicaciones, 396
tóxicos, efectos, 396-397
Nitritos orgánicos, 825
Nitrofurantoína, 1123
antimicrobiana, actividad, 1123
farmacocinética, 1855*c*
farmacología, 1123
hipersensibilidad, 1102
Nitrogenada, mostaza, 1316*c*, 1321-1322, 1327-1329
acción, mecanismo, 1322, 1322*f*
químicas, propiedades, 1322, 1323*f*
toxicológicos, aspectos, 1325, 1327, 1742
Nitrógeno, metabolismo, salicilatos, 692
parcial, presión, oxigenoterapia, 393
Nitroglicerina, 823-832
acción, mecanismo, 825
administración, vías, 826*c*
adversos, efectos, 829-830
cardiovasculares, efectos, 825-828
coronaria, sanguínea, corriente, 826-827
dosis, 826*c*
farmacocinética, 828, 1856*c*
5-fosfodiesterasa, inhibidores, interacción, 123
hemodinámicos, efectos, 825-826
historia, 825
intravenoso, congestiva, insuficiencia cardíaca, 885
miocardio, infarto, 831-832
necesidades de oxígeno, 827
opioides, 583
inducido, espasmo de vías biliares, 562
pecho, angina, 823, 825, 830-831
alivio, mecanismos, 827-828
plasmáticas, concentraciones, actividad biológica, 828
preparados, 826*c*
químicas, propiedades, 825, 826*c*
terapéuticas, aplicaciones, 830-832
tolerancia, 828-829
tóxicos, efectos, 829-830
NITROPRESS (nitroprusiato sódico), 884
Nitroprusiato. *Véase* Sodio, nitroprusiato.
Nitroso, óxido, 341, 353*f*, 360-361
adversos, efectos, 361
cardiovasculares, efectos, 360
clínica, aplicación, 360
éter, comparación, 341
farmacocinética, 344*c*, 354*f*, 360
físicas, propiedades, 360
intoxicación, 625-626

megaloblástica, anemia, 1454
moleculares, acciones, 346
musculares, efectos, 361
potencia, medición, 344*c*
SNC, efectos, 361
vías respiratorias, efectos, 361
Nitrosourea(s), 1316*c*, 1321-1322, 1331
macromoléculas, reacciones, 1323, 1324*f*
metabolismo, 1323
químicas, propiedades, 1323
resistencia, 1323
tóxicos, efectos, 1325-1327
Nitrovasodilatador(es), 825. *Véanse también* Nitratos orgánicos; Nitritos orgánicos.
congestiva, insuficiencia cardíaca, 880-881
NIX (permetrina), 1692
Nizatidina, 971-973, 972*f*
acción, mecanismo, 971
adversos, efectos, 972
dermatología, aplicaciones, 1689
farmacocinética, 972
farmacológicas, propiedades, 971
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
péptica, ulceropatía, 979*c*-980*c*
terapéuticas, aplicaciones, 972
tolerancia y rebote, 973
NIZORAL (cetoconazol), 1611
NM283, 1267*c*
No, competitiva(o), antagonismo, 37
inhibición, 47
covalentes, inhibidores, 204
esteroides antiinflamatorios (NSAID), 671, 673-687
acción, mecanismo, 653, 660, 673
adversos, efectos, 683-684, 683*c*
alternativas, 686
analgesia, 617, 681-682
opioides, administración, 579-581
posoperatorio, 343
anestesia, complemento, 361
antineoplásica, quimioprevención, 682-683
arterial, presión, 684
aspirina, fármacos distintos, comparación, 674, 675*c*-680*c*
Bartter, síndrome, 682
cardiovasculares, efectos, 684
clasificación, 675*c*-680*c*
embarazo y lactancia, 685
farmacocinética, 675*c*-680*c*, 686
farmacodinámica, 686
GI, vías, efectos, 684-685, 683*c*, 968*f*, 969, 973, 978, 980
gota, 682, 707
hipersensibilidad, 683*c*, 685
historia, 673
medicamentosas, interacciones, 685
ACE, inhibidores, 123, 685-686, 809-810
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 123, 851
antihipertensores, agentes, 123
diuréticos, 752, 850
litio, 487-488
quinolonas, 1122
warfarina, 123, 686
metabolismo, 674-681
musculoesqueléticos, trastornos, 682-683
niacina, tolerabilidad, 683-684
niños, 682, 686
observación, estudios, 119
oftálmico, empleo, 1725
péptica, ulceropatía, 684-685, 978-979
plaquetas, 683*c*
prostaglandinas, inhibición, 673-681
químicas, propiedades, 673
renina, secreción, 792*f*, 793
reumatoide, artritis, 672, 682-683, 706
riñones, efectos, 683*c*, 684
selección, clínicas, consideraciones, 686-687
sistémica, mastocitosis, 682
SNC, efectos, 683*c*
sodio, conducto, inhibidores, 759
terapéuticos, efectos, 673-684
tradicionales, 671-672
aspirina, 685
útero, efectos, 683*c*, 685-686
vasopresina, 779
vasos, efectos, 683*c*
microcítico, pulmonar, cáncer, bevacizumab, 1378-1379
farmacogenética, 110
gefitinib, 1368
gemcitabina, 1346
trastuzumab, 1376-1377
nucleósidos, transcriptasa inversa, inhibidores, 1275, 1276*c*, 1292-1297. *Véanse también agentes específicos.*
acción, mecanismo, 1292, 1293*f*
adversos, efectos, 1294
aprobados en Estados Unidos, 1276*c*
CYP, inducción, 121
empleo, principios, 1277
farmacocinética, 1292, 1293*c*
proteasa, interacción, 1295*c*
químicas, propiedades, 1292, 1293*f*
resistencia, 1292-1294
No-Hodgkin, linfoma, ciclofosfamida, 1328
etopósido, 1360
fludarabina, 1348
glucocorticoides, 1380
infliximab, 1017
inmunosupresores, agentes, 1015
metotrexato, 1339
vincristina, 1351-1352
Nocardiosis, sulfonamidas, 1115
tetraciclinas, 1177-1178
trimetoprim-sulfametoxazol, 1115, 1118
Nociceptina, 548-550, 549*c*
precursora, 549-550, 551*f*
Nociceptina/orfanina FQ, receptor, 548, 550-551
dolor, modulación, 558-559
estructural, homología, 552, 554*f*
selectividad y afinidad, 554-555
Nociceptivo, dolor, 557
Nocistatina, 548-550
Nocturno(s), ácido, incremento, 978
calambres, extremidades, quinina, 1038
NOLAHIST (fenindamina), 638*c*
NOLVADEX (tamoxifén), 1382-1383, 1555
NOLVADEX Adjuvant Trial Organization (NATO), 1383
Nomegestrol, 1559
Nomifensina, 438*c*, 443
NOR-QD (noretindrona), 1564
Noradrenalina (norepinefrina), 248-249
absorción, distribución y excreción, 248
acción(es), mecanismo, 242-243, 248
terminación, 163-164, 165*f*
acetilcolina, 153
adrenalina, comparación, 244*c*, 248
adversos, efectos, 249
almacenamiento, 158-163, 160*f*
angiotensina II, 797
arterial, tensión, 243*f*
cardíacos, efectos, 243*f*, 248
cardiovasculares, efectos, 248
clínicas, aplicaciones, 240*c*
clonidina, 255-256
cocaína, 161, 620
destrucción o disipación, 149
interferencia, 175
efectos dependientes, estado neuronal , 333
extravasación, 249
farmacológicas, propiedades, 248-249
fármacos, dependencia, 608
liberación, 158-161, 160*f*, 163
interferencia, 171-173
presináptica, regulación, 163-164
promoción, 173-174
terapéutico, objetivo, 171-174
litio, 485-486
metabolismo, 164, 165*f*
metildopa, 852-853
neurotransmisor, 138-139, 140*f*-141*f*, 146, 158-171, 324*c*, 327, 333
farmacológicas, acciones, 171-175
precauciones, 249
químicas, propiedades, 240*c*, 242, 248
recaptación, inhibidor(es), 433c-434*c*
adversos, efectos, 433*c*-434*c*
atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 450
depresión, 432, 433*c*-434*c*
dosis y presentaciones, 433*c*-434*c*

Noradrenalina (norepinefrina) (*cont.*)
farmacológicas, propiedades, 439-441
potencia, transportadores, 438*c*
receptor(es), 324*c*, 333. *Véanse también* Adrenérgico(s), receptor(es); Adrenérgico(s) α, receptor(es); Adrenérgico(s) β, receptor(es).
síntesis, 158-161, 159*f*, 159*c*, 160*f*
terapéutico, objetivo, 171-173
terapéuticos, aplicaciones y estado, 249
tóxicos, efectos, 249
transportador(es), 66, 161-162, 162*c*
antidepresores, 66, 438*c*, 439, 455
bloqueadores, 324*c*
vasodilatación, choque, 785
Norbinaltorfimina, 576
receptores, acción y selectividad, 552*c*
Norclomipramina, farmacológicas, propiedades, 439
metabolismo, 445
potencia, transportadores, 438*c*
Norclozapina, 491
NORCURON (vecuronio), 222*c*
Nordazepam, 403*c*
anticonvulsivo, 404-405
metabolismo, 408, 409*c*
NORDITROPIN (somatotropina), 1495
Nordoxepina, farmacológicas, propiedades, 439
Noretindrona, acetato, 1559
adversos, efectos, 1566
anticoncepción, 1564, 1566
menopáusicos, síntomas, 1554
químicas, propiedades, 1558*f*, 1559
terapéuticas, aplicaciones, 1561
Noretinodrel, 1559, 1563
Noretisterona, menopáusicos, síntomas, 1554
Norfloxacina, 1120*f*, 1122
antibacteriano, espectro, 1119
niños, 1122
terapéuticas, aplicaciones, 1121
Norfluoxetina, 444-445, 449
potencia, transportadores, 438*c*
Norgestimato, acné, 1568
anticonceptivo, 1564
posmenopáusicos, síntomas, 1554
químicas, propiedades, 1558*f*, 1559
Norgestrel, 1558, 1558*f*, 1559
adversos, efectos, 1566
anticonceptivo, 1564, 1566
NORITATE (metronidazol), 1690
Normatividad, fármacos, control, 131-135
Normeperidina, 568, 570
renal, eliminación, menor, 120
NORMIFLOR (ardeparina), 1473
NORMODYNE (labetalol), 852
Nornefazodona, 446
NOROXIN (norfloxacina), 1119
NORPACE (disopiramida), 923
NORPLANT II (norgestrel), 1564
NORPRAMIN (desipramina), 433*c*
NORPROLAC (quinagólido), 1501
Norpropoxifeno, 573
Norsertralina, 444-445
metabolismo 446
potencia, transportadores, 438*c*
Nortestosterona, 1558, 1558*f*, 1559
Nortriptilina, ABC, transportadores, 57-58
adversos, efectos, 434*c*, 447
atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 450
CYP, interacciones, 445*c*
depresión, 452-453
dosis y presentaciones, 434*c*
eliminación, 445*c*
farmacocinética, 445*c*, 1856*c*
farmacogenética, 125
farmacológicas, propiedades, 439
irritable, colon, síndrome, 999
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
químicas, propiedades, 432, 434*c*
séricas, concentraciones, 444, 445*c*
tics, caso, 450
NORVASC (amlodipina), 833*c*
NORVIR (ritonavir), 1276*c*
Noscapina, 579
NOVANTRONE (mitoxantrona), 1359
NOVAREL (gonadotropina coriónica), 1506
NOVOCAINE (procaína), 378
NOVOLIN (insulina), 1624
NPT1, transportador, 65
NTCP, 49*c*, 58, 59*f*
NUBAIN (nalbufina), 575
Nuclear(es), factor, activados, linfocitos T (NFAT), 1408-1409, 1410*f*, 1694-1695
receptores, tipo II, metabolismo, inducción, 89-90, 89*f*
transportador, regulación, 48, 49*c*
Nucleico, ácido, análogos, 1096
Núcleo, rafe magno, analgesia con opioides, 557-558
solitario, fascículo (NTS), 138
náuseas/vómitos, 1000-1001
Nucleófilos, agentes, colinesterasa, reactivación, 210-211, 211*f*
Nucleósido(s), transcriptasa inversa, inhibidores, 1276*c*, 1280-1292. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 1280, 1281*f*
Estados Unidos, aprobados, agentes, 1276*c*
estructura, 1280, 1281*f*
farmacocinética, 1280, 1282*c*
fosforilación, 1283*f*
resistencia, 1280
tóxicos, efectos, 1280
transportador(es), 42-43
Nucleótido, transcriptasa inversa, inhibidores, 1280-1292. *Véanse también agentes específicos*; Nucleósido(s), transcriptasa inversa, inhibidores.
unión, oligomerización, dominio-2 (*NOD2*), Crohn, enfermedad, 1011-1012
Nudoso, eritema, leproso, 1220
talidomida, 1220, 1697
melarsoprol, 1057
sulfonamidas, 1116
Nuevos fármacos, solicitudes (NDA), 132
NUMORPHAN (oximorfona), 580*c*
NUPERCAINAL (dibucaína), 378
NUPRIN (ibuprofén), 699
NUROMAX (doxacurio), 222*c*
NUTRICORT (hidrocortisona), 1682*c*
NUTROPIN (somatotropina), 1495
NUTROPIN DEPOT (somatotropina), 1495
NYDRAZID (isoniazida), 1204
NYOTRAN (nistatina), 1240

OAT. *Véase* Orgánico(s), anión(es), transportador(es).
Obesidad, anfetaminas, 259-260
hipertensión, 865
opioides, receptores, antagonistas, 577
simpaticomiméticos, 263-264
Objetivo, fuera, reacciones, 128
Obsesivo-compulsivo, trastorno, 453
antidepresores, 450-451
insomnio, 423
serotonina, recaptación selectiva, inhibidores, 423, 451
Obstructiva, hípnica, apnea (OSA), benzodiazepinas, 407
Ocratoxina A, transporte, 64
OCT. *Véase* Orgánico(s), catión(es), transportador(es).
Octinoxato, 1701
Octisalato, 1701
Octocrileno, 1701
Octreótido, 1497, 1644
acción prolongada, preparados, 998, 1497
acromegalia, 1496-1497, 1644
adversos, efectos, 998, 1497, 1644
carcinoide(s), malabsorción, 313
tumores, 1498
diarrea, 998, 1644
farmacocinética, 998, 1497
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 988
irritable, colon, síndrome, 999
pancreatitis, 998, 1006
químicas, propiedades, 1497, 1497*f*
receptor, selectividad, 1496
terapéuticas, aplicaciones, 1498, 1644
varices, hemorragia, 998, 1498
OCUCLEAR (oximetazolina), 261
OCUFEN (flurbiprofén), 1725

OCUFLOX (ofloxacina), 1716*c*
Ocular(es), alineación, falta (estrabismo), 1724
cirugía, agentes, 1724, 1726-1729
antibióticos, profilaxia, 1106*c*
farmacología, 1707-1735. *Véanse también agentes y trastornos específicos*.
globo, 1707, 1708*f*
hipertensores, 1722
migratoria, larva, 1075
OCUPRESS (carteolol), 288
OCUSERT PILO-20 (pilocarpina), 188
Odontológicos, métodos, antimicrobiana, profilaxia, 1105, 1138, 1186
Oficial, nombre, 131
Ofloxacina, 1119, 1120*f*, 1121
absorción, distribución y excreción, 1121
antibacteriano, espectro, 1119
terapéuticas, aplicaciones, 1120-1121
diálisis, peritonitis vinculada, 1121-1122
estafilocócicas, infecciones, 1136
oftalmología, empleo, 1716*c*
tuberculosis, 1218
Oftalmía brasileña, 1730
Oftálmica(o), adhesivo, 1726
cirugía, agentes, 1724, 1726-1729
antibióticos, profilaxia, 1106*c*
farmacología, 1707-1735. *Véanse también agentes y trastornos específicos*.
Oftalmológicos, anestésicos, 379
OGEN (estropipato), 1551
Ogilvie, síndrome, neostigmina, 985
Ojo(s), 1707-1735. *Véanse también agentes que afectan y enfermedades específicas*.
acetilcolina, 186*c*
anatomía, fisiología y bioquímica, 1707-1713, 1708*f*, 1710*f*
anterior, segmento, 1709-1711, 1720*f*
diagnóstica, evaluación, 1729
fármacos, adversos, efectos, 1728
transoperatorios, gases, 1726
anticolinesterásicos, agentes, 207-208, 210
autónomo, sistema, regulación, 143*c*, 1707, 1709*c*, 1711, 1711*f*
carbónica, anhidrasa, inhibidores, 746
ceguera y dolor, 1728
diagnósticos, agentes, 1724, 1729-1730
absorción, 1714-1715, 1714*f*
administración, estrategias, 1713, 1714*c*
distribución, 1715
metabolismo, 1715
estructuras, 1708-1713, 1710*f*
farmacocinética, 1713-1715, 1714*f*
locales, anestésicos, 379
medicamentos, adversos, efectos, 1728-1729
microbianas, enfermedades, quimioterapia, 1715-1721
muscarínico, receptor, agonistas, 186*c*, 187, 196-197
antagonistas, 192
posterior, segmento, 1710*f*, 1711-1713
diagnóstica, evaluación, 1729-1730
prostaglandinas, 661
quinina, 1039
superficie, fármacos, adversos, efectos, 1728
terapéuticos, agentes, 1715-1735
tópica, aplicación, 7
toxicológicos, aspectos, 1715
transoperatorios, agentes, 1724, 1726-1729
vitaminas/hipovitaminosis, 1730-1734, 1731*c*
OKT3, 1406, 1416. *Véase también* Muromonab-CD3.
Olanzapina, 313, 461, 465*c*, 446
adversos, efectos, 465*c*
ancianos, 477, 484
autónomo, sistema, efectos, 474
bipolar, trastorno, 490
cardiovasculares, efectos, 474, 477
convulsiones, umbral, 469
dosis y presentaciones, 465*c*, 483
endocrinos, efectos, 473
farmacocinética, 475*c*, 476, 1856*c*
hiperglucemiantes, efectos, 1634, 1635*c*
maligno, neuroléptico, síndrome, 479
manías, 490
metabolismo, 476
neurológicos, efectos, 477, 479-480
Parkinson, enfermedad, 479, 484
ponderal, incremento, 480
receptor, acciones, 470, 472*c*, 473
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
tóxicos, efectos, 194
Olanzapina/fluoxetina, 453, 482
Oleandomicina, GI, vías, motilidad, trastornos, 988
Olfatorios, núcleos, 318
Oligodendroglia, 319
Oligodesoxinucleótido (ODN), opioide, receptor, estudios, 553
Olmesartán medoximilo, 812*f*, 813-814
Olopatadina, alérgicas, enfermedades, 641
oftalmología, aplicaciones, 1725
Olsalazina, adversos, efectos, 1013
inflamatoria, enteropatía, 690, 1012
metabolismo, 1012*f*
químicas, propiedades, 687*f*, 1012, 1012*f*
Omalizumab, 725-726, 725*f*
Omapatrilat, angioedema, 649
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 886
Omeprazol, 969-971, 970*f*
acidopéptica, enfermedad, 969-971
adversos, efectos, 971
farmacocinética, 969-971, 970*f*
farmacogenética, 95, 105*c*, 107, 107*f*, 125
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
interacciones, 971
CYP, inductores, 89
voriconazol, 1234
péptica, ulceropatía, 979*c*-980*c*
presentaciones, 969
prúrigo, 1701
OMNICEF (cefdinir), 1145*c*
ONCASPAR (pegaspargasa), 1363
Onchocerca volvulus, 1076-1077. *Véase también* Oncocercosis.
ONCO-TCS (vincristina), 1351
Oncocercosis, 1076-1077
albendazol, 1074
dietilcarbamazina, adversos, efectos, 1076-1077, 1083-1084
doxiciclina, 1085
eliminación, objetivos, 1074
ivermectina, 1068-1069, 1074, 1076-1077, 1084-1087
suramina, 1067-1069, 1076
Oncológica, quimioterapia, 1315-1391, 1316*c*-1318*c*. *Véanse también agentes específicos*.
adversos, efectos, 1315
alquilantes, agentes, 1316*c*, 1321-1335
anemia, tratamiento, 1438
antibióticos, 1317*c*, 1356-1359
antimetabolitos, 1316*c*, 1335-1337
biológica, respuesta, modificadores, 1318*c*, 1373-1380
bisfosfonatos, 1668
celular, ciclo, cinética, 1316-1318, 1320*f*
citotóxicos, 1315, 1318-1319
colonias, estimulantes, factores, 1380, 1439-1440
corticosteroides, 1319*c*, 1381-1382, 1610
diferenciación, agentes, 1365-1369
diseño, factores, 1319
dosis, 1321
eficacia, terapéutico, balance, 1321
enzimas, 1317*c*, 1363-1364
farmacocinética, destinación, 1321-1322
farmacogenética, 110
hormonal, 1318*c*, 1380-1388
inmunológicas, estrategias, 1315, 1318-1321
monoclonales, anticuerpos, 1374, 1376-1378, 1375*c*
naturales, productos, 1317*c*, 1350-1364
náuseas y vómitos, regímenes, 1001, 1003*c*
serotonina, receptor, antagonistas, 1003, 1004*c*
sustancia P, receptor, antagonistas, 1004
progresos, 1315, 1318-1329

Oncológica, quimioterapia (*cont.*)
resistencia, 1318-1319
glutatión, S-transferasas, 83-85
transportadores, 43
retinoides, 1363-1366, 1686-1687
terapéutico, índice, 1315
tóxicos, efectos, 1322
trombopoyéticos, administración, 1441-1442
ONCOVIN (vincristina), 1351
Ondansetrón, 300*c*, 1000-1003
adversos, efectos, 1003
alcoholismo, 604
colestático, prurito, 1701
farmacocinética, 1001-1003, 1857*c*
farmacológicos, efectos, 1001
irritable, colon, síndrome, 999-1000
náuseas/vómitos, 343, 1001-1003, 1002*c*
quimioterapia, inducido, 1003, 1004*c*
receptor, especificidad, 1002*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1003
ONE-ALPHA (alfacalcidol), 1664
Onicomicosis, 1691, 1691*c*
ciclopiroxolamina, 1239, 1691
itraconazol, 1231, 1691, 1691*c*
terbinafina, 1237, 1240, 1691, 1691*c*
Onio, compuestos, 231
Online Mendelian Inheritance in Man, 100*c*
ONTAK (denileukin difitox), 1379
OPC-21268, 781*c*
OPC-31260, 782*c*
OPC-41067, 782*c*, 787
OPC-51803, 772*c*, 787
OPHTHANE (proparacaína), 379
Opio, 547, 563-564
desodorizada, tintura, 997
Opioide(s), 547-584
abstinencia, 618-620, 619*c*, 997
analgésicos, 343, 361-362, 557-559, 617
acción, duración, 567, 581
grado, 567
mecanismos y sitios, 557-558
agentes, otros, combinación, 579-581
ahorrar, estrategia, 579-581
cáncer, dolor, 584
complementos, 518
diferentes, vías, administración, 581-583
directrices, 579, 580*c*
enfermedad, terminal, fase, 584
espinal/supraespinal, sinergia, 558
nociceptina/orfanina FQ, receptor, 558-559
paciente, controlada, 581
periféricos, 558, 582
posología, datos, 580*c*
techo, efecto, 557
terapéuticas, aplicaciones, 579-583
anestesia, complemento, 361-362, 561, 583
biliares, vías, efectos, 562
cardiovasculares, efectos, 561
convulsiones, 560, 566, 574
diarrea, 561-562, 570, 996-997
disnea, 583
endógenos, 547-550
abstinencia, activación, 619
función, aparente, paradoja, 556
motivo, 548, 549*c*
nuevo, 548, 549*c*
precursores, 548-549, 550*f*
receptores, acción y selectividad, 552*c*, 553
epidurales e intrarraquídeos, 384-385, 581, 582*c*, 584
estado de ánimo y gratificantes, alteraciones, 559
estreñimiento, 584, 993
farmacogenética, 125
física, dependencia, 563, 617-620
tratamiento, 573, 576-578, 619-620
gastrointestinales, efectos, 561-562
hipotalámicos, efectos, 559
inmunitario, sistema, efectos, 562-563
lisa, fibra, músculo, efectos, 562
miosis, 559-560
morfina y morfiniformes, 563-568
motivo, 548, 549*c*
náuseas/vómitos, 557, 560-561, 571
neuroendocrinos, efectos, 559
neurotransmisor, 325*c*, 335
pancreatitis, 597
piel, efectos, 562, 567
receptor(es), 325*c*, 547-548, 550-556
acciones, 551*c*
agonista(s), 325*c*, 551, 551*c*, 568-574
dependencia, 620
efectos, 556
parcial, 574-576
analgesia, dosis, 580*c*
agonista(s)/antagonista(s), 556-557, 574-576. *Véanse también agentes específicos*.
analgesia, dosis, 580*c*
antagonista(s), 325c, 551, 551*c*, 576-578. *Véanse también agentes específicos*.
absorción, distribución y excreción, 577-578
dependencia, 577, 620
efectos, ausencia, 576-577
farmacológicas, propiedades, 576-578
física, dependencia, 577
irritable, colon, síndrome, 999
obesidad, 577
terapéuticas, aplicaciones, 578
tolerancia, 577
toxicidad, 574, 578
auditivo, núcleo, 559
clasificación, 551*c*, 552
clonación, 552-554, 553*c*
δ, 548, 550-556
acciones, 552*c*
analgesia, 557-558
clínico/terapéutico, objetivo, 556
clonación, propiedades, 553*c*
estructura, 552, 554*f*
selectividad, 552*c*
desensibilización, 555-556
distribución, 551
ε, 548
estructural, homología, 552, 556*f*
interacción (dimerización), 553
internalización, 555-556
intracelulares, fenómenos, 555-556
κ, 548, 550-556
acciones, 552*c*
analgesia, 557-558
clínico/terapéutico, objetivo, 556
clonadas, propiedades, 553*c*
estructura, 552, 554*f*
selectividad, 552*c*
ligandos, 552-554
aparente, paradoja, 556
mensajero, segundo, acoplamiento, 555
moleculares, estudios, 552-554
μ, 548, 550-556
acciones, 551, 552*c*
analgesia, 557-558
clínico/terapéutico, objetivo, 556, 568-574
clonadas, propiedades, 553*c*
diarrea, 997
estructura, 552, 554*f*
selectividad, 551, 552*c*
subtipos, 552
secuestro, 555-556
selectividad y afinidad, 552*c*
moleculares, bases, 554-555
señales, envío, 555-556
sigma, 548
subtipos, 548, 550-551, 551*c*, 552, 548
ζ, 548
receptor-efector, acoplamiento, 325*c*
refuerzo, propiedades, 608
respiratorias, vías, efectos, 560
sintéticos, motivo, 549*c*
SNC, efectos, 558
selectiva, modificación, 336-337
terapéuticas, aplicaciones, 579-583
terminología, 547
tolerancia, 555-556, 584, 617-618
aguda, 555
clásica o crónica, 555
desensibilización/falta, 555-556
receptores, 555-556
tos, 560
suprimir, 578-579
tóxicos, efectos, 574
tratamiento, 574, 577-578
urinarias, vías, efectos, 562
útero, efectos, 562
útiles, clínicamente, efectos, 556-563
vasopresina, 775
Opioide-receptor-similar 1 (ORL-1), 550-551

Opisthorchis, felineus, 1078
viverrini, 1078, 1089
Oprelvekin, 1441
Óptico, isomerismo, 242
nervio, 1710f, 1712-1713
estreptomicina, 1164
etambutol, 1210
fármacos, adversos, efectos, 1728
OPTICYL (tropicamida), 1720*c*
OPTIPRANOLOL (metipranolol), 291
OPTIVAR (azelastina), 1725
ORAGRAFIN (ipodato sódico), 1530
Oral(es), administración, 4-5, 4*c*
anticonceptivos, 1564-1568
acción, mecanismo, 1565
adversos, efectos, 1563, 1566-1567
bajas, dosis, segunda generación, 1563
cáncer, 1565-1566
cardiovasculares, efectos, 1566
combinación, 1565
acción, mecanismo, 1565
adversos, efectos, 1565-1567
contraindicaciones, 1567
estrógeno, 1551-1553, 1563-1567
farmacogenética, 106*c*
generación, tercera, 1563
interacciones, angiotensina, 793
anticonvulsivos, 509, 520, 523
benzodiazepinas, 409
CYP, inductores, 90, 121
hipérico, 90
metilxantinas, 729
menstrual, regularidad, 1567
metabólicos y endocrinos, efectos, 1566
monofásicos, bifásicos y trifásicos, 1564
poscoito o emergencia, 1564, 1565, 1566
preparados, 1563-1564, 1567
progestágeno(s), 1561, 1563-1567
solamente, 1564
acción, mecanismo, 1565
adversos, efectos, 1566
contraindicaciones, 1567
salud, no anticonceptivos, beneficios, 1568
selección, 1567
supresión, goteos, 1566
tipos, 1564
rehidratación, terapia, 995
ORAP (pimozida), 465*c*
Orbicular, párpados, músculo, 1707
Órbita (ojos), 1707, 1708*f*
Orciprenalina. *Véase* Metaproterenol.
ORETIN METHYL (metiltestosterona), 1578*f*
Orfanina FQ, 548-550, 549*c*, 550*f*
Orgánica(s), base(s), riñones, secreción, 741-742, 742*f*
Orgánico(s), ácido(s), secreción renal, 741-742, 742*f*
transporte e inhibición, probenecid, 710-711
anión(es), transportador(es), 43-44, 63-65, 741-742, 742*f*
farmacocinética, 58, 59*f*
hematoencefálica/sangre-líquido cefalorraquídeo, barreras, 66
NPT1, 65
OAT1, 63-64
OAT2, 63
estatinas, metabolismo, 951
OAT3, 63-65
OAT4, 63
polimorfismos, 65
proximal, túbulo, 63, 64*f*
URAT1, 65
aniones-polipéptido transportador (OATP), 9, 43
ACE, inhibidores, 58
farmacocinética, 58, 59*f*
hígado, captación, 59
HMG-CoA, reductasa, inhibidores, 58-59
regulación, 49*c*
catión(es), transportador(es), 60-63, 741-742, 742*f*
nuevos (OCTN), 60-63
OCT1, 43, 60-62
catecolaminas, transporte, 162*c*, 163
secundaria, estructura, 61, 62*f*
variantes, funcional, actividad, 103, 103*f*
OCT2, 60, 62
catecolaminas, transporte, 162*c*, 162-163
OCT3, 60, 62
catecolaminas, transporte, 162*c*, 162-163
polimorfismos, 63
secreción, proximal, túbulo, 60, 61*f*
Organofosforados, insecticidas, absorción, distribución y excreción, 209
acción, mecanismos, 203*f*, 204
estructura, 204-205
liposolubles, 207, 209
química, clasificación, 204-205, 206*c*-207*c*
tardía, neurotoxicidad, 211
terapia, antídotos, 211
toxicológicos, aspectos, 209-211, 1741
Órganos, trasplante, ganciclovir, 1255
general, estrategia, 1406
rechazo, establecido, terapia, 1407
prevención, ciclofosfamida, 1328
corticosteroides, 1610
inmunosupresión, 1406-1407
sargramostim, 1439
tolerancia, 1420-1421
ORGARAN (danaparoide), 1475
Orina, acidificación, 1649, 1750
alcalinización, 1750
excreción, 1788. *Véanse también* Excreción, fármacos; *medicamentos específicos*.
intensificada, intoxicaciones, 1749-1750, 1750*f*
osmolalidad, vasopresina, 774, 774*f*
ORINASE (tolbutamida), 1635*c*
Orlistat, prediabéticos, cuadros, 1641
Ornidazol, 1058
amibiasis, 1050
ORNIDYL (eflornitina), 1053
Ornitina descarboxilasa, eflornitina, 1054
ORTHO-EXT (estropipato), 1551
ORTHO TRI-CYCLEN LO (norgestimato), 1563
ORTHOCLONE OKT3 (muromonab-CD3), 1417
ORTHONOVUM (noretindrona-mestranol), 1564
Ortopédica, cirugía, antibióticos, profilaxia, 1106*c*
Ortostática, hipotensión, 261
adrenérgico, α_1, receptor, agonistas, 254
antagonistas, 852
α_2, receptor, agonistas, 854
antipsicóticos, 477, 481
fenoxibenzamina, 268
guanadrel, 856
orgánicos, nitratos, 826, 829
prazosina, 270
simpaticomiméticos, 260-261
ORUDIS (cetoprofén), 700
ORUDIS KT (cetoprofén), 679*c*
ORUVAIL (cetoprofén), 700
Ósea(s), infecciones, quinolonas, 1122
teicoplanina, 1196
masa, 1658
médula, supresión, alopurinol, 709
alquilantes, agentes, 1325-1326
antipsicóticos, 481
cloranfenicol, 1181
colchicina, 708
colonias, estimulantes, factores, 1380
flucitosina, 1230
ganciclovir, 1255
irinotecán, 1355
mercaptopurina, 1348
vinca, alcaloides, 1351
zidovudina, 1284
morfógena, proteína-6 (BMP-6), estrógeno, 1547
Oseltamivir, 1257*c*, 1258-1259
OSMITROL (manitol), 747*c*
OSMOGLYN (glicerina), 747*c*
Osmorreceptores, 774-775
Osmóticamente, activos, laxantes, 990, 990*c*, 992-993
Osmóticos, agentes, oftalmología, empleo, 1735
diuréticos, 747-749, 747*c*
acción, sitio, 747-748

Osmóticos, diuréticos (*cont.*)
interacciones, 748
litio, 486-488
riñones, hemodinámicos, efectos, 744*c*, 748
terapéuticas, aplicaciones, 748-749
Osteoartritis, apazona, 706
celecoxib, 704
diclofenaco, 698
etoricoxib, 705
ibuprofén, 700
indometacina, 696
meloxicam, 701
nabumetona, 701-702
piroxicam, 701
propiónico, ácido, derivados, 699
sulindac, 697
tolmetín, 697-698
Osteoblasto(s), estrógeno, 1547-1548
hueso, remodelado, 1658, 1658*f*
paratiroidea, hormona, 1651
Osteoclasto(s), calcitonina, 1657
estrógeno, 1547-1548
hueso, remodelado, 1658, 1658*f*
paratiroidea, hormona, 1651
Osteomalacia, 1660-1662
bisfosfonatos, 1668
fenilhidantoína, 510
fenobarbital, 511
vitamina D, terapia, 1665
Osteomielitis, quinolonas, 1122
teicoplanina, 1196
Osteonecrosis, glucocorticoides, 1604
Osteoporosis, 1662
bisfosfonatos, 1668, 1671
calcio, 1672
calcitonina, 1672
corticosteroides, 1604
estrógenos, 1548, 1672
estrogenoterapia, 1553-1555, 1671-1672, 1671*f*
etanol, 598
fluoruros, 1673-1674
heparina, 1474
integrada, estrategia, 1670-1673
prevención, 1670-1673
primaria, 1662
raloxifén, 1556-1557, 1671-1673
resorción, agentes, 1671
secundaria, 1662
terapias, combinación, 1672-1673
teriparatida, 1669, 1671, 1671*f*
tiazídicos, diuréticos, 757, 1671-1672
tratamiento, 1670-1673, 1671*f*
vitamina D, 1672
Osteoprotegrina (OPG), estrógeno, 1547
Otilonio, bromuro, colon irritable, síndrome, 1000
Otitis media, amoxicilina, 1139
azitromicina, 1185
farmacorresistente, 1117
sulfisoxazol-eritromicina, 1113
trimetoprim-sulfametoxazol, 1117-1118
OTRIVIN (xilometazolina), 260
Ovárica(o), cáncer, bleomicina, 1362
cisplatino, 1333-1334
clomifeno, 1557
docetaxel/paclitaxel, 1353
gemcitabina, 1346
irinotecán, 1356
orales, anticonceptivos, 1565
topotecán, 1356
hiperestimulación, síndrome, 1506, 1557
Ovario(s), desarrollo, falta, estrogenoterapia, 1555
estrógeno, síntesis, 1542-1543
función, hormonal, control, 1541
OVERTURE Trial (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), 886
OVIDREL (coriogonadotropina alfa), 1506
OVRETTE (norgestrel), 1564
Ovulación, fechas, hormona luteinizante, 1505
inducción, clomifeno, 1556-1557
gonadotropinas, 1505-1506
22-Oxacalcitriol, 1664*f*, 1665
Oxacilina, 1129*c*, 1138
adversos, efectos, 1143
antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133
farmacológicas, propiedades, 1138
propiedades, principales, 1129*c*
Oxaliplatino, 1334-1335
absorción, distribución y excreción, 1334
acción, mecanismo, 1333
farmacocinética, 1857*c*
fluorouracilo, 1343-1344
historia, 1332-1333
químicas, propiedades, 1332
resistencia, 1333
terapéuticas, aplicaciones, 1334-1335
tóxicos, efectos, 1335
Oxamniquina, 1087
esquistosomosis, 1078, 1088
OXANDRIN (oxandrolona), 1578*f*
Oxandrolona, 1578*f*
alcohólica, hepatopatía, 597
Oxaprotilina, potencia, transportadores, 438*c*
Oxaprozina, 699, 699*f*, 701
aspirina, comparación, 678*c*
clasificación, 678*c*
farmacocinética, 678*c*
OXAROL (22-oxacalcitriol), 1665
Oxazepam, 403*c*
alcohol, abstinencia, 613
ansiedad, 453-454
farmacocinética, 408, 409*c*, 411*c*
terapéuticas, aplicaciones, 411*c*
Oxcarbazepina, 513
acción, mecanismo, 513
convulsiones/epilepsia, 513
farmacocinética, 1858*c*
interacciones, antipsicóticos, 481
hígado, microsómicas, enzimas, 509, 509*c*
manía, 490, 492
Oxi, radicales, enfermedades neurodegenerativas, 529
Oxibarbitúricos, 414. *Véase también* Barbitúrico(s).
Oxibenzona, 1700
Oxibutinina, 189, 197
farmacocinética, 1858*c*
hiperactiva, vejiga, 195
Oxicams, 701
Oxicodona, 566
abuso y dependencia, 617
analgesia, 617
dosis, 580*c*
enfermedad, fase terminal, 584
NSAID, 581
farmacocinética, 1858*c*-1859*c*
químicas, propiedades, 564, 565*c*
sostenida, liberación, 581
Oxiconazol, 1239
Oxidación, fármacos, metabolismo, 73
N-Oxidación, 75, 76*c*
S-Oxidación, 75, 76*c*
Oxidativa(o), estrés (sobrecarga), dopamina, metabolismo, 529, 530*f*
etanol, 593, 598
neurodegenerativos, trastornos, 529
fosforilación, salicilatos, 689, 691
Oxifenbutazona, 702
Oxifenistatina, 994
Oxígeno, 387-394
administración, 392-393
aporte, 387
arterial, contenido, 389*c*
consumo, hormonas tiroideas, 1521
hiperbárico, 387, 393
humidificado, 392-393
inhalación, 391-392
fisiológicos, efectos, 391-392
médico, grado, 392
normales, niveles, 387-388
parcial, presión (PO_2), 387-388
privación, 388-391. *Véanse también* Hipoxemia; Hipoxia.
sangre, 387-388, 388*f*, 389*c*
tensión, adrenérgico β, receptor, agonistas, 253-254
terapéutico, 387-394
complicaciones, 392-393
hipoxia, 393
tóxicos, aspectos, 393-394
venoso, contenido, 389*c*
Oxilorfán, vasopresina, 775
Oxima(s), colinesterasa, reactivación, 210-211, 211*f*
farmacológicos, aspectos, 211
toxicológicos, aspectos, 211
Oximetazolina, 260, 261*f*
locales, efectos vasculares, 262

Oximorfona, analgesia, dosis, 580*c*
químicas, propiedades, 564, 565*c*
rectal, 582
Oxintomodulina, 1642
Oxipertina, 467
Oxiprenolol, 287
Oxipurinol, 709
OXISTAT (oxiconazol), 1239
Oxitetraciclina, 1173-1179, 1174*f*
absorción, 1175
administración, vías, 1176
adversos, efectos, 1178-1179
antimicrobianos, efectos, 1173-1174
dosis, 1176
terapéuticas, aplicaciones, 1176-1178
Oxitocina, 1507-1510
acción, mecanismo, 1508
almacenamiento, 773
amamantamiento, 1508
biosíntesis, 1507
clínica, aplicación, 1508
estimulación, prueba, 1509
fisiológica, importancia, 1507-1508
liberación, 773
neurotransmisor, 325*c*, 335
parto, inducción, 1508
intensificación, 1509
tercera etapa, puerperio, 1509
químicas, propiedades, 780, 1507
receptor(es), 325*c*, 780
agonista(s), 325*c*
antagonista(s), 325*c*, 1507, 1509
secreción, 1507
síntesis, 773
transporte, 773
uterinos, efectos, 661, 1507
Oxitropio, bromuro, 195
Oxiuros, 1076
OXORALEN (metoxsalen), 1688
Oxotremorina, acción, mecanismos, 184
Oxtrifilina, químicas, propiedades, 727
OXYCONTIN (oxicodona), 581
OXYTROL (oxibutinina), 195-196

P, onda, electrocardiograma, 902*f*, 903, 909*f*
PABA, ésteres, 1701
PACERONE (amiodarona), 920
Paciente, colaboración, 22, 1784-1786, 1784*c*
controlada, analgesia, 343, 581
recomendaciones, 130
Paciente-cuidador, relación, 1784-1785
Paclitaxel, 1315, 1352-1354
absorción, distribución y excreción, 1353
farmacocinética, 1859*c*
hipersensibilidad, 1352, 1354
metabolismo, inducción, 89-90
químicas, propiedades, 1352, 1353*f*
vasculares, endoprótesis, 841
Padimato O, 1701
Paget, enfermedad, 1662
bisfosfonatos, 1673
calcitonina, 1656, 1666
Pálido, globo, 318
antipsicóticos, 469-470
Palmar-plantar, hiperqueratosis, 1765
Palonosetrón, 1000-1003
náuseas-vómitos, 1001-1003
quimioterapia, inducidos, 1003, 1004*c*
receptor, especificidad, 1002*c*
Paludismo, 1021-1045
artemisinina, 1024-1028
ataque, médica, emergencia, 1044
atovacuona, 1028-1029
cloroquina, 1032-1035, 1044
resistente, plasmodio, 1034, 1036*f*, 1043
complementaria, terapia, 1526*c*, 1042-1043
diaminopirimidinas, 1029-1031
embarazo, 1045
epidemiológicos, aspectos, 1021
genética, 1043-1045
hidroxicloroquina, 1032-1035
infección, biología, 1021-1023, 1022*f*
mefloquina, 1039-1040
pirimetamina, 1029-1031
prevención, 1043-1044
primaquina, 1040-1041
quimioprofilaxia, 1023-1024, 1025*c*, 1044
principios y directrices, 1043-1045
quimioterapia, 1023-1045
principios y directrices, 1043-1045
regímenes, 1026*c*-1027*c*
quinidina, 1035-1039, 1044
quinina, 1035-1039, 1044
quinolonas, 1032-1042
recidiva, 1023, 1027*c*, 1044
sulfonamidas, 1041
sulfonas, 1041
terapéuticos, objetivos, nuevos, 1045
tetraciclinas, 1025*c*-1026*c*, 1042-1043
PALUDRINE (proguanilo), 1031
PAMELOR (nortriptilina), 434*c*
Pamidronato, 1667, 1667*f*, 1668
clínica, farmacología, 1668
hipercalcemia, 1663, 1668
osteoporosis, 1671
terapéuticas, aplicaciones, 1668
PAMINE (metilescopolamina, bromuro), 197
Panaeolus, 189
Pancitopenia, cloranfenicol, 1181
etosuximida, 514
Páncreas, autónomo, sistema, regulación, 144*c*
etanol, 597
PANCREASE (enzima pancreática), 1006*c*
Pancreática(s), acinares, células, 1613
amilasa, 1005, 1006*c*
enzimas, tratamiento, 1005-1006, 1006*c*
islote, células, 1613-1615, 1632
lipasa, 1005, 1006*c*
proteasa, 1005, 1006*c*
Pancreático, cáncer, cetuximab, 1378
estreptozocina, 1331
gemcitabina, 1346
trastuzumab, 1378
polipéptido, 176
trasplante, 1634
Pancreatina, 1005
Pancreatitis, aguda, didanosina, 1285
indometacina, 696
octreótido y somatostatina, 997
crónica, pancreáticas, enzimas, restitución, 1005-1006
etanol, 597
lamivudina, 1289
valproico, ácido, 515
Pancrelipasa, 1005
Pancuronio, 220, 221*f*, 222*c*
absorción, distribución y excreción, 228
acción, mecanismo, 220
anestesia, complemento, 362
autónomo, sistema nervioso, efectos, 226
farmacocinética, 220, 222*c*, 1859*c*
farmacológicas, propiedades, 222*c*
histamina, liberación, 226
Pánico, trastorno(s), 453
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 292
antidepresores, 450-451
Panoftalmitis, 1717
PANRETIN (alitretinoína), 1685
Pantoprazol, 969-971, 970*f*
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
ulceropéptica, enfermedad, 978, 979*c*-980*c*
Zollinger-Ellison, síndrome, 969
Papaver somniferum, 547, 563-564
Papaverina, 857
historia, 547
origen y composición, 564
psicosis, 491
senil, demencia, 430
Papiloma, virus, antivíricos, agentes, 1691
imiquimod, 1267, 1696
interferones, 1264
Para-aminobenzoico, ácido, 1112. *Véase también* Sulfonamida(s).
Para-aminofenol, derivados, 693-695. *Véase también* Acetaminofén.
Paraaldehído, 402, 420, 421*c*
Parabraquial, núcleo, 138
Paracetamol, 693
Paracoccidioides brasiliensis, infección, itraconazol, 1231
Paragonimus (paragonimosis), 1078
westermani, 1078
Parainfluenza, virus, ribavirina, 1266

PARAL (paraldehído), 421*c*
Parálisis, familiar, periódica, acetazolamida, 747
neuromuscular, bloqueo, agentes, 222-228
orden y características, 225
respiratoria, 228
Paranoia, 430
psicodélicas, drogas, 623-624
Paraoxón, 205, 206*c*, 1741, 1741*f*
Paraoxonasas, 209
PARAPLATIN (carboplatino), 1334
Paraquat, toxicidad, 1741, 1741*f*
Parasimpático, nervioso, sistema, 139
funciones, 142-145
simpático, nervioso, comparación, 141
somático, motor, comparación, 141
Parasimpatina, 146
Parasitaria(s), infección(es). *Véanse también antiparasitarios e infecciones específicas*.
helmintosis, 1073-1090
ojos, 1718-1720
protozoos, 1021-1045, 1049-1070
Paratión, 205, 206*c*
biotransformación, 1741, 1741*f*
Paratiroidea, hormona (PTH), 1649-1658
calcio, regulación, 1650-1652, 1650*f*
calcitonina, 1656-1657
calcitriol, síntesis, 1652
etanol, 598
fisiológicas, funciones, 1651-1652
hueso, metabolismo, 1651
inmunoensayo, 1650
intermitente, administración, 1669
plomo, intoxicación, 1754-1755
renales, efectos, 1651
síntesis y secreción, 1650
terapéuticas, aplicaciones, 1669
hormona-proteína vinculada (PTHrP), 1659-1660
Paratiroides, glándulas, 1650
Paraventricular, núcleo (PVN), oxitocina, 773
vasopresina, 772-775
Paravertebrales, simpáticos, ganglios, 139
Parche y pinzado, técnica, receptores, estudios, 328
Parcial(es), agonistas, 23, 25, 25*f*
convulsión, 501-505, 502*c*
epilepsias, 502-505
Parecoxib, 702-705
clínicas, aplicaciones, 703-705
farmacocinética, 702, 705
farmacológicas, propiedades, 704-705
químicas, propiedades, 703*f*
PAREDRINE (hidroxianfetamina), 1721*c*
Paregórico, elíxir, 997
Parenteral(es), administración, 4-6
anestesia, 346-353
vasodilatadores, congestiva, insuficiencia cardíaca, 884-886
Parestesias, aminoglucósidos, 1164
Paricalcitol, 1164*f*, 1665
Parkin, 106*c*, 528
Parkinson, enfermedad, 529-538
ABC, transportadores, 57-58
amantadina, 533*c*, 538, 1258
ambientales, factores desencadenantes, 528
antipsicóticos, 479, 481, 484
basales, ganglios, 531-533, 532*f*
COMT, inhibidores, 536-537, 536*f*
COX-2, inhibidores, 661
difenhidramina, 537, 641
dopamina, 333, 469, 527, 529-533, 530*f*-532*f*, 538
dopamínico, receptor, agonistas, 535-536, 538
encendido/apagado, fenómeno, 534
evolución, 529-530
fisiopatología, 530-533
general, clínica, revisión, 529-530
genéticos, aspectos, 528
levodopa, 533-535, 533*c*
límbico, sistema, 318
monoaminooxidasa, inhibidores, 164, 175, 529, 535, 537
muscarínico, receptor, antagonistas, 198, 537-538
nervioso, mecanismo, 531-533
neurodegenerativa, enfermedad, prototipo, 527
neuroprotectora, terapia, 538
oxidativo, estrés, 529, 530*f*
parkinsonismo, comparación, 479
selectiva, vulnerabilidad, 527
selegilina, 443
SNC, selectiva, modificación, 336-337
tratamiento, 527, 533-538, 543
Parkinsonismo, 530
antieméticos, 530
antipsicóticos, 478*c*, 479, 530
metoclopramida, 530, 986
muscarínico, receptor, antagonistas, 192, 197
originan, fármacos, 530
PARLODEL (bromocriptina), 535, 1500
PARNATE (tranilcipromina), 437*c*
Paromomicina, 1063-1064
acción, mecanismo, 1064
amebosis, 1050, 1063-1064
criptosporidiosis, 1051, 1063-1064
giardiosis, 1050, 1063-1064
leishmaniosis, 1052-1053, 1064
químicas, propiedades, 1064, 1155
tricomonosis, 1064
Paroxetina, 432, 435*c*
adversos, efectos, 435*c*
CYP, interacciones, 445*c*, 446
depresión, 432
dosis y presentaciones, 435*c*
farmacocinética, 445*c*, 1860*c*
farmacogenética, 109*f*, 125
física, dependencia, 447
medicamentosas, interacciones, 446
antipsicóticos, 481
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
químicas, propiedades, 432, 435*c*
Paroxística, auricular, taquicardia, metaraminol, 254
supraventricular, taquicardia, 904
calcio, conductos, antagonistas, 914
ECG, signos, 909*f*
edrofonio, 211
mecanismo, 907*c*
simpaticomiméticos, agentes, 261-262
tratamiento, 907*c*
Párpado(s), 1707, 1708*f*
elevador, músculo, 1707, 1708*f*
Pars plicata, 1711
Parsol 1789, 1700
Partición, coeficientes, inhalación, anestésicos, 344*c*, 354
Parto, calcio, conductos, antagonistas, 838
inducción, fetal, óbito, después, mifepristona, 1563
oxitocina, 1508
intensificación, oxitocina, 1509
oxitocina, 1507-1510
plaquetario, activador, factor, 668
pretérmino, calcio, conductos, antagonistas, 838
feto, pulmón, maduración, 1609
oxitocina, antagonistas, 1507, 1509
ritodrina, 253
prostaglandinas, 665
PARVOLEX (N-acetilcisteína), 694
PASER (ácido aminosalicílico), 1213
Pasiva(o), corriente, multiplicador, hipótesis, 739
difusión, 45-46, 45*f*, 1100
inmunización, 1423
transporte, 2, 45-46, 45*f*, 740
Pasteurella multocida, infección, penicilina G, 1137
profilaxia, 1107*c*
PATANOL (olopatadina), 641
PAVULON (pancuronio), 222*c*
PAXIL (paroxetina), 435*c*
PBZ (tripelennamina), 638*c*
Pco_2, 394
PD 123177, 795
Peces, tenia, 1077
Pectinas, diarrea, 996
estreñimiento, 992, 992*c*
PEDIAPRED (prednisolona, fosfato sódico), 1602*c*
PEDIAZOLE (sulfisoxazol-eritromicina), 1113
Pediculosis, tratamiento, 1692
Pefloxacina, 1119-1122, 1120*f*
antibacteriano, espectro, 1119
lepra, 1220
PEG-L-ASPARAGINASE (pegaspargasa), 1363
PEGANON (etotoína), 508
Pegaspargasa, 1363-1364

Pegfilgrastim, 1441
Peginterferón alfa-2a/2b, 1263
Pegvisomant, 1493, 1498
Pélvica, inflamatoria, enfermedad, quinolonas, 1121
Pemetrexed, 1335-1340
  acción, mecanismo, 1336
  citotóxica, acción, 1337
  resistencia, 1336-1337
  terapéuticas, aplicaciones, 1339
Pemirolast, 1725
Pemolina, 259
  atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 263
Penbutolol, 276*c*, 287
Penciclovir, 1246, 1251-1253
  terapéuticas, aplicaciones, 1252-1253, 1691
PENECORT (hidrocortisona), 1682*c*
Pénfigo vulgar, glucocorticoides, 1683
  mofetilo, micofenolato, 1696
Penfluridol, 466
Penicilamina, 1771-1772
  arsénico, intoxicación, 1766
  mercurio, intoxicación, 1762, 1771
  plomo, intoxicación, 1758, 1771
Penicilina(s), 1127-1143. *Véanse también agentes específicos*.
  acción, mecanismo, 1128-1131, 1131*f*
  adversos, efectos, 1141-1143
  aminoglucósidos, 1165
  antimicrobiana, actividad, 1130*c*-1131*c*, 1133
  bacteriana/biocapa, densidad, 1133
  cefalorraquídeo, líquido, 1133, 1135
  clasificación, 1133-1138
  clorotetraciclina, 1104
  desensibilización, 1142-1143
  estreptomicina, 1104
  farmacológicas, propiedades, 1133
  G, 1134-1138
    administración, 1134-1135
    adversos, efectos, 1143
    antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133-1134
    benzatínica, 1134-1135
    cefalorraquídeo, líquido, 1135
    convulsiones, 1102
    farmacocinética, 1134-1135, 1860*c*
    Pasteurella multocida, infección, 1137
    principales, propiedades, 1129*c*
    procaínica, 1134
      adversos, efectos, 1143
    profilácticas, aplicaciones, 1107*c*, 1137-1138
    químicas, propiedades, 1128, 1128*f*, 1129*c*
    terapéuticas, aplicaciones, 1135-1137
    unidades, 1128
  gentamicina, 1104
  hipersensibilidad, 1141-1143
    sujeto, tratamiento, 1142-1143
  historia, 1095, 1127-1128
  intrarraquídea o intraventricular, administración, impedir, 1143
  isoxazolilo, 1138
  máxima, dosis, 19
  mayor y menor, determinantes, 1141
  metabolismo, probenecid, 711, 1134
  microflora, composición, 1143
  penicilinasa, resistentes, 1130*c*-1131*c*, 1133, 1138-1139
  piel, infecciones, 1690
  principales, propiedades, 1129*c*-1130*c*
  proteínas ligadoras, (PBP), 1098, 1130-1131, 1147
  químicas, propiedades, 1128, 1128*f*, 1129*c*-1130*c*
  resistencia, 1096, 1098
    mecanismos, 1131-1133, 1132*f*
  semisintéticas, 1128
  setas, intoxicación, 189
  seudomonas, 1140-1141
  tóxicos, aspectos, 1102, 1143
  V, 1129*c*, 1134-1138
    antimicrobiana, actividad, 1130*c*, 1133
    principales, propiedades, 1129*c*
  unidades, 1128
Penicilinasa, resistentes, penicilinas, 1130*c*-1131*c*, 1133, 1138-1139
Penicillium, *citrinum*, 948
  marneffei, infección, anfotericina B, 1228
    itraconazol, 1231
Peniciloilo, fracción, 1141
PENLAC (ciclopiroxolamina), 1691
PENLAC NAIL LACQUER (ciclopiroxolamina), 1239
Pentamidina, 1064-1066
  acción, mecanismo, 1065
  hipoglucémicos e hiperglucémicos, efectos, 1632, 1633*c*
  inducida, arritmia, 915
  leishmaniosis, 1052-1053, 1064-1065
  medicamentosas, interacciones, foscarnet, 1253
    sodio, conducto, inhibidores, 759
  resistencia, 1065
  terapéuticas, aplicaciones, 1064-1066
  tóxicos y adversos, efectos, 1066
  tripanosomosis, 1051-1052, 1064-1065
PENTASA (mesalamina), 1012-1013
Pentazocina, 575
  acción, mecanismo, 574
  analgesia, 575
  efectos, 556-557
  farmacológicas, acciones, 575
  MAO, inhibidores, interacción, 450
Pentético, ácido (DTPA), 1768-1769
Pentilenetetrazol, 336
  inducidas, convulsiones, 507
    benzodiazepinas, 404-405
Pentobarbital, 415*c*
  acción, anatómicos, sitios, 345
    sitios y mecanismos, 414-416
  administración, vías, 415*c*
  semivida, 415*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 415*c*
PENTOLAIR (ciclopentolato), 1720*c*
PENTOSTAM (estibogluconato sódico), 1066
Pentostatina, 1346, 1347*f*, 1349-1350
  resistencia, 1336-1337
  terapéuticas, aplicaciones, 1349
PENTOTHAL (tiopental), 349
Pentoxifilina, claudicación, 841
PEPCID (famotidina), 971
Péptica, ulceropatía, 967, 978-980
    COX-2, inhibidores, 661
    etanol, 596
    fisiopatología, 978
    glucocorticoides, 1604
    Helicobacter pylori, 978-980
    histamínico, receptor H_2, antagonistas, 972, 978-980, 979*c*-980*c*
    medicamentos, acción, mecanismos, 968*f*
    muscarínico, receptor, antagonistas, 197, 968*f*
    NSAID, 684-685, 978-979
    plaquetario, activador, factor, 667
    prostaglandinas, 665
    protones, bomba, inhibidores, 971, 978-980, 979*c*-980*c*
Péptido YY, 176
Peptidoglucano, antibiótico, acción, destinatario, 1128-1131, 1131*f*
PEPTO-BISMOL (subsalicilato de bismuto), 996
Peptococcus, infección, clindamicina, 1188
    metronidazol, 1059
Peptostreptococcus, infección, metronidazol, 1059
Pequeños, interferencia, RNA (siRNA), 1268
Peramivir, 1267*c*
Perclorato, 1531
PERCOCET (codeína/acetaminofén), 581
PERCODAN (codeína/aspirina), 581
Perfenazina, 462, 463*c*
  adversos, efectos, 463*c*
  dosis y presentaciones, 463*c*
  niños, 484
  receptor, acciones, 472c, 1002*c*
  semivida, 475*c*
Perfluorocarbonos, vítreo, sustitutivos, 1726, 1727*c*
Pergolida, adversos, efectos, 535
  dosis, 533*c*
  hiperprolactinemia, 1500
  Parkinson, enfermedad, 533*c*, 535
PERGONAL (menotropina), 1506
Periacetum, demencia, 430
PERIACTIN (ciproheptadina), 314, 638*c*
Periacueductal, capa gris (PAG), opioides, analgesia, 557-558

Peribucal, temblor, antipsicóticos, 478*c*, 480
Pericárdico, derrame, minoxidilo, 863
Peridoprilo, 802*f*, 804
  absorción y eliminación, 804
  adversos, efectos, 808-810
  corazón, enfermedades, 807*c*
  hipertensión, 858-859
  terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Periférica(o), hemoblastos, reunión (PBSC), filgrastim, 1440
  nervioso autónomo, sistema, barbitúricos, 417
    divisiones, 138-141
    farmacológicas, consideraciones, 170, 171*c*-172*c*, 173-174
    histamina, 636
    nicotina, 232
  neuropatía, cisplatino, 1334
    daptomicina, 1197
    estavudina, 1287
    8-hidroxiquinolinas, 1056
    isoniazida, 1207
    melarsoprol, 1057
    nifurtimox/benznidazol, 1062
    oxaliplatino, 1335
    talidomida, 1371
    zalcitabina, 1288
  vascular, enfermedad, hipolipemiante, terapia, 945
    tratamiento, 841-842
Perineal, bloqueo, 383
Peristaltismo, 983-984
  serotonina, 986
Peritoneal, diálisis, aminoglucósido, eliminación, 1162
Peritonitis, diálisis, vinculada, gentamicina, 1166
  quinolonas, 1121-1122
PERMAPEN (penicilina G benzatínica), 1133
PERMAX (pergolida), 535, 1500
Permetrina, 1692
PERMITIL (flufenazina), 463*c*
Perniciosa, anemia, 1452. *Véase también* Vitamina(s), B_{12}, deficiencia.
Peroxisoma, proliferador, receptores activados (PPAR), 29, 48, 89-90, 89*c*, 91, 663
    activadores, ácido fíbrico, derivados, 957
    tiazolidinedionas, 1639
PERSANTINE (dipiridamol), 1482
Persistencia, conducto arterioso, indometacina, 695
    NSAID, 683, 685
    prostaglandinas, 665, 666, 682
Persistente, pulmonar, hipertensión, óxido nítrico, 396
Personalidad, trastorno, 430
    benzodiazepina, consumo, 454
Pesado(s), metal(es), 1753-1773
  acción, mecanismo, 1753
    antagonistas, 1753-1754, 1768-1773. *Véanse también agentes y metales específicos;* Quelante(s), agentes.
  contaminación, 1753
  radiactivos, 1768
Pescado, olor, síndrome, 78
Peste, estreptomicina, 1165
Petidina, 568. *Véase también* Meperidina.
pH, antimicrobianos, eficacia, 1101
  carbono, bióxido, 394-395
  local, anestesia, 374-375
  medicamentos, distribución, 7
    excreción, 10-11
  membrana, transporte, 3, 3*f*
PHENERGAN (prometazina), 638*c*
PHOSPHOLINE IODIDE (ecotiofato), 1720*c*
PHOTOFRINS, 1688
Pian, tetraciclinas, 1178
Picaduras (mordeduras), antibióticos, profilaxia, 1107*c*
Picante, pimiento, toxina, receptores, 322
Pickwick, síndrome, antipsicóticos, 480-481
Picrotoxina, 330, 331*f*
  convulsiones, inducidas, benzodiazepinas, 404-405
Piedra, tópico, tratamiento, 1237
Piel, 1679-1703
  ACE, inhibidores, 809
  antipsicóticos, 481
  arsénico, 1765
  autónomo, sistema, regulación, 144*c*
  estructura, 1679-1680
  farmacológico, efector, 1679, 1680*f*
  fármacos, excreción, 11
  función, 1679-1680
  local, anestesia, 378-380
  opioides, 562, 567
  penicilina, hipersensibilidad, 1141-1142
  protección, solares, pantallas, 1700-1701
  tópica, aplicación (local), 6-7, 1679-1681
Piflutixol, químicas, propiedades, 462
Pigmentaria, retinopatía, antipsicóticos, 481
Pigmentario(s), trastorno(s), azelaico, ácido, 1701
  tratamiento, 1703
PILAGAN (pilocarpina), 1720*c*
PILOCAR (pilocarpina), 188
Pilocarpina, 186-189, 187*f*
  acción, mecanismo, 184, 186
  contraindicaciones, 188
  convulsiones, 504
  farmacológicas, propiedades, 186*c*, 187-188
  glaucoma, 1723
  oftalmología, aplicaciones, 188, 192, 1720*c*
  pupilas, efectos, 1713*c*
  toxicológicos, aspectos, 188-189
PILOPINE-HS (pilocarpina), 1720*c*
PILOSTAT (pilocarpina), 1720*c*
Pimecrolimús, 1696
Pimobendan, congestiva, cardíaca, insuficiencia, 891
Pimozida, 465*c*, 466
  adversos, efectos, 465*c*
  cardiovasculares, efectos, 477
  dosis y presentaciones, 465*c*
  Huntington, enfermedad, 484-485
  niños, 484
  receptor, acciones, 472*c*
  semivida, 475*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 466
  Tourette, síndrome, 484-485
Pinacidilo, cardiovasculares, efectos, 863
Pinacolilo, metilfosfonofluoridato, 206*c*
Pindolol, 273*f*, 278
  absorción, distribución y excreción, 278
  farmacocinética, 276*c*, 178
  farmacológicas, propiedades, 276*c*
  membrana, estabilización, efectos, 272
  receptor, selectividad, 272
Pindona, 1480
Pineal, glándula, sistema autónomo, regulación, 144*c*
Pinturas, plomo, contenido, 1754
Pioderma, bacitracina, 1198
  gangrenosa, glucocorticoides, 1683
Pioglitazona, 1639-1640
  farmacocinética, 1639, 1860*c*
Pipamperona, receptor, acciones, 472*c*
Pipecuronio, 222*c*, 226, 228
Piperacilina, 1130*c*, 1140-1141
  adversos, efectos, 1143
  antimicrobiana, actividad, 1131*c*, 1133, 1140
  principales, propiedades, 1130*c*
  tazobactam, 1140, 1151
  terapéuticas, indicaciones, 1140-1141
Piperaquina, 1033*f*, 1042
Piperazina(s), acción, duración, 638*c*
  antihelmínticas, propiedades, 1088
  ascariosis, 1075, 1088
  cinetosis, 641
  convulsiones, umbral, 469
  dosis, 638*c*
  enterobiasis, 1088
  metabolismo, 476
  pirantel, pamoato, interacción, 1090
  preparaciones, 638*c*, 640
  químicas, propiedades, 462, 1088
Piperazinilo, quinazolinas, 266*f*
Piperidina(s), 638*c*, 640
Pipotiazina, 462
PIPRACIL (piperacilina), 1140
Pirantel, pamoato, 1089
    adversos, efectos, toxicidad, 1090
    anquilostomosis, 1090
    ascariosis, 1075, 1090

embarazo, 1075
enterobiosis, 1076, 1090
Pirazinamida, 1211-1212
anemia, tratamiento, 1451
antibacteriana, actividad, 1211
embarazo, 1212
farmacocinética, 1211, 1861*c*
niños, 1211, 1215
rifampicina e isoniazida, 1208
terapéuticas, aplicaciones, 1211
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1211-1212, 1214-1215
profilaxia, 1216
Pirazolona, derivados, 702
Pirbuterol, 252, 720
Pirenzepina, 189, 191*f*
acción, mecanismo, 174
afinidad/selectividad, 184, 196
autónomo, sistema, efectos, 192
cardiovasculares, efectos, 192
gástrico, ácido, supresión, 975
péptica, ulceropatía, 196
terapéuticas, aplicaciones, 196
Piretanida, 750*c*
2-Piridiletilamina, químicas, propiedades, 630*f*
Piridina-2-aldoxima, metilo, cloruro, colinesterasa, reactivación, 210-211, 211*f*
Piridoglutetimida, 1387
Piridostigmina, absorción, distribución y excreción, 209
colinesterasa, inhibidor, intoxicación, profilaxia, 214
estructura, 204, 205*f*
miastenia grave, 213
neuromuscular, bloqueo, agentes, 226
tóxicos, efectos, atropina, 198
Piridoxina, altretamina, 1329
deficiencia, 1451
hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
isoniazida, tóxicos, efectos, 1102, 1206-1207
oftálmicos, efectos, 1731*c*
Pirilamina, 634*f*, 640
acción, duración, 638*c*
mecanismo, 629
dosis, 638*c*
sedante-hipnótico, 422
Pirimetamina, 1029-1031
acción, mecanismo, 1030
antiprotozoaria, actividad, 1030
dapsona, 1031
oftálmico, empleo, 1719
paludismo, 1029-1031
precauciones y contraindicaciones, 1031
resistencia, 1030
sulfadiazina, 1030, 1051, 1115
sulfadoxina, 1026*c*, 1029, 1031, 1042
terapéuticas, aplicaciones, 1030-1031
toxoplasmosis, 1030-1031, 1051, 1719
Pirimidina(s), 1340
análogo(s), 1339-1344, 1341*f*
absorción, distribución y excreción, 1343
acción, mecanismo, 1341-1342, 1342*f*
antineoplásica, quimioterapia, 1316*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1343-1344
tóxicos, efectos, 1344
Pirofosfato, 1667*f*
Pironaridina, 1033*f*, 1042
acción, mecanismo, 1034
Piroxicam, 671, 679*c*, 701
aspirina, comparación, 679*c*
farmacocinética, 479*c*, 701
medicamentosas, interacciones, 123, 701
metabolismo, 701
terapéuticas, aplicaciones, 701
Pirprofén, 699
Pirroles, excreción, intoxicación por plomo, 1756, 1756*c*
Pitavastatina, 58-59. *Véase también* Estatina(s).
PITOCIN (oxitocina), 1508
PITRESSIN (vasopresina), 785
Pivoxicam, 701
PL-017, 549*c*
Placebo, antiansiolíticos, agentes, comparación, 453-454
antidepresores, respuesta, comparación, 451-452
humanos, investigaciones, 117-118, 1009
Placentaria(o), fármacos, transferencia, 9-10, 54
lactógeno (PL), 1490*c*
PLACIDYL (etclorovinol), 420
PLAN-B (levonorgestrel), 1565
Planos, gusanos (platelmintos), 1073, 1077-1078
Plantago ovata, 992
PLAQUENIL (hidroxicloroquina), 1034
Plaqueta(s), activador, factor (PAF), 666-668, 666*f*
acción, mecanismo, 667
acetilhidrolasa, 666*f*, 667
alérgicas, respuestas, 631, 660
farmacológicas, propiedades, 667-668
fisiológicas y patológicas, funciones, 667-668
gastrointestinal, motilidad, 990
inflamación, 660, 672
receptor, antagonistas, 667
adherencia y agregación, 1467, 1468*f*
aspirina, 674, 689
derivado, crecimiento, factor, 329
imatinib, 1366-1368
eicosanoides, 660, 663-664
función, 1467-1470
inhibición, 1481-1484
NSAID, 684*c*
plaquetario, activador, factor, 667-668
serotonina (5-HT), 302, 302*f*
trombopoyetina, 1441-1442
Plasma, hipotonicidad, vasopresina, secreción inapropiada, 784
osmolalidad, vasopresina, 771, 774-775, 774*f*-775*f*
Plasmática(s), concentración, 14-16, 15*f*, 18-22
fármacos, metabolismo, 87-88
proteína(s), estrógeno, 1548
unión, 7-8, 1788-1789
alteración, 121, 1792
sulfonamidas, 1113
tiroideas, hormonas, 1516-1517, 1517*c*
Plasmático, volumen, adrenalina, 247
Plasmina, 1470
Plasminógeno, 1469*f*, 1470, 1480
activador, inhibidor-1, 1469*f*
angiotensina, 794, 800
inhibidor-2, 1469*f*
Plasmodium, *falciparum*, infección, 1021-1023. *Véase también* Paludismo.
amodiaquina, 1041-1042
artemisinina, 1024-1028
atovacuona, 1028-1029
cloroquina, 1034-1035, 1044
embarazo, 1045
genética, 1043, 1045
halofantrina, 1042
mefloquina, 1039-1040
niños, 1045
pirimetamina, 1029-1031
pironaridina, 1042
primaquina, 1041
profilaxia, 1025*c*
principios y directrices, 1043-1045
proguanilo, 1031-1032
quinina, 1036-1038
recidiva, 1044
sulfonamidas y sulfonas, 1041
terapéuticos, objetivos, nuevos, 1045
principios y directrices, 1043-1045
regímenes, 1026*c*-1027*c*
malariae, infección, 1022-1023
cloroquina, 1034-1035, 1044
primaquina, 1041
profilaxia, 1025*c*, 1044
quinina, 1036-1037
recidiva, 1044
terapéuticos, regímenes, 1027*c*
ovale, infección, 1021-1023
cloroquina, 1034-1035, 1044
primaquina, 1040-1041
profilaxia, 1025*c*, 1044
recidiva, 1044
terapéuticos, regímenes, 1027*c*
vivax, infección, 1021-1023
atovacuona, 1029
cloroquina, 1034-1035, 1044
mefloquina, 1039-1040
pironaridina, 1042
primaquina, 1040-1041
profilaxia, 1025*c*, 1044
proguanilo, 1031-1032

Plasmodium, *falciparum*, infección (*cont.*)
quinina, 1036-1037
recidiva, 1044
terapéuticos, regímenes, 1026*c*-1027*c*
Plasticidad, SNC, 319-320
Platino, coordinación, complejos, 1316*c*, 1332-1335
PLATINOL-AQ (cisplatino), 1333-1334
PLAVIX (clopidogrel), 1483
Pleconarilo, 1267*c*
PLENAXIS (abarrelix), 1388, 1502*c*
PLENDIL (felodipina), 833*c*
Pleural, origen canceroso, derrame, bleomicina, 1362
Plicamicina, hipercalcemia, 1663
Paget, enfermedad, 1673
Plomo, 1754-1758
absorción, distribución y excreción, 1754-1755
alimentación, ingreso, 1754
cólicos, 1755
encefalopatía, 1755-1756
intoxicación, 1755-1758
abdominal, síndrome, 1755
diagnóstico, 1757-1758, 1757*f*
gastrointestinales, efectos, 1755
hematológicos, efectos, 1756-1757, 1756*f*
neuromusculares, efectos, 1755
orgánico, 1758
pirroles, excreción, 1756, 1756*c*
riñón, efectos, 1757
SNC, efectos, 1755-1756
tratamiento, 1758, 1769, 1771
líneas, 1754, 1757
orígenes y exposición, 1754
parálisis, 1755
Plumbismo, 1755. *Véase también* Plomo, intoxicación.
Pneumocystis, *carinii*. *Véase Pneumocystis*, *jirovecii*, infección.
jirovecii, infección, atovacuona, 1028-1029
clindamicina, 1190
glucocorticoides, 1609
pentamidina, 1064-1066
profilaxia, 1105
trimetoprim-sulfametoxazol, 1104, 1118
trimetrexato, 1336
PO_2, 387-388
Podofilina, 1691, 1702
Podofilix, 1691, 1702
Podofilotoxina, 1359, 1702
POISINDEX, 1746
pol, gen, VIH, infección, 1274
Policitemia vera, hidroxiurea, 1365
Policlonales, anticuerpos, inmunosupresión, 1406-1407, 1416-1420
Polidipsia, diabetes insípida, 783, 785
litio, 487-488
Poliénicos, antimicóticos, antibióticos, 1240
Polietilenglicol-electrólitos, laxantes, soluciones, 993
intestino, irrigación, 1749
Polietilenglicol, oftalmología, aplicación, 1734
Polihexametileno biguanida (PHMB), oftalmología, aplicaciones, 1719
Polihídricos, fenoles, 1527
Polímeros, fármacos, distribución, 7
Polimicrobianas, infecciones, tratamiento, 1103
Polimixina, B, 1193
cutáneas, infecciones, 1690
histamina, liberación, 632
neuromuscular, bloqueo, acciones, 227
oftalmología, aplicación, 1716*c*, 1718-1719
principales, propiedades, 1193
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1194
E. *Véase* Colistina.
Polimórfica, taquicardia ventricular, 905
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 908
antidepresores, 449
antipsicóticos, 477
bepridilo, 914
calcio, conductos, antagonistas, 835, 837
cisaprida, 988
dofetilida, 923-924
ECG, signos, 909*f*
farmacoinducida, 123, 905*c*, 913-915
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 639
ibutilida, 924
isoproterenol, 250
mecanismo, 908*c*
medicamentos, acción, mecanismo, 908
prevención, magnesio, 929-930
procainamida, 927
quinidina, inducida, 928
tiazídicos, diuréticos, 756, 849
sotalol, 123, 929
tratamiento, 908*c*
voriconazol, 1234
Polimorfismo(s), 95-98, 124-125
candidato, gen, estudios, 100-101, 100*c*
clínica, práctica, 110-113
datos, bases, 100, 100*c*
enfermedades, vinculadas, 101, 101*f*
equivocado, sentido, 95, 101, 101*f*
étnica, diversidad, 97, 98*f*
farmacocinética, 104-107, 105*c*-106*c*, 109-110
farmacometabolizadoras, enzimas, 88
fármacos, dosificación, 110-113, 112*f*
funcionales, estudios, 101-104, 102*c*, 103*f*-104*f*
inserciones/deleciones, 95-96, 96*f*, 101, 101*f*, 102*c*
medicamentosos, objetivos, 105*c*-106*c*, 107-109, 125
modificadores, 106*c*, 109-110
moleculares, mecanismos, 95, 96*f*
nucleótido, solo (SNP), 95, 96*f*
predictivos, algoritmos, 102-103
proteínicas, estructuras, cartografía (mapas), 103
sin sentido, 95, 101, 101*f*, 102*c*
Polisacárido-hierro, complejo, 1448
Polisorbato, oftalmología, empleo, 1734
Politiazida, 754c. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
Politiol, resina, intoxicación, casos, 1749, 1763
Poliuria, diabetes insípida, 783-786
litio, 487-488
Polivinilo, alcohol, empleo en oftalmología, 1734
POLOCAINE (mepivacaína), 378
POLY-HISTINE-D (pirilamina), 638*c*
PONARIS, nasal, emoliente, 1532*c*
Ponderal, incremento, antidepresores, 433*c*-437*c*, 448
antipsicóticos, 480-481
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 639
pérdida, angiotensina II, 800
hipertensión, 865
PONSTAN (ácido mefenámico), 697
PONSTEL (ácido mefenámico), 676*c*
Porcina, insulina, 1624-1627
Porfimer sódico, 1688
Porfiria, barbitúricos, 350, 419
cutánea tarda, 1693
Porfirinas, fotodinámico, tratamiento, 1688
Porinas, 1097, 1097*f*, 1132, 1132*f*
Porta, hipertensión, vasopresina, receptor V_1, agonistas, 785
Portadoras, proteínas, 7-8
Posdespolarización(es), 904, 906*f*
tardías, 904, 906*f*
medicamentosa, acción, mecanismos, 908
temprana, 904, 906*f*
medicamentosa, acción, mecanismos, 908
Positrónica, emisión, tomografía (PET), receptores, ocupación, 473
Posmacular, túbulo renal, segmento, 739
Posparto, hemorragia, cornezuelo, alcaloides, 311, 1509
misoprostol, 1509
NSAID, 686
oxitocina, 1508-1510
Postraumático, estrés, trastorno (PTSD), antidepresores, 450-451

Postural, desequilibrio, Parkinson, enfermedad, 529
hipotensión. *Véase* Ortostática, hipotensión.
Potasio, adrenalina, 247
adrenérgico, β, receptor, antagonistas, 277
β_2, receptor, agonistas, 254
anormal, metabolismo. *Véanse* Hipercaliemia; Hipocaliemia.
canrenoato, absorción y eliminación, 760c, 761-762
conducto(s), 321, 322*f*
acción, potencial, 147
acetilcolina, 185
agonista(s), congestiva, insuficiencia cardíaca, 874*c*
antagonista(s), cardíacas, arritmias, acción, mecanismo, 913-914
polimórfica, ventricular, taquicardia, 123
barbitúricos, 417
corazón, electrofisiología, 899-903, 900*f*-901*f*
terapéutico, objetivo, 908
dopamínicos, receptores, 531, 531*f*
etanol, intoxicación, 600
general, anestesia, 346
insulina, secreción, 1616
ligando, controlada, 321, 322*f*
local, anestesia, 371, 373*f*
neurotransmisión, 321, 322*f*
opioides, receptores, 555
receptor, 28
voltaje, dependiente, 321, 322*f*
epilepsia, 503
diuréticos ahorradores, 757-762, 760*c*, 761*f*. *Véanse también* Mineralocorticoide(s), receptor(es), antagonista(s); Sodio, conducto(s), inhibidor(es).
ACE, inhibidores, 809-810, 848
intravenosa, administración, 129
riñón, metabolismo, 742
terapia, hipertensión, 866
yoduro, saturada, solución, 1532, 1532*c*
Potencia, 125-126, 126*f*
agonistas, 35, 35*f*
controladores, 35
fármaco-receptor, interacción, 34-35
relativos, 35, 35*f*
Potenciación, 1744
PR, intervalo, electrocardiograma, 902*f*, 903
medicamentos, acciones, 913-914
Praciquantel. *Véase* Praziquantel.
Pralidoxima, cloruro, 212
colinesterasas, reactivación, 210-211, 211*f*
Pramipexol, 533*c*, 535, 535*f*
farmacocinética, 1860*c*-1861*c*
Parkinson, enfermedad, 533*c*, 535-536, 538
Pramoxina, clorhidrato, 370*f*-371*f*, 379
PRANDIN (repaglinida), 1637
Pranlukast, 658, 724
PRAVACHOL (pravastatina), 952
Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infection (PROVE IT-TIMI), 942-943
Pravastatina, 948-953, 949*f*
absorción, metabolismo y excreción, 950-951
acción, mecanismo, 948-950
adversos, efectos, 951-952
aspirina, 952
diabetes mellitus, 946
embarazo, 952
farmacocinética, 1861*c*
farmacogenética, 106*c*
humanos, estudios, 941*c*, 942-943
inocuidad, 953
LDL, efectos, disminución, dosis, 949-950, 950*c*
medicamentosas, interacciones, 951-952
niños, 953
terapéuticos, usos, 952-953
transportadores, 58-59
PRAVIGARD (pravastatina-aspirina), 952
Prazepam, 403*c*
farmacocinética, 407, 408, 409*c*
Praziquantel, 1088-1090
adversos, toxicidad y efectos, 1089-1090
antihelmíntica, acción, 1088
dosis, 1089
embarazo, 1089-1090
farmacocinética, 1089, 1862*c*
medicamentosas, interacciones, 1089-1090
niños, 1089
precauciones, contraindicaciones, 1089-1090
terapéuticas, aplicaciones, 1077-1078, 1088-1089
Prazosina, 266*f*, 269-271
acción, mecanismo, 174
adversos, efectos, 270, 851-852
congestiva, insuficiencia cardíaca, 270
dosis, primera, efecto, 270
farmacocinética, 269, 1862*c*
farmacológicos, efectos, 269, 851
hipertensión, 269, 851-852
próstata, benigna, hiperplasia, 270-271
receptor, selectividad, 264, 269
Pre-proencefalina, 548
Pre-proopiomelanocortina, 548-549, 550*f*, 554
Precalicreína, 1467-1469, 1468*f*, 1469-1470
PRECEDEX (dexmedetomidina), 361
PRECEF (ceforanida), 1144*c*
Preclínicas, investigaciones, fármacos, obtención, 134*f*
PRECOSE (acarbosa), 1640
PRED FORTE (prednisolona), 1724
Prednisolona, 1594*c*, 1597*f*, 1602*c*, 1603
acetato, 1602*c*
alcohólica, hepatopatía, 597
antiinflamatoria, potencia, 1594*c*
equivalente, dosis, 1594*c*
farmacocinética, 1594*c*, 1862*c*
hígado, enfermedades, 1610
melarsoprol, 1057
metabolismo, 1601
oftalmología, aplicación, 1724
preparados, 1602*c*
sódico, fosfato, 1602*c*
sodio, restante, potencia, 1594*c*
tebutato, 1602*c*
Prednisona, 1603
antiinflamatoria, potencia, 1594*c*
asma, 722
clínicas, aplicaciones, 1608-1610
equivalentes, dosis, 1594*c*
farmacocinética, 1594*c*, 1863*c*
gota, 707
hipercalcemia, 1662
inflamatoria, enteropatía, 1014
inmunosupresión, 1610
metabolismo, 1601
metronidazol, interacción, 1059
piel, enfermedades, 1683
relativas, potencias, 1594*c*
sodio, potencia de retención, 1594*c*
varicela-zoster, virus, 1250
Preeclampsia, angiotensina, receptores, 795
PREFEST (estradiol-norgestimato), 1554
Pregnano, receptor X, 48, 49*c*, 89-90, 89*f*, 89*c*, 91
PREGNYL (gonadotropina coriónica), 1506
PREMARIN (estrógeno equino conjugado), 1551
Prematuras, ventriculares, contracciones (PVC), halotano, 355-356
PREMPHASE (estrógeno conjugado), 1554
PREMPRO (estrógeno conjugado), 1554
Prenalterol, 240*c*
Preprodinorfina, 548
Preproinsulina, 1614
Prepulso, inhibición (PPI), antipsicóticos, 468
Presenilinas, Alzheimer, enfermedad, 528
Presinápticas, terminaciones, neurotransmisores, 327
Pretérmino, parto, calcio, conductos, antagonistas, 838
fetal, pulmón, maduración, 1609
oxitocina, antagonistas, 1507, 1509
progesterona, 1560
ritodrina, 254

Pretérmino, parto (*cont.*)
productos, anemia, tratamiento, 1438
metilxantinas, 730
PREVACID (lansoprazol), 969
PREVEN (levonorgestrel-etinilestradiol), 1565
Prevertebrales, simpáticos, ganglios, 139
Priapismo, adrenérgico α, receptor, agonistas, 262
fentolamina, 268
Prilocaína, 370*f*-371*f*, 376, 378
lidocaína, 377, 380
PRILOSEC (omeprazol), 969
Primaquina, 1033*f*, 1040-1041, 1045
acción, mecanismo, 1041
actividad, espectro, 1024
farmacocinética, 1024
farmacogenética, 101-102
paludismo, 1025*c*, 1040-1041, 1044
terapéuticas, aplicaciones, 1040-1041
toxicidad, efectos adversos, 1041, 1045
Primaria, biliar, cirrosis, ácidos, terapia, 1006
penicilamina, 1771
Primer paso, efecto, 4, 11, 18
Primidona, hígado, enzimas microsómicas, interacción, 509, 509*c*
Principal, histocompatibilidad, complejo (MHC), 1405
interferones, 1261-1263
PRINCIPEN (ampicilina), 1139
PRINIVIL (lisinoprilo), 803
Prinzmetal, angina, 823
calcio, conductos, antagonistas, 837
nitratos, 832
noradrenalina, 248
prazosina, 271
terapéutico, objetivo, 824
Pristinamicina, 1189
PRIVINE (nafazolina), 260
PRO-BANTHINE (bromuro de propantelina), 197
PROAMATINE (midodrina), 254
Probenecid, 710-711
farmacológicas, acciones, 710
hipersensibilidad, 711
inhibido, transporte, 710-711
medicamentosas, interacciones, aciclovir, 1249
cidofovir, 1251
clofibrato, 711
dapsona, 1219
furosemida, 752
ganciclovir, 1255
indometacina, 695
irinotecán, 58
metotrexato, 711
rifampicina, 711
salicilatos, 689
zalcitabina, 1288
penicilina, metabolismo, 711, 1133
Probiótico(s), inflamatoria, enteropatía, 1017-1018
Procaína, 369, 370*f*-371*f*, 378
acción, mecanismo, 225*f*
efectos, 375-376
hipersensibilidad, 376
infiltración, 380
penicilina G, 1133
químicas, propiedades, 370*f*-371*f*, 378
raquídea, 382-383
sulfonamidas, interacción, 378
Procainamida, 918*c*, 926-927
dosis, 918*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*, 926
farmacocinética, 918*c*, 927, 1863*c*
farmacológicos, efectos, 926-927
PROCAN SR (procainamida), 926
Procarbazina, 432, 1332
Procarcinógenos, 1742
PROCARDIA (nifedipina), 834*c*
Procaterol, 254
PROCHIEVE (progesterona), 1561
Prociclidina, 197
Procinéticos, agentes, estreñimiento, 990, 990*c*, 994
gastrointestinales, vías, motilidad, trastornos, 985-989
Proclorperazina, antipsicótico, 477
náuseas/vómitos, 1003
parkinsonismo, 530
quinina/quinidina, interacción, 1039
receptor, especificidad, 1002*c*
PROCRIT (epoyetina alfa), 1437
Prodinorfina, 548-549, 550*f*, 553
Producto, doble, angina, 837
triple, angina, 827
Proencefalina, 548-549, 550*f*, 553
Profármacos, 73, 79, 79*f*
PROFASI (gonadotropina coriónica), 1506
Profunda, venosa, trombosis, prevención, heparina, 1473
tamoxifén, 1555
Progestágeno(s), restitución, terapia, mama, cáncer, riesgo, 1552
solos, anticonceptivos, 1564-1568
Progestágeno-estrógeno, restitución, terapia, 1554
PROGESTASERT (progesterona), 1561
Progesterona, 1558-1561, 1558*f*
absorción, distribución y excreción, 1561
acción, mecanismo, 1560-1561
activan o inhiben, agentes, 1561-1563. *Véanse también agentes específicos*; Antiprogestágenos; Progesterona-receptor, modulador(es).
anticonceptivo, 1561, 1564
diagnóstica, aplicación, 1561
efectos, 1560
embarazo, 1550-1560
intrauterino, dispositivo, 1562, 1564
mamas, desarrollo, 1560
menopáusicos, síntomas, 1554
menstrual, regulación, 1544*f*, 1545, 1546*f*, 1559-1560
neuroendocrinas, acciones, 1560
pretérmino, parto, 1560
receptor(es), 1541, 1559-1562
mama, cáncer, 1383
menstrual, ciclo, 1547
mineralocorticoides, antagonistas, 761
reproductor, aparato, efectos, 1546-1547, 1559-1560
respuesta, elementos (PRE), 1560
síntesis y secreción, 1560
terapéuticas, aplicaciones, 1561
Progesterona-receptor, modulador(es), 1561-1564
Progestina(s) (progestágenos), 1541, 1558-1561
absorción, distribución y excreción, 1561
amenorrea, 1561
anticonceptivos, 1561, 1564-1567, 1581
antineoplásica, quimioterapia, 1319*c*, 1382, 1541
apetito, estimulante, 1382
cardiovasculares, efectos, 1548
endometrial, hiperplasia/cáncer, 1561
farmacológicas, acciones, 1560
fisiológicas, acciones, 1560, 1561
funciones, 1541
historia, 1541, 1559
mama(s), cáncer, 1552
desarrollo, 1560
menopáusicos, síntomas, 1554
metabólicos, efectos, 1560
modulan o inhiben, agentes, 1561-1564. *Véanse también agentes específicos*; Antiprogestágenos;
Progesterona-receptor, modulador(es).
neuroendocrinas, acciones, 1560
químicas, propiedades, 1558*f*, 1559
SNC, efectos, 1560
terapéuticas, aplicaciones, 1541, 1562
PROGLYCEM (diazóxido), 864, 1644
PROGRAF (tacrolimús), 1016, 1412
Proguanililo, 1031-1032
acción, mecanismos, 1031-1032
atovacuona, 1025*c*, 1028, 1032, 1044-1045
embarazo, 1045
paludismo, 1031-1032
recidivas, 1044-1045
Proinsulina, 1614, 1614*f*, 1615, 1622, 1627
Proisquemia, 836
Prolactina (PRL), 1489, 1490*c*, 1498-1500
acción, 1499*f*
mecanismo, 1493*f*
amamantamiento, 1498-1499
antipsicóticos, 473
dopamina, 1490, 1499
embarazo, 1498
exceso, tratamiento, 1500-1501
fisiológicos, efectos, 1499

genética, 1499
liberador, péptido, 1499
metildopa, 853
opioides, 559
receptor, antagonistas, 577
químicas, propiedades, 1498
receptores, 1499
secreción, 1499, 1499*f*
Prolactinoma, tratamiento, 1500
PROLASTIN (antiproteinasa α_1), 732
PROLEUKIN (interleucina-2, IL-2), 1374
Prolicarboxipeptidasa, 644
PROLIXIN (flufenazina), 463*c*
PROLOPRIM (trimetoprim), 1116
Promamidina, 1064
Promastigotes, 1052
Promazina, químicas, propiedades, 462
Prometazina, 462, 634*f*, 640
acción, duración, 638*c*
anticolinérgicos, efectos, 637
cinetosis, 637, 641
dermatología, aplicaciones, 1689
dosis, 638*c*
local, anestésico, efecto, 637
meperidina, interacción, 570
náuseas/vómitos, 641, 1004
preparados, 638*c*
receptor, especificidad, 1002*c*
vasopresina, 775
Promielocítica, leucemia, fludarabina, 1349
pentostatina, 1350
Promotor, carcinógenos, 1743
Pronetalol, 273
hipertensión, 850
PRONTOSIL (sulfonamida), 1111
Proopiomelanocortina (POMC), 335, 550*f*
ACTH, síntesis, 1588, 1588*f*
derivadas, hormonas, 1489, 1490*c*
Proorfanina, 548-550, 550*f*
Propafenona, 288, 927-928
acción, mecanismo, 913, 927
antiarrítmico, agente, 913, 927-928
dosis, 919*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
farmacocinética, 919*c*, 927-928
medicamentosas, interacciones, 446, 928
Propamidina, isetionato, 1719
Propanediol, carbamatos, ansiedad, 454
Propantelina, bromuro, 197-198
Proparacaína, 370*f*-371*f*, 379
oftalmología, aplicaciones, 1729-1730
PROPECIA (finasterida), 270-271
Propidio, acción, mecanismo, 2024
Propilhexedrina, 240*c*, 260
Propiliodona, 1532*c*
Propiltiouracilo, 1526-1530, 1527*f*
acción, mecanismo, 1528
adversos, efectos, 1528-1529
alcohólica, hepatopatía, 597
desyodasa, enzimas, 1516
dosis, 1529
embarazo, 1530
farmacocinética, 1528, 1528*c*
hipertiroidismo, 1526-1530
terapéuticas, aplicaciones, 1529-1530
PROPINE (dipivefrina), 1720*c*
Propionanilidas, 564
Propionibacterium acnes, 1690
Propiónico, ácido, derivados, 671, 698-700. *Véanse también agentes específicos*.
aspirina, comparación, 677*c*-678*c*
farmacocinética, 677*c*-678*c*
farmacológicas, propiedades, 699
medicamentosas, interacciones, 699
químicas, propiedades, 699*f*
Propionilo, claudicación, 842
Propofol, 346*f*, 350-353, 422
acción, anatómicos, sitios, 345
adversos, efectos, 350-351
cardiovasculares, efectos, 350
clínica, aplicación, 350
contexto, específica, semivida, 347*f*
farmacocinética, 348*c*, 350, 1864*c*
farmacológicas, propiedades, 348*c*
farmacológicos, efectos, 353*c*
moleculares, acciones, 346
náuseas/vómitos, 343
presentaciones, 348*c*, 350
respiratorias, vías, efectos, 350-351
sedante-hipnótico, 422
SNC, efectos, 350
Propoxifeno, 573-574, 580*c*
carbamazepina, interacción, 513
napsilato, 573
Propoxur, 204
Propranolol, 273*f*, 277-278
absorción, distribución y excreción, 277
acatisia, 278, 479
ansiedad, 454
antiarrítmico, agente, 278
acción, mecanismo, 914-915
dosis, 919*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
cardiovasculares, efectos, 275
farmacocinética, 276*c*, 277-278, 919*c*, 1864*c*
farmacológicas, propiedades, 276*c*
hipertensión, 278, 850-851
hipertiroidismo, 1530
hipertrófica, obstructiva, miocardiopatía, 290
interacciones, antidepresores, 449
biliares, ácidos, secuestrantes, 955
inverso, agonista, 38
membrana, estabilizadores, efectos, 272
migraña, profilaxia, 291
miocardio, infarto, 291
no selectivo, antagonista, 272, 276
pecho, angina, 278, 838
calcio, conductos, antagonistas, 837, 839
pulmonares, vías, efectos, 276
receptor, selectividad, 272
sostenida, liberación, presentación, 277
terapéuticas, aplicaciones, 277-28
varices, prevención de hemorragia, 291
vasodilatadoras, acciones, 276*c*, 277
PROPULSID (cisaprida), 988
Prorrenina, 791
PROSCAR (finasterida), 1582-1583
Prosencéfalo, opioides, analgesia, 558
PROSOM (estazolam), 410*c*
PROSPER, estudio, 941*c*
Prostaciclina. *Véase* Prostaglandina(s), PGI_2.
Prostaglandina(s), 336, 653-666, 654*f*, 659*f*
aborto, 665
acción, mecanismo, 662-663
ACE, inhibidores, 801
antidepresores, 441
biosíntesis, 654*f*, 655
cáncer, 665
catabolia, 658, 659*f*
citoprotectoras, 661, 665
claudicación, 842
15-OH deshidrogenasa (PDG), 658, 659*f*
diabetes insípida, 784
dolor, 661, 681-682
endocrinos, efectos, 662
endógenas, funciones, 663-665
farmacológicas, propiedades, 658-663
fiebre, 661
G/H sintasas, 654*f*, 655
inhibición, 657-658
GI, vías, efectos, 661, 665, 968*f*, 969, 973, 995
glaucoma, 212, 661, 665, 1722-1723
Henle, asa, acción, diuréticos, interacción, 752
hueso, metabolismo, 662
inflamación, 660, 664-665, 672-673
inhibición, 657-658, 665-666
NSAID, 673-681, 684-685
inmunitaria, respuesta, 660, 664-665
lisa, fibra, músculo, 660-661
oftalmológicos, efectos, 212, 661, 665, 1722-1723
orina, formación, 661
PGA, químicas, propiedades, 655
PGD_2, 655
cardiovasculares, efectos, 660
catabolia, 658, 659*f*
liso, músculo, 660
plaquetas, 660
renales, efectos, 661
sistémica, mastocitosis, 682
SNC, efectos, 661
PGE_1, 653
estómago, citoprotección, 666
impotencia, 665-666
persistente, conducto arterioso, 664

Prostaglandina(s) (*cont.*)
PGE_2, 653
Bartter, síndrome, 664, 682
cardiovasculares, efectos, 658-660
catabolia, 658, 659*f*
dolor, 681
endocrinos, efectos, 662
fiebre, 681
gastrointestinales, vías, efectos, 661,
huesos, metabolismo, 662
inflamación, 660, 665, 672-673
plaquetas, 660, 664
riñones, efectos, 661, 664
síntesis, 654*f*, 655
SNC, efectos, 661
útero, 661, 665
vasculares, efectos, 664
$PGF_{1\alpha}$, 653
$PGF_{2\alpha}$, dolor, 681
endocrinos, efectos, 662
gastrointestinales, vías, efectos, 661
lisa, fibra, músculo, 660
ojos, efectos, 1722-1723
SNC, efectos, 661
útero, 661, 664-665
PGG_2, 654*f*, 655
PGH_2, 654*f*, 655
inhibición, 658
PGI_2, 654*f*, 655, 658, 659*f*
anticoagulantes, propiedades, 1470
cardiovasculares, efectos, 660
gastrointestinales, vías, efectos, 661, 973
inflamación, 665, 672-673
inhibición, 658
lisa, fibra, músculo, 660-661
plaquetas, 660, 664
pulmonar, hipertensión, 666
receptores, 662-663, 662*c*
riñones, efectos, 661, 664
SNC, efectos, 661
útero, 661
vasculares, efectos, 664
PGJ_2, 655
plaquetas, 660, 664
químicas, propiedades, 653, 655
receptor(es), 149, 662-663, 662*c*
antagonistas, 665-666
renina, secreción, 792*f*, 793
reproducción y parto, 664
respiratorias, vías, efectos, 664
reumatoide, artritis, 672
riñones, efectos, 661, 664
sexual, función, 665-666
SNC, efectos, 661
terapéuticas, aplicaciones, 665-666
útero, efectos, 661, 665
vasculares, efectos, 664
vasopresina, 775
Prostanoico, ácido, 655
Prostanoide(s), 655. *Véanse también* Prostaglandina(s), PGI_2; Tromboxano(s). receptor(es), 662-663, 662*c*
Próstata, cáncer, andrógeno, receptor, bloqueadores, 1387-1388, 1582-1583
mutaciones, 1576
antiandrogénicos, agentes, 1381, 1387
docetaxel-estramustina, 1353
estramustina, 1373
GnRH, agonistas/antagonistas, 1387, 1504, 1582
testosterona, 1577, 1582
específico, antígeno (PSA), 644
Prostática, hiperplasia, benigna, adrenérgico α, receptor, antagonistas, 267, 271
doxazosina, 269-271
dutasterida, 270, 1582
fenoxibenzamina, 268
finasterida, 270, 1582
prazosina, 269
tamsulosina, 270
terazosina, 268
testosterona, 1577
Prostatitis, quinolonas, 1121
PROSTIGMIN (neostigmina), 212
PROSTIN VR PEDIATRIC (alprostadilo), 666
Protamina, sulfato, heparina, inducida, hemorragia, 1473
hipersensibilidad, 1474
insulinoterapia, 1626-1627, 1627*c*
Proteasa(s), activadas, receptor, señales, 27-28
activado, plaquetario, receptor 1 (PAR1), 28
inhibidor(es), 1276*c*, 1296-1309. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 1297, 1298*f*
empleo, principios, 1277
farmacocinética, 1297, 1299*c*
hiperglucemiantes, efectos, 1632, 1633*c*
medicamentosas, interacciones, 1297, 1300*c*
agentes, uno y otro, 1300*c*
ciclosporina, 1412
CYP, inductores, 121
inhibidores, 122
estatinas, 951
inversa, transcriptasa, inhibidores no nucleósidos, 1295*c*
ribavirina, 1266
tuberculosis, tratamiento, 1203, 1209, 1215
metabolismo, inducción, 89-90
químicas, propiedades, 1297, 1304*f*
resistencia, 1297-1301
terapéuticas, combinaciones, 1297
tóxicos, efectos, 1297
transporte, 1297
VIH, infección, 1297-1309
zimógenos, 1467-1469, 1468*f*
Proteína(s), C, anticoagulantes, propiedades, 1470
estrógeno, 1548
gastrointestinales, vías, acción, 984
orgánicos, nitratos, 825
metabolismo, corticoesteroides, 1597-1598
diabetes mellitus, 1623
S, estrógeno, 1548
Proteincinasa, A, 30, 169
acciones, 30
ACTH, mediada, esteroidogénesis, 1589
adrenérgicos β, receptores, 167
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 872
estructura, 30, 169
etanol, 600
funciones, 167
gastrointestinales, vías, acción, 984
localización, 169
opioides, receptores, 555
vasopresina, receptores, 777, 777*f*
C, 28
etanol, 600-601
litio, 486
opioides, receptores, 555
vasopresina, receptores, 776-777, 776*f*, 778-779
G, 30
propios, receptores, 26
Proteínica, síntesis, inhibidores, 1173-1199. *Véanse también agentes específicos*.
Proteinuria, ACE, inhibidores, 809
Proteólisis, tiroidea, hormona, síntesis, 1513*f*, 1514-1515
Proteus, infecciones, amikacina, 1167
carbenicilina, 1140
indanilo, 1140
cefalosporinas, 1150
penicilinas, 1140-1141
Protirrelina, 1524
PROTO (protoporfirina), 1688
Protones, bomba, 967, 968*f*
inhibidores, 969-971, 970*f*
acción, mecanismo, 968*f*, 969
acidopépticos, trastornos, 968*f*, 969-971
adversos, efectos, 971
bisfosfonatos, terapia, 1668
embarazo, 978
etanol, inducida, esofagitis, 596
farmacocinética, 969-971, 970*f*
farmacogenética, 107, 107*f*, 125
farmacológicas, propiedades, 969
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 971, 976-978, 976*f*-977*f*, 977*c*
histamínico, receptor H_2, antagonistas, comparación, 976*f*
interacciones, 969, 971
atazanavir, 1308

cetoconazol, 121, 971
CYP, inductores, 89, 971
muscarínico, receptor, antagonistas, comparación, 196
niños, 971
NSAID, gástrica, protección, 685
péptica, ulceropatía, 978-980, 979*c*-980*c*
posológico, régimen, 970
presentaciones, 969
profármacos, 969
sobreagudas, úlceras, 980
terapéuticas, aplicaciones, 971
Zollinger-Ellison, síndrome, 969, 971
PROTONIX (pantoprazol), 969
PROTOPAM CHLORIDE (cloruro de pralidoxima), 212
Protoporfirina, 1688-1689
Protozoos, infección(es), 1021-1045, 1049-1070. *Véanse también antiprotozoicos e infecciones específicas.*
fármacos, resistencia, 1049
humanos, seres, 1050-1053
medicamentos, tóxicos, efectos, 1049
oculares, 1718-1720
Protriptilina, 432, 434*c*
CYP, interacciones, 445*c*
dosis y presentaciones, 434*c*
efectos adversos, 434*c*
farmacocinética, 445, 446
potencia, receptores, respecto, 440*c*
transportadores, respecto, 438*c*
toxicidad/intoxicación, 194
Protrombina (factor II), 1467-1469, 1468*f*
activación, 1469
deficiencia, 1485-1486
estrógeno, 1548
polimorfismo, 106*c*
tiempo, 1470
anticoagulantes, terapia, 1477, 1479-1480
medicamentosas, interacciones, 1477-1478
PROTROPIN (somatrem), 1495
Protuberancia (puente de Varolio), 318
PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin), 888
PROVENTIL, presentaciones (albuterol), 719, 720
PROVERA (medroxiprogesterona, acetato), 1561
Providencia, infecciones, cefalosporinas, 1150
PROVIGIL (modafinilo), 622
Provirus, 1243
Proxifan, 38, 642
Proximal, túbulo, 738*f*, 739
orgánico, ion, secreción, 60, 61*f*, 64*f*, 741-742, 742*f*
PROZAC (fluoxetina), 435*c*
Prucaloprida, 987*f*, 988
Prúrigo, 1701
Prurito, 1701
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641, 1689
Prurito, histamina, 636-637
Pseudallescheria boydii. *Véase* Seudoalesqueriosis.
Pseudomonas, infección, *aeruginosa*, amikacina, 1167
aztreonam, 1151
carbenicilina, 1140
estreptomicina, resistente, 1158
fluoroquinolonas, 1122
lactámicos β, resistente, 1097, 1097*c*, 1132
mezlocilina, 1140
penicilinas, 1140-1141
piperacilina, 1140-1141
polimixina B, 1193
profilaxia, 1106*c*
terapéuticas, combinaciones, 1104
ticarcilina, 1140
tobramicina, 1166
antibióticos, resistente, 1096
cefalosporinas, 1148, 1150
farmacorresistentes, 1105-1108
Psicodélico(s), agente(s), dependencia, 623-624
farmacológicas, intervenciones, 624-625
porcentaje y riesgo, 609*c*
Psicofarmacología, 429-455
Psiconeurosis, 430
Psicosis, 430
biológicas, hipótesis, 430-431
farmacoterapia, 461-485, 491-492. *Véanse también agentes específicos*; Antipsicóticos.
corto plazo, 481-483
específicas, poblaciones, 483-484
largo plazo, 483-484
nuevos, 490-491
Psicotrópicos, fármacos y drogas. *Véanse agentes específicos*.
identificación y evaluación, 430
Psilocibina, 624
Psilocybe, 189
Psoraleno(s), 1687-1688
fotoquimioterapia (PUVA), 1687-1688
PSORCON (diflorasona, diacetato), 1682*c*
Psoriasis, acitretina, 1686
alefacept, 1698
Area Severity Index (PASI), 1698
biológica, respuesta, modificadores, 1698-1700, 1699*f*
calcipotrieno, 1664-1665, 1679, 1701-1702
ciclosporina, 1411-1412, 1693
efalizumab, 1699, 1699*f*
etanercept, 1699
infliximab, 1699-1700
inmunopatogenia, 1698, 1698*f*
metotrexato, 1336, 1339, 1693-1694
PUVA, 1687-1688
tazaroteno, 1685
Psyllium, cáscara, 991
Pteroilglutámico, ácido, 1452, 1458, 1459*f*
PTH. *Véase* Paratiroidea, hormona.
Pubertad, mujer, estrógeno, 1543
temprana, GnRH, 1504
varón, estrógeno, 1543-1544
testosterona, 1573, 1574*f*, 1576-1578
PULMICORT (budesónido), 721, 1602*c*
Pulmón(es), autónomo, sistema, regulación, 143*c*
cadmio, 1767
fármacos, metabolismo, 11
Pulmonar(es), cáncer, cisplatino, 1334
docetaxel/paclitaxel, 1353
irinotecán, 1356
microcítico, doxorrubicina, 1359
etopósido, 1360
tenipósido, 1360-1361
topotecán, 1356
mitomicina, 1362-1363
no microcíticos, bevacizumab, 1378-1379
farmacogenética, 110
gefitinib, 1369
gemcitabina, 1346
trastuzumab, 1378
duelas, 1078
edema, adrenalina, 246
disnea, opioides, 583
Henle, asa, acción, diuréticos, 753, 765
imatinib, 1368
opioide, receptor, antagonistas, 577
toxicidad, 574
salicilatos, 1687-1688
embolia, eritropoyetina, terapia, 1437
estrogenoterapia, 1552
tamoxifén, 1555
fibrosis, alquilantes, agentes, 1326
amiodarona, 920-921
mitomicina, 1363
hipertensión, hipóxica, 390-391
persistente, neonatos, óxido nítrico, 396
prostaglandinas, 666
Pulso, frecuencia, adrenalina, 243, 243*f*
isoproterenol, 243*f*
noradrenalina, 244*f*
Pupila(s), 1710*f*, 1711
farmacológicos, efectos, 1711, 1713*c*
Pupilar, reflejo, 1711
anticolinesterásicos, agentes, 207-208
evaluación, 1711, 1712*f*
muscarínico, receptor, antagonistas, 190, 192, 197-198
opioides, 559-560
PUREGON (folitropina β), 1506
Purgantes, 990
intoxicaciones, 1749
PURGE (aceite de ricino), 994-995

Purificado, proteínico, derivado (PPD), prueba, 1216
Purificante, selección, polimorfismo, 97
Purina(s), 1337*f*, 1340
análogo(s), 1346-1350
antineoplásica, quimioterapia, 1317*c*
químicas, propiedades, 1346, 1347*f*
neurotransmisores, 177, 326*c*, 335-336
receptor, 177, 326*c*, 335
síntesis, fólico, ácido, 1458
PURINETHOL (mercaptopurina), 1015, 1348
Pus, antimicrobiana, eficacia, 1101
Putamen, 318
antipsicóticos, 469-470
PUVA, 1687-1688
PYRIDIUM (fenazopiridina), 1123

Q, fiebre, cloranfenicol, 1181
tetraciclinas, 1174, 1176
Qing hao, 1024
Qinghaosu, 1024
QRS, complejo, electrocardiograma, 902*f*, 903, 909*f*
cloroquina, 1035
medicamentosas, acciones, 913
QT, intervalo, electrocardiograma, 902*f*, 903, 909*f*
prolongación, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 915
antiarrítmico, agente, inducida, 908, 913-914
antidepresores, 449
antipsicóticos, 467, 474, 477, 484-485
apomorfina, 536
aprepitán, contraindicación, 1004
calcio, conductos, antagonistas, 835, 837
eritromicina, 1187
etanol, 595
farmacogenética, 95, 109
largo, congénito, síndrome, 904
polimórfica, ventricular, taquicardia. *Véase* Polimórfica, taquicardia ventricular.
quinidina, inducida, 1039
tiazídicos, diuréticos, 756
quinina, 1039
quinolonas, 1122
telitromicina, 1188
voriconazol, 1234
Quality-of-Life Hypertension Study Group, 801
Quazepam, 403*c*
dosis, 411*f*
farmacocinética, 408, 409*c*, 411*c*
terapéuticas, aplicaciones, 411*c*
Quelación, definición, 1753
Quelante(s), agente(s), 1751, 1753-1776
acción, mecanismo, 1753
arsénico, intoxicación, 1766
ideal, propiedades, 1753-1754
mercurio, intoxicación, 1762
plomo, intoxicación, 1758
Quemaduras, mafenida, 1114
Quenodesoxicólico, ácido, 1006, 1007*f*
Quenodiol, 1007
Queratitis, bacteriana, 1717
tratamiento, 1716*c*, 1717
micótica, tratamiento, 1718, 1718*c*
protozoica, 1718-1719
simple, herpes, 1717*c*, 1718
tratamiento, 1256
vírica, 1718
tratamiento, 1717*c*, 1718
Queratolíticos, agentes, 1702
Queratomalacia, 1730, 1734. *Véase también* Oftalmía brasileña.
Queroseno, intoxicación, 625-626
QUESTRAN (colestiramina), 955, 996
Quetiapina, 313, 461
adversos, efectos, 465*c*, 482
convulsiones, umbral, 469
dosis y presentaciones, 465*f*, 477, 483
endocrinos, efectos, 473
farmacocinética, 475*c*, 476, 1864*c*
Huntington, enfermedad, 541
manía, 490
neurológicos, efectos, 477
Parkinson, enfermedad, 479, 484
ponderal, incremento, 480
químicas, propiedades, 465*c*, 466
receptor, acciones, 470, 472*c*, 473-474
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
Quilomicrón(es), 934-935, 935*c*
ezetimibe, 959
flotabilidad, 934
metabolismo, 937-938, 937*f*
síntesis, 934
restos, 935*c*, 937-938, 937*f*
Quilomicronemia, síndrome, fíbrico, ácido, derivados, 958
Quimasa, angiotensina, síntesis, 795
Quimera, inducción, 1421
Química, adsorción, intoxicación, 1748-1749
guerra, anticolinesterásicos, agentes, 201-202, 205
profilaxia, 214
inactivación, intoxicación, 1749-1751
Químico(s), nombre, 131
productos, alergia, 1743
Quimiocina(s), receptor(es), antagonistas, 1309*c*
VIH, infección, 1274
SNC, mediadoras, 336
Quimiorreceptor, activación, zona (CTZ), antipsicóticos, 474
náuseas/vómitos, 1000-1001
opioides, 561
Quina (cinchona), 1035-1036
Quinacrina, 1066
dermatología, aplicaciones, 1692-1693
giardiosis, 1066
tóxicos, efectos, vigilancia, 1693
Quinagólido, hiperprolactinemia, 1501
Quinaprilo, 802*f*, 803-804
absorción y eliminación, 804
adversos, efectos, 808-810
cardiopatía, 806*c*-807*c*
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 879
farmacocinética, 1865*c*
hipertensión, 858-859
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Quinazolina(s), 265*c*, 269-271. *Véanse también agentes específicos*.
químicas, propiedades, 265*c*, 266*f*
Quinetazona, 754*c*. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
Quinidina, 928-929, 1035-1039
acción, mecanismo, 908, 913, 928
adversos, efectos, 913, 928-929
antipalúdicas, acciones, 1036-1037
calcio, conductos, antagonistas, 858
cardíacas, arritmias, 928-929
inducidas, 123, 756, 849, 928-929, 1039
diarrea, 928
dosis, 919*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*, 928
embarazo, 1045
estriada, fibra, músculo, acciones, 1037-1038
farmacocinética, 919*c*, 929, 1038, 1865*c*
farmacogenética, 98, 125
farmacológica, efectos, 928, 1036-1038
glucoproteína P, inhibición, 122
hipersensibilidad, 1039
loperamida, 43, 571
medicamentosas, interacciones, 929, 1039
itraconazol, 1231
paludismo, 1026*c*, 1035-1039, 1044
precauciones y contraindicaciones, 1039
químicas, propiedades, 928, 1036
quininismo, 928
terapéuticas, aplicaciones, 1038
tiazídicos, diuréticos, 756, 849
tóxicos y adversos, efectos, 1038-1039
Quinina, 1033*f*, 1035-1039
absorción, distribución y excreción, 1038
acción, mecanismo, 225*f*, 1034
antipalúdicas, acciones, 1036-1037
babesiosis, 1053
congénita, miotonía, 1038
embarazo, 1045
estriada, fibra, músculo, acciones, 1037-1038
extremidades, nocturnos, calambres, 1038
farmacocinética, 1024, 1865*c*
farmacológicos, efectos, 1036-1038
hipersensibilidad, 1039
intoxicación, tratamiento, 1748
medicamentosas, interacciones, 1039, 1040
paludismo, 1026*c*, 1035-1039, 1044
recidivas, 1044

quininismo, 1038-1039
resistencia, 1037-1038
terapéuticas, aplicaciones, 1038
tóxicos y adversos, efectos, 1038-1039
Quininismo (cinchonismo), 928, 1038-1039
Quinolina(s), 1032-1042, 1033*f*. *Véanse también agentes específicos*.
Quinolona(s), 1111, 1118-1122, 1120*f*
abdominales, infecciones, 1121-1122
absorción, distribución y excreción, 1121
acción, mecanismo, 1119, 1121*f*
adversos, efectos, 1122
aminoglucósidos, 1122
antibacteriano, espectro, 1119-1121
clínicas, aplicaciones, 1121-1122
huesos, articulaciones y partes blandas, infecciones, 1122
Mycobacterium avium, complejo, 1204*c*, 1217
niños, 1122
profilácticas, aplicaciones, 1122
resistencia, 1098, 1119
terapéuticas, aplicaciones, 1111, 1121-1122
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1212, 1218
urinarias, vías, infecciones, 1111, 1121
Quinupristina/dalfopristina, 1189-1191
acción, mecanismo, 1190
estafilocócicas, infecciones, 1136, 1191
medicamentosas, interacciones, 1192
piel, infecciones, 1690
terapéuticas, aplicaciones, 1191
Quística, fibrosis, amilorida, 759
quinolonas, 1122
transmembrana, regulador (CFTR), 41
hidatídica, enfermedad, albendazol, 1079, 1081
mebendazol, 1081
QUIXIN (levofloxacina), 1716*c*

R-118958, 1267*c*
Rab 3, 148, 148*f*
Rabdomiólisis, estatinas, 951-952
Rabdomiosarcoma, dactinomicina, 1357
Rabeprazol, 969-971, 970*f*
farmacocinética, 969-971
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
péptica, ulceropatía, 979*c*-980*c*
presentaciones, 969
Rabia, inmunoglobulínico, concentrado, 1424, 1424*c*
Racecadotrilo, diarrea, 997
Racloprida, 467
Radiactivo(s), pesados, metales, 1768
yodo, 1533-1535
antitiroideo, agente, 1526, 1526*c*, 1529-1530, 1533-1535
captación (RAIU), prueba, tirotoxicosis, 1522
protección, yoduros, 1532
tiroides, cáncer, 1534-1535
RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme), 888
Radioalergosorbente, prueba (RAST), penicilina, hipersensibilidad, 1142
Radioinmunoconjugados, 1375*c*, 1379
Radiología, contraste, agentes, yodo, contenido, 1532*c*
Radioterapia, glucocorticoides, 1379
RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), 118, 875-876
Raloxifeno, 1555-1557, 1555*f*
acción, mecanismo, 1556
adversos, efectos, 1556-1557
farmacocinética, 1556, 1866*c*
mama, cáncer, 1556
osteoporosis, 1556-1557, 1671, 1671*f*, 1672
terapéuticas, aplicaciones, 1557
Raltitrexed, acción, sitios, 1335-1336
Ramiprilo, 802*f*, 804
absorción y eliminación, 804
adversos, efectos, 808-810
cardiopatía, 806*c*-807*c*
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 879
farmacocinética, 1866*c*
hipertensión, 858-859
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Ramosetrón, 1002, 1004*c*
Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), 118
Ranitidina, 971-973, 972*f*
acción, mecanismo, 971
dermatología, usos, 1689
embarazo, 978
farmacocinética, 972, 1866*c*
farmacológicas, propiedades, 971
gastroesofágico, reflujo, enfermedad, 977*c*
metabolismo, 78
muscarínico, receptor, antagonistas, comparación, 197
péptica, ulceropatía, 979*c*-980*c*
presentaciones, 971
terapéuticas, aplicaciones, 972
tolerancia y rebote, 973
Rapacuronio, 220-221, 222*c*
Rapamicina (sirolimús), 842
RAPAMUNE (sirolimús), 1413
Rápido, vaciamiento, síndrome, octreótido, 997
RAPINEX (omeprazol), 969
RAPLON (rapacuronio), 222*c*
RAPTIVA (efalizumab), 1699
Raquídea, anestesia (raquianestesia), 382-383
opioides, analgesia, 384-385
Raquídeo(s), bulbo *(medulla oblongata)*, 318
nervios, 138
Raquitismo, 1652-1654, 1661-1662
renal, origen, 1662
tratamiento, 1665
vitamina D, dependiente, 1661
terapia, 1665
Rasburicasa, 710
Rata, mordedura, fiebre, penicilina G, 1137
Rauwolfia serpentina, 429, 461, 856
Raynaud, enfermedad, bleomicina, 1362
calcio, conductos, antagonistas, 838
indoramina, 271
prazosina, 271
C-Reactiva, proteína, estatinas, 950
Reactivas, oxígeno, especies, 1741, 1741*f*
Reactivos, intermediarios, 1741, 1741*f*
Rebamipida, gástrica, citoprotección, 976
REBETRON (IFN-alfa-2b-ribavirina), 1422
REBIF (interferón-β-1a), 1422
Reboxetina, CYP, interacciones, 445*c*
farmacocinética, 445*c*
farmacológicas, propiedades, 439
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
Receptor(es), 23-38. *Véanse también tipos específicos*.
estructura-actividad, relación, 23-24
fisiológicas, moléculas reguladoras, 24-31
estructurales y funcionales, familias, 26-31, 27*f*
huérfanos, 89
metabolismo, inductores, 88-90, 89*f*, 89*c*
ocupación, teoría, 33-35
propiedades, evaluación, 328, 328*f*
proteína, tirosinfosfatasas (RPTP), 26
refractario, carácter, 31-32
subtipos, importancia, 33
Receta(s), elaboración, 1777-1786
actual, práctica, 1777-1778
controladas, sustancias, 1779, 1780*c*, 1782-1783
errores, 1781-1782
genéricos, agentes, nombres comerciales, comparación, 1780
mecánica, 1777-1781, 1778*f*
paciente, adecuada, información, 1779-1780
colaboración (cumplimiento o apego), 1784-1786
Rechazo, reacciones, establecidas, terapia, 1407
prevención, ciclofosfamida, 1328
corticosteroides, 1610
inmunosupresión, 1406-1407
sargramostim, 1439

Recompensa, farmacoinducida, opioides, 559
Redistribución, fármacos, 9
5α-Reductasa, inhibidores, 1582-1583
Reentrada, corazón, anatómica, definición, 904, 906*f*
medicamentosa, acción, mecanismos, 908-909
funcional, definición, 904-906, 906*f*
REFLUDAN (lepirudina), 1474
Refractario, periodo, conducción cardíaca, 903-904
antiarrítmicos, 908-909, 913-914
Refuerzo, dependencia, 607-608
Registrados, comerciales, nombres, 131, 1783
Registro, número (RN), 1783
REGITINE (fentolamina), 268
REGLAN (metoclopramida), 985
REGONOL (fisostigmina, bromuro), 212
Reguladora, región, polimorfismo, 96*f*
funcionales, efectos, 102*f*
RELAFEN (nabumetona), 680*c*
Relajación, hipertensión, terapia, 865
Relaxina, 1615
Relcovaptan, 781*c*
REMERON (mirtazapina), 436*c*
REMICADE (infliximab), 1016, 1419
Remifentanilo, 569*f*, 571-572
absorción, distribución y excreción, 572
adversos, efectos, 572
anestesia, complemento, 361-362
farmacocinética, 1867*c*
farmacológicas, propiedades, 572
rigidez, 559, 571
terapéuticas, aplicaciones, 572
REMINYL (galantamina), 212
Remoxiprida, 467, 472*c*
RENAGEL (clorhidrato de sevelamer), 1665
Renal(es), arteria, 737
cálculos, carbónica, anhidrasa, inhibidores, 746
indinavir, 1303
zonisamida, 521
células, carcinoma, ABC, transportadores, 57-58
bevacizumab, 1379
interleucina-2, 1374-1375, 1423
compensatoria, acidosis, salicilatos, 688, 692
epitelio, transporte, 739-741, 740*f*-741*f*
insuficiencia, aguda, diuréticos, 748, 753
crónica, ACE, inhibidores, 808
anemia, eritropoyetina, tratamiento, 1438
diuréticos, 756, 764-765, 766*f*
renina-angiotensina, sistema, 789
médula, 738*f*, 739
osteodistrofia, 1662
vitamina D, terapia, 1665
RENESE (politiazida), 754*c*
Renina, 789, 791-793. *Véase también* Renina-angiotensina, sistema.
almacenamiento, 791
estrógeno, 1548
estructura, 791
inhibidores, 792*f*, 793
plasmática, actividad, ACE, inhibidores, 801, 804, 808
secreción, 791-793
ACE, inhibidores, 801
adrenérgico β, receptor, vía, 791, 792*f*
control, 791-793, 792*f*
corto, bucle, retroalimentación negativa, 791, 792*f*
densa, mácula, vía, 791, 792*f*
fisiológica, red, 791-793
intrarrenal, barorreceptor, vía, 791, 792*f*
largo, bucle, retroalimentación negativa, 792*f*, 793
síntesis, 791
sustrato, 791
Renina-angiotensina, sistema, 644*f*, 789-814, 878*f*
arterial, tensión, regulación, 795-800
largo plazo, dieta, sodio, cantidad, extremos, 799-800, 800*f*
clásico, endocrino, 794
componentes, 789-795
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 789, 871-872, 871*f*, 877-879
diabética, nefropatía, 789
funciones y efectos, 795-800
hipertensión, 789
hipovolémico, choque, 870
inhibidores, 800-810. *Véase también* Angiotensina(s), convertidora, enzima (ACE), inhibidores.
local, tejido, 794
miocardio, infarto, 789
riñones, desarrollo, 800
vascular, enfermedad, 800
RENOVA (tretinoína), 1684
Renshaw, interneuronas, acetilcolina, 332
Renzaprida, 300*c*
Reológico, modificador, 841
REOPRO (abciximab), 1483
Repaglinida, 1637-1638
farmacocinética, 1867*c*
farmacológicas, propiedades, 1637-1638
hipoglucemiante, acción, 1638
historia, 1637
Repentina, muerte cardíaca, diuréticos tiazídicos, 849
Reposo, temblor, enfermedad de Parkinson, 529
REPRONEX (menotropina), 1506
REQUIP (ropinirol), 535
RESCRIPTOR (delavirdina), 1276*c*
RESCULA (unoprostona), 1722
Reserpina, 856-857
absorción, metabolismo y excreción, 856
acción, mecanismo, 173-174, 239, 856
cardiovasculares, efectos, 474
catecolaminas, transporte, 161-162, 173
depresión, 856
endocrinos, efectos, 473
farmacológicos, efectos, 856
hipertensión, 856-857
historia, 461-462, 856
Huntington, enfermedad, 541
migraña, 306
precauciones, 856-857
psiquiátricos, efectos, 431
serotonina (5-HT), 305
seudotolerancia, 856
tardía, discinesia, 480
terapéuticas, aplicaciones, 857
tóxicos, efectos, 856-857
Resiquimod, 1267*c*
Resistencia. *Véanse agentes específicos.*
glutatión S-transferasas, 83-85
mecanismos, 1097-1099
transportadores, 43, 1097
RESOCHIN (cloroquina), 1034
RESPIGAM (virus sincitial respiratorio, concentrado inmunoglobulínico), 1424*c*
Respiratoria(s), acidosis, benzodiazepinas, 407
alcalosis, salicilatos, 687-688, 691
enfermedades, cininas, 647
muscarínico, receptor, antagonistas, 195, 199
parálisis, bloqueadores neuromusculares, 228
vías, anestesia, obstrucción después, 343
infecciones bacterianas, ampicilina y amoxicilina, 1139-1140
cefalosporinas, 1150
doxiciclina, 1176
quinolonas, 1122
trimetoprim-sulfametoxazol, 1118
Respiratorio, aparato (vías), adrenalina, 246
anticolinesterásicos, agentes, 208, 210
barbitúricos, 349-350, 417
benzodiazepinas, 407, 516
carbono, dióxido, 394
eicosanoides, 664
etomidato, 351
general, anestesia, 342
hipoxia, 390
inhalación, productos halogenados, anestesia, 356-359, 356*f*
leucotrienos, 664
muscarínico, receptor, agonistas, 187
antagonistas, 193
nitroso, óxido, 361
opioides, 560, 567
oxígeno, toxicidad, 394
oxigenoterapia, 391
propofol, 350-351

prostaglandinas, 665
raquianestesia, 382
salicilatos, 687
teofilina, 728
sincitial, virus (RSV), ribavirina, 1266
concentrado inmunoglobulínico, 1423, 1424*c*
Respuesta, triple, histamina, 635-637
RESTASIS (ciclosporina), 1726
RESTORIL (temazepam), 411*c*
RETAVASE (reteplasa), 1481
Reteplasa, 1481
Reticular, activación, sistema, 318
anfetaminas, 258
zona, 1588-1589, 1589*f*
Reticuloendotelial, sistema, metabolismo del hierro, 1443-1444, 1444*f*
RETIN-A (tretinoína), 1684
RETIN-A MICRO (tretinoína), 1684
Retina, 1710*f*, 1712
fármacos, adversos, efectos, 1728
oxígeno, toxicidad, 394
vítreo, operaciones y sustitutivos, 1726-1728, 1727*c*
Retinal, 1732*f*
visual, ciclo, 1731-1733, 1733*f*
Retinitis, citomegalovirus, 1718
cidofovir, 1251, 1717*c*
foscarnet, 1254, 1717*c*
ganciclovir, 1255-1256, 1714, 1717*c*, 1718
tratamiento, 1717*c*, 1718
pigmentosa, 1734
vírica, 1718
tratamiento, 1717*c*, 1718
Retinoico, ácido, 1683-1684, 1731
químicas, propiedades, 1731, 1732*f*
receptor (RAR), 1683-1684, 1734
metabólica, inducción, 89*c*
transportador, regulación, 48
Retinoide(s), 1366, 1683-1687, 1730. *Véanse también agentes específicos*.
acción, mecanismo, 1734
aromáticos, 1683
cáncer, quimioterapia, 1366, 1686-1687
etanol, 598
funciones, 1683
químicas, propiedades, 1731, 1732*f*
receptor X (RXR), 48, 89*f*, 89*c*, 90, 1683, 1734
tóxicos, efectos, 1366, 1684
Retinol, 1683, 1730-1731
Retraimiento, conciencia, recuperación, discinesias, 480
Retrolental, fibroplasia, oxígeno, toxicidad, 394
Retrospectivas, escenas, psicodélicos, uso, 624-625
RETROVIR (zidovudina), 1276*c*
Retrovirus, 1243
Reumática(s), enfermedades, corticosteroides, 1608
fiebre, profilaxia, 1115, 1137
macrólidos, 1186
salicilatos, 688-689
Reumatoide, artritis, 672, 706
apazona, 705-706
auroterapia, 706
bleomicina, 1362
celecoxib, 704
ciclosporina, 1411-1412
diclofenaco, 698
diflunisal, 692-693
etoricoxib, 705
glucocorticoides, 706, 1608
ibuprofén, 699-700
infliximab, 1419
inmunosupresores, agentes, 706
nabumetona, 701-702
NSAID, 682-683, 706
penicilamina, 1771
piroxicam, 701
propiónico, ácido, derivados, 698-699
salicilatos, 690
sulindac, 696
tolmetín, 697
REV-EYES (dapiprazol), 1721*c*
rev, gen, VIH, infección, 1274
Revascularización, hipolipemiante, terapia, 945
Reversible, carbamato, inhibidores, 204, 205*f*
MAO-A, inhibidores (RIMA), 439
REVEX (nalmefeno), 1701
REVIA (naltrexona), 576-578
Reviparina, 1473
REVIX (nalmefeno), 576
REXOLATE (tiosalicilato sódico), 690
REYATAZ (atazanavir), 1276*c*
Reye, síndrome, aspirina/salicilatos, 681, 687
RHEUMATREX (metotrexato), 1339
RHINOCORT (budesónido), 1602*c*
Rho(D), inmunoglobulina, 1423-1424, 1424*c*
RHOGAM (inmunoglobulina Rho[D]), 1424*c*
RHYTHMOL (propafenona), 927
Ribavirina, 1265-1267
acción, mecanismo, 1265-1266
antivírica, actividad, 1265
embarazo, contraindicación, 1266
farmacocinética, 1867*c*
interferones, 1266, 1422
letal, mutagénesis, 1266
medicamentosas, interacciones, 1266
resistencia, 1265-1266
terapéuticas, aplicaciones, 1266-1267
Riboflavina, deficiencia, 1452
Ricino, 995
aceite, laxante, 990, 993-995
polietoxilado, paclitaxel, 1352
Ricinus communis, 994-995
Rickettsia, infección, cloranfenicol, 1181
tetraciclinas, 1174, 1176
Rifabutina, 1207, 1209, 1217
adversos, efectos, 1209, 1217, 1728
antibacteriana, actividad, 1217
medicamentosas, interacciones, 1217
indinavir, 1303
voriconazol, 1234
Mycobacterium avium, complejo, 1204, 1204*c*, 1217
resistencia, 1217
terapéuticas, aplicaciones, 1217
tuberculosis, 1209
RIFADIN (rifampicina), 1207
RIFAMATE (rifampicina-isoniazida), 1208
Rifamicina(s), 1207-1210. *Véanse también* Rifabutina; Rifampicina; Rifapentina.
Rifampicina, absorción, distribución y excreción, 1208
acción, mecanismo, 1208
adversos, efectos, 1209, 1728
antibacteriana, actividad, 1208
atípicas, micobacterias, infecciones, 1215
brucelosis, 1177
colestático, prurito, 1701
combinación, terapia, 1103-1104
CYP, inducción, 121
dosificación y presentaciones, 1209
embarazo, 1215
estafilocócicas, infecciones, 1138
farmacocinética, 1868*c*
Haemophilus influenzae, infección, 1209
hipersensibilidad, 1209
isoniazida, 1203, 1208, 1214-1215
pirazinamida, 1208
lepra, 1203, 1204*c*, 1220-1221
medicamentosas, interacciones, 1209
atovacuona, 1029
buprenorfina, 576
cloranfenicol, 1182
gefitinib, 1368
imatinib, 1367
indinavir, 1303
metadona, 573
metilxantinas, 729
metronidazol, 1059
probenecid, 711
quinina/quinidina, 1039
sirolimús, 1413-1414
terbinafina, 1236
voriconazol, 1234
meningitis, 1209
metabolismo, inducción, 89-90
niños, 1215
profilácticas, aplicaciones, 1105
químicas, propiedades, 1207-1208
resistencia, 1208
terapéuticas, aplicaciones, 1208-1210
transportadores, 45, 57

Rifampicina, absorción (*cont.*)
tuberculosis, 1203, 1204*c*, 1207-1210, 1214-1215
profilaxia, 1216
Rifapentina, 1207, 1209-1210
RIFATER (rifampicina-isoniazida-pirazinamida), 1208
Rilmenidina, 256
RILUTEX (riluzol), 542
Riluzol, 542
farmacocinética, 1868*c*
RIMACTANE (rifampicina), 1207
Rimantadina, 1256-1258
farmacológicas, características, 1257*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1258
Rimonabant, cannabinoides, dependencia, 623
nicotina, dependencia, 617, 622
Rinitis, adrenérgico α, receptor, agonistas, 262
antiasmáticos, 731
cininas, 647
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 640, 731
muscarínico, receptor, antagonistas, 195
Rinovirus, obtención, fase, antivíricos, 1267*c*
Riñón(es), 737-742
adefovir, 1261
agua, conservación, 777-779, 778*f*
alquilantes, 1326
aminoglucósidos, 1163-1164
anatomía y fisiología, 737-742
angiotensina II, 797-799
aniones y cationes, biotransformación, 742
antimicrobianos, 1100-1101
antipsicóticos, 474
arsénico, 1765
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
barbitúricos, 417
cadmio, 1767, 1768*f*
calcio, retención, 1656
cefalosporinas, 1149
cidofovir, 1251
cininas, 647-648
cisplatino, 1334
colistina, 1193
colquicina, 708
COX-2, inhibidores, 664, 685
desflurano, 359
disódico, cálcico, edetato, 1769
diuréticos, 743-766
dopamina, 248
eicosanoides, 661, 664
eliminación, 14, 120-121, 124
enfermedades, corticosteroides, 1608
excreción, 10
fármacos, eliminación, 14, 1789
ancianos, 124
deficiencia, 120-121, 1792-1793
individuales, pacientes, alteraciones, 1792-1793
neonatos y niños, 124
metabolismo, 11
foscarnet, 1253
fosfato, retención, 1656
función, generales, aspectos, 739
halotano, 536
isoflurano, 357
litio, 487-488
minoxidilo, 861
NSAID, 683*c*, 683-684
obtención, renina-angiotensina, sistema, 800
orgánicas, ácidos y bases, secreción, 741-742, 742*f*
paratiroidea, hormona, 1651-1652
pasiva, corriente, multiplicador contra, hipótesis, 739
plaquetario, activador, factor, 667
plomo, intoxicación, 1757
polimixina B, 1193
prostaglandinas, 661
salicilatos, 688
sevoflurano, 360
tenofovir, 1291
tetraciclinas, 1178
transporte, 43, 44*f*, 48, 48*f*, 60-64, 740-742, 740*f*-742*f*
vancomicina, 1196
vasopresina, 777-779, 778f
RIOPAN, 974*c*
Ríos, ceguera. *Véase* Oncocercosis.
Risedronato, 1667-1668, 1667*f*
farmacocinética, 1868*c*
osteoporosis, 1671
RISPERDAL (risperidona), 313, 466*c*
RISPERDAL CONSTA (risperidona de larga acción), 475
Risperidona, 313, 461, 466*c*
acción, mecanismo, 467
adversos, efectos, 466*c*, 467
ancianos, 477, 484
autónomo, sistema, efectos, 474
cardiovasculares, efectos, 474, 477
convulsiones, umbral, 469
dosis y presentaciones, 466*c*, 475, 483
endocrinos, efectos, 473
farmacocinética, 475*c*, 476, 1869*c*
manías, 490
nervioso, sistema, efectos neurológicos, 477, 479-480
Parkinson, enfermedad, 479
ponderal, incremento, 480
receptor, acciones, 470, 472*c*, 473-474
semivida, 475*c*, 476
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
RITALIN (metilfenidato), 259, 263
Ritanserina, 313, 624
Ritodrina, 253
Ritonavir, 1276*c*, 1301-1302, 1304*f*
acción, mecanismo, 1301-1302
adversos, efectos, 1302
antivírica, actividad, 1301
combinación, terapia, 1297, 1302
CYP3A4, inhibidor, 1302
farmacocinética, 1299*c*, 1302, 1869*c*
interacciones, benzodiazepinas, 408
CYP, inhibidores, 122
medicamentosas, interacciones, 1295*c*, 1300*c*, 1302
voriconazol, 1234
resistencia, 1301-1302
saquinavir, 1301
terapéuticas, aplicaciones, 1302
VIH, infección, 1301-1302
RITUXAN (rituximab), 1376
Rituximab, 1376
acción, mecanismo, 1376, 1377*c*
farmacocinética, 1376
terapéuticas, aplicaciones, 1376, 1377*c*
tóxicos, efectos, 1376, 1377*c*
tratamiento, previas, pruebas, 1321
Rivastigmina, 204
adversos, efectos, 539
Alzheimer, enfermedad, 212, 214, 529
farmacocinética, 1869*c*
senil, demencia, 430
Rizatriptán, 306-308, 307*f*
farmacocinética, 308, 1870*c*
migraña, 305-306, 308
RNA, interferencia, estrategia antivírica, 1268
virus, 1243, 1245*f*
ROBINUL (glicopirrolato), 197
ROCALTROL (calcitriol), 1664
ROCEPHIN (ceftriaxona), 1145*c*
ROCHAGAN (benznidazol), 1058
Rocosas, Montañas, fiebre, cloranfenicol, 1181
tetraciclinas, 1174, 1176
Rocuronio, 222, 221*f*, 222*c*
autónomo, sistema, efectos, 226
farmacocinética, 222*c*, 228, 1870*c*
farmacológicas, propiedades, 222*c*
histamina, liberación, 226
Rodenticidas, 1480
Rodopsina, 1732-1733, 1733*f*
Rofecoxib, 703*f*, 704-705
cardiovasculares, riesgos, 684, 686, 705
clínica, aplicación, 703-704
farmacocinética, 702
gastrointestinales, efectos, 683-684
medicamentosas, interacciones, 703
menstrual, dolor, 681
mercado, retiro, 687, 702, 705
selectividad, COX-2, 681, 702
ROGAINE (minoxidil), preparados, 1702
Rogletimida, 1385
ROHYPNOL (flunitrazepam), 412
Rojo(s), glóbulos (eritrocitos), autoinmunitaria, destrucción, corticosteroides, 1610
corticosteroides, 1599
estimulación, 1433-1434. *Véase también* Eritropoyetina(s).
hombre, síndrome, 632, 1196
ROLAIDS, 974*c*

ROMAZICON (flumazenilo), 402
Roncha y eritema, respuesta, 639, 647, 667
RONDEC (carbinoxamina), 638*c*
Ropinirol, 535, 535*f*
  dosis, 533*c*
  farmacocinética, 1870*c*
  Parkinson, enfermedad, 533*c*, 535-536, 538
Ropivacaína, 370*f*-371*f*, 378
  acción, duración, vasoconstrictores, 375
  farmacocinética, 1871*c*
Rosiglitazona, 1639-1640
  farmacocinética, 1640, 1871*c*
Rosuvastatina, 58, 948-953, 949*f*
  acción, mecanismo, 948-950
  adversos, efectos, 951-952
  embarazo, 952
  farmacocinética, 950-951, 1871*c*
  LDL, disminución, efectos, dosis, 949-950, 950*c*
  medicamentosas, interacciones, 951-952
  terapéuticas, aplicaciones, 952-953
ROWASA (mesalamina), 1013
ROXANE (dihidrotaquisterol), 1664
ROXICODONE (oxicodona), 581
Roxindol, 490-491
RU 38486. *Véase* Mifepristona.
RU-0211, 995
RU-486. *Véase* Mifepristona.
Rubidomicina. *Véase* Daunorrubicina.
RYTHMOL (propafenona), 288

S, fase, ciclo celular, dirigidos, fármacos antineoplásicos, 1316
4S, estudio, 941*c*
S-8307, 789, 810, 811*f*
S-8308, 789, 810, 811*f*
SACCHARATE (sacarosa de hierro), 1451
2-OH-Saclofén, 331*f*
SAGRADA-LAX (cáscara sagrada), 994
SAIZEN (somatotropina), 1495
SALAGEN (pilocarpina), 188
Salicilato(s), 687-693. *Véanse también agentes específicos*.
  acidobásico, equilibrio, 687, 691-692
  adversos, efectos, 689-692
  analgesia, 687, 690
  cardiovasculares, efectos, 688, 692
  conjuntivo, tejido, metabolismo, 688-689
  electrólitos, equilibrio, 686, 691-692
  embarazo, 689
  endocrinos, efectos, 689, 692
  estructura-actividad, relación, 687
  farmacocinética, 676*c*, 690
  farmacológicas, propiedades, 687-690
  fiebre, 688, 691
  gastrointestinales, efectos, 688
  hematológicos, efectos, 688
  hígado, efectos, 688
  hipoglucemiantes, efectos, 1633, 1633*c*
  historia, 673
  inflamatoria, enteropatía, 690
    respuesta, 689
  inmunitaria, respuesta, 689
  intoxicación/efectos tóxicos, 691
    tratamiento, 692, 1750
  locales, aplicaciones, 691
  medicamentosas, interacciones, 690-691
    mineralocorticoides, receptor, antagonistas, 762
  metabólicos, efectos, 689, 692
  neurológicos, efectos, 691
  oxidativa, fosforilación, 688, 692
  plasmática, concentración, 690
  químicas, propiedades, 687, 687*f*
  renales, efectos, 687
  respiratorios, efectos, 687-688, 691
  reumática, fiebre, 688-689
  reumatoide, artritis, 691
  Reye, síndrome, 681
  solar, pantalla, 1700
  terapéuticas, aplicaciones, 690
  uricosúricos, efectos, 688
Salicílico, ácido, 687, 687*f*
  acantosis nigricans, 956
  benzoico, ácido, antimicótico, 1240
  derivados. *Véanse agentes específicos*; Salicilato(s).
  hiperqueratósicos, trastornos, 1702
  locales, irritantes, efectos, 689
Salicilismo, 691
Salicilsalicílico, ácido, 691
Salicina, 673
Salida, bomba, antibióticos, resistencia, 1132, 1132*f*
Salinos, laxantes, 992
Salival(es), glándula(s), adrenalina, 247
  autónomo, sistema, regulación, 144*c*
  secreciones, fármacos, excreción, 11
  muscarínico, receptor, antagonistas, 194
  nicotina, 232
Salmeterol, 253, 720-721
Salmeterol-fluticasona, 721
Salmón, calcitonina, 1656, 1666
Salmonelosis *(Salmonella)*, ampicilina, 1140. *Véase también* Tifoidea, fiebre.
  fluoroquinolonas, 1140
  tetraciclinas, 1177
  trimetoprim-sulfametoxazol, 1118, 1140
Salsalate, 687, 687f
SALURON (hidroflumetiazida), 754*c*
Salvado, 991
SANCTURA (cloruro de trospio), 195
SANDIMMUNE (ciclosporina), 1408-1410
SANDOGLOBULIN I.V. (globulina inmunitaria intravenosa, concentrado), 1424*c*
Sandonorm, 286
SANDOSTATIN (octreótido), 313, 998, 1497
Sangre, alcohol, nivel, 591-592, 599, 601
  coagulación. *Véanse* Anticoagulantes; Coagulación.
  dopado, 1437-1439
  duelas, 1078
  elementos, estimulación, 1433-1462. *Véanse también agentes específicos*; Hematopoyético(s), crecimiento, factores.
Sangre:gas, inhalación, anestésicos, partición, coeficientes, 344*c*, 354
Sanguíneas, discrasias, androgenoterapia, 1581
  antipsicóticos, 481
  cloranfenicol, 1179, 1181
  histamínico, receptor H_2, antagonistas, 972
Sanguíneos, vasos, autónomo, sistema, regulación, 143*c*
SANSERT (metisergida), 313
Saquinavir, 1276*c*, 1301, 1304*f*
  acción, mecanismo, 1301
  adversos, efectos, 1301
  antivírica, actividad, 1301
  farmacocinética, 1299*c*, 1301
  historia, 1276
  medicamentosas, interacciones, 122, 1295*c*, 1300*c*, 1301
  terapéuticas, aplicaciones, 1301
  VIH, infección, 1301
Saralasina, historia, 810
Sarampión, ribavirina, 1266
Sarcoidosis, corticosteroides, 1610
Sarcoma(s), dactinomicina, 1356-1357
  doxorrubicina, 1358-1359
  ifosfamida, 1328
Sargramostim, 1440
Sarín, 201, 205, 206*c*
Saturada, yoduro potásico, solución (SSKI), 1532, 1532*c*
Saxitoxina, 147, 379
Scandinavian Simvastatin Survival Study, 941*c*
SCCmec, 1098
Schistosoma, 1078. *Véase también* Esquistosomosis.
Schwann, células, 142
Sebáceos, folículos, fármacos, aplicación, 1680
Seborreica, dermatitis, ciclopiroxolamina, 1239
Secnidazol, 1058
Seco, polvo, inhaladores, 719
Secobarbital, 416*c*
  residuales, efectos, 419
SECONAL (secobarbital), 416*c*
Secretina, 335

SECTRAL (acebutolol), 284-285
SECZOL-DS (secnidazol), 1058
Sedación, adrenérgico α, receptor, agonistas, 854
  adverso, efecto, 401
  antidepresivos, 433*c*-437*c*
  antipsicóticos, 467
  clonidina, 256
  histamínicos, receptor H_1, antagonistas, 639
  metildopa, 853
Sedante(s), 401-425. *Véanse también agentes específicos*.
  abuso y dependencia, 614-615
  ancianos, 424
  anestesia, 341
  ansiolíticos. *Véanse agentes específicos*; Antiansiedad-sedantes, agentes.
  antipsicóticos, interacción, 481
  barbitúricos, 414-420
  benzodiazepinas, 402-412
  histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641
  insomnio, 422-425
  intravenosa, administración, 129
  receta, adquisición sin, 422
  SNC, generales, efectos (inespecíficos), 336
    selectiva, modificación, 336-337
Seglitida, 1497, 1497*f*
E-Selectina, inflamación, 671
L-Selectina, inflamación, 671
P-Selectina, inflamación, 671
Selectinas, inflamación, 671
Selectiva, vulnerabilidad, trastornos neurodegenerativos, 527, 528*f*
Selectivo(s), androgénicos, receptores, moduladores, 1579-1580
  inhibidores, recaptación de serotonina (SSRI), 432-439, 434*c*-435*c*
    acción, mecanismo, 305, 441-443
    adversos, efectos, 434*c*-435*c*, 447-448
    ancianos, 448-449
    ansiedad, 423, 453-454
    CYP, interacciones, 445*c*, 446, 449
    depresión, 305, 423, 432-439, 452-453
    dosis y presentaciones, 434*c*-435*c*
    estructura/actividad, relaciones, 432-439
    farmacocinética, 444-446, 445*c*
    farmacogenética, 125
    farmacológicas, propiedades, 441-443
    física, dependencia, 447
    medicamentosas, interacciones, 449-450
      antipsicóticos, 481
    niños, 448, 452
    obsesivo-compulsivo, trastorno, 423, 451
    pánico, trastorno, 451
    postraumático, estrés, trastorno, 450-451
    potencias, transportadores, 438*c*
    selección, 452
    sexuales, efectos adversos, ciproheptadina, 314
    sueño, 423
    tolerancia, 446-447
  receptores, estrogénicos, minusreguladores (SERD), 1383-1384
    moduladores (SERM), 1382-1384, 1541, 1554-1557
      farmacológicos, efectos, 1555-1556
      osteoporosis, 1671-1673
      terapéuticas, aplicaciones, 1557
SELECTOR (celiprolol), 286
Selegilina, 299
  acción, mecanismo, 175, 443
  adversos, efectos, 437*c*, 537
  depresión, 443
  dosis, 533*c*, 537
    presentaciones, 437*c*
  farmacocinética, 1872*c*
  medicamentosas, interacciones, 450
  Parkinson, enfermedad, 174, 443, 529, 533*c*, 535, 537
  químicas, propiedades, 437*c*, 439
Semivida, 12, 16, 1790
  farmacogenética, 93-94, 94*f*
  individuales, pacientes, alteraciones, 1793
SEMPREX-D (acrivastina), 638*c*
Semustina, 1331
Sen, base, laxantes, 994
Seniles, placas, Alzheimer, enfermedad, 538-539
Senilidad, varón, andrógenos, 1577, 1580
SENOKOT (sen), 994
Sensibilización, 610f, 611, 611*f*
SENSIPAR (cinacalcet), 1669
Sensitivos, craneales, pares, bloqueo, 381
SENSORCAINE (bupivacaína), 377
Sentido, equivocado, mutaciones, 95
    dependen, enfermedades, 101, 101*f*
  mutaciones sin, 95
    funcional, efecto, 102*c*
    vinculadas, enfermedades, 101, 101*f*
Sepsis, gentamicina, 1166
Séptico, choque, 260-261
    dopamina, 249
    glucocorticoides, 1609
SEPTOCAINE (articaína), 378
SEPTRA (trimetoprim-sulfametoxazol), 1116
SERAX (oxazepam), 411*c*
SERENTIL (mesoridazina), 463*c*
SEREVENT (salmeterol), 253, 720-721
Serina, glicina, conversión, 1458
Sermorrelina, acetato, 1495
SEROMYCIN (cicloserina), 1213
SEROPHENE (clomifeno), 1555
SEROQUEL (quetiapina), 313, 465*c*
SEROSTIM (somatotropina), 1495
Serotonina (5-HT), 297-314, 298*f*
  acción, sitios, 302-304
  anfetaminas, 258, 305, 450
  ansiedad, 304
  cardiovascular, aparato, 302
  central, nervioso, sistema, 303-304
  cocaína, 620
  conductuales, efectos, 304
  crecimiento, hormona, 1492
  depresión, 304
  distribución, 297
  drogas y fármacos, dependencia, 608
  encéfalo, recambio, rapidez, 299
  enterocromafines, células, 302
  excreción, 299
  fisiológicas, funciones, 297, 299-304
  gastrointestinales, vías, 302-303, 303*c*, 984*f*, 986-987
  impulsividad y agresión, 304
  inactivación, 298*f*
  inflamación, 672
  litio, 485-486
  metabolismo, 297-299, 298*f*
  neurotransmisor, 297, 303, 324*c*, 327, 333-334
  orígenes, 297
  plaquetas, 302, 302*f*
  recaptación, inhibidores. *Véase* Selectivo(s), inhibidores, recaptación de serotonina (SSRI).
  receptor(es), 149, 297, 299-302, 324*c*, 333-334
    agonista(s), 300*c*, 305-311, 324*c*, 334. *Véanse también agentes específicos*.
      ansiedad, 455
      cornezuelo, cornezuelo/alcaloides, 308-311
      diversidad, 305
      estreñimiento, 995
      gastrointestinal, motilidad, trastornos, 986-988, 987*f*
      irritable, colon, síndrome, 999
      lisérgico, ácido, dietilamida, 311
      migraña, 305-310, 334
      primarias, acciones, 306*c*
      terapéuticas, aplicaciones, 306*c*
      triptanos, 306-308, 307*f*
    alcoholismo, 601
    antagonista(s), 300*c*, 312-314, 324*c*, 334. *Véanse también agentes específicos*.
      acción, mecanismo, 312
      depresión, 455
      dopamínico, receptor, antagonistas, psicosis, 490-491
      gastrointestinales, trastornos, 312, 987*f*
      5-HT_3, 1001-1003
        farmacocinética, 1001-1003
        irritable, colon, síndrome, 999-1000
        náuseas/vómitos, 1001-1003, 1002*c*

quimioterápicos, inducida, emesis, 1003, 1004*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1003
náuseas/vómitos, 312, 334, 343, 561, 1001-1003, 1002*c*
negativa, intrínseca, actividad, 312
antidepresores, 455
antipsicóticos, 462-467, 472*c*, 473, 491
efector, acoplamiento, 324*c*
fisiológicos, efectos, 303*c*
funciones, 300*c*
gastrointestinales, vías, 986-987
gen, estructura, 300*c*
5-HT_1, 299-301, 300*c*, 334- 441, 443
5-HT_2, 299, 300*c*, 301, 301*f*, 334, 441-443, 472*c*, 473
5-HT_3, 299, 300*c*, 301, 334
náuseas/vómitos, 1000-1001, 1001*f*, 1002*c*
5-HT_4, 299, 300*c*, 301, 334
5-HT_5, 300*c*, 302, 334
5-HT_6, 300*c*, 301-302, 334
5-HT_7, 300*c*, 301-302, 334
localización, 300*c*
polimorfismos, 106*c*, 108, 109*f*
psicodélicos, fármacos y drogas, 624
señales, transducción, 300*c*
SSRI, 441-443
subtipos, 297, 299-302, 300*c*, 334
tricíclicos, antidepresores, 441
síndrome, 447, 450, 470
síntesis, 297-298, 298*f*
sueño y vigilia, ciclos, 304
tejidos, cantidad, manipulación farmacológica, 305
transportador(es), 41, 65-66, 298
antidepresoras, potencias, 438*c*
bloqueador, 324*c*
polimorfismos, 106*c*
Serratia, infección, amikacina, 1167
cefalosporinas, 1150
Sertaconazol, 1239
Sertindol, 467, 472*c*
Sertralina, 432, 435*c*
adversos, efectos, 435*c*
CYP, interacciones, 445*c*, 449
depresión, 432
dosis y presentaciones, 435*c*
farmacocinética, 444-445, 445*c*, 1872*c*
medicamentosas, interacciones, 449, 481
niños, 448
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
sexuales, adversos, efectos, ciproheptadina, 314
SERZONE (nefazodona), 437*c*
Setas, intoxicación, 187, 189
Seudoaldosteronismo (Liddle, síndrome), 758-759, 1597
Seudoalesqueriosis, itraconazol, 1231
tratamiento, 1226*c*
variconazol, 1234
Seudocolinesterasa. *Véase* Butirilcolinesterasa.
Seudoefedrina, 260
farmacocinética, 1872*c*
Seudohipoaldosteronismo, 1596
Seudohipoparatiroidismo, 32, 1660
Seudomembranosa, colitis, clindamicina, 1189-1190
penicilinas, 1143
tetraciclinas, 1174, 1178-1179
vancomicina, 1195
Seudomonas, proteína 12, Crohn, enfermedad, 1012
Seudomónico, ácido, 1690
Seudotumor cerebral (hipertensión intracraneal), 1603, 1685
Sevelamer, clorhidrato, 1665
SEVIN (carbarilo), 204
Sevoflurano, 353*f*, 359-360
adversos, efectos, 360
clínica, aplicación, 359
farmacocinética, 344*c*, 354*f*, 359
físicas, propiedades, 359
órganos y sistemas, efectos, 355*f*, 356*f*, 360
potencia, medición, 344*c*
Sexual(es), función, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 288
amilo/butilo, nitritos, 626
andrógeno, deficiencia, 1577-1578
antidepresores, 433*c*-437*c*, 448
antipsicóticos, 474
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
clonidina, 256
cocaína, 621
etanol, 598
fenoxibenzamina, 268
fentolamina, 268
guanadrel, 856
PDE5, 665-666
prostaglandinas, 665-666
yohimbina, 271
hormonas, liga, globulina (SHBG), estrógeno, 1548, 1551
testosterona, 1573
Sézary, síndrome, cladribina, 1349
fotoféresis, 1688
Shigelosis, farmacorresistentes, shigelas, 1117
sulfonamidas, 1112
tetraciclinas, 1177
trimetoprim-sulfametoxazol, 1118
Shy-Drager, síndrome, 261
Sibutramina, acción, mecanismo, 305
peso, disminución, 262-263
sICAM-1, 1267*c*
SIDA. *Véase* Adquirida, síndrome de inmunodeficiencia.
Sideroblástica, anemia, etanol, 598
piridoxina, tratamiento, 1451
Sífilis, eritromicina, 1185
penicilina G, 1136-1137
profilaxia, penicilina G, 1137
tetraciclinas, 1177
Signa (Sig), recetas, 1777
Silbinina, hongos, intoxicación, 189
Sildenafilo, adversos, efectos, 830, 1728
farmacocinética, 830, 1872*c*
impotencia, 665-666, 829-830
nítrico, óxido, donantes, interacción, 123, 829-830
Silicona, aceite, humor vítreo, sustitutivo, 1726-1727, 1727*c*
SILVADENE (sulfadiazina argéntica), 1115
Simeticona, 975
flatulencia, 1007
Simpático, nervioso, sistema, 139
cardíacos, glucósidos, 887-888
funciones, 142
parasimpático, comparación, 141
somático, comparación, 141
Simpaticolítico(s), agente(s). *Véanse agentes específicos*.
hipertensión, 846*c*, 850-857
Simpaticomimético(s), fármaco(s), 237-264, 279*c*-283*c*. *Véanse también* Adrenérgico(s) α, receptor(es), agonista(s); Adrenérgico(s) β, receptor(es), antagonista(s); *agentes específicos*.
acciones, clasificación, 237
adversos, efectos, 279*c*-283*c*
alérgicas, reacciones, 262
arterial, tensión, 243
asma, 262
atención/hiperactividad, déficit, trastorno, 263
cardíacas, arritmias, 262
cardíacos, excitatorios, efectos, 237
choque, 261
clasificación, 237-243, 238*f*
clínicas, aplicaciones, 239-242, 240*c*-241*c*
congestiva, insuficiencia cardíaca, 262
destinatario, órgano, respuesta, 243
directa, acción, 237, 238*f*
endocrinos, efectos, 237
endógenas, catecolaminas, 243-250
estructura-actividad, relaciones, 239, 242
falso, transmisor, concepto, 242-243
farmacológicas, acciones, 279*c*-183*c*
hipertensión, 261
hipotensión, 261
indirecta, acción, 237, 238*f*, 282*c*
locales, vasculares, efectos, 262
metabólicos, efectos, 237
mixta, acción, 237, 238*f*, 282*c*
narcolepsia, 262
nasal, descongestión, 262
neuromusculares, bloqueadores, toxicidad, 228
oftalmología, aplicaciones, 1720, 1720*c*-1721*c*
óptico, isomerismo, 242

Simpaticomimético(s), fármaco(s) (*cont.*)
periféricos, excitadores, efectos, 237
inhibidores, efectos, 237
ponderal, disminución, 262-263
presinápticos, efectos, 237
prototípicos, adrenalina, 237
pupila, efectos, 1713*c*
químicas, propiedades, 239-240, 240*c*-241*c*
receptor, selectividad, 239
SNC, efectos, 237
terapéuticas, aplicaciones, 260-263, 279*c*-283*c*
Simpatina, 146
Simple(s), convulsiones, 501, 502*c*, 522-523
herpes, virus (HSV), 1246, 1691
aciclovir, 1247, 1249
resistentes, 1247
cidofovir, 1250-1251
docosanol, 1251
famciclovir, 1252
foscarnet, 1253-1254
idoxuridina, 1256
interferones, 1264
obtención, fase, agentes antivíricos, 1267*c*
penciclovir, 1252
tipo 1, 1246
tipo 2, 1246
trifluridina, 1256
valaciclovir, 1247, 1249
vidarabina, 1246
Simportadores, 45*f*, 46, 740, 741*f*
SIMULECT (basiliximab), 1418
Simvastatina, 58, 948-953, 949*f*
acción, mecanismo, 948-950
adversos, efectos, 951-952
clínicas, investigaciones, 941*c*, 942
diabetes mellitus, 946
dosis, LDL, disminución, efectos, 949-950, 950*c*
ezetimibe, 953, 959
farmacocinética, 950-951, 1873*c*
medicamentosas, interacciones, 122, 951-952
imatinib, 1367
terapéuticas, aplicaciones, 952-953
Sinapsis, 319
epilepsia, 503-505
transmisión, neurotransmisión, 147-149, 148*f*
Sináptica(s), transmisión. *Véanse* Neurotransmisión; Neurotransmisor(es).
vesículas, 147-149, 148*f*, 319
acetilcolina, contenido, 150-151
catecolaminas, 159
Sinaptobrevina, 147, 148*f*, 163
Sinaptosomas, vinculadas, proteínas (SNAP), 151*f*
Sinaptosómica, 25 kDa, proteína (SNAP-25), 163
Sinaptotagmina, 147, 148*f*
SINARTROL (cinnoxicam), 701
SINEMET (carbidopa/levodopa), 534
SINEQUAN (doxepina), 433*c*
Sinergia, fármacos, 122-123, 1102-1104, 1103*f*, 1744
Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP), 100*c*
SINGULAIR (montelukast), 722
Sinoauricular (SA), nudo, acetilcolina, 184-185
adrenalina, 245
calcio, conductos, antagonistas, 834-836, 858
cardíacos, glucósidos, 887, 889
histamina, 635
Sintaxina, 148f, 163
SINTHROME (acenocumarol), 1480
Sinucleína α, Parkinson, enfermedad, 528
Sinusal, bradicardia, farmacoinducida, 905*c*
taquicardia, farmacoinducida, 905*c*
Sinusitis, amoxicilina y ampicilina, 1139
trimetoprim-sulfametoxazol, 1118
Sirolimús, 1409*f*, 1413
acción, mecanismo, 1410*f*, 1413
sitio, 1407*c*
farmacocinética, 1413, 1873*c*
medicamentosas, interacciones, 1413
ciclosporina, 1412
voriconazol, 1234
terapéuticas, aplicaciones, 1413
tolerancia, 1420
tóxicos, efectos, 1413
vasculares, endoprótesis, 841
Sisomicina, 1155
Sistemas, estudios, neurotransmisores, 321-327
Sistémica(o), eritematoso, lupus, glucocorticoides, 1683
hidroxicloroquina, 1693
mastocitosis, NSAID, 682
Sistólica(o), disfunción, ACE, inhibidores, 805-807, 806*c*-807*c*
tensión, hipertensión, 824*c*, 845
volumen (SV), congestiva, insuficiencia cardíaca, 870-872, 870*f*, 884, 884
Sitoesterolemia, transportadores, 54*c*
Sjögren, síndrome, xerostomía en, y pilocarpina, 188
SKELID (tiludronato), 1668
SKIN SHIELD (diclonina, clorhidrato), 379
SN-38, glucurónido, 81-82, 81*f*-82*f*, 88
SNAP, receptores (SNARE), 163
Sobreaguda(s), úlcera(s) (estrés), 980
benzodiazepinas, 407
tratamiento, 980
Sobreañadidas, infecciones, 1105-1108
neomicina, 1168
tetraciclinas, 1179
Sódico, arsanilato, 1764
bicarbonato, 974-975
intoxicaciones, 1750
salicilatos, intoxicación, 692
tiopental. *Véase* Tiopental.
tiosalicilato, 690
Sodio, alimentos, ingesta, renina-angiotensina, sistema, 799-800, 800*f*
restricción, congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874
edema, 764
hipertensión, 847-848, 865
cardíacos, glucósidos, 886-887, 887*f*
cloro, simportadores, 753-757
cloruro, diuréticos, 743. *Véanse también agentes específicos*.
renina, secreción, 791-793, 792*f*
conducto(s), 321, 322*f*
abertura, acción, potencial, 900-901, 901*f*
acción, potencial, 147
amilorida, sensible (ENaC), 758
antagonista(s), arritmias cardíacas, acción, mecanismo, 910-913, 911*f*
estado, depende, acción, 909-911, 911*f*
tóxicos, efectos, 913
barbitúricos, 417
cardíaca, electrofisiología, 899-904, 900f-901*f*, 903*f*
dependiente de estado, bloqueo, 909-911, 911*f*
terapéutico, objetivo, 908-911
dependiente de voltaje, 321, 322*f*
epilepsia, 501, 503, 505, 505*f*, 507-508, 515, 518-520
estructura y función, 317, 372*f*
inactivación, 505, 505*f*
inhibidor(es), 757-759, 757*c*
absorción y eliminación, 757*c*, 759
acción, mecanismo, 758, 763*f*
sitio, 758, 763*f*
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 875
excretorios, efectos, 744*c*, 758-759
extrarrenales, efectos, 759
hipertensión, 759, 850
renales, hemodinámicos, efectos, 744*c*, 759
terapéuticas, aplicaciones, 759
local, anestesia, 369-373, 372*f*
neurotransmisión, 147-149, 148*f*, 321, 322*f*
diuréticos, 743. *Véanse también agentes específicos*.
edema, formación, 762-764, 764*f*
estibogluconato, 1066-1068
fluoruro, 1674
fosfato, hipercalcemia, 1663
laxante, 992
gluconato férrico, complejo, sacarosa, 1450-1451
ipodato, 1532*c*
hipertiroidismo, 1530

nitroprusiato, 863-865
acción, mecanismo, 863-864
sitio, 863-864
adversos, efectos, 885
aguda, aórtica, disección, 864
anfetamínicos, tóxicos, efectos, 258
clonidina, supresión, 855
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 877, 885
farmacológicos, efectos, 864
hipertensión, 863-865
hipotensión, choque, 261
interacciones, PDE5, inhibidores, 123
tiocianato, 1530
preparados, 864
terapéuticas, aplicaciones, 234, 864-865
tóxicos, efectos, 864
pérdida y restitución, diarrea, 995
picosulfato, laxante, 994
potasio y cloro, simportador, inhibidores, 749-753. *Véase también* Henle, asa, acción, diuréticos.
retención, corticosteroides, potencia, 1594-1595, 1594*c*
riñones, resorción, 739
angiotensina II, 798
salicilato, 691. *Véase también* Salicilato(s).
sulfato, purgante, 1749 citrato, insulinoterapia, 1632, 1634
transporte, 60-61, 740
vasopresina, 777-778, 778*f*, 779
yoduro, isótopos, 1533
Sodio-calcio, intercambio, 901-903
Sodio-cloruro, simportadores, inhibidores, 753-757. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
Sodio-potasio-ATPasa, 3, 740, 741*f*
cardíaca, electrofisiología, 899-901
cardíacos, glucósidos, 886-887
Sodio-potasio-cloruro, simportador, inhibidores, 749-753. *Véase también* Henle, asa, acción, diuréticos.
Sodio-protón, antiportadores, 42-43
Sodio-taurocolato, cotransporte, polipéptido (NTCP), 44
Sodio-yoduro, transportador (NIS), 1513-1514, 1531
SOLAQUIN FORTE (hidroquinona), 1703
Solar(es), luz, protección, factor (SPF), 1701
quemadura, antipsicóticos, 481
pantallas, 1700-1701
urticaria, histamina, liberación, 632
Solatene (caroteno beta), 1687
Solitario, fascículo, núcleo, 138
náuseas/vómitos, 1000-1001
SOLU-MEDROL (metilprednisolona, succinato sódico), 1408, 1683
Solubles NSF, unión, proteínas (SNAP), 163
SOLUCORTEF (cortisol, succinato sódico), 1602*c*
Soluto(s), portador(es) (SLC), transportador(es), 41, 47, 48*f*, 51, 52*c*-53*c*. *Véase también* Orgánico(s), catión(es), transportador(es).
farmacocinética, 58
genética, variación, 57-58
neurotransmisores, 65-66
orgánico, anión, 63. *Véase también* Orgánico(s), anión(es), transportador(es).
catión, 60. *Véase también* Orgánico(s), catión(es), transportador(es).
SLC1, 52*c*, 65-66
SLC6, familia, 52*c*, 65-66
SOMA (carisoprodol), 422
Soma-dendrítica, receptores, 148
Somán, 201, 205, 206*c*
efectos, profilaxia, 214
Somático, motor, sistema nervioso, anatomía, 137-142
Somatomedinas, 1615
Somatostatina, 551, 1489-1492, 1497*f*, 1643
acción, mecanismo, 1643
adversos, efectos, 1643
análogo(s), 1497-1498, 1497*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1498
crecimiento, hormona, 1492, 1496-1498
diarrea, 998
gástrico, ácido, secreción, 968
glucagon, secreción, 1642-1643
intestinal, dismotilidad, 998, 1644
irritable, colon, síndrome, 999
neurotransmisor, 138, 146, 326*c*, 335
opioides, 561
pancreatitis, 998
receptor(es), 326*c*
agonista(s), 326*c*
antagonista(s), 326*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1644
varices, hemorragia, 998, 1498
Somatotropas, neuronas, 1490-1491
Somatotrópicas, hormonas, 1489, 1490*c*
Somatotropina, 1495
Somatrem, 1495
SOMATULIN (lanreótido), 997
SOMATULINE (lanreótido), 1497-1498
SOMAVERT (pegvisomant), 1498
Somogyi, fenómeno, 1631
SONATA (zaleplón), 412
Sorbitol, barbitúricos, intoxicación, 420
laxante, 992-993
purgante, 1749
químicas, propiedades, 993
SORBITRATE (dinitrato de isosorbida), 881
Sordarinas, 1225
SORIATANE (acitretina), 1686
Sostén (mantenimiento), dosis, 19-20
Sotalol, 287, 929
acción, mecanismo, 913
adversos, efectos, 123, 929
antiarrítmico, 913, 915, 929
dosis, 919*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*, 929
farmacocinética, 919*c*
farmacogenética, 125
químicas, propiedades, 929
SPECTAZOLE (econazol), 1238
SPECTRACEF (pivoxilo de cefditoren), 1145*c*
SPECTRACIDE (diazinon), 205
Speedball (anfetaminas), 618
SPICE (Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors), estudio, 880
Spiraea ulmaria, 673
Spirillum minor, 1137
SPIRIVA (tiotropio), 195, 730-731
SPORANOX (itraconazol), 1691
SR 49059, 781*c*, 787
SR 121463A, 781*c*
SRC, proteínas, estrógeno, receptores, interacción, 1549, 1550*f*
SSR 149415, 781*c*, 787
ST, segmento, electrocardiograma, adrenalina, 245
STADOL, preparados, 575
STALEVO (entacapona/levodopa/carbidopa), 536-537
Staphylococcus, *aureus*, infección, cefalosporinas, 1149
daptomicina, 1197
eritromicina, 1186
fármacos, múltiples, resistente, 1096
linezólido, 1136, 1191-1192
metenamina, 1123
meticilina, resistente, 1096, 1098, 1117-1118, 1131-1132, 1136, 1138, 1690
mupirocina, 1198
ocular, 1715-1716
penicilina, G, 1136
proteínas de unión, 1130
piel, tratamiento, 1690
profilaxia, 1106*c*
quinupristina/dalfopristina, 1191
teicoplanina, 1196
tetraciclinas, 1177
vancomicina, resistencia, 1099, 1194
epidermidis, infección, antibióticos, resistencia, 1138
metenamina, 1123
Starling, fuerzas, 765
STARLIX (nateglinida), 1638
STELAZINE (trifluoperazina), 463*c*
Stenotrophomonas maltophilia, 1118, 1193
Steven-Johnson, síndrome 1743
alopurinol, 710
clindamicina, 1190
fluconazol, 1233

Steven-Johnson, síndrome (*cont.*)
itraconazol, 1232
penicilinas, 1141
sulfonamidas, 1115-1116
trimetoprim-sulfametoxazol, 1118-1119
STILAMIN (somatostatina), 997
Stokes-Adams, ataque, efedrina, 260
STRATTERA (atomoxetina), 432
STREPTASE (estreptocinasa), 1480
Streptobacillus moniliformis, 1137
Streptococcus, orientalis, 1193
pneumoniae, infección, amoxicilina, 1139
ampicilina, 1140
cefalosporinas, 1149-1150
cloranfenicol, 1180
combinación, terapia, 1104
fluoroquinolonas, 1122
macrólidos, 1186
penicilina, G, 1135-1136
resistente, 1131, 1132*f*
telitromicina, 1188
tetraciclinas, 1177
pyogenes, infección, amoxicilina, 1139-1140
ampicilina, 1139-1140
cefalosporinas, 1149
cutáneo, tratamiento, 1690
macrólidos, 1186
mupirocina, 1198
penicilina G, 1136
profilaxia, penicilina G, 1137
quinupristina/dalfopristina, 1191
sanguis, infección, penicilina, resistente, 1131
viridans, infección, combinación, terapia, 1104
penicilina, G, 1136
resistente, 1131
vancomicina, 1194
Streptomyces, cattleya, 1150
erythreus, 1182
griseus, 1155
pristinaespiralis, 1189
roseosporus, 1197
spectabilis, 1192
venezuelae, 1179
STRIANT (testosterona), 1578
STROMECTOL (ivermectina), 1084
Strongyloides stercoralis, 1075-1076. *Véase también* Estrongiloidiasis.
Strychnos, 220
Studies On Left Ventricular Dysfunction (SOLD), estudio, 879
Subaguda, bacteriana, endocarditis (SBE), profilaxia, 1138
Subfornicial, órgano (SFO), 774-775
SUBLIMAZE (fentanilo), 361, 571
Sublingual, administración, 5
Submucoso, plexo, 139-141, 983, 984*f*
SUBOXONE (buprenorfina/naloxona), 576
SUBUTEX (buprenorfina), 576
Succímero, 1771
arsénico, intoxicación, 1766
biotransformación, 1771
mercurio, intoxicación, 1762
plumbismo, 1758, 1771
químicas, propiedades, 1771
tóxicos, efectos, 1771
Succinilcolina, 220, 221*f*, 222*c*
acción, mecanismo, 174, 217, 223-224, 225*f*
anestesia, complemento, 362
autónomo, sistema, efectos, 226
contraindicaciones, 225-226
electroconvulsiva, terapia, 229
farmacocinética, 222*c*, 228
farmacogenética, 93
farmacológicas, propiedades, 222-228, 222*c*
fases I y II, neuromuscular, bloqueo, 224, 224*c*
hipercaliemia, inducida, 225-226
histamina, liberación, 226, 632
maligna, hipertermia, 227-228
masetero, músculo, rigidez, 228
neostigmina, 208, 226
parálisis, etapas y características, 224-225
terapéuticas, aplicaciones, 228-229
toxicológicos, aspectos, 227
Succinimidas, 507, 513-514
Sucesión, cuatro, estímulos, esquema, 229
Sucralfato, 973-974
sobreagudas, úlceras (estrés), 980
terapéuticas, aplicaciones, 974
SUCRETS (clorhidrato de diclonina), 379
SUDAFED (seudoefedrina), 260
Sudoríparas, glándulas, receptor muscarínico, antagonistas, 194
Sudoríparos, conductos, fármacos, introducción, 1680
Sudoxicam, 701
Sueño (dormir). *Véase* Insomnio.
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 288
anfetaminas, 257
antipsicóticos, 469, 480-481
barbitúricos, 414, 424-425
benzodiazepinas, 405, 407, 410-412, 423-425
receptor, nuevos agonistas, 412-414
cloral, hidrato, 420-421
enfermedad. *Véase* Tripanosomosis.
etclorvinol, 420-422
fármacos y drogas, dependencia, 615
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641
meprobamato, 420, 422
paraldehído, 420
receta, obtienen sin, auxiliares, 422
sedantes-hipnóticos, 401
Sueño-vigilia, ciclo, reticular, activador, sistema, 318
serotonina (5-HT), 304
Suero, enfermedad, 1743
histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641
penicilinas, 1141-1142
SUFENTA (sufentanilo), 361
Sufentanilo, 569*f*, 571-572
absorción, distribución y excreción, 571
analgesia, 571
anestesia, complemento, 361-362, 561
farmacológicas, propiedades, 571
intrarraquídeo, 582*c*
receptores, acción y selectividad, 552*c*
rigidez, 559, 571
SUFREXAL (ketanserina), 312
Suicida, inactivación, aciclovir, 1247
Suicidio, antidepresores, 430, 449
antipsicóticos, 484
corticosteroides, 1604
depresión, 431-432
litio, 489
LSD, 624
opioides, 574
SULAMYD SODIUM (sulfacetamida), 1716*c*
Sulbactam, 1151
ampicilina, 1133, 1140, 1151
Sulbactam-ampicilina, hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
Sulconazol, 1239
SULF-10 (sulfacetamida), 1716*c*
SULFACET (sulfacetamida/azufre), 1690
Sulfacetamida, 1112*f*
acné, 1690
farmacológicas, propiedades, 114-1115, 1114*c*
oftalmología, aplicaciones, 1716*c*
Sulfacetamida/azufre, combinaciones, acné, 1690
Sulfación, fármacos, metabolismo, 73, 77*c*, 80, 82-83
Sulfadiazina, 1112*f*
absorción, distribución y excreción, 1113-1114
adversos, efectos, 1115-1116
farmacológicas, propiedades, 1114, 1114*c*
nocardiosis, 1115
oftalmología, aplicaciones, 1719
pirimetamina, toxoplasmosis, 1030-1031, 1051, 1115
reumática, fiebre, profilaxia, 1137
Sulfadoxina, farmacológicas, propiedades, 1114*c*, 1115
pirimetamina, paludismo, 1026*c*, 1029, 1031, 1042, 1115
Sulfametoxazol, 1112*f*
farmacocinética, 1874*c*

farmacológicas, propiedades, 1114, 1114*c*
SULFAMYLON (mafenida), 1114
Sulfanilamida, 1111-1112, 1112*f*
fallecimientos (1938), 132-133
historia, 1095
Sulfapiridina, 1012, 1012*f*, 1114
Sulfasalazina, 688f, 1012, 1012*f*
acción, mecanismo, 1012
adversos, efectos, 1013-1014, 1114
Crohn, enfermedad, 1013
dosis, 1013
farmacocinética, 1012*f*, 1013
farmacológicas, propiedades, 1012-1013, 1114, 1114*c*
inflamatoria, enteropatía, 690, 1009, 1012-1014, 1114
glucocorticoides, 1013, 1114
oral, 1012*f*, 1013
reumatoide, artritis, 690, 700
tóxicos, efectos, 1114
ulcerosa, colitis, 1013, 1114
Sulfinpirazona, 711
hiperglucemiantes, efectos, 1633*c*
Sulfisoxazol, 1112*f*
absorción, distribución y excreción, 1113-1114
adversos, efectos, 1115-1116
eritromicina, 1113
farmacológicas, propiedades, 1114, 1114*c*
hipersensibilidad, 1116
nocardiosis, 1115
reumática, fiebre, profilaxia, 1137
urinarias, vías, infecciones, 1115
Sulfobutílico, éter, β-ciclodextrina (SBECD), 1234
Sulfona(s), 1219-1220
lepra, 1203, 1204*c*, 1219-1220
síndrome, 1219
Sulfonal, 402
Sulfonamida(s), 1111-1116, 1112*f*, 1114*c*. *Véanse también agentes específicos*.
acción, larga, 1114*c*, 1115
mecanismo, 1112, 1112*f*
adversos, efectos, 1115-1116
agranulocitosis, 1115
amamantamiento, 1102
antimicrobiana, actividad, 1112-1113
aplástica, anemia, 1116
farmacocinética, 86, 1113, 1114, 1114*c*, 1115
farmacológicas, propiedades, 1113-1115
fototoxicidad, 1741
hemolítica, anemia, 1116
hipersensibilidad, 1102, 1116
hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
lactantes y niños, 1102, 1116
medicamentosas, interacciones, 1116
procaína, 378
metabolismo, 86, 1113
mínimas, inhibidoras, concentraciones, 1112
paludismo, 1042, 1115
profilácticas, aplicaciones, 1115
resistencia, 1111-1113
sinergistas, 1112
terapéuticas, aplicaciones, 1115
tópico, empleo, 1114-1115, 1114*c*
toxoplasmosis, 1030-1031, 1051, 1115
trimetoprim, 1104, 1111-1112. *Véase también* Trimetoprim-sulfametoxazol.
urinarias, vías, infecciones, 1111, 1115
Sulfonilurea(s), 1634, 1635*c*, 1636-1637
absorción, distribución y excreción, 1636
acción, mecanismo, 1634
adversos, efectos, 1636-1637
antitiroidea, actividad, 1527
cardiovasculares, efectos, 1636
contraindicaciones, 1636
diabetes mellitus, 1634, 1636
hipoglucemiantes, efectos, 1636
historia, 1634
insulinoterapia, 1627, 1634
medicamentosas, interacciones, 1636
NSAID, 686
receptor (SUR), 28
terapéuticas, aplicaciones, 1637
vasopresina, secreción, 784
Sulfotransferasas (SULT), 73, 80, 82-83, 84*f*
acción, sitios, 75, 82
isoformas, 82-83
metabolizados, útiles, fármacos clínicamente, fracción, 78*f*
sustrato, especificidades, 82
Sulindac, 696-697
aspirina, comparación, 676*c*
clasificación, 676*c*
farmacocinética, 676*c*, 596
gota, 696, 707
historia, 695
interacciones, antihipertensores, 123
litio, 487
terapéuticas, aplicaciones, 696
Sulpirida, gastrointestinal, motilidad, trastornos, 986
receptor, acciones, 472*c*
Sulprostona, 1563
Sultoprida, 467
Sumatriptán, 300*c*, 306-308, 307*f*
acción, mecanismo, 305, 307
adversos, efectos, 308
farmacocinética, 307*f*, 1874*c*
farmacológicas, propiedades, 307
irritable, colon, síndrome, 999
migraña, 305-306, 308, 334
serotonínico, síndrome, 450
SUMYCIN (tetraciclina), 1690
Superinscripción, receta, 1777
Superóxido, dismutasa, Alzheimer, enfermedad, 528
amiotrófica, lateral, esclerosis, 542
estrógeno, 1548
Supositorios, estreñimiento, 995
SUPPRELIN (histrelina), 1502*c*
SUPRANE (desflurano), 358
Supraópticos, núcleos (SON), oxitocina, 773
vasopresina, 772-775
Suprarrenal, corteza, ACTH, acciones, 1588-1589, 1589*f*
aldosterona, liberación, angiotensina II, 797-798
compartimientos, 1588, 1589*f*
corticoesteroides, hormonas, productos. *Véase* Corticoesteroide(s).
hiperplasia/hipertrofia, 1589
insuficiencia, 1606-1607
médula, anatómica, regulación, 144*c*
catecolaminas, 159-161, 163
angiotensina II, 797
función, 142
neurotransmisión, 139
vasopresina, síntesis, 773-774
SUPREFACT (buserrelina), 1388, 1502*c*
SUR-LAX (picosulfato sódico), 994
Suramina, 1067-1070
absorción, distribución y excreción, 1068-1069
antiparasitarios, efectos, 1068
contraindicaciones, 1069-1070
oncocercosis, 1068-1069, 1077
terapéuticas, aplicaciones, 1069
tripanosomosis, 1051-1052, 1068-1070
SURFAK (docusato sódico), 993
SURMONTIL (trimipramina), 433*c*
Survival and Ventricular Enlargement (SAVE), estudio, 879
Suscripción, recetas, 1777, 1778*f*
Sustancia P, capsaicina, 1703
dolor, 681
histamina, liberación, 632
neurotransmisor, 138, 140*f*-141*f*, 146
Parkinson, enfermedad, 532
receptor, antagonistas, náuseas/vómitos, 1005
vasopresina, 775
Sustitución, recetas sin, 131
SUSTIVA (efavirenz), 1276*c*
SWI/Snf, estrógeno, receptor, interacción, 1549, 1550*f*
SYMBYAX (fluoxetina/olanzapina), 453, 482
SYMMETREL (amantadina), 538
SYNACTHEN (cosintropina), 1592
SYNALAR, preparaciones (fluocinolona), 1682*c*
SYNAREL (nafarrelina), 1502*c*
SYNERCID (quinupristina/dalfopristina), 1189
SYNTOCINON (oxitocina), 1508
System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS), 1220

T, célula(s) (linfocitos), auxiliadores, T_H1, enteropatía inflamatoria, 1011-1012, 1011*f*
coestimulación, 1420-1421, 1420*f*
inmunitaria, respuesta, 1405
piel, linfoma(s), alquilantes, agentes, 1694
bexaroteno, 1686
cladribina, 1349
denileukin, diftitox, 1381, 1700
fludarabina, 1348
fotoféresis, 1688
mecloretamina, 1327
pentostatina, 1349
PUVA, 1688
reumatoide, artritis, 672
VIH, infección, 1274-1275
corriente, epilepsia, 501, 505-506, 506*f*, 513, 517, 521
onda, electrocardiograma, 902*f*, 909*f*
adrenalina, 245
cloroquina, 1035
Tabaco. *Véase* Nicotina.
Tabaquismo, interrupción, hipertensión, 865
nicotina, terapia, 232
Tabletas, dosificadores, dispositivos, 1089
Tabun, 201, 205, 206*c*
Tacrina, acción, mecanismo, 203
adversos, efectos, 539
Alzheimer, enfermedad, 212, 214, 539
farmacogenética, 106*c*
protones, bomba, inhibidores, interacción, 971
senil, demencia, 430
Tacrolimús, 1412-1413
ABC, transportadores, 57-58
acción, mecanismo, 1408, 1410*f*, 1412, 1695
sitio, 1407*c*
dermatología, aplicación, 1695-1696
eliminación, 13, 1412
farmacocinética, 1412, 1874*c*
farmacogenética, 105*c*
inflamatoria, enteropatía, 1016
inmunosupresión, 1407*c*, 1408, 1412-1413
medicamentosas, interacciones, 1413
CYP, inductores, 121
inhibidores, 122
químicas, propiedades, 1408*f*-1409*f*, 1695
terapéuticas, aplicaciones, 1412
tóxicos, efectos, 1412, 1695-1696
Tadalafilo, adversos, efectos, 830, 1728
farmacocinética, 1875*c*
impotencia, 665-666, 829-830
metabolismo, 830
nítrico, óxido, donantes, interacción, 123, 829-830
Taenia, *saginata*, 1077. *Véase también* Teniosis.
solium, 1077. *Véase también* Teniosis.
Tafenoquina, químicas, propiedades, 1033*f*
TAGAMET (cimetidina), 971
Tálamo, 318
epilepsia, 505, 513-514
general, anestesia, 345
opioides, analgesia, 558
Talidomida, 1369-1371, 1371*f*, 1697
antineoplásica, quimioterapia, 1369-1370
Crohn, enfermedad, 1017
dermatología, aplicaciones, 1697
farmacocinética, 1875*c*
inmunoestimulación, 1422
inmunosupresión, 1415
leproso, nudoso, eritema, 1220
teratogenia, 1220, 1370, 1422, 1697
regulatorios, cambios, 132
Talinolol, congestiva, insuficiencia cardíaca, 289
TALWIN NX (pentazocina/naloxona), 575
Tamoxifeno, 1383, 1555-1557, 1555*f*
absorción, distribución y excreción, 1384, 1556
acción, mecanismo, 1384, 1556
adversos, efectos, 1555, 1557
endometrial, cáncer, 1383, 1555, 1557
farmacocinética, 1875*c*
farmacológicos, efectos, 1556
fulvestrant, comparación, 1383
mamario, cáncer, 1555, 1557
manías, 491
terapéuticas, aplicaciones, 1384, 1557
tóxicos, efectos, 1384
Tamsulosina, 266*f*, 270
adversos, efectos, 270
benigna, prostática, hiperplasia, 270-271
farmacocinética, 270, 1875*c*
receptor, selectividad, 264
TANAC (clorhidrato de diclonina), 379
Tangier, enfermedad, 939
transportadores, 54*c*
TAPAZOLE (metimazol), 1528
Taquicardia(s). *Véanse tipos específicos*.
adrenérgico β, receptor, agonistas, 254
antidepresores, 449
dimercaprol, 1770
etanol, 595
farmacoinducidas, 905*c*
general, anestesia, 343
halotano, 355-356
hipoxia, 390
isoflurano, 357
mecanismos, 970*c*
muscarínico, receptor, antagonistas, 192-193
tratamiento, 907*c*
Taquicinina(s), gastrointestinales, vías, motilidad, 983-984
neurotransmisor, 325*c*, 335
opioides, analgesia, 558
receptor(es), 325*c*
ligandos, 325*c*
Taquifilaxia, 31
catecolaminas, 170-171
simpaticomiméticas, aminas, 162-163
TARABINE PFS (citarabina), 1345
TARACTAN (clorprotixeno), 464*c*
TARCEVA (erlotinib), 1369
Tardía, discinesia, antipsicóticos, 478*c*, 479-480, 490
metoclopramida, 986
posdespolarización, 904, 906*f*
medicamentos, acción, mecanismos, 908
toxicidad, 1742
TARGET, estudio, 684
TARGRETIN (bexaroteno), 1686
tat, gen, VIH, infección, 1274
Taurina, 331*f*
Taxano(s), 1352-1354, 1352*f*
absorción, distribución y excreción, 1353
acción, mecanismo, 1352-1353
antineoplásica, quimioterapia, 1317
terapéuticas, aplicaciones, 1353-1354
TAXOL (paclitaxel), 842, 1352
TAXOTERE (docetaxel), 1352
Tazaroteno, 1683, 1685
Tazobactam, 1132, 1151
piperacilina, 1140, 1151
TAZORAC (tazaroteno), 1685
Tebaína, 547
químicas, propiedades, 564, 565*c*
Tegaserod, maleato, 987-988, 987*f*
adversos, efectos, 988
estreñimiento, 995
farmacocinética, 988, 1876*c*
gastrointestinal, motilidad, trastornos, 987-988
gastroparesia, 987
irritable, colon, síndrome, 987, 999
TEGRETOL (carbamazepina), 512
Teicoplanina, 1193, 1196-1197
terapéuticas, aplicaciones, 1196
Telbivudina, 1267*c*
Telediastólico, volumen (EDV), 870-872
Telenzepina, gástrico, ácido, supresión, 975
terapéuticas, aplicaciones, 197
TELEPAQUE (ácido iopanoico), 1530
TELFAST (fexofenadina), 638*c*
Telitromicina, 1186-1188
farmacocinética, 1876*c*
Telmisartán, 812*f*, 813
farmacológicos, efectos, 810
hipertensión, 859-860
terapéuticas, aplicaciones, 813-814
Temafloxacina, mercado, retiro, 1118
Temazepam, 403*c*
administración, vías, 411*c*
dosis, 411*c*
farmacocinética, 408, 409*c*, 411
químicas, propiedades, 403*c*
terapéuticas, aplicaciones, 411*c*
Temblor(es), adrenérgico β, receptor, agonistas, 253
TEMIK (aldicarb), 204

Temocaprilo, 58
TEMODAR (temozolomida), 1331
TEMOVATE (clobetasol, propionato), 1602*c*, 1682*c*
Temozolomida, 1331
Temperatura. *Véase* Fiebre.
  antipsicóticos, 473-474
  autónomo, sistema, regulación, 142
  etanol, 596
  muscarínico, receptor, antagonistas, 194
  opioides, 559
Temprana(o), despolarización, 904, 906*c*
    mecanismo de acción, 908
  distal, túbulo, 738*f*, 739
Tendinitis, propiónico, ácido, derivados, 699
Tenecteplasa, 1481
TENEX (guanfacina), 854
Tenias, 1073, 1077-1078
Teniosis, 1077
  albendazol, 1079, 1081
  niclosamida, 1077, 1088
  prazicuantel, 1077, 1089
Tenipósido, 1360-1361
Tenofovir, 1267*c*, 1276*c*, 1290-1291
  acción, mecanismo, 1290-1291
  antivírica, actividad, 1280, 1290
  farmacocinética, 1280, 1282*c*, 1291, 1876
  fosforilación, 1283*f*, 1290-1291
  químicas, propiedades, 1280, 1281*c*, 1290
  resistencia, 1290-1291
  terapéuticas, aplicaciones, 1291
  VIH, infección, 1290-1291
TENORMIN (atenolol), 284
Tenoxicam, 701
Tensoactivos, laxantes, 991*c*, 993-994
Teobromina, 727-729
Teofilina, 727-730
  absorción, distribución y excreción, 728-729
  acción, mecanismo, 177, 728
  apnea, pretérmino, productos, 730
  arritmia, inducida, 915
  asma, 727-730
    glucocorticoides, comparación, 1609
  barbitúricos, antagonismo, 418, 729
  conductuales, efectos, 729
  convulsiones, 729
  COPD, 732
  dosis, 729-730
  farmacocinética, 728-729, 1877*c*
  hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
  interacciones, 729
    adenosina, 920
    antidepresores, 446
    protones, bomba, inhibidores, 971
    quinolonas, 1122
    rofecoxib, 703
  respiratorias, vías, efectos, 728
  sostenida, liberación, 729
  tóxicos, efectos, 729
    tratamiento, 1748
TEQUIN (gatifloxacina), 1118
Terapéutica, alianza, 1784
  ventana, 12, 18-19, 19*f*, 128, 129*f*
    población, 128
TERAZOL (terconazol), 1238
Terazosina, 268*f*
  adversos, efectos, 271, 851-852
  benigna, prostática, hiperplasia, 270-271
  farmacocinética, 269, 1877*c*
  farmacológicos, efectos, 269, 851
  hipertensión, 851-852
  prazosina, comparación, 269
Terbinafina, 1233, 1236-1237
  onicomicosis, 1237, 1240, 1691, 1691*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 1237
  tópica, 1239-1240, 1690-1691, 1691*c*
Terbutalina, 240c, 242, 252
  acción, mecanismo, 173, 720
  asma, 252, 720
  clínicas, aplicaciones, 240*c*
  terapéuticas, aplicaciones, 252
Terconazol, 1238
Terfenadina, 640
  CYP, interacción, 78, 639
  mercado, retiro, 639-640
Tergurida, 490
Teriparatida, 1669
  osteoporosis, 1669, 1671, 1671*f*
Terlipresina, 785
Terminal, motora, placa, 141
    potenciales (EPP), agentes de bloqueo neuromuscular, 222-224
  retículo, 142
  simpático, ganglio, 139
TERRAMYCIN (oxitetraciclina), 1176
Testicular, cáncer, bleomicina, 1362
  cisplatino, 1334-1335
  etopósido, 1360-1361
  ifosfamida, 1328
  vinblastina, 1351
Testículo(s), cadmio, 1767
TESTIM (testosterona), 1578
Testosterona, 1573-1582, 1543*f*, 1574*f*, 1578*f*
  activo e inactivo, compuestos, 1573, 1575*f*
  adultos, 1576-1577
  andrógeno, receptor, acciones, 1575-1576, 1575*f*
  benigna, prostática, hiperplasia, 1577
  catabolia y consunción, estado, 1581
  deficiencia, 1577-1578
    tratamiento, 1580-1582
  deportistas, consumo, 1581
  dihidrotestosterona, acciones, 1575-1576, 1575*f*
  directos, efectos, 1575-1576, 1575*f*
  edad, perfiles, 1573, 1574*f*, 1576-1577
  ésteres, 1578, 1578*f*, 1579*f*
    varón, anticonceptivo, 1582
  estrógeno, 1545
    receptor, acciones, 1575-1576, 1575*f*
    síntesis, 1542, 1543*f*
  etanol, 598
  farmacocinética, 1579*f*
  farmacológicos, efectos, 1575-1577
  fisiológicos, efectos, 1575-1577
  hCG, 1505-1506, 1573
  lactancia, 1576
  luteinizante, hormona, 1503
  metabolismo, 1573-1574, 1575*f*
  mujer, hipogonadismo, 1580-1581
  próstata, cáncer, 1577, 1582
  pubertad, 1576
  secreción, 1573
    inhibición, 1582
  selectiva, diseño, intentos, 1579-1580
  senectud, 1577, 1580
  terapéuticas, aplicaciones, 1580-1582
  terapéuticos, preparados, 1578
  transdérmicos, 1578, 1580
  transporte, 1573
  útero, 1573, 1576
  varón(es), anticoncepción, 1582
    hipogonadismo, 1580
    mujeres, comparación, 1573
Tetánica, toxina, acetilcolina, liberación, 152
Tétanos, eritromicina, 1185
  inmunoglobulínico, concentrado, 1423, 1424*c*
Tetrabenazina, discinesia, 480
  Huntington, enfermedad, 541
Tetracaína, 369, 370*f*-371*f*, 378-379
  metabolismo, 376
  oftalmología, aplicación, 379, 1730
  raquídea, 382-383
  tópica, 380
Tetraciclina(s), 1173-1179, 1174*f*
  absorción, 1175
  acción, mecanismo, 1174, 1174*f*
  acné, 1177, 1690
  administración, vías, 1176
  adversos, efectos, 1178-1179, 1729
  antimicrobianos, efectos, 1173-1174
  atípicas, micobacterias, infecciones, 1178, 1215
  bacilares, infecciones, 1177
  bacteriana, susceptibilidad, 1173-1174
  brucelosis, 1177
  carbunco, 1177
  clamidiosis, 1177
  cocos, infecciones, 1177
  cólera, 1177
  dientes, 1178
  distribución, 1175
  dosis, 1176
  espectro, amplio, antibióticos, 1173
  excreción, 1175-1176
  farmacocinética, 1877*c*
  fototoxicidad, 1741
  Helicobacter pylori, infección, 980*c*
  hipersensibilidad, 1178-1179
  hipoglucemiantes, efectos, 1633*c*
  huesos, absorción, 8-9
  inespecífica, uretritis, 1177

Tetraciclina(s) (*cont.*)
interacciones, aluminio, iones, 121
atovacuona, 1029
isotretinoína, 1685
intestinal, flora, 1174
local, aplicación, 1176
Lyme, enfermedad, 1137
Mycoplasma, infección, 1176
neuromuscular, bloqueo, acciones, 227
niños, 123, 1101, 1178
oral, vía, 1176
paludismo, 1025*c*-1026*c*, 1042-1043
parenteral, vía, 1176
precauciones, 1179
resistencia, 1174-1175
rickettsias, infecciones, 1174, 1176
seudomembranosa, colitis, 1174, 1178-1179
sexual, transmisión, enfermedades, 1177
terapéuticas, aplicaciones, 1176-1178
teratogenia, 1043, 1045, 1102, 1178
tóxicos, efectos, 1178-1179
tracoma, 1177
tularemia, 1177
urinarias, vías, infecciones, 1177
Tetraetilamonio (TEA), 233-234
Tetraetilo, pirofosfato (TEPP), 201, 207*c*
plomo, intoxicación, 1758
Tetrahidrocannabinol (THC), 622-623
remeda, efecto, 657
Tetrahidrofolato, 1453
Tetrahidrogestrinona (THG), 1578*f*, 1581
Tetrahidrozolina, 260*f*
oftalmología, aplicaciones, 1721*c*, 1734
Tetrametilamonio (TMA), 231-232, 232*f*
Tetrametílico, plomo, intoxicación, 1758
Tetrodotoxina, 147, 379
acción, mecanismo, 225*f*, 379
TEVETEN (eprosartán), 813
THALOMID (talidomida), 1017
Thea sinensis, 727
THERACYS (Calmette-Guérin, bacilo), 1422
Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), 705
THIOPLEX (tiotepa), 1329
THYMOGLOBULIN (globulina antitimocito), 1406
THYREL (protirrelina), 1524
THYROGEN (tirotropina alfa), 1524
THYTROPAR (THS bovina), 1524
Tiabendazol, 1075, 1075*c*, 1078-1083
absorción, distribución y excreción, 1079-1080
adversos y tóxicos, efectos, 1081-1082
anquilostomosis, 1075
antihelmíntica, acción, 1079
corta edad, niños, 1083
cutánea, migratoria, larva, 1080
embarazo, 1082-1083
estrongiloidiasis, 1076, 1080
precauciones y contraindicaciones, 1081-1082
terapéuticas, aplicaciones, 1080-1081
Tiagabina, 519
acción, mecanismo, 66, 519
convulsiones/epilepsia, 507, 519
farmacocinética, 519, 1878*c*
hígado, enzimas microsómicas, interacción, 509*c*
terapéuticas, aplicaciones, 519
Tiamilal, 346*f*, 347-350
adversos, efectos, 349-350
clínica, aplicación, 349
farmacocinética y metabolismo, 349
Tiamina, efectos oftálmicos, 1731
Tiaprofénico, ácido, 699
Tiazídicos, diuréticos, 753-757, 754*c*
absorción y eliminación, 754*c*, 756
acción, mecanismo, 755, 755*f*, 763*f*
sitio, 755, 763*f*
adversos, efectos, 756, 849
calcio, 1649
nefrolitiasis, 757
congestiva, insuficiencia cardíaca, 765, 875, 877
descompensado, paciente, 876
contraindicaciones, 756
diabetes insípida, 784
dosis, 757
embarazo, 849
excretorios, efectos, 744*c*, 755-756
extrarrenales, efectos, 756
gota, 707
hipertensión, 756-757, 847-849
indirectos, marcadores, 849
medicamentosas, interacciones, 756, 850
biliares, ácidos, secuestrantes, 955
indometacina, 696
mineralocorticoides, receptor, antagonistas, 762
osteoporosis, 757, 1671-1672
quinidina, 756, 849
riñón, hemodinámicos, efectos, 744*c*, 756
sodio, conductos, inhibidores, 759
terapéuticas, aplicaciones, 756-757
tóxicos, efectos, 756
vasopresina, secreción, 784
Tiazolidinedionas, 1639-1640
historia, 1639
TIBERAL (ornidazol), 1058
Tibolone, 1555
Tic(s), trastorno(s). *Véase* Tourette, síndrome.
antidepresores, 450
antipsicóticos, 484
pimozida, 466
TICAR (ticarcilina), 1140
Ticarcilina, 1130*c*
adversos, efectos, 1143
antimicrobiana, actividad, 1131*c*, 1133
clavulánico, ácido, 1151
principales, propiedades, 1130*c*
Pseudomonas aeruginosa, infección, 1140
TICE BCG (bacilo Calmette-Guérin), 1422
TICLID (ticlopidina), 1482
Ticlopidina, 1482-1483, 1482*f*
periférica, vascular, enfermedad, 841
Tiempo-destrucción, curva, 1102-1103
Tienamicina, 1150
Tienilmetilacrílico, ácido, derivados, 812*f*
Tietilperazina, 477
náuseas y vómitos, 1003
Tifo, cloranfenicol, 1181
tetraciclinas, 1174, 1176
Tifoidea, fiebre, ampicilina, 1140
ciprofloxacina, 1140
cloranfenicol, 1179
trimetoprim-sulfametoxazol, 1117, 1140
Tifus. *Véase* Tifo.
Tigeciclina, 1175
TIKOSYN (dofetilida), 923
TILADE (nedocromilo sódico), 726-727
Tiludronato, 1667, 1667*f*, 1668
TIMENTIN (ticarcilina-clavulanato), 1152
Timerosal, 1760
hipersensibilidad, 1715
Timidazol, 1050, 1058
Timidilato, síntesis, 1453, 1458
polimorfismos, 106*c*, 108, 108*f*, 110
Timina, 1337*f*, 1340
Timolol, 274*f*, 278
angina, 838
antiarrítmico, agente, acción, mecanismo, 915
farmacocinética, 278*c*, 279, 1878*c*
farmacológicas, propiedades, 278*c*
glaucoma, 278, 290, 1721*c*, 1723
migraña, profilaxia, 290
miocardio, infarto, 288
oftalmología, aplicaciones, 1721*c*
TIMOPTIC (timolol), 290
TINACTIN (tolnaftato), 1239
TINDAMAX (tinidazol), 1050
Tinnitus. *Véase* Acúfenos.
TINOSORB S (bisetilhexiloxifenol metoxifenilo triazina), 1700
TINSORM M (bisbenzotriazolil tetrametilbutilfenol de metileno), 1700
Tinzaparina, 1473
Tiña(s), cabeza, 1690, 1691*c*
griseofulvina, 1236, 1691, 1691*c*
terbinafina, 1237
crural (ingle), tratamiento, 1236-1240
cuerpo, 1690, 1691*c*
tratamiento, 1231, 1236, 1239
fluconazol, 1233
mano, haloprogina, 1239
negra, tópico, tratamiento, 1237
pies, 1690-1691, 1691*c*
itraconazol, 1691, 1691*c*
tópico, tratamiento, 1237
tratamiento, 1236, 1238, 1239, 1240
terapéuticos, regímenes, 1226*c*

terbinafina, 1237, 1240
tópico, tratamiento, 1237
versicolor, 1691*c*
tópico, tratamiento, 1237
tratamiento, 1231, 1238-1240
Tiobarbitúricos, 414. *Véase también* Barbitúrico(s).
metabolismo, 418
Tiocianato, antitiroideo, fármaco, 1530-1531
Tioconazol, 1239
Tióctico, ácido, hongos, intoxicación, 189
Tioguanina, 1346-1347
derivados. *Véanse* Azatioprina; Mercaptopurina.
embarazo, 1018
inflamatoria, enteropatía, 1015-1016
metabolismo, 87
químicas, propiedades, 1346, 1347*f*
Tiol metiltransferasa (TMT), 86
Tiopental, 436*f*, 347-350, 352-353, 416*c*
administración, vías, 416*c*, 418
adversos, efectos, 349-350
antitiroidea, actividad, 1527
cardiovasculares, efectos, 349, 417
clínica, aplicación, 349
directa, única intravenosa, dosis, administración, 347, 347*f*
electroconvulsiva, terapia, evitar traumatismos, 229
farmacocinética, 348*c*, 349, 416*c*
farmacológicas, propiedades, 348*c*
farmacológicos, efectos, 353*c*
general, anestésico, 347-350, 352-353, 418-419
presentaciones y dosis, 347-349, 348*c*
semivida, contexto, especificidad, 347, 347*f*
SNC, efectos, 349
terapéuticas, aplicaciones, 416*c*
Tioperamida, 641-642
Tiopurina(s), farmacogenética, 105*c*, 107, 110, 111*f*
metiltransferasa (TPMT), 86-87, 1015*c*, 1016
fármacos de uso clínico, metabolizados, 78*f*
polimorfismo, 94-95, 100, 105*c*, 107, 110, 111*f*, 124-125, 1016
6-Tiopurina, análogos, 1346-1348. *Véanse también* Mercaptopurina; Tioguanina.
Tioridazina, 462
arritmias, inducidas, 915
cardiovasculares, efectos, 474, 477
medicamentosas, interacciones, 481
metabolismo, 476
nervioso, sistema, efectos, 477
niños, 484
oftalmológicos, efectos, 1729
receptor, acciones, 472*c*, 474
semivida, 475*c*
terapéutico, índice, 477
Tiospirona, 454
Tiotepa, 1323-1324, 1329-1330
absorción, distribución y excreción, 1329-1330
citotóxicos, efectos, 1329
farmacológicos, efectos, 1329
tóxicos, efectos, 1325-1327, 1326*c*, 1330
Tiotixeno, 462, 464*c*
adversos, efectos, 464*c*
dosis y presentaciones, 464*c*
receptor, acciones, 472*c*
semivida, 475*c*
Tiotropio, 189, 190, 191*f*
absorción, distribución y excreción, 196
COPD, 730-732
enfisema, 730-731
farmacológicas, propiedades, 195
terapéuticas, aplicaciones, 195-196
Tiourea, 1527
Tioureilenos, 1527, 1527*f*
acción, mecanismo, 1527-1528
adversos, efectos, 1528-1529
estructura/actividad, relación, 1527
farmacocinética, 1528, 1528*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1529-1530
Tioxantenos, 461, 462, 464*c*
biotransformación, 476
convulsiones, umbral, 469
medicamentosas, interacciones, 481
2-Tiozolietilamina, químicas, propiedades, 630*f*
Típicas, funciones (intelectuales), antipsicóticos, 469
estrógeno, 1552-1553
Tiramina, 240*c*
acción, mecanismo, 173, 239
clínicas, aplicaciones, 240*c*
taquifilaxia, 162-163
Tirofibán, 1484
angina, 841
miocardio, isquemia/infarto, 824, 1483
Tiroglobulina, 1513, 1513*f*, 1514-1515
anticuerpos, hipotiroidismo, 1523
Tiroidea(s), células C, 1656
crisis, 1523, 1530
función, pruebas, 1523-1524
hormona(s), 1511-1526, 1512*f*-1513*f*
acción(es), 1519-1524
mecanismo, 1511
biliares, ácidos, secuestrantes, interacción, 955
biosíntesis, 1513-1516, 1513*f*
calorígenos, efectos, 1521
cardiovasculares, efectos, 1521-1522
crecimiento y desarrollo, 1520-1521
deficiencia. *Véase* Hipotiroidismo.
degradación y excreción, 1517, 1517*f*
encefálico, desarrollo, 1521
estructura-actividad, relaciones, 1512-1513
funciones, 1511
inducen o inhiben, fármacos, 1526-1535, 1526c. *Véanse también agentes específicos*; Antitiroideo(s), fármaco(s).
libres, concepto, 1516-1517
medición, 1523-1524
metabólicos, efectos, 1522
metabolismo, 1511
mixedema, coma, 1525
niveles, mayores. *Véase* Hipertiroidismo.
prohormona, 1520
receptores, 1511, 1519-1520, 1520*f*
c-erb A α_2, 1520, 1520*f*
isoformas, 1520, 1520*f*
Tr$\alpha_1/\beta_1/\beta_2$, 1520, 1520*f*
restitución, terapia, 1524-1525
sangre, transporte, 1516-1517
secreción, 1513*f*, 1514-1515
regulación, 1517-1519, 1518*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1524-1526
tiroides, cáncer, 1526
triyodotironina, conversión, tejidos periféricos, 1515-1516, 1515*f*-1516*f*
unión, 1516-1517, 1517*c*
Tiroideos, nódulos, 1511, 1525-1526
diagnóstico, 1535
Tiroides, cáncer, médula, diagnóstico, 1666
radiactivo, yodo, 1534-1535
TSH, supresión, terapia, 1524, 1526
estimulante, hormona (TSH), 1489, 1490*c*
acciones, 1518-1519
bioingeniería, obtenida, empleo, 1524, 1534-1535
cretinismo, 1521
diagnóstico, empleo, preparados sintéticos, 1524
hipotiroidismo, 1523-1525
litio, 486-487
medición, 1523-1524
perclorato, 1531
químicas, propiedades, 1518
receptor, 1514, 1518-1519
resistencia, 1519
secreción, 1518
sensible, cuantificación, 1523
supresión, nodular, enfermedad, 1526
tiroides, cáncer, 1524, 1526, 1534-1535
tiroidea, hormona, síntesis, 1513-1515
yodo, 1519
glándula, 1511-1526
amiodarona, 921, 1527, 1532*c*
función, regulación, 1517-1519
yodo, 1519, 1531, 1532*c*
hiperfunción. *Véase* Hipertiroidismo.
hipofunción. *Véase* Hipotiroidismo.
litio, 487, 1531
salicilatos, 689
trastornos, 1511
Tiroiditis, 1522-1523
Tironina, 1512-1513, 1512*f*-1513*f*

Tirosina, hidroxilasa, 158, 158*f*, 159*f*, 163
deficiencias, 158, 174
^{131}I-Tirosina, 1380
Tirosincinasa, 1366, 1619
inhibidores, 1317*c*, 1367-1370
receptor, epilepsia, 504
Tirotoxicosis, 1522-1523
complementaria, terapia, 1530
embarazo, 1530
insulina, resistencia, 1522
iónicos, inhibidores, 1526, 1530-1531
preoperatoria, preparación, 1530
radiactivo, yodo, 1526, 1533-1535
signos y síntomas, 1522-1523
tratamiento, 1526-1535
yodo/yoduro, 1526, 1531-1533
Tirotropina. *Véase* Tiroides, estimulante, hormona (TSH).
alfa, 1524
liberadora, hormona (TRH), 1489, 1518, 1518*f*
distribución, 1518
estimulación, prueba, 1523
función, 1518
neurotransmisor, 1518
prolactina, 1499
químicas, propiedades, 1518
Tiroxina. *Véase* Tiroidea(s), hormona(s).
liga, globulina (TBG), 1516-1517, 1517*c*
estrógeno, 1517, 1517*c*, 1524-1525, 1548
prealbúmina, 1516
TISSEEL (fibrinógeno, adhesivo), 1726
Tisular, factor. *Véase* Hístico, factor.
vía, inhibidor (TFPI), 1470
plasminógeno, activador (tPA), 1469*f*, 1470, 1480-1481
bradicinina, 647
oftalmología, aplicaciones, 1728
Titanio, dióxido, 1700
Tizanidina, 257
espasticidad, 229, 257, 543
Tizoxanida, 1063
TLK199, 85, 85*f*
TLK286, 85, 86*f*
TNKasa (tenecteplasa), 1481
TNP-470, 1055
Tobramicina, 1155, 1166
absorción, 1159
adversos, efectos, 1162-1164, 1166
antibacteriano, espectro, 1158-1159, 1159*c*, 1166
distribución, 1159-1160
dosificación, 1160-1161
eliminación, 1161-1162
mínimas, inhibidoras, concentraciones, 1159*c*
nefrotoxicidad, 1163-1164, 1166
neuromuscular, bloqueo, 1164
oftalmología, aplicaciones, 1716*c*
ototoxicidad, 1162-1163, 1166
plasmáticas, concentraciones, 1160-1161
resistencia, 1155, 1157*f*, 1158
terapéuticas, aplicaciones, 1165-1166
teratogenia, 1160
TOBREX (tobramicina), 1166
Tocainida, 926
dosis, 919*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
farmacocinética, 919*c*, 926
Tocoferol, antraciclina, toxicidad, 1357
etanol, toxicidad, 598
ojos, efectos, 1731*c*, 1734
TOFRANIL (imipramina), 433*c*
Tolazamida, 1635-1638, 1635*c*
Tolazolina, 266*f*, 268-269
Tolbutamida, 1635-1638, 1635*c*
farmacocinética, 1878*c*-1879*c*
semivida, 16
Tolcapona, 164, 533*c*, 536-537
acción, mecanismo, 175
TOLECTIN (tolmetín), 677*c*
Tolerancia, 609-611, 1420-1421. *Véanse también agentes específicos*.
coestimulador, bloqueo, 1420-1421, 1420*f*
definición, 563
donantes, células, quimera, 1421
dosis-respuesta, curva, 610, 610*f*
tipo, 610-611, 610*f*, 610*c*
TOLINASE (tolazamida), 1635*c*
Tolmetín, 677*c*, 697
aspirina, comparación, 677*c*
farmacocinética, 677*c*, 697
juvenil, reumatoide, artritis, 682
Tolnaftato, 1239
Toloxatona, 439, 443-444
Tolterodina, 189, 191*f*, 197
farmacocinética, 1879*c*
hiperactiva, vejiga, 195
Toluenos, intoxicación, 625-626
Tolvaptan, 782*c*, 787
TOMUDEX (raltitrexed), 1335
Toniclónicas, convulsiones, 501, 502*c*, 522-523
TOPAMAX (topiramato), 519-520
Tópica, anestesia, 380
aplicación, 6-7, 1679-1681
TOPICORT (desoximetasona), 1682*c*
Topiramato, 519-520
acción, mecanismo, 505, 519-520
alcoholismo, 604
cocaína, dependencia, 621
convulsiones/epilepsia, 505, 507, 519-520, 523
farmacocinética, 520, 1879*c*
farmacológicos, efectos, 519-520
hígado, enzimas microsómicas, interacción, 509*c*
Lennox-Gastaut, síndrome, 523
manía, 490, 492
terapéuticas, aplicaciones, 520
Topoisomerasa, I/II, 1354-1355
IV, quinolonas, acción, sitio, 1119
TOPOSAR (etopósido), 1360
Topotecán, 1354*f*, 1355, 1356
acción, mecanismo, 1355
farmacocinética, 1355, 1880*c*
resistencia, 1355
terapéuticas, aplicaciones, 1356
TOPROL XL (metoprolol), 883
TORADOL (cetorolac), 677*c*
Tórax, cirugía, antibióticos, profilaxia, 1106*c*
Torazina (clorpromazina), 463*c*
Torcetrapib, 960
Toremifeno, 1383, 1555, 1557
farmacocinética, 1880*c*
TORNALATE (bitolterol), 252
Toronja, jugo, interacciones, benzodiazepinas, 408
ciclosporina, 1412
CYP, 78, 88
saquinavir, 1301
Torpedo, nicotínicos, receptores, 217
Torsades de pointes. *Véanse* Polimórfica, taquicardia ventricular; Ventricular, taquicardia, polimórfica.
Torsemida, 749-753, 750*c*
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 874-875
Tos, ACE, inhibidores, 808-809, 879
ferina, toxina (pertussis), receptores opioides, 555
función, 578
opioides, 560
supresión, central, acción, opioides, 578-579
^{131}I-Tositumomab, 1377*c*, 1379
Total, Ischaemia Burden European Trial, 839
periférica, resistencia, angiotensina II, 797
Tourette, síndrome, antidepresores, 450, 485
antipsicóticos, 484-485
pimozida, 466
Tóxica(o), choque, estreptocócico, penicilina G, 1136
difuso, bocio, 1522
epidérmica, necrólisis (TEN), concentrado inmunoglobulínico intravenoso, 1700
Toxicológicos, aspectos, 1739-1751
aguda, exposición, crónica, comparación, 1740-1741
alérgicas, reacciones, 1743
clínicos, 1739
dosis/respuesta, 1739-1740, 1740*f*
químicas, interacciones, 1743-1744, 1744*f*
químicos, carcinógenos, 1742-1743
riesgo y evaluación, 1740-1741
Tóxicos, efectos, 127-128, 1739-17515
acumulativa, 1741
aguda, exposición, crónica, comparación, 1740-1741
animales, descriptivas, pruebas, 1744-1745
espectro, 1741-1744, 1742*f*

farmacológicos, 1742
genotóxicos, 1742
incidencia, 1745-1746
información, principales, causas, 1746
local, sistémica, comparación, 1742
patológicos, 1742
prevención, 1746
químicas, formas, productores de fármacos, 1741
reacciones, tipos, 1742
reversibles, irreversibles, comparación, 1742
riesgo y evaluación, 1740-1741
signos y síntomas, 1747*c*
tardía, 1742
tratamiento, 1746-1751
vigilancia, 128-129
metabolitos, 1741
Toxiferinas, 220
Toxocara canis, 1074-1075
Toxocarosis, 1074-1075
Toxoplasma gondii, 1050-1051. *Véase también* Toxoplasmosis.
Toxoplasmosis, 1050-1051
artemisinina, 1027
atovacuona, 1028-1029
clindamicina, 1051, 1190
macrólidos, 1186
oftálmica, 1718-1719
pirimetamina, 1030-1031, 1051, 1115
sulfonamidas, 1030-1031, 1051, 1115
tratamiento, 1051
Trabecular, hueso, 1658
Tracoma, tetraciclinas, 1177
TRACRIUM (atracurio), 222*c*
TRACTOTILE (atosiban), 1508
Tramadol, 566, 580*c*
farmacocinética, 1880*c*-1881*c*
TRANDATE (labetalol), 852
Trandolaprilo, 802*f*, 803
absorción y eliminación, 803
adversos, efectos, 808-810
cardiopatías, 806*c*-807*c*
dosis, 803
hipertensión, 858-859
terapéuticas, aplicaciones, 804-808
Tranilast, Gilbert, síndrome, 81
Tranilcipromina, 437*c*, 439
acción, mecanismo, 175
adversos, efectos, 437*c*
depresión, 432
dosis y presentaciones, 437*c*
física, dependencia, 447
Parkinson, enfermedad, 535
TRANSDERM SCOP (escopolamina), 197, 1003
Transdérmicos, opioides, 582-583
Transducción, fármacos, resistencia, 1098
Transducina, 1732
Transductores, 24-25
Transferosomas, 1681
Transferrina, 1443
Transformación, fármacos, resistencia, 1098
Transitorio, receptor, potencial, conductos iónicos (TRP), 322
Transportador(es), 41-67. *Véanse también tipos específicos*.
captación y salida, 58, 59*f*
conductos, comparación, 45, 45*f*
eliminación, órganos, 43, 44*f*
endógenos, ligandos, 44-45, 44*f*
expresión, regulación, 48
farmacocinética, 41, 42*f*, 58-67, 59*f*
farmacodinámica, 41-43
farmacometabolizantes, enzimas, 41, 42*f*
fármacos, acción, sitio, 41-43
adversas, respuestas, 42*f*, 43-45, 44*f*
resistencia, 43, 1097
funciones, 41
genética, variación, 57-58
hígado, 43, 44*f*, 48, 48*f*, 58, 59*f*
captación, 59-60
moleculares, estructuras, 49-52, 50*f*
neurotransmisores, 41-42, 65-66
no neuronales, 42-43
riñones, 43, 44*f*, 48, 48*f*, 60-64
superfamilias, humano, genoma, 51-57
terapéuticas, medicamentosas, respuestas, 41-43, 42*f*
toxicológicos, efectores, órganos, 43-45, 44*f*
Transporte, fármacos, activo, 3, 45*f*, 46
primario, 45*f*, 46
secundario, 45*f*, 46-47
básicos, mecanismos, 45-47
cinética, 47
energía, dependientes, fases I y II, 1156
fisicoquímicos, factores, 1-3
inhibición, 47
medicamentosas, interacciones, 122
membranas, través, 1-3
pasivo, 2, 45-46, 45*f*
pH, influencia, 3, 3*f*
saturación, 18
vectorial, 47-48, 48*f*, 58
velocidad, 47
membrana, mediado por un portador, 3, 740
Transposones, 1098
Transtiretina, 1516
TRANXENE (clorazepato), 410*c*
Traqueal, músculo, eicosanoides, 660-661
Trasplante, ganciclovir, 1255
general, estrategia, 1406
rechazo, prevención, ciclofosfamida, 1328
corticoesteroides, 1610
inmunosupresión, 1406-1407
sargramostim, 1439
tolerancia, 1420-1421
Trastuzumab, 1374, 1376-1377
acción, mecanismo, 1377*c*, 1378
farmacocinética, 1378
terapéuticas, aplicaciones, 1377*c*, 1378
tratamiento, previos, estudios, 1321
venoclisis, reacción, tratamiento, 570
TRASYLOL (aprotinina), 648
TRAVATAN (travoprost), 1722
Travoprost, glaucoma, 1722-1723
Trazodona, 311, 437*c*
acción, mecanismo, 443
adversos, efectos, 437*c*, 447-448
CYP, interacciones, 445*c*, 446
dosis y presentaciones, 437*c*
farmacocinética, 445*c*, 446, 1881*c*
insomnio, 423
medicamentosas, interacciones, 450
metabolismo, 444
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
TRECATOR-SC (etionamida), 1212
TRELSTAR (triptorrelina), 1387, 1502*c*
Trematodos, 1073, 1078
Tretinoína, 1315, 1366, 1683-1684, 1731
acné, 1684
clínica, farmacología, 1365-1366
químicas, propiedades, 1731, 1732*f*
terapéuticas, aplicaciones, 1684
tóxicos, efectos, 1366
TREXALL (metotrexato), 1338
Triamcinolona, 1594*c*, 1597*f*, 1603
acetónido, 721, 1682*c*, 1683
asma, 721-722, 1608-1609
hexacetónido, 1683
rinitis, 731
tópicos, preparados, 1682*c*, 1683
Triamtereno, 757-759, 757*c*
acción, mecanismo, 758, 758*f*
sitio, 758
adversos, efectos, 759
combinación, terapia, 759
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 875
excretorios, efectos, 758-759
extrarrenales, efectos, 759
farmacocinética, 757*c*, 759, 1881*c*
hipertensión, 850
litio, 487
renales, hemodinámicos, efectos, 759
terapéuticas, aplicaciones, 759
tóxicos, efectos, 759
Triazenos, 1316*c*, 1321-1323, 1331
Triazol(es), 1225, 1230
piel, aplicación, 1237, 1690-1691, 1691*c*
sistémicos, 1230-1235
tópicos, 1237-1239
vaginal, aplicación, 1237
Triazolam, 403*c*
administración, vías, 411*c*
adversos, efectos, 412, 424
CYP, inhibidores, interacción, 122
dosis, 411*c*
farmacocinética, 408, 409*c*, 411*c*
ideal, hipnótico, 409
Inglaterra, uso, prohibición, 412
terapéuticas, aplicaciones, 411*c*
Trichinella spiralis (triquinosis), 1076
Trichomonas vaginalis, 1050

Trichophyton, infecciones, tratamiento, 1236, 1239
Trichuris trichiura, 1075. *Véase también* Tricurosis.
Tricíclicas, dibenzoxepinas, 638*c*, 640
Tricíclico(s), antidepresores, 432, 433*c*-434*c*
acción, duración, 446
mecanismo, 41-42, 439-441
adversos, efectos, 433*c*, 434*c*- 447-448
CYP, interacciones, 445*c*, 446, 449
dosis y presentaciones, 433*c*-434*c*
estructura/actividad, relaciones, 432
farmacocinética, 444-445, 445*c*
farmacológicas, propiedades, 439-441
física, dependencia, 447
irritable, colon, síndrome, 999
medicamentosas, interacciones, 449-450
adrenérgico α_2, receptor, agonistas, 855
NET (transportador), 66
niños, 448, 452
pánico, trastorno, 451
selección, 452
sérico, nivel, vigilancia, 444-445*c*
terapéuticas, aplicaciones, 450-451
tolerancia, 446-447
Tourette, síndrome, 485
toxicidad/intoxicación, 194, 444, 449
vasopresina, 775, 784
antipsicótico(s), 461-481. *Véase también* Antipsicótico(s).
Triclabendazol, 1078
Triclorfón. *Véase* Metrifonato.
Triclormetiazida, 754c. *Véase también* Tiazídicos, diuréticos.
Tricocéfalos, 1075-1076
Tricomonosis, 1050
metronidazol, 1057-1060
paromomicina, 1064
tratamiento, 1050
TRICOR (fenofibrato), 959
Tricosporonosis, anfotericina B, 1228
Tricurosis, 1075
albendazol, 1075, 1079, 1081
ivermectina, 1087
mebendazol, 1075, 1080
TRIDESILON (desónido), 1682*c*
Trientina, 1772
Trietilenmelamina (TEM), 1324
Trietileno, tiofosforamida. *Véase* Tiotepa.
Trifluoperazina, 462, 463*c*
niños, 484
receptor, acciones, 474
semivida, 475*c*
Triflupromazina, 462
Trifluridina, 1256, 1717*c*
Trigémino, nervio (CNV), 137-139
neuralgia, carbamazepina, 510, 512-513
etanol, 599
fenilhidantoína, 510
Triglicérido(s), 934
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 277
biliares, ácidos, secuestrantes, 954
diabetes mellitus, 1623
estrógeno, 1548, 1552
fíbrico, ácido, derivados, 957-959
metabolismo, 937-938, 937*f*, 938
muy baja densidad, lipoproteínas, 938
niacina, 955-956
niveles, clasificación, 943, 943*c*
estatinas, 948-949
mayores, 933-934
tratamiento, 946-947
terapéuticas, objetivos e indicaciones, 944*c*
orales, anticonceptivos, 1565
síntesis, 934
Trihexifenidilo, clorhidrato, 197
dosis, 533*c*
Parkinson, enfermedad, 533*c*, 537
TRILAFON (perfenazina), 463*c*
TRILEPTAL (oxcarbazepina), 513
TRILISATE (salicilato de colina y magnesio), 690
Trilostano, 1611
Trimegestona, 1559
Trimetadiona, historia, 402
Trimetafán, 233*f*
acción, mecanismo, 174, 231
acetilcolínicas, acciones, 186
Trimetilamina *N*-óxido (TMAO), 78
Trimetoprim, 1113*f*, 1116, 1117
antibacteriano, espectro, 1116-1117
diarrea, 997
farmacocinética, 1881*c*
hipersensibilidad, 1102
sodio, conductos, inhibidores, 759
sulfonamidas, 1104, 1111-1112
urinarias, vías, infecciones, 1115
Trimetoprim-sulfametoxazol, 1104, 1116-1119
absorción, distribución y excreción, 1117
acción, mecanismo, 1117
acné, 1690
adversos, efectos, 1117-1119
cutáneas, infecciones, 1690
diarrea, 997, 1117
eficacia, 1117
gastrointestinales, infecciones, 1117
hipersensibilidad, 1119
lamivudina, interacción, 1289
nocardiosis, 1115, 1117
oftalmología, uso, 1719
Pneumocystis jirovecii, infección, 1104, 1117
profilácticas, aplicaciones, 1105, 1118
resistencia, 1118
respiratorias, vías, infecciones, 1117
salmonelosis, 1117, 1140
terapéuticas, aplicaciones, 1117-1118
tifoidea, fiebre, 1118, 1140
urinarias, vías, infecciones, 1115, 1117-1118
Trimetrexato, 1336
Trimipramina, 432, 433*c*
adversos, efectos, 433*c*
CYP, interacciones, 445*c*
dosis y presentaciones, 433*c*
farmacocinética, 445*c*
farmacológicas, propiedades, 439
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
séricas, concentraciones, 445*c*
Trinchera, boca, penicilina G, 1137
Triortocresilfosfato (TOCP), tardía, neurotoxicidad, 211
Trioxsaleno, 1687-1688
Tripamida, 750*c*
Tripano, azul, 1068
rojo, 1068
Tripanosomosis, 1051-1052
africana, 1051-1057
americana, 1052
benznidazol, 1052, 1058, 1061-1062
efornitina, 1051-1055
melarsoprol, 1051-1052, 1056-1057
miltefosina, 1061
nifurtimox, 1052, 1061-1063
pentamidina, 1051-1052, 1064-1065
rimantadina, 1257
suramina, 1051-1052, 1067-1070
tratamiento, 1051-1057
Tripelennamina, 636, 638*c*
Tripitramina, acción, mecanismo, 174
afinidad/selectividad, 184
terapéuticas, aplicaciones, 195
Tripomastigotes, 1051
Triptamina, 298*f*
Triptano(s), 306-308, 307*f*
absorción, distribución y excreción, 307-308
acción, mecanismo, 307
adversos, efectos, 308
contraindicaciones, 308
farmacológicas, propiedades, 307
Triptófano, 297-298, 298*f*
alimentos, efectos, 305
hidroxilasa, 297-298, 298*f*, 305
L-Triptófano, serotonina, síndrome, 450
Triptorrelina, 1502*c*
próstata, cáncer, 1387
terapéuticas, aplicaciones, 1505
Trisalicilato, 690
Triyodotironina. *Véase* Tiroidea(s), hormona(s).
Trofoblásticos, tumores, metotrexato, 1338
Troglitazona, 1639-1640
mercado, retiro, 1639
metabolismo, inducción, 89-90
prediabéticos, cuadros, 1641
tóxicos, efectos, 44-45, 1639
Troleandomicina, metabolismo, inducción, 89-90
Trombanoico, ácido, 655

Trombina, 1467, 1468*f*, 1469
fibrinólisis, inhibidor, activable (TAFI), 1480
heparina, 1471-1472, 1471*f*
inhibidores, pecho, angina, 841
tromboxano A_2, 660
Trombocitemia, esencial, hidroxiurea, 1365
Trombocitopenia, carbamazepina, 512
cloranfenicol, 1181
colquicina, 708
corticoesteroides, 1610
etanol, 598
etosuximida, 514
flucitosina, 1230
heparina, inducida, 1474
indometacina, 696
interleucina-11 (oprelvekin), 1441
linezólido, 1192
quinidina, 928
suramina, 1069
trombopoyetina, 1441-1442
Tromboembolia, antiplaquetarios, fármacos, 1481-1484
eritropoyetina, terapia, 1438
estrogenoterapia, 1552
fibrinolíticos, fármacos, 1480-1481
heparina, 1472-1473, 1479
orales, anticoagulantes, 1479-1480
anticonceptivos, 1565-1567
Tromboflebitis, eritropoyetina, terapia, 1437
tetraciclinas, 1178
Trombólisis, 1470
Trombolítica, terapia, 1480-1481
contraindicaciones, 1481, 1481*c*
hemorrágica, toxicidad, 1481
ojos, cirugía, 1728
Trombomodulina, 1470
Trombopoyéticos, crecimiento, factores, 1441-1442
Trombopoyetina, 1436*c*, 1441-1442
acción, sitio, 1435*f*
historia, 1434
terapéuticas, aplicaciones, 1441-1442
Trombosis, farmacocinética, 109
serotonina (5-HT), 302, 302*f*
Trombótica, púrpura trombocitopénica-síndrome urémico hemolítico (TTP-HUS), ticlopidina, 1483
Tromboxano(s), 336, 654*f*, 655, 658, 659*f*
A_2 (TxA_2)
cáncer, 665
cardiovasculares, efectos, 660
catabolia, 658, 659*f*
descubrimiento, 653
endógenos, funciones, 663-665
gastrointestinales, efectos, 661
inflamación, 660
inhibición, 658
lisa, fibra, músculo, 660-661
plaquetas, 660, 664
reumatoide, artritis, 672
riñones, efectos, 661, 664
síntesis, 654*f*, 655
SNC, efectos, 661
terapéuticas, aplicaciones, 665-666
uterinos, efectos, 661, 664
farmacológicas, propiedades, 658-663
inhibición, 657-658
PGD_2, inflamación, 660
receptor(es), TxA_2 (TP), 662-663, 662*c*
TRONOTHANE (clorhidrato de pramoxina), 379
TROPICACYL (tropicamida), 1720*c*
Tropical, pulmonar, eosinofilia, 1076, 1083
Tropicamida, 189, 196
oftalmología, uso, 1720*c*
Tropisetrón, 300*c*, 1000-1003
acción, mecanismo, 1001
farmacocinética, 1001-1003
irritable, colon, síndrome, 999-1000
náuseas/vómitos, 1001-1003, 1002*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1003
Trospio, cloruro, 195-196
Trovafloxacina, retiro del mercado, 1119
TRUSOPT (dorzolamida), 1723
Trypanosoma, 1050-1052
Tuberculina, prueba, 1216
Tuberculosis, 1203-1216
amikacina, 1167, 1203, 1204*c*, 1214
aminosalicílico, ácido, 1203, 1204*c*, 1213
capreomicina, 1203, 1204*c*, 1214
causal, agente, 1203
cicloserina, 1203, 1204*c*, 1213-1214
combinación, terapia, 1203, 1214
estreptomicina, 1165, 1203, 1204*c*, 1210-1211, 1215
etambutol, 1203, 1204*c*, 1210, 1214-1215
etionamida, 1203, 1204*c*, 1212-1213
fármacos, resistencia, 1096-1098, 1214-1215
gatifloxacina, 1203, 1204*c*, 1212
glucocorticoides, 1603-1604
interferón γ, 1212
isoniazida, 1203-1207, 1204*c*, 1214-1215
línea, primera, agentes, 1203, 1204*c*
segunda, agentes, 1203, 1204*c*
linezólido, 1203, 1204*c*, 1212
moxifloxacina, 1203, 1204*c*, 1212
pirazinamida, 1203, 1204*c*, 1211-1212, 1214-1215
quimioprofilaxia, 1216
quimioterapia, 1203-1215, 1204*c*
quinolonas, 1122, 1203, 1204*c*, 1212, 1218
reactivación, infliximab, 1017
rifabutina, 1209
rifampicina, 1203, 1204*c*, 1207-1210, 1214-1215
rifapentina, 1209-1210
VIH/SIDA, 1215-1216
Tubocurarina, 219*f*, 220, 221*f*, 222*c*
acción, mecanismo, 153, 222-223
acetilcolina, liberación, 151
autónomo, sistema, efectos, 226
barbitúricos, 417
decametonio, comparación, 222*c*
farmacocinética, 220, 222*c*, 228
farmacológicas, propiedades, 223-228, 222*c*
histamina, liberación, 226, 632
isómero L, D, comparación, 222
SNC, efectos, 226
terapéuticas, aplicaciones, 229
D-Tubocurarina, acetilcolina, acciones, 186
Tubuloglomerular (TGF), retroalimentación, 739
Tularemia, ciprofloxacina, 1122
estreptomicina, 1164-1165
tetraciclinas, 1177
Tumoral, α, necrosis, factor, convertidora, enzima (TACE), 27
lisis, síndrome, prevención, alopurinol, 708-709
necrosis, factor, 672
TNF-α, 672
corticoesteroides, 1600, 1600*c*
estrógeno, 1547
fiebre, 682
inflamatoria, enteropatía, 1011, 1011*f*, 1016-1017
reactivos, 1419
reumatoide, artritis, 672
TNF-β, 672
TUMS EX, 974*c*
Túnel, enfermedad, 1075
Turner, síndrome, estrogenoterapia, 1554
TYLENOL (acetaminofén), 676*c*
TYLOX (oxicodona), 580*c*

U.K. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), 1637
U.S. nombre adoptado (USAN), 131, 1783
U50, 488, 552*c*
U50, 593, 552*c*
Ubiquinona, 1028
Ubiquitina, hidrolasa-1, Parkinson, enfermedad, 528
UDP-glucuronosiltransferasa (*UGTIA1)*, polimorfismo, 96, 104, 105*c*
uFSH (urofolitropina), 1505
UGT. *Véase* Uridina, difosfato-glucurono-siltransferasas.
UGT2B7, polimorfismo, 105*c*
Úlceras. *Véase* Péptica, ulceropatía.
Ulcerosa, colitis, 1009-1018
ABC, transportadores, 57-58
antibióticos, 1010*c*, 1017-1018
apoyo, terapia, 1018
azatioprina, 1010*c*, 1015-1016
ciclosporina, 1010*c*, 1016
embarazo, terapia, 1018
farmacoterapia, 1009, 1010*c*, 1012-1018
acción, sitios, 1011*f*
glucocorticoides, 1010*c*, 1014-1015, 1609
infliximab, 1010*c*, 1016-1017
inmunosupresores, agentes, 1009, 1010*c*, 1015-1016

Ulcerosa, colitis (*cont.*)
mercaptopurina, 1010*c*, 1015-1016
mesalamina, 1010*c*, 1012-1014
metotrexato, 1010*c*, 1016
patogenia, 1009-1012, 1011*f*
probióticos, 1017-1018
sulfasalazina, 1013, 1114
ULTIVA (remifentanilo), 361, 572
Ultralenta, insulina, 1625*c*, 1626, 1627*c*, 1630
ULTRAM (tramadol), 566
ULTRASE (enzima pancreática), 1006*c*
ULTRAVATE (halobetasol, propionato), 1682*c*
Ultravioleta, radiación, 1679, 1687
protección, solares, pantallas, 1700-1701
terapéuticas, aplicaciones, 1687-1688, 1701
UVA, 1687
filtración, agentes, 1701
psoralenos (PUVA), 1687-1688
UVB, 1687
filtración, agentes, 1701
UNASYN (sulbactam-ampicilina), 1151
Undecilénico, ácido, 1240
Única(o), nefrona, filtración glomerular (SNGFR), 737-739
nucleótido, polimorfismos (SNP), 95, 96*f*
codificadora, región (cSNP), 95, 96*f*
funcionales, estudios, 101-104, 102*c*, 103*f*-104*f*
no codificadoras, regiones, 95-96, 96*f*
predicción, algoritmos, 102-103
proteínicas, estructuras, representación cartográfica (mapeo), 103
vinculadas, enfermedades, 101, 101*f*
Unitaria, anestesia, teoría, 344-345
United States Pharmacopeia (Farmacopea de Estados Unidos), 130, 131, 1783
Convention, Inc., 1783
UNIVASC (moexiprilo), 804
University Group Diabetes Program (UGDP), 1637
Unoprostona, glaucoma, 1722-1723
Uracilo, 1340
Urapidilo, 272
URAT1, transportador, 65
Urea, 747-749, 747*c*
absorción y eliminación, 747*c*, 748
adversos, efectos, 748
contraindicaciones, 748
diálisis, desequilibrio, síndrome, 748
glaucoma, 748-749
hiperqueratósicos, trastornos, 1702
materna, leche, 11
terapéuticas, aplicaciones, 748-749
transportador(es), 777
vasopresina, receptores, 777, 779
UREAPHIL (urea), 747*c*
URECHOLINE (betanecol), 188
Ureidopenicilinas, 1140-1141
Uremia, prurito, 1701
Uretano, 402
Uréter(es), anticolinesterásicos, agentes, 208
autónomo, sistema, regulación, 114*c*
opioides, 562
Uretritis, tratamiento, 1177
UREX (ácido mandélico), 1122
Úrico, ácido, ciclosporina, 1412
etambutol, 1210
excreción, intensifican, agentes, 710-712
gota, 706-707
mercaptopurina, 1348
niveles, mayores (hiperuricemia), tratamiento, 707-710
pirazinamida, 1212
salicilatos, 689
Uricosúricos, agentes, 710-712
Uridina, difosfato(s), neurotransmisores, 336
difosfato-glucuronosiltransferasas, 72, 72*f*, 73, 80-82
acción, sitios, 74-75
anticonvulsivos, fármacos, 509*c*, 511-512, 515
clínica y metabolizados, fármacos utilizados, fracción, 78*f*
Crigler-Najjar, síndrome, 81, 97
expresión, 81-82
Gilbert, síndrome, 81-82, 81*f*-82*f*, 88
UGT, isoformas, 80-81, 80*f*
trifosfato(s), neurotransmisores, 335
Urinaria(s), incontinencia, efedrina, 259
vías, acetilcolina, 185, 186*c*
anticolinesterásicos, agentes, 208
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
eicosanoides, 661
infecciones, ampicilina, 1115, 1140
antisépticos y analgésicos, agentes, 1122-1123
carbenicilina, indanilo, 1140
fenazopiridina, 1123
gentamicina, 1165
metenamina, 1111, 1122-1123
nitrofurantoína, 1123
quinolonas, 1111, 1121
sulfonamidas, 1111, 1115
tetraciclinas, 1177
trimetoprim-sulfametoxazol, 1115, 1117-1118
muscarínico, receptor, agonistas, 185, 186*c*, 187
antagonistas,194
opioides, 562
perturbaciones, sulfonamidas, 1116
prostaglandinas, 661
URISPAS (flavoxato, clorhidrato), 197
Urofolitropina, 1506
Urogenital, atrofia, estrógeno, 1554
Urológica, cirugía, antibióticos, profilaxia, 1107*c*
Uroporfirina, excreción, mayor, 1756, 1756*c*
UROXATRAL (alfuzosina), 270
Ursodesoxicólico, ácido, 1006-1007, 1007*f*
colestático, prurito, 1701
Ursodiol, 1006
Urticaria, antipsicóticos, 481
antitiroideos, fármacos, 1529
crónica, doxepina, 639, 641
etosuximida, 514
histamina, liberación, 632
pigmentosa, cebadas y basófilos, células, proliferación, 632
receptor H_1, antagonistas, 640-641
USP/National Formulary (USP-NF), 1783
Uterino, cuello, estrógeno/progesterona, 1547, 1559
Útero, adrenalina, 246
cininas, 648
eicosanoides, 661, 664-665
estrógeno/progestágenos, 1546-1547, 1546*f*
halotano, 356
histamina, 636
meperidina, 568-569
NSAID, 683*c*, 685-686
opioides, 562
oxitocina, 661, 1507
plaquetario, activador, factor, 667-668
prostaglandinas, 661-662, 665
ritodrina, 253
Uveítis, 1718, 1724

Vaccinia, virus, ribavirina, 1266
Vacuna(s), 1423
mercurial, contenido, 1760
VAGIFEM (estradiol), 1551
Vaginal(es), atrofia, estrogenoterapia, 1554
cáncer, dietilestilbestrol, 1552
infecciones, bacterianas, clindamicina, 1190
micóticas, tratamiento, 1237-1240
sequedad, estrógeno, 1554
VAGISTAT 1 (tioconazol), 1239
Valaciclovir, 1247-1250
adversos, efectos, 1247-1249
farmacocinética, 1247, 1882*c*
oftalmología, uso, 1717*c*, 1718
simple, herpes, virus, 1247, 1249
terapéuticas, aplicaciones, 1249-1250, 1691
Valdecoxib, 679*c*-680*c*, 702-704, 703*f*
adversos, efectos, 704
aspirina, comparación, 679*c*
cardiovascular, riesgo, 684, 687, 703
clínica, aplicación, 703
COX-2, selectividad, 681, 702
farmacocinética, 679*c*-680*c*, 702-704, 1882*c*
farmacológicas, propiedades, 704
gastrointestinales, efectos, 683-684
medicamentosas, interacciones, 703
mercado, retiro, 702, 704
terapéuticas, aplicaciones, 704
Valganciclovir, 1254-1256
adversos, efectos, 1255
antivírica, actividad, 1254

farmacocinética, 1254, 1882*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1255-1256
VALISONE (betametasona, valerato), 1602*c*
VALIUM (diazepam), 360
Valnoctamida, carbamazepina, interacción, 79
Valproico, ácido, 514-516
acción, mecanismo, 505-506, 515
adversos, efectos, 515
convulsiones/epilepsia, 412, 506, 514-516, 522-523
Huntington, enfermedad, 541
farmacocinética(s), 515, 1883*c*
propiedades, 515
farmacológicos, efectos, 514-515
fenilhidantoína, competencia, 509
interacciones, 515
benzodiazepinas, 412
carbamazepina, 79, 513
hígado, microsómicas, enzimas, 509*c*, 515
manía, 485-486, 489-491
terapéuticas, aplicaciones, 515-516
teratogenia, 515, 523-524
tóxicos, efectos, 515
Valrubicina, 1359
Valsartán, 812*f*, 813
adversos, efectos, 814
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 880
farmacocinética, 813, 1883*c*
farmacológicos, efectos, 810
hipertensión, 859-860
terapéuticas, aplicaciones, 813-814
Valsartan, Acute Myocardial Infarction (VALIANT), 813
Heart Failure Trial (Val-HeFT), 880
VALSTAR (valrubicina), 1359
VALTREX (valaciclovir), 1717*c*
Valvulopatía, cardíaca, operaciones, profilaxia, 1137
VAMC Trial (Vasodilation in the Acute Management of CHF), 885-886
VANCERIL (beclometasona), 721, 1602*c*
VANCOCIN (vancomicina), 1194
Vancomicina, 1193-1196
acción, mecanismo, 1195, 1195*f*
adversos, efectos, 1196
aminoglucósido, 1102
antecedentes históricos y origen, 1193
antibacteriana, actividad, 1193
estafilocócicas, infecciones, 1136, 1138, 1195
farmacocinética, 1100, 1194, 1883*c*
hipersensibilidad, 1196
máxima, concentración, 1195
ototoxicidad, 1196
profilácticas, aplicaciones, 1106*c*-1107*c*
resistencia, 1099, 1194
Van, fenotipos, 1194
riñones, menor, eliminación, 120
rojo, hombre, síndrome, 632, 1196
terapéuticas, aplicaciones, 1194
Vanililmandélico, ácido (VMA), 164, 165*f*
VANSIL (oxamniquina), 1087
VANTIN (proxetilo de cefpodoxima), 1145*c*
Vapreótido, 1497, 1497*f*
diarrea, 998
Vardenafilo, adversos, efectos, 830, 1728
impotencia, 665-666, 829-830
metabolismo, 830
nítrico, óxido, donantes, interacción, 123, 829-830
Varicela. *Véase* Varicela-zoster, virus (VZV).
Varicela-zoster, inmunoglobulínico, concentrado, 1423
virus (VZV), 1691
aciclovir, 1249-1250
resistencia, 1247
famciclovir, 1252
foscarnet, 1254
penciclovir, 1252
valaciclovir, 1249-1250
vidarabina, 1246
Varices, hemorragia, prevención, adrenérgico β, receptor, antagonistas, 292
somatostatina y octreótido, 997, 1498
vasopresina, receptor V_1, agonistas, 785, 998
Vascular(es), adherencia, molécula 1 (VCAM-1), inflamación, 671-672
endoprótesis, fármacos, elución, 841
endotelio, crecimiento, factor (VEGF), bevacizumab, 1378
enfermedad, periférica, tratamiento, 841-842
renina-angiotensina, sistema, 800
sistema, eicosanoides, 664
Vasculitis, isoniazida, 1207
leucotrieno, receptor, antagonistas, 724
litio, 488
penicilinas, 1142
Vasculoso, órgano, lámina terminal (OVLT), 774-775
Vasoactivo, intestinal, polipéptido (VIP), 335
gastrointestinal, motilidad, 984
neurotransmisor, 138, 146, 176-177
prolactina, 1499
vasopresina, 775
VASOCLEAR (nafazolina), 1721*c*
VASOCON REGULAR (nafazolina), 1721*c*
Vasoconstricción, adrenalina, 244-245
angiotensina II, 797, 797*f*
hipoxia, 391
opioides, 561
serotonina (5HT), 302, 302*f*
tromboxanos, 660
vasopresina, 779
receptor V_1, agonistas, 785
vasos, grandes, histamina, 635
Vasoconstrictor(es), local, anestesia, 375, 383
Vasodilatación, acetazolamida, 746
acetilcolina, 184-185
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 275-277, 276*f*, 276*c*
calcio, conductos, antagonistas, 835-836
choque. *Véase* Choque.
cininas, 647
general, anestesia, 342
histamina, 635
nítrico, óxido, 395-396
orgánicos, nitratos, 826-827
plaquetario, activador, factor, 667
prostaglandinas, 658-660
raquianestesia, 382
serotonina (5-HT), 302, 302*f*
vasopresina, 771
Vasodilatador(es). *Véanse agentes específicos*.
congestiva, cardíaca, insuficiencia, 873, 874*c*, 877
hipertensión, 846*c*, 860-865
parenterales, congestiva, insuficiencia cardíaca, 884-886
senil, demencia, 430
Vasomotores, síntomas, menopausia, tratamiento, 1553-1554
Vasopeptidasa, inhibidores, congestiva, insuficiencia cardíaca, 886
Vasopresina, 771-787, 772*c*, 1489-1490
acción(es), riñones, 777-7779, 778*f*
sitios, 771-772
ACTH, regulación, 780, 1591-1592
agua, homeostasia, 771, 777-779, 778*f*
anatómicos, mecanismos, 772-773
carbamazepina, 521
cardiovasculares, efectos, 779
ciclofosfamida, 775, 1327
diabetes insípida, 783-784
enfermedades que afectan al sistema, 783-785
etanol, 596
extrarrenales, acciones, 779-780
farmacología, 775-780
fenilhidantoína, 510
fisiología, 772-775
hepáticos, porta, osmorreceptores, 774-775
hídrica, retención, estados, 784-785
hipertensión, 775, 775*f*
hipotensión, 775, 775*f*
inapropiada, secreción, 784
inhibición, 775
lisa, fibra, músculo, 779-780
litio, 486, 775, 779, 784, 786
neurotransmisor, 325*c*, 335, 771-772, 779-780
opioides, 559
orina, osmolalidad, 774, 774*f*
plaquetas, 780
plasmática, osmolalidad, 771, 774-775, 774*f*-775*f*
receptor(es), 325*c*, 775-778
agonista(s), 325*c*, 772*c*, 780, 785-787
adversos, efectos, 786-787

Vasopresina (*cont.*)
contraindicaciones, 786-787
farmacocinética, 786
futura, orientación, 786
medicamentosas, interacciones, 786-787
no péptidos, 772*c*, 780, 787
péptidos, 772*c*, 780, 785-787
terapéuticas, aplicaciones, 785-786
tóxicos, efectos, 786-787
V_1, 772*c*, 780, 785-787
V_2, 772*c*, 780, 785-787
antagonista(s), 325*c*, 780-783, 781*c*-782*c*, 787
no péptidos, 781*c*-782*c*, 787
péptidos, 780-783, 781*c*
terapéuticas, aplicaciones, 787
V_{1a}, 780-782, 781*c*, 787
V_{1a}/V_2, 780, 782*c*
V_{1b}, 780-782, 781*c*, 787
V_2, 780-782, 781*c*-782*c*, 787
hídrica, retención, estados, 784-785
calcio, movilizadores, 776
efector, acoplamiento, 325*c*, 776-778, 776*f*-777*f*
V_1, efector, acoplamiento, 776-777, 776*f*
riñones, acciones, 778-779
terapéutico, objetivo, 785
V_2, 775-776
efector, acoplamiento, 777-778, 777*f*
mutaciones, diabetes insípida, 783
renales, acciones, 778-779
terapéutico, objetivo, 785-786
V_{1a}, 772*c*, 775-776, 780
V_{1b} (V_3), 772*c*, 775-776, 780
regulación, 774-775, 775*f*, 779
sanguínea, coagulación, 780, 786
similares, péptidos, 771, 772*c*, 780
síntesis, 773, 773*f*
SNC, fuera, 773-774
SNC, efectos, 779-780
tópica, aplicación, 7
urea/urea, transportadores, 777, 779
vincristina, 775, 784, 1352
Vasostatina-1, 159
VASOTEC (enalaprilo), presentaciones, 803
Vasotocina, 335, 772*c*
Vectorial, transporte, 47-48, 48*f*, 58
Vecuronio, 220, 222*c*
autónomo, sistema, efectos, 226
farmacocinética, 222*c*, 228, 1884*c*
farmacológicas, propiedades, 222*c*
histamina, liberación, 226
VEETIDS (penicilina V), 1133
Vegetativo, nervioso, sistema. *Véase* Autónomo, nervioso, sistema.
Vejiga, acetilcolina, 185, 186*c*
adrenalina, 246
anticolinesterásicos, agentes, 208
autónomo, sistema, regulación, 144*c*
cáncer, BCG, 1422
cisplatino, 1334
gemcitabina, 1346
mitomicina, 1363
valrubicina, 1359
vinblastina, 1351
enfermedades, muscarínico, receptor, agonistas, 188
antagonistas, 196
hiperactivos, muscarínico, receptor, antagonistas, 196
irrigación, anfotericina B, 1228
neomicina-polimixina, 1167-1168
muscarínico, receptor, agonistas, 185, 186*c*, 187
antagonistas, 194
opioides, 562
VELBAN (vinblastina), 1351
VELCADE (bortezomib), 1372
Vellosas, células, leucemia (tricoleucemia), cladribina, 1349
pentostatina, 1349
Venlafaxina, 435*c*
CYP, interacciones, 445*c*, 449
farmacocinética, 444-446, 445*c*, 1884*c*
física, dependencia, 447
medicamentosas, interacciones, 449
antipsicóticos, 481
potencia, receptores, 440*c*
transportadores, 438*c*
Venooclusiva, enfermedad (VOD), busulfán, 1330
Ventilación/riego (V/Q), disparidad, 388-390
VENTOLIN (albuterol), 720
Ventral, estriado, opioides, recompensa inducida, 559
Ventricular, fibrilación, 904-908, 905*c*, 908*c*
llenado, congestiva, insuficiencia cardíaca, 870-871, 870*f*
relajación, calcio, conductos, antagonistas, 836
salida, flujo, restricción, congestiva, insuficiencia cardíaca, 884, 884*f*
taquicardia, etanol, 595
mecanismo, 907*c*
polimórfica, 123
largo, QT, intervalo. *Véase* Ventricular, taquicardia, polimórfica.
reentrada, 904-906, 906*f*
tratamiento, 907*c*
VEPESID (etopósido), 1360
Verapamilo, 832, 834*c*
adversos, efectos, 836-837, 857-858, 914
angina, 837
adrenérgico β, receptor, antagonistas, 837, 839
nitratos, 841
cardíacas, arritmias, acción, mecanismo, 908, 914
dosis, 919*c*
electrofisiológicas, acciones, 912*c*
cardiovasculares, efectos, 834-936, 834*c*
contraindicaciones, 836-837
diarrea, 998
farmacocinética, 836, 919*c*, 1884*c*-1885*c*
glucoproteína P, inhibición, 122
hemodinámicos, efectos, 835-836
hipertensión, 857-858
hipertrófica, miocardiopatía, 838
interacciones, biliares, ácidos, secuestrantes, 955
CYP, inductores, 121
glucoproteína P, sustratos, 858
loperamida, 571
intravenosa, vía, 836
migraña, profilaxia, 838
miocardio, infarto, 837-838
oral, vía, 836
terapéuticas, aplicaciones, 837-838
uso, frecuencia/dependencia, 835
Veratridina, acción, mecanismo, 225*f*
Verde, enfermedad, 1442-1443
VERELAN (verapamilo), 914
Verme(s). *Véanse infecciones específicas*.
VERMOX (mebendazol), 1074
VERSED (midazolam), 360
Verteporfina, 1729-1730
Vértigo, histamínico, receptor H_1, antagonistas, 641
Vesamicol, 150, 151f, 170
Vesical, atonía, anticolinesterásicos, agentes, 211-212
Vesícula, membrana, proteínas, vinculadas (VAMP), 147, 151*f*
Vesicular(es), cálculos, biliares, ácidos, base, terapia, 1007
fíbrico, ácido, derivados, 958
monoamínico, transportador, 161
Vesiculina, 150
Vesnarinona, congestiva, insuficiencia cardíaca, 892
Vestibulares, tóxicos, efectos, aminoglucósidos, 1162-1163
tetraciclinas, 1178
Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT), 877, 879, 881
VIADUR (leuprolida), 1502*c*
VIAGRA (sildenafilo), 829-830
Viajeros, diarrea, loperamida, 996
quinolonas, 1121
VIBRAMYCIN (doxiciclina), 1025*c*, 1176
VICODIN (hidrocodona), 580*c*
Vidarabina, 1246
oftalmología, aplicación, 1717*c*
VIDEX (didanosina), 1276*c*
Vif, inhibidores, 1309*c*
Vigabatrina, convulsiones, lactantes y escolares, 523
VIGAMOX (moxifloxacina), 1716*c*
Vigilancia, distribución comercial, después, 133-135, 134*f*
VIGOR, estudio, 684

VIH. *Véase* Humana, inmunodeficiencia, virus (VIH), infección.
lipodistrofia, 1279-1280, 1287, 1640
proteasa, inhibidores. *Véase* Proteasa(s), inhibidor(es).
Viloxazina, potencia, transportadores, 438*c*
Vinagre, química, inactivación, 1749
Vinblastina, 1350-1352
absorción, distribución y excreción, 1351
acción, mecanismo, 1350
citotóxicas, acciones, 1351
dermatología, aplicaciones, 1696
extravasación, 1351
resistencia, 1350-1351
terapéuticas, aplicaciones, 1351
vasopresina, secreción, 784
Vinca, alcaloide(s), 1350-1354
absorción, distribución y excreción, 1351
acción, mecanismo, 1350
antineoplásica, quimioterapia, 1318*c*
citotóxicas, acciones, 1351
mielosupresión, 1351
nervioso, sistema, efectos tóxicos, 1351
resistencia, 1350
transporte, 56
vasopresina, secreción, 784
Vinca rosea, 1350
VINCASAR PFS (vincristina), 1351-1352
Vincristina, 1351-1352
citotóxicas, acciones, 1351
estreñimiento, 993
farmacocinética, 1351, 1885*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1351-1352
tóxicos, efectos, 1351, 1352
vasopresina, 775, 784, 1352
Vindesina, 1350
L-5-Vinil-tiooxazolidona, 1527
Vinleurosina, 1350
Vinorelbina, 1352
farmacocinética, 1885*c*
Vinrosidina, historia, 1350
VIOKASE (enzima pancreática), 1006*c*
VIOXX (rofecoxib), 704-705
VIRA-A (vidarabina), 1717*c*
VIRACEPT (nelfinavir), 1276*c*
Viramidina, 1267*c*
VIRAMUNE (nevirapina), 1276*c*
VIREAD (tenofovir), 1276*c*
Vírica, carga, VIH, infección, 1275
fusión, inhibidores, 1096
Víricos, enzimas, inhibidores, 1096
Virilización, 1577, 1582
VIROPTIC (trifluridina), 1717*c*
Virus, 1243-1244
DNA, 1243, 1245*f*
réplica, 1243, 1254*f*
etapas, 1244*c*
terapéuticos, objetivos, 1244*c*
RNA, 1243, 1245*f*
tratamiento, 1243-1268. *Véanse también agentes y virus específicos*.
clínico, estudio, fase, 1267-1268, 1267*c*
combinación, terapia, 1268
Visceral(es), aferentes, fibras, 137-138
hiperalgesia, 999
larva migratoria, 1075
leishmaniosis, 1052
nervioso, sistema. *Véase* Autónomo, nervioso, sistema.
Viscoelásticas, sustancias, 1726
VISICOL (fosfato, sales), 992
VISINE MOISTURIZING (tetrahidrozolina), 1721*c*
VISKEN (pindolol), 278
VISTARIL (hidroxizina), 638*c*
VISTIDE (cidofovir), 1717*c*
Visual, ciclo, 1731-1733, 1733*f*-1734*f*
retina, 1731-1733
VISUDYNE (verteporfina), 1729-1730
Vitamina(s), A, 1683, 1686-1687
acción, mecanismo, 1734
epiteliales, estructuras, 1733-1734
etanol, 598
farmacológicas, acciones, 1731-1732
fisiológicas, funciones, 1731-1732
historia, 1730
oftalmología, efectos/usos, 1730-1734
químicas, propiedades, 1730-1731
visual, ciclo, 1732-1733, 1733*f*
B_1 (tiamina),
altretamina, 1329
isoniazida, toxicidad, 1102, 1206-1207
oftálmicos, efectos, 1731*c*
B_6 (piridoxina), altretamina, 1329
deficiencia, 1451-1452
hipoglucemiantes, efectos, 1634*c*
isoniazida, tóxicos, efectos, 1102, 1206-1207
oftálmicos, efectos, 1731*c*
B_{12}, 1452-1458, 1454*f*
absorción, distribución y eliminación, 1454-1455, 1455*f*
deficiencia, 1455-1456
fólico, ácido, relación, 1452-1454, 1453*f*
metabolismo, importancia, 1452-1454, 1453*f*, 1454
naturaleza, orígenes, 1454
necesarias, diarias, cantidades, 1454-1455
oftálmicos, efectos, 1731*c*
suplementación, 1456-1458
inflamatoria, enteropatía, 1018
terapéuticas, aplicaciones, 1458
C, hierro, absorción, 1448
ojos, efectos, 1731*c*, 1734
D, 1652-1656, 1653*f*
absorción, distribución y excreción, 1654
acción, mecanismo, 1655-1656
adversos, efectos, 1666
calcio, transporte, 1648
D_2, 1652
D_3, 1653
deficiencia, 1652-1654, 1661-1662
etanol, 598
exceso, hipercalcemia, 1660
fenilhidantoína, 510
fenobarbital, 511
fisiológicas, acciones, 1655-1656
formas y preparados, 1663-1664, 1664*f*
frecuencia, 1652
hidroxilación, 1654-1655, 1655*f*
hipoparatiroidismo, 1665-1666
hueso, metabolismo, 1652-1656
movilización, 1656
humanos, necesarias, cantidades, 1652-1654
metabólica, activación, 1654-1655
nutricional, origen, raquitismo, 1665
osteomalacia, 1665
osteoporosis, 1672
plomo, intoxicación, 1757
receptor(es), 29
polimorfismo, 106*c*
renal, osteodistrofia, 1665
terapéuticas, aplicaciones, 1663-1666
tóxicos, efectos, 1661, 1666
trastornos (hipovitaminosis), 1661-1662
unidades, 1652-1654
D_2/D_3, 1653*f*
E, antraciclina, tóxicos, efectos, 1358
etanol, efectos, 598
ojos, efectos, 1731*c*, 1734
etanol, 954, 597-598
K, 1484
absorción, 1485
antagonistas, 1476-1477
anticonvulsivos, fármacos, 510-511, 523-524
biotransformación y excreción, 1485
ciclo, 1476, 1477*f*
coagulación, 1484-1486
deficiencia, 1485-1486
síntomas, 1485
farmacológicas, acciones, 1484-1485
fisiológicas, funciones, 1484-1485
frecuencia, 1484
humanos, necesarias, cantidades, 1485
inadecuada(o), ingreso, 1485-1486
utilización, 1486
ojos, efectos, 1731*c*
terapéuticas, aplicaciones, 1485-1486
tóxicos, efectos, 1485
warfarina, tóxicos, efectos, 1478
oftálmicos, efectos/aplicaciones, 1730-1734
yodo, 1532*c*
Vitiligo, PUVA, 1688
VITRASERT (ganciclovir), 1255, 1717*c*
VITRAVENE (fomivirsen), 1717*c*
Vítreo, humor, 1710*f*, 1712
sustitutivos, 1726-1728, 1727*c*
VIVACTIL (protriptilina), 434*c*

VIVELLE (estradiol), 1551
VLDL. *Véase* Muy baja densidad, lipoproteína.
Voltaje, dependen, conductos iónicos, 321, 322*f*. *Véanse también conductos específicos*.
VOLTARIN (diclofenaco), 677*c*, 1725
VOLTARIN-XR (diclofenaco), 698
VOLTAROL (diclofenaco), 698
Vómito, 1000-1005, 1007
  antipsicóticos, 484
  benzodiazepinas, 1004
  cornezuelo, alcaloides, 310
  dopamínico, receptor, antagonistas, 1002*c*, 1003
  dronabinol, 1003
  estrogenoterapia, 1553
  etomidato, 351
  general, anestesia, 343
  glucocorticoides, 343, 1004
  inducido, intoxicación, casos, 1746-1748
  levodopa, 534
  metoclopramida, 343, 986
  miltefosina, 1061
  muscarínico, receptor, antagonistas, 1002*c*, 1004
  neurotransmisión, 1000-1001, 1001*f*
  nicotina, 251
  nifurtimox/benznidazol, 1062
  opioides, 557, 560-561, 571
  prometazina, 641, 1004
  quimioterápicos, inducidos, regímenes, 1001, 1003*c*
  receptor H_1, antagonistas, 1002*c*, 1003-1004
  salicilatos, 692
  serotonínico, receptor, antagonistas, 311, 334, 343, 561, 1001-1003, 1002*c*
  sulfonamidas, 1116
  suramina, 1069
  sustancia P, receptor, antagonistas, 1004
von Hippel-Lindau (VHL), proteína, 1435
von Willebrand, enfermedad, desmopresina, 786
  factor, 1468*f*, 1469
    vasopresina, 780, 786
Voriconazol, 1234-1235
  anfotericina B, comparación, 1234
  dosis, 1234-1235
  farmacocinética, 1234, 1886*c*
  medicamentosas, interacciones, 1234
  terapéuticas, aplicaciones, 1234
  teratogenia, 1234
Vorozol, antiestrogénica, actividad, 1558
VP-Glucopéptido, 773, 773*f*
VP-Neurofisina, 773, 773*f*
VPA-985, 781*c*, 787
vpr, gen, VIH, infecciones, 1274
Vulva, atrofia, estrogenoterapia, 1553
VUMON (tenipósido), 1360
VYTORIN (simvastatina-ezetimibe), 953

Waldeström, macroglobulinemia, cladribina, 1349
  clorambucilo, 1328-1329
  fludarabina, 1348
Warfarina, 1475-1479, 1476*f*
  absorción, 1477
  acción, mecanismo, 1476-1477
  biotransformación y eliminación, 1477
  clínica, aplicación, 1479-1480
  dosis, 1477
  farmacocinética, 1477, 1886*c*
  farmacogenética, 105*c*, 107, 125
  hemorragia, 1478
  medicamentosas, interacciones, 1477-1478
    alopurinol, 709
    antibióticos, 123, 1478
    antidepresores, 446
    aprepitán, 1004
    biliar, ácido, secuestrantes, 955
    citocromo P450, enzima, inductores, 121, 1477
      inhibidores, 122, 1477-1478
    COX-2, inhibidores, 703
    disulfiram, 603
    estatinas, 951
    etanol, 593
    indometacina, 695
    leucotrieno(s), receptor, antagonistas, 724
      síntesis, inhibidores, 724
    metronidazol, 1060
    no esteroideos, antiinflamatorios, 123
    NSAID, 123, 685-686
    propiónico, ácido, derivados, 699
    protones, bomba, inhibidores, 971
    rifampicina, 1209
    valdecoxib, 704
  normalizada, internacional, razón (INR), 1477, 1479-1480
  piel, necrosis, 1478-1479
  plasmáticas, proteínas, unión, 8
  resistencia, 1478
  sensibilidad, 1478
  teratogenia, 1478
  tóxicos, efectos, 1478-1479
  vitamina K, 1476-1477, 1477*f*
WAY 100135, 300*c*
Wegener, granulomatosis, trimetoprim-sulfametoxazol, 1118
WELCHOL (colesevelam), 955
WELLBUTRIN (bupropión), 436*c*
Wernicke, encefalopatía, 594, 598
WESTCORT (valerato de hidrocortisona), 1682*c*
Whipple, enfermedad, trimetoprim-sulfametoxazol, 1118
Whitfield, pomada, 1240
Wilms, tumor, dactinomicina, 1357
Wilson, enfermedad, 1771, 1772
WIN64338, 649

WINRHO SDF (concentrado inmunoglobulínico Rho[D]), 1424*c*
WINSTROL (estanozolol), 1578*f*
Wolbachia, 1085
Wolff-Chaikoff, efecto, 1531
Wolff-Parkinson-White, síndrome, 904, 906*f*
  mecanismo, 907*c*
  medicamentos, acción, mecanismos, 908
  tratamiento, 907*c*
Women's Health Initiative, 1554, 1672
WOSCOPS, estudio, 941*c*
WR-2721, 1325
Wuchereria bancrofti, 1076. *Véase también* Linfática, filariasis (LF).
WYAMINE SULFATE (mefentermina), 254
WYCILLIN (penicilina G procaínica), 1133
WYTENSIN (guanabenz), 854

XALATAN (latanoprost), 1722
Xamoterol, congestiva, insuficiencia cardíaca, 289
XANAX (alprazolam), 410*c*
Xantina, oxidasa, inhibición, alopurinol, 708-709
  mercaptopurinas, metabolismo, 1015*f*, 1016, 1347-1348
XEFO (lornoxicam), 701
XELODA (capecitabina), 1343
Xenobiótico(s), exportación/metabolismo, 71-72
    ABC, transportadores, 53-54
    OAT, transportadores, 63
    OCT, transportadores, 60
  fármacos, 71-72
  metabolizantes, enzimas, 71-72, 73*c*
Xenón, 344*c*, 346, 360
Xeroftalmía, 1734
Xerosis, 1734
Xerostomía, muscarínico, receptor, agonistas, 188
XIGRIS (drotrecogin alfa), 1475
Xilometazolina, 260, 260*f*
Ximelagatrán, 1480
XOLAIR (omalizumab), 725
XOPENEX (albuterol), 720
XYLOCAINE (lidocaína), 377

YENTREVE (duloxetina), 196
YM 087, 782*c*, 787
YM 471, 782*c*
YOCON (yohimbina), 271
Yodación, 1513*f*, 1514
Yodhídrico, ácido, jarabe, 1532*c*
Yodismo, 1532-1533
Yodo, alimentos, ingreso, 1519, 1519*c*
  antitiroideo, agente, 1526, 1526*c*, 1531-1533
  contienen, fármacos, 1531, 1532*c*
  deficiencia, 1511, 1519, 1521, 1523

fuerte, solución (concentrada), 1532
radiactivo, 1533-1535
antitiroideo, agente, 1526, 1526*c*, 1529-1530, 1533-1535
captación, tirotoxicosis, 1522
diagnóstico, aplicaciones, 1535
dosis, 1533
protección, yoduros, 1532
terapéuticas, aplicaciones, 1533
teratogenia, 1534
tiroides, cáncer, 1534-1535
suplementación, 1519
tintura, 1532*c*
tiroides, función, 1519, 1531, 1532*c*
tirotoxicosis, captación, 1522
Yodo-123, 1533
Yodo-131, 1380, 1533-1535
Yodoclorohidroxiquina, 1532*c*
Yodoformo, gasa, 1532*c*
Yodopovidona, 1532*c*
Yodoquinol, amibiasis, 1050, 1056
yodo, contenido, 1532*c*
Yodotironina, hormonas, 1511
Yodotirosina, 1512*f*
YODOXIN (yodoquinol), 1056
Yoduros, 1531-1533
acción, mecanismo, 1531
hipersensibilidad/intoxicación, 1532-1533
hipertiroidismo, 1531-1533
oxidación, 1513*f*, 1514
preparados, 1532
radiactivo, yodo, protección, 1532
terapéuticas, aplicaciones, 1532
tiroidea, hormona, captación y síntesis, 1513-1514, 1513*f*
Wolf-Chaikoff, efecto, 1531
Yohexol, 1532*c*
Yohimbina, 266*f*, 271
acción, mecanismo, 174
clonidina, 255
receptor, selectividad, 264, 271
terapéuticas, aplicaciones, 271
Yuxtaglomerulares, células, renina, secreción, 791-793
Yuzpe, anticonceptivo, método, 1565

ZADITOR (cetotifén), 641
Zafirlukast, 672, 722-725
acción, mecanismo, 658
asma, 658, 722-725
farmacocinética, 723
metabolismo, 723
tóxicos, efectos, 724
Zalcitabina, 1276*c*, 1280, 1281*f*, 1287, 1288
acción, mecanismo, 1287
adversos, efectos, 1288
antivírica, actividad, 1280, 1287
farmacocinética, 1280, 1282*c*, 1287-1288
fosforilación, 1283*f*, 1287
medicamentosas, interacciones, 1288
ganciclovir, 1255
lamivudina, 1288, 1289
resistencia, 1287
terapéuticas, aplicaciones, 1288
tóxicos, efectos, 1280, 1288
VIH, infección, 1287-1288
Zaldarida, maleato, diarrea, 998
Zaleplón, 412-413
farmacocinética, 412-413, 1886*c*
historia, 402
insomnio, 412-413, 424
ZANAFLEX (tizanidina), 257
Zanamivir, 1259-1260
absorción, distribución y eliminación, 1259-1260
acción, mecanismo, 1259
adversos, efectos, 1260
antivírica, actividad, 1259
farmacológicas, características, 1257*c*
influenza, 1259-1260
resistencia, 1259
terapéuticas, aplicaciones, 1260
ZANOSAR (estreptozocina), 1331
ZANTAC (famotidina), 971
ZARONTIN (etosuximida), 513
ZAROXOLYN (metolazona), 754*c*
ZEBETA (bisoprolol), 286, 883
ZEGERID (omeprazol), 969
ZELNORM (maleato de tegaserod), 987
ZEMURON (rocuronio), 222*c*
ZENAPAX (daclizumab), 1418
ZENTEL (albendazol), 1074
ZERIT (estavudina), preparados, 1276*c*
ZESTRIL (lisinoprilo), 803
ZETIA (ezetimibe), 960
ZEVALIN (ibritumomab tiuxetan), 1375
ZIAGEN (abacavir), 1276*c*
Zidovudina, 1276*c*, 1280, 1281*f*, 1283, 1284-1285
acción, mecanismo, 1283-1284
adversos, efectos, 1284
anemia, tratamiento, 1438
antivírica, actividad, 1283
combinación, terapia, 1284, 1290
farmacocinética, 1280, 1282*c*, 1284, 1887*c*
fosforilación, 1283, 1283*f*
medicamentosas, interacciones, 1284
aciclovir, 1249
cidofovir, 1251
ganciclovir, 1255
ribavirina, 1266
neutropenia, tratamiento, 1440
precauciones, 1284
resistencia, 1280, 1283-1284
terapéuticas, aplicaciones, 1284-1285
tóxicos, efectos, 1280, 1284
uso, principios, 1276-1277
VIH, infección, 1283-1285
profilaxia, 1284-1285
Zileutón, 722-725
acción, mecanismo, 656*f*, 658
mercado, retiro, 658
Zimelidina, 432, 438*c*
ZINACEF (cefuroxima), 1144*c*
Zinc, insulinas, contenido, 1625-1627, 1626*c*-1627*c*
oftálmicos, efectos, 1731*c*, 1734
óxido, 1700
undecilenato, 1240
Zinc-protoporfirina, plumbismo, 1757
ZINECARD (dexrazoxano), 1358
Ziprasidona, 461, 466, 466*c*, 467
acción, mecanismo, 467
adversos, efectos, 466*c*, 482
bipolar, trastorno, 490
cardiovasculares, efectos, 474, 477
convulsiones, umbral, 469
dosis y presentaciones, 466*c*, 483
endocrinos, efectos, 473
farmacocinética, 475*c*, 476, 1887*c*
manía, 490
nervioso, sistema, efectos, 477, 479-480
Parkinson, enfermedad, 484
ponderal, incremento, 480
receptor, acciones, 470, 472*c*, 473
terapéuticas, aplicaciones, 481-484
ZITHROMAX (azitromicina), 1185
ZOCOR (simvastatina), 952
Zofenoprilo, cardiopatías, 806*c*
ZOFRAN (ondansetrón), 1000
ZOLADEX (goserrelina), 1387, 1502*c*
Zoledronato, 1373, 1667, 1667*f*, 1668
hipercalcemia, 1663, 1668
Paget, enfermedad, 1673
terapéuticas, aplicaciones, 1668
Zollinger-Ellison, síndrome, 980
protones, bomba, inhibidores, 969, 971
Zolmitriptán, 306-308, 307*f*
farmacológicas, propiedades, 307
migraña, 305-306, 308
ZOLOFT (sertralina), 435*c*
Zolpidem, 412-413
adversos, efectos, 412
farmacocinética, 408, 412, 413, 1887*c*
insomnio, 412-413, 424
ZOMETA (zoledronato), 1373
ZOMIG (zolmitriptán), 306
ZONALON (doxepina), 1689
ZONEGRAN (zonisamida), 520-521
Zonisamida, 520-521
acción, mecanismo, 505, 520
convulsiones/epilepsia, 505, 520-521
farmacocinética, 521, 1888*c*
farmacológicos, efectos, 520, 521
interacciones, 521
hígado, microsómicas, enzimas, 509*c*
manía, 490, 492
terapéuticas, aplicaciones, 521
Zónulas (oculares), 1711
Zopiclona, 408, 412, 424
ZOSTRIX (capsaicina), 1703
ZOSYN (piperacilina-tazobactam), 1140
Zotepina, 462, 472*c*
ZOVIRAX (aciclovir), 1717*c*
ZYBAN (bupropión), 617
ZYFLO (zileutón), 722
ZYLOPRIM (alopurinol), 709
ZYMAR (gatifloxacina), 1716*c*
ZYPREXA (olanzapina), 313, 465*c*
ZYRTEC (cetirizina), 638*c*
ZYVOX (linezólido), 432, 1191